

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.04.0385

综述

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数在 NSCLC 患者 ICI 治疗中的应用价值

罗慧闻 综述,徐文贵 审校

(天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室,国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津医科大学肿瘤医院分子影像及核医学诊疗科,天津 300060)

摘要 非小细胞肺癌(NSCLC)的发病率和死亡率均较高,治疗方法的选择具有个体差异性。免疫治疗是一种颇具前景的持续抗肿瘤治疗策略。然而,选择优势群体、规避相关不良事件、评估治疗效果等仍是目前临床进行免疫治疗所面临的挑战。¹⁸F-FDG PET/CT 作为一种安全无创的影像学检查手段,可以量化葡萄糖代谢,其代谢参数已被证明与侵袭行为、晚期疾病状态和不良预后相关,¹⁸F-FDG PET/CT 可以弥补病理学及传统影像技术的局限性。探讨 ¹⁸F-FDG PET/CT 在免疫治疗中的应用价值,可为 NSCLC 的治疗提供参考价值。

关键词 非小细胞肺癌; ¹⁸F-FDG PET/CT; 免疫检查点抑制剂; 预后

中图分类号 R734.2, R730.45

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)04-0385-04

肺癌是全球发病率及死亡率增长最快的恶性肿瘤之一,严重威胁人类健康。按照病理学分类,肺癌分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 占肺癌的 80%~85%。由于早期 NSCLC 的症状相对隐匿,大多数确诊时已发生局部扩散或远处转移,导致预后较差。

作为近年来肿瘤学最重要的突破之一,以程序性死亡受体 1(PD-1)、程序性死亡配体 1(PD-L1)和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 抑制剂为特征的免疫检查点抑制剂(ICIs)给患者带来了新的希望,其可以显著改变患者预后,提高生存率。《ESCO 非小细胞肺癌诊疗指南(2021 版)》^[1]中推荐 ICIs 联合化疗,但并非所有患者都能从中获益,ICIs 治疗后常出现延迟反应、假进展、超进展等现象,并可能会出现免疫相关不良事件,治疗前预测患者对 ICIs 治疗的短期疗效和可能会出现早期停药反应,可以协助医生选择更好的治疗方案。治疗早期评价 ICIs 疗效可以帮助医生及时调整治疗方案,避免延误病情,治疗后能准确判断残留肿瘤活性及预测肿瘤复发的可能性,及时追踪病情进展达到早期治疗的目的^[2]。

¹⁸F-FDG PET/CT 显像是一种集解剖学形态及功能代谢于一身的显像手段,PET 代谢参数能够在一定程度上反映肿瘤预后及肿瘤微环境内炎性细胞反应性增生水平,并且在大体上呈正相关^[3],为 NSCLC 治疗监测提供了重要参考价值,下面就 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在肿瘤 ICIs 治疗中的应用进行综述。

1 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测 PD-L1 基因的表达

针对 PD-L1 基因的检测,临床上以免疫组织化学法(IHC)作为金标准,但 IHC 需要足够质量和数量的活检组织以及在 PD-L1 基因表达存在异质性的情况下才能准确检测,因此具有一定的局限性^[4]。有研究表明,PD-1/PD-L1 通路通过影响糖代谢来抑制淋巴细胞增殖和细胞因子的产生,诱导淋巴细胞凋亡和免疫耐受,在免疫抑制中发挥重要作用,因此 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数可能与 PD-L1 基因表达相关^[5]。多项研究表明,PD-L1 阳性患者最大标准化摄取值(SUV_{max})明显高于 PD-L1 阴性患者,差异具有统计学意义^[6-7]。徐鑫等^[6]将肺腺癌(172 例)及肺鳞癌(69 例)进行亚组分析,结果表明,在腺癌亚组分析中高 SUV_{max} 不仅是 PD-L1 阳性的独立预测因素,也是其高表达的独立预测因素,在鳞癌亚组分析中,SUV_{max} 与 PD-L1 的表达无明显相关性。王冠民等^[7]研究证实,¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数 SUV_{max}、肿瘤代谢体积(MTV)、糖酵解总量(TLG)与肺鳞癌、肺腺癌组织中 PD-L1 基因表达呈正相关。但在李雪艳等^[8]的研究中,SUV_{max}、MTV、TLG 与 PD-L1 的表达无关,分析原因认为可能与多种因素有关,PD-L1 不仅在肿瘤细胞中表达,也存在于肿瘤微环境中,且在肿瘤间质淋巴细胞中的表达占更大比例。在多项研究中,针对 PD-L1 基因的检测多仅采用 IHC 方法^[7,9-10],仍需要不同检测方法的对比分析

基金项目 天津市医学重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-010A)

作者简介 罗慧闻(1998-),女,硕士在读,研究方向:肿瘤影像的临床应用;通信作者:徐文贵,E-mail:wenguiyu@yeah.net。

以提高结果的可信度。Ishimura 等^[9]将 93 例 NSCLC 患者纳入研究, 结果表明 SUV_{max}、TLG 与 PD-L1 基因表达相关, MTV 与 PD-L1 基因的表达无关。张慧媛等^[10]筛选了 101 例肺腺癌患者, 使用影像组学预测 PD-L1 基因的表达, 结果表明联合临床资料、PET/CT 影像组学特征、传统代谢参数可以有效预测 PD-L1 基因表达水平。Li 等^[12]纳入 255 例 NSCLC 患者, 并且将影像组学与临床病理特征相结合用于预测 PD-L1 基因表达, 对于 PD-L1 基因表达超过 1% 的预测, 放射组学、临床和联合模型的受试者工作特征(ROC)曲线的曲线下面积(AUC)分别为 0.754、0.636 和 0.757, 对于 PD-L1 基因表达超过 50% 的预测, 放射组学、临床和联合模型的特征的 AUC 分别为 0.762、0.672 和 0.814。结合上述结论, 该研究认为联合模型在预测 PD-L1 基因表达超过 1% 和表达超过 50% 上均具有更好的效果。Mu 等^[10]共纳入来自 3 个机构的 697 例 NSCLC 患者使用 PET/CT 图像——小残差卷积网络模型进行深度学习, 预测 PD-L1 基因的表达, 按肿瘤表达分数(TPS)≥1% 将 PD-L1 表达水平分为 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性, 结果表明 PD-L1 阳性和 PD-L1 阴性肿瘤之间的深度学习评分存在明显的统计学差异, 深度学习评分与 PD-L1 的 TPS 也呈正相关, 且认为相较于 SUV_{max}, PD-L1 和 TPS 之间的相关性更高。

目前, 关于 ¹⁸F-FDG PET/CT 预测 PD-L1 基因表达的相关研究取得了一定进展, 但是研究样本量相对较小, 缺乏大数据的前瞻性研究。¹⁸F-FDG PET/CT 定量预测 PD-L1 蛋白表达的相关研究正在进行, 关于 PET/CT 代谢参数 MTV、TLG 是否与 PD-L1 基因表达水平相关的研究有限, 仍存在较大争议。

2 基线 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测 ICI 治疗的短期疗效及长期预后

有研究发现约 10% 经 IHC 检测为 PD-L1 阴性的患者, 接受 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗也能临床获益^[13]。所以仍需要更有效的新的标志物以筛选出可以从 ICI 治疗中获益的人群。多项研究证实, 针对晚期或转移性 NSCLC 患者, 基线 MTV、TLG 对于预测 ICI 治疗预后具有良好的效果, 基线 SUV_{max} 和平均标准化摄取值可能不是合适的预后标志物。Hashimoto 等^[14]回顾性研究了 85 例先前接受过其他治疗的 NSCLC 患者, 在接受 Pembrolizumab 或 Nivolumab 免疫治疗前进行 ¹⁸F-FDG PET/CT 显像, 结果表明 TLG 和 MTV 可预测患者治疗预后, 而 SUV_{max} 不能预测预后, 同时 TLG 和 MTV 对 Pembrolizumab 或 Nivolumab 治疗后的预后预测可能与

表皮生长因子受体基因突变密切相关。Chardin 等^[15]对 75 例接受 PD-1 抑制剂治疗的 NSCLC 患者进行了前瞻性研究, 结果与 Hashimoto 等^[14]具有一致性, 认为基线 MTV 是重要的独立预测预后因素。Chardin 等^[15]还进行了早期停药预测, 证实 MTV 既能预测早期停药, 又能预测总生存期, 这为医生制定治疗方案提供了准确的依据, 即在 ICI 治疗之前排除可能会出现早期停药的患者。Seban 等^[16]使用基于总体肿瘤代谢体积和衍生中性粒细胞与淋巴细胞比值构建的新预测模型对患者进行分组, 发现组间总生存期具有显著差异, 这为 PET/CT 代谢参数与临床参数相结合, 预测 ICI 治疗的短期疗效及长期预后提供了新思路。Eude 等^[17]将坏死的肿瘤体积也加入到肿瘤代谢体积中, 使用基线 PET/CT 所获取的肿瘤总体积, 预测接受 PD-1 抑制剂免疫治疗患者的 1 年内总生存率, 结果表明 PET/CT 检测的总肿瘤体积和坏死肿瘤体积是 Pembrolizumab 治疗 III~IV 期 NSCLC 的重要预测预后因素, 而且总肿瘤体积可能比 MTV 有更高的预测价值。Lang 等^[18]探讨基线 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数对 ICI 单药治疗或联合铂基双重化疗患者预后的预测价值, 增加了对骨髓/肝脏比值和脾脏/肝脏比值的研究, 结果表明, 高 MTV 和高骨髓/肝脏比值的患者预后不良, 因此所有接受 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者在基线时进行 PET/CT 检查具有重大意义。此前大部分关于 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测预后的研究都是针对单独 ICI 治疗的研究, 预测 ICI 治疗联合化疗或联合放疗或联合靶向治疗预后的相关研究仍较少。中华医学会肺癌临床诊疗指南(2023 版)推荐临床上 ICI 治疗联合化疗作为一线治疗^[19], 因此相关研究任重而道远。

3 ICI 治疗下行 ¹⁸F-FDG PET/CT 的最佳时机

目前, 多项研究表明 PET/CT 在 NSCLC 和恶性黑色素瘤 ICI 治疗检测中有重要作用^[20-22]。Humbert 等^[23]对 NSCLC 患者在接受 Pembrolizumab 或 Nivolumab 治疗前(PET-baseline)及治疗 7 周后(PET-interim1)行 ¹⁸F-FDG PET/CT 检查, 使用 PET 代谢参数 Δ SUV_{peak}(无论是否出现新的病灶, 均采用在 PET-baseline 和 PET-interim1 扫描中 SUV_{peak} 变化最大的病灶)评估疗效, 并与治疗后 3 个月的 PET/CT 进行比较, 结果表明在 ICI 治疗 7 周后, 进行 PET/CT 的扫描并进行 PET/CT 实体瘤疗效评价(PERCIST1.1)可以准确识别 ICI 治疗持久性临床效益的 NSCLC 患者。而 Kaira 等^[24]认为基于多项研究, ¹⁸F-FDG PET/CT 可以精准预测 Nivolumab 治疗

后 1 个月的效果。Yamaguchi 等^[25]在 ICI 治疗后的第 4 周及第 9 周进行 PET/CT 显像,结果表明,与使用传统 CT 相比,在接受 PD-1 抑制剂治疗后第 4 周使用 MTV 或 TLG 判断部分缓解和病情进展更加准确。而 SULmax 和 SULpeak 在第 4 周评估部分缓解的准确性明显高于 CT。Park 等^[26]纳入 24 例接受 Nivolumab 或 Pembrolizumab 治疗的 NSCLC 患者进行回顾性研究,在治疗 2 或 3 周期时通过 PET/CT 显像进行疗效评价,结果表明完全代谢缓解、部分代谢缓解或代谢进展能够预测患者的最终临床获益,而代谢稳定患者仍需进行密切随访。但此研究样本量较少,且为回顾性研究,结果可能存在偏倚。

截至目前,多项研究中,每项研究 ICI 治疗后 PET/CT 检查的时间不同,所以 ICI 治疗后精准评估治疗反应的最佳时间点尚待考究。Hashimoto 等^[27]对 ICI 治疗后 6 个月行 PET/CT 检查的患者进行了回顾性研究,根据 ¹⁸F-FDG 的摄取识别治疗反应及预测生存期。该研究创新性地将淋巴瘤治疗后评价标准 5-PS 评分的方法用于 NSCLC 的预测。视觉评估 ¹⁸F-FDG 的摄取,更便于临床医生进行疗效评价。关于 ICI 治疗后 PET/CT 评价免疫疗效及长期预后仍缺乏大量样本的回顾性研究及前瞻性研究。

¹⁸F-FDG PET/CT 已被证实在 NSCLC 的诊断、分期、放化疗疗效评估及预测预后等方面都具有很大价值^[28],目前关于其在 ICI 治疗方面的研究正在稳步推进。对于 PET/CT 代谢参数在 ICI 治疗中预测 PD-L1 表达、ICI 治疗短期疗效及长期预后、ICI 治疗早期停药等都有了一定的研究成果,但 PET/CT 在 ICI 治疗方面的应用潜能仍待继续挖掘^[6]。目前关于 ¹⁸F-FDG PET/CT 在 NSCLC 患者 ICI 治疗评估方面仍存在以下问题:(1)PET/CT 代谢参数在预测 ICI 治疗短期疗效及长期预后上是否能找到一个最佳的截断值^[29],以便临床医生做出更加标准的判断。(2)PET/CT 在识别 ICI 治疗的免疫相关不良事件的发生^[30]或预判 ICI 治疗的早期停药^[31]上的应用价值仍需要前瞻性研究。关于 PET/CT 在识别免疫相关不良反应方面的作用及检查的最佳时机有待进一步研究,以便医生提前进行应对,及时调整治疗方案。(3)目前国际上虽有免疫联合其他治疗的部分指南推荐,但国内尚未形成统一标准,针对 ICI 治疗与其他治疗联合使用时,一些单纯 ICI 治疗的相关研究结果是否仍然适用,有待多中心及前瞻性试验进一步研究。(4)PET/CT 用于早期评估疗效时,检查时机的选择仍需大量研究进行检验。虽然目前 PET/CT 在 ICI 治疗疗效评价中的应用存在

一些初步探索,但仍未形成统一的评价标准,仍需多中心、大样本及前瞻性研究进一步完善此领域的临床应用指南。

参考文献:

- [1] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J].中华医学杂志,2021,101(23):1725-1757.
- [2] 孙天生,陈彰,韦坤辰,等.非小细胞肺癌免疫治疗疗效的预测生物标志物研究进展[J].中国肺癌杂志,2024,27(6):459-465.
- [3] 童依琳,邱大胜.肿瘤外周血炎症标志物与¹⁸F-FDG PET/CT代谢参数的相关性[J].肿瘤防治研究,2024,51(6):484-487.
- [4] FU M, ZHANG X, SHEN F, et al. Prognostic value of peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, pan-immune-inflammation value and systemic immune-inflammation index for the efficacy of immunotherapy in patients with advanced gastric cancer[J]. Immunotherapy, 2024, 16(8):551-563.
- [5] SILVA S B, WANDERLEY C W S, GOMES MARIN J F, et al. Tumor glycolytic profiling through ¹⁸F-FDG PET/CT predicts immune checkpoint inhibitor efficacy in advanced NSCLC[J]. Ther Adv Med Oncol, 2022, 14:7416878.
- [6] 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.
- [7] 王冠民,卓静,朱峰,等.¹⁸F-FDG PET/CT参数与肺癌 PD-L1 表达的相关性研究[J].中国医疗设备,2022,37(10):60-64.
- [8] 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.
- [9] ISHIMURA M, NORIKANE T, MITAMURA K, et al. Correlation of epidermal growth factor receptor mutation status and PD-L1 expression with ¹⁸F-FDG PET using volume-based parameters in non-small cell lung cancer[J]. Nucl Med Commun, 2022, 43(3):304-309.
- [10] MU W, JIANG L, SHI Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6):e2118.
- [11] 张慧媛,孟祥溪,谢馥芯,等.¹⁸F-FDG PET/CT影像组学对肺癌患者 PD-L1 表达水平的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(8):473-478.
- [12] LI J, GE S, SANG S, et al. Evaluation of PD-L1 expression level in patients with non-small cell lung cancer by ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics and clinicopathological characteristics[J]. Front Oncol, 2021, 11:789014.
- [13] LIANG S, WANG H, TIAN H, et al. The prognostic biological markers of immunotherapy for non-small cell lung cancer: current landscape and future perspective[J]. Front Immunol, 2023, 14:1249980.
- [14] HASHIMOTO K, KAIRA K, YAMAGUCHI O, et al. Potential of FDG-PET as prognostic significance after anti-PD-1 antibody against patients with previously treated non-small cell lung cancer[J]. J Clin Med, 2020, 9(3):725.
- [15] CHARDIN D, PAQUET M, SCHIAPPA R, et al. Baseline metabol-

- ic tumor volume as a strong predictive and prognostic biomarker in patients with non-small cell lung cancer treated with PD1 inhibitors: a prospective study[J]. *J Immunother Cancer*, 2020,8(2):e645.
- [16] SEBAN R, MEZQUITA L, BERENBAUM A, et al. Baseline metabolic tumor burden on FDG PET/CT scans predicts outcome in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020,47(5):1147-1157.
- [17] EUDE F, GUISIER F, SALAÜN M, et al. Prognostic value of total tumour volume, adding necrosis to metabolic tumour volume, in advanced or metastatic non-small cell lung cancer treated with first-line pembrolizumab[J]. *Ann Nucl Med*, 2022,36(3):224-234.
- [18] LANG D, RITZBERGER L, RAMBOUSEK V, et al. First-Line Pembrolizumab mono- or combination therapy of non-small cell lung cancer: baseline metabolic biomarkers predict outcomes [J]. *Cancers(Basel)*, 2021,13(23):6096.
- [19] 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]. *中华肿瘤杂志*, 2023,45(7):539-574.
- [20] SEITH F, FORSCHNER A, SCHMIDT H, et al. ^{18}F -FDG-PET detects complete response to PD1-therapy in melanoma patients two weeks after therapy start[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018,45(1):95-101.
- [21] PEISEN F, GERKEN A, DAHM I, et al. Pre-treatment ^{18}F -FDG-PET/CT parameters as biomarkers for progression free survival, best overall response and overall survival in metastatic melanoma patients undergoing first-line immunotherapy[J]. *PLoS One*, 2024,19(1):e296253.
- [22] FILIPPI L, BIANCONI F, SCHILLACI O, et al. The role and potential of ^{18}F -FDG PET/CT in malignant melanoma: prognostication, monitoring response to targeted and immunotherapy, and radiomics[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022,12(4):929-929.
- [23] HUMBERT O, CADOUR N, PAQUET M, et al. ^{18}F -DG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolution patterns[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020,47(5):1158-1167.
- [24] KAIRA K, KUJI I, KAGAMU H. Value of ^{18}F -FDG-PET to predict PD-L1 expression and outcomes of PD-1 inhibition therapy in human cancers[J]. *Cancer Imaging*, 2021,21(1):11.
- [25] YAMAGUCHI O, KAIRA K, NARUSE I, et al. Prospective assessment using ^{18}F -FDG PET/CT as a novel predictor for early response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):11832.
- [26] PARK S, LEE Y, KIM T, et al. Response evaluation after immunotherapy in NSCLC[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(51):e23815.
- [27] HASHIMOTO K, KAIRA K, YAMAGUCHI O, et al. Visual assessment of ^{18}F -FDG uptake on PET to predict survival benefit to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2022,47(2):108-116.
- [28] 贺晋军. ^{18}F -FDG PET-CT 代谢参数与非小细胞癌 TNM 分期关系及对预后的评估[J]. *影像研究与医学应用*, 2023,7(22):27-29.
- [29] 孙方丽, 卢秋萍, 吴能娴, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数对 II B 期宫颈癌放疗化疗疗效的预测价值[J]. *中国癌症防治杂志*, 2021,13(6):653-657.
- [30] SPENCER A S, DA SILVA DIAS D, CAPELASM L, et al. Managing severe dysgeusia and dysosmia in lung cancer patients: a systematic scoping review[J]. *Front Oncol*, 2021,11:774081.
- [31] 王静楠, 王雪竹, 杨旭, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 监测免疫相关不良反应的临床应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022,42(2):118-121.

(2024-12-24 收稿)