· 临床研究 ·

基线^{18}F-FDG PET/CT 评估抗 PD-1 免疫治疗转移性黑色素瘤患者的预后

来瑞鹤[1]　滕月[1]　赵莲君[2]　孙一文[1]　李爱梅[1]　许守林[1]　蒋冲[1]
[1]南京大学医学院附属鼓楼医院核医学科,南京　210008;[2]南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心,南京　210008
通信作者:蒋冲, Email: jiangc_nju@163.com

【摘要】 **目的**　探讨基线^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数对经抗程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)治疗的转移性恶性黑色素瘤的预后价值。**方法**　回顾性分析南京大学医学院附属鼓楼医院 2017 年 6 月至 2020 年 10 月经病理学确诊为转移性恶性黑色素瘤的 29 例患者[男 15 例、女 14 例,年龄(59.1±13.0)岁]的临床资料,所有患者于抗 PD-1 免疫治疗前行基线^{18}F-FDG PET/CT 检查。获取^{18}F-FDG PET/CT 参数:SUV_{max}、骨髓/肝 SUV_{max} 比值(BLR)、脾/肝 SUV_{max} 比值(SLR),以 SUV 的阈值(40%SUV_{max})作为体素边界,测总肿瘤代谢体积(TMTV)、病灶糖酵解总量(TLG)。以各 PET 参数中位数为阈值将患者分为 2 组(≥中位数与<中位数组),采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险模型分析组间总生存(OS)的差异。**结果**　患者中位随访时间 15.0 个月。29 例患者中 13 例死亡,中位 OS 为 26.0(95% *CI*: 20.4~31.6)个月。SUV_{max}、TMTV、TLG、BLR 和 SLR 的中位数分别为 6.2、8.2 cm^3、38.6 g、0.82 和 0.84。Kaplan-Meier 生存曲线及 log-rank 检验表明,SUV_{max}、TLG、SLR、BLR 不同组的 OS 率差异均无统计学意义(χ^2 值:0.01~3.51,*P* 值:0.061~0.929),TMTV≥8.2 cm^3 的患者 OS 率更低(χ^2=5.90,*P*=0.015)。Cox 多因素分析示,TMTV [风险比(*HR*)=6.347,95% *CI*: 1.039~38.789]是 OS 的独立预后危险因素(*P*=0.045)。**结论**　基线 ^{18}F-FDG PET/CT 参数 TMTV 是经抗 PD-1 免疫治疗的转移性黑色素瘤患者死亡的独立预后因素。

【关键词】 黑色素瘤;肿瘤转移;免疫疗法;程序性细胞死亡受体 1;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210727-00251

Prognostic value of pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT in patients with metastatic melanoma treated with anti-PD1 immunotherapy

Lai Ruihe[1], Teng Yue[1], Zhao Lianjun[2], Sun Yiwen[1], Li Aimei[1], Xu Shoulin[1], Jiang Chong[1]
[1]Department of Nuclear Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 21008, China; [2]The Comprehensive Cancer Centre of Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China
Corresponding author: Jiang Chong, Email: jiangc_nju@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To assess the prognostic value of pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT metabolic parameters in patients with metastatic malignant melanoma treated with anti-programmed cell death-1 (PD1) immunotherapy. **Methods**　A retrospective analysis of 29 patients (15 males, 14 females, age (59.1±13.0) years) with pathologically diagnosed metastatic malignant melanoma in Nanjing Drum Tower Hospital between June 2017 and October 2020 was conducted. Anti-PD1 immunotherapy were performed in all patients after ^{18}F-FDG PET/CT imaging. ^{18}F-FDG PET/CT parameters including SUV_{max}, bone marrow-to-liver SUV_{max} ratio (BLR), spleen-to-liver SUV_{max} ratio (SLR) were obtained. Total metabolic tumor volume (TMTV) and total lesion glycolysis (TLG) of primary lesions were measured automatically using the thresholds of 40%SUV_{max}. The median value of each PET parameter was regarded as the threshold value and was used to divide patients into 2 groups (≥ and < the median value, respectively). Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional risk model were used to analyze the overall survival (OS) differences between groups. **Results**　The median follow-up time was 15.0 months and 13 patients died. The median OS was 26.0(95% *CI*: 20.4-31.6) months. The median SUV_{max}, TMTV, TLG, BLR and SLR were 6.2, 8.2 cm^3, 38.6 g, 0.82 and 0.84 respectively. Kaplan-Meier method and log-rank test showed that differences of OS between SUV_{max}≥6.2 and <6.2 groups, TLG≥38.6 g and <38.6 g groups, BLR≥0.82 and <0.82 groups, SLR≥0.84 and <0.84 groups were not significant (χ^2 values: 0.01-0.35, *P* values: 0.061-0.929), while patients with TMTV≥8.2 cm^3 suffered from poorer OS compared with those with TMTV<8.2 cm^3(χ^2=5.90,

P=0.015). Cox multivariate analysis showed that TMTV (hazard risk (HR) = 6.347, 95% CI: 1.039-38.789) was a significant predictor of OS (P=0.045). **Conclusion** ^{18}F-FDG PET/CT parameter TMTV is the independent predictive factor of OS in metastatic melanoma treated with anti-PD1 immunotherapy.

【**Key words**】 Melanoma; Neoplasm metastasis; Immunotherapy; Programmed cell death 1 receptor; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210727-00251

黑色素瘤恶性程度高。研究表明,转移性黑色素瘤的中位生存期为 7 个月,5 年生存率小于 10%[1]。达卡巴嗪(Dacarbazine, DTIC)是转移性黑色素瘤的标准化疗药物[2]。近年来,抗程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death-1, PD-1)免疫治疗已被证实在改善晚期黑色素瘤临床症状、提高免疫应答持久性方面优于标准化疗,《中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤诊疗指南》(2020 版)已将 PD-1 单抗作为转移性恶性黑色素瘤的辅助一线用药[3]。

文献表明,^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数总肿瘤代谢体积(total metabolic tumor volume, TMTV)和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)与黑色素瘤的预后相关[4-5],且 PET 非代谢参数如骨髓/肝 SUV_{max} 比值(bone marrow-to-liver SUV_{max} ratio, BLR),脾/肝 SUV_{max} 比值(spleen-to-liver SUV_{max} ratio, SLR)可能对经免疫治疗的晚期黑色素瘤患者预后具有一定价值[6-7]。因此,本研究评估了 PET 肿瘤代谢参数 SUV_{max}、TMTV、TLG 及非代谢参数 BLR、SLR 在经抗 PD-1 治疗晚期黑色素瘤患者中的预后价值。

资料与方法

1.一般资料。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。回顾性分析 2017 年 6 月至 2020 年 10 月经南京大学医学院附属鼓楼医院 MEDEX 影像病例系统筛选出的 29 例转移性恶性黑色素瘤患者,其中男 15 例,女 14 例,年龄 28~82(59.1±13.0)岁。纳入标准:(1)经病理确诊为转移性恶性黑色素瘤;(2)原发灶术后行基线^{18}F-FDG PET/CT 显像,显像时间与病理确诊时间间隔小于 1 个月;(3) 基线^{18}F-FDG PET/CT 显像后行抗 PD-1 免疫治疗。排除标准:(1)失访;(2)数据不全;(3)无可测量病灶;(4)患者正在治疗或患有影响骨髓或脾代谢活性的疾病,例如过去 2 个月接受皮质类固醇、锂、粒细胞(granulocyte, G)或 G-巨噬细胞集落刺激因子(G-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)治疗;(5)慢性炎性反应、自身免疫性疾病或血液病(恶性血液病或溶血性贫血)或急性或慢性感染;(6)患有其他原发性恶性肿瘤。

2. ^{18}F-FDG PET/CT 显像。^{18}F-FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司生产,放化纯>95%。扫描设备为荷兰 Philips 公司 GEMINI GXL PET/CT 仪。所有患者检查前禁食 6 h 以上,注药前空腹血糖≤10.0 mmol/L。按患者体质量静脉注射^{18}F-FDG 5.18 MBq/kg,45 min~1 h 后开始采集全身图像,先行 CT 定位扫描,然后行 PET 发射扫描,采用三维采集模式,脑部扫描范围自颅顶至下颌骨平面,每个床位采集 4 min;体部扫描范围自颅底至股骨中下段,共 8~9 个床位(双上肢立正姿势放置于大腿两侧或平行抱于胸前),双下肢扫描范围自股骨中下段至足底,每个床位采集 1.2 min,共 7~8 个床位;应用 CT 数据进行衰减校正,迭代法重建。

3.图像分析。PET/CT 图像由 2 位有 PET/CT 诊断经验的核医学医师独立阅片,在 MEDEX 工作站对病灶进行勾画,由软件自动得出^{18}F-FDG PET/CT 转移灶代谢参数。以阈值为 40%SUV_{max} 的体素为边界,勾画转移灶 MTV,TMTV 为所有转移灶 MTV 总和,TLG 为 ROI 内 SUV_{mean}×MTV,由系统自动得出结果[8-9]。

为了避免混杂因素的影响,骨髓 SUV_{max} 和脾 SUV_{max} 分别除以肝 SUV_{max} 进行校正,以反映骨髓和脾脏的代谢。勾画 L_1~L_4 椎体中间直径约 1.5 cm 的球形区域作为骨髓 ROI,同时排除伴有严重腰椎骨关节炎、椎体骨折、血管瘤或腰椎手术史的椎体;骨髓 SUV_{max} 定义为 L_1~L_4 椎体的平均 SUV_{max}[6]。分别在肝、脾勾画直径 3 cm、2 cm 的球形区域作为 ROI,由软件自动得出肝、脾 SUV_{max}。

4.治疗方法。所有患者在基线^{18}F-FDG PET/CT 显像前行原发灶切除术,^{18}F-FDG PET/CT 显像后开始治疗。29 例患者中,13 例行单纯抗 PD-1 免疫治疗,16 例行抗 PD-1 免疫治疗+化疗。抗 PD-1 治疗方案:帕博利珠单克隆抗体(简称单抗;Pembrolizumab),用量按体质量(下同)2 mg/kg,静脉输注 30 min 以上,每 3 周 1 次(4 例),直至进展或不能耐受或满 2 年;特瑞利普单抗(Toripalimab),用量 240 mg,静脉滴注 30 min 以上,每 2 周 1 次(25 例),直至进展或不能耐受或满 2 年。化疗方案为:DTIC+顺铂(Cisplatin, CDDP)+替莫唑胺(Temozolomide, TMZ)或CDDP+

TMZ 或 DTIC+CDDP。DTIC 剂量按体表面积(下同) 250 mg/m^2(第 1~5 天,每 3~4 周 1 次)或 850 mg/m^2(第 1 天,每 3~4 周 1 次);TMZ 剂量 200 mg/m^2(第 1~5 天,每 4 周 1 次);CDDP 剂量 40 mg/m^2(第 1、15 天)。

5.随访及分组。随访期定义为从^{18}F-FDG PET/CT 显像到最后 1 次临床回顾的时间段。选择总生存 (overall survival, OS)作为终点,OS 定义为从^{18}F-FDG PET/CT 显像到死亡的时间。以 SUV$_{max}$、TMTV、TLG、SLR 和 BLR 的中位数为阈值,将患者分别分为 2 组(≥中位数与<中位数组),共 10 组。

6.统计学处理。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行数据分析。年龄以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 随访时间为中位数(范围);将 PET 参数中位数作为疾病死亡阈值进行分组,用χ^2 检验(χ^2 校正检验)、Fisher 确切概率法评估 PET 参数各组间与临床变量的关系,用 Kaplan-Meier 方法及 log-rank 检验进行生存分析;用 Cox 单因素生存分析法评估 PET 参数和临床变量的预后意义,为避免遗漏有意义变量,将 P<0.1 的变量纳入到多因素模型中,用 Cox 比例风险模型评估 PET 代谢参数对 OS 的影响。P<0.05 为差异有统计学意义。

结　　果

1.患者临床特征。29 例患者中,年龄>60 岁者占 58.62%(17/29),≤60 岁者占 41.38%(12/29);9 例患者血清乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高(≥245 U/L),18 例正常,2 例无相关资料;21 例肿瘤来源为皮肤,8 例来源于黏膜;TNM 分期为Ⅲ期 13 例,Ⅳ期 16 例。

2.生存分析结果。中位随访时间 15.0(范围:3.0~35.0)个月,13 例患者死亡,中位 OS 为 26.0(95% CI:20.4~31.6)个月。3 例患者失访,其平均随访时间 8.3 个月。

29 例患者 SUV$_{max}$、TMTV、TLG、SLR 和 BLR 的中位数分别为 6.2、8.2 cm^3、38.6 g、0.82 和 0.84,将中位数作为阈值对患者进行分组,组间临床特征比较见表 1。Kaplan-Meier 生存分析结果见图 1。小于 SUV$_{max}$、TMTV、TLG、SLR、BLR 阈值组患者的中位 OS 分别为 26.60、26.60、26.60、26.00、22.50 个月,大于等于阈值组患者的中位 OS 分别为 16.30、16.30、22.50、22.50、26.00 个月。TMTV≥8.2 cm^3 的患者 OS 率明显低于 TMTV<8.2 cm^3 的患者 (χ^2 = 5.90, P = 0.015),SUV$_{max}$、TLG、SLR、BLR 不同组的 OS 率差异无统计学意义(χ^2 值:0.01~3.51, P 值:0.061~0.929)。TMTV≥8.2 cm^3 的患者中 10/14 死亡,而 TMTV<8.2 cm^3 的患者中仅 3/15 死亡。

应用临床变量及 PET/CT 参数对 OS 进行 Cox 单因素分析,结果示肿瘤来源及 TMTV≥8.2 cm^3 是 OS 的预后危险因素;将有临床意义(P<0.1)的 LDH 水平、肿瘤来源、SUV$_{max}$及TMTV纳入到多因素模型

表 1　29 例转移性黑色素瘤患者各^{18}F-FDG PET/CT 显像参数分组间的临床特征比较(例)

组别	例数	性别	年龄(岁)	LDH (U/L)	TNM 分期	治疗方法	肿瘤来源
		男/女	≤60/>60	正常/升高/无数据	Ⅲ/Ⅳ	抗 PD-1/联合	皮肤/黏膜
SUV$_{max}$<6.2	14	3/11	8/6	12/2/0	10/4	8/6	13/1
SUV$_{max}$≥6.2	15	12/3	4/11	6/7/2	3/12	5/10	8/7
TMTV<8.2 cm^3	15	4/11	8/7	12/2/1	9/6	8/7	12/3
TMTV≥8.2 cm^3	14	11/3	4/10	6/7/1	4/10	5/9	9/5
TLG<38.6 g	15	12/3	7/8	11/3/1	10/5	8/7	12/3
TLG≥38.6 g	14	3/11	5/9	7/6/1	3/11	5/9	9/5
SLR<0.82	14	7/7	6/8	8/4/2	7/7	8/6	10/4
SLR≥0.82	15	8/7	6/9	10/5/0	6/9	5/10	11/4
BLR<0.84	14	8/6	4/10	8/5/1	6/8	8/6	9/5
BLR≥0.84	15	7/8	8/7	10/4/1	7/8	5/10	12/3
χ^2 值		9.95^a、7.81^b、12.52^c、0.03^d、0.85^e	2.77^a、1.83^b、1.83^c、0.02^d、1.83^e	–	7.74^a、2.89^b、5.99^c、0.29^d、0.04^e	1.66^a、0.91^b、0.91^c、1.66^d、1.66^e	–
P 值		0.003^a、0.009^b、0.001^c、1.000^d、0.466^e	0.139^a、0.264^b、0.264^c、1.000^d、0.264^e	0.046^a、0.046^b、0.236^c、1.000^d、0.695^e	0.009^a、0.139^b、0.025^c、0.715^d、1.000^e	0.272^a、0.462^b、0.462^c、0.272^d、0.272^e	0.035^a、0.427^b、0.427^c、1.000^d、0.427^e

注:BLR 为骨髓/肝 SUV$_{max}$比值,LDH 为乳酸脱氢酶,PD-1 为程序性细胞死亡蛋白-1,SLR 为脾/肝 SUV$_{max}$比值,TLG 为病灶糖酵解总量,TMTV 为总肿瘤代谢体积;联合治疗指抗 PD-1 联合化疗;^{a}SUV$_{max}$ 2 组比较,^{b}TMTV 2 组比较,^{c}TLG 2 组比较,^{d}SLR 2 组比较,^{e}BLR 2 组比较,–为 Fisher 确切概率法,仅有 P 值

中,结果示 TMTV 是预测抗 PD-1 治疗转移性黑色素瘤患者的独立预后危险因素[风险比(hazard ratio, *HR*)=6.347(95% *CI*:1.039~38.789),*P*=0.045;表 2]。

讨　论

抗 PD-1 等免疫治疗在临床中的研究不断深入。PD-1 是 B7/CD38 蛋白家族的成员,能与程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)和 PD-L2 结合。PD-1 不仅存在 T 细胞表面,也在 B 细胞和骨髓细胞表面表达。肿瘤细胞表面表达的 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合后,可诱导 T 细胞凋亡、失能和耗竭,从而逃避免疫控制;而 T 细胞中的 PD-1 激活又可阻止关键 T 细胞受体(T-cell receptor, TCR)信号中间产物的磷酸化,激活 T 细胞,进而达到对感染和癌症的次优控制[10-11]。

抗 PD-1 药物在治疗转移性黑色素瘤中具有很好的疗效和优势,是非常有前景的领域[12-14]。最近有研究表明,肿瘤诱导的促炎性反应-免疫反应与淋巴组织相关,骨髓和脾的 FDG 摄取反映髓内外造血组织和肿瘤相关的炎性反应[6,15]。Seban 等[6]研究了 55 例经抗 PD-1 治疗的转移性黑色素瘤患者,发现骨髓、脾脏高代谢与肿瘤微环境如树突状细胞、调节性 T 细胞以及记忆 T 细胞表型基因上调有关(相关系数>0.5),高 BLR(>0.79)提示更短的生存期(*P*=0.04),但

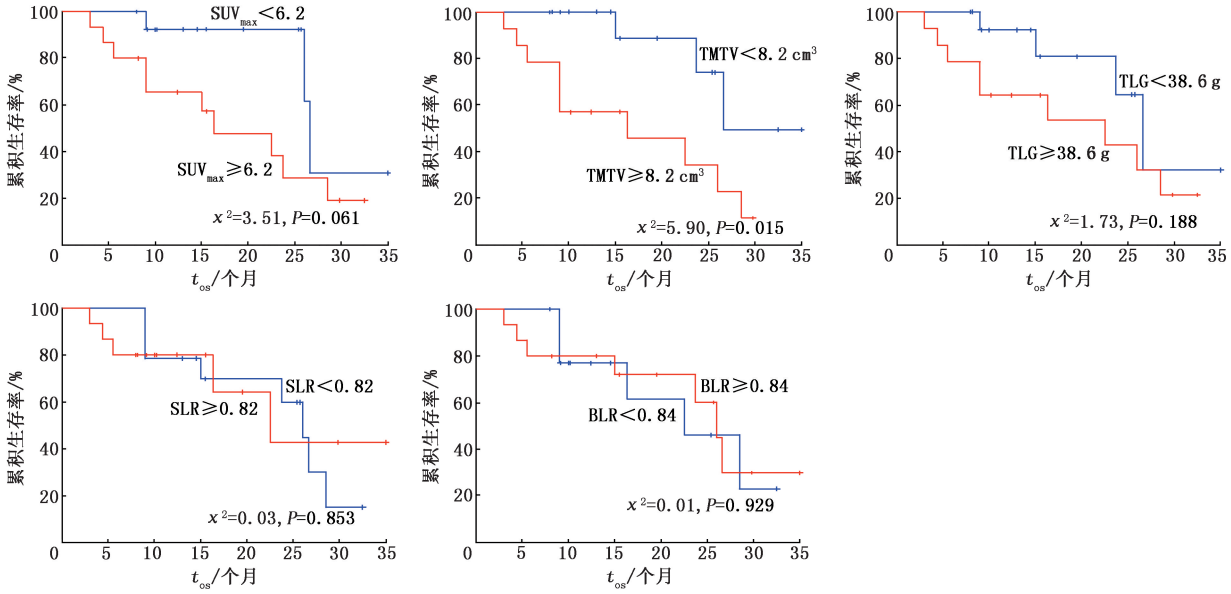

图 1　29 例转移性恶性黑色素瘤患者各 ^{18}F-FDG PET/CT 显像参数分组的 Kaplan-Meier 分析曲线。BLR 为骨/肝 SUV_{max} 比值, OS 为总生存,SLR 为脾/肝 SUV_{max} 比值,TLG 为病灶糖酵解总量,TMTV 为总肿瘤代谢体积

表 2　29 例转移性恶性黑色素瘤患者预后的 Cox 单因素及多因素分析

变量	分类	例数	OS(单因素分析)					OS(多因素分析)				
			b	*SE*	*Wald*	*HR* (95% *CI*)	*P* 值	*b*	*SE*	*Wald*	*HR* (95% *CI*)	*P* 值
性别	男/女	15/14	0.617	0.572	1.165	1.853(0.604~5.684)	0.280	–	–	–	–	–
年龄(岁)	≤60/>60	12/17	0.266	0.617	0.186	1.305(0.389~4.375)	0.666	–	–	–	–	–
LDH 水平(U/L)	正常/升高/无数据	18/9/2	1.170	0.609	3.691	3.222(0.977~10.631)	0.055	−0.446	0.979	0.208	0.649(0.094~4.361)	0.649
TNM 分期	Ⅲ/Ⅳ	13/16	0.242	0.490	0.245	1.674(0.488~3.327)	0.621	–	–	–	–	–
治疗方法	抗 PD-1/联合[a]	13/16	0.970	0.661	2.149	2.637(0.721~9.641)	0.143	–	–	–	–	–
肿瘤来源	皮肤/黏膜	21/8	1.174	0.567	4.281	3.325(1.064~9.834)	0.039	1.465	1.007	2.116	4.328(0.601~31.155)	0.146
SUV_{max}	<6.2/≥6.2	14/15	1.164	0.663	3.085	3.202(0.874~11.734)	0.079	0.359	0.857	0.175	1.431(0.267~7.680)	0.676
TMTV(cm^3)	<8.2/≥8.2	15/14	1.458	0.661	4.874	4.299(1.178~15.689)	0.027	1.848	0.924	4.004	6.347(1.039~38.789)	0.045
TLG(g)	<38.6/≥38.6	15/14	0.774	0.608	1.619	2.168(0.658~7.143)	0.203	–	–	–	–	–
SLR	<0.82/≥0.82	14/15	−0.106	0.578	0.034	0.899(0.290~2.791)	0.854	–	–	–	–	–
BLR	<0.84/≥0.84	14/15	−0.050	0.564	0.008	0.951(0.315~2.872)	0.929	–	–	–	–	–

注:BLR 为骨髓/肝 SUV_{max} 比值,*HR* 为风险比,LDH 为乳酸脱氢酶,OS 为总生存,PD-1 为程序性细胞死亡蛋白-1,SLR 为脾/肝 SUV_{max} 比值,TLG 为病灶糖酵解总量,TMTV 为总肿瘤代谢体积;[a]为抗 PD-1 联合化疗;–表示无数据

SLR 并不是 OS 的独立预后危险因素。Nakamoto 等[15]评估了 92 例经抗 PD-1 治疗的转移性黑色素瘤患者临床及 PET 参数数据,结果示 BLR 是 OS 的独立预后因素($P=0.011$),高 BLR 组的 WBC 计数/中性粒细胞计数和 C-反应蛋白均低于低 BLR 组($P<0.05$),表明高 BLR 与肿瘤炎性微环境及不良生存有关。Sachpekidis 等[16]的研究也得到相似结果。本研究发现,高 SLR 及 BLR 均并不能预测黑色素瘤的 OS(P 值:0.853、0.929),与国外研究不完全一致。分析其原因:首先,本研究入组患者较少,仅 29 例,这可能导致统计学无意义的结果;其次,本研究除了 13 例单纯抗 PD-1 治疗外,尚有 16 例行抗 PD-1 联合化疗治疗,而上述国外研究皆是单纯抗 PD-1 治疗,这可能是导致不同结果的另一因素。

近年来,^{18}F-FDG PET 肿瘤代谢参数 MTV 在经抗 PD-1 免疫治疗肿瘤(如恶性黑色素瘤[17]、非小细胞肺癌[18-19]、淋巴瘤[20]等)疗效评估及预后中价值的研究成为热点。本研究结果显示,SUV_{max} 及 TLG 不能很好地预测患者的 OS,在校正临床因素 LDH 水平、肿瘤来源的影响后,高 TMTV 仍是较差 OS 的独立预后危险因素($P=0.045$),这与近期国外研究结果一致[6]。Seban 等[7]对比分析了 24 例黏膜来源和 32 例皮肤来源的晚期黑色素瘤患者,发现 TMTV 是皮肤来源的晚期黑色素瘤患者 OS 的独立预后危险因素,SUV_{max} 是黏膜来源的晚期黑色素瘤患者 OS 的独立预后危险因素,此结果与本研究结果略有差别。本研究入组黏膜来源患者仅 8 例,大部分(21 例)为皮肤来源患者,这可能是导致本研究 SUV_{max} 并不是 OS 的独立预后危险因素的原因。

本研究仍有一定局限性。首先,病例数量较少,这会对统计结果造成一定偏倚;其次,纳入患者有一部分不是单纯免疫抑制治疗,抗 PD-1 联合化疗是否会影响本研究结果尚不明确;此外,有 3 例失访患者(平均随访时间 8.3 个月)。

总之,本研究表明,^{18}F-FDG PET/CT 肿瘤代谢参数 TMTV 是经抗 PD-1 治疗转移性恶性黑色素瘤患者疾病死亡的最佳预测因子。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　来瑞鹤:研究设计、论文撰写;滕月、赵莲君、许守林:数据收集、统计分析;孙一文、李爱梅:统计分析、研究指导;蒋冲:研究设计、论文修改、研究指导

参 考 文 献

[1] Sachpekidis C, Larribère L, Kopp-Schneider A, et al. Can benign lymphoid tissue changes in ^{18}F-FDG PET/CT predict response to immunotherapy in metastatic melanoma? [J]. Cancer Immunol Immunother, 2019, 68(2): 297-303. DOI:10.1007/s00262-018-2279-9.

[2] Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(11): 1366-1379. DOI:10.1080/15384047.2019.1640032.

[3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)黑色素瘤治疗指南 2020[M].北京:人民卫生出版社, 2020: 15-18.
Guidelines Working Committee of Chinese Society of Clinical Oncology. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): melanoma[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2020: 15-18.

[4] Reinert CP, Gatidis S, Sekler J, et al. Clinical and prognostic value of tumor volumetric parameters in melanoma patients undergoing ^{18}F-FDG-PET/CT: a comparison with serologic markers of tumor burden and inflammation[J]. Cancer Imaging, 2020, 20(1): 44. DOI:10.1186/s40644-020-00322-1.

[5] Son SH, Kang SM, Jeong SY, et al. Prognostic value of volumetric parameters measured by pretreatment ^{18}F FDG PET/CT in patients with cutaneous malignant melanoma[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(6): e266-273. DOI:10.1097/RLU.0000000000001205.

[6] Seban RD, Nemer JS, Marabelle A, et al. Prognostic and theranostic ^{18}F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma: association with outcome and transcriptomics[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(11): 2298-2310. DOI: 10.1007/s00259-019-04411-7.

[7] Seban RD, Moya-Plana A, Antonios L, et al. Prognostic ^{18}F-FDG PET biomarkers in metastatic mucosal and cutaneous melanoma treated with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and CTLA-4[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(10): 2301-2312. DOI: 10.1007/s00259-020-04757-3.

[8] Sanli Y, Leake J, Odu A, et al. Tumor heterogeneity on FDG PET/CT and immunotherapy: an imaging biomarker for predicting treatment response in patients with metastatic melanoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019: 1-9. DOI:10.2214/AJR.18.19796.

[9] 来瑞鹤,赵莲君,孙一文,等. 基线^{18}F-FDG PET/CT 评估原发性恶性黑色素瘤患者的预后[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(3): 144-148. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.
Lai RH, Zhao LJ, Sun YW, et al. Prognostic value of pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT in patients with primary malignant melanoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(3): 144-148. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200915-00345.

[10] Chen RY, Lin YC, Shen WC, et al. Associations of tumor PD-1 ligands, immunohistochemical studies, and textural features in ^{18}F-FDG PET in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 105. DOI:10.1038/s41598-017-18489-2.

[11] Bauckneht M, Piva R, Sambuceti G, et al. Evaluation of response to immune checkpoint inhibitors: is there a role for positron emission tomography? [J]. World J Radiol, 2017, 9(2): 27-33. DOI:10.4329/wjr.v9.i2.27.

[12] Moreira RS, Bicker J, Musicco F, et al. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: state of the art and future challenges[J]. Life Sci, 2020, 240: 117093. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117093.

[13] Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(17): 1668-1674. DOI:10.1200/JCO.2017.75.6270.

[14] Ladwa R, Atkinson V. The cessation of anti-PD-1 antibodies of complete responders in metastatic melanoma[J]. Melanoma Res, 2017, 27(2): 168-170. DOI:10.1097/CMR.0000000000000336.

[15] Nakamoto R, Zaba LC, Liang T, et al. Prognostic value of bone marrow metabolism on pretreatment ^{18}F-FDG PET/CT in patients with metastatic melanoma treated with anti-PD-1 therapy[J]. J Nucl Med, 2021, 62(10): 1380-1383. DOI:10.2967/jnumed.120.254482.

[16] Sachpekidis C, Hassel JC, Kopp-Schneider A, et al. Quantitative dynamic ^{18}F-FDG PET/CT in survival prediction of metastatic melanoma under PD-1 inhibitors[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(5): 1019. DOI:10.3390/cancers13051019.

[17] Annovazzi A, Vari S, Giannarelli D, et al. Comparison of ^{18}F-FDG PET/CT criteria for the prediction of therapy response and clinical outcome in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab and PD-1 inhibitors[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(3): 187-194. DOI:10.1097/RLU.0000000000002921.

[18] Vekens K, Everaert H, Neyns B, et al. The value of ^{18}F-FDG PET/CT in predicting the response to PD-1 blocking immunotherapy in advanced NSCLC patients with high-level PD-L1 expression[J]. Clin Lung Cancer, 2021, 22(5): 432-440. DOI:10.1016/j.cllc.2021.03.001.

[19] 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. DOI:10.3390/jcm9030725.

[20] Voltin CA, Mettler J, van Heek L, et al. Early response to first-line anti-PD-1 treatment in Hodgkin lymphoma: a PET-based analysis from the prospective, randomized phase Ⅱ NIVAHL trial[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(2): 402-407. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-3303.

(收稿日期:2021-07-27)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中关于统计学处理的要求

关于统计学方法:

1.统计学符号:统计学符号按 GB/T 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,一律采用斜体排印。

2.资料的表达与描述:用 $\bar{x}\pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_1,Q_3)$ 或 M(IQR)表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3.统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

4.统计结果的解释和表达:当 $P<0.05$(或 $P<0.01$)时,应描述为对比组之间的差异有统计学意义,而不应描述为对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量和 P 的具体值(如:$t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);统计量精确到小数点后 2 位,P 值精确到小数点后 3 位;P 值为 0.000 时应写为 $P<0.001$ 而不写 $P=0.000$。当涉及总体参数估计(如总体均数、总体率、*RR* 值、*OR* 值、*HR* 值等)时,在给出显著性检验结果(统计量、P 值)的同时,给出 95%置信区间。

本刊编辑部