

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.07.044

· 专论与综述 ·

影像学在肾癌靶向治疗中的临床应用价值 - 现状与展望*

郑尧¹ 陈雁^{1Δ} 张馨心¹ 李登峰¹ 张苗苗²

(1 国家癌症中心 / 国家肿瘤临床医学研究中心 / 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院影像诊断科 北京 100021;

2 中国科学技术大学附属第一医院放射科 安徽 合肥 230001)

摘要:肾癌为最常见的肾脏恶性肿瘤,其易复发及易出现远隔转移,靶向治疗已逐渐成为肾癌治疗中不可或缺的治疗手段。由于RECIST标准评价实体瘤疗效具有明显的局限性,临床实践中常使用电子计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)评价疗效。随着技术的不断发展,很多新颖的影像学手段如动态增强超声(DCE-US)、正电子发射断层显像(PET-CT)等可以更准确更早期地评价及预测靶向治疗的疗效。本文对肾癌靶向治疗的影像学现状及展望进行综述。

关键词:肾癌;靶向治疗;计算机断层成像;磁共振成像;功能成像

中图分类号:R737.11;R445 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)07-1397-04

Clinical Application Value of Imaging in Targeted Therapy of Renal Cancer-status and Prospect*

ZHENG Yao¹, CHEN Yan^{1Δ}, ZHANG Xin-xin¹, LI Deng-feng¹, ZHANG Miao-miao²

(1 Department of Diagnostic Radiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100021, China; 2 Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT: Renal cancer is the most common renal cancer, which is easy to relapse and distant metastasis. Targeted therapy has gradually become an indispensable treatment for renal cancer. Because of the limitation of the RECIST standard in evaluating the effect of solid tumors, computed tomography(CT) and Magnetic Resonance Imaging(MRI) are often used in clinical practice. With the continuous development of technology, many new imaging methods, such as dynamic contrast-enhanced ultrasonography(DCE-US), positron emission tomography CT (PET-CT), can more accurately and early evaluate and predict the efficacy of targeted therapy. In this paper, the imaging status and prospect of targeted therapy for renal cancer were reviewed.

Key words: Renal cancer; Targeted therapy; Computed tomography; Magnetic resonance imaging; Functional imaging

Chinese Library Classification(CLC): R737.11; R445 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)07-1397-04

前言

肾癌即肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC),是最常见的肾脏恶性肿瘤,已成为全球第7大常见肿瘤,2019年,全美预估将出现73820例新发肾癌患者,预计死亡人数也将升到14,770例,发病率和死亡率较前均有升高^[1]。近些年来,由于腹部成像的广泛应用,肾脏占位性病变的早期检出率大大增加,但仍有多达17%的RCC患者在诊断时已有远处转移,约30%的术后患者在3年内发生复发或转移,其5年生存率不到10%^[2]。在过去15年间,由于常规化疗对转移性肾细胞癌(metastatic RCC, mRCC)收效甚微,基于细胞因子的免疫治疗包括α-干扰

素和(或)白细胞介素-2及新药临床试验已成为mRCC的惟一全身治疗方法^[3]。近年来,随着分子生物学的不断发展,肾癌发生过程中细胞信号转导通路中的一些关键分子成为治疗靶点,分子靶向治疗在mRCC患者的治疗过程中扮演了重要角色;此外,对于不能耐受手术的RCC患者,分子靶向治疗也成为新的希望^[4]。

到目前为止,欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局已经批准了七种治疗mRCC的靶向药物:舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼、替西罗莫司、依维莫司、贝伐珠单抗联合干扰素。其中,舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、阿昔替尼作用于血管内皮生长因子受体及血小板源性生长因子受体,替西罗莫

* 基金项目:北京市科技计划项目(Z161100000221091)

作者简介:郑尧(1992-),男,硕士研究生,住院医师,研究方向:泌尿生殖系统肿瘤影像学,E-mail: zheng23500@163.com

Δ 通讯作者:陈雁(1972-),女,博士研究生,主任医师,研究方向:泌尿生殖系统肿瘤影像学,E-mail: chenyan1972@sina.com

(收稿日期:2019-11-06 接受日期:2019-11-28)

司、依维莫司作用于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,均可以抑制肿瘤血管生成及广泛血管化达到控制病情的目的^[5-7]。在 mRCC 患者的三期临床试验中,与两组安慰剂组相比,舒尼替尼和索拉非尼对患者的总生存期间(overall survival, OS)和无进展生存期均有显著改善^[8,9];与单独应用 α -干扰素相比,替西罗莫司应用于高风险患者也是如此^[10]。此外,与安慰剂组相比,依维莫司对索拉非尼或舒尼替尼治疗失败的 mRCC 患者的 PFS 也有显著改善^[11]。

目前,靶向治疗已经成为 mRCC 患者的一线治疗手段,正确评估靶向药物治疗后的肿瘤应答、精准预测患者对靶向治疗的疗效近年来已成为研究热点。通常,实体瘤疗效评价标准(RECIST)一直是药物治疗 RCC 疗效评价的金标准,RECIST 1.1 是目前最常用评价系统,其为靶向治疗肿瘤应答提供了四个标准:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病进展(progressive disease, PD)、疾病稳定(stable disease, SD)^[12]。RECIST 标准可操作性强,它以横断面上靶病灶最大径的变化代表其体积的变化,评价疗效基本准确;但临床实践表明,接受靶向药物治疗的实体瘤除表现为肿瘤大小的改变外,同时会出现其他形态学改变,如肿瘤内部的坏死,甚至某些肿瘤仅仅表现为肿瘤中心坏死、囊变,而肿瘤的大小未发生改变,甚至出现肿瘤囊变伴体积增大的情况,因此 RECIST 标准评价实体瘤疗效具有明显的局限性^[13]。

影像学是临床评价和预测肾脏肿瘤靶向治疗疗效的常用手段,不仅可以满足 RECIST 标准鉴定和测量病灶大小的要求,更能体现病变组织成分、组织代谢、血液动力学甚至组织微环境的变化,具体方法主要包括电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、动态增强超声(dynamic contrast-enhanced ultrasonography, DCE-US)、正电子发射断层显像(positron emission tomography CT, PET-CT),各种影像学方法各有特点及优势,本文主要阐述上述 4 种影像学手段在 RCC 患者靶向治疗的临床应用和研究现状。

1 CT

CT 具有扫描时间短、覆盖范围大、空间分辨率高等优点,其操作简便快捷、征象简单易读,是目前最为常用的评价肾脏靶向治疗疗效的影像学方法,临床上通常用 CT 对靶病灶进行鉴定和测量,操作简便。临床研究发现,RCC 患者接受靶向药物治疗后,除了病变的大小发生变化,增强 CT 图像所示的肿瘤密度(CT 值)也会有明显的改变,这是由于病变的强化程度与肿瘤血管密度直接相关。较高的 CT 值与靶向治疗的高反应率相关,可能是强化越明显的病变其靶向治疗疗效越好,从而提示增强 CT 可以在疗前预测不同个体转移性病变的疗效及预后^[14]。另有研究表明,靶向治疗开始后,病灶中心出现坏死等改变(在 CT 上表现为低密度区),这往往是预后良好的表征^[15]。相反,如果在治疗的过程中表现为新出现的强化,通常提示 PD。由此可见,综合考虑病变大小及密度变化的疗效评价,才更加具有科学性。近年来部分学者根据增强 CT 上肿瘤对靶向药物的反应,提出了 4 种新的疗效评价标准:

1.1 Choi 标准

2008 年,基于增强 CT 扫描,Choi H 等人^[16]建立了一种新的评价标准以确定伊马替尼对胃肠道间质瘤患者的疗效。Choi 标准是第一个将肿瘤密度变化纳入评价范围的标准,在增强 C 上用 HU 单位表示。根据 Choi 标准,PR 被定义为肿瘤一维最大直径减少 $\geq 10\%$ 或在增强 CT 上肿瘤密度减少 $\geq 15\%$,PD 则被定义为肿瘤一维最大直径增加 $\geq 10\%$ 且密度变化不符合 PR。最近, van der Veldt AA 等人^[17]用 Choi 标准评估了 55 例舒尼替尼治疗的 mRCC,结果显示,治疗后第一次评估,Choi 标准比 RECIST 标准可以更好地预测 PFS 和 OS,在稍后的时间点,二者预测值相似。

1.2 改良 Choi 标准

肿瘤最大直径缩小 10%且 CT 值下降 15%,才能判定为 PR。研究表明,相较于 Choi 标准和 RECIST 标准,改良 Choi 标准可以更好的预测靶向药物治疗后的肿瘤应答^[18]。

1.3 SACT 标准

在 SACT 标准中,满足以下任何一种情况即可定义为 FR (favorable response,与 RECIST 标准中 PR 类似):1)最大径缩小大于 20%;2)最大径缩小大于 10%且大部分非肺病灶平均 CT 值下降 20HU;3)最大径缩小大于 10%且至少一个非肺病灶平均 CT 值下降 40HU。与 Choi 标准及改良 Choi 标准相比,SACT 标准衡量肿瘤密度绝对值的变化,这可能是其较前者更有利的原因^[19]。

1.4 MASS 标准

MASS 标准相较 SACT 标准,将靶向治疗后肿瘤出现坏死这一现象纳入 FR 的评价标准之中。MASS 标准包括大小、形态、增强模式、CT 值的定义,因此比其他评价标准更为精确^[20]。另外,动态增强 CT 成像(dynamic contrast-enhanced CT, DCE-CT)可以通过反应肿瘤的血液动力学变化,来评价靶向治疗的疗效。DCE-CT,即 CT 灌注成像(CT perfusion, CTP),是指在静脉注射对比剂的同时,对选定层面通过连续多次同层扫描,以获得该层面每一像素的时间-密度曲线,曲线间接反映器官灌注的变化,根据该曲线利用不同的数学模型可以计算出血流量、血容量、对比剂平均通过时间、对比剂峰值时间、表面通透性等灌注参数。这些灌注参数可以反映病变局部的血流动力学变化,对提高诊断准确性以及评价疗效均有重要意义。CTP 参数可以在治疗前及治疗初期,即肿瘤的大小出现变化之前,预测患者对靶向治疗的应答情况^[21]。DCE-CT 技术具有较高的时间分辨率,但其扫描范围非常局限,一次扫描只能包括病灶或器官的一部分,而且单一的灌注扫描不能满足临床的需求,需要另行螺旋扫描解决临床问题,因此其应用并不广泛。此外,呼吸、肠管蠕动及对比剂浓聚等导致的图像伪影,以及放射剂量等原因,也限制了 DCE-CT 在临床上的应用^[22]。近年来随着 CT 扫描技术的不断发展以及宽体探测器 CT 扫描仪的广泛应用,CT 灌注扫描流程大大简化,一站式即可完成全器官 CT 灌注扫描及大范围螺旋扫描,大大解决了既往灌注 CT 扫描的临床应用难题,为灌注 CT 在临床及科研方面的应用提供了条件。已有研究者将"一站式"扫描用于不同病理学类型肾癌的诊断^[23],但其在肾脏靶向治疗疗效评价上的应用仍需进一步的研究支持。

2 MRI

MRI 无电离辐射损伤,为多平面多参数成像,其功能成像可以非侵入性地识别和表征肿瘤组织的代谢信息及微环境变化,这些优势使其成为靶向治疗的早期监测手段。磁共振动态增强扫描(dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI)广泛应用于 RCC 患者靶向治疗的疗效评估。DCE-MRI 检查作为一种非创伤性的评价肿瘤微血管生成的技术,可以从细胞分子水平获取多个反映肿瘤血流动力学、细胞代谢障碍等的半定量参数如信号强度-时间曲线下面积(area under curve, IAUC)、达峰时间、最大信号强度、曲线斜率及最大斜率、廓清速率及定量参数如容积转运常数(K_{trans})、速率常数、血管外细胞外容积分数、血浆容积分数,在评价肿瘤血管生成状态方面具有极大优势。半定量参数易于测量,但容易受到扫描参数的影响,可重复性差,不能准确反映组织内对比剂浓度的变化。所以在 DCE-MRI 检查中,定量参数 K_{trans} 最常被使用以分析肿瘤的血管生成情况。 K_{trans} 与毛细血管血流量、内皮表面积及毛细血管通透性相关,可以同步反映血流量(灌注情况)及对比剂通过血管屏障进入组织间隙的能力(通透性)。有研究表明,mRCC 患者接受靶向治疗后,DCE-MRI 所示肿瘤血流量及微血管密度的改变要先于肿瘤大小的变化,DCE-MRI 参数如 K_{trans} 、IAUC 较治疗前基线水平减小^[24,25], K_{trans} 值最快于治疗后 3 天后即出现了显著减少, K_{trans} 值减小的百分比与 PFS 显著相关。因此,DCE-MRI 是早期监测 RCC 患者靶向治疗后肿瘤应答的常用手段,它不但可以尽早发现某种药物对肿瘤是否有效,以避免不必要的时间、金钱花费及不良反应的发生,也可以用来在靶向治疗前预测 mRCC 患者的预后情况。

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging MRI, DWI-MRI),DWI-MRI 可以评估肿瘤细胞密度、了解肿瘤组织微结构及微循环灌注情况。近期的一些研究均表明 DWI-MRI 参数,如表观弥散系数(apparent dispersion coefficient, ADC),与肿瘤细胞密度及肿瘤分级有着一定相关性。Jeon TY 等人^[26]对接受索拉非尼治疗的 mRCC 患者早期 ADC 值的变化情况进行了研究,结果显示与治疗前基线对比,肿瘤的 ADC 值在治疗 7 天后出现了显著增加。与此同时,肿瘤的大小在治疗后 1 周内却并未出现明显的改变。这表明对于早期评价接受靶向治疗的 mRCC 患者的肿瘤应答情况,DWI-MRI 有着光明的应用前景。

还有一些临床上较少使用的 MRI 扫描技术,如磁共振动脉自旋标记灌注成像(arterial spin labeling MRI, ASL-MRI),该技术利用动脉血中的水质子作为内源性示踪物,无需外源造影剂即可定量评估肿瘤灌注情况,在多种肾脏疾病中已得到应用。然而,由于技术的局限性,目前单个反转时间的 ASL-MRI 临床上仍只用于测量肾脏皮质的血流灌注,而多个反转时间的 ASL-MRI 虽然理论上可获得肾脏髓质的血流灌注信息,但仍需进一步的研究支持。

至于磁共振波谱(MR spectroscopy, MRS),它可以通过检测组织内化合物及代谢物的含量及浓度定量反映组织细胞的代谢状况,然而由于腹部呼吸运动的影响,其在肾脏的应用现阶段仍然只是一项实验性的技术,图像质量无法得到保证。如

果未来可以通过使用更高的磁场场强、局部双线圈阵列或研究新的序列以排除呼吸运动对图像的影响,MRS 在监测 RCC 转移灶方面可能有着一定的应用潜力。

3 DCE-US

与传统的影像学检查方法 CT、MRI 相比,DCE-US 无辐射损伤且检查仪器相对便携,使用的对比剂无肝肾毒性、半衰期短,可以对一个病灶进行多次注射和观察。该检查借助多普勒超声仪,通过注射内封惰性气体的血管内磷脂微泡造影剂使血管回声增强,相较传统的超声显像可以使组织得到更加清晰的显影。对于 RCC 来说,DCE-US 可以监测肿瘤新生血管的生成,利用 DCE-US 评估肿瘤灌注情况有两种方法:第一种方法单次快速静脉注射造影剂,选定病灶的 ROI 即可得到时间-灌注曲线,利用后处理软件即可得到定量数据;另一种方法是持续性滴注稀释后的造影剂,待造影剂在循环含量稳定后,病灶局部在高压下使微泡破裂,测量微泡破裂后再次充填时间,通过一些数学模型即可计算出定量参数。这种方法排除了心肺功能对灌注参数的影像,有着更为广泛的应用前景。一项研究表明,mRCC 患者在经过靶向药物治疗后,DCE-US 测量病灶区域对比剂摄取减少超过 10%与患者 PFS 及 OS 的改善有相关性,表明 DCE-US 可以作为一种新型评价 RCC 靶向药物治疗的有效手段^[27]。

4 PET-CT

氟代脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET-CT 通过分子影像学参数反映肿瘤内部代谢改变,可在形态学变化之前,观察到肿瘤内部代谢活性反应^[28]。肿瘤细胞的糖代谢水平升高,则增加了葡萄糖的摄取,因而对 FDG 的摄取也会增加。用放射性的 ¹⁸F 标记 FDG,就能定位体内糖代谢水平升高的病灶,从而达到诊断的目的。为了揭示 FDG PET-CT 对于接受靶向治疗的 RCC 患者的意义,Noboru N 等人^[29]对 101 位不同分期或接受了不同治疗方式的 RCC 患者进行随访并在 PET-CT 上记录最大标准摄取值(standardized uptake value max, SUVmax)。结果显示,接受靶向治疗前患者病灶 SUVmax 值越大,患者预后越差。此外,Hwang SH 等人^[30]还研究了 FDG PET-CT 其他参数,如肿瘤代谢活性体积(metabolic tumor volume, MTV)及病变糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG),对预测 RCC 患者接受靶向治疗后预后的意义。结果显示,治疗前 MTV 及 TLG 均是接受靶向治疗的 mRCC 患者 PFS 和 OS 的独立预测因子,靶向治疗前病灶 MTV 及 TLG 越高,患者预后越差。

5 小结与展望

随着个体化精准医疗理念的深入,及多学科诊疗协作组模式的推广,影像医生和临床医生的交流沟通日益密切,利用影像学方法评价和预测肾癌靶向治疗的疗效具有重要的临床意义,除了参照 RECIST 标准评估病变大小的变化以外,还需参照 CT 值以及各种功能影像学表现和参数等进行综合判断。

参考文献(References)

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer

- J Clin 2019, 69(1): 7-34
- [2] 李思明, 盛锡楠. 2018 年肾癌内科治疗进展盘点 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(1): 15-19
- [3] Cho YH, Kim MS, Chung HS, et al. Novel immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Investig Clin Urol*, 2017, 58(4): 220-227
- [4] Nandagopal L, Sonpavde GP, Agarwal N. Investigational MET inhibitors to treat Renal cell carcinoma[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(10): 851-860
- [5] McDermott DF, Huseni MA, Atkins MB, et al. Clinical activity and molecular correlates of response to atezolizumab alone or in combination with bevacizumab versus sunitinib in renal cell carcinoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(6): 749-757
- [6] Kawahara T, Takeshima T, Miyoshi Y, et al. Long-Term Control of Metastatic Renal Cell Carcinoma Using Pazopanib[J]. *Case Rep Oncol*, 2019, 12(2): 543-547
- [7] Park I, Shim YS, Go H, et al. Long-term response of metastatic hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma syndrome associated renal cell carcinoma to bevacizumab plus erlotinib after temsirolimus and axitinib treatment failures[J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1): 51
- [8] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(12): 1103-1115
- [9] Fujita T, Hirayama T, Nishi M, et al. Outcome of third-line sunitinib after sequential therapy with cytokines and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 11(5): 505-510
- [10] 刘景勤, 邢思思, 王月, 等. 放射治疗联合替西罗莫司治疗中晚期肾癌的临床观察[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(6): 734-737
- [11] 朱华云, 孙小峰, 李薇, 等. 依维莫司二线治疗晚期肾细胞癌 12 例临床观察[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2015(3): 149-151
- [12] 胡鑫明, 古军, 车宪平, 等. RECIST1.1 和 RECIST1.0 标准对晚期肾细胞癌靶向治疗疗效评价的比较 [J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2019(2): 71-75
- [13] 江建芹. MR 扩散加权成像在非小细胞肺癌疗效评估中的进展[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(3): 438-441
- [14] 张宇, 崔光彬, 张世衡, 等. 多层螺旋 CT 动态增强扫描对不同类型小肾癌的诊断价值研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(36): 7197-7200
- [15] 任金武, 马聪敏, 张立红, 等. 肾透明细胞癌的 CT 征象与预后关系分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2018, 29(1): 28-33
- [16] Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors[J]. *Oncologist*, 2008, 13(2): 4-7
- [17] van der Veldt AA, Meijerink MR, van den Eertwegh AJ, 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
- [18] 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
- [19] 唐磊, 薛华丹, 金征宇. 腹部肿瘤靶向治疗的影像学评价: 现状与展望[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(z1): 82-89
- [20] 顾瑞冬, 马兴群, 王琳. 晚期结直肠癌抗血管生成药物疗效评价的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(1): 87-92
- [21] 林国成, 曹劲松. CTP 评估周围型肺癌组织学类型、分期及肿瘤坏死的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(4): 38-40, 44
- [22] La Fontaine MD, McDaniel LS, Kubicek LN, et al. Patient characteristics influencing the variability of distributed parameter-based models in DCE-CT kinetic analysis [J]. *Vet Comp Oncol*, 2017, 15(1): 105-117
- [23] 丁玉芹, 缪熙音, 张晶晶, 等. 冠状位 CAIPRHINA-VIBE 序列肾脏皮质多期扫描鉴别透明细胞肾癌和非透明细胞肾癌的临床价值[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2015, 21(4): 349-353
- [24] Hudson JM, Bailey C, Atri M, et al. The prognostic and predictive value of vascular response parameters measured by dynamic contrast-enhanced-CT, -MRI and -US in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(6): 2281-2290
- [25] 王国锋, 刘倩. 动态增强磁共振成像在小肾癌诊断及术前评估中的价值[J]. 中国医师杂志, 2016, 18(11): 1712-1714
- [26] Jeon TY, Kim CK, Kim JH, et al. Assessment of early therapeutic response to sorafenib in renal cell carcinoma xenografts by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted MR imaging [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(5): 803-809
- [27] Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, et al. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(15): 2472-2479
- [28] Burglin SA, Hess S, Høilund-Carlsen PF, et al. 18F-FDG PET/CT for detection of the primary tumor in adults with extracervical metastases from cancer of unknown primary: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6713
- [29] Noboru N, Keiichi K, Ukihide T, et al. FDG PET/CT as a prognostic biomarker in the era of molecular-targeting therapies: max SUVmax predicts survival of patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(2): 67
- [30] Hwang SH, Cho A, Yun M, et al. Prognostic value of pretreatment metabolic tumor volume and total lesion glycolysis using 18F-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