

论 著

多层螺旋CT在甲状腺髓样癌术后索拉非尼应用治疗期间中应用研究*

湖北省大冶市人民医院放射科
(湖北 大冶 435100)

汪继辉

【摘要】目的 探究多层螺旋CT (MSCT) 在甲状腺髓样癌术后索拉非尼应用治疗期间中应用价值。**方法** 回顾性分析2015年至2016年于我院诊治的38例甲状腺髓样癌术后患者的临床资料。所有患者均因术后出现进行性气急而给予索拉非尼治疗。分析患者的病理学资料、比较患者治疗前后降钙素 (CT) 及癌胚抗原 (CEA) 阳性率; 通过分析患者用药前、用药8周后、用药32周后的MSCT图像并计算目标病灶最大径线及其缩小率, 进而评估MSCT在甲状腺髓样癌术后索拉非尼应用治疗期间中应用价值。**结果** 病理学结果显示, 治疗前所有患者癌组织均有CT及CEA弥漫 (+) 但CK19、Tg表达不定; 用药8周后患者癌组织内降钙素CT和CEA阳性率15.79% (6例) 和26.32% (10例) < 用药4周后68.42% (26例) 和73.68% (28例) < 用药前100% (38例) 和100% (38例), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。MSCT检查结果显示: 用药前MSCT图像显示患者的淋巴结转移情况与病理学结果比较无统计学意义 ($P > 0.05$); 用药8周后病灶形态、边界及密度等情况均得到改善, 有65.79% (25例) 患者病灶边界清楚、密度较均匀高于用药前13例 (34.21%) 规则、14例 (36.84%) 清楚 ($P < 0.05$); 用药8周后患者目标病灶最大径线 < 用药4周后 < 用药前, 用药8周后患者肿瘤进一步缩小但其缩小率 < 用药4周后, 且各用药时间点比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** MSCT图像显示, MTC术后患者应用索拉非尼治疗后病灶形态、边界及密度等情况均得到改善, 目标病灶最大径线缩短、瘤体缩小; 表明MSCT对评价索拉非尼治疗MTC术后患者的临床疗效具有一定的指导意义。

【关键词】 MSCT; 甲状腺髓样癌术后; 索拉非尼; 应用价值

【中图分类号】 R322.5+1

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金, 编号: 81071171

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.04.018

通讯作者: 汪继辉

Study on the Application of Multi Slice Spiral CT in Medullary Thyroid Carcinoma Postoperative Sorafenib Applied Therapy*

WANG Ji-hui. Department of Radiology, Daye County of Hubei Province People's Hospital, Daye 435100, Hubei Province, China

[Abstract] Objective To explore application effect of multi slice spiral CT in medullary thyroid carcinoma postoperative sorafenib applied therapy. **Methods** A retrospective analysis of clinical data was carried out in 38 medullary thyroid carcinoma postoperative patients treated in our hospital from 2015 to 2016. All patients underwent sorafenib treatment due to postoperative progressive flustered and exasperated. Pathological data of patients were analyzed, thyrocalcitonin (CT) and positive rate of carcinoembryonic antigen (CEA) before and after the treatment were compared. MSCT images of patients before medication, after 8 weeks of medication, 32 weeks after medication were analyzed, target lesion maximum diameter and its minification were counted to estimate application effect of MSCT in medullary thyroid carcinoma postoperative sorafenib applied therapy.

Results Pathological results showed that cancer tissues of patients before the treatment had CT and CEA suffuse(+), but CK19, Tg expression were indefinite; thyrocalcitonin CT and positive rate of CEA in cancer tissues of patients 15.79% (6 cases) and 26.32% (10 cases) after 8 weeks of medication < 68.42% (26 cases) and 73.68% (28 cases) after 4 weeks of medication < 100% (38 cases) and 100% (38 cases) before medication, which were significantly different ($P < 0.05$). MSCT examination results showed that there was no significant difference in lymph node metastasis and pathological results showed in MSCT images before medication ($P > 0.05$), lesion morphology, boundary, density and others after 8 weeks of medication were improved, 65.79% (25cases) patients had clear margin of lesions, density was well-distributed, which were higher than 13 cases (34.21%) regular, 14 cases (36.84%) clear ($P < 0.05$), target lesion maximum diameter of patients after 8 weeks of medication < after 4 weeks of medication < before medication, tumors of patients were further narrowed after 8 weeks of medication, but its minification < after 4 weeks of medication, there was a significant difference at different time points ($P < 0.05$).

Conclusion MSCT images show that after application of sorafenib treatment in MTC postoperative patients, lesion morphology, boundary, density and others are improved, target lesion maximum diameter is shortened, tumors are reduced; which indicates MSCT has certain guiding significance for the evaluation of clinical effect of sorafenib treatment in MTC postoperative patients.

[Key words] MSCT; Medullary Thyroid Carcinoma Postoperative; Sorafenib; Application Value

甲状腺髓样癌(MTC)是指起源于甲状腺滤泡旁C细胞的恶性病变,好发于女性^[1]。生物靶向治疗从RET原癌基因突变导致MTC这一病因学基础出发,通过将药物直接定位于肿瘤基因而发挥作用,逐渐在临床上引起重视^[2]。在索拉非尼治疗过程中,采用一定的手段掌握其治疗效果,对医生判断是否需要其他辅助治疗或是否需要进一步手术具有一定的指导作用。MSCT较好的空间分辨力使其在准确清晰地显示病灶与甲状腺正常组织及其与周围组织之间的结构关系具有不可替代的优势,这也是MSCT被广泛应用于临床辅助检查MTC的基础依据^[3]。现将38例甲状腺髓样癌术后患者作为研究对象,在给予索拉非尼治疗的同时采用MSCT全程监测患者的病情变化,进而分析MSCT的应用价值。结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2015年3月至2016年3月于我院诊治的38例甲状腺髓样癌术后患者的临床资料。所有患者均经病理学检查确诊为MTC复发, 均有甲状腺髓样癌手术史。其中, 男22例, 女16例; 年龄(22-67)岁, 平均(44.68±18.97)岁; 病程1~10年, 平均(1.52±0.36)cm; 肿瘤部位为双侧多发10例, 单发28例: 左侧16例, 右侧12例; 伴有呼吸困难8例, 吞咽障碍6例, 声嘶5例, 腹泻3例。排除合并甲亢、桥本甲状腺炎等其他甲状腺疾病、有严重心、肝、肾功能障碍或服药依从性差的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 所有患者均实施气管镜下行管腔内肿块切除+支架植入术, 术后给予索拉非尼(商品名: 多吉美, 购于德国Bayer Schering Pharma AG公司)口服 bid, 剂量为: 早: 400mg, 晚: 200mg。连续服药4周为一个疗程。共服药2个疗程。

1.2.2 CT检查方法: 仪器采用美国生产的GE Lightspeed Ultra 8层、GE Lightspeed VCT 64层螺旋CT扫描机。从患者颅底开始扫描直至气管分叉水平。CT扫描机参数设置: 扫描电压120kV, 扫描电流350mA, 层厚及层距均为5mm。之后开始行增强扫描, 使用高压注射器将100mL碘对比剂经肘前静脉注入, 注射速度为3ml/s, 延迟扫描时间30s。

1.2.3 病理学检查: 使用4%中性甲醛也固定手术切片(5 μm), 并用石蜡包埋。依据nVision法采用罗氏公司BenchMark免疫组化仪全自动染色, 并在镜下观察分析染色片; 所用抗体有降钙素(CT)、癌胚抗

原(CEA)、甲状腺球蛋白(Tg)等。结果判断依据: 在细胞核或细胞膜/质内发现棕黄色颗粒则记为(+), 未发现棕黄色颗粒记为(-)。

1.3 图像处理 由我院放射科两名资深医师于不同时间内、在不参考临床诊断、手术及病理资料的情况下对所有患者用药前、用药4周后、用药8周后的MSCT资料进行独自阅片, 遇到意见不一致时协商统一, 观察并记录病灶部位、数目、大小等并计算目标病灶最大径线及瘤体缩小率。

1.4 统计学方法 选用统计学软件SPSS19.0对研究数据进行分析和处理, 计数资料采取率(%)表示, 计量资料($\bar{x} \pm s$)表示, 组间对比进行 χ^2 检验和t值检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异和统计学意义。

2 结果

2.1 病理结果 38例标本均为实体状, 与周围组织边界清楚, 细胞形态多样, 排列方式多样; 其中有8例出现明显纤维间隔外浸润; 同时病理结果证实有22例患者出现淋巴结转移: 颈部淋巴结转移12例, 气管食管沟转移7例, 纵隔淋巴结转移3例。治疗前38例(100%)癌组织均有CT及CEA弥漫(+)但CK19、Tg表达不定, 用药4周后只有26例(68.42%)癌组织有CT弥漫(+), 28例(73.68%)癌组织有CEA弥漫(+), 用药8周后只有6例(15.79%)癌组织有CT弥漫

(+)、10例(26.32%)癌组织有CEA弥漫(+), 用药前后患者的癌组织内CT及CEA阳性率比较有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 病灶的CT表现 CT图像显示38例患者均为MTC复发, 且共有21例患者出现淋巴结转移: 颈部淋巴结转移11例, 气管食管沟转移7例, 纵隔淋巴结转移3例, 与病理学结果比较无统计学意义($P > 0.05$); 另外CT强化背景下显示转移区可呈不规则低密度, 出现钙化, 可有肿大淋巴结可紧邻或包绕局部动、静脉或食管(见图1-3)。用药前25例(65.79%)病灶形态不规则, 24例(63.16%)病灶边界不清楚(见图1), 27例(71.05%)病灶可见不均匀强化伴内部不规则低密度区域、出现不等大的圆状、点状或斑块状钙化(直径约为1~12mm)(见图2-3)。用药8周后病灶形态、边界及密度等情况均得到改善, 有25例(65.79%)患者病灶边界清楚、密度较均匀(见图4)。用药前CT表现为气管壁异常增厚, 气道狭窄50%, 纵膈淋巴结肿大, 5mm层厚的CT图像上显示的目标病灶最大径线显著增大(见图5); 用药4周后, CT显示气管壁增厚不明显, 5mm层厚的CT图像上显示的目标病灶最大径线缩短, 肿瘤缩小达30%(PR)(见图6); 用药8周后, CT显示气管壁增厚消失, 5mm层厚的CT图像上显示的目标病灶最大径线继续缩短到正常水平, 肿瘤缩小达54%(见图7)。各用药时间点目标病灶最大径线及瘤体缩小率比较均有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 治疗前后两组CT相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	目标病灶最大径线 (cm)	肿瘤缩小率 (%)
用药前	9.56 ± 3.75	
用药4周后	7.43 ± 2.28a	43.65 ± 12.03
用药8周后	6.25 ± 2.14ab	21.08 ± 8.91b

注: 与用药前比较, a $P < 0.05$; 与用药后4周相比b $P < 0.05$

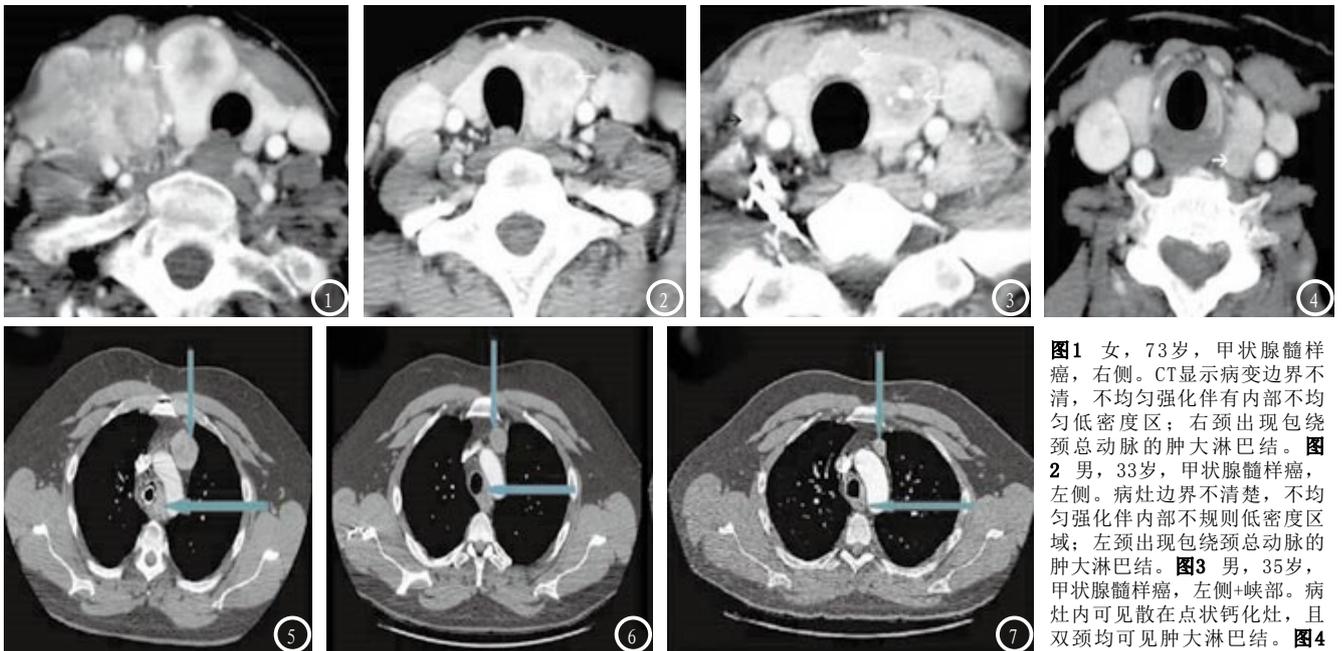


图1 女, 73岁, 甲状腺髓样癌, 右侧。CT显示病变边界不清, 不均匀强化伴有内部不均匀低密度区; 右颈出现包绕颈总动脉的肿大淋巴结。图2 男, 33岁, 甲状腺髓样癌, 左侧。病灶边界不清楚, 不均匀强化伴内部不规则低密度区域; 左颈出现包绕颈总动脉的肿大淋巴结。图3 男, 35岁, 甲状腺髓样癌, 左侧+峡部。病灶内可见散在点状钙化灶, 且双颈均可见肿大淋巴结。图4 女, 56岁, 甲状腺髓样癌, 左侧。边界清楚, 密度较均匀。图5-7 男, 37岁, 甲状腺髓样癌。图5 (用药前), 气管壁异常增厚, 气道狭窄50%, 出现纵隔淋巴结肿大; 图6 (用药4周后), 气管壁增厚不明显, 肿瘤缩小达30%; 图7 (用药8周后), 气管壁增厚消失, 肿瘤进一步缩小54%。

见表1。

3 讨论

MTC属于一种与遗传相关的起病隐匿、进展较快的神经内分泌系统肿瘤, 其患病率约占甲状腺癌的5%~8%、死亡率占甲状腺癌的13.4%^[4]。MTC可向腺内转移, 为避免复发, 临床上以甲状腺切除术作为MTC患者的常规治疗措施; 但仍有MTC患者因发生远处转移而累及肺、骨、肝等远处器官, 侵犯区域淋巴结, 从而造成预后不良, 降低MTC生存率^[5]。随着科技的发展、分子生物学的进步, 靶向治疗药物抛开细胞毒性药物的作用机制、毒理学等理论基础, 从肿瘤细胞特异的靶点出发, 为治疗晚期、转移等难治性MTC开创了新领域, 使得有效的改善MTC预后、降低复发率、提高生存率成为可能^[6]。因而CT在甲状腺髓样癌术后给予索拉非尼治疗过程中的应用价值也应受到足够的重视。

索拉非尼属于一种多酶抑制剂, 可通过阻断丝裂原活化蛋白

激酶(MAPKs)信号转导通路, 而妨碍肿瘤细胞DNA的合成, 达到抑制肿瘤增殖的作用; 同时可降低血管内皮生长因子受体的生成, 间接地抑制瘤体进一步生长^[7]。而本研究病理学结果显示, 用药前所有患者癌组织均有CT及CEA弥漫(+)但CK19、Tg表达不定, 而用药后所有患者癌组织内CT和CEA阳性率均有所降低($P < 0.05$); 表明索拉非尼用于治疗甲状腺髓样癌术后复发患者的有效性。最近, Kurzrock^[8]的一项II期临床研究结果中索拉非尼治疗MTC患者后, 散发性MTC患者中有87.5%的患者病情达到稳定、6.3%患者部分缓解, 这表明索拉非尼在缓解MTC患者病情中的可行性, 也与本研究CT检查结果[用药后患者的病情得到有效缓解, 瘤体均较治疗前显著缩小($P < 0.05$)]一致。

另外, 本研究中MSCT图像显示, 用药前38例患者均为MTC复发, 且共有21例患者出现淋巴结转移: 颈部淋巴结转移11例, 气管食管沟转移7例, 纵隔淋巴结转移3例, 与病理学结果比较无统计

学意义($P > 0.05$); 表明MSCT在检查确诊MTC患者中的可行性。同时, MSCT也显示用药后病灶形态、边界及密度等情况均得到改善[用药后有25例(65.79%)病灶边界清楚、密度较均匀VS用药前13例(34.21%)规则、14例(36.84%)清楚($P < 0.05$)], 表明CT在显示索拉非尼治疗效果中的可行性。并且CT强化背景下显示转移区可呈不规则低密度, 出现钙化, 可出现肿大淋巴结可紧邻或包绕局部动、静脉或食管^[9]。通过分析5mm层厚的MSCT图像上显示的目标病灶最大径线, 依据改良实体瘤疗效评价标准(mRECIST), 可直观的反应治疗后肿瘤患者病情是处于“CR、PR、SD、PD”中哪一状态, 便于医生掌握患者的病情缓解情况^[10]。而本研究结果中, 用药8周后患者目标病灶最大径线<用药4周后<用药前($P < 0.05$), 用药8周后患者肿瘤缩小率<用药4周后($P < 0.05$); 表明MSCT图像在评价索拉非尼治疗MTC患者临床疗效中也具有一定的有效性。

(下转第 61 页)