

·综述·

¹⁸F-FDG PET/CT 评估转移性肾癌靶向治疗疗效及预后的应用

周春燕 段东

重庆医科大学附属第一医院核医学科 400016

通信作者: 段东, Email: duandong26@163.com

【摘要】 转移性肾癌(mRCC)对放疗和化疗均不敏感,患者预后差。随着分子靶向治疗的发展,舒尼替尼和索拉非尼等多种靶向药物极大地改善了mRCC的预后,但靶向治疗对部分患者的疗效不佳,靶向药物还可能引起相关的不良反应。因此,早期无创性评估肿瘤对靶向药物的反应,从而为患者选择最佳治疗方案尤为重要。然而国内外的研究者至今尚未找到理想的生物标志物。作为一种功能影像,PET/CT在许多肿瘤中的临床价值已被认可,近年来其在mRCC中的应用也逐渐增多。笔者就PET/CT在评估mRCC靶向治疗疗效及预后中的价值及局限性作一综述。

【关键词】 转移性肾癌; 氟脱氧葡萄糖 F18; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 疗效; 预后

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201903023-00030](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201903023-00030)

Application of ¹⁸F-FDG PET/CT in evaluating the efficacy and prognosis of targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma

Zhou Chunyan, Duan Dong

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Duan Dong, Email: duandong26@163.com

【Abstract】 Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) is insensitive to both radiotherapy and chemotherapy; hence, the prognosis of patients with mRCC is poor. With the development of molecular targeted therapy, various targeted drugs, such as sunitinib and sorafenib, have greatly improved the prognosis of mRCC. However, targeted therapy is not effective for some patients, and targeted drugs may also cause related adverse reactions. Therefore, early non-invasive assessment of tumor response to targeted drugs is particularly important to allow patients and physicians to decide on the best course of treatment. However, researchers worldwide have not yet found an ideal biomarker for mRCC. As a functional imaging technology, the clinical value of PET/CT has been recognized in diagnosing numerous tumors. In recent years, the application of PET/CT in mRCC has gradually increased. This review focuses on the application of PET/CT in patients with mRCC. In particular, this review discusses the value and limitations of the application of PET/CT in evaluating targeted treatment response and prognosis.

【Key words】 Metastatic renal cell carcinoma; Fluorodeoxyglucose F18; Positron emission tomography; Tomography, X-ray computer; Treatment response; Prognosis

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201903023-00030](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201903023-00030)

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是肾脏最常见的恶性肿瘤,占全部恶性肿瘤的3%~5%。

在美国,RCC分别位居男性和女性恶性肿瘤的第6位和第10位,估计到2020年新增病例73 750

例, 病死病例 14 830 例^[1]。RCC 早期易经血源性传播, 高达 17% 的患者在确诊时存在远处转移^[2]。转移性肾癌(metastatic renal cell carcinoma, mRCC) 无手术指征, 主要以保守治疗为主, 约 35% 的 mRCC 患者或局部手术治疗后复发的患者通常需要全身治疗^[3]。但 mRCC 对放疗和化疗均不敏感, 患者预后差, 中位生存时间仅为 12 个月左右^[4]。近年来随着对 RCC 发病机制的了解愈发深入, 多种靶向低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF) 信号通路的药物已被研发并应用于临床^[3]。目前用于 mRCC 的药物主要分为两类: 血管内皮生长因子抑制剂(抑制 HIF 下游基因功能) 和 mTOR 抑制剂(抑制 HIF 翻译)^[5]。前者包括舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、帕唑帕尼、卡博替尼和乐伐替尼; 后者包括替西罗莫司和依维莫司(everolimus, EVL)。有研究报道, 靶向药物明显延长了 mRCC 患者的无进展生存期(progression-free-survival, PFS) 和总生存期(overall survival, OS)^[6-7]。

美国食品和药物管理局已批准了 11 种治疗 mRCC 的一线 and 二线靶向药物^[3]。在有多种靶向治疗方案可供选择的情况下, 如何在疾病的自然病程中为每位患者选择最佳治疗方法是目前该领域面临的一个巨大挑战, 因此需要寻找有效的生物标志物, 准确和客观地评估靶向药物疗效并预测不良反应, 这对于避免无效治疗、提高患者的生存质量也是至关重要的。

1 常用的疗效评价标准

1.1 实体肿瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumours, RECIST)

对靶向治疗反应的评估一般是基于 RECIST 标准^[8], 该标准以肿瘤的最大径作为肿瘤负荷的指标。RECIST 标准包括 4 类反应: ①完全缓解(complete response, CR), 定义为所有靶病灶消失, 且无新发病灶; ②部分缓解(partial response, PR), 定义为所有靶病灶最大径之和减少 $\geq 30\%$; ③疾病进展(progressive disease, PD), 定义为所有靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$ 和(或)出现新病灶, 和(或)非靶病灶明确进展; ④当最大径之和的变化不符合部分反应或进展性疾病时, 称为疾病稳定(stable disease, SD)。RECIST 1.1 版标准^[9]针对引起广泛争议及模糊不清的内容进行了修改, 具有

简单、最优化、标准化等特点。然而, RECIST 标准及 RECIST 1.1 版标准都依赖于病变大小的变化来评估患者对治疗的反应。实际上, 一些接受酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治疗的 RCC 患者的肿瘤体积并未缩小, 而是进入长期休眠, 在此期间不会有肿瘤体积增大或新的转移^[10]。有时因疗效较佳, 肿瘤内部发生液化和坏死, 而肿瘤外部形态变化不明显^[11]。有研究报道, TKIs(如舒尼替尼、索拉非尼和阿西替尼) 治疗可导致 RCC 肿瘤组织早期和广泛坏死^[12-14]。然而, RECIST 标准并未考虑到治疗引起肿瘤组织坏死的情况, 此时病灶的体积常保持不变甚至增大, 根据 RECIST 标准评估的治疗反应率很低, 甚至表现为假阳性 PD, 但 OS 却延长。若仅依据肿瘤的外部形态和大小的改变, RECIST 标准则易误判为 SD 或者 PD, 所以 RECIST 标准可能会低估靶向药物的客观有效率, 从而低估了其疗效, 导致灵敏度不高。甚至在 II 期临床试验时, 一些可能带来临床获益、值得进一步研究的靶向药物因为 RECIST 标准低估了其疗效, 而不能进入 III 期临床试验, 错过了可能有效的药物使用^[15]。

1.2 Choi 标准^[16]

Choi 标准由 Choi 等^[16]于 2007 年提出, 最初被应用于预测伊马替尼对胃肠道间质瘤的疗效, 已被证实其较 RECIST 1.1 版标准更加灵敏和准确。Choi 标准包括: ①CR, 被定义为靶病灶全部消失、无新发病灶; ②PR, 被定义为肿瘤最大径缩小 $\geq 10\%$, 或肿瘤密度值减少 $\geq 15\%$; ③PD, 被定义为肿瘤最大径增加 $\geq 10\%$ 且密度变化不符合 PR 标准, 或出现新发病灶, 或新出现瘤内结节或瘤内结节体积增大; ④当肿瘤直径和密度变化均不符合 CR、PR、PD 标准时, 被称为 SD。当抗血管生成药物使肿瘤发生坏死或囊变时, 肿瘤密度改变较大, 大小改变更早、更明显, Choi 标准将肿瘤大小和密度的变化相结合, 较 RECIST 标准能更加准确和及时地评估靶向药物对肿瘤的治疗疗效。Schmidt 等^[17]的研究结果也证实了 Choi 标准较 RECIST 标准可以更好地预测 mRCC 抗血管生成的疗效, 从而决定是否继续抗血管生成治疗。尽管 Choi 标准可以很容易地应用于常规标准化对比增强 CT 扫描, 但是使用这些标准评估舒尼替尼诱导的 mRCC 反应仍然存在一些局限性。有研究发现, 根据

RECIST 标准对使用舒尼替尼治疗的 55 例 mRCC 患者进行评估, 结果发现, 7 例为 PR、38 例为 SD、10 例为 PD; 但根据 Choi 标准进行评估, 结果发现, 36 例为 PR、6 例为 SD、13 例为 PD^[18]。这说明 Choi 标准较 RECIST 标准能诊断更多的缓解病例。在这项研究中, Choi 标准在第一次评估中比 RECIST 标准更好地预测了疗效, 但在以后的时间点, 其预测值与 RECIST 标准相似。虽然 Choi 标准有助于在早期阶段确定谁可能受益于舒尼替尼, 但其不能及早识别 PD 患者, 因此 Choi 标准的使用并不会改变舒尼替尼治疗 mRCC 患者的治疗方案。

2 ¹⁸F-FDG PET/CT 评估 mRCC 靶向治疗效果及预后的应用

RECIST 标准和 Choi 标准主要依靠肿瘤的形态学变化来评估靶向治疗的效果, 而 PET/CT 巧妙地将 PET 与 CT 两种先进的影像技术相结合, 能同时提供功能代谢信息与解剖结构信息。与之相关的实体肿瘤 PET 反应标准 (PET response criteria in solid tumors, PERCIST) 是一种新的疗效评价标准^[19], 其通过一些半定量或定量指标从代谢角度评价治疗效果, 使肿瘤的生物学过程变得可视化, 可以发现肿瘤代谢的早期变化。¹⁸F-FDG 是葡萄糖的类似物, 葡萄糖是合成氨基酸和核酸的主要碳源, 代表葡萄糖代谢的¹⁸F-FDG 摄取量与活细胞数量及其增殖能力密切相关。当治疗引起肿瘤生长停滞或细胞死亡时, 对¹⁸F-FDG 的摄取会减少^[20]。一项 Meta 分析评价了¹⁸F-FDG PET/CT 在鼻咽癌患者中的预后价值, 结果显示, 对¹⁸F-FDG 高摄取预测鼻咽癌患者发生不良事件或病死的风险更高^[21]。另一项研究结果发现, ¹⁸F-FDG 摄取值与乳腺癌的肿瘤大小、乳腺 X 线摄影密度和 PR 阴性显著相关, 这提示¹⁸F-FDG 高摄取可反映乳腺肿瘤的侵袭性和不良预后^[22]。因此, ¹⁸F-FDG PET/CT 是评估肿瘤细胞葡萄糖代谢的有用工具, 其作为肿瘤生物学活性的指标, 已广泛应用于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和乳腺癌等多种肿瘤^[23-24]。有研究证实, 在评定 CR 和 PD 方面, PERCIST 标准较 RECIST 标准具有更高的灵敏度^[25]。SUV_{max}、总病灶糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG) 和肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 是 PET/CT 常用的 3 个半定量参数。

2.1 SUV_{max}

SUV_{max} 表示细胞对¹⁸F-FDG 等放射性示踪剂摄取的最大值, 其测量方法简单、可重复, 结果相对准确, 是目前 PET/CT 应用最广泛的半定量参数。治疗前后 SUV_{max} 的变化已被证实可以预测瑞格非尼对胃肠道间质瘤的临床疗效^[26]。有研究还定义了新的、简单的评价晚期 RCC TKIs 治疗疗效的标准, 即反应良好: 最大径之和 not 增加, SUV_{max} 下降 $\geq 20\%$; 中等反应: 最大径之和 not 增加, SUV_{max} 下降 $< 20\%$; 反应差: 最大径之和增加或出现一个或多个新病灶^[10]。已有多项研究评价了 SUV_{max} 与 mRCC 患者预后的关系^[4, 10, 19, 21, 27]。这些研究结果均表明, 不论是在治疗前或治疗后进行¹⁸F-FDG PET/CT 评估, 对于接受不同系统治疗的 mRCC 患者, 具有高 SUV_{max} 者的预后较差。另有两项独立的研究结果表明, 利用¹⁸F-FDG 摄取和肿瘤大小相结合的方法对 TKIs 治疗的早期反应进行评估, 不仅可以预测晚期 RCC 患者的 PFS, 而且可以预测 OS^[10, 28]。其中一项研究对接受 TKIs 治疗 1 个月后的 30 例患者 (舒尼替尼治疗 16 例、索拉非尼治疗 14 例) 进行¹⁸F-FDG PET/CT 扫描, 结果发现 SUV_{max} 降低 $< 20\%$ 的患者的 PFS 低于 SUV_{max} 降低 $\geq 20\%$ 的患者 ($P=0.027$), 且肿瘤最大径总和增加者的 PFS 低于肿瘤最大径总和 not 增加者 ($P=0.006$)^[10]。

许多研究报道¹⁸F-FDG PET/CT 可以预测 RCC 患者的预后, 并评估 RCC 对分子靶向治疗的反应。一项研究利用¹⁸F-FDG PET/CT 显像对至少接受 2 个周期舒尼替尼治疗的 12 例 mRCC 患者进行评估, 结果发现, 摄取率最高的病灶 SUV_{max} = 2.9~11.8 (平均 6.3), 11 例可评估患者中, 9 例患者经舒尼替尼治疗 1 个周期后早期 PET/CT 表现与晚期 CT 结果一致, 其中 1 例 PET 和 CT 均显示为 PD、7 例为 SD、1 例为 PR。另 2 例患者 PET 显示为 PR、CT 显示为 SD。然而, 1 例患者在随访中后期确定为 PR, 这提示早期代谢改变是舒尼替尼活性的一个指标^[29]。因此, 纳入 PET 结果对 mRCC 患者的临床决策有一定作用。Vercellino 等^[29] 发现, 1 例患者在经舒尼替尼治疗 42 d 后 PET 显示为 PR, 该病灶的 SUV 降低 $> 50\%$; 在 CT 上, 42 d 后观察到了病灶减小, 并在 84 d 后才被证实为 PR。PET/CT 所见的代谢改变与治疗 84 d 后的 CT 扫描观察到的肿瘤缩小相一致, 这说明与单纯 CT 相

比, PET/CT 可以更早地为临床决策提供有用信息。另一项前瞻性研究结果发现, 14 例 mRCC 患者接受舒尼替尼治疗 2 个疗程后, SUV_{max} 不变或降低 (SD 或 PR) 的患者的预后比 SUV_{max} 增加 (PD) 的患者预后好 ($P < 0.031$)^[20]。该研究结果还发现, PET 和 CT 作为评价治疗反应的工具存在明显差异: PET 显示 3 例患者为 PD、6 例患者有 PR、4 例患者为 SD; 而 CT 显示只有 1 例患者病情恶化, 其他患者为 SD。以血管生成成为靶点的 TKIs 治疗可改善 RCC 患者的预后, 但其作用是暂时的。Nakaigawa 等^[30] 通过 162 次 PET/CT 连续监测了 38 例经 TKIs 治疗的 RCC 患者的 ^{18}F -FDG 摄取情况, 直到被判定为 PD。结果显示, TKIs 治疗开始后, ^{18}F -FDG 加速聚集的 10 例 RCC 患者表现为 PD, 而 TKIs 治疗抑制了 ^{18}F -FDG 聚集的其余 28 例患者, 显示出更长的 PFS (3.6 个月对 6.5 个月, $P = 0.0026$)。在 TKIs 治疗期间 SUV_{max} 升高的 33 例患者中, 其中 6 例患者连续口服 mTOR 抑制剂依维莫司治疗, 结果显示, 6 例患者的 SUV_{max} 降低。为了揭示 TKIs 抑制血管生成从而抑制供氧时, RCC 肿瘤细胞中 ^{18}F -FDG 聚集加速的机制及其与 mTOR 的关系, 该团队通过体外实验研究缺氧条件下培养的人肾透明细胞癌细胞 (786-O 细胞) 与肿瘤发生相关蛋白的表达, 结果显示, 缺氧条件下存活的 786-O 细胞葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT)-1、细胞周期素 D 和缺氧诱导因子 2 α (HIF-2 α) 的表达加快。此外, 当 786-O 细胞在相同的缺氧条件下与经典的 mTOR 抑制剂雷帕霉素一起培养时, 由缺氧诱导的这些蛋白质的过度表达被抑制。这些体外研究结果表明, mTOR 活性的增加可能会引起 TKIs 治疗期间诱导的 RCC 中 ^{18}F -FDG 聚集的增加。该研究通过 PET/CT 检测 RCC 中 mTOR 对 ^{18}F -FDG 聚集的促进作用, 显示了肿瘤组织对 TKIs 的抵抗, 这提示 ^{18}F -FDG PET/CT 不仅可以作为 TKIs 治疗过程中 RCC 初始反应的监测方法, 而且可以作为 TKIs 治疗过程中 RCC 状态的监测方法。Ito 等^[31] 评价 SUV_{max} 作为 mTOR 靶点抑制剂 EVL 治疗 mRCC 预后的预测指标, 结果发现, 30 例患者的中位 PFS 为 3.77 个月, EVL 治疗后中位 OS 为 11.67 个月。入选患者按术前 SUV_{max} (中位数为 7.6) 和治疗后 1 个月 SUV_{max} (中位数为 5.7) 分为 2 组, 结果发现, 在

EVL 治疗前及 EVL 治疗后 1 个月, SUV_{max} 较高患者的 PFS 和 OS 均明显低于 SUV_{max} 较低的患者。多元 Cox 风险回归分析结果表明, 接受 EVL 治疗后 1 个月, SUV_{max} 是 PFS 和 OS 的独立预测因子。这些结果说明通过 ^{18}F -FDG PET/CT 评估 SUV_{max} 可以准确预测 PFS, 并可指导有不良反应的 EVL 治疗的 RCC 患者是否继续或改变治疗方案。

一项前瞻性研究评估了 ^{18}F -FDG PET/CT 能否预测接受分子靶向治疗的晚期 RCC 患者的 OS, 该研究包括 81 例接受单分子靶向治疗 (43 例索拉非尼、27 例舒尼替尼、8 例替西莫司、1 例阿西替尼、1 例帕唑帕尼及 1 例依维莫司) 并计划进行二线分子靶向治疗的晚期 RCC 患者, 结果显示, SUV_{max} 从无法检测到 23.0 (中位数 7.1) 不等。 SUV_{max} 亚分类显示, $SUV_{max} \leq 7.0$ (39 例)、7.0~12.0 (30 例) 和 ≥ 12.0 (12 例) 的中位 OS 分别为 32.8、15.2、6.0 个月。高 SUV_{max} 患者的预后不良, 多因素分析结果显示其是晚期 RCC 独立的生存预测因子 ($P < 0.001$)^[32]。这表明首次分子靶向治疗后利用 ^{18}F -FDG PET/CT 评估 RCC 患者的 SUV_{max} 能够预测其 OS。

上述研究结果表明, ^{18}F -FDG PET/CT 所提供的 SUV_{max} 是评价晚期 RCC 预后的一个有用指标, 它的早期变化可以反映肿瘤靶向药物的疗效, 有助于筛选出对特定靶向药物不敏感的患者, 可以及时改变治疗策略。

2.2 TLG 和 MTV

SUV_{max} 仅显示恶性肿瘤对 ^{18}F -FDG 的摄取最高强度, 不能反映肿瘤的整体代谢情况, 为了进一步反映肿瘤的整体生物学特征, 近年来越来越多学者开始研究 TLG 和 MTV 这两个代谢参数。

MTV 是指肿瘤中代谢活性较高的组织体积, 即 ROI 内所有大于 SUV_{max} 阈值的肿瘤组织之和, 反映代谢活跃的肿瘤细胞数量。选定 SUV_{max} 阈值后, 由计算机自动计算 MTV, 目前其最常用的阈值为 $SUV_{max} = 2.5$ 和 $> 50\% SUV_{max}$ 。对同一种恶性肿瘤来说, 肿瘤体积越大, 对靶向药物的抗药性越强, 且肿瘤细胞发生转移的可能性就越大, MTV 将肿瘤的功能代谢与体积相结合, 较 SUV_{max} 更能反映肿瘤的整体负荷。TLG 是基于 MTV 计算出来的另一个参数 ($TLG = MTV \times SUV_{mean}$)^[33], 它结合了肿瘤代谢体积和代谢水平的半定量参数, 能够反映

肿瘤葡萄糖代谢量的总和。肿瘤的整体负荷可以通过原发肿瘤、淋巴结和远处转移的 MTV 或 TLG 的总和来评估。

已有相关研究结果证实了 MTV 和 TLG 在复发和难治性霍奇金淋巴瘤^[34]和晚期非小细胞肺癌^[33]预后评估中的价值。Yoon 等^[35]指出, TLG 是 mRCC 的重要预后因子, TLG<160 g 的患者的平均生存时间明显长于 TLG≥160 g 的患者。Hwang 等^[36]研究结果表明, MTV 和 TLG 是预测 mRCC 患者 PFS 和 OS 的独立预后因素, 高 MTV 或 TLG 患者的临床疗效比低 MTV 和 TLG 患者差。此外, MTV 和 TLG 可以为抗血管内皮生长因子靶向治疗的临床高危 mRCC 患者提供额外的预后信息。

3 ¹⁸F-FDG PET/CT 的局限性与不足

SUV_{max}、MTV 和 TLG 等半定量参数在评估 mRCC 靶向治疗疗效及预后中的价值已得到肯定, 但其作为生物学标志物的作用尚未被纳入标准, 目前仍有诸多局限性和不足之处。

3.1 局限性

¹⁸F-FDG 是临床最常用的放射性示踪剂, 属于葡萄糖类似物, 其被细胞摄取和代谢的前一阶段与葡萄糖相似。首先通过细胞膜表面的 GLUT 转运到细胞内, 然后经己糖激酶的作用, 磷酸化生成 ¹⁸F-FDG-6-磷酸盐。¹⁸F-FDG-6-磷酸盐既不能继续参与糖代谢反应, 又不能自由进出细胞膜, 从而滞留在细胞内^[37]。目前发现的 GLUT 有 5 种亚型, 分别为 GLUT-1~GLUT-5, 其中 GLUT-1 对 ¹⁸F-FDG 的摄取起主要作用^[38]。但由于肾透明细胞癌占 RCC 的绝大部分, 而肾透明细胞癌细胞的 GLUT-1 表达、线粒体内己糖激酶活性以及葡萄糖代谢水平均较低, 而 ¹⁸F-FDG-6-磷酸盐的分解酶较多, 导致 ¹⁸F-FDG 在肾癌组织中的摄取较少或者不摄取^[39], 且 ¹⁸F-FDG 经泌尿系统生理性排泄使肾脏本底放射性摄取增加, 可能会掩盖实际存在的微小病变, 引起假阴性结果。另外某些炎性病变和良性肿瘤也会出现对 ¹⁸F-FDG 的高摄取, 从而导致 PET/CT 出现假阳性结果。多项研究发现, ¹⁸F-FDG PET/CT 对原发性 RCC 的诊断存在局限性, 但对转移灶及复发灶诊断的灵敏度较高, 原因之一可能是转移灶及复发灶的探测不受尿液排泄的干扰^[40-41]。由于肿瘤细胞对 ¹⁸F-FDG 的摄取与细胞的生物学特性有关,

故对于原发灶及转移灶的放射性摄取是否存在差异, 目前的研究尚无一致性结论。徐白莹等^[41]发现, 转移灶阳性均见于原发灶阳性者, 这提示原发灶和转移灶的生物学特性基本趋向一致, 但该研究中也发现了 RCC 切除后肺转移灶阴性而骨转移灶阳性的患者, 这提示肿瘤转移过程中生物学特性可能发生变异, 有待于进一步的前瞻性研究去证实。

3.2 肿瘤异质性

有研究结果发现, 不同肾细胞组织学亚型之间的基线 SUV_{max} 有一定差异, 这些差异表明, 肾细胞亚群在生物学行为和代谢方面存在显著异质性^[42]。因此, 如果将来对 ¹⁸F-FDG PET/CT 在 RCC 中的作用进行研究, 组织学上应该保持一致。

3.3 最佳扫描时间

Kayani 等^[43]发现, 使用舒尼替尼治疗患者疾病的进展时间与肿瘤对 ¹⁸F-FDG 的摄取程度呈负相关。该研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在第 16 周显示有 12 例为 PD, 其中有 10 例在第 4 周的 ¹⁸F-FDG PET/CT 上显示对治疗产生了初始反应。这说明第 16 周的 ¹⁸F-FDG PET/CT 随访结果与患者的实际治疗效果更相符, 而不是在早期的第 4 周。Vercellino 等^[29]也发现, 与治疗前的 PET/CT 显像相比, 仅中期 PET/CT 监测舒尼替尼治疗晚期 RCC 无临床价值。因此, 目前关于行 PET/CT 扫描的最佳时间点也存在争议, 有待更多研究来确定。

3.4 评价指标较单一及诊断阈值模糊

过去, PET/CT 在肿瘤中的应用主要通过测量 SUV_{max}、MTV 和 TLG 等半定量指标进行分析, 但其临床价值有限, 且影响 SUV_{max} 等半定量参数测定结果的因素较多, 如扫描仪校准、机器与注射时间之间的时钟同步、患者体重、空腹血糖水平、图像采集时间、图像重建算法、部分容积效应和 ROI 定义等, 导致疾病诊断相关的半定量参数界值在不同研究中尚存在一定分歧。在 Ueno 等^[10]提倡的新标准中, 将 PR 定义为 SUV_{max} 的降低≥20%。而 Kayani 等^[43]评估 RCC 对舒尼替尼治疗的反应时, 定义的 SUV_{max} 临界点为 20%, 并在 16 周后通过评估成功预测了疾病进程。近年来, 有关肿瘤 PET/CT 图像纹理分析的研究逐渐增多, 图像纹理分析是指借助计算机获取人类肉眼观察不到的影像纹理信息并进行统计或建模分析, 可更准确地评估疗效和预后, 应用前景更广泛, 但是目前尚处于

小规模试验的探索阶段。

3.5 成本、辐射剂量和有效性

由于 PET/CT 的辐射剂量来自显像剂产生的内照射和 CT 的 X 射线外照射, 因此与单独部位普通 CT 扫描相比, 患者所接受的有效辐射剂量更大^[44]。而与多普勒超声及 CT 扫描相比, PET/CT 扫描所需要的经济及时间成本更多。且 PET/CT 发展的时间较短, 经验不足, 很多临床数据缺乏准确的验证, 使其有效性受到较多质疑。

4 小结

现有证据表明, 与其他检查相比, PET/CT 可以更好地评估治疗反应与预后, 是 RCC 靶向治疗中应用前景最广泛的“影像学生物标志物”^[30-32]。其可以为临床决策提供有用的信息, 这些信息有助于筛选出对特定靶向药物不敏感的患者, 并成为今后临床研究的基础。但其作为评估 RCC 靶向治疗效果的生物学标志物还未被纳入标准, 目前仍有诸多问题尚未解决。因此, 需要更大样本量的前瞻性研究来验证早期结果并使评价过程标准化, 然后才能用于帮助 RCC 患者确定个体化治疗策略。相信随着进一步的深入研究, 更多新型显像剂的出现以及影像处理技术的发展和运用, PET/CT 在 RCC 的疗效及预后评估中会发挥更大作用。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 周春燕负责文献的分析与综述的撰写; 段东负责综述的修改与审阅。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(1): 7–30. DOI: 10.3322/caac.21590.
- [2] Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer[J]. *Lancet*, 2016, 387(10021): 894–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00046-X.
- [3] Posadas EM, Limvorasak S, Figlin RA. Targeted therapies for renal cell carcinoma[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 496–511. DOI: 10.1038/nrneph.2017.82.
- [4] 董培, 刘洋, 张志凌, 等. 靶向治疗时代转移性肾癌多学科综合治疗的单中心经验总结[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2020.01.001.
Dong P, Liu Y, Zhang ZL, et al. Disciplinary management for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy: a single center exp[J]. *Chin J Urol*, 2020, 41(1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2020.01.001.
- [5] 邹俊遐, 陈科. 缺氧诱导因子 (HIFs) 在肾癌发生中的作用及其分子机制[J]. *遗传*, 2018, 40(5): 341–356. DOI: 10.16288/j.ycz.17-406.
Zou JX, Chen K. Roles and molecular mechanisms of hypoxia-inducible factors in renal cell carcinoma[J]. *Hereditas*, 2018, 40(5): 341–356. DOI: 10.16288/j.ycz.17-406.
- [6] Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 94: 115–125. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.02.012.
- [7] Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 65: 102–108. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.06.016.
- [8] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(3): 205–216. DOI: 10.1093/jnci/92.3.205.
- [9] van Persijn van Meerten EL, Gelderblom H, Bloem JL. RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20(6): 1456–1467. DOI: 10.1007/s00330-009-1685-y.
- [10] Ueno D, Yao M, Tateishi U, et al. Early assessment by FDG-PET/CT of patients with advanced renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors is predictive of disease course [J/OL]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 162[2019-03-10]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-162>. DOI: 10.1186/1471-2407-12-162.
- [11] Smith AD, Shah SN, Rini BI, et al. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 1470–1478. DOI: 10.2214/AJR.09.3456.
- [12] Flaherty KT. Sorafenib in Renal Cell Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2Suppl): 747s–752s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2063.
- [13] Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study[J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(11): 975–984. DOI: 10.1016/s1470-2045(07)70285-1.
- [14] van der Velde AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, et al. Sunitinib for Treatment of Advanced Renal Cell Cancer: Primary Tumor Response[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(8): 2431–2436. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4089.

- [15] 王琳. 靶向时代肿瘤疗效评价标准的探索[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(6): 366–370. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20142149.
- Wang L. Exploration of tumor response evaluation criteria in the era of tar-geted therapy[J]. *Chin J Clin Oncol*, 2015, 42(6): 366–370. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20142149.
- [16] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1753–1759. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
- [17] Schmidt N, Hess V, Zumbunn T, et al. Choi response criteria for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with anti-angiogenic therapies[J]. *Eur Radiol*, 2013, 23(3): 632–639. DOI: 10.1007/s00330-012-2640-x.
- [18] van der Veldt AAM, Meijerink MR, van den Eertwegh AJM, et al. Choi response criteria for early prediction of clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(5): 803–809. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605567.
- [19] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2016, 43(11): 845–847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.11.011.
- Zhang BH, Yue HY. Brief introduction of response evaluation criteria in solid tumors[J]. *J Int Oncol*, 2016, 43(11): 845–847. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2016.11.011.
- [20] Revheim ME, Winge-Main AK, Hagen G, et al. Combined Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Sunitinib Therapy Assessment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2011, 23(5): 339–343. DOI: 10.1016/j.clon.2010.11.006.
- [21] Lin J, Xie GZ, Liao GX, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG-PET/CT in patients with nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33884–33896[2019-03-10]. <https://www.oncotarget.com/article/13934/text/>. DOI: 10.18632/oncotarget.13934.
- [22] Ravina M, Saboury B, Chauhan MS, et al. Utility of ¹⁸F-FDG PET/CT in Pre-Surgical Risk Stratification of Patients with Breast Cancer[J]. *Hell J Nucl Med*, 2019, 22(3): 165–171. DOI: 10.1967/s002449911051.
- [23] van Uden DJP, Prins MW, Siesling S, et al. [¹⁸F]FDG PET/CT in the staging of inflammatory breast cancer: A systematic review[J/OL]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 151: 102943[2019-03-10]. <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102943>. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.102943
- [24] Soydal C, Koksoy EB, Yasar A, et al. Prognostic Importance of Bone Marrow Uptake on Baseline ¹⁸F-FDG Positron Emission Tomography in Diffuse Large B Cell Lymphoma[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2016, 31(10): 361–365. DOI: 10.1089/cbr.2016.2132.
- [25] Ding QY, Cheng X, Yang L, et al. PET/CT evaluation of response to chemotherapy in non-small cell lung cancer: PET response criteria in solid tumors (PERCIST) versus response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)[J]. *J Thorac Dis*, 2014, 6(6): 677–683. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.05.10.
- [26] van Weehaeghe D, Gheysens O, Vandecaveye V, et al. Mixed response on regorafenib treatment for GIST (gastro-intestinal stromal tumor) according to ¹⁸F-FDG-PET/CT[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18: 253[2019-03-10]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s12885-018-4154-7>. DOI: 10.1186/s12885-018-4154-7.
- [27] Nakaigawa N, Kondo K, Tateishi U, et al. FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUV_{max} predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma[J/OL]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 67[2019-03-10]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2097-4>. DOI: 10.1186/s12885-016-2097-4.
- [28] Minamimoto R, Nakaigawa N, Tateishi U, et al. Evaluation of Response to Multikinase Inhibitor in Metastatic Renal Cell Carcinoma by FDG PET/Contrast-Enhanced CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2010, 35(12): 918–923. DOI: 10.1097/rlu.0b013e3181f9ddd9.
- [29] Vercellino L, Bousquet G, Baillet G, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT Imaging for an Early Assessment of Response to Sunitinib in Metastatic Renal Carcinoma: Preliminary Study[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2009, 24(1): 137–144. DOI: 10.1089/cbr.2008.0527.
- [30] Nakaigawa N, Kondo K, Ueno D, et al. The acceleration of glucose accumulation in renal cell carcinoma assessed by FDG PET/CT demonstrated acquisition of resistance to tyrosine kinase inhibitor therapy[J/OL]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 39 [2019-03-10]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-3044-0>. DOI: 10.1186/s12885-016-3044-0.
- [31] Ito H, Kondo K, Kawahara T, et al. One-month assessment of renal cell carcinoma treated by everolimus using FDG PET/CT predicts progression-free and overall survival[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(5): 855–861. DOI: 10.1007/s00280-017-3275-z.
- [32] Nakaigawa N, Kondo K, Kaneta T, et al. FDG PET/CT after first molecular targeted therapy predicts survival of patients with renal cell carcinoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(4): 739–744. DOI: 10.1007/s00280-018-3542-7.
- [33] Polverari G, Ceci F, Bertaglia V, et al. ¹⁸F-FDG Pet Parameters and Radiomics Features Analysis in Advanced Nsclc Treated with Immunotherapy as Predictors of Therapy Response and Survival[J/OL]. *Cancers*, 2020, 12(5): 1163[2019-03-10]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1163>. DOI: 10.3390/cancers12051163.
- [34] Moskowitz AJ, Schöder H, Gavane S, et al. Prognostic significance of baseline metabolic tumor volume in relapsed and

- refractory Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2017, 130(20): 2196–2203. DOI: 10.1182/blood-2017-06-788877.
- [35] Yoon HJ, Paeng JC, Kwak C, et al. Prognostic implication of extrarenal metabolic tumor burden in advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy after nephrectomy[J]. *Ann Nucl Med*, 2013, 27(8): 748–755. DOI: 10.1007/s12149-013-0742-4.
- [36] Hwang SH, Cho A, Yun MJ, et al. Prognostic Value of Pretreatment Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis Using ^{18}F -FDG PET/CT in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Agents[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(5): e235–e241. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001612.
- [37] 胡裕效, 朱虹. PET 显像在原发性肾细胞癌中的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2008, 14(10): 852–855.
Hu YX, Zhu H. Progress in PET Imaging in Renal Cell Carcinoma[J]. *J Oncol*, 2008, 14(10): 852–855.
- [38] 孟晓云, 陈跃. 肿瘤葡萄糖转运蛋白与脱氧葡萄糖显像剂摄取研究[J]. *实用放射学杂志*, 2007, 23(4): 542–545. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2007.04.036.
Meng XY, Chen Y. Study on the Tumor Glut and the Uptake of DG Imaging Agent[J]. *J Pract Radiol*, 2007, 23(4): 542–545. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2007.04.036.
- [39] 宋建华, 赵晋华, 陈香, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 对肾脏肿瘤的诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(3): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.03.007.
Song JH, Zhao JH, Chen X, et al. The value of diagnosing kidney neoplasms with ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(3): 184–187. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.03.007.
- [40] 郭峰, 汪清, 倪泽称, 等. ^{18}F -FDG PET-CT 显像在肾癌原发灶及转移灶诊断中的价值[J]. *医学临床研究*, 2010, 27(10): 1827–1829, 1833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2010.10.009.
Guo F, Wang Q, Ni ZC, et al. Comparison Study of ^{18}F -FDG PET-CT and Enhanced-CT in the Diagnosis of Primary Lesion and Metastatic Lesion of Renal Carcinoma[J]. *J Clin Res*, 2010, 27(10): 1827–1829, 1833. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2010.10.009.
- [41] 徐白萱, 姚树林, 关志伟, 等. ^{18}F -FDG PET(PET/CT) 肾癌显像特点分析[J]. *军医进修学院学报*, 2010, 31(7): 640–642.
Xu BX, Yao SL, Guan ZW, et al. Characteristics of ^{18}F -FDG PET for space occupying renal cancer[J]. *J Chin PLA Postgrad Med Sch*, 2010, 31(7): 640–642.
- [42] 朱艳芳, 谢新立, 于艳霞, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像 SUV_{max} 对不同病理分型肾细胞癌的鉴别价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(6): 807–811. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.04.086.
Zhu YF, Xie XL, Yu YX, et al. Clinical application value of different pathological classifications of renal cell carcinoma using the SUV_{max} of ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2018, 53(6): 807–811. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2018.04.086.
- [43] Kayani I, Avril N, Bomanji J, et al. Sequential FDG-PET/CT as a Biomarker of Response to Sunitinib in Metastatic Clear Cell Renal Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(18): 6021–6028. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3309.
- [44] 程远, 王振光. ^{18}F -FDG PET/CT 全身显像辐射剂量估计及风险评价[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(7): 430–433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.012.
Cheng Y, Wang ZG. Estimation of patient radiation dose and risk from whole body ^{18}F -FDG PET/CT examination[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(7): 430–433. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.07.012.

(收稿日期: 2019-03-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿中化学元素与核素符号的书写要求

1. 化学元素符号应与罗马(正)体书写, 首字母大写, 在符号后不加圆点。
2. 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如: ^{14}C , ^{60}Co , 不写成 14 氮或 N^{14} , 60 钴或 Co^{60} 。
3. 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例如: $^{14}\text{N}_2$ 。
4. 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如: $_{82}\text{Pb}$, $_{26}\text{Fe}$ 。
5. 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角, 离子价数写在符号前。例如: 正2价的镁离子, 应写成 Mg^{2+} , 不宜写成 Mg^{++} 。
6. 激发态标注在元素符号的右上角。例如: $^{99\text{m}}\text{Tc}$, 不写成 $^{99\text{m}}$ 锝、 $\text{Tc}^{99\text{m}}$ 或 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 。