

¹⁸F-FDG PET/CT分子影像多定量代谢参数与浸润性肺腺癌PD-L1表达水平的相关性对照研究

方娟娟¹ 宋德炜¹ 滕敏敏¹ 张丽伟¹ 李洪水² 刘廷洲¹ 于波³ 邵元伟^{1*}

1. 山东省德州市第二人民医院医学影像与核医学科 山东 德州 253000

2. 山东省德州市第二人民医院放疗三科 山东 德州 253000

3. 德州学院数学与大数据学院 山东 德州 253000

摘要:目的:探究¹⁸F-FDG PET/CT分子影像多定量代谢参数与浸润性肺腺癌PD-L1表达水平之间的相关性。方法:前瞻性观察德州市第二人民医院2022年1月-2023年12月经¹⁸F-FDG PET/CT检查并病理证实的浸润性肺腺癌患者,收集患者临床资料、肿瘤组织PD-L1表达水平、测量治疗前患者¹⁸F-FDG PET/CT的多定量代谢参数;分别应用Pearson卡方检验和Mann-Whitney U检验进行分类变量和连续变量分析,应用单因素Logistic回归分析检验各参数在预测PD-L1表达水平的统计学价值。结果:共纳入104例浸润性肺腺癌患者,ROC曲线分析及Mann-Whitney U检验结果发现,年龄、肿瘤最大径、SUVmax、SUVmean、SUVpeak、MTV、TLG、SULmax、SULmean、SULpeak与PD-L1表达水平无相关性($P > 0.05$); Logistic单因素分析发现,肿瘤组织分化程度与PD-L1表达水平相关($P < 0.05$),性别与PD-L1阳性与阴性表达有相关性($P < 0.05$),而与PD-L1高、低表达无相关性($P > 0.05$)。结论:¹⁸F-FDG PET/CT分子影像多定量代谢参数在预测浸润性肺腺癌PD-L1表达水平方面显著性欠佳,有望大数据、多中心研究进一步验证。

关键词:氟代脱氧葡萄糖;正电子发射计算机断层显像;分子影像;多定量代谢参数;浸润性肺腺癌;程序性死亡-配体1

肺癌的发病率和死亡率在我国各类恶性肿瘤中居首位^[1]。肺腺癌是肺癌的主要病理类型,约占全部肺癌的40%^[2],其治疗方法主要有手术、放疗、化疗、分子靶向治疗及免疫治疗^[3, 4]。其中免疫治疗是近年来新兴的恶性肿瘤治疗方法,对非小细胞肺癌具有良好的治疗效果,尤其以程序性细胞死亡受体1(programmed cell death 1,PD-1)/程序性细胞死亡配体1(programmed cell death ligand 1,PD-L1)为代表的免疫检测点抑制剂在临床治疗

中获益较高^[5],它可以特异性地阻断PD-1/PD-L1信号通路,从而增强机体的内源性免疫反应,达到抗肿瘤的效果。多项研究表明^[6, 7],不同PD-L1表达水平的非小细胞肺癌应用以PD-1/PD-L1免疫检查点抑制剂为主的新辅助治疗均可得到显著的预后生存效果,尤其在PD-L1表达阳性或高表达的非小细胞肺癌患者中^[5, 8]。PD-L1表达水平主要通过免疫组织化学检测获得,但是存在一定的局限性,如有创、耗时、无法动态观察等。所以如何预测PD-L1表达水平,在临床工作中尤为重要。

由于肿瘤存在较活跃的糖代谢,其可能与肿瘤细胞膜过表达葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter-1, GLUT-1)有关^[9]。氟代脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography,¹⁸F-FDG PET/CT)可量化肿瘤的葡萄糖代谢^[10];PD-L1属于跨膜糖蛋白的一种,有研究表明^[11, 12],在浸润性肺腺癌患者中,PD-L1的表达可能与肿瘤细胞的活性、GLUT-1、糖酵解相关酶有关。这提示在浸润性肺腺癌患者中,FDG的摄取程度可能与PD-L1的表达水平有关。因此,本研究旨在利用¹⁸F-FDG PET/CT多定量代谢参数及临床资料,探讨浸润性肺腺癌中PD-L1表达水平和PET/CT的多定量参数的相关性,以辅助临床选择更适合免疫

第一作者简介:方娟娟,女,主治医师,主要从事医学影像与核医学诊断工作,E-mail:281331993@qq.com

通讯作者:邵元伟,男,副主任医师,主要从事医学影像与核医学诊断工作.E-mail:dzeysyw@163.com

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(202109041079)

利益冲突:本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,排名无争议。文章不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明:方娟娟负责起草论文、修订论文;宋德炜、滕敏敏负责整理数据;张丽伟负责论文图像;李洪水、刘廷洲负责参与论文修订;于波负责统计学分析;邵元伟负责论文审阅。

治疗的潜在人群,使更多患者在免疫治疗中获益。

1 材料与方 法

1.1 临床资料 前瞻性观察德州市第二人民医院2022年1月-2023年12月经¹⁸F-FDG PET/CT检查拟诊肺癌的患者256例,检查后2周内经手术或穿刺病理确诊为浸润性肺腺癌且行免疫组织化学检测PD-L1表达水平的患者纳入研究对象,收集患者临床资料、肿瘤组织PD-L1表达水平、¹⁸F-FDG PET/CT多定量代谢参数。

1.2 入组标准:(1)病理为浸润性肺腺癌;(2)行PD-L1免疫组织化学检测。排除标准:(1)病理为非浸润性肺腺癌;(2)既往有其他恶性肿瘤史;(3)检查前已经进行治疗。符合以上入组标准的患者共104例。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

1.3 肿瘤组织经10%中性福尔马林固定,常规脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋,组织切片厚3-4 μ m,行HE、免疫组化染色。根据WHO(2021)胸部肿瘤分类,将肺腺癌分为高分化肺腺癌、中分化肺腺癌和低分化肺腺癌^[13]。

1.4 浸润性肺腺癌的PD-L1表达水平的检测及判读。采用免疫组织化学方法检测方法,对浸润性肺腺癌组织进行PD-L1免疫染色,由2位副主任及以上级别的病理科医师在高倍镜下($\times 400$)对染色切片进行双盲判读;以PD-L1蛋白表达阳性的肿瘤细胞比例分数(tumor proportion score, TPS) = 1%为界值,TPS < 1%为PD-L1阴性,TPS \geq 1%为阳性;以TPS = 50%为界值,TPS \geq 50%为PD-L1高表达,1% \leq TPS < 50%为低表达^[14]。

1.5 ¹⁸F-FDG PET/CT的检查方法和图像判读。患者禁食6 h以上,控制其末梢血糖水平在11.1 mmol/L以下,对患者静脉注射¹⁸F-FDG(3.7-4.44 MBq/kg,放射化学纯度 > 95%)。患者平静休息60 min,排尿后对患者行全身PET/CT检查,首先对患者给予低剂量CT

扫描(管电压120kV,自动毫安秒,层厚1.0 mm),接着对患者进行PET采集(Siemens Biograph mCTs40-flow PET/CT)。运用CT透射扫描得到的数据给予衰减校正,并将校正后的PET图像与CT图像进行融合,以获取横断面、矢状面、冠状面三维断层图。PET/CT图像识别由2位有经验的核医学科医师一起判读,并通过感兴趣区(region of interest,ROI)测量肺癌原发灶的代谢参数,包括最大标准摄取值(maximum standardized uptake value,SUVmax)、平均标准摄取值(mean standardized uptake value,SUVmean)、标准摄取峰值(peak of standardized uptake value,SUVpeak);肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume,MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis,TLG)及相应的瘦体质量标准摄取值(standardized uptake value of lean body mass,SUL):SULmax、SULmean、SULpeak。

1.6 统计学分析 使用统计学软件SPSS 25.0进行统计分析。分别应用Pearson卡方检验和Mann-Whitney U检验进行分类变量和连续变量分析。应用单因素Logistic回归分析检验各参数在预测PD-L1表达水平的统计学价值。绘制受试者工作特性(receiver operating characteristic curve,ROC)曲线分析连续变量预测PD-L1表达水平的曲线下面积。

2 结果

2.1 本研究共纳入104例浸润性肺腺癌患者,男性60例,女性44例。平均年龄(61.18 \pm 10.12)岁,年龄范围33-98岁;按肿瘤组织分化程度分为高分化16例、中分化41例、低分化47例;按PD-L1表达水平分组:PD-L1阴性52例,阳性52例,PD-L1高表达27例,低表达25例(见表1)。

表1 104例浸润性肺腺癌患者临床病理特征与PD-L1表达水平的关系

临床特征	PD-L1表达					
	阴性	阳性	<i>p</i>	低表达	高表达	<i>p</i>
年龄(岁)	61.46 \pm 8.55 (35-82)	60.90 \pm 11.56 (33-98)	0.993	61.72 \pm 13.18 (41-98)	60.15 \pm 10.02 (33-73)	0.807
性别						
男	24	36		16	20	
女	28	16	0.017	9	7	0.432
肿瘤最大径(cm)	3.71 \pm 1.57	3.86 \pm 2.05	0.971	3.76 \pm 2.47	3.96 \pm 1.60	0.201
分化程度						
高分化	15	1		1	0	
中分化	24	17	0.000	13	4	0.004
低分化	13	34		11	23	

续表:

临床特征	PD-L1表达					
	阴性	阳性	<i>p</i>	低表达	高表达	<i>p</i>
SUV						
SUVmax	10.59±6.58 (2.0-34.0)	11.42±6.12 (2.0-28.0)	0.447	10.50±6.84 (2.0-28.0)	12.26±5.37 (3.0-24.0)	0.103
SUVmean	6.44±4.17 (1.0-22.0)	6.90±3.86 (1.0-17.0)	0.567	6.32±4.24 (1.0-17.0)	7.44±3.47 (2.0-15.0)	0.095
SUVpeak	8.40±5.42 (1.0-27.0)	9.07±5.28 (2.0-25.0)	0.491	8.42±5.97 (2.0-25.0)	9.67±4.58 (3.0-19.0)	0.138
MTV	21.33±31.16 (1.0-169.0)	23.67±40.21 (1.0-281.0)	0.687	28.03±55.26 (1.0-281.0)	19.63±17.81 (2.0-71.0)	0.898
TLG	146.23±232.12 (3.0-1387.0)	184.32±312.38 (3.0-1943.0)	0.535	222.58±421.06 (3.0-1943.0)	148.89±158.26 (10.0-580.0)	0.384
SUL						
SULmax	8.03±5.13 (1.0-25.0)	8.85±4.67 (2.0-18.0)	0.303	8.01±4.89 (2.0-18.0)	9.63±4.39 (3.0-18.0)	0.115
SULmean	4.88±3.24 (1.0-16.0)	5.48±3.09 (1.0-12.0)	0.285	4.96±3.31 (1.0-12.0)	5.96±2.85 (2.0-12.0)	0.160
SULpeak	6.35±4.22 (0.7-19.8)	7.04±4.01 (1.2-15.2)	0.340	6.39±4.34 (1.2-15.2)	7.63±3.66 (2.0-15.0)	0.161

2.2 PET/CT代谢参数与PD-L1表达水平的关系

SUVpeak、MTV、TLG、SULmax、SULmean、SULpeak

ROC曲线分析结果及Mann-Whitney U检验结果发

差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表1、图1)。

现, 不同PD-L1表达水平组间SUVmax、SUVmean、

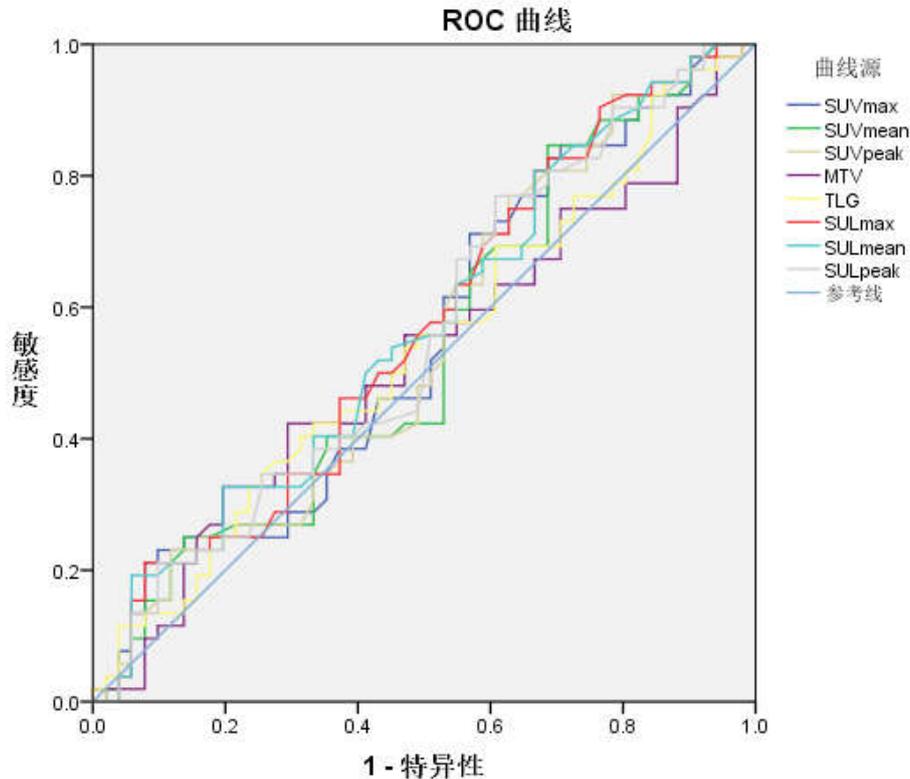


图1 ¹⁸F-FDG PET/CT各代谢参数预测PD-L1表达水平的ROC曲线

2.3 临床病理特征与PD-L1表达水平的关系

采用Logistic单因素分析, 评价临床病理特征与PD-L1表达水平之间的关系。结果发现, 肿瘤分化程度与PD-L1表达水平相关, PD-L1阳性组中, 低分化腺癌比例高于中、高分化腺癌, 且PD-L1阳性组低分化腺癌比例高于PD-L1阴性组 ($P = 0.000$); PD-L1高表达组低分化腺

癌比例高于中、高分化腺癌, 且PD-L1高表达组低分化腺癌比例高于PD-L1低表达组 ($P = 0.004$)。性别与PD-L1阳性与阴性表达有相关性 ($P = 0.0017$), 而与PD-L1高、低表达无相关性 ($P = 0.432$)。而年龄、肿瘤最大径与PD-L1表达水平无明显相关性 ($P > 0.05$) (表1)。典型浸润性肺腺癌患者PET/CT图像 (图2、图3、图4)

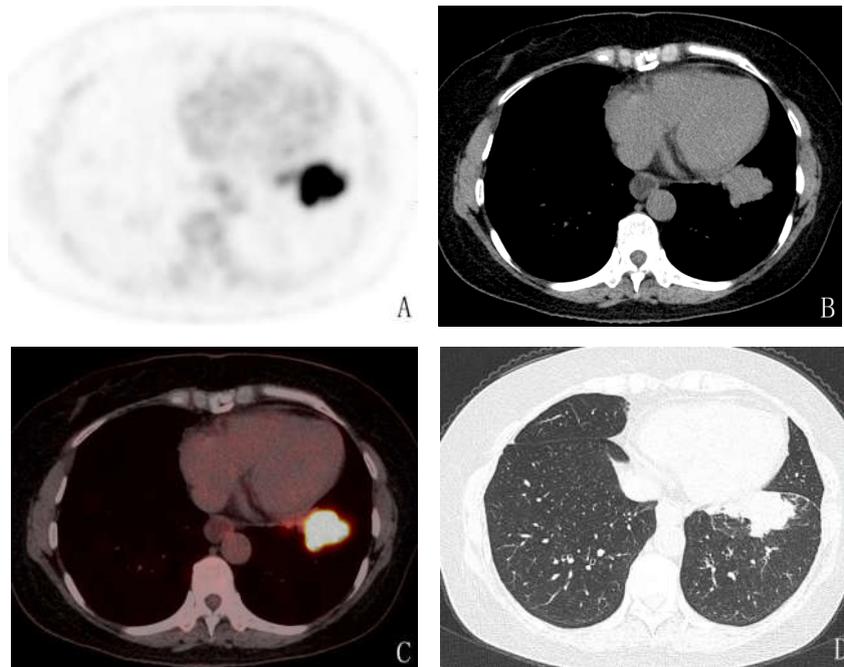


图2 A-D: 女, 53岁, 左肺下叶浸润性肺腺癌, 高分化, PD-L1阴性 (TPS < 1%), 原发灶SUVmax 14.9, SUVmean 9.6, SUVpeak 12.7, MTV 16.2, TLG 156, SULmax 9.9, SULmean 6.4, SULpeak 8.5。

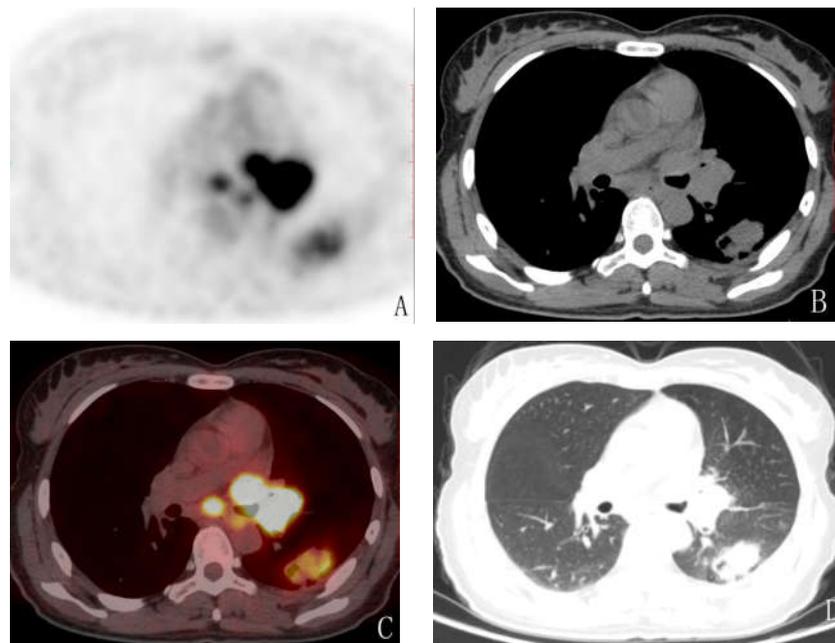


图3 A-D: 女, 43岁, 左肺下叶浸润性肺腺癌, 低分化, PD-L1高表达 (TPS 70%), 原发灶SUVmax 4.7, SUVmean 2.7, SUVpeak 3.5, MTV 32.2, TLG 87.8, SULmax 3.7, SULmean 2.2, SULpeak 2.8。

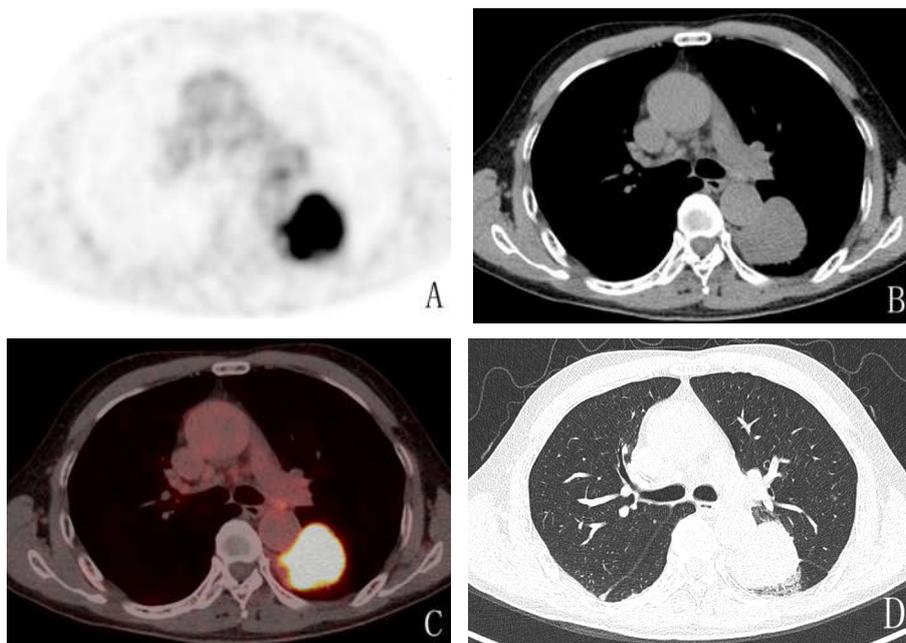


图4 A-D: 男, 56岁, 左肺下叶浸润性肺腺癌, 低分化, PD-L1低表达 (TPS 40%), 原发灶SUVmax 17.7, SUVmean 10.4, SUVpeak 14.6, MTV 32.2, TLG 334.9, SULmax 14.9, SULmean 8.9, SULpeak 12.3。

3 讨论

人体正常细胞的主要能量来源为葡萄糖, 肿瘤细胞亦是如此。¹⁸F-FDG属于一种葡萄糖类似物, 是PET/CT的常用显像剂, 可被人体细胞摄取, 达到显像的目的。¹⁸F-FDG PET/CT的代谢参数有以下几种, 标准摄取值SUV是¹⁸F-FDG PET/CT显像中最常用的代谢参数, 包括SUVmax、SUVmean、SUVpeak; MTV、TLG及相应的瘦体质量标准摄取值SUL:SULmax、SULmean、SULpeak。在¹⁸F-FDG PET/CT的各种代谢参数中, 实际工作中一般采用SUVmax来评价病灶的代谢情况; MTV是指肿瘤病灶中最高代谢活性组织的体积, 采用SUVmax的40%阈值法获得, 主要反映异常代谢的肿瘤细胞的数量。TLG是在MTV基础上获得的另一指标, 指肿瘤糖代谢量的总和, $TLG = SUVmean \times MTV$ 。MTV和TLG是反映肿瘤负荷的参数, 是一个肿瘤体积和代谢活性的三维测量数值, 可反映整个肿瘤的代谢状态, 比单纯检测SUVmax更准确。SUL也称去脂肪SUV, 可减少脂肪含量改变而导致的误差, SULmax是以瘦体重(lean body mass, LBM)作为体质量计算得出的代谢参数^[21], 其去除了人体脂肪组织对病灶放射性摄取的影响, 在临床工作中, 人体脂肪组织含量会影响SUVmax的测量^[22-24], 所以相比较SUVmax、SUVmean, SULmax可以更准确地反映病灶的实际代谢情况。PET/CT对实体瘤疗效评估的标准PERCIST1.0 (Positron Emission Tomography Response

Criteria In Solid Tumors 1.0)^[27]指出, 以SULpeak作为治疗反应的定量指标, 也就是应用瘦体质量标准摄取值SUL取代传统的体重标准化的SUV, 用SULpeak代替传统的SUVmax或SUVmean, 以减少误差。目前, 关于瘦体质量标准摄取值SUL与PD-L1表达水平的相关性研究较少, 本研究以期望通过分析来观察SUL是否有更高的临床应用价值。

程序性细胞死亡蛋白-1 (PD-1) 是人体免疫细胞上的受体, 在多种免疫细胞中表达, 主要参与人体的免疫调节。程序性细胞死亡配体-1 (PD-L1) 在肿瘤细胞中表达。在肿瘤微环境中, 肿瘤细胞通过高表达PD-L1与人体免疫细胞中的PD-1结合, 发挥负性调控作用, 抑制免疫细胞的活化和增殖, 从而实现肿瘤的免疫逃逸, 导致肿瘤的发展。因此, 阻断PD-1/PD-L1信号通路可以达到抗肿瘤的目的, 这就是免疫治疗的原理^[12]。

浸润性肺腺癌根据形态学特征主要分为贴壁型、腺泡型、乳头状、微乳头状、实体型, 除了上述五种主要形态外, 在浸润性肺腺癌中还发现了其他复杂腺体结构, 包括筛状和融合腺体。2020年国际肺癌研究协会 (IASLC) 对肺腺癌的分级做了进一步补充说明^[13], 将微乳头状、实性和复杂腺体结构归为高级别成分, 浸润性肺腺癌分级为: 1级 (高分化肺腺癌): 贴壁生长为主, 无高级别成分或高级别成分 < 20%; 2级 (中分化肺腺癌): 腺泡或乳头状为主, 无高级别成分或高级别成分 <

20%；3级（低分化肺腺癌）：任何高级别成分 $\geq 20\%$ 。

PET/CT各代谢参数均与PD-L1表达水平无显著相关性。其中SUVmax、MTV、TLG、SUVmean与PD-L1表达水平无相关性的结论与Jreige等^[17]的研究结论一致，其研究中共纳入49例非小细胞肺癌病例，其中包括25例腺癌、24例鳞癌，而本研究纳入的104例病例全部是腺癌，样本量更大，更进一步证实了研究结果的准确性和真实性。李雪艳等^[25]研究发现，不同PD-L1表达水平组间SUVmax、MTV和TLG值差异无统计学意义，本研究与其研究结果一致，其研究共纳入123例非小细胞肺癌患者，更能证实结果的准确性。刘建宇^[14]、徐鑫^[15]等的研究发现腺癌的MTV、TLG与PD-L1表达水平无相关性，本研究与其结论一致。LOPCI等^[20]研究发现SUVmax和SUVmean与PD-L1的表达水平无相关性，这与本项研究的结论一致。MTV和TLG为体积参数，而肺腺癌原发灶的体积可能与患者的病情长短和临床分期有关，且具有个体差异性，因此，MTV与PD-L1表达水平无相关性；TLG为原发灶MTV与SUVmean的乘积，由于MTV与PD-L1的表达水平无相关性，其与另一个代谢参数SUVmean相乘，数值的离散程度更大，因此，TLG与PD-L1的表达水平也无相关性。

而与本次研究结论不同的是，刘建宇^[14]、徐鑫^[15]、王芳等^[19]研究认为SUVmax可以预测肺癌患者PD-L1的表达水平，而且是肺腺癌PD-L1阳性表达的独立预测因子，也是其高表达的独立预测因子。与本研究结果的差异可能由多种原因引起，首先上述研究纳入的病例均包括腺癌和鳞癌，而不是单纯的浸润性肺腺癌，然而在不同的非小细胞肺癌组织学亚型中，FDG摄取程度不同^[16、18、26]，鳞癌的摄取程度高于腺癌，样本选择的差异可能会导致统计结果的偏倚。另外，FDG不是肿瘤特异性显像剂，其不仅在肿瘤细胞中高摄取，还会在非肿瘤细胞中高摄取，如炎性细胞、功能异常增强的细胞，这也可能是导致¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与PD-L1表达水平无相关性的原因。此外，PD-L1不仅可以在肿瘤细胞中表达，也可以在肿瘤微环境中表达^[30]，且检测平台各异，可能会导致研究结果的差异。

本研究发现SUL与PD-L1的表达水平无相关性，分析原因可能是：第一，SUL是去脂肪SUV，SUV与PD-L1的表达水平无相关性，那么去脂肪的SUV可能也无相关性；第二，可能与样本的选择存在偏倚，因患者脂肪含量存在差异，可能会导致获得不同的SUL。

本研究经Mann-WhitneyU检验、Logistic单因素分

析，发现PD-L1表达水平仅与肿瘤分化程度相关，而与其他临床因素无关，这与前期研究结果一致^[28、29]。PD-L1的表达水平与浸润性肺腺癌的组织分化程度呈显著相关性，即低分化肺腺癌其PD-L1表达水平通常更高，提示肿瘤组织中含有微乳头结构及实体型结构的浸润型肺腺癌分化程度更差，PD-L1表达水平更高。

本研究存在一些局限性：（1）本研究虽然为前瞻性观察，但患者的入组筛选可能存在一定的偏移，对于SUL的研究在以后入组筛选时可以考虑根据体脂比分组。

（2）本研究为单中心研究，还需要多中心、多样本研究进一步验证。

参考文献

- [1] 郑荣寿,陈茹,韩冰峰,等.2022年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2024,46(3):221-231. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.
- [2] Bodor JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-Line Therapies for Metastatic Lung Adenocarcinoma Without a Driver Mutation[J]. J Oncol Pract. 2018,14(9):529-535. doi: 10.1200/JOP.18.00250.
- [3] Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer[J]. Surg Pathol Clin. 2020,13(1):17-33. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.002.
- [4] Broderick SR. Adjuvant and Neoadjuvant Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer[J]. Thorac Surg Clin. 2020,30(2):215-220. DOI: 10.1016/j.thorsurg.2020.01.001.
- [5] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. LANCET. 2019, 393(10183):1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [6] Ullah A, Pulliam S, Karki NR, et al. PD-L1 Over-Expression Varies in Different Subtypes of Lung Cancer: Will This Affect Future Therapies? CLINICS PRACT. 2022, 12(5): 653-671. DOI: 10.3390/clinpract12050068.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023版)[J].中华医学杂志, 2023,103(27):2037-2074. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20230510-00767.
- [8] Aguiar PN, De Mello RA, Hall P, et al. PD-

- L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: updated survival data[J]. IMMUNOTHERAPY-UK. 2017,9 (6): 499-506. DOI: 10.2217/imt-2016-0150.
- [9] Takeuchi S, Khiewvan B, Fox PS, et al. Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small-cell lung cancer[J]. EUR J NUCL MED MOL I. 2014,41 (5): 906-14. DOI: 10.1007/s00259-013-2672-8.
- [10] Bar-Shalom R, Rosengarten O, Heching N, et al. [FDG PET/CT FOR TREATMENT RESPONSE ASSESSMENT IN CANCER][J]. Harefuah. 2021,160 (7): 462-467. PMID: 34263575.
- [11] Ai L, Xu A, Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond[J]. ADV EXP MED BIOL. 2020,1248:33-59. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_3.
- [12] Cha JH, Chan LC, Li CW, et al. Mechanisms Controlling PD-L1 Expression in Cancer[J]. MOL CELL. 2019, 76 (3): 359-370. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.09.030.
- [13] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours. Thoracic tumours[M]. 5th ed. Lyon:IARC Press,2021:67-69.
- [14] 刘建宇,郑飞,朱宗平等.非小细胞肺癌PD-L1 蛋白表达与¹⁸F-FDG PET/CT 代谢指标的关系研究[J].国际放射医学核医学杂志,2023,47(3):141-147.DOI:10.3760/cma.j.cn121381-2022209011-00282.
- [15] 徐鑫,李继会,戴娜,等.¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数与非小细胞肺癌 PD-L1 表达相关性研究[J].中国肿瘤临床,2022,49(7):338-344.DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211927.
- [16] Brody R,Zhang YD,Ballas M,et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review[J].Lung Cancer,2017,112:200-215.DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.08.005.
- [17] Jreige M, Letovanec I, Chaba K, et al. ¹⁸F-FDG PET metabolic-to-morphological volume ratio predicts PD-L1 tumour expression and response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer [J]. EUR J NUCL MED MOL I. 2019,46 (9): 1859-1868. DOI: 10.1007/s00259-019-04348-x.
- [18] Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography [J]. LUNG CANCER. 2014,87 (1): 28-33. DOI: 10.1016/j.lungcan.2014.11.010.
- [19] 王芳,张飞飞.¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数与非小细胞肺癌组织中PD-L1表达的相关性[J].现代肿瘤医学,2023,31(07):1307-1310.DOI:10.3969/j.issn.1672-4992.20233.07.024.
- [20] Lopci E, Toschi L, Grizzi F, et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery [J]. EUR J NUCL MED MOL I. 2016, 43 (11): 1954-61.DOI: 10.1007/s00259-016-3425-2.
- [21] Zasadny KR, Wahl RL. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction[J]. RADIOLOGY. 1993,189 (3): 847-50. DOI: 10.1148/radiology.189.3.8234714.
- [22] Fraum TJ, Crandall JP, Ludwig DR, et al. Repeatability of Quantitative Brown Adipose Tissue Imaging Metrics on Positron Emission Tomography with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose in Humans[J]. CELL METAB. 2019, 30 (1): 212-224.DOI: 10.1016/j.cmet.2019.05.019.
- [23] Crandall JP, Gajwani P,O JH, et al. Repeatability of brown adipose tissue measurements on FDG PET/CT following a simple cooling procedure for BAT activation. PLoS One [J]. 2019,14 (4): e0214765. DOI: 10.1371/journal.pone.0214765.
- [24] Akagunduz OO, Savas R, Yalman D, et al. Can adaptive threshold-based metabolic tumor volume (MTV) and lean body mass corrected standard uptake value (SUL) predict prognosis in head and neck cancer patients treated with definitive radiotherapy/chemoradiotherapy?[J]. NUCL MED BIOL. 2015, 42 (11): 899-904. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2015.06.007.
- [25] 李雪艳,王大维,于丽娟,等.¹⁸F-FDG PET/CT在预测非小细胞肺癌EGFR突变状态及PD-L1表达状态中的应用价值[J].海南医学院学报,2022,28(17):1343-1349. DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20220520.001
- [26] Hu WD, Wang HC, Wang YB, et al. Correlation study on ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic characteristics of primary lesion with clinical stage in lung cancer[J]. Q J

NUCL MED MOL IM. 2019,65 (2): 172-177. DOI: 10.23736/S1824-4785.19.03146-7.

[27] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. J NUCL MED. 2009,50 Suppl 1:122S-50S.DOI: 10.2967/jnumed.108.057307.

[28] 谢雯莹,贺洋,傅晓,等.肺腺癌相关组织学特征与 PD-L1 表达 EGFR 基因突变类型的关系[J].中国肿瘤临床,2022,49(15) ,769-774.DOI:10.12354/.issn.1000-8179.2022.20220096.

[29] 刘香丽,赵明理,王娇,等.PD-L1、Ki-67、TP53、EGFR在肺腺癌组织中的表达及意义[J].肿瘤基础与临床,2023,36(04):324-327.DOI:10.3969/i.issn.1673-5412.2023.04.010.

[30] Winther-Larsen A, Fledelius J, Sorensen BS, et al. Metabolic tumor burden as marker of outcome in advanced EGFR wild-type NSCLC patients treated with erlotinib[J]. LUNG CANCER. 2016, 94:81-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2016.01.024.