

## Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者 EGFR-TKI 单药治疗前基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数的价值

崔燕 李旭 陈聪霞 郭悦 姚稚明

北京医院核医学科、国家老年医学中心、中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

通信作者: 姚稚明, Email: yao.zhiming@163.com

**【摘要】** 目的 探讨表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)单药治疗前基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数预测Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者的疗效及预后价值。方法 回顾性收集 2012 年 1 月至 2020 年 6 月于北京医院 EGFR-TKI 单药治疗且治疗前 1 个月内完成基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像的 61 例Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者(男 19 例、女 42 例,中位年龄 64 岁)的资料。分析临床资料及<sup>18</sup>F-FDG 摄取最高病灶的代谢参数,包括 SUV<sub>max</sub>、瘦体质量 SUV<sub>max</sub>(SUL<sub>max</sub>)、瘦体质量 SUV 峰值(SUL<sub>peak</sub>)、肿瘤代谢体积(MTV)、病灶糖酵解总量(TLG)。随访患者治疗后疗效、无进展生存(PFS)和总生存(OS)。采用 ROC 曲线分析获得各代谢参数预测疾病缓解、疾病进展的最佳界值,采用 Kaplan-Meier 法、log-rank 检验及 Cox 比例风险回归模型分析影响患者 PFS 和 OS 的预后因素。结果 疗效评估为疾病缓解者 42.9%(24/56),SUL<sub>peak</sub>、SUV<sub>max</sub>、SUL<sub>max</sub>、MTV、TLG 预测疾病缓解的最佳界值分别为 5.9、13.1、11.1、10.6 ml、99.6 g,SUV<sub>max</sub>>13.1 组、MTV>10.6 ml 组、TLG>99.6 g 组的疾病缓解率明显高于 SUV<sub>max</sub>≤13.1 组[51.2%(21/41)和 3/15;χ<sup>2</sup>=4.37,P=0.037]、MTV≤10.6 ml 组[9/12 和 36.6%(15/41);χ<sup>2</sup>=5.53,P=0.019]、TLG≤99.6 g 组[10/13 和 35.0%(14/40);χ<sup>2</sup>=6.96,P=0.008]。随访 0.05~6.80 年,10.3%(6/58)无疾病进展,44.3%(27/61)患者死亡。SUL<sub>peak</sub>、SUV<sub>max</sub>、SUL<sub>max</sub>、MTV、TLG 预测 PFS 的最佳界值分别为 11.2、17.0、13.7、2.7 ml、14.8 g;预测 OS 的最佳界值分别为 5.6、14.3、8.8、2.8 ml、37.3 g。从未吸烟、SUV<sub>max</sub>≤17.0、SUL<sub>peak</sub>≤11.2 患者的 PFS 期明显延长(χ<sup>2</sup>值:3.87~7.37,均 P<0.05),其中从未吸烟[风险比(HR)=2.29,95% CI: 1.08~4.87,P=0.031]、SUL<sub>peak</sub>≤11.2(HR=2.67,95% CI: 1.35~5.27,P=0.005)是 PFS 期延长的独立预测因子。Ⅲ+ⅣA 期、SUV<sub>max</sub>≤14.3、SUL<sub>peak</sub>≤5.6、SUL<sub>max</sub>≤8.8、TLG≤37.3 g 患者的 OS 期明显延长(χ<sup>2</sup>值:5.78~8.83,均 P<0.05),其中Ⅲ+ⅣA 期(HR=2.81,95% CI: 1.08~7.32,P=0.034)、SUL<sub>max</sub>≤8.8(HR=9.66,95% CI: 1.25~74.91,P=0.030)是 OS 延长的独立预测因子。结论 Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者 EGFR-TKI 单药治疗前基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像具有较好的临床应用价值,基线肿瘤代谢活性高者缓解率更高;吸烟史、SUL<sub>peak</sub> 是 PFS 的独立预测因子,SUL<sub>max</sub> 及分期是 OS 的独立预测因子。

**【关键词】** 肺肿瘤;腺癌;基因, erbB-1;蛋白酶抑制剂;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.cn321828-20230601-00157

### Value of baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolism parameters in patients with stage III-IV lung adenocarcinoma before EGFR-TKI monotherapy

Cui Yan, Li Xu, Chen Congxia, Guo Yue, Yao Zhiming

Department of Nuclear Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yao Zhiming, Email: yao.zhiming@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and prognostic value of baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolism parameters in patients with stage III-IV lung adenocarcinoma before epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy. **Methods** From January 2012 to June 2020, 61 patients (19 males, 42 females; median age: 64 years) with stage III-IV lung adenocarcinoma who underwent baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging before EGFR-TKI monotherapy in 1 month in Beijing Hospital were retrospectively analyzed. The clinical data and metabolic parameters including SUV<sub>max</sub>, SUV<sub>max</sub> of lean body mass (SUL<sub>max</sub>), peak of SUV of lean body mass (SUL<sub>peak</sub>), metabolic tumor volume (MTV), and total lesion glycolysis (TLG) of the hottest lesions on PET were analyzed. Patients were followed up to obtain

the efficacy evaluation, progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). ROC curve analysis was performed to obtain the optimal cut-off value of metabolic parameters to predict disease remission and prognosis. Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox proportional risk regression model were used to analyze the prognostic factors. **Results** After EGFR-TKI monotherapy, 42.9% (24/56) patients were in disease remission. The optimal cut-off values for predicting disease remission of  $SUL_{peak}$ ,  $SUV_{max}$ ,  $SUL_{max}$ , MTV, and TLG were 5.9, 13.1, 11.1, 10.6 ml and 99.6 g, respectively. The remission rates of patients with  $SUV_{max} > 13.1$ ,  $MTV > 10.6$  ml and  $TLG > 99.6$  g were significantly higher than those of patients with  $SUV_{max} \leq 13.1$  (51.2% (21/41) vs 3/15;  $\chi^2 = 4.37$ ,  $P = 0.037$ ),  $MTV \leq 10.6$  ml (9/12 vs 36.6% (15/41);  $\chi^2 = 5.53$ ,  $P = 0.019$ ) and  $TLG \leq 99.6$  g (10/13 vs 35.0% (14/40);  $\chi^2 = 6.96$ ,  $P = 0.008$ ). The follow-up period for survival was 0.05–6.80 years, and 10.3% (6/58) patients had no disease progression, and 44.3% (27/61) patients died. The optimal cut-off values of  $SUL_{peak}$ ,  $SUV_{max}$ ,  $SUL_{max}$ , MTV, and TLG for PFS were 11.2, 17.0, 13.7, 2.7 ml and 14.8 g, and those for OS were 5.6, 14.3, 8.8, 2.8 ml and 37.3 g, respectively. Patients with never-smoking,  $SUV_{max} \leq 17.0$  and  $SUL_{peak} \leq 11.2$  had longer PFS ( $\chi^2$  values: 3.87–7.37, all  $P < 0.05$ ); never-smoking history (hazard ratio (HR) = 2.29, 95% CI: 1.08–4.87,  $P = 0.031$ ) and  $SUL_{peak} \leq 11.2$  (HR = 2.67, 95% CI: 1.35–5.27,  $P = 0.005$ ) were independent predictors for PFS. Patients with stage III + IV A,  $SUV_{max} \leq 14.3$ ,  $SUL_{peak} \leq 5.6$ ,  $SUL_{max} \leq 8.8$  and  $TLG \leq 37.3$  g had longer OS ( $\chi^2$  values: 5.78–8.83, all  $P < 0.05$ ); stage III + IV A (HR = 2.81, 95% CI: 1.08–7.32,  $P = 0.034$ ) and  $SUL_{max} \leq 8.8$  (HR = 9.66, 95% CI: 1.25–74.91,  $P = 0.030$ ) were independent predictors for OS. **Conclusions** Baseline  $^{18}F$ -FDG PET/CT imaging has good prospect in clinical application in patients with stage III–IV lung adenocarcinoma before EGFR-TKI monotherapy. The higher baseline metabolic activity of tumor in the  $^{18}F$ -FDG PET/CT, the higher remission rate. Smoking history and  $SUL_{peak}$  are independent predictors for PFS;  $SUL_{max}$  and stage are independent predictors for OS.

**【Key words】** Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Genes, erbB-1; Protein kinase inhibitors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230601-00157

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 靶向治疗是近年来晚期肺腺癌治疗的重大突破<sup>[1]</sup>。EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 成为 EGFR 敏感突变的晚期非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者一线治疗药物<sup>[2]</sup>, 但其总体治疗客观反应率仅有 69.6%<sup>[3]</sup>, 且治疗后 9~13 个月大多数患者因耐药而疾病进展<sup>[4-5]</sup>。

传统影像学预测肺腺癌 EGFR-TKI 单药治疗仅关注其形态学改变, 且多局限于单一部位评估, 尚缺少一致且易检测的疗效及预后预测指标。 $^{18}F$ -FDG PET/CT 可一站式获得病变解剖及代谢信息和全身显像, 目前鲜有其在 EGFR-TKI 单药治疗肺腺癌中价值的研究。本文探讨了 EGFR-TKI 单药治疗前基线  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像中的代谢参数及部分临床特征对晚期肺腺癌疗效及生存情况的预后价值。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则。通过查阅北京医院信息系统和 (或) 电话随访, 回顾性收集 2012 年 1 月至 2020 年 6 月在北京医院进行 EGFR-TKI 单药治疗前行基线  $^{18}F$ -FDG PET/CT 检查的肺腺癌患者 230 例 (组织或细胞病理学证实为肺腺癌, 且基因检测证实存在 EGFR 基因突变)。纳入标准为符合下列全部条件者: (1) 按照美国癌

症联合委员会第 8 版肺腺癌分期为 III~IV 期; (2) EGFR-TKI 单药治疗前 1 个月内完成  $^{18}F$ -FDG PET/CT 检查; (3) PET/CT 检查至随访终点期间使用单一 EGFR-TKI 单药治疗。排除标准为符合下列任一条件者: (1)  $^{18}F$ -FDG PET/CT 检查前行抗肿瘤治疗, 包括 1 个月内化疗、3 个月内放疗或免疫治疗; (2) 在  $^{18}F$ -FDG PET/CT 检查与 EGFR-TKI 单药治疗之间行放疗、化疗、靶向治疗等任何抗肿瘤治疗; (3) 合并其他恶性肿瘤。最终共有 61 例患者纳入本研究, 其中男 19 例、女 42 例, 中位年龄 64 岁 (范围: 41~84 岁)。

2.  $^{18}F$ -FDG PET/CT 显像。检查当日患者禁食  $\geq 6$  h, 空腹血糖  $\leq 11$  mmol/L。按体质量静脉注射  $^{18}F$ -FDG (北京原子高科股份有限公司) 5.18 MBq/kg 后安静休息 60 min, 以德国 Siemens Biograph mCT PET/CT 仪采集体部或全身图像, 以设备自带软件获得 PET、CT 及其融合图像。

3. 图像分析。由至少 2 位核医学科医师进行图像判读, 其中 1 位为主任医师, 意见不一时以主任医师意见为准。在 PET/CT 图像中选取摄取  $^{18}F$ -FDG 最高病灶勾画 ROI, 由系统软件自动计算相应代谢参数, 包括  $SUV_{max}$ 、瘦体质量  $SUV_{max}$  ( $SUV_{max}$  of lean body mass,  $SUL_{max}$ )、瘦体质量 SUV 峰值 (peak of SUV of lean body mass,  $SUL_{peak}$ )、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量

(total lesion glycolysis, TLG)。

4.随访。(1)患者 EGFR-TKI 单药治疗后随访,内容包括患者临床症状体征、影像学检查(多部位 CT、MRI 或 B 超、全身骨显像、PET/CT 等)。

(2)疗效评价分类。根据实体瘤疗效评价标准 1.1 进行疗效评价。患者疗效评价期间出现完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)者归类为疾病缓解;最佳疗效为稳定者归类为疾病稳定;治疗后病情进展(progressive disease, PD)或死亡者归类为疾病进展。

(3)生存预后随访终点。主要终点为患者死亡或随访结束;次要终点为出现疾病进展,加用、联用其他抗肿瘤治疗。以总生存(overall survival, OS)和无进展生存(progression-free survival, PFS)作为预后评价指标。PFS 指 EGFR-TKI 开始治疗至治疗后出现复发、转移、更换治疗方案或死亡的时间;OS 指 EGFR-TKI 开始治疗至患者死亡或截至随访结束的时间。

5.统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件处理数据。定性资料以频数(百分比)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。通过 ROC 曲线分析获得各代谢参数预测疗效的最佳界值;采用 Kaplan-Meier 法和 log-rank 检验进行生存分析;以 Cox 比例风险回归模型(向前步进法)行多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1.一般资料。61 例患者中,分期诊断为Ⅲ期者占 14.8%(9/61)、ⅣA 期者占 29.5%(18/61)、ⅣB 期者占 55.7%(34/61);吸烟者占 16.7%(10/60),癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)增高者占 92.5%(49/53);使用第一代 EGFR-TKI 者占 85.2%(52/61)。中位随访时间 1.92 年(范围:0.05~6.80 年)。5 例患者未完成疗效评估,3 例患者未随访得到 PFS,3 例患者 PET/CT 代谢参数未得到  $SUL_{peak}$ 、 $SUL_{max}$ 、MTV 和 TLG。

2.基线代谢参数对疗效的预测价值。疗效评估为疾病缓解者占 42.9%(24/56),均为 PR;疾病稳定者占 51.8%(29/56);疾病进展者占 5.4%(3/56)。ROC 曲线分析示, $SUL_{peak}$ 、 $SUV_{max}$ 、 $SUL_{max}$ 、MTV、TLG 预测疾病缓解的最佳界值分别为 5.9、13.1、11.1、10.6 ml、99.6 g,按最佳界值将患者分为高值组和低值组。其中  $SUV_{max}$ 、MTV、TLG 高值组的缓解率明显高于相应的低值组;而  $SUL_{peak}$ 、 $SUL_{max}$  高值组的缓解率虽然高于相应的低值组,但差异无统计学意义

(表 1)。按照各临床特征分组,性别、吸烟史、CEA 升高与否、ⅣB 期与Ⅲ+ⅣA 期等分组的缓解率之间差异均无统计学意义(表 1)。

3.基线代谢参数对 PFS 的预测价值。出现 PFS 终点事件中死亡者占 8.6%(5/58)、PD 者占 58.6%(34/58)、更换或联合其他治疗者占 22.4%(13/58)、无进展者占 10.3%(6/58)。ROC 曲线分析示, $SUL_{peak}$ 、 $SUV_{max}$ 、 $SUL_{max}$ 、MTV、TLG 预测疾病进展的最佳界值分别为 11.2、17.0、13.7、2.7 ml、14.8 g。生存分析结果(表 2)示,从未吸烟者的 PFS 期明显长于吸烟者( $\chi^2 = 4.03, P = 0.045$ ); $SUV_{max}$ 、 $SUL_{peak}$  低值组的 PFS 期明显长于相应的高值组( $\chi^2$  值:3.87、7.37,  $P$  值:0.049、0.007),其他指标分组的 PFS 期差异无统计学意义( $\chi^2$  值:0.00~3.50,均  $P > 0.05$ )。多因素 Cox 比例风险模型示从未吸烟[风险比(hazard ratio, HR) = 2.29, 95% CI: 1.08~4.87,  $P = 0.031$ ]、 $SUL_{peak} \leq 11.2$  (HR = 2.67, 95% CI: 1.35~5.27,  $P = 0.005$ ) 是 PFS 延长的独立预测因子。

表 1 肺腺癌患者代谢参数及临床特征不同组间缓解率的比较

| 变量           | 分组             | 例数 <sup>a</sup> | 缓解率          | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|--------------|----------------|-----------------|--------------|------------|-------|
| $SUL_{peak}$ | $\leq 5.9$     | 12              | 3/12         | 2.58       | 0.109 |
|              | $> 5.9$        | 41              | 51.2%(21/41) |            |       |
| $SUV_{max}$  | $\leq 13.1$    | 15              | 3/15         | 4.37       | 0.037 |
|              | $> 13.1$       | 41              | 51.2%(21/41) |            |       |
| $SUL_{max}$  | $\leq 11.1$    | 15              | 4/15         | 2.93       | 0.087 |
|              | $> 11.1$       | 38              | 52.6%(20/38) |            |       |
| MTV          | $\leq 10.6$ ml | 41              | 36.6%(15/41) | 5.53       | 0.019 |
|              | $> 10.6$ ml    | 12              | 9/12         |            |       |
| TLG          | $\leq 99.6$ g  | 40              | 35.0%(14/40) | 6.96       | 0.008 |
|              | $> 99.6$ g     | 13              | 10/13        |            |       |
| 性别           | 女              | 37              | 48.6%(18/37) | 1.49       | 0.222 |
|              | 男              | 19              | 6/19         |            |       |
| 吸烟史          | 从未吸烟           | 45              | 44.4%(20/45) | 0.07       | 0.798 |
|              | 曾经吸烟           | 10              | 4/10         |            |       |
| CEA          | 无增高史           | 4               | 2/4          | 0.03       | 0.867 |
|              | 有增高史           | 46              | 45.7%(21/46) |            |       |
| 分期           | Ⅲ+ⅣA 期         | 26              | 42.3%(11/26) | 0.01       | 0.938 |
|              | ⅣB 期           | 30              | 43.3%(13/30) |            |       |

注:CEA 为癌胚抗原,MTV 为肿瘤代谢体积, $SUL_{max}$  为瘦体质量  $SUV_{max}$ , $SUL_{peak}$  为瘦体质量 SUV 峰值,TLG 为病灶糖酵解总量;括号中为例数比;<sup>a</sup>数据来源于 50~56 例患者,部分患者资料不完整

4.基线代谢参数对 OS 的预测价值。至随访结束,最终死亡者占 44.3%(27/61),非死亡者占 55.7%(34/61)。ROC 曲线分析示, $SUL_{peak}$ 、 $SUV_{max}$ 、 $SUL_{max}$ 、MTV、TLG 预测 OS 的最佳界值分别为 5.6、14.3、8.8、2.8 ml、37.3 g。生存分析结果(表 2)示,分期为Ⅲ+ⅣA 期患者的 OS 期明显长于ⅣB 期(多

发远端转移)者( $\chi^2 = 8.79, P = 0.003$ );  $SUV_{max}$ 、 $SUL_{peak}$ 、 $SUL_{max}$ 、TLG 低值组的 OS 期均明显长于相应高值组( $\chi^2$  值:5.78~8.83, 均  $P < 0.05$ ), 其他指标分组的 OS 期差异无统计学意义( $\chi^2$  值:0.00~2.45, 均  $P > 0.05$ )。多因素 Cox 比例风险模型显示分期为 III+IV A 期( $HR = 2.81, 95\% CI: 1.08 \sim 7.32, P = 0.034$ )、 $SUL_{max} \leq 8.8$  ( $HR = 9.66, 95\% CI: 1.25 \sim 74.91, P = 0.030$ ) 是 OS 延长的独立预测因子。

### 讨 论

PET/CT 在 EGFR-TKI 单药治疗中的应用研究很少,且只限于治疗前后代谢参数变化与疗效的相关性研究<sup>[6]</sup>。EGFR-TKI 药物价格昂贵、不良反应常见,有必要于治疗前预测疗效和中远期预后。本研究关注基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数对疗效的潜在预测价值,结果发现,对于 III~IV 期肺腺癌患者,EGFR-TKI 单药治疗前的 MTV、TLG 高者疾病缓解率更高。EGFR-TKI 单药治疗反应模式明显不同于其他治疗方法:肺腺癌基线  $SUV_{max}$  较低者标准放化疗后缓解率更高<sup>[7]</sup>;NSCLC 基线  $SUV_{max}$  与新辅助免疫治疗后的主要病理学反应率无关<sup>[8]</sup>。EGFR-TKI 单药治疗的这一不同,可能与治疗后肿瘤代谢

值下降幅度越大、疗效越好存在一定的相关性<sup>[6]</sup>。结合既往研究的结果和本研究的结果,未来应该就肿瘤代谢高低分层的 EGFR-TKI 单药治疗中晚期肺腺癌缓解率在大样本中进行深入研究。

本研究还显示,在 EGFR-TKI 单药治疗中晚期肺腺癌中,和肿瘤基线代谢值较低者相比,虽然肿瘤基线代谢明显增高者的疾病缓解率更高,但其 PFS 及 OS 更短; $SUL_{peak}$ 、 $SUL_{max}$  分别是 PFS、OS 的独立预测因子。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像对 NSCLC 患者中远期预后较好的预测价值,肺癌代谢活性越高,治疗后预后更差<sup>[9]</sup>。既往研究表明,就 EGFR-TKI 治疗而言,肺癌代谢活性越高、细胞分裂越活跃,越有可能继发突变和 EGFR-TKI 耐药性<sup>[10]</sup>,只不过各研究中具体代谢参数选择及最佳界值略有差异<sup>[11-13]</sup>。这些研究所证实的也可能是本研究肺腺癌代谢活性更高者 EGFR-TKI 单药治疗预后更差的原因。本研究发现的 EGFR-TKI 单药治疗前肺腺癌基线代谢活性更高者缓解率更高、预后更差的这一结果,可能对临床治疗前基线和治疗中<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查节点的设置有所提示。此外,笔者团队早先对 273 例肺腺癌患者的研究表明, $SUV_{mean} \leq 9.23$  [比值比(odds ratio, OR) = 2.44, 95% CI: 1.35 ~ 4.55,  $P =$

表 2 影响肺腺癌患者 PFS、OS 的单因素分析结果

| 变量           | PFS           |                 |                      |            |       | OS            |                 |                          |            |       |
|--------------|---------------|-----------------|----------------------|------------|-------|---------------|-----------------|--------------------------|------------|-------|
|              | 分组            | 例数 <sup>a</sup> | PFS 期(d;95% CI)      | $\chi^2$ 值 | P 值   | 分组            | 例数 <sup>a</sup> | OS 期(d;95% CI)           | $\chi^2$ 值 | P 值   |
| $SUL_{peak}$ | $\leq 11.2$   | 41              | 506.1(375.3~636.8)   | 7.37       | 0.007 | $\leq 5.6$    | 11              | 2 221.4(1 764.5~2 678.3) | 8.05       | 0.005 |
|              | $> 11.2$      | 14              | 254.4(167.9~340.9)   |            |       | $> 5.6$       | 47              | 946.7(786.9~1 106.5)     |            |       |
| $SUV_{max}$  | $\leq 17.0$   | 30              | 536.3(374.4~698.2)   | 3.87       | 0.049 | $\leq 14.3$   | 19              | 1 879.2(1 443.1~2 315.4) | 5.78       | 0.016 |
|              | $> 17.0$      | 28              | 320.7(235.5~405.9)   |            |       | $> 14.3$      | 42              | 932.2(758.7~1 105.7)     |            |       |
| $SUL_{max}$  | $\leq 13.7$   | 32              | 513.0(358.6~667.3)   | 2.28       | 0.131 | $\leq 8.8$    | 11              | 2 264.8(1 876.3~2 653.4) | 8.83       | 0.003 |
|              | $> 13.7$      | 23              | 336.7(238.5~434.8)   |            |       | $> 8.8$       | 47              | 938.9(778.8~1 099.0)     |            |       |
| MTV          | $\leq 2.7$ ml | 20              | 468.6(329.7~607.4)   | 1.08       | 0.298 | $\leq 2.8$ ml | 23              | 1 128.3(986.8~1 300.0)   | 2.45       | 0.118 |
|              | $> 2.7$ ml    | 35              | 398.8(277.9~519.7)   |            |       | $> 2.8$ ml    | 35              | 1 079.4(763.2~1 395.6)   |            |       |
| TLG          | $\leq 14.8$ g | 10              | 558.2(370.8~745.5)   | 2.55       | 0.111 | $\leq 37.3$ g | 31              | 1 204.3(1 032.3~1 376.3) | 6.99       | 0.008 |
|              | $> 14.8$ g    | 45              | 397.2(286.2~508.3)   |            |       | $> 37.3$ g    | 27              | 905.8(606.6~1 205.1)     |            |       |
| 性别           | 女             | 39              | 484.1(356.1~612.2)   | 3.50       | 0.062 | 女             | 42              | 1 153.8(868.3~1 439.3)   | 0.00       | 0.977 |
|              | 男             | 19              | 306.8(214.7~399.0)   |            |       | 男             | 19              | 1 215.8(854.9~1 576.7)   |            |       |
| 吸烟史          | 从未吸烟          | 47              | 473.9(358.1~589.6)   | 4.03       | 0.045 | 从未吸烟          | 50              | 1 151.5(872.3~1 430.6)   | 1.87       | 0.172 |
|              | 曾经吸烟          | 10              | 274.0(135.7~412.2)   |            |       | 曾经吸烟          | 10              | 1 288.4(1 004.8~1 572.0) |            |       |
| CEA          | 无增高史          | 4               | 733.5(377.1~1 089.9) | 3.39       | 0.066 | 无增高史          | 4               | 1 292.0 <sup>b</sup>     | 0.53       | 0.465 |
|              | 有增高史          | 47              | 395.1(301.0~489.2)   |            |       | 有增高史          | 49              | 1 310.1(994.8~1 625.3)   |            |       |
| 分期           | III+IV A 期    | 25              | 440.2(300.2~580.2)   | 0.00       | 0.983 | III+IV A 期    | 27              | 1 407.8(1 117.9~1 697.8) | 8.79       | 0.003 |
|              | IV B 期        | 33              | 415.3(285.0~545.7)   |            |       | IV B 期        | 34              | 940.5(651.8~1 229.2)     |            |       |
| TKI 类型       | 第一代           | 49              | 433.0(327.1~538.9)   | 0.15       | 0.698 | 第一代           | 52              | 1 180.7(901.1~1 460.3)   | 2.00       | 0.158 |
|              | 第二代+          | 9               | 362.0(164.6~559.4)   |            |       | 第二代+          | 9               | 1 027.3(909.8~1 144.8)   |            |       |
|              | 第三代           |                 |                      |            |       | 第三代           |                 |                          |            |       |

注:CEA 为癌胚抗原,MTV 为肿瘤代谢体积,OS 为总生存,PFS 为无进展生存, $SUL_{max}$  为瘦体质量  $SUV_{max}$ , $SUL_{peak}$  为瘦体质量 SUV 峰值,TKI 为酪氨酸激酶抑制剂,TLG 为病灶糖酵解总量;<sup>a</sup>数据来源于 53~61 例患者,部分患者资料不完整;<sup>b</sup>仅 1 例死亡

0.004]是女性 EGFR 突变的独立预测因子之一<sup>[14]</sup>。结合本研究的结果,肺腺癌代谢活性高低所预示的 EGFR 突变能力,可能才是其 EGFR-TKI 单药治疗预后差异更重要的深层次原因。

本研究同时分析了不同代谢参数,最终 EGFR-TKI 单药治疗预后的独立预测因子均为瘦体质量 SUV(SUV of lean body mass, SUL)。既往研究显示,由于常规使用的全身 SUV 会受到患者体质量指数、脂肪含量影响<sup>[15]</sup>,SUL 为 NSCLC 的预后标志物<sup>[16]</sup>,SUL<sub>peak</sub>能更好地预测ⅢB~Ⅳ期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 单药治疗后的 OS 和 PFS<sup>[17]</sup>。因此,结合本研究结果,推荐基线 SUL 作为预测中晚期肺腺癌 EGFR-TKI 单药治疗后预后的代谢参数。

EGFR-TKI 药物如今已研发多代,研究表明使用不同的 EGFR-TKI 药物患者的预后也不尽相同,一项多中心研究表明第二代 EGFR-TKI 药物达可替尼相较于第一代药物吉非替尼明显延长了患者的中位 PFS(14.7 和 9.2 个月; $HR = 0.59, P < 0.001$ )<sup>[18]</sup>。本研究中使用第一代或第二、三代 EGFR-TKI 药物患者 PFS 及 OS 差异均无统计学意义( $\chi^2$  值:0.15、2.00,均  $P > 0.05$ ),可能与入组患者中使用第一代药物比例(85.2%, 52/61)较高以及本研究样本量较小有关。

PET/CT 具有一站式全身显像的优势,能很好地检出远处多发转移,进而提供更准确的分期诊断。本研究更进一步证实,基线 PET/CT 提供的分期是 OS 的独立预测因子,因此治疗前全身 PET/CT 检查非常有必要。

综上,本研究发现Ⅲ~Ⅳ期肺腺癌患者基线<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数较高者 EGFR-TKI 单药治疗后早期疾病缓解率更高,然而其中长期预后较代谢参数低者更差。因本研究为单中心回顾性,样本量较少、回顾及随访过程中个别患者信息采集不全(如吸烟史、CEA 等,但占比均较小),可能造成一定的选择偏倚及信息偏倚,本研究结论仍需从多中心、大样本、前瞻性队列研究中予以验证。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 崔燕:数据整理、统计学分析、论文撰写;李旭、陈聪霞、郭悦:研究指导;姚稚明:研究指导、论文修改

## 参 考 文 献

[1] Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7): 629-640. DOI:10.1056/NEJMoa1612674.

[2] 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. DOI:10.6004/jncn.2022.0025.

[3] Xu C, Zhou Q, Wu YL. Can EGFR-TKIs be used in first line treatment for advanced non-small cell lung cancer based on selection according to clinical factors? —A literature-based meta-analysis[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 62. DOI:10.1186/1756-8722-5-62.

[4] Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, et al. Treatment of non-small cell lung cancer with EGFR-mutations [J]. *J UOEH*, 2019, 41(2): 153-163. DOI:10.7888/juoh.41.153.

[5] He J, Huang Z, Han L, et al. Mechanisms and management of 3rd-generation EGFR-TKI resistance in advanced non-small cell lung cancer (review) [J]. *Int J Oncol*, 2021, 59(5): 90. DOI: 10.3892/ijo.2021.5270.

[6] Fledelius J, Winther-Larsen A, Khalil AA, et al. Assessment of very early response evaluation with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT predicts survival in erlotinib treated NSCLC patients—a comparison of methods [J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(1): 50-61.

[7] Ercelep O, Alan O, Sahin D, et al. Effect of PET/CT standardized uptake values on complete response to treatment before definitive chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(4): 499-504. DOI: 10.1007/s12094-018-1949-6.

[8] Zhuang F, Haoran E, Huang J, et al. Utility of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT uptake values in predicting response to neoadjuvant chemoimmunotherapy in resectable non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2023, 178: 20-27. DOI:10.1016/j.lungcan.2023.02.001.

[9] 陈学涛,张毓艺,姚稚明,等.术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像对非小细胞肺癌患者中远期预后的预测价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(4): 219-223. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190801-00156.

Chen XT, Zhang YY, Yao ZM, et al. Mid-long-term prognostic value of preoperative <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging on patients with resectable non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(4): 219-223. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190801-00156.

[10] Marchetti A, Martella C, Felicioni L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 857-865. DOI:10.1200/JCO.2005.08.043.

[11] Yanarates A, Yazici B. Volumetric PET parameters can predict overall survival in advanced lung adenocarcinoma[J]. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, 2020, 39(1): 3-8. DOI:10.1016/j.remnm.2019.09.004.

[12] Mahmoud HA, Oteify W, Elkhayat H, et al. Volumetric parameters of the primary tumor and whole-body tumor burden derived from baseline <sup>18</sup>F-FDG PET/CT can predict overall survival in non-small cell lung cancer patients: initial results from a single institution[J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2022, 6(1): 37. DOI:10.1186/s41824-022-00158-x.

[13] Seban RD, Assié JB, Giroux-Leprieur E, et al. Association of the metabolic score using baseline FDG-PET/CT and dNLR with immunotherapy outcomes in advanced NSCLC patients treated with first-line pembrolizumab [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2234. DOI:10.3390/cancers12082234.

[14] Guo Y, Zhu H, Chen C, et al. A nomogram based on <sup>18</sup>F-fluorode-

- oxyglucose PET/CT and clinical features to predict epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J]. Quant Imaging Med Surg, 2022, 12(11): 5239-5250. DOI:10.21037/qims-22-248.
- [15] O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: a simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0[J]. Radiology, 2016, 280(2): 576-584. DOI:10.1148/radiol.2016142043.
- [16] Zhang L, Ren Z, Xu C, et al. Influencing factors and prognostic value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT metabolic and volumetric parameters in non-small cell lung cancer[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 3699-3706. DOI:10.2147/IJGM.S320744.
- [17] Bhoil A, Singh B, Singh N, et al. Can  $3'$ -deoxy- $3'$ - $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine or  $2'$ -deoxy- $2'$ - $^{18}\text{F}$ -fluoro-d-glucose PET/CT better assess response after 3-weeks treatment by epidermal growth factor receptor kinase inhibitor, in non-small lung cancer patients? Preliminary results[J]. Hell J Nucl Med, 2014, 17(2): 90-96. DOI: 10.1967/s002449910136.
- [18] Wu YL, Cheng Y, Zhou X, et al. Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(11): 1454-1466. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30608-3.
- (收稿日期:2023-06-01)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊有关论文中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位执行 GB 3100/3101/3102—1993《国际单位制及其应用/有关量、单位和符号的一般原则/(所有部分)量和单位》的有关规定,具体执行可参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年出版)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$  应改为  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时应采用负数幂的形式表示,如  $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  应采用  $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$  的形式。在叙述中,应先列出法定计量单位数值,括号内写旧制单位数值;但如同一计量单位反复出现,可在首次出现时注出法定计量单位与旧制单位的换算系数,然后只列法定计量单位数值。凡是涉及人体及动物体内的压力测定,可使用 mmHg 或  $\text{cmH}_2\text{O}$  为计量单位,但首次使用时注明与 kPa 的换算系数。原子量改为相对原子质量 ( $A_r$ )。分子量改为相对分子质量 ( $M_r$ )。关于浓度,只有“B 的物质的量浓度”(B 代表物质的基本单元)可以称为“B 的浓度 ( $c_B$ )”,定义为“B 的物质的量除以混合物的体积”,单位为“ $\text{mol}/\text{m}^3$ ”或“ $\text{mol}/\text{L}$ ”。正确使用以下量的名称:(1)以 B 的体积分数 ( $\varphi_B$ ) 取代习用的 B 的体积百分浓度 ( $V/V$ );(2)以 B 的质量分数 ( $\omega_B$ ) 取代习用的 B 的质量百分浓度 ( $W/W$  或  $m/m$ );(3)以 B 的质量浓度 ( $\rho_B$ ) 取代习用的以“ $W/V$ ”或“ $m/V$ ”表示的浓度,单位为“ $\text{kg}/\text{L}$ ”或“ $\text{kg}/\text{m}^3$ ”。量的符号一律用斜体字,如吸光度(旧称光密度)的符号为  $A$ ,“ $A$ ”为斜体字。

本刊编辑部

### 关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和 Email 地址注册账号,这些账号的投稿 IP 地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社