

总体积反应及总质量反应在肝癌肺转移疗效评估中的价值

万俊呈^{1,2,3} 余彩虹^{1,2,3} 李长煜^{1,2,3} 周永杰^{1,2,3} 张巍^{1,2,3} 王建华^{1,2,3} 颜志平^{1,2,3}
杨国威^{1,2,3} 范卓阳^{1,2,3} 瞿旭东^{1,2,3,Δ}

(¹复旦大学附属中山医院介入治疗科 上海 200032; ²上海市影像医学研究所 上海 200032;

³国家放射与治疗临床医学研究中心 上海 200032)

【摘要】 目的 分析在评估晚期肝癌肺转移患者时,病灶体积、病灶质量与病灶直径是否相互关联,并评估晚期肝癌肺转移病灶总体积反应及总质量反应在疗效评估中的应用价值。方法 回顾性分析20例根据临床特征证实为肝癌肺转移患者的CT影像学资料并进行随访,对治疗前后病灶体积进行测量,记录病灶直径、体积测量值及CT值,并计算病灶的质量,随访患者的生存期,分析病灶体积、质量与直径的相关性,体积、质量的变化率与病灶直径变化率的相关性。同时计算所有病灶的总体积和总质量,分析总体积、总质量变化率与RECIST 1.1标准下肺内病灶直径变化率的相关性,以及与患者肿瘤指标变化的相关性。根据总体积变化及总质量变化评价病灶的总体积反应及总质量反应,分析其与RECIST 1.1标准对疗效评价的一致性,同时使用单因素Cox回归分析其与生存期的相关性。结果 病灶体积、质量与直径($r=0.771, 0.775$),质量变化率与病灶直径变化率($r=0.846$),总体积、总质量变化率与RECIST 1.1标准下肺内病灶直径变化率($r=0.800, 0.896$)均高度相关,与患者肿瘤指标变化率不相关;体积变化率与直径变化率中度相关($r=0.692$);肺内病灶总体积反应及总质量反应对肝癌肺转移的疗效评估结果与RECIST 1.1标准具有一般一致性(Kappa=0.486, 0.426)。Cox单因素分析显示,病灶总体积($P=0.047$)、病灶总质量($P=0.049$)是生存期的独立预测因素。结论 病灶体积、质量与直径之间具有相关性,其对应的变化率之间相互关联,病灶总体积、病灶总质量是生存期的独立预测因素,总体积反应及总质量反应在肝癌肺转移疗效评估中是一种具有前景的评价方式,并与RECIST 1.1评价标准有差异。

【关键词】 肺转移瘤; 肝癌; 体积测量; 质量测量; RECIST疗效评价

【中图分类号】 R730.7 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2025.02.005

The value of total volume response and total mass response in the therapeutic evaluation of lung metastasis of hepatocarcinoma

WAN Jun-cheng^{1,2,3}, YU Cai-hong^{1,2,3}, LI Chang-yu^{1,2,3}, ZHOU Yong-jie^{1,2,3}, ZHANG Wei^{1,2,3},
WANG Jian-hua^{1,2,3}, YAN Zhi-ping^{1,2,3}, YANG Guo-wei^{1,2,3}, FAN Zhuo-yang^{1,2,3}, QU Xu-dong^{1,2,3,Δ}

(¹Department of Interventional Radiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China;

³National Clinical Research Center for Interventional Medicine, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the correlation between lesion volume, lesion mass, and maximum lesion diameter in the assessment of advanced hepatocarcinoma with lung metastasis, and to evaluate the application value of total volume response and total mass response of lung metastatic lesions in efficacy

国家重点研发计划(2023YFC2411404)

^ΔCorresponding author E-mail: qu.xudong@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2025-03-03 11:33:16 网络首发地址:https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20250228.1715.002

assessment. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the CT imaging data of 20 patients clinically confirmed with hepatocarcinoma and lung metastases, followed by subsequent follow-up to monitor their survival outcomes. Volume measurement software was used to measure the volume of lesions before and after treatment. We recorded lesion diameter, volume measurements and CT values, calculated the mass of the lesions. The correlation between lesion volume, mass and diameter was analyzed, as well as the correlation between the change rates of volume, mass and lesion diameter. Additionally, the total volume and total mass of all lesions were calculated. The correlation between the change rates of total volume/total mass and the change rate of pulmonary lesion diameter under the RECIST 1.1 criteria, as well as the correlation with changes in patients' tumor markers, were analyzed. Furthermore, the overall volume response and overall mass response of lesions were evaluated based on changes in total volume and total mass, and their consistencies with the RECIST 1.1 criteria for efficacy evaluation were analyzed. Finally, univariate Cox regression analysis was performed to explore the association between these variables and patient survival outcomes. **Results** There was strong correlation between lesion volume, mass and tumor diameter ($r=0.771, 0.775$), between the rate of change in mass and the rate of change in lesion diameter ($r=0.846$), and between the rates of change in total volume/total mass and the rate of change in pulmonary lesion diameter under the RECIST 1.1 criteria ($r=0.800, 0.896$). The correlation between the rates of change in total volume/total mass and patients' tumor markers was not statistically significant. There was moderate correlation between the rate of change in volume and the rate of change in lesion diameter ($r=0.692$). The evaluation results of total volume response and total mass response for pulmonary lesions in advanced hepatocarcinoma with lung metastasis were generally consistent with the RECIST 1.1 criteria ($Kappa=0.486, 0.426$). Univariate Cox regression analysis revealed that total lesion volume ($P=0.047$) and total lesion mass ($P=0.049$) were independent prognostic factors for survival outcomes. **Conclusion** Lesion volume, mass, and diameter, as well as their respective change rates, were found to be interrelated. Furthermore, total lesion volume and total lesion mass were identified as independent prognostic factors for survival outcomes. The total volume response and total mass response are promising evaluation methods in evaluating the efficacy of lung metastasis of hepatocarcinoma, which are different from the RECIST 1.1 evaluation criteria.

【Key words】 lung metastases; hepatocarcinoma; volume measurement; mass measurement; RECIST efficacy evaluation

* This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2023YFC2411404).

对疗效的评估是肿瘤治疗中的关键环节。在大型临床研究^[1]及临床工作中,除了生存期、无进展生存期等长期疗效评价指标外,治疗后的短期疗效评估同样至关重要,其中最常采用的是基于评估靶病灶大小的实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 1.1版^[2]以及改良实体瘤疗效评价标准^[3](modified RECIST, mRECIST) 1.1版,这两个标准使用的是测量单一层面肿瘤最长直径,同时单器官靶病灶不超过2个,在日常肿瘤评估中操作较为简单实用,且能较好地预测生存期^[4]。但RECIST的劣势明显,

测量单一层面肿瘤最长直径,同时单器官靶病灶不超过2个,容易出现偏差,无法全面评估肿瘤^[5]。

以肺转移瘤为例,肺部转移瘤呈现弥漫多发的特点,同时随着近年来靶向和免疫治疗的兴起,由于肿瘤异质性的存在,病灶对靶免治疗的反应不一^[6],而RECIST只能评估肺内两个病灶。如果能将某一器官内的转移病灶全部纳入评估对象并进行三维体积测量,无疑能更好地反映出病变的整体情况。

但肿瘤的疗效评估另一个关键因素是便捷性,肿瘤的疗效评估经历了自二维WHO标准向一维

RECIST 标准变革的阶段^[7],从参数更多的二维转向一维,便是由于一维测量在临床应用中较为便捷。因此,虽然有研究已论证体积测量或其他新标准相对于RECIST的优越性^[8-11],但局限于手动测量的繁琐,仍未在临床工作中实际应用。随着人工智能技术的成熟,国外已在全自动测量上做出了一些努力^[8,12],但从理论的提出到实际应用仍有很大的距离。我们认为从实际应用出发对RECIST标准进行补充,自动识别及自动测量两个条件则不可或缺。

应用于肺结节的CT影像辅助检测软件系统能够自动识别并测量病灶体积,且有一套成熟的检测体系。肺转移瘤呈结节样、边界清晰、对比度较高,通常表现为弥漫多发,应用全自动勾画并计算结节类病灶体积及CT值的肺结节CT影像辅助检测软件进行疗效评估有较大的临床意义。我们将肝癌肺转移病例作为研究对象,采用自动化体积测量软件,求出肺内所有转移病灶的总体积和总质量,观察治疗前后总体积及总质量的变化,进行疗效评估,并对比RECIST标准,观察不同评估方法评估结果的差异。

资料和方法

一般资料 回顾性分析2023年5—11月于复旦大学附属中山医院就诊,经临床证实的肝癌肺转移瘤患者20例,其中男18例,女2例,年龄32~72岁,平均 (53.8 ± 10.5) 岁。纳入标准:肝细胞癌既往史,经影像学判断为肺转移瘤;基线检查与随访均采用CT扫描(层厚 ≤ 5 mm);在基线检查前已有胸部CT检查图像。排除标准:肺部病灶接受了根治性手术切除;原发性肺占位;影像学图像缺失;体积测量软件无法测量;从影像学上无法确定为肺转移瘤;气胸;无法测量肿瘤大小;失访。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(批准号:B2021-128)。所有患者均签署知情同意书。

检查方法 成像数据来自2台不同的CT设备。上海联影公司生产的128层螺旋CT(uCT760)扫描参数:管电压120 kV,管电流130 mA,螺距1.08,层厚1 mm。64层螺旋CT(美国GE公司)扫描参数:管电压120~140 kV,管电流140 mA,螺距1.08,层厚1 mm。

CT图像分析 图像以DI-COM格式自动从工作站上传至上海联影智能医疗科技有限公司的肺结节CT影像辅助检测软件系统(型号:uAI-ChestCare,版本号:R001),肺结节CT影像辅助检测软件系统基于深度学习的3D卷积神经网络,自动学习、提取和优化输入数据特征和降维,通过U-Net、ResNet、DenseNet等多个模型组合搭建,可自动使用自适应阈值和大小标准自动识别病变(图1),同时提供对感兴趣区域的标记和分割,并将分割病变的边界显示在CT图像上,自动统计感兴趣区域体积、长短径、CT值等相关参数,同时支持自动配准及随访。与基线检查之前的CT图像相比,新发或增大的实性结节作为病灶,同时复核分割病变边界(图2),在轴位、矢状和冠状位上观察转移灶的三维形态,判定病变边界是否完整清晰,对未匹配成功的转移灶进行重新配准,对未识别的病灶重新手动勾画边界并进行识别,最后观察并记录所有可识别的转移灶的体积、直径、CT值等,这一步由2名放射科医师完成。

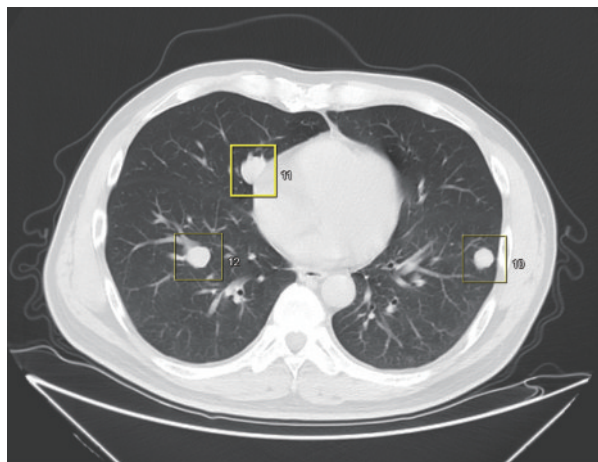


图1 uAI-ChestCare系统自动识别病变

Fig 1 uAI-ChestCare system automatically identifies lesions

随访方法 2名放射科医师复核边界后进行体积计算,以联影uAI-ChestCare系统计算为结果,以 mm^3 为单位。密度计算:CT值(HU) $= (\mu_{\text{组织}} - \mu_{\text{水}}) / \mu_{\text{水}} \times 1000$ 计算。将X线衰减系数 μ 等同于物质密度,病灶质量 $(\text{g}) = (\text{CT值} / 1000 + 1) \times \text{体积} (\text{mm}^3)$ 。随访半年内患者下一次进行胸部CT的影像学数据。并将所有病灶体积相加,求出所有病灶的总体积;同时将所有病灶质量相加,求出所有病灶的总质量。统计患者在基线影像学检查时及随访时的血液学肿瘤指标,并录入Excel。随访至

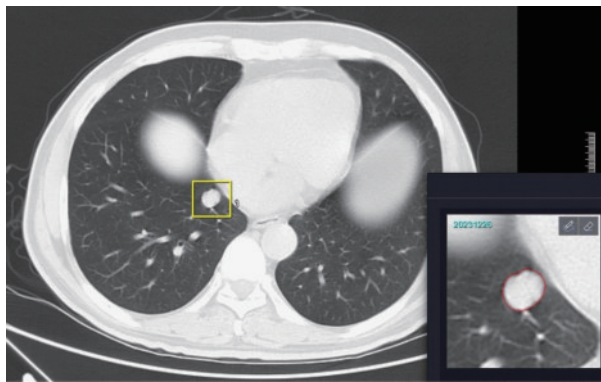


图2 联影 uAI-ChestCare 系统自动识别病变并分割病灶边缘

Fig 2 uAI-ChestCare system automatically identifies lesions and segments lesion boundaries

2024年11月15日,并计算患者的生存期。

统计学分析 所有数据均采用SPSS 27.0软件进行统计学分析处理。直径、体积、质量之间以及单个病灶和总病灶变化率之间的相关性采用Spearman相关分析,肺内病灶RECIST1.1标准、总体积反应及总质量反应评估结果采用Kappa值进行计算。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用Cox回归模型进行单因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

疗效评价 计算时,基于Schiavon等^[13]提出的观点以椭球体标准作为参考,总体积反应及总质量反应对于疗效评价在数值变化比例上与RECIST1.1标准临界值相同。完全缓解(complete response, CR):病灶消失;部分缓解(partial response, PR):低于基线30%及以上;疾病进展(progressive disease, PD):高于基线20%及以上;疾病稳定(stable disease, SD):减少程度未达部分缓解标准,增加程度未达疾病进展标准。与RECIST1.1标准不同,根据RECIST1.1标准,只有1 cm以上的病灶可视为可测量灶及靶病灶,且一个器官最多有2个靶病灶,得益于肺部CT优良的对比度,本次总体积反应及总质量反应评估纳入了所有1 mm以上的病灶,其他细节标准与RECIST1.1标准相同。

结 果

患者基线特征 20例肝癌肺转移患者,男性多于女性(90% vs. 10%),确诊时32~72岁,平均54岁,肝细胞癌19例(95%),肝内胆管癌1例(5%)。肝内病灶无存活,肺外无其他病灶9例(45%),肝内

病灶部分存活10例(50%);肝内病灶无存活,肾上腺转移1例(5%),随访天数46~126(79 ± 24.6)天,患者随访前病灶数1~16(7.05 ± 4.75)个,患者随访后病灶数1~21(7.60 ± 5.21)个。

病灶基线特征 20例肝癌肺转移随访前后共有293个病灶,其中放射科医师手动勾画2个(0.68%),边界均清晰,无需手动调整,病灶直径2~62(9.66 ± 7.82)mm,基线141个病灶,病灶直径3~49(9.45 ± 7.31)mm;新增13个,消退2个,随访后152个病灶,病灶直径2~62(9.86 ± 8.29)mm。

病灶测量结果 20例肝癌肺转移随访前后共有293个病灶,匹配139对,其中放射科医师手动配对2对(1.4%),经测量病灶体积28.3~110 390.0($1 963.6 \pm 7 789.1$)mm³,基线141个病灶,病灶体积34.6~47 951.5($1 634.6 \pm 4 980.8$)mm³;随访后152个病灶,病灶体积28.3~110 390.0($2 268.9 \pm 9 701.9$)mm³。

293个病灶经测量病灶体积及CT值,由CT值换算成病灶组织密度算出病灶质量,病灶质量0.01~113.34(1.98 ± 8.00)g,基线141个病灶,病灶质量0.01~48.89(1.64 ± 5.12)g;随访后152个病灶,病灶质量0.01~113.34(2.29 ± 9.96)g。

体积、质量与直径的关系 计算随访CT扫描中体积、质量与直径的相对变化关系。根据散点图初步判定两者之间存在线性趋势,分析数据类型后进行Spearman相关分析,结果显示体积与直径变化率($r=0.771, P < 0.01$,图3A)、质量与直径变化率高度相关($r=0.775, P < 0.01$,图3B)。

单个病灶体积变化率、单个病灶质量变化率与单个病灶直径变化率的关系 剔除15个新发/消失病灶后,计算随访CT扫描中139对病灶的单个病灶体积变化率与直径变化率相对变化关系。根据散点图初步判定两者之间存在线性趋势,分析数据类型后进行Spearman相关分析,结果显示两者变化率中度相关($r=0.692, P < 0.001$,图4)。同时计算随访CT扫描中单个病灶质量变化率与直径变化率相对变化关系,结果显示两者变化率高度相关($r=0.846, P < 0.01$,图4)。

总体积、总质量变化率与RECIST1.1标准下肺内病灶直径变化率的关系 计算20例肝癌肺转移患者随访CT扫描中病灶体积总和与病灶质量总和,并与RECIST1.1标准下肺内病灶直径变化率(不超过

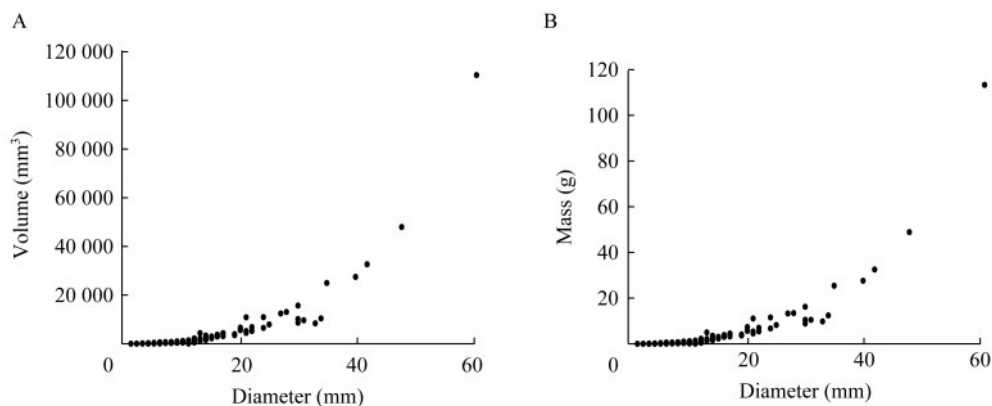


图3 肝癌患者肺转移病灶体积与直径(A),质量与直径(B)的关系

Fig 3 Relationship between volume and diameter (A), mass and diameter (B) of pulmonary metastases in advanced hepatocarcinoma patients

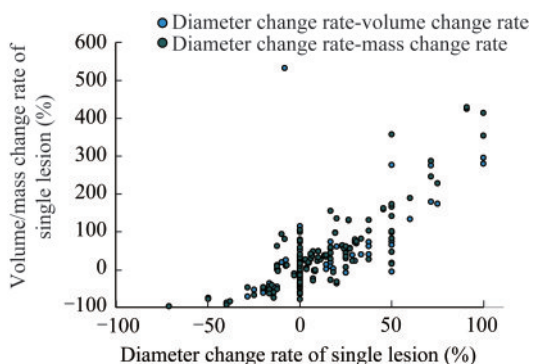


图4 肝癌患者单个肺转移病灶体积、质量变化率与单个病灶直径变化率的关系

Fig 4 Relationship between the individual volum/diameter change rate of single lesion and diameter change rate of single lesion in advanced hepatocarcinoma patients

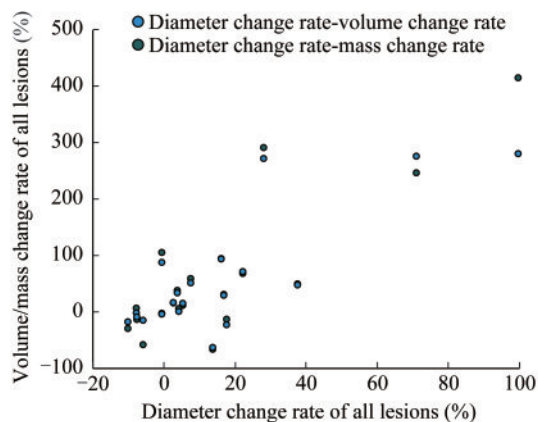


图5 肝癌患者肺转移病灶总体积、总质量变化率与RECIST1.1标准下直径变化率的关系

Fig 5 Relationship between the total volume/mass change rate of all lesions and the diameter change rate of all lesions under RECIST 1.1 in advanced hepatocarcinoma patients

2个病灶)进行比较。根据散点图初步判定两者之间存在线性趋势,分析数据类型后进行Spearman相关分析,结果显示两者变化率和RECIST1.1标准下肺内病灶直径变化率高度相关($r=0.800, P<0.01; r=0.896, P<0.01$;图5)。

疗效评估结果分析 单以肺内病灶纳入评价时,通过RECIST1.1标准、总体积反应、总质量反应等3种方法评估结果(表1)。

以RECIST1.1标准评估时,2例(10%)因病灶最大径 <1 cm无法计算,5例(25%)为PD,13例(65%)为SD;当以总体积反应评估时,1例(5%)为PR,9例(45%)为SD,10例(50%)为PD。与RECIST1.1标准相比,Kappa值为0.486 ($P<0.05$),具有一般一致性。以总质量反应评估时,2例(10%)为PR,8例(40%)为SD,10例(50%)为PD。与RECIST1.1标准相比,Kappa值为0.426 ($P<$

表1 肝癌患者肺内病灶RECIST1.1标准及总体积和总质量反应评估结果

Table 1 Evaluation results of RECIST1.1 and total volume response, total mass response of pulmonary lesions in advanced hepatocarcinoma patients (n)

RECIST1.1	Total volume response			Total mass response			Total
	PR	SD	PD	PR	SD	PD	
PR	0	0	0	0	0	0	0
SD	1	8	4	2	7	4	13
PD	0	0	5	0	0	5	5
Total	1	8	9	2	7	9	18

PR: Partial response; PD: Progressive disease; SD: Stable disease.

0.05),具有一般一致性。

根据RECIST1.1标准对全身病灶进行综合评价:1例(5%)因最大病灶最大径 <1 cm无法计算,

2例(10%)为PR,13例(65%)为SD,4例(20%)为PD。

根据mRECIST1.1标准,1例(5%)因最大病灶最大径<1 cm无法计算,2例(10%)评价为PR,12例(60%)评价为SD,5例(25%)评价为PD。

病灶总体积、总质量变化率与RECIST1.1标准下直径变化率与肿瘤指标变化率的关系 在随访了肿瘤指标的患者中,剔除肝内胆管癌的患者,病灶总体积、总质量变化率、RECIST1.1标准下直径

变化率与甲胎蛋白、异常凝血酶原变化率之间的相关性无统计学意义,再次剔除肝内有存活灶的患者,相关性仍无统计学意义。

生存期影响因素分析 在RECIST1.1标准下,对直径、病灶总体积、总质量、RECIST1.1标准下直径变化率、病灶总体积变化率、病灶总质量变化率等因素进行Cox单因素分析,发现病灶总体积($P=0.047$)、病灶总质量($P=0.049$)是生存期的独立预测因素(表2)。

表2 肝癌肺转移患者生存期的Cox单因素分析

Tab 2 Univariate cox regression analysis in hepatocarcinoma patients with pulmonary metastasis

Variables	Univariate analysis (P)
Total pulmonary lesion diameter (under RECIST 1.1)	0.160
Total pulmonary lesion volume	0.047
Total pulmonary lesion mass	0.049
Total pulmonary lesion diameter change rates (under RECIST 1.1)	0.256
Total pulmonary lesion volume change rates	0.206
Total pulmonary lesion mass change rates	0.399

讨 论

相对于其他肿瘤,肺部肿瘤具有对比度高、分界清等特点^[14];对于肺转移瘤的患者,与其他类型肺结节灶相比,肺转移瘤具有密度均匀、形态规则、边缘清楚光滑^[15]的特点。因为上述肺转移瘤性质,使得肺转移瘤通过辅助测量软件迅速勾画并进行体积测量成为可能。RECIST1.1^[2]标准于2009年提出,现已成为临床工作中最常用的实体瘤评价方法。根据RECIST1.1标准,同一器官内只能测量2个可测量病灶,而肺转移瘤弥漫多发,并且直径差异相对较小,于是往往出现基线病灶的变化无法代表整体变化的情况,因此RECIST标准对于肺转移瘤有着诸多局限性。在肿瘤生长过程中,也会经常出现瘤体各方向异质性及瘤内形态学征象改变,三维体积测量相对于一维测量能够更加精确地捕捉到肿瘤生长的整体变化。基于上述原因,在自动体积测量技术日益成熟的背景下,我们提出可以通过总体积反应及总质量反应,以体积总和或者质量总和的变化来对肺转移瘤进行疗效评价。

本研究发现病灶体积、质量与直径,质量变化率与直径变化率,总体积、总质量变化率与

RECIST1.1标准下肺内病灶直径变化率均高度相关,体积的变化率与病灶直径的变化率中度相关,因此考虑体积测量、质量测量可以代替一维测量。目前RECIST1.1标准将可测量病灶设定为直径1 cm,而目前基于肺部病灶的高对比度,对于直径1 mm左右的病灶也能做出精确的识别和测量,我们认为针对肺转移瘤可以考虑扩大可测量病灶的范围。因此本次研究未对病灶的可测量最小直径进行限制,而是将基线检查前CT检查中新发或增大的所有直径>1 mm的结节灶作为可测量病灶。

本研究中患者肺部病灶总体积反应与RECIST1.1标准相比,Kappa值为0.486($P<0.05$),具有一般一致性。虽然RECIST工作组曾在RECIST1.1标准^[1]发布时,表示了对解剖学一维评估转向解剖学立体评估从而能对RECIST标准进行修改的期待,但在过去十几年中,这方面的研究有限。Schiavon等^[13]曾在伊马替尼治疗胃肠道间质瘤患者的研究中,认为相比于直径,体积能够更好地区分肿瘤大小变化,同时更加频繁地检测出>20%的肝转移灶大小变化。本研究结果也符合这一观点,对于肺内单器官病灶,无论依据总体积反应还是总质量反应,PD以及PR的占比都在增加,而基于RECIST1.1标准,很大一部分患者被评为

SD。我们认为这能够帮助临床医师更加迅速地发现病灶变化,从而及时依据总体积反应及总质量反应调整治疗方案。在肺癌患者中,国内外研究者^[14,16-18]发现体积测量可能有助于预测生存期,固体体积和固体体积百分比影响着患者的复发死亡。但是这些研究中原发性肺癌以单发为主,而在本研究中,基于肺转移瘤的特点,更加强调患者转移瘤的总体积及总质量的变化。Wesdorp等^[19]提出了相同的观点,不仅发现总体积反应显示出评估结直肠癌肝转移患者全身治疗反应的潜力,还研发出自动肿瘤分割和总肿瘤体积评估的深度学习模型^[12]。RECIST1.1因便捷的测量步骤及方法而在临床工作上广泛使用。我们认为在已证明体积测量对于实体肿瘤评估优越性的基础上,尤其对于多发的肺转移瘤,对病灶测量的便捷程度影响着评价方法的临床应用价值。本研究应用目前临床常用的软件,结果显示,只有0.68%的病灶需要手动勾画,所有病灶均无需调整边缘,由此证明自动测量软件的便捷性,在临床工作中应用肿瘤总体积反应进行评估具有可行性。

此外,本研究中患者肺部病灶的总质量反应与RECIST1.1标准相比,Kappa值为0.426($P<0.05$)。我们认为肺转移瘤的生长经历了密度增高,影像学表现从淡变实的过程,之前有研究^[20]发现:亚实性结节的生长表现为CT值的增加或其内新出现实性成分而没有同时检测到体积的增加,因此我们认为质量变化也可以用来对肺转移瘤进行疗效评估。但既往对于肿瘤病灶采取质量评价的研究相对较少,且目前绝大部分软件都没有自动计算质量的功能,因此我们采取手动计算,基于 $CT值=(\mu_{组织}-\mu_{水})/\mu_{水}\times 1000$,推算出 $\mu_{组织}=CT值/1000\times\mu_{水}+\mu_{水}$,虽然 μ 值表示物质的X线衰减系数(或吸收系数),不能完全等同于组织密度,但已经有研究^[21]论证了基于此公式从CT值推算出来的质量与物质实际质量差别较小,因此我们本次采用 $\mu_{组织}$ 等于组织密度,从而算出病灶质量。相对于体积测量评估,患者病灶质量评估的文献较少^[20,22-23],既往的研究也未提出总质量反应的概念,因此要使基于总质量反应对病灶进行评价更加方便准确,临床应用中需要进一步完善CT图像下肺转移瘤质量的体模研究和计算质量的自动化软件开发。

根据RECIST1.1标准,在评价肝外转移瘤时还

需要考虑到肝内病灶,但临床上对于中晚期肝癌以局部治疗辅以全身治疗为主。如果肝内病灶存活,通常会联合经肝动脉化疗栓塞联合靶向治疗及免疫治疗。随访期间,靶向药物、免疫药物以及化疗栓塞的效果混杂,无法判断系统治疗及局部治疗的作用效果。因此对于肝外转移的患者,可以考虑计算肺转移瘤总体积反应及总质量反应来评估患者对系统治疗的应答。本研究有9例患者肝内无病灶,呈现肺内单器官病灶状态,进一步论证了肺转移瘤体积总和及质量总和的变化替代RECIST1.1标准下以直径为主的评估方式的可能性。

Cox单因素分析显示,病灶总体积($P=0.047$)、病灶总质量($P=0.049$)是生存期的独立预测因素,而RECIST1.1标准下直径、RECIST1.1标准下直径变化率、病灶总体积变化率、病灶总质量变化率与生存期的相关性无统计学意义。部分研究^[14,16-18]曾经以生存期来评价肺癌患者体积测量的有效性,本研究也显现出了这一点,这在一定程度上体现了三维测量的敏感性。但是病灶总体积变化率、病灶总质量变化率、RECIST1.1标准下直径变化率在Cox单因素分析中无统计学意义。可能与肝外转移并不是大多数受影响患者死亡的直接原因,肝外转移的存在是原发性肝细胞癌整体侵袭性的指标,而不是独立的预后决定因素^[24]有关;也可能与本研究样本量较少有关。我们尝试测定了病灶总体积、总质量变化率、RECIST1.1标准下直径变化率三者与甲胎蛋白及异常凝血酶原变化率之间相关性,但未见统计学意义,可能是血液学指标不够敏感或转移瘤无法产生甲胎蛋白及异常凝血酶原所致。在病理生理学上,甲胎蛋白的上升是当肝细胞发生癌变时机体恢复了产生甲胎蛋白的功能,而异常凝血酶原是因为肝细胞内维生素K缺乏,肝细胞不能合成正常的依赖维生素K的凝血因子^[25]。虽然肝癌肺转移瘤与原发的肝肿瘤有一致的病理特征,同时在临床工作中可以观察到无肝病灶的肺转移瘤患者甲胎蛋白及异常凝血酶原升高的情况,但无法确认肺转移瘤能够分泌或导致其他器官分泌甲胎蛋白及异常凝血酶原。

本研究存在不足之处:患者样本数量较少,主要研究对象是肝癌肺转移瘤,虽然论证了病灶总体积、病灶总质量是生存期的独立预测因素,但无法论证总体积反应及总质量反应在肝癌肺转移疗效

评估中的优越性;虽然以新发或增大的肺内结节灶作为病灶,但根据既往经验,仍有一小部分可能是炎性结节而非肺转移瘤,如何准确设置肺内转移灶的判定阈值也需要进一步研究。

综上所述,总体积反应及总质量反应与RECIST1.1标准在肝癌肺转移瘤的评价中存在差异性。虽然总体积反应及总质量反应评估肝癌肺转移瘤疗效的局限性较大,如仅限于肺,无法按照RECIST1.1标准进行全身、多器官进行总体评价等,但这两种方法以全部可测量体积病灶为评估对象,能更全面客观地评估病变情况,尤其针对肺部转移性肿瘤优势明显。很多肿瘤在原发灶完全清除的情况下仍可能出现肺部单器官的转移瘤。在肝脏原发灶存活的情况下,肺转移瘤的总体积反应及总质量反应能够排除局部治疗的因素,显示出患者整体对系统治疗的应答,因此在肺转移瘤的疗效评估中仍有较大的应用前景。随着测量工具和技术不断优化及人工智能在影像学领域的不断发展,未来基于人工智能以及三维测量的疗效评估有望对RECIST作出有益补充。

作者贡献声明 万俊呈 试验设计,数据采集、解释和分析,论文撰写。余彩虹 病例采集,数据采集。李长煜,周永杰,张巍,杨国威,范卓阳 论文修订。王建华,颜志平 研究构思和设计。瞿旭东 研究构思和设计,论文修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] LU S, KATO T, DONG X, *et al.* Osimertinib after chemoradiotherapy in stage III EGFR-mutated NSCLC[J]. *NEJM*, 2024, 391(7): 585-597.
- [2] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [3] LENCIONI R, LLOVET J. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 52-60.
- [4] MA B, KING AD, LEUNG L, *et al.* Identifying an early indicator of drug efficacy in patients with metastatic colorectal cancer—a prospective evaluation of circulating tumor cells, 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and the RECIST criteria[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(7): 1576-1581.
- [5] TARECO BUCHO TM, TISSIER RLM, GROOT LIPMAN KBW, *et al.* How does target lesion selection affect RECIST? A computer simulation study[J]. *Invest Radiol*, 2024, 59(6): 465-471.
- [6] HU Z, LI Z, MA Z, *et al.* Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(7): 701-708.
- [7] LITIÈRE S, COLLETTE S, DE VRIES E GE, *et al.* RECIST—learning from the past to build the future[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3): 187-192.
- [8] KIDD AC, ANDERSON O, COWELL GW, *et al.* Fully automated volumetric measurement of malignant pleural mesothelioma by deep learning AI: validation and comparison with modified RECIST response criteria[J]. *Thorax*, 2022, 77(12): 1251-1259.
- [9] HUANG RY, UNADKAT P, BI WL, *et al.* Response assessment of meningioma: 1D, 2D, and volumetric criteria for treatment response and tumor progression[J]. *Neuro-Oncol*, 2019, 21(2): 234-241.
- [10] AGHIGHI M, BOE J, ROSENBERG J, *et al.* Three-dimensional radiologic assessment of chemotherapy response in ewing sarcoma can be used to predict clinical outcome[J]. *Radiology*, 2016, 280(3): 905-915.
- [11] KRAJEWSKI KM, GUO M, VAN DEN ABBEELE AD, *et al.* Comparison of four early posttherapy imaging changes (EPTIC; RECIST 1.0, tumor shrinkage, computed tomography tumor density, choi criteria) in assessing outcome to vascular endothelial growth factor-targeted therapy in patients with advanced renal cell carcinoma[J]. *Eur Urol*, 2011, 59(5): 856-862.
- [12] WESDORP NJ, ZEEUW JM, POSTMA SCJ, *et al.* Deep learning models for automatic tumor segmentation and total tumor volume assessment in patients with colorectal liver metastases[J]. *Eur Radiol Exp*, 2023, 7(1): 75.
- [13] SCHIAVON G, RUGGIERO A, SCHÖFFSKI P, *et al.* Tumor volume as an alternative response measurement for imatinib treated GIST patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48372.
- [14] 张玉文,王雪莲,顾长青,等. 体积测量法在非小细胞肺癌患者非手术治疗疗效评估中的应用价值[J]. *分子影像学杂志*, 2023, 46(6): 1102-1106.
- [15] 杨林,裴邦辉,陈晓燕. 肺转移瘤CT影像学表现及其诊断价值研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(12): 57-58, 123.