

· 肿瘤免疫治疗分子影像评估 ·

晚期鼻咽癌患者基线¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测免疫治疗效果及预后的价值包俊杰¹ 刘立志² 樊卫¹ 林晓平¹¹中山大学肿瘤防治中心核医学科, 广州 510060; ²中山大学肿瘤防治中心影像科, 广州 510060

通信作者: 林晓平, Email: linxp@sysucc.org.cn

【摘要】 目的 探究基线¹⁸F-FDG PET/CT 肿瘤及脂肪组织代谢参数预测晚期鼻咽癌患者免疫治疗效果及预后的价值。方法 回顾性分析 2019 年 2 月至 2022 年 2 月在中山大学肿瘤防治中心接受程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂治疗的晚期鼻咽癌患者 112 例, 其中男 91 例、女 21 例, 年龄 21~73 岁。患者均行基线 PET/CT 检查, 测量并计算肿瘤及脂肪组织的代谢参数。将患者分为临床获益组和非临床获益组, 采用 Mann-Whitney *U* 检验或 χ^2 检验评估组间差异; 采用多因素 Cox 比例风险回归模型对无进展生存 (PFS) 进行预后分析并构建预后分层系统。结果 112 例患者中, 临床获益组 85 例, 非临床获益组 27 例。非临床获益组与临床获益组的肿瘤原发灶 (PT)-肿瘤代谢体积 (MTV) 分别为 47.7(7.7, 81.2) 和 14.0(5.7, 27.1) cm³, PT-病灶糖酵解总量 (TLG) 分别为 228.9(27.4, 492.8) 和 72.7(20.4, 165.5) g, 全身 MTV (WB-MTV) 分别为 94.2(45.9, 215.4) 和 61.3(31.6, 104.3) cm³, 全身 TLG (WB-TLG) 分别为 605.5(214.1, 1 402.5) 和 319.2(172.4, 632.8) g, 内脏脂肪组织 SUV_{max} (SUV_{max}-VAT) 分别为 0.77(0.55, 0.91) 和 0.62(0.48, 0.76), 差异均有统计学意义 (*Z* 值: -2.72~-1.96, 均 *P*<0.05); 非临床获益组存在肺转移患者的占比高于临床获益组 [44.4% (12/27) 与 23.5% (20/85); $\chi^2=4.39, P=0.036$]。多因素分析结果显示, PT-MTV [风险比 (*HR*) = 2.807, 95% *CI*: 1.540~5.118, *P*=0.001] 和有无肺转移 (*HR* = 1.691, 95% *CI*: 1.012~2.823, *P*=0.045) 是 PFS 的独立预测因素。基于上述 2 个指标构建的 PFS 预后预测模型能够区分不同患者的预后。结论 基线肿瘤代谢参数和内脏脂肪组织 SUV_{max} 与晚期鼻咽癌患者免疫治疗效果存在关联因素; PT-MTV 和肺转移情况能够独立预测患者的 PFS; 所构建的预测模型能够对患者进行预后分层。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 免疫疗法; 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; 预后

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240320-00109

Predictive value of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters for immunotherapy response and prognosis in advanced nasopharyngeal carcinomaBao Junjie¹, Liu Lizhi², Fan Wei¹, Lin Xiaoping¹¹Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China;²Department of Radiology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Lin Xiaoping, Email: linxp@sysucc.org.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the value of tumor and adipose tissue metabolic parameters from baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting the efficacy and prognosis of immunotherapy in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** From February 2019 to February 2022, 112 patients (91 males, 21 females, age 21–73 years) with advanced NPC who were treated with programmed death-1 (PD-1) inhibitors at Sun Yat-Sen University Cancer Center were retrospectively included. All patients underwent baseline PET/CT examination. Tumor and adipose tissue metabolic parameters were measured and calculated. Patients were divided into clinical benefit and non-clinical benefit groups, and Mann-Whitney *U* test or χ^2 test was used to assess the differences between groups. Prognostic analysis of progression-free survival (PFS) was performed using multivariate Cox proportional hazards regression model and a prognostic stratification system was constructed. **Results** Of the 112 patients, 85 were in the clinical benefit group and 27 were in the non-clinical benefit group. In non-clinical benefit group and clinical benefit group, the metabolic tumor volume (MTV) of primary tumor (PT-MTV) were 47.7(7.7, 81.2) and 14.0(5.7, 27.1) cm³, total lesion glycolysis (TLG) of primary tumor (PT-TLG) were 228.9(27.4, 492.8) and 72.7(20.4, 165.5) g, whole-body MTV (WB-MTV) were 94.2(45.9, 215.4) and 61.3(31.6, 104.3) cm³,

whole-body TLG (WB-TLG) were 605.5(214.1, 1 402.5) and 319.2(172.4, 632.8) g, SUV_{max} of visceral adipose tissue (SUV_{max} -VAT) were 0.77(0.55, 0.91) and 0.62(0.48, 0.76), respectively (Z values: from -2.72 to -1.96, all $P < 0.05$). The proportion of patients with lung metastasis in non-clinical benefit group was higher than that in clinical benefit group (44.4% (12/27) vs 23.5% (20/85); $\chi^2 = 4.39$, $P = 0.036$). PT-MTV (hazard ratio (HR) = 2.807, 95% CI: 1.540-5.118, $P = 0.001$) and the presence of lung metastases (HR = 1.691, 95% CI: 1.012-2.823, $P = 0.045$) were independent predictive factors for PFS in multivariate analysis. The prognostic prediction model based on the two predictive factors was able to significantly differentiate the prognosis in patients. **Conclusions** Baseline tumor metabolic parameters and SUV_{max} -VAT are associated with the efficacy of immunotherapy in patients with advanced NPC. PT-MTV and lung metastasis can independently predict PFS. The constructed prediction model can stratify patients' prognosis.

【Key words】 Nasopharyngeal neoplasms; Immunotherapy; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Prognosis

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240320-00109

鼻咽癌是一种具有高度侵袭性和转移倾向的恶性肿瘤,约 80% 的患者在初诊时已处于晚期阶段^[1],此类患者往往预后不佳。近年来,免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的应用明显改善了晚期鼻咽癌患者的预后,最新美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南已推荐将程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 抑制剂应用于晚期患者的一线治疗^[2]。然而,部分鼻咽癌患者并不能从免疫治疗中获益。因此,临床迫切需要可靠的生物标志物来预测鼻咽癌患者免疫治疗的预后,以助益个性化治疗方案的制定。

^{18}F -FDG PET/CT 提供的代谢参数 [SUV_{max} 、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)] 对鼻咽癌患者的预后风险分层具有重要意义^[3-4]。另外,从 PET/CT 上获取的脂肪组织指数以及脂肪组织 SUV_{max} 等代谢参数也被证明与多种恶性肿瘤的预后相关^[5-6]。本研究拟分析基线 ^{18}F -FDG PET/CT 肿瘤及脂肪组织代谢参数与晚期鼻咽癌患者免疫治疗预后的关系,并尝试构建临床预测模型。

资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2019 年 2 月至 2022 年 2 月在中山大学肿瘤防治中心接受 PD-1 抑制剂联合化疗的晚期 [美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 分期为 IV 期] 鼻咽癌患者,所有患者通过组织病理学检查确诊,治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查。纳入标准: (1) 年龄大于 18 周岁; (2) 完成 4 周期及以上的免疫治疗; (3) 规律复查以评估疗效。排除标准: (1) 同时患有其他原发性恶性肿瘤; (2) 伴有自身免疫性疾病或长期使用免疫抑制剂治疗; (3) 失访。

共有 112 例患者入组,男 91 例、女 21 例,年龄

21~73 岁。

收集所有患者临床资料,包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、Epstein-Barr 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) DNA 水平、TNM 分期及治疗相关信息等。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,经过中山大学肿瘤防治中心伦理委员会批准 (批件号: B2023-515-01)。

2. 显像方法。所有患者检查前禁食至少 6 h,血糖均低于 11.1 mmol/L。PET/CT 图像采集设备为德国 Siemens Biograph mCT (72 例) 或上海联影医疗科技股份有限公司 uEXPLORER (40 例)。按患者体质量静脉注射 ^{18}F -FDG (购自原子高科股份有限公司广州分公司) (3.70 ± 0.37) MBq/kg,静息 1 h 后开始采集图像。先行 CT 扫描,扫描参数:管电流 80~200 mA,管电压 100~140 kV;然后行 PET 扫描,扫描范围自颅顶至股骨中下段。Biograph mCT 每个床位采集 1.7 min,采集 5~7 个床位;uEXPLORER 共采集 1 个床位,采集时间 10 min。扫描完成后进行重建,将 PET 和 CT 图上传到工作站,通过 CT 图像对 PET 图像进行衰减校正,最终获得 PET/CT 图像。

3. 图像分析。由 2 位核医学科医师对 PET/CT 图像进行阅片。(1) 视觉评估。当病灶摄取高于周围组织本底,且排除生理性摄取或良性病变,则认为是阳性病灶,并通过 PET/CT 融合图结合 CT 解剖特征进一步评估。所有鼻咽肿瘤原发灶 (primary tumor, PT) 及部分转移灶经病理学证实,其余转移灶通过影像学随访及临床综合判定。(2) 半定量分析。使用 Syngo.via (Siemens Healthcare, Erlangen) 工作站勾画鼻咽及转移灶 ROI,由软件自动计算病灶 SUV_{max} 、MTV 和 TLG (MTV 勾画以 $SUV_{max} = 2.5$ 为阈值),如生理性摄取 (脑组织、腺体等的摄取) 影响病灶 MTV 边界,则利用 CT 所示病灶边界进行校正^[3]。鼻咽 PT 的代谢参数分别记作 PT- SUV_{max} 、PT-MTV 和 PT-TLG;全身 (whole-body, WB) 肿瘤负

荷分别记作 WB-MTV 和 WB-TLG。

选取双侧肾周脂肪组织,用以代表内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT),分别在该区域勾画直径 1 cm 的球形感兴趣体积(volume of interest, VOI);选取双侧髂嵴水平的臀部脂肪组织代表皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SAT),分别勾画直径 2 cm 的球形 VOI,利用软件自动测得 SUV_{max} 后分别取平均值,并记作 SUV_{max} -VAT 和 SUV_{max} -SAT(图 1A, 1B)^[7]。使用 SliceOmatic 5.0 软件,基于标准 HU 阈值的方法测量第 3 腰椎水平脂肪组织的横截面积(cm^2),测量区域参考图 1C, 1D^[8]。HU 阈值参数设置:内脏脂肪为 $-150 \sim -50$ HU,皮下脂肪为 $-190 \sim -30$ HU。测量值使用身高做归一化计算(cm^2/m^2),得到 VAT 指数(VAT index, VATI)和 SAT 指数(SAT index, SATI)。

4. 免疫治疗效果评估。所有患者规律复查以评估疗效。在 6 个月内出现肿瘤进展、死亡或更换治疗方案的患者归为非临床获益组,其余归为临床获益组。记录患者治疗期间发生的免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。研究主要终点为无进展生存(progression-free survival, PFS),定义为自免疫治疗开始至疾病进展或死亡的时间,末次随访时间为 2023 年 6 月 30 日。

5. 统计学处理。采用 R 4.3.2 及 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;定性资料以频数(百分比)表示。组间差异的比较采用 Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验。采用 ROC 曲线分析以病情进展为终点计算各定量参数的最佳阈值。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,使用 log-rank 检验比较组间差异;采用 Cox 比例风险回归模型进行多因素分析筛选出 PFS 的独立预测因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 免疫治疗的效果及随访结果。112 例患者随访 2~50 个月,中位随访时间 27 个月。PET/CT 检

查和免疫治疗开始的中位时间间隔为 11(0~43) d;临床获益组 85 例(75.9%),非临床获益组 27 例(24.1%);发生 irAEs 者 25 例(22.3%)。随访期间,共 70 例(62.5%)患者进展,35 例(31.2%)死亡,全部患者中位 PFS 为 15(95% CI: 9~21)个月,中位总生存未达到。

2. 不同疗效组间临床及 PET/CT 代谢参数的比较(表 1)。27 例非临床获益组患者 PT-MTV、PT-TLG、WB-MTV、WB-TLG 和 SUV_{max} -VAT 相较于临床获益组更高(Z 值: $-2.72 \sim -1.96$, 均 $P < 0.05$)。非临床获益组存在肺转移患者的占比高于临床获益组[44.4%(12/27)与 23.5%(20/85); $\chi^2 = 4.39$, $P = 0.036$]。余临床及 PET/CT 参数在 2 组间差异没有统计学意义(χ^2 值: $0.01 \sim 0.28$, Z 值: $-1.27 \sim -0.12$, 均 $P > 0.05$)。

3. 不同参数对免疫治疗效果的预测价值。对多个参数进行 ROC 曲线分析示,PT- SUV_{max} 、PT-MTV、PT-TLG、WB-MTV、WB-TLG、 SUV_{max} -VAT、 SUV_{max} -SAT、VATI、SATI、EBV DNA 判断疗效的最佳阈值分别为 18.9、40.9 cm^3 、24.8 g、77.7 cm^3 、564.1 g、0.51、0.18、24.33 cm^2/m^2 、67.1 cm^2/m^2 、2 630 拷贝/ml; BMI 采用临床常用的 18.5 kg/m^2 为界值。

单因素分析示,高 PT-MTV、高 WB-MTV、高 WB-TLG、高 SUV_{max} -VAT、有肺转移、高 EBV DNA 水平患者的 PFS 更短(χ^2 值: $5.88 \sim 23.54$, 均 $P < 0.05$)。多因素分析示,PT-MTV[风险比(hazard ratio, HR) = 2.807, 95% CI: 1.540~5.118, $P = 0.001$]和有肺转移($HR = 1.691$, 95% CI: 1.012~2.823, $P = 0.045$)是 PFS 的独立预测因素。

基于多因素分析结果对患者进行预后风险分层,低危组定义为“PT-MTV $\leq 40.9 cm^3$ 和无肺转移”,高危组定义为“PT-MTV $> 40.9 cm^3$ 和(或)有肺转移”。低危组(66 例)和高危组(46 例)患者中位 PFS 分别为 31 和 7 个月,差异有统计学意义($\chi^2 = 16.60$, $P < 0.001$;图 2)。

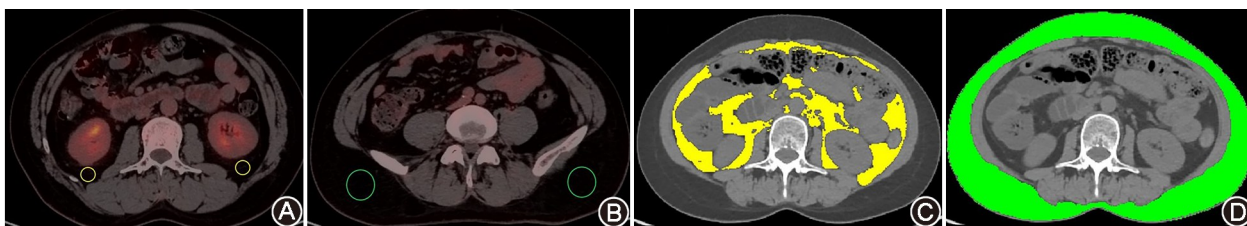


图 1 内脏脂肪和皮下脂肪组织 PET 代谢参数(A, B)及 CT 形态学参数(C, D)测量图例。A. 黄色圆圈为内脏脂肪组织感兴趣体积(VOI)位置; B. 绿色圆圈为皮下内脏脂肪组织 VOI 位置; C. 黄色部分为内脏脂肪组织区域; D. 绿色部分皮下脂肪组织区域

表 1 不同疗效组别晚期鼻咽癌患者的临床资料及 PET/CT 参数比较

组别	例数	年龄[岁; $M(Q_1, Q_3)$]	男/女 (例)	TNM 分期(例)			远处转移(例)				EBV DNA[拷贝/ml; $M(Q_1, Q_3)$]
				T3~4 期	N3 期	M1 期	肺	骨骼	肝脏	远处淋巴结	
临床获益组	85	47(36,56)	70/15	75	34	71	20	42	28	27	4 530(684,30 800)
非临床获益组	27	47(37,52)	21/6	24	11	22	12	13	8	9	5 050(705,22 700)
合计	112	47(36,55)	91/21	99	45	93	32	55	36	36	4 830(730,27 150)
检验值		-0.34	0.28 ^a	0.01 ^a	0.01 ^a	0.06 ^a	4.39 ^a	0.01 ^a	0.10 ^a	0.02 ^a	-0.46
P 值		0.731	0.596	0.926	0.945	0.805	0.036	0.909	0.748	0.879	0.646

组别	BMI	SATI	VATI	PT-SUV _{max}	PT-MTV
	[kg/m ² ; $M(Q_1, Q_3)$]	[cm ² /m ² ; $M(Q_1, Q_3)$]	[cm ² /m ² ; $M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]	[cm ³ ; $M(Q_1, Q_3)$]
临床获益组	21.9(19.7,23.6)	36.1(23.7,49.4)	30.9(13.9,49.7)	11.0(6.2,16.3)	14.0(5.7,27.1)
非临床获益组	22.0(19.9,23.9)	32.1(26.3,50.3)	23.5(14.1,47.8)	14.6(9.2,17.5)	47.7(7.7,81.2)
合计	21.9(19.8,23.6)	35.4(24.7,49.4)	30.0(14.2,49.2)	11.7(7.7,16.9)	14.9(6.2,37.2)
检验值	-0.12	-0.45	-0.61	-1.27	-2.72
P 值	0.905	0.651	0.543	0.203	0.007

组别	PT-TLG	WB-MTV	WB-TLG	SUV _{max} -VAT	SUV _{max} -SAT
	[g; $M(Q_1, Q_3)$]	[cm ³ ; $M(Q_1, Q_3)$]	[g; $M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]	[$M(Q_1, Q_3)$]
临床获益组	72.7(20.4,165.5)	61.3(31.6,104.3)	319.2(172.4,632.8)	0.62(0.48,0.76)	0.36(0.26,0.51)
非临床获益组	228.9(27.4,492.8)	94.2(45.9,215.4)	605.5(214.1,1 402.5)	0.77(0.55,0.91)	0.32(0.25,0.56)
合计	85.9(23.8,227.8)	66.2(33.4,121.6)	346.3(172.7,773.9)	0.63(0.49,0.83)	0.36(0.26,0.51)
检验值	-2.72	-1.96	-2.16	-2.04	-0.20
P 值	0.006	0.049	0.031	0.041	0.838

注:^a为 χ^2 值,余检验值为 Z 值;EBV 为 Epstein-Barr 病毒,BMI 为体质指数,SATI 为皮下脂肪组织(SAT)指数,VATI 为内脏脂肪组织(VAT)指数,PT 为肿瘤原发灶,MTV 为肿瘤代谢体积,TLG 为病灶糖酵解总量,WB 为全身

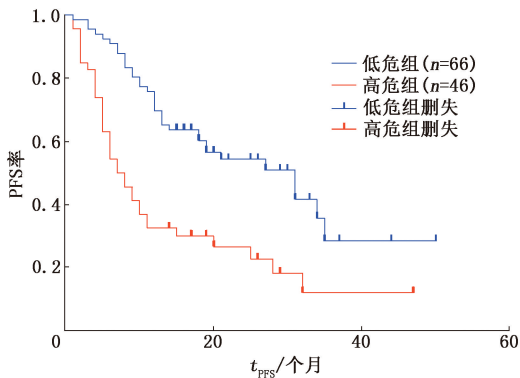


图 2 112 例不同组别免疫治疗的晚期鼻咽癌患者无进展生存(PFS)曲线。高危组指患者肿瘤原发灶-肿瘤代谢体积(PT-MTV) $>40.9\text{ cm}^3$ 和(或)有肺转移,低危组指患者 PT-MTV $\leq 40.9\text{ cm}^3$ 和无肺转移

讨 论

ICIs 可弥补常规放射治疗及化疗的不足,明显延长了晚期鼻咽癌患者的生存期。然而,仅有 20%~30% 的鼻咽癌患者能从免疫治疗中受益,长期使用此类药物还可能导致 irAEs。因此,临床医师需要根据个体病患的特征进行精准筛选,以便及早确定对免疫治疗无效的患者,积极寻找替代治疗方案。目前常用于临床的生物标志物包括程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1) 的表达和

肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)^[9-10], 但二者检测均需进行侵入性操作;另外,恶性肿瘤常表现出时间和空间的异质性,二者检测结果易出现假阴性。本研究分析了¹⁸F-FDG PET/CT 的代谢参数对晚期鼻咽癌患者免疫治疗预后的预测价值,发现肿瘤及脂肪组织的代谢参数是鼻咽癌患者免疫治疗预后的潜在生物标志物,建立的 PFS 预后模型能够很好地区分不同患者的预后,有助于临床筛选免疫治疗获益人群,还可避免有创操作带来的风险,具有一定的临床意义。

¹⁸F-FDG PET/CT 能够直观地反映患者肿瘤负荷情况,还能可视化肿瘤组织和正常组织内的糖代谢水平。既往研究表明,基线 PET/CT 的代谢参数 MTV 与多种恶性肿瘤的预后密切相关^[11-13]。有肺腺癌的研究表明,MTV 是接受化疗的晚期肺腺癌患者 PFS 的独立预后因素,MTV 越大,患者预后越差^[11];另有研究分析复发性鼻咽癌患者的基线 PET/CT 代谢参数与放疗预后的关系,同样发现肿瘤病灶 MTV 越大的患者 PFS 越短^[3]。本研究进一步发现,PT-MTV 是接受免疫治疗的晚期鼻咽癌患者 PFS 的独立预测因素,PT-MTV 越大,患者 PFS 越短。分析可能原因:PT-MTV 越高表示 PT 的代谢负荷更高,肿瘤侵袭性更强,这往往与患者预后不良

相关;较大肿瘤体积可能会限制免疫细胞向病灶中央浸润,且肿瘤内部缺氧状态也会导致 T 细胞代谢功能障碍,失去抗肿瘤能力,从而影响免疫治疗效果^[14]。因此,基线 PT-MTV 是预测免疫治疗效果的潜在生物标志物。

多项研究报道了基于 CT 上第 3 腰椎水平测量脂肪面积对于肿瘤患者预后的影响^[6-7]。如 Fujiwara 等^[6]在肝细胞癌患者中证实,较多 VAT 与患者不良预后相关;Chen 等^[5]认为通过 CT 获得的 VATI 是弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者 PFS 和总生存的独立预测因素。与上述研究结果并不一致,在本研究中 SATI 及 VATI 对晚期鼻咽癌患者的预后价值有限。相较于脂肪组织体积变化,肿瘤发生发展过程中的脂肪组织细胞代谢重编程及炎性降解等现象更值得关注,这一过程中脂肪组织细胞对葡萄糖利用会增加^[15-16],在¹⁸F-FDG PET/CT 上显示出脂肪组织的摄取升高。基于此,有研究探讨了脂肪组织 FDG 摄取对多种癌症患者的预后预测价值,如 Yoo 等^[17]发现 SUV_{max}-VAT 是结直肠癌患者无复发生存 (recurrence-free survival, RFS) 的独立预测因素, SUV_{max}-VAT 较高的患者 RFS 较短。然而本研究没有发现 SUV_{max}-VAT 有独立预后价值,但发现 SUV_{max}-VAT 越高的患者短期疗效越差。

肝转移或肺转移已被证明与非小细胞肺癌、黑色素瘤和胃癌患者的免疫治疗预后有关^[18-19]。相较于肺转移,肝转移灶更易形成“冷肿瘤”,肝脏可以通过清除抗原特异性 CD8⁺ T 细胞和激活调节性 T 细胞的机制创造免疫抑制微环境^[20],导致患者免疫治疗效果不佳。这一点也在一些瘤种的临床试验数据中得到证实,如非小细胞肺癌 CheckMate 017 和 CheckMate 057 的最新随访结果表明,试验组肝转移患者的 3 年总生存率仅为 8%^[21];Keynote 001 研究队列也证实,与无肝转移的非小细胞肺癌患者相比,有肝转移的患者的缓解率降低 (28.6%与 56.7%), PFS 缩短 (中位 PFS:1.8 与 4 个月;P<0.05)^[22]。然而在本研究结果中肝转移灶的预后价值有限,提示对于晚期鼻咽癌患者,肺转移可能存在免疫“冷肿瘤”的情况。

本研究使用基线 PT-MTV 结合肺转移构建预测模型,PT-MTV 小且不伴肺转移者更能从 PD-1 抑制剂治疗中获益,而 PT-MTV 大、无论是否伴肺转移者则可能获益有限,需要其他治疗方案 (如与靶向药物联合治疗或实行姑息性放疗等)。

本研究存在不足:(1) 该研究是回顾性单中心

研究,后续还需大规模前瞻性研究进行验证;(2) 仅分析了免疫治疗前基线的¹⁸F-FDG PET/CT,治疗中期 PET/CT 代谢参数的动态变化有待进一步研究;(3) ¹⁸F-FDG PET/CT 与免疫生物标志物 (如 PD-L1 表达、TMB 及肿瘤浸润淋巴细胞等) 的关系尚需更多探索。

综上,对于晚期鼻咽癌患者,基线肿瘤代谢参数和 SUV_{max}-VAT 与患者免疫治疗效果存在关联;PT-MTV 和肺转移能够独立预测患者 PFS;本研究构建的预测模型能够进行预后风险分层,为临床识别能从免疫治疗中获益的人群提供了依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 包俊杰:研究实施、统计学分析、论文撰写;刘立志:研究实施、数据收集、统计学分析;樊卫、林晓平:研究指导、论文修改
志谢 本次科研及论文协作过程中导师及科室同事给予指导和大力支持

参 考 文 献

- [1] Ji MF, Sheng W, Cheng WM, et al. Incidence and mortality of nasopharyngeal carcinoma: interim analysis of a cluster randomized controlled screening trial (PRO-NPC-001) in southern China [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(10): 1630-1637. DOI: 10.1093/annonc/mdz231.
- [2] Adkins DR, Haddad RI. Clinical trial data of anti-PD-1/PD-L1 therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102428. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102428.
- [3] 洗伟均, 冯彦林, 王颖, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测局部复发鼻咽癌放疗预后的价值及与外周血炎症反应指标的相关性 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 31-35. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210624-00206.
Xian WJ, Feng YL, Wang Y, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in locally recurrent nasopharyngeal carcinoma receiving chemoradiotherapy and their relationships with peripheral blood inflammation [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(1): 31-35. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210624-00206.
- [4] Yoon YH, Lee SH, Hong SL, et al. Prognostic value of metabolic tumor volume as measured by fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(10): 845-850. DOI: 10.1002/alr.21363.
- [5] Chen Y, Chen Z, Tan X, et al. Role of body composition and metabolic parameters extracted from baseline ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102(10): 2779-2789. DOI: 10.1007/s00277-023-05379-z.
- [6] Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y, et al. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(1): 131-140. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.031.
- [7] Jiang Y, Wu H, Zhao Y, et al. Abnormal [¹⁸F]FDG uptake in liver and adipose tissue: a potential imaging biomarker for cancer-associated cachexia [J]. *Eur Radiol*, 2023, 33(4): 2561-2573.

- DOI:10.1007/s00330-022-09226-z.
- [8] Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, et al. Association of muscle and adiposity measured by computed tomography with survival in patients with nonmetastatic breast cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(6): 798-804. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0137.
- [9] Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic[J]. Ann Oncol, 2019, 30(1): 44-56. DOI:10.1093/annonc/mdy495.
- [10] Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(6): 345-362. DOI:10.1038/s41571-021-00473-5.
- [11] 李雪艳,于丽娟,林秀艳,等. ^{18}F -FDG PET/CT 显像不同代谢参数与晚期肺癌患者化疗预后的关系[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(9): 513-519. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200306-00091.
Li XY, Yu LJ, Lin XY, et al. Correlation between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and chemotherapy effectiveness in patients with advanced lung adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(9): 513-519. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200306-00091.
- [12] 来瑞鹤,滕月,孙一文,等. ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数评估原发性皮肤恶性黑色素瘤晚期患者的预后[J].中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 221-225. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211104-00384.
Lai RH, Teng Y, Sun YW, et al. Prognostic value of metabolic parameters measured by ^{18}F -FDG PET/CT in patients with primary advanced cutaneous malignant melanoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 221-225. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211104-00384.
- [13] 王洋洋,杨光杰,颜文龙,等. 基线 ^{18}F -FDG PET/CT 参数与临床参数对宫颈鳞状细胞癌预后的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(8): 462-467. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230513-00130.
Wang YY, Yang GJ, Yan WL, et al. Prognostic value of metabolic parameters on ^{18}F -FDG PET/CT imaging and clinical features in patients with squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(8): 462-467. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230513-00130.
- [14] Lim AR, Rathmell WK, Rathmell JC. The tumor microenvironment as a metabolic barrier to effector T cells and immunotherapy[J]. Elife, 2020, 9: e55185. DOI:10.7554/eLife.55185.
- [15] Morigny P, Boucher J, Arner P, et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(5): 276-295. DOI:10.1038/s41574-021-00471-8.
- [16] Petruzzelli M, Schweiger M, Schreiber R, et al. A switch from white to brown fat increases energy expenditure in cancer-associated cachexia[J]. Cell Metab, 2014, 20(3): 433-447. DOI:10.1016/j.cmet.2014.06.011.
- [17] Yoo ID, Lee SM, Lee JW, et al. Usefulness of metabolic activity of adipose tissue in FDG PET/CT of colorectal cancer[J]. Abdom Radiol (NY), 2018, 43(8): 2052-2059. DOI:10.1007/s00261-017-1418-7.
- [18] Botticelli A, Salati M, Di Pietro FR, et al. A nomogram to predict survival in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 99. DOI:10.1186/s12967-019-1847-x.
- [19] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Five-year survival and correlates among patients with advanced melanoma, renal cell carcinoma, or non-small cell lung cancer treated with nivolumab[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(10): 1411-1420. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2187.
- [20] Yu J, Green MD, Li S, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination[J]. Nat Med, 2021, 27(1): 152-164. DOI:10.1038/s41591-020-1131-x.
- [21] Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 959-965. DOI:10.1093/annonc/mdy041.
- [22] Tumeh PC, Hellmann MD, Hamid O, et al. Liver metastasis and treatment outcome with anti-PD-1 monoclonal antibody in patients with melanoma and NSCLC[J]. Cancer Immunol Res, 2017, 5(5): 417-424. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-16-0325.

(收稿日期:2024-03-20)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了国家和国家有关实验动物管理和使用的规定。如获得实验动物福利伦理审查批准,应注明批准文号,并提交审批文件;如未进行实验动物福利伦理审查,应说明研究是否遵循了“3R”原则,即减少(Reduction)、替代(Replacement)、优化(Refinement)原则,对实验动物给予人道的保护。

本刊编辑部