

综 述

影像学方法在预测肾癌保留肾单位手术后残余肾功能中的应用*

黄 斌 武志芳* 袁佩雯
郭彬威 李肖萌 赵京序
李亚渊 李阳蕾
山西医科大学第一医院核医学科
(山西太原 030001)

【摘要】术前预测肾癌患者保留肾单位手术后残余肾功能,可指导手术计划制定,并提示术后慢性肾脏病发生概率,从而及时采取干预措施。影像学方法具有多参数评估优势,其中单光子发射计算机断层成像(SPECT)肾动态显像能直观、准确的评价术前肾功能,已获得普遍认可。CT、MRI在明确解剖结构的基础上,可定量或半定量的评估术前肾功能,达到一站式检查的目的,并对术后肾功能做进一步预测。因此,相对于实验室检查而言,影像学方法凸显出比较全面、便捷的评估优势。现基于SPECT-CT、CT及MRI预测肾癌患者保留肾单位手术后残余肾功能方面的研究予以综述。

【关键词】肾癌;保留肾单位手术;肾小球滤过率;残余肾功能

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金项目(81971655);
分子影像诊疗技术研究山西省科技创新重点团队(201805D131010)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.01.058

Application of Imaging Technique in Predicting Residual Renal Function after Nephron-sparing Surgery for Patients with Renal Cell Carcinoma*

HUANG Bin, WU Zhi-fang*, YUAN Pei-wen, GUO Bin-wei, LI Xiao-meng, ZHAO Jing-xu, LI Ya-yuan, LI Yang-lei.

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

ABSTRACT

Preoperative prediction of residual renal function in patients with renal cell carcinoma after nephron-sparing surgery is of great significance for the formulation of surgical planning and early prevention and treatment of postoperative chronic kidney disease. Compared with hematological examination, imaging methods have comprehensive, objective and accurate evaluation advantages, in which single photon emission computed tomography (SPECT) can intuitively and accurately evaluate preoperative renal function, which has been widely recognized by clinic. CT and MRI imaging techniques can quantitatively or semi-quantitatively evaluate the preoperative renal function, and showing the shape of the kidney, so as to further predict the postoperative residual renal function, so it highlights the advantages of more comprehensive and convenient. This article reviews the research on predicting residual renal function after nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma based on SPECT-CT, CT and MRI.

Keywords: Renal Cell Carcinoma; Nephron-sparing Surgery; Glomerular Filtration Rate; Residual Renal Function

保留肾单位手术(nephron-sparing surgery, NSS)相对于根治性切除术而言,因其理想的控瘤效果和能够保留更多的残余肾功能,现已成为T₁期肾癌患者治疗的标准术式^[1],但术后仍有部分患者进展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)^[2]。大量研究表明,术后CKD的发展会受到多种因素的影响,其中患者年龄,合并糖尿病,术前基线肾功能,术中缺血时间和术后保留的肾单位体积扮演了重要角色^[3-4]。缺血时间影响术后短期肾功能,保留肾单位体积影响术后长期肾功能的观点已被后续研究所证实^[5-6],有研究还发现术后患肾的正常肾组织比例若大于50%,则CKD的发生几率会明显降低^[7-8]。此外, R.E.N.A.L, PADUA, C-index, CSA肿瘤复杂程度评分系统的研究表明,肾癌本身的特点(如大小、空间位置、毗邻关系等)会影响手术的操作,继而影响残余肾功能^[9-12]。随着影像学新技术的不断发展,影像学方法展现出了探测肾脏功能和解剖的双重优势,因此,联合上述影响因素,影像学方法对肾癌患者保留肾单位手术后残余肾功能的术前预测有重要意义。现综述如下。

1 核素显像

1.1 二维平面法 早年一项研究利用 99mTc-DMSA肾静态显像,在术前的二维图像上勾画出非肿瘤区域,并计算出双肾的总99mTc-DMSA摄取率,发现与NSS后1个月的双肾99mTc-DMSA摄取率高度相关^[13],为后续残余肾功能的预测研究奠定了基础。

核素肾动态显像是动态观察肾脏血流、显像剂摄取及排泄,并获取分肾及总肾GFR的成像技术。多项研究利用核素肾动态显像测定患者保留肾单位术前的基线肾功能和患者术后出院时的肾功能,发现与术后远期的肾功能显著相关^[14-16],其中Lane等人^[15]发现若术前及术后1月左右基线GFR小于45mL/min/1.73m²,则术后5年进展为CKD的概率增加21%,近10年的死亡风险增加近20%。可见术前利用核素肾动态显像进行肾功能的检测,不仅能够了解双肾功能的情况,辅助手术方案的选择,还可以预测术后长期的残余肾功能情况。

1.2 三维法 常规核素肾动态显像通过二维图像上的放射性计数来计算GFR,其准确性会受到较多因素影响。随着SPECT-CT融合技术的发展, Yeon-koo Kang等人^[17]在三维融合图像上,进行了肾部分切除术术前1周和术后约3个月的定量SPECT/CT检查。作者将显像剂注射后2~3min作为测量的最佳时间,分别计算了单侧肾脏的剂量摄取百分数(%ID)。同时以51Cr-EDTA肾动态显像为参考标准,进行了19名志愿者的GFR测量及三维图像上的%ID计算,利用线性回归分析确立了%ID和GFR的转换公式: $GFR (mL/min) = (\%ID \times 9.1462) + 23.0653$ 。结果发现患侧术前GFR与术后3月残余肾GFR有显著差异,而健肾GFR无明显变化,预示NSS术后双肾未发生明显代偿作用。本研究在三维图像上可得到相对更准确的术前肾功能测量,为术后残余肾功能预测建立了必要条件。

2 CT

CT增强扫描可清晰显示肾肿瘤与周围正常肾组织关系,正常肾组织体积大小直接反

【第一作者】黄 斌,男,硕士,主要研究方向:肾肿瘤分子影像诊疗。E-mail: 13097582575@163.com

【通讯作者】武志芳,女,主任医师,主要研究方向:肿瘤核医学。E-mail: wuzhifang01@163.com

映肾脏功能,因此基于术前相关体积方面的分析来预测术后残余肾功能的研究颇为广泛。

2.1 基于CT肿瘤复杂程度评分对残余肾功能的预测 国内外报道了十多种肾肿瘤评分系统来预测患者围术期并发症和预后,有研究采用下述几种临床常用的评分系统对术后残余肾功能做了预测分析。

2.1.1 R.E.N.A.L.和PADUA 最先提出的R.E.N.A.L.评分系统^[9][R(radius):最大径,E(exophytic/endophytic):外凸率,N(nearness):肿瘤内缘与肾窦间距,A(anterior/posterior):腹侧/背侧(轴位),L(location):与肾极线的关系)]和PADUA(preoperative aspects and dimensions used for an anatomical)评分系统[包括:腹侧/背侧(轴位),在肾极线方向的位置,肿瘤距肾边缘距离,肿瘤与肾静脉窦和集合系统的关系,肿瘤深入肾实质的百分比,肿瘤最大直径)]^[10],这两个系统均从肾肿瘤的解剖学角度进行了半定量因素分析。一项研究发现R.E.N.A.L.评分及其单独成分“R、E”与患侧术后残余肾功能相关,其中R增加1分,术后1年肾功能发生显著下降($P<0.05$)^[18]。

2.1.2 C指数(centrality index, C-index) C指数是基于肿瘤半径和肿瘤边缘与肾脏中心的距离相结合的评分方法,主要反映了肿瘤的向心性^[11]。Samplaski等人^[19]研究发现C指数临界值 <2.5 时,整体肾功能下降30%的概率增加2.2倍,且在预测残余总肾功能方面优于R.E.N.A.L.评分,与另一项研究结论一致^[20]。

2.1.3 接触表面积(contact surface area, CSA) Leslie^[12]等人通过数学方法从CT图像计算出肿瘤与正常肾实质的接触表面积(CSA),从肿瘤大小和内生百分比两方面量化肿瘤的复杂性,该研究表明以CSA 20cm²作为临界值,当CSA>20cm²则术后3个月肾功能下降约10%。Hsieh^[21]则发掘出计算CSA的简化公式,发现CSA与术后1~10个月的肾功能明显相关,当CSA>20.4cm²术后GFR下降约10%,CSA>26.1cm²,则术后GFR下降约20%,预测灵敏度大于R.E.N.A.L.评分。Haifler等人^[22]则进一步验证了该简化公式的准确性。但有研究发现对于内生百分比大的肿瘤来说,CSA与术后残余肾功能相关性不大,预测结果可能会发生偏差^[23]。

近期一项研究结合了手术时长,缺血时间,术后并发症及术前及术后1年总肾GFR分析比较了上述四种评分系统的优缺点,建议使用PADUA评分来评估手术的复杂性及预测缺血时间,同时发现CSA和C-index评分比R.E.N.A.L.和PADUA评分具有更强的预测残余肾功能的能力^[24]。

2.1.4 切除和缺血体积(resected and ischemic volume, RAIV) 基于部分肿瘤行NSS切除的同时可能会切除周围薄层的正常肾组织,来保证阴性切缘,同时电凝止血和肾修补会损伤正常的肾单位,Shin^[25]等人提出RAIV这个概念,该方法从肿瘤切缘和缺血区域的宽度、肿瘤的浸润深度以及肿瘤半径这三个参数进行考虑。在多变量分析中,RAIV与术后6个月的总GFR下降20%显著相关,假如患者术前GFR约为80mL/min/1.73m²,如果增加RAIV,那么术后进展为CKD的风险就会增加,该研究结果展现出来的相关性优于R.E.N.A.L.、PAUDA、C-index评分系统。作者在后续的研究中证明了NSS后RAIV与短期和远期残余肾功能的相关性^[26]。Huang等^[27]进一步提出切除和缺血体积百分比(percentage of resected and ischemic volume, PRAIV),并证实了PRAIV可以预测总肾功能在NSS后降低的百分比。

2.2 建立预测公式 一项研究将肿瘤体积、患侧正常肾实质体积、健侧肾实质体积、年龄及术前基线肾功能等为参考因素,以术后6个月的eGFR为参照标准,建立了预测公式制作出线上计算工具^[28](<https://kidneycancersurgery.shinyapps.io/webapp/>),而且作者在另一项研究中验证了该工具的准确性,表明能够很好的预测NSS和RN后6个月的残余肾功能^[29]。

Yosuke Mitsui等人^[30]根据术前患肾体积,术后病理组织体积(包括肿瘤及正常肾组织切缘)和术中电凝止血和肾修补术损伤的2mm缺血边缘的肾体积,定义了术后残余肾实质体积。并推导出:预测肾功能=健侧肾功能+患侧肾功能 $\times$ (患肾皮质体积-手术损伤的正常肾组织)/患肾皮质体积,据公式所得的predicted-GFR与术后1,3,6,12个月的总GFR有良好的相关性。

Liu等人^[31]根据术前患肾实质体积(Vpre)和预计切除的肿块体积(Vdef)定义了参数FI, $FI=0.5 \times [(Vpre-Vdef)/Vpre+1]$,最终建立预测术后总肾功能的公式:预测肾功能=术前总肾功能 $\times$ FI,发现FI影响术后远期肾功能的独立影响因素,且术前预测的肾功能与术后12月的残余肾功能显著正相关。

3 MRI

MRI肾功能成像技术可利用肾脏血流灌注和含水量丰富,以及血氧代谢活跃的特点,来检测肾功能状态及应用于NSS后肾功能的预测。

3.1 基于MRI测量体积参数对残余肾功能的预测 MRI能清晰显示肿瘤解剖结构,相对于CT而言,减少了对病人的辐射和造影剂的使用,因此研究方法可同上述CT类似^[9,18,25]通过对相关体积参数的测量来进行肿瘤复杂程度评分和建立相关公式,从而对残余肾功能进行预测。

3.2 基于BOLD技术对残余肾功能的预测 血氧水平依赖技术(blood oxygen level dependent, BOLD)是以去氧血红蛋白的顺磁性来短时间获得肾组织氧化水平的一项技术^[32]。Wu G等人^[33]在肾脏矢状图上,采用该技术计算出术前患肾正常肾皮质、髓质和肿瘤周围肾实质的BOLD T₂值,以及相对应部位的健肾BOLD T₂值,与术后3个月,12个月的Gates-GFR做相关分析。发现患肾正常肾组织高T₂肾皮质及低T₂肾髓质与术后肾功下降有关,而肿瘤周围肾皮质T₂值无关,原因可能是术中缺血及肾修补术对肿瘤周围肾单位的损害。但该研究通过一个扫描层面获得BOLD T₂值,不能反映肾脏整体的氧化水平,而且信号受年龄、血液供应、耗氧量等多种因素的影响,所以准确性需进一步验证。

4 结语

综上所述,随着核医学及CT/MRI技术的发展,影像手段无创评价及预测肾癌术后残余肾功能展现出一定优势,从而为临床手术提供相应指导。但以上方法需更进一步改进,比如多中心或大样本量验证,或通过进一步简化测算方法、人工智能来提高准确性,为临床提供更可靠的残余肾功能评估及预测的依据。

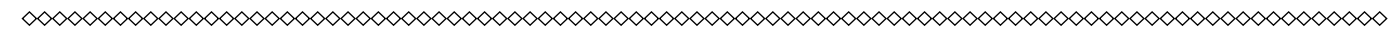
参考文献

- [1]Jungberg B,Albiges L,Abu-Ghanem Y,et al.European association of urology guidelines on renal cell carcinoma:The 2019 update[J].European Urology, 2019,75(5):799-810.
- [2]Ventimiglia Eugenio,Larcher Alessandro,Trevisani Francesco,et al. Postoperative complications increase the risk of long-term chronic kidney disease after nephron-sparing surgery in patients with renal cancer and normal preoperative renal function[J]. BJU Int, 2019, 124: 457-461.
- [3]Mir Maria C,Campbell Rebecca A,Sharma Nidhi,et al.Parenchymal volume preservation and ischemia during partial nephrectomy:Functional and Volumetric Analysis[J]. Urology, 2013, 82: 263-268.
- [4]Tourojman M,Kirmiz S,Boelkins B,et al.Impact of reduced glomerular filtration rate and proteinuria on overall survival of patients with renal cancer[J]. The Journal of Urology, 2016, 195(3): 588-593.
- [5]Krane Louis S,Heavner Matthew G,Peyton Charles,et al.Association of Urine Dipstick Proteinuria and Postoperative Renal Function Following Robotic Partial Nephrectomy[J]. J Endourol, 2016, 30: 532-536.
- [6]Isharwal S,Ye W,Wang A,et al.Impact of comorbidities on functional recovery from partial nephrectomy[J]. The Journal of Urology, 2018, 199(6):1433-1439.
- [7]Huang W C,Levey A S,Serio A M,et al.Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: A retrospective cohort study[J].Lancet Oncol, 2006, 7(9): 735.
- [8]Webster A C,Nagler E V,Morton R L,et al.Chronic kidney disease[J].The lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [9]Kutikov A,Uzzo R G.The RENAL nephrometry score:A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size,location and depth[J].The Journal of Urology, 2009, 182(3): 844-853.
- [10]Ficarra V,Novara G,Secco S,et al.Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA)classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery[J]. European Urology, 2009, 56(5): 786-793.
- [11]Simmons M N,Ching C B,Samplaski M K,et al.Kidney tumor location measurement using the C index method[J]. J Urol, 2010, 183(5): 1708-1713.
- [12]Leslie S,Gill I S,de Castro A,et al.Renal tumor contact surface area: a novel parameter for predicting complexity and outcomes of partial nephrectomy[J].Eur Urol, 2014, 66: 884-93.
- [13]Yanagawa,Makoto,Arima,et al.Prediction of residual total renal function before nephron-sparing surgery using99mTc-DMSA renal scintigraphy[J]. Clin Exp Nephrol, 1998, 2(3): 245-248.
- [14]Bernstein Ari,Barry Emily,Fram Ethan B,et al.Does Glomerular Filtration Rate at Discharge After Partial Nephrectomy Predict Long-Term Glomerular Filtration Rate Stability[J]. J Endourol, 2019, 33: 488-491.
- [15]Lane B R,Demirjian S,Derweesh I H,et al.Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons:Importance of the new baseline glomerular filtration rate[J]. European Urology, 2015, 68(6): 996-1003.

- [16] Zabel J, Demirjian S, Lane B R, et al. Predictors of long-term survival after renal cancer surgery[J]. The Journal of Urology, 2018, 199(2): 384-392.
- [17] Kang Yeon-Koo, Park Sohyun, Suh Min Seok, et al. Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography for Glomerular Filtration Rate Measurement[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2017, 51: 338-346.
- [18] Watts K L, Ghosh P, Stein S, et al. Predictive value of nephrometry score constituents on perioperative outcomes and split renal function in patients undergoing minimally invasive partial nephrectomy[J]. Urology, 2017, 99: 112-117.
- [19] Samplaski Mary K, Hernandez Adrian, Gill Inderbir S, et al. C-index is associated with functional outcomes after laparoscopic partial nephrectomy[J]. J Urol, 2010, 184: 2259-2263.
- [20] Sugiura Masahiro, Suyama Takahito, Kanesaka Manato, et al. Usefulness of R.E.N.A.L Nephrometry Scoring System and Centrality Index Score for Predicting Outcome of Laparoscopic Partial Nephrectomy[J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2016, 26: 784-788.
- [21] Hsieh P F, Wang Y D, Huang C P, et al. A mathematical method to calculate tumor contact surface area: An effective parameter to predict renal function after partial nephrectomy[J]. The Journal of Urology, 2016, 196(1): 33-40.
- [22] Haifler M, Ristau B T, Higgins A M, et al. External validation of contact surface area as a predictor of postoperative renal function in patients undergoing partial nephrectomy[J]. The Journal of Urology, 2018, 199(3): 649-654.
- [23] Suk-Ouichai C, Wu J, Dong W, et al. Tumor contact surface area as a predictor of functional outcomes after standard partial nephrectomy: Utility and limitations[J]. Urology, 2018, 116: 106-113.
- [24] Wang Yu-De, Huang Chi-Ping, Chang Chao-Hsiang, et al. The role of RENAL, PADUA, C-index, CSA nephrometry systems in predicting ipsilateral renal function after partial nephrectomy[J]. BMC Urol, 2019, 19: 72.
- [25] Shin T Y, Komminos C, Kim D W, et al. A novel mathematical model to predict the severity of postoperative functional reduction before partial nephrectomy: The importance of calculating resected and ischemic volume[J]. The Journal of Urology, 2015, 193(2): 423-429.
- [26] Shin T Y, Rha K H. Mathematical formula of RAIV (resected and ischemized volume) can predict renal function after minimally-invasive nephron sparing surgery: Multi-institutional analysis[J]. European Urology Supplements, 2016, 15(7): 239.
- [27] Huang Wei-Hsuan, Chang Chao-Hsiang, Huang Chi-Ping, et al. The percentage of resected and ischemic volume determined by a geometric model is a significant predictor of renal functional change after partial nephrectomy[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43: 80-86.
- [28] Liss M A, DeConde R, Caovan D, et al. Parenchymal volumetric assessment as a predictive tool to determine renal function benefit of nephron-sparing surgery compared with radical nephrectomy[J]. Journal of endourology, 2016, 30(1): 114-121.
- [29] Corradi R, Kabra A, Suarez M, et al. Validation of 3D volumetric-based renal function prediction calculator for nephron sparing surgery[J]. International Urology and Nephrology, 2017, 49(4): 615-621.
- [30] Mitsui Y, Sadahira T, Araki M, et al. The 3-D Volumetric Measurement Including Resected Specimen for Predicting Renal Function After Robot-assisted Partial Nephrectomy[J]. Urology, 2019, 125: 104-110.
- [31] Liu Jingchao, Tian Chuanxin, Zhang Zhaojun, et al. Correlation between preoperatively predicted and postoperatively observed renal function using an imaging-based approach: A retrospective cohort study[J]. Oncol Lett, 2020, 20: 501-508.
- [32] Prasad P V. Evaluation of intra-renal oxygenation by BOLD MRI[J]. Nephron Clinical Practice, 2006, 103(2): c58-c65.
- [33] Wu G, Zhang R, Mao H, et al. The value of blood oxygen level dependent (BOLD) imaging in evaluating post-operative renal function outcomes after laparoscopic partial nephrectomy[J]. European Radiology, 2018, 28(12): 5035-5043.

(收稿日期: 2021-03-23)

(校对编辑: 姚丽娜)



(上接第 73 页)

张永庆等^[11]研究发现, DP治疗NSCLC的疗效较好。本研究对比治疗有效率发现, 观察组较高, 提示DP治疗对中晚期NSCLC的治疗效果显著。分析原因为: 多西他赛在癌细胞M期时可作用于微管蛋白, 聚合成稳定微管, 引起纺锤体功能异常, 不利于癌细胞分裂。NSCLC出现侵袭转移的条件是打破细胞外基质及血管基底膜形成的组织学屏障^[12]。MMPs是能降解细胞外基质的内肽酶, 临床研究发现MMPs过表达是NSCLC发生发展的重要因素, 癌细胞侵袭也与MMPs水平呈正比^[13]。MMP-2能通过水解黏蛋白及胶原蛋白, 降低胞间黏合力, 促进癌细胞侵袭及转移; MMP-9主要由毛细血管内皮细胞及肿瘤细胞释放, 可促进细胞外基质降解, 能通过诱导血管内皮因子促进癌细胞增殖^[14]。Li等^[15]研究发现, 癌组织中MMP-2、MMP-9的表达与肿瘤转移及分期密切相关。故MMP-2、MMP-9可作为判断NSCLC转移情况的参考指标。本研究中观察组治疗后MMP-2、MMP-9水平低于对照组, 提示DP治疗可以对机体MMPs进行调控, 通过降解基底及基底膜降低肺癌细胞侵袭转移的能力。

Survivin、PTEN蛋白的表达参与了肿瘤细胞的生理及病理过程, 前者是细胞凋亡抑制蛋白, 对有丝分裂过程、血管生成、肿瘤细胞耐药性有一定的影响。Gunalidi等^[16]研究发现, 肿瘤患者Survivin蛋白的表达水平显著高于健康人群。肿瘤细胞血管的生成与磷酸化过程紧密相关, PTEN通过去磷酸化调节细胞活动, 抑制肿瘤细胞生长。据Chen等^[17]研究, PTEN蛋白的表达可作为评价肿瘤的严重程度及复发情况的有效指标。本研究结果显示, 观察组治疗后Survivin水平低于对照组, PTEN水平高于对照组, 表明DP治疗通过调节磷酸化蛋白治疗NSCLC。CT灌注扫描参数通过显示肿瘤区域血流分布情况和微血管密度, 反映肿瘤组织功能的转变, 帮助医师掌握患者肿瘤情况, 进行后续治疗^[18]。DP治疗能对新生血管形成发挥抑制作用, 有利于改善毛细血管通透性, 促进肿瘤血管恢复正常^[19]。NSCLC对氧的需求较多, 故器官血管中血流量明显增加, BV值也不断增加。PEI及Perfusion均可反应血流灌注情况, 故可将其作为肿瘤级别的重要指标。本研究中观察治疗后BV、PEI、Perfusion均小于对照组, 说明DP治疗可以减少肿瘤血管丰富程度, 改善肿瘤区域血液的灌注, 这可能是因为, DP治疗抑制了肿瘤细胞的生长发育, 导致肿瘤细胞血管发生退化, 使肿瘤区域的BV减少, 导致流入的对比剂剂量减少, 故BV、PEI、Perfusion均减少。

综上所述, 在中晚期NSCLC治疗中, DP治疗能改善MMP水

平及低剂量CT灌注参数, 调节凋亡抑制基因Survivin及抑癌基因PTEN的表达, 临床疗效确切。

参考文献

- [1] 赵坤宇, 仝妍文, 秦国慧, 等. 中性粒细胞淋巴比值和淋巴细胞单核细胞比值对PD-1抑制剂治疗的晚期非小细胞肺癌患者预后的预测价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2022, 57(3): 379-382.
- [2] 许立国. 双源CT灌注成像对肺癌放疗疗效评价及其与肿瘤血管生成的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(10): 80-82+153.
- [3] 张光照, 杜佳辉, 袁五营. 培美曲塞与多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床对比研究[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(3): 56-59.
- [4] 李梅, 耿一起, 杨文刚, 等. 培美曲塞+顺铂或多西他赛+顺铂同期胸部IMRT治疗IV期肺癌的疗效和安全性[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(6): 564-569.
- [5] 顾晓亮, 崔磊, 江建芹, 等. CT灌注成像评估肺癌疗效的研究进展[J]. 中华放射学杂志, 2016, 50(10): 804-806.
- [6] 尹一, 吴标, 黄章洲, 等. 替吉奥治疗晚期非小细胞肺癌三线及以上患者的疗效分析[J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(6): 437-444.
- [7] 丁婷婷, 芮晓艳, 范洪峰, 等. 阿帕替尼联合多西他赛对多线治疗晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物、免疫功能及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(6): 1160-1164.
- [8] 杨维维, 漆静. 非小细胞肺癌患者年龄与临床病理特征、预后的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 63-67.
- [9] 张立娟, 张力. 灵芝多糖联合顺铂对肺癌A549细胞增殖抑制作用的研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(9): 1670-1674.
- [10] Horn L, Spigel D R, Vokes E E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (checkMate 017 and checkMate 057)[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(35): 3924-3933.
- [11] 张永庆, 尚立群, 苗毅, 等. 多西他赛联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(8): 1074-1075.
- [12] 张童, 何强, 刘勇志, 等. 华蟾素胶囊对中晚期非小细胞肺癌手术患者血清基质金属蛋白酶、自噬相关蛋白水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(14): 20-24.
- [13] 吴伟东, 罗磊, 丁锋. 肺癌相关基质金属蛋白酶研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(13): 93-96.
- [14] 张辉, 吴秋歌, 张坤, 等. T淋巴细胞亚群、MMP9、MMP2在原发性肺癌中的表达及临床意义[J]. 癌症进展, 2020, 18(3): 245-248+274.
- [15] Li H, Qiu Z, Li F, et al. The relationship between MMP-2 and MMP-9 expression levels with breast cancer incidence and prognosis[J]. Oncol Lett, 2017, 14(5): 5865-5870.
- [16] Gunaldi M, Isiksacan N, Kocoglu H, et al. The value of serum survivin level in early diagnosis of cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(3): 570-573.
- [17] Chen D, Li Z, Cheng Q, et al. Genetic alterations and expression of PTEN and its relationship with cancer stem cell markers to investigate pathogenesis and to evaluate prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Pathol, 2017(9): 588-596.
- [18] 黄群, 尹化斌, 蒋培, 等. CT灌注成像在肺癌放射治疗疗效评价中的应用[J]. 山东医药, 2015, 55(17): 31-32.
- [19] 丁玲玉, 吴昂, 杨京京, 等. CT灌注成像预测贝伐珠单抗治疗晚期非鳞非小细胞肺癌的疗效研究[J]. 浙江医学, 2022, 44(16): 1720-1724, 1730.

(收稿日期: 2020-07-14)

(校对编辑: 何镇喜)