

PET/CT 预测非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 表达及免疫治疗评估中的价值

焦兰晨,王可铮

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 80%~90%, 其预后较差, 传统治疗方法如手术切除、放化疗对于晚期患者疗效有限。免疫治疗作为一种新兴靶向治疗手段, 能有效提高晚期 NSCLC 患者的预后和生存期, 但该治疗方法常仅在以 PD-1/PD-L1 为代表的免疫检查点阳性患者才能受益。而 PET/CT 作为一种全身显像方式, 可以综合评价全身各处肿瘤的生物学信息。全文旨在对 PET/CT 预测肿瘤 PD-1/PD-L1 表达及评估免疫治疗预后方面的价值进行综述。

关键词: PET/CT; 非小细胞肺癌; PD-1/PD-L1; 免疫治疗

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2022)08-0672-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2022.08.A008

The Value of PET/CT to Predict PD-1/PD-L1 Expression and Assess Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer

JIAO Lan-chen, WANG Ke-zheng

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for about 80%~90% of lung cancers and has a poor prognosis. Conventional therapies such as surgical resection, radiotherapy and chemotherapy have limited efficacy for patients in the progressive stage. As an emerging targeted therapy, immunotherapy can effectively improve the prognosis and survival of patients with advanced NSCLC. However, immunotherapy often benefits only patients with immune checkpoint-positive, such as PD-1/PD-L1. PET/CT, as a whole-body imaging modality, can comprehensively evaluate the biological information of tumors throughout the body. This article aims to review the value of PET/CT in predicting PD-1/PD-L1 expression and assessing the prognosis of immunotherapy.

Key words: PET/CT; non-small cell lung cancer; PD-1/PD-L1; immunotherapy

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 在男性和女性中肺癌发病率均居第 2 位, 由于发病隐蔽, 约 58% 患者确诊时已发生远处转移, 其 5 年生存率仅 21%^[1]。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌的最常见亚型, 约占所有肺癌的 80%~90%, 其预后较差, 传统治疗方法有手术切除、放化疗等。由于 65% 的 NSCLC 患者确诊时已处于进展期, 5 年总生存率仅 18%, 传统的治疗方案并不能有效地提高患者的生存时间和生存质量^[2]。免疫治疗作为近年

来的研究热点, 已被临床研究证实是一种有效的抗肿瘤治疗手段, 特别是以 PD-1/PD-L1 抗体为主的免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs), 已被批准用于治疗包括 NSCLC 在内的多种恶性肿瘤^[3-5], 同时已有多中心研究证实了其作为一线或二线治疗手段均能有效地提高患者的生存时间^[6]。PET/CT 作为一种分子影像学技术, 可以获取患者全身肿瘤的代谢、乏氧、炎症等信息, 综合评估患者肿瘤状态。本文就 PET/CT 在预测非小细胞肺癌 PD-1/PD-L1 表达及评估免疫治疗预后方面的价值进行如下综述。

收稿日期: 2022-03-30; 修回日期: 2022-06-05

通信作者: 王可铮, E-mail: wangkezheng9954001@163.com

1 PD-1/PD-L1 与免疫治疗

PD-1 又称 CD279, 是一种由 288 个氨基酸残基组成的 I 型跨膜蛋白, 属于免疫球蛋白 CD28 家族。PD-1 在多种免疫细胞中表达, 包括外周活化的 T 细胞、B 细胞、单核细胞、NK 细胞和某些树突状细胞^[7]。PD-1 的表达在 T 细胞中受到严格调控, 当受到抗原刺激时, B 细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞、CD8⁺ T 细胞都可被抗原诱导在细胞膜上表达 PD-1^[7], 而在幼稚 T 细胞中 PD-1 表达水平很低甚至检测不到。PD-1 的表达主要由 T 或 B 细胞受体介导的信号激活, 并通过 TGF- β 刺激而得到增强。

第一个被发现的 PD-1 配体是 PD-L1, 又称为 B7-H1 或 CD274^[8], 其氨基酸结构与 PD-1 相似, 可与 PD-1 结合激活细胞内信号通路, 抑制免疫细胞的活化, 从而减少免疫细胞分泌抗体和细胞因子, 甚至使免疫细胞处于耗竭状态, 肿瘤在发生免疫逃逸时, 可通过自身过表达的 PD-L1 与 T 细胞表达的 PD-1 结合, 诱导 T 细胞发生耗竭, 甚至诱导其凋亡, 从而降低机体抗肿瘤免疫能力^[9]。

肿瘤患者能否受益于抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法, 与其体内肿瘤 PD-L1 的表达水平有关^[10], 因此, 在进行免疫治疗之前检测 PD-1/PD-L1 的表达水平十分重要。然而肿瘤细胞生长所依赖的肿瘤微环境会随时空而动态变化。在复杂的肿瘤微环境中, PD-1/PD-L1 的表达水平涉及许多不确定因素, 包括细胞因子分泌、乏氧、炎症等, 这些因素之间的作用机制都可能会影响 PD-1/PD-L1 的表达^[11], 如何有效地评价患者体内 PD-1/PD-L1 表达和动态监测免疫治疗的疗效是免疫治疗目前面临的难题之一。

2 PD-1/PD-L1 表达及免疫治疗疗效的¹⁸F-FDG PET/CT 评估

PET/CT 作为一种分子影像学手段, 可以适配多种示踪剂, 以满足不同临床需要。其中, ¹⁸F-FDG 作为临床应用最为广泛的 PET/CT 示踪剂, 已被证实与肿瘤糖代谢和缺氧有关^[12-13], 而肿瘤糖代谢和缺氧也是影响肿瘤 PD-L1 表达的重要因素^[14-15]。目前已有研究表明, 高 ¹⁸F-FDG 摄取与 PD-1/PD-L1 表达升高有关^[16]。在多种癌症中, ¹⁸F-FDG 摄取与 PD-L1 表

达呈正相关^[17-19]。虽然两者之间的关联机制尚无定论, 但与乏氧相关的细胞靶点 HIF-1 α 和糖代谢相关的 GLUT-1 表达在其中可能扮演了重要的角色。Noman 等^[20]研究表明, HIF-1 α 表达上调可以激活丝裂原活化蛋白激酶和磷酸肌醇 3-激酶信号通路, 与 PD-L1 的表达增强有关, 同时, Tomita 等^[21]研究发现, 葡萄糖摄取能力与免疫细胞浸润或激活水平有关。

在 ¹⁸F-FDG 摄取与 PD-L1 表达的临床研究中, Hu 等^[22]回顾性分析了 362 例 NSCLC 患者的肿瘤细胞和肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 的 PD-L1 表达水平与 ¹⁸F-FDG 摄取的关系, 结果表明 ¹⁸F-FDG 最大标准摄取值 (standard maximum uptake, SUV_{max}) 可以有效地区分 TIL 和肿瘤细胞 PD-L1 表达阳性组与阴性组, 灵敏度和特异度分别为 50.5% 和 71.4%。此外, Wu 等^[23]研究表明, SUV_{max} 是肿瘤 PD-L1 表达的独立预测因子, 且与肿瘤的病理亚型无关, 同时肿瘤总病灶糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG) 在肿瘤 PD-L1 阳性组与阴性组间差异存在统计学意义, 这进一步地增强了其他 PET/CT 代谢参数预测肿瘤 PD-L1 表达的可能性。另一方面, 有研究表明, NSCLC 患者肿瘤 ¹⁸F-FDG 摄取还可能与影响免疫治疗的第二个重要因素 TIL 计数相关, 且疾病分期、SUV_{max}、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、TLG 和 PD-L1 表达水平等与患者总生存率相关^[24]。而在小细胞肺癌中, ¹⁸F-FDG PET/CT 上的高 SUV_{max} 与 CD8⁺ 和 CD4⁺ TIL 的低表达相关, 且是患者预后的独立预后因素^[25]。

¹⁸F-FDG PET/CT 在评价 NSCLC 患者免疫治疗反应上也有着独到之处。传统影像学检查检测转移灶需要依靠信号、密度等信息变化, 常会延误患者最佳治疗时期, ¹⁸F-FDG PET/CT 在检测 NSCLC 转移上, 特别是肾上腺和骨转移优势明显, 其灵敏度为 93%, 特异度为 96%, 被推荐在基线 CT 检查未发现转移, 用于 NSCLC 分期^[26], 同时也被推荐用于寡转移患者局部治疗后再分期。在美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的最新修订版中, 推荐所有未进行过 PET/CT 检查且治疗后复发的 NSCLC 患者进行 ¹⁸F-FDG PET/CT 分期^[27]。传统的抗肿瘤治疗的影像学疗效评估通常是依靠肿瘤形态学大小的变化来进行判断, 但是, 以实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in

solid tumors, RECIST) 为代表的形态学评价方法在评价免疫治疗疗效却存在很大的不足。有研究表明,免疫治疗可能会使 TIL 浸润和炎症反应增加,从而导致肿瘤体积增大或肿瘤 ^{18}F -FDG 摄取增高,进而导致治疗反应被低估,这种现象被称为假性进展,其不同肿瘤中的发生率约 4%~29%^[28],在 NSCLC 患者中,假性进展的发生率约 5%,这一现象的出现,严重影响了传统的形态学疗效评价标准的应用^[29]。针对肿瘤假性进展这一问题,国内外各大机构公布了多种评估标准用以评价免疫治疗疗效,其中免疫 RECIST 标准(iRECIST)应用较广,该标准主要的修订内容是在 RECIST 标准的基础上重新定义了一个新的治疗后状态,即未确认进展(unconfirmed progressive disease, iUPD),当患者经免疫治疗后被判定为 iUPD, iRECIST 推荐应且仅允许临床稳定的患者继续治疗直至下一次评估(4 周后),或研究证明免疫治疗易发生假性进展的肿瘤(如 CTLA-4 治疗的黑色素瘤),可以继续免疫治疗并延后下一次评估的时间,但应在试验方案中验证其合理性,通过动态评估验证患者肿瘤是否已发生进展。这一标准给予了假性进展患者更多的选择可能,但仍需要更多的临床试验验证其有效性^[30]。

3 免疫治疗相关 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数及影像组学预测

已有研究表明基于 PET/CT 代谢参数评价 NSCLC 免疫治疗疗效是一种有效方式。Kaira 等^[31]前瞻性研究 24 例使用 nivolumab 单抗治疗的 NSCLC 患者,并对比其治疗前和治疗后 1 个月的 PET/CT 代谢参数,结果表明,相较于 CT 图像上的大小变化(准确率为 29%和 22.22%),TLG 可以有效预测 1 个月后患者对 nivolumab 的治疗反应,对部分缓解(partial response, PR)和疾病进展(progressive disease, PD) 具有良好的预测能力(准确率均为 100%),同时 nivolumab 治疗后 ^{18}F -FDG 摄取是患者的独立预后因素。Jreige 等^[32]则定义了一种新的 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数 MMVR, MMVR 为肿瘤的 MTV 与形态学体积(CT 观测体积)之比,并发现 MMVR 与肿瘤 PD-L1 表达呈显著负相关($r=-0.618$),同时 MMVR 还可以预测 NSCLC 患者是否对免疫治疗

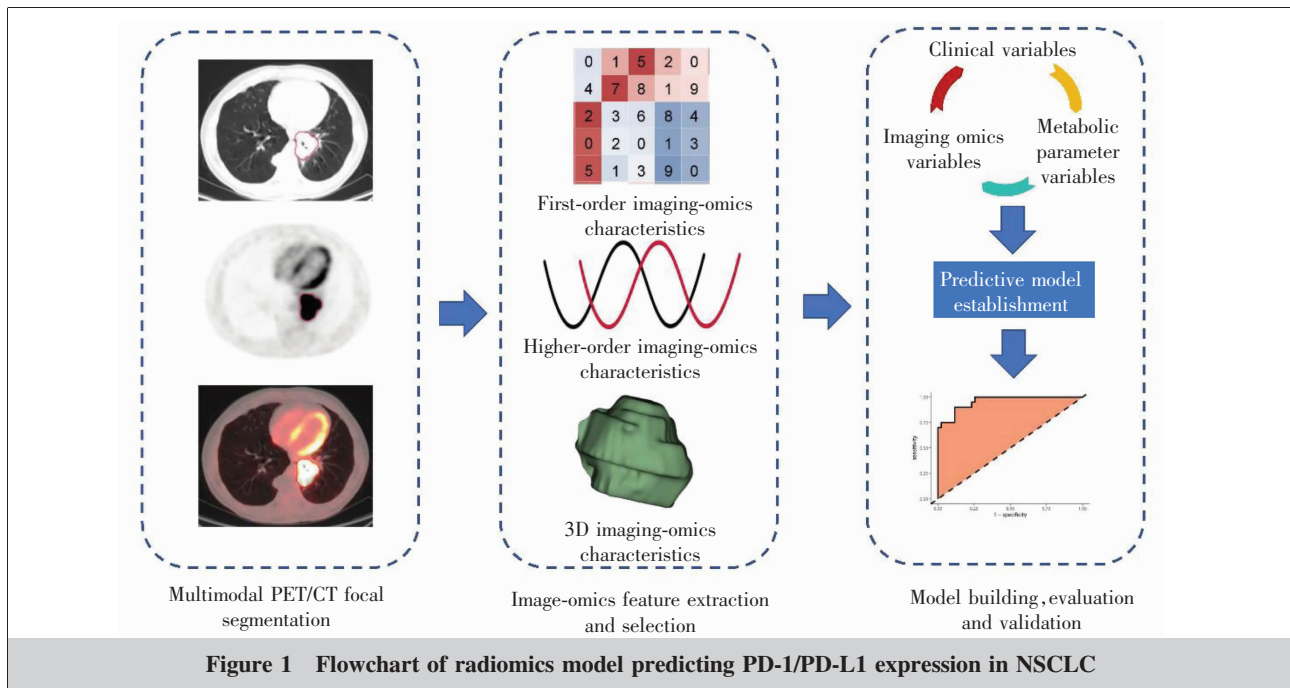
敏感,而其他代谢参数(SUV_{max} 、MTV、TLG)在免疫治疗缓解组和无缓解组间无明显统计学差异^[32]。

影像组学是基于图像分析的创新性生物信息技术,可以在医学图像提取出可供挖掘的海量特征数据,这与医师通过大体观察评价医学图像传统模式截然不同。影像组学特征分为一阶、二阶和高阶特征,这些特征中包含着反映潜在组织生物学特征的信息^[33]。这些影像组学特征可以单独或与患者其他数据相结合,通过标准化数学模型进行转化、挖掘(Figure 1),进一步地进行肿瘤分级、肿瘤异质性评估、特定基因表达水平预测、患者全身治疗的预后和疗效评价等临床应用^[34]。

Polverari 等^[35]从 57 例晚期 NSCLC 患者原发病灶中提取 ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学特征,研究表明出现肿瘤体积增大、TLG 增高和异质性影像组学特征(如“偏度”和“峰度”)的患者免疫治疗失败的可能性更高,但因没有建立确定临床应用的简单模型,也没有包括强有力的验证,影响了其可信度。另一方面,肿瘤微环境免疫表型(tumor microenvironment immune types, TMITs)与免疫治疗疗效相关,Zhou 等^[36]回顾性收集了 103 例 NSCLC 患者的 PET/CT 图像、临床数据,并进行免疫组化分析肿瘤标本中 PD-L1、CD8⁺和 TIL 表达水平,根据免疫组化将肿瘤分为 4 个 TMITs,结果表明,4 个影像组学特征构建的影像组学模型可以有效地区分不同的 TMITs 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.800(95%CI:0.688~0.885),而影像组学和临床数据联合模型的 AUC 达到了 0.838(95%CI:0.731~0.914)。在转移性 NSCLC 的 pembrolizumab 免疫治疗疗效的预测上,Valentinuzzi 等^[37]对比了临床标准(iRECIST 和 PD-L1 免疫组化)和 ^{18}F -FDG 放射组学特征(iRADIOMICS),30 例患者分别在治疗前、治疗后 1 个月和 4 个月后接受 ^{18}F -FDG PET/CT 检查,发现基于治疗前 PET/CT 图像的多变量 iRADIOMICS 在预测患者总生存期上优于当前标准(AUC=0.90),而 PD-L1 和 iRECIST 预测免疫治疗疗效最大 AUC 仅分别为 0.60 和 0.86。

4 分子探针在监测及评估免疫治疗方面的应用

分子影像学成像方法可以作为一种有效的免疫治疗规划辅助工具^[38]。使用放射性标记的分子探针,



分子影像学成像可以无创地观察患者体内所有可及的 PD-1/PD-L1 表达,可以有效地发现、动态监测 PD-1/PD-L1 在瘤内和瘤间的异质性表达,为治疗提供更多有价值的信息。

虽然目前临床前研究中已经验证了多种核素标记的全分子抗体、工程抗体或多肽在动物模型中检测 PD-1 或 PD-L1 的有效性,但由于人体和实验动物在生理结构间仍存在较大差异,基于伦理和安全性的考虑,其临床研究较少。在一项包含 25 例晚期 NSCLC、膀胱癌和三阴性乳腺癌患者的临床研究中, Bensch 等^[39]使用 ⁸⁹Zr 标记的 atezolizumab 作为示踪剂,进行了首次人体免疫 PET 显像,结果表明,相较于 PD-L1 免疫组化结果,患者预后与治疗前 ⁸⁹Zr-atezolizumab 摄取之间有更好的相关性,在无进展生存期和总生存期上,几何平均 $SUV_{max} \geq 9.0$ 的患者明显优于 $SUV_{max} < 9.0$ 的患者。另外,他们发现肿瘤常呈不均匀高摄取,在同一患者的不同肿瘤之间、不同患者之间、不同类型肿瘤之间,放射性摄取均存在差异。这一发现从侧面证明,传统的病理活检、免疫组化评估患者肿瘤 PD-L1 表达的模式存在明显局限性,其结果仅代表活检获取的某一“点”PD-L1 表达水平,相比之下,分子影像学手段可以全身系统性地评价 PD-L1 的表达,进而带给患者更大的潜在收益。而 Niemeijer 等^[40]报道了使用 ⁸⁹Zr-nivolumab(抗

PD-1 单克隆抗体)和 ¹⁸F-BMS-986192(PD-L1 特异性结合多肽)进行的首次 PET 全身成像的临床研究。在开始进行 nivolumab 免疫治疗前,13 例晚期 NSCLC 患者进行 ⁸⁹Zr-nivolumab 显像 7 d 后,进行 ¹⁸F-BMS-986192 显像,以反映肿瘤病灶中 PD-1 和 PD-L1 表达水平。两种分子探针均在肿瘤内呈较高的放射性摄取,但不同患者、病灶间存在高度异质性,肿瘤中放射性摄取与 nivolumab 治疗反应存在相关性,治疗缓解组患者 ⁸⁹Zr-nivolumab (中位 SUV_{peak} 分别为 6.4 和 3.9, $P=0.019$)和 ¹⁸F-BMS-986192(中位 SUV_{peak} 分别为 6.5 和 3.2, $P=0.03$) 摄取均高于进展组,且两种分子探针摄取与肿瘤 PD-L1 和 PD-1 表达相关^[40]。以多肽作为被标志物进行 PD-1/PD-L1 显像的临床研究较为罕见,但多肽相较于全分子抗体具有更大的优势,其分子量通常较小,生物半衰期更短,可作为完整分子排出体外,无明显放射性代谢产物产生,其廓清速度也优于全分子抗体,更利于多次显像评价免疫治疗效果^[41]。Zhou 等^[42]使用 ⁶⁸Ga 标记一种高亲和力 PD-L1 结合多肽 WL12 次序进行了动物模型和人体研究,在人体内 ⁶⁸Ga-WL12 显示出较高的安全性和较快的廓清速度,在注射后 60 min 内表现出较好的药代动力学特性并呈现高对比度 PD-L1 特异性图像。PD-L1 高表达组肿瘤放射性摄取 ($SUV_{max}=4.87$)显著高于低表达组 ($SUV_{max}=1.84$),并

且 SUV_{peak} 和 PD-L1 免疫组化结果之间显示强相关性 ($r=0.9349, P=0.002$), 但由于患者数量较少 (9 例), 其在预测免疫治疗反应上的潜在价值仍待进一步深入研究 (Figure 2)。

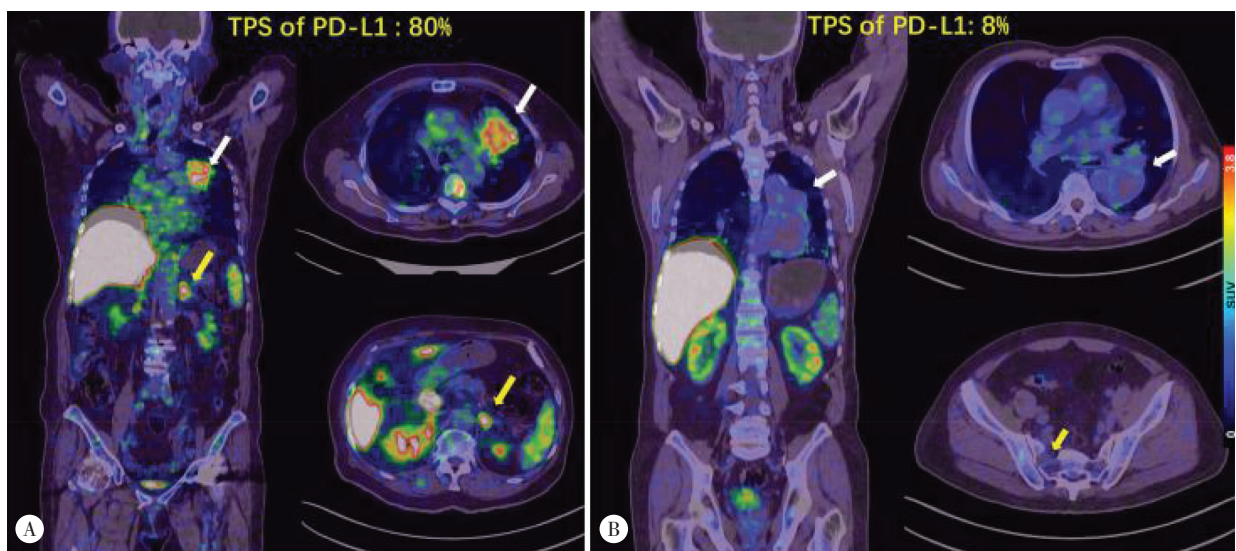
总之, 虽然目前 NSCLC 的免疫治疗与疗效评估仍处于摸索阶段, 基于 PET/CT 的影像学进展将为改善监测在体 PD-1/PD-L1 表达、评估免疫治疗疗效和预后提供机遇, 随着影像组学、新型分子探针等新兴技术的进步, 以及越来越多更高效、更准确的生物学标志物的出现, 以 PET/CT 为代表的分子影像学有能力在未来更好地呈现患者体内抗肿瘤免疫过程, 更加精准地监测在体肿瘤 PD-1/PD-L1 的变化和评估免疫治疗疗效。

参考文献:

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1):7-33.
- [2] Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments [J]. Lancet, 2013, 382(9893):709-719.
- [3] Payandeh Z, Khalili S, Somi MH, et al. PD-1/PD-L1-dependent immune response in colorectal cancer [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(7-8):5461-5475.
- [4] Adams S, Diamond JR, Hamilton E, et al. Atezolizumab

plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase 1b clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(3):334-342.

- [5] Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet EI, et al. SAKK 16/14: durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage III A(N2) non-small-cell lung cancer—a multicenter single-arm phase II trial [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(26):2872-2880.
- [6] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29 (Suppl 4):iv192-iv237.
- [7] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:677-704.
- [8] Dong H, Zhu G, Tamada K, et al. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion[J]. Nat Med, 1999, 5(12):1365-1369.
- [9] Buchbinder EI, Desai A. CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition [J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(1):98-106.
- [10] Diggs LP, Hsueh EC. Utility of PD-L1 immunohistochemistry assays for predicting PD-1/PD-L1 inhibitor response [J]. Biomark Res, 2017, 5:12.
- [11] Locy H, de Mey S, de Mey W, et al. Immunomodulation of the tumor microenvironment: turn foe into friend[J]. Front



Notes: A: An 80-year-old woman with advanced NSCLC and a PD-L1 tumor proportion score (TPS) of 80%. SUV_{max} of primary tumor was 4.87 (white arrow) and SUV_{max} of left adrenal metastasis was 5.47 (yellow arrow). B: 68-year-old man with PD-L1 TPS of 8% and SUV_{max} of primary tumor in left lung (white arrow) and right sacral metastasis (yellow arrow) were 1.84 and 0.8, respectively

Figure 2 ^{68}Ga -WL12 PET/CT imaging detect PD-L1 expression in vivo

- Immunol, 2018, 9: 2909.
- [12] Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Associations between GLUT expression and SUV values derived from FDG-PET in different tumors-a systematic review and meta analysis [J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0217781.
 - [13] 艾波, 潘铁成, 郑智, 等. 非小细胞肺癌中 GLUT1、HIF-1 α 的表达及其与 FDG 摄取的相关性研究 [J]. 中国肺癌杂志, 2007, 22(6): 508-512.
Ai B, Pan TC, Zheng Z, et al. Expression of GLUT1, HIF-1 α and its correlation with FDG uptake in NSCLC [J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2007, 22(6): 508-512.
 - [14] Shen LF, Zhou SH, Guo Y. Role of GLUT-1 in the upregulation of PD-L1 expression after radiotherapy and association of PD-L1 with favourable overall survival in hypopharyngeal cancer [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 11221-11235.
 - [15] Smith V, Mukherjee D, Lunj S, et al. The effect of hypoxia on PD-L1 expression in bladder cancer [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 1271.
 - [16] Chen R, Zhou X, Liu J, et al. Relationship between the expression of PD-1/PD-L1 and (18)F-FDG uptake in bladder cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(4): 848-854.
 - [17] Jiang H, Zhang R, Jiang H, et al. Retrospective analysis of the prognostic value of PD-L1 expression and (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters in colorectal cancer [J]. J Cancer, 2020, 11(10): 2864-2873.
 - [18] Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, et al. Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [J]. Cancer Med, 2017, 6(11): 2552-2561.
 - [19] Hirakata T, Fujii T, Kurozumi S, et al. FDG uptake reflects breast cancer immunological features: the PD-L1 expression and degree of TILs in primary breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2020, 181(2): 331-338.
 - [20] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation [J]. J Exp Med, 2014, 211(5): 781-790.
 - [21] Tomita M, Suzuki M, Kono Y, et al. Influence on [(18)F] FDG uptake by cancer cells after anti-PD-1 therapy in an enforced-immune activated mouse tumor [J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 24.
 - [22] Hu B, Chen W, Zhang Y, et al. 18 F-FDG maximum standard uptake value predicts PD-L1 expression on tumor cells or tumor-infiltrating immune cells in non-small cell lung cancer [J]. 2020, 34(5): 322-328.
 - [23] Wu X, Huang Y, Zhao Q, et al. PD-L1 expression correlation with metabolic parameters of FDG PET/CT and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer [J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 51.
 - [24] Wang Y, Zhao N, Wu Z, et al. New insight on the correlation of metabolic status on (18)F-FDG PET/CT with immune marker expression in patients with non-small cell lung cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5): 1127-1136.
 - [25] Kasahara N, Kaira K, Yamaguchi K, et al. Fluorodeoxyglucose uptake is associated with low tumor-infiltrating lymphocyte levels in patients with small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2019, 134: 180-186.
 - [26] Salaün PY, Abgral R, Malard O, et al. Good clinical practice recommendations for the use of PET/CT in oncology [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(1): 28-50.
 - [27] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(5): 497-530.
 - [28] 冯磊, 程华, 陈利平. 恶性肿瘤行免疫检查点抑制剂治疗中出现超进展性疾病的研究进展 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(11): 1516-1523.
Feng L, Cheng H, Chen LP. Progress in the development of hyperprogressive diseases in immune checkpoint inhibitor therapy for malignant tumors [J]. Chinese Journal of General Basic and Clinical Affairs, 2021, 28(11): 1516-1523.
 - [29] Park HJ, Kim KW, Pyo J, et al. Incidence of pseudoprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. Radiology, 2020, 297(1): 87-96.
 - [30] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(3): e143-e152.
 - [31] Kaira K, Higuchi T, Naruse I, et al. Metabolic activity by (18)F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(1): 56-66.
 - [32] Jreige M, Letovanec I, Chaba K, et al. (18)F-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 Imaging, 2019, 46(9): 1859-1868.
 - [33] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are

- more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2):563-577.
- [34] Chiu HY, Chao HS, Chen YM. Application of artificial intelligence in lung cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(6):1370.
- [35] 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]. Cancers (Basel), 2020, 12(5):1163.
- [36] Zhou J, Zou S, Kuang D, et al. A novel approach using FDG-PET/CT-based radiomics to assess tumor immune phenotypes in patients with non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11:769272.
- [37] Valentinuzzi D, Vrankar M, Boc N, et al. ¹⁸F-FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab[J]. Radiol Oncol, 2020, 54(3):285-294.
- [38] Cohen JV, Flaherty KT. Response to immune checkpoint antibodies: not all responses are created equal [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(3):910-911.
- [39] Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. (89) Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(12):1852-1858.
- [40] Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4664.
- [41] Du Y, Liang X, Li Y, et al. Liposomal nanohybrid cerasomes targeted to PD-L1 enable dual-modality imaging and improve antitumor treatments[J]. Cancer Lett, 2018, 414:230-238.
- [42] Zhou X, Jiang J, Yang X, et al. First-in-humans evaluation of a PD-L1-binding peptide PET radiotracer in non-small cell lung cancer patients[J]. J Nucl Med, 2022, 63(4):536-542.

关于假冒《中国肿瘤》编辑进行诈骗的声明

近期作者反馈告知:有个人或机构通过电子邮件和微信冒用《中国肿瘤》编辑身份,谎称需对在线文章进行数据抽查,作者的文章将有可能成为被抽查的对象,让作者尽快添加工作人员为微信好友,以此来进行诈骗活动。本刊对以上行为保留追究其法律责任的权利,并在此郑重声明:

(1)《中国肿瘤》不会以私人名义给作者发邮件、短信或者微信,所有主动添加作者微信的信息均属诈骗。

(2)本刊编辑部的电话是:0571-88122280 /88122282,请广大作者提高警惕,如发现冒用本刊名义非法征稿、以缴纳审稿费或版面费等理由进行钱财诈骗等行为,请及时先与本刊联系,或拨打报警电话及时举报,注意甄别,谨防上当!

(3)《中国肿瘤》采编系统的作者中心是投稿的唯一路径,仅在本刊官方网站(<http://www.chinaoncology.cn>)设有登录入口。本刊不接受其他方式的投稿,如打印稿投稿、E-mail 信箱投稿、QQ 投稿等,若以这些方式接收投稿均为假冒。

(4)所有投稿均需经过严格的同行评议、编辑加工后方可发表,本刊不存在所谓的“编辑部内部征稿”。如果有人以“编辑部内部人员”名义帮助作者发稿,并要求版面费汇至个人账户的,均为假冒。

(5)本刊的录用稿通知、版面费收取及其他通知邮件等,均通过《中国肿瘤》官方邮箱(zgzi_09@126.com)发出。如遇疑惑或不明事宜,请致电编辑部咨询或登录本刊采编系统给编辑留言。