DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190089

·综　　述·

晚期肺癌免疫治疗现状及影像学疗效评价和预测

杨舒一[1]，单　飞[1]，施裕新[1]，张志勇[1,2*]

1. 上海市(复旦大学附属)公共卫生临床中心放射科，上海　201508

2. 复旦大学，上海　200433

［摘要］　免疫治疗是近年新兴的治疗手段，为部分传统治疗疗效不佳的肿瘤患者提供新的治疗思路，已成为部分晚期肺癌患者的一线治疗方案。目前，实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors，RECIST)仍是实体瘤疗效评价的主流标准。但免疫治疗因其治疗反应的特殊性，传统 RECIST 评估不能及时准确评价肿瘤治疗疗效。而影像学成像已进入功能化成像新时代，可提供微观分子及代谢改变信息。人工智能与放射影像组学通过挖掘图像背后更多的数学规律，可提供更多具有诊断价值的信息，有望为肺癌免疫治疗的疗效评价与预测提供新方法和新思路。本文就晚期肺癌免疫治疗的机制、现状及评价标准作一综述，重点分析影像学疗效评价与预测，并对其作出展望。

［关键词］　肺癌；免疫治疗；功能成像；影像组学；疗效评价；人工智能

［中图分类号］　R 734.2　　［文献标志码］　A

Research progress on immunotherapy and imaging evaluation and prediction for advanced lung cancer

YANG Shu-yi[1], SHAN Fei[1], SHI Yu-xin[1], ZHANG Zhi-yong[1,2*]

1. Department of Radiology, Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China

2. Fudan University, Shanghai 200433, China

［**Abstract**］　Recently, immunotherapy has become the first-line treatment for some patients with advanced lung cancer, offering a new therapeutic method for the patients with poor response to traditional treatment. Response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) is still the standard for the therapy evaluation of solid tumor. However, due to the particularity of immunotherapy, traditional RECIST evaluation cannot accurately evaluate the therapeutic effect of tumor in time. Medical imaging has entered a new era of functional imaging, which can provide information on micromolecules and metabolic changes. Artificial intelligence and radiomics can provide more diagnostic information by mining more mathematical rules from the radiological data, therefore is expected to provide new methods and new ideas for the efficacy evaluation and prediction of immunotherapy for lung cancer. This article reviews the mechanism, current development status, and evaluation criteria of immunotherapy for advanced lung cancer, focusing on the imaging analysis of efficacy evaluation and prediction, and makes a prospect analysis.

［**Key Words**］　lung cancer; immunotherapy; functional imaging; radiomics; efficacy evaluation; artificial intelligence

中国是肺癌大国，肺癌的发病率及死亡率在男性人群中居所有恶性肿瘤的第 1 位，在女性中仅次于乳腺癌而位居第 2 位[1]。肺癌的治疗手段主要包括外科切除、传统放化疗及近年新兴的个体化治疗(以靶向治疗为主)和免疫治疗等。对于早中期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer，NSCLC)，一线治疗手段为手术切除并选择性结合术后放化疗；而对于小细胞肺癌(small cell lung cancer，SCLC)，由于其对放化疗敏感，加之晚期肺癌因侵犯邻近主要脏器结构或发生远处转移，通常不可外科切除，故一般选取放化疗或靶向治疗，患者预后极差。

免疫治疗作为一种新兴且极具前景的治疗手段，现已被应用于一些实体肿瘤中，尤在恶性黑色素瘤中疗效显著，在肺癌治疗方面也取得了一些突破，为晚期肺癌患者，尤其是传统治疗无效者，提供新的治疗思路[2-3]。目前，临床上多采用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid

［收稿日期］　2019-01-17　　［接受日期］　2019-03-29

［基金项目］　上海市科学技术委员会项目(18411967100). Supported by Project of Shanghai Science and Technology Commission (18411967100).

［作者简介］　杨舒一，博士生. E-mail：yangsyyx0914@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel：021-65642222，E-mail：zhyzhang@fudan.edu.cn

tumors, RECIST)对肿瘤患者进行疗效评价。该评价标准主要以肿瘤治疗前后大小的改变作为肿瘤负荷评估的标准,在评估时间点上具有延迟性。

影像学检查目前仍是临床诊断肺癌及评价治疗疗效最重要的检查措施。随着影像技术的发展,影像学已从传统的以解剖学、病理学成像为主转变为以功能成像为重要临床及科研应用方向,力求描述病变微观环境改变以早期诊断疾病、评价及预测肿瘤治疗疗效。随着计算机等相关学科的不断发展,人工智能(artificial intelligence, AI)与放射影像组学(radiomics)通过计算机从影像中高通量提取大量的量化信息,实现肿瘤的分割、特征提取与模型建立,凭借对海量影像数据信息更深层次的挖掘,对疾病进行诊断与预测分析。本文就晚期肺癌免疫治疗的现状及影像学疗效评价与预测的研究进展作一综述与展望。

1 晚期肺癌免疫治疗的机制与现状

1.1 *晚期肺癌免疫治疗的主要机制* 肿瘤细胞赖以生存的复杂环境被称为"肿瘤微环境"(tumor microenvironment),主要由多种不同的细胞外基质和基质细胞组成,其中免疫细胞是基质细胞的重要组成部分,既包括通过吞噬和细胞毒作用而抑制肿瘤细胞生长的肿瘤相关吞噬细胞,又包括通过参与免疫耐受而抑制机体免疫力的调控性 T 细胞(Tregs)。肿瘤的免疫治疗目前主要包括肿瘤疫苗、免疫检查点阻断治疗、过继性免疫治疗及免疫调节剂的支持性免疫治疗。其中免疫检查点阻断治疗属于靶向免疫治疗,其针对性强,不良反应小,是目前晚期肺癌中极具前景的免疫治疗手段[4-7]。免疫检查点阻断治疗包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)和程序性死亡受体 1(programmed death 1, PD-1)或程序性死亡受体-配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的抗体治疗,其发挥抗肿瘤作用主要与肿瘤细胞的免疫逃逸机制有关。细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)为 $CD8^+$ T 细胞,在抗肿瘤应答中发挥主要作用;而 CTLA-4 与 PD-1 均可对 T 细胞杀伤肿瘤起负调节作用,其中 CTLA-4 主要体现在限制 T 细胞在淋巴结中的初始活化,而 PD-1 则进一步限制了 T 细胞在肿瘤微环境中的活化[8]。

1.2 *晚期肺癌免疫治疗的现状* 目前,以抗 PD-1 单克隆抗体(nivolumab、pembrolizumab)和抗 PD-L1 单克隆抗体(atezolizumab、duvalumab、avelumab)2 大类、5 种药物为主,其中 nivolumab 是目前唯一在 NSCLC 和 SCLC 中均得到推荐的免疫靶向药物[9]。Pillai 等[10]通过 Meta 分析,比较了 PD-1 与 PD-L1 对非小细胞肺癌的治疗疗效,分析了包含 23 项研究,其中 PD-1 组共 3 284 例,PD-L1 组共 2 460 例,结果表明二者疗效基本一致。Keynote-024 临床试验[11]结果显示,Ⅳ期 NSCLC 伴肿瘤细胞 PD-L1 高度表达的患者可从 PD-1 免疫治疗中获益且预后优于以铂类为基础的化疗药物。基于此,美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)于 2016 年批准 Pembrolizumb 为肿瘤 PD-L1 阳性的Ⅳ期 NSCLC 患者的一线治疗方式。治疗前,肿瘤细胞生长于典型的肿瘤微环境中,表现为低氧、低酸碱度、间质高压、血管高渗透性及炎症反应性。当治疗有效时,肿瘤细胞数目减少、核浆比降低、低氧情况改善,同时随着营养血管的破坏及肿瘤生长对氧和糖类等营养成分需求的降低,肿瘤血流灌注会减少,这些微观改变都势必早于肿瘤体积大小的变化,并可被功能影像学检查探测到。

虽然 PD-1/PD-L1 靶向免疫检查点阻滞抑制剂治疗获得了多个有效的结果,且获批为部分晚期肺癌的一线治疗手段,但其治疗反应率低,仅对 44.8%甚或 23%~30.2%的肿瘤 PD-L1 阳性的晚期肺癌患者有治疗效果[11-12]。

2 晚期肺癌免疫治疗的评价

2.1 *晚期肺癌免疫治疗的评价机制* 如何从肺癌人群中筛选可从免疫治疗中受益的群体,寻找可靠的免疫治疗疗效预测指标成为现阶段的热点问题。目前,研究多集中在生物预测标志物的寻找,主要包括肿瘤 PD-L1 表达水平、肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)、干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤突变负荷(tumor mutational load)和错配修复(mismatch repair deficiency, MMR)基因缺失。有研究[13]显示,肿瘤 PD-L1 表达水平越高,患者对 PD-1/PD-L1 治疗反应性越好。但是亦有部分研究显示,PD-L1 表达水平与疗效无显著相关,原因可能包括以下 3 点:第一,PD-L1 在肿瘤组织中多表达在 IFN-γ^+ T 细胞浸润的区域,表达不均一使取材准确性下降[13];第

二，不同研究受试人群的判定标准不同，PD-L1 检测试剂（尚无统一阳性标准）和方法存在差异[11,14]；第三，PD-L1 的表达可能发生动态性和诱导性变化，多种细胞因子、化疗及放疗等治疗均可诱导 PD-L1 表达[15]。

目前，我国尚未引进国际研究采用的 PD-L1 检测试剂，且少数国内试剂公司推出的 PD-L1 检测试剂盒的准确性有待验证，缺乏中国人群 PD-L1 阳性阈值的研究数据。因此，临床广泛开展 PD-L1 检测仍无法实现。其他生物标志物在中国人群的研究更少[9]。目前为止，在国内外尚无预测性指标能够准确识别 PD-1/PD-L1 免疫治疗的潜在受益人群[16]。

2.2 实体瘤疗效评价标准

2.2.1 RECIST 评价标准 目前，针对实体瘤疗效评价，国际上颁布了多种评价标准，以 2000 年颁布的 RECIST 标准及 2009 年 1 月在欧洲肿瘤学杂志（*European Journal of Cancer*，EJC）发表的 RECIST 1.1 修订版广为应用[17-19]。RECIST 标准适用于传统细胞毒性药物直接作用于肿瘤细胞，诱导肿瘤细胞凋亡或直接杀死肿瘤细胞而引起肿瘤体积缩小的疗效评价。而随着肺癌个体化治疗（以分子靶向治疗为代表）及免疫治疗的发展，传统 RECIST 评价标准是否仍然适用引来很多争议[20-22]。临床发现许多靶向药物作用于肺癌肿瘤细胞时，CT 上表现密度减低或空洞形成而没有大小的改变，且部分病灶周边可因炎性渗出或肿瘤内出血而使病灶体积变大[23]。在肺癌免疫治疗过程中，激活免疫应答反应需要一定时间，而此时肿瘤细胞可能继续生长或免疫细胞聚集浸润使得在治疗反应前出现肿瘤暂时增大，该种现象称为肿瘤的“假性进展”[24-25]。显然，通过传统的 RECIST 及其修订版在现阶段评价肺癌治疗存在一定局限性。Wolchok 等[26]在 2009 年，基于一项针对恶性黑色素瘤的免疫治疗Ⅱ期临床试验研究，提出了实体瘤免疫治疗疗效评价标准（immune-related response criteria，irRC），将新发病灶大小纳入肿瘤负荷计算，并通过 2 个时间点的判断确认肿瘤是否进展，但仍未考虑治疗后不同肿瘤微观结构的改变且存在肿瘤疗效判断的延迟性。

2.2.2 影像学评价与预测 随着影像学及计算机科学技术的发展，功能影像及影像组学的不断成熟，影像组学的不断研究与应用，利用影像学评价和预测肺癌治疗疗效近年来逐渐被报道。

CT 三维容积成像可对病灶进行任意层面和角度观察，可直观清晰地显示肺癌病灶及其邻近结构，描述征象。有研究[27]提示，利用三维容积测量可评估肺癌治疗前后体积的变化，比 RECIST 标准中单一维度测量准确性更高。但在临床测量中，对于直径在 1 cm 左右或周边伴磨玻璃密度的病灶，测量软件精准性下降，测值受扫描过程中呼吸运动及采集参数等多种因素的影响，且 RECIST 标准尚未将容积变化指标纳入指南[28]。CT 灌注成像（CT perfusion imaging，CTP）在一次扫描中可获得更多的血流动力学定量信息，从而直接或间接反映肿瘤微环境改变。有多项研究[29-30]表明，CTP 可作为肺癌治疗后疗效评价的理想手段。但 CTP 亦有其局限性，如不同厂家灌注分析软件提供的灌注参考值不同，扫描技术条件不统一均可影响结果的比较，为随访带来诸多不便。CT 纹理分析可通过量化病变或组织内部像素值，描述像素值的分布规律，提供不易为人裸眼识别的肿瘤乏氧、血管生成等微观信息，可用来评价肿瘤的异质性，为 NSCLC 患者治疗疗效提供新的独立预测因素[31]。有研究[32]通过 CT 纹理分析评价晚期肺腺癌对化疗的治疗反应。

Eric Deutsch 团队借助 AI 与影像组学，通过回顾性研究方法，建立基于 CT 图像的人工智能算法，得到可预测 PD-1 抑制剂治疗疗效的人工智能平台。该平台可区分患者对免疫治疗的响应程度，预测疗效，其中被认为有效患者的中位生存期为 24.3 个月，比预测无效患者的中位生存期（11.5 个月）提高了 1 倍以上[33]。该研究为免疫治疗疗效预测提供了新的方向，但目前还需临床试验来进一步验证。

随着高场强 MRI 设备的应用，呼吸触发技术、心电门控技术等发展，胸部 MRI 的临床应用成为可能。且随着功能成像的发展，MRI 已经迈入检测分子水平改变的分子影像时代。目前，在肺癌疗效评价与预测的研究与应用中主要包括弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）及动态增强 MRI 灌注成像（dynamic contrast enhancement MRI perfusion，DCE-MRP）。现阶段，国内外运用 DWI 技术评估肺癌治疗疗效主要集中在传统放化疗方面。根据表观扩散系数（apparent diffusion coefficient，ADC）绝对值及 ADC 的变化值（ΔADC）对肺癌进行疗效评价，研究结果[34-36]表明，治疗后肿瘤 ADC 值升高，治疗有效，且早期 ADC

值变化可预测患者的远期预后。而 DWI 评价肺癌个体化治疗的相关研究很少，有一项研究[37]显示，部分缓解病例治疗前 ADC 值偏低，治疗后 ADC 值明显升高，稳定病例与之相反，提示 ADC 值有望评估 NSCLC 靶向治疗疗效。基于非高斯扩散运动模型的 DWI 可以更好地反映水分子在组织内的真实扩散运动情况，治疗前由于肿瘤细胞大量增殖，核浆比例高，水分子扩散明显受限；当治疗有效时，肿瘤细胞核浆比减低，表现为扩散运动增强，可在早期敏感地检测到肿瘤治疗前后的微观改变[38]。国内有前期研究[39]采用 DWI 成像评估兔肺 VX2 肿瘤射频消融术后疗效，结果显示，几种模型 DWI 可在不同程度反映肿瘤细胞坏死凋亡为主的病理反应，且初步确定了评估时间点。作为另一种重要 fMRI 技术，DCE-MRP 可反映组织血流灌注、微血管渗透性及肿瘤异质性等信息，现已用于头部、乳腺等部位肿瘤的治疗疗效评估[40-42]。近年来，随着 MRI 软硬件的更新发展，有研究[40]将图像配准技术、非刚性运动校正及 MRI 快速动态扫描技术应用于胸部 DCE-MRP，用于评估肺癌放化疗的疗效评估与预测，提示经过配准和校正的晚期 NSCLC 动态增强图像具有中度以上满意的图像质量，提高了计算准确性，得到了多个反映肿瘤灌注及渗透性的定量参数。Tao 等[40]研究结果显示，治疗前具有高微血管渗透性（如高容量转移常数-Volume transfer constant，Ktrans、高回流速率-Reflux rate，Kep）、高组织活性及低细胞坏死性（低血管外细胞外间隙容积分数-Extravascular extracellular volume fraction，Ve）的进展期 NSCLC 对于同步放化疗的反应更好，另与肿瘤退缩率对比，DCE-MRP 的渗透性参数对疗效评价优于血流灌注参数。

PET/CT 现在较多应用于肺癌治疗疗效的评价中，肺癌化疗药物的细胞毒性作用可在几小时甚至几分钟内影响肿瘤对葡萄糖的利用，直接反映在 PET 标准摄取值（standardized uptake value，SUV）的变化上[43]。PET 特异性受体显像在肺癌个体化治疗疗效评价中也有望成为新的预测检查手段[44]。Young 等[45]在 1999 年首次提出采用^{18}F-FDG PET 评价实体瘤治疗疗效的 EORTC（European Organization for Rearch and Treatment of Cancer，EORTC）标准。该方法采用 SUV 作为评价肿瘤疗效指标，但其重复性差、变异大且没有设置参考本底，缺乏定量化的要求。2009 年，Wahl 等[46]据此提出实体瘤疗效 PET 评估标准 1.0 版本框架草案的 PERCIST（PET Response Criteria in Solid Tumors，PERCIST）标准。

3 小 结

综上所述，肺癌免疫治疗可为晚期肺癌患者提供一个新的治疗思路，但传统 RECIST 标准在评价该类治疗患者疗效的作用有限，且如何识别肺癌免疫治疗的潜在受益人群，这些都是免疫治疗发展中需要面对和亟待解决的问题。影像学检查手段多样且各有优势，尤其近几年功能影像学快速发展，可在肿瘤体积发生变化前敏感地探测肿瘤细胞凋亡、微循环改变，且 AI 与影像组学可从图像挖掘出更深层次的数据信息，对肿瘤进行分割，建立数学模型，来早期评价肿瘤治疗疗效，预测患者远期预后，并可能在治疗前筛选对免疫治疗有效的患者，有望为晚期肺癌免疫治疗疗效评价提供新的诊断及预判思路。

参考文献

[1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[2] ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I, et al. Ipilimumab plus decarbazine for previously untreated metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2011, 364(26): 2517-2526.

[3] HODI F S, O'DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patient with metastatic melanoma [J]. N Engl J Med, 2010, 363(8): 711-723.

[4] BRAHMER J, RECKAMP K L, BAAS P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 123-135.

[5] BORGHAEI H, PAZ-ARES L, HORN L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 373(17): 1627-1639.

[6] HERBST R S, BAAS P, KIM D W, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1540-1550.

[7] FEHRENBACHER L, SPIRA A, BALLINGER M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial [J]. Lancet, 2016, 387(10030): 1837-1846.

[8] COOPER W A, TRAN T, VILAIN R E, et al. PD-L1 expression is a favorable prognostic factor in early stage non-

small cell carcinoma [J]. Lung Cancer, 2015, 89(2): 181-188.

[9] 柳菁菁,张 爽,李 双,等. 免疫治疗新浪潮下对中国肺癌免疫临床研究的审思 [J]. 中国肺癌杂志,2017,20(10): 695-702.

[10] PILLAI R N, BEHERA M, OWONIKOKO T K, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic analysis of the literature[J]. Cancer, 2018, 124(2):271-277.

[11] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (19): 1823-1833.

[12] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2015, 372(21): 2018-2028.

[13] ZOU W, WOLCHOK J D, CHEN L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations [J]. Sci Transl Med, 2016, 8(328): 328rv4.

[14] ROBERT C, LONG G V, BRADY B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. N Engl J Med, 2015,372(4):320-330.

[15] PINATO D J, SHINER R J, WHITE S D, et al. Intratumoral heterogeneity in the expression of programmed-death (PD) ligands in isogeneic primary and metastatic lung cancer: implications for immunotherapy [J]. Oncoimmunology, 2016, 5(9): e1213934.

[16] MENG X, LIU Y, ZHANG J, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint blockades in non-small cell lung cancer: new development and challenges [J]. Cancer Lett, 2017, 405: 29-37.

[17] World Health Organization. WHO handbook for reporting result of cancer treatment. Offset Publication No. 48[M]. Geneva: World Health Organization, 1979.

[18] THERASSE P, ARBUCK S G, EISENHAUER E A, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European organization for research and treatment of cancer, national cancer institute of the united states, national cancer institute of canada [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92 (3): 205-216.

[19] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version1.1) [J]. Eur J Cancer 2009, 45 (2):228-247.

[20] NISHINO M, DAHLBERG S E, FULTON L E, et al. Volumetric tumor response and progression in EGFR-mutant NSCLC patients treated with Erlotinib or Gefitinib [J]. Acad Radiol, 2016, 23(3):329-336.

[21] NISHINO M, JACKMAN D M, HATABU H, et al. New response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) guidelines for advanced non small cell lung cancer: comparison with original RECIST and impact on assessment of tumor response to targeted therapy [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195(3): W221-W228.

[22] FERRETTI G R, REYMOND E, DELOUCHE A, et al. Personalized chemotherapy of lung cancer: what the radiologist should know [J]. Diagn Interv Imaging, 2016, 97 (3):287-296.

[23] NISHINO M, JAGANNATHAN J P, KRAJEWSKI K M, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST [J]. AJR Am J Roentgenol, 2012, 198(4): 737-745.

[24] WANG G X, GUO L Q, GAINOR J F, et al. Immune checkpoint inhibitors in lung cancer: imaging considerations [J]. AJR Am J Roentgenol, 2017, 209(3): 567-575.

[25] HOOS A, PARMIANI G, HEGE K, et al. A clinical development paradigm for cancer vaccines and related biologics [J]. J Immunother, 2007, 30(1): 1-15.

[26] WOLCHOK J D, HOOS A, O'DAY S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(23): 7412-7420.

[27] MOZLEY P D, BENDTSEN C, ZHAO B, et al. Measurement of tumor volumes improves RECIST-based response assessment in advanced lung cancer [J]. Transl Oncol, 2012, 5(1):19-25.

[28] COCHE E. Evaluation of lung tumor response to therapy: current and emerging techniques [J]. Diagn Interv Imaging, 2016, 97 (10): 1053-1065.

[29] LIND J S, MEIJERINK M R, DINGEMANS A M, et al. Dynamic contrast-enhanced CT in patients treated with sorafenib and erlotinib for non-small cell lung cancer: a new method of monitoring treatment? [J]. Eur Radiol, 2010, 20 (12): 2890-2898.

[30] FRAIOLI F, ANZIDEI M, ZAZZAGNA F, et al. Whole-tumor perfusion CT in patients with advanced adenocarcinoma treated with conventional and antiangiogenetic chemotherapy: initial experience [J]. Radiology, 2011, 259(2):574-582.

[31] GANESHAN B, PANAYIOTOU E, BURNAND K, et al. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival [J]. Eur Radiol 2012, 22(4):796-802.

[32] RAVANELLI M, FARINA D, MORASSI M, et al. Texture analysis of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) on contrast-enhanced computed tomography: prediction of the response to the first-line chemotherapy [J]. Eur Radiol, 2013, 23(12):3450-3455.

[33] SUN R, LIMKIN E J, VAKALOPOULOU M, et al. A radiomics approach to assess tumour infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an

imaging biomarker, retrospective multicohort study [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9):1180-1191.

[34] YABUUCHI H, HATAKENAKA M, TAKAYAMA K, et al. Non-small cell lung cancer: detection of early response to chemotherapy by using contrast-enhanced dynamic and diffusion-weighted MR imaging [J]. Radiology, 2011, 261(2):598-604.

[35] TSUCHIDA T, MORIKAWA M, DEMURA Y, et al. Imaging the early response to chemotherapy in advanced lung cancer with diffusion weighted magnetic response imaging compared to fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography [J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 38(1):80-88.

[36] CHENG J C, YUAN A, CHEN J H, et al. Early detection of Lewis lung carcinoma tumor control by irradiation using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI [J]. PLoS One, 2013, 8(5):e62762.

[37] REISCHAUER C, FROEHLICH J M, PLESS M, et al. Early treatment response in non-small cell lung cancer patients using diffusion-weighted imaging and functional diffusion maps-a feasibility study [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e108052.

[38] XU J, LI K, SMITH R A, et al. A comparative assessment of preclinical chemotherapeutic response of tumors using quantitative non-Gaussian diffusion MRI [J]. Magn Reson Imaging, 2017, 37:195-202.

[39] 程增辉. 基于多 b 值的扩散加权成像对兔肺 VX2 肿瘤经皮射频消融术后疗效评估[D]. 上海:复旦大学,2017.

[40] TAO X, WANG L, HUI Z, et al. DCE-MRI perfusion and permeability parameters as predictors of tumor response to CCRT in patients with locally advanced NSCLC [J]. Sci Rep, 2016, 20(6): 35569.

[41] CHANG Y C, YU C J, CHEN C M, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with first-line bevacizumab, gemcitabine, and cisplatin [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(2):387-396.

[42] ZAHRA M A, HOLLINGSWORTH K G, SALA E, et al. Dynamic contrast enhanced MRI as a predictor of tumor response to radiotherapy [J]. Lancet Oncol, 2007, 8(1):63-74.

[43] COLOMBI D, DI L E, SILVA M, et al. Non-small cell lung cancer after surgery and chemoradiotherapy: follow-up and response assessment [J]. Diagn Interv Radiol, 2013, 19(6): 447-456.

[44] MENG X, LOO B W JR, MA L, et al. Molecular imaging with ^{11}C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study [J]. J Nucl Med, 2011, 52(10):1573-1579.

[45] YOUNG H, BAUM R, CREMERIUS U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumor response using ^{18}F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Rearch and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group [J]. Eur J Cancer, 1999, 35(13): 1773-1782.

[46] WAHL R L, JACENE H, KASAMON Y, et al. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors [J]. J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1): S122- S150.

[本文编辑] 叶 婷, 贾泽军