

论 著

CT能谱成像及其组学对胰腺导管腺癌间质中肿瘤成纤维细胞活化蛋白表达的预测

李超^{1,*} 邓婷² 杨杰¹
1.四川大学华西广安医院(广安市人民医院)放射科
2.四川大学华西广安医院(广安市人民医院)神经外科(四川广安 638000)

【摘要】目的 建立并验证CT能谱成像及其组学模型，预测成纤维细胞活化蛋白(FAP)在胰腺导管腺癌(PDAC)中的表达。方法 回顾性分析2021年8月至2022年10月175例PDAC患者资料。将入组患者按7:3的比例随机分为训练集(n=122)和验证集(n=53)，根据FAP的表达情况对患者进行分组，分为低表达组和高表达组。logistic回归分析临床协变量；组内相关系数(ICC)和线性相关性检验，建立LASSO回归K折交叉验证筛选最优特征，支持向量机(SVM)构建影像组学标签，Wilcoxon检验差异性；利用logistic回归构建出一个可视化的列线图模型，ROC评估区分度，校准曲线评估准确度，决策曲线评估临床收益。结果 训练集低表达组(n=76)，高表达组(n=46)，验证集低表达组(n=30)，高表达组(n=23)，训练集与验证集各项指标比较，差异无统计学意义(P>0.05)，资料具有可比性。FAP低表达的危险因素有低分化淋巴血管间隙浸润(LVSI)、胰管切断和扩张、胆总管切断和扩张、血管浸润，保护因素有胰头。筛选出影像组学标签13个特征(ICC>0.750)，在放疗抵抗组和放疗敏感组中差异性显著(P<0.05)。列线图模型(AUC: 0.828, 95%CI: 0.762~0.869)敏感度为71.09%，特异度为71.52%，准确度高达72.03%。校准曲线分析，列线图模型的拟合效果显著。模型净收益远高于影像学和临床特征。结论 提取了13个较优特征，CT影像组学联合临床协变量构建的列线图模型成功预测了肿瘤免疫微环境，可用于预测预后和指导靶向治疗。

【关键词】CT能谱成像；影像组学；胰腺导管腺癌；成纤维细胞活化蛋白
【中图分类号】R576
【文献标识码】A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.05.035

Prediction of Tumor Fibroblast Activation Protein Expression in the Stroma of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma by CT Spectroscopy and Its Omics

Li Chao^{1,*}, DENG Ting², YANG Jie¹.
1.Department of Radiology, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan Province, China
2.Department of Neurosurgery, West China Guang'an Hospital, Sichuan University, Guang'an 638000, Sichuan Province, China

ABSTRACT
Objective To establish and validate CT spectroscopy and its omics model to predict the expression of fibroblast activating protein (FAP) in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods** The data of 175 patients with PDAC from August 2021 to October 2022 were retrospectively analyzed. The enrolled patients were randomly divided into the training set (n=122) and the test set (n=53) according to the ratio of 7:3. According to the expression of FAP, the patients were divided into low expression group and high expression group. Logistic regression analysis of clinical covariates; Intra-group correlation coefficient (ICC) and linear correlation test, LASSO regression K-fold cross-validation was established to screen the best features, support vector machine (SVM) was constructed to construct the image omics labels, and Wilcoxon was used to test the differences. Logistic regression was used to construct a visual nomogram model. ROC evaluated the differentiation, calibration curve evaluated the accuracy, and decision curve evaluated the clinical benefit. **Results** Training set low expression group (n=76), high expression group (n=46), verification set low expression group (n=30), high expression group (n=23), there was no significant difference between the training set and the verification set (P>0.05), and the data were comparable. Risk factors for low expression of FAP were low differentiation, lymphovascular space infiltration (LVSI), pancreatic duct amputation and dilation, choledochotomy and dilation, vascular invasion, the protective factor was pancreatic head. Thirteen features of imaging omics tags were selected (ICC > 0.750), and there was a significant difference between radiotherapy resistance group and radiotherapy sensitive group (P<0.05). The nomogram model (AUC: 0.828, 95%CI: 0.762~0.869), a sensitivity of 71.09%, a specificity of 71.52%, and an accuracy of 72.03%. Calibration curve analysis shows that the fitting effect of the nomogram model is remarkable. Model net benefits were much higher than imaging and clinical features. **Conclusion** Thirteen optimal features were extracted, and the nomogram model constructed by CT imaging combined with clinical covariates successfully predicted the tumor immune microenvironment, which could be used to predict prognosis and guide targeted therapy.
Keywords: Spectral CT Imaging; Radiomics; Pancreatic Ductal Adenocarcinoma; Fibroblast Activation Protein

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是最具侵袭性和致死率的恶性肿瘤之一^[1]。近年来，PDAC的主要治疗方法有手术、化疗和放疗^[2]。然而，5年生存率仍然很低，约为10%^[3]。预后有望通过特异性靶向治疗得到改善^[2]。肿瘤微环境的评估作为一种潜在的肿瘤治疗方法已经引起了学者的兴趣^[4-5]。PDAC微环境的特点是原发肿瘤周围有丰富的间质^[6]。PDAC基质具有高度异质性，由细胞和非细胞成分组成，如癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)、胰腺星状细胞、免疫细胞、血管、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和可溶性蛋白。成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种丝氨酸蛋白酶，具有脯氨酸二肽酶和内肽酶活性^[7]，在90%以上的恶性上皮肿瘤中高度表达。FAP通过参与血管生成、抗肿瘤免疫反应调控、ECM的合成、沉积、重塑等，在恶性肿瘤细胞在肿瘤微环境中的侵袭转移中发挥重要作用。

目前FAP的评估主要依靠术后病理检查^[8-9]。超声内镜引导下细针穿刺(endoscopic ultrasound fine needle puncture, EUS-FNA)被认为对胰腺病变FAP的术前评估非常敏感，但EUS-FNA是一种侵入性诊断工具、价格昂贵、耗时长、并发症风险相当大^[10]。此外，尽管术前可使用正电子发射计算机扫描(positron emission tomograph, PET)和单光子发射计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT)探针检测FAP^[11-12]，但其在癌症患者，特别是胰腺癌患者中的应用数据仍然有限。因此，仍然需要一种非侵入性的FAP表达评估方法。放射组学可以将数字加密的医学图像转换为与肿瘤病理生理相关的可挖掘的高维数据^[13]，作为表征肿瘤表型和指导临床决策的一种有前途的方法而受到关注^[14]。因此，本研究基于CT的放射组学模型可以帮助预测PDAC患者的FAP表达。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2021年8月至2022年10月于我院收治的PDAC患者资料，随机抽样

【第一作者】李超，男，技师，主要研究方向：能谱CT的应用。E-mail: lichao552@163cn.com.cn
【通讯作者】李超

(比例7:3)分为训练集和验证集,根据FAP的表达情况对患者进行分组,分为低表达组和高表达组。

纳入标准:积极配合且意识清醒;病理证实的PDAC患者;在手术前一周内进行了CT增强检查的患者;具有完整的手术病理标本及病历资料。排除标准:术前接受过任何类型的治疗;未接受免疫组织化学FAP染色;胰腺病变不能在CT上显示;假体或支架植入者;凝血障碍或肝肾功能严重不全者。

经纳排后共175例PDAC患者为研究对象。病理证实,训练集(122例)中低表达组76例,高表达组46例,验证集(53例)中低表达组30例,高表达组23例,资料具有可比性,本项目通过伦理委员会批准。

1.2 术前CT扫描设备及参数 扫描设备:高端CT GErevolution 256排512层CT,采用胰腺特异性方案进行多相CT扫描。

扫描参数:管电压120 kV、管电流150 mA;瞄直器,160×0.5 mm;矩阵350×350;龙门转动时间,0.5 s。首先进行非增强CT扫描,然后进行动态增强CT扫描。扫描延迟时间根据测试丸确定。造影剂(90-95 mL,355 mg I/mL碘丙胺);用动力注射器(Medrad Mark V plus, Bayer, 勒沃库森,德国)经前臂静脉注射优维显370,速度为5.5 mL/s,然后注射98 mL生理盐水冲洗管。对比剂注射后分别在动脉期(20-25 s)、门静脉期(60-70 s)和延迟期(110-130 s)行CT增强扫描。扫描层厚/间隔分别为0.8/1.0 mm。扫描范围从横膈膜到骨盆。

1.3 病理图像分析 病理图像通过扫描仪(NanoZoomer S60, Hamamatsu Co., Hamamatsu, Japan)。人工划定肿瘤边界,然后使用可定制的数字显微镜分析平台(Visiopharm, Hørsholm, Denmark)量化肿瘤中的FAP。两名病理学家检查结果,最终结果

共识决定。

1.4 放射组学的工作流程 包括图像分割、特征提取、特征约简和选择。共有1409个放射学特征被用来表征肿瘤FAP的表达。使用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)选择放射学特征。通过获得类内相关系数(Intra interclass correlation coefficients, ICC)来评估观察者之间和观察者内部的可靠性。选择ICCs>0.750进行后续研究。

1.5 统计学分析 利用SPSS 22.0统计软件进行数据统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较行t检验,多组间比较行F检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较行 χ^2 检验;logistic回归分析临床协变量;ICC检验CT图像特征提取一致性;R软件(版本3.4.3)glmnet程序包进行LASSO筛选影像组学特征,以支持向量机(support vector machine, SVM)构建最优特征模型;构建可视化的列线图模型;R软件rms程序包Bootstrap自抽样验证,受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线下面积(area under curve, AUC)评估区分度;校准曲线检验评估准确度;决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评估临床收益。检验水准=0.05。

2 结果

2.1 低表达组和高表达组的基线特征比较 训练集共8个影响因素,分别为手术方式、分化等级、十二指肠侵犯、淋巴血管间隙浸润(lymphovascular space invasion, LVSI)、肿瘤位置、胰管截断和扩张、总胆管截断和扩张、血管浸润比较,有统计学意义($P<0.05$),而验证集除十二指肠浸润($P>0.05$)外,其余指标比较,有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 患者基线特征比较

项目	训练集		验证集		t/ χ^2 值	P值	t/ χ^2 值	P值
	低表达组(n=76)	高表达组(n=46)	低表达组(n=30)	高表达组(n=23)				
临床特征								
性别[例(%)]					1.162	0.281	1.684	0.194
男	55(72.37)	29(63.04)	17(56.67)	17(73.91)				
女	21(27.63)	17(36.96)	13(43.33)	6(26.09)				
年龄(岁)	60.45±9.52	60.85±9.18	62.59±8.56	62.75±8.29	0.228	0.820	0.068	0.946
体质指数(kg/m ²)	22.84±2.36	22.85±2.31	23.83±2.86	22.79±2.51	0.023	0.982	1.382	0.173
手术方式[例(%)]					4.752	0.029	4.709	0.030
胰十二指肠切除术	53(69.74)	23(50.00)	23(76.67)	11(47.83)				
远端胰腺切除术	23(30.26)	23(50.00)	7(23.33)	12(52.17)				
病理特征								
T分期[例(%)]					0.593	0.743	2.364	0.307
T1	3(3.95)	3(6.52)	2(6.67)	3(13.04)				
T2	36(47.37)	23(50.00)	18(60.00)	9(39.13)				
T3-4	37(48.68)	20(43.48)	10(33.33)	11(47.83)				
N分期[例(%)]					0.004	0.949	0.065	0.799
N0	26(34.21)	16(34.78)	12(40.00)	10(43.48)				
N1-2	50(65.79)	30(65.22)	18(60.00)	13(56.52)				
分化等级[例(%)]					6.575	0.010	5.051	0.025
高分化	51(67.11)	20(43.78)	21(70.00)	9(39.13)				
低分化	25(32.89)	26(56.52)	9(30.00)	14(60.87)				
十二指肠侵犯[例(%)]					5.723	0.017	2.850	0.091
阴性	36(47.37)	32(69.57)	20(66.67)	10(43.48)				
阳性	40(52.63)	14(30.43)	10(33.33)	13(56.52)				
胆汁浸润[例(%)]					0.749	0.387	0.669	0.413
阴性	47(61.84)	32(69.57)	19(63.33)	17(73.91)				
阳性	29(38.16)	14(30.43)	11(36.67)	6(26.09)				
LVSI[例(%)]					6.573	0.010	5.668	0.017
阴性	42(55.26)	36(78.26)	17(56.67)	20(86.96)				
阳性	34(44.74)	10(21.74)	13(43.33)	3(13.04)				
围神经浸润[例(%)]					0.298	0.585	0.131	0.717
阴性	9(11.84)	4(8.70)	2(6.67)	1(4.35)				
阳性	67(88.16)	42(91.30)	28(93.33)	22(95.65)				
成像特征								
肿瘤大小(cm)	3.31±1.85	3.33±1.25	3.06±0.87	2.97±0.86	0.065	0.948	0.375	0.709
肿瘤位置[例(%)]					6.218	0.013	5.998	0.014
胰头	21(27.63)	23(50.00)	5(16.67)	11(47.83)				
胰体和胰尾	55(72.37)	23(50.00)	25(83.33)	12(52.17)				
胰腺炎	14(18.42)	8(17.39)	5(16.67)	6(26.09)	0.021	0.886	0.702	0.402
胰管截断和扩张[例(%)]	26(34.21)	28(60.87)	4(13.33)	13(56.52)	8.255	0.004	11.146	0.001
总胆管截断								
和扩张[例(%)]	36(47.37)	33(71.74)	17(56.67)	19(82.61)	6.927	0.008	4.021	0.045
胰腺萎缩[例(%)]	46(60.53)	23(50.00)	16(53.33)	17(73.91)	1.292	0.256	2.347	0.126
轮廓异常[例(%)]	55(72.37)	32(69.57)	16(53.33)	16(69.57)	0.110	0.740	1.434	0.231

囊肿[例(%)]	31(40.79)	21(45.65)	0.277	0.599	16(53.33)	16(69.57)	1.434	0.231
血管浸润[例(%)]	26(34.21)	25(54.35)	4.776	0.029	20(66.67)	8(34.78)	5.311	0.021
可切除性[例(%)]			3.292	0.193			0.935	0.627
可切除	51(67.11)	37(80.43)			20(66.67)	17(73.91)		
边缘可切除	15(19.74)	7(15.22)			9(30.00)	6(26.09)		
局部晚期	10(13.16)	2(4.35)			1(3.33)	0(0.00)		

表2 PDAC患者FAP表达水平的独立因素分析

项目	单因素			多因素			
	OR	95% CI	P	β值	OR	95% CI	P
手术方式	0.646	0.251~1.303	0.076	-0.168	0.845	0.741~1.234	0.066
低分化	1.352	1.025~1.536	0.041	0.259	1.295	1.107~1.541	0.035
十二指肠浸润	1.156	1.023~2.844	0.029				
LVI	2.158	1.231~3.267	0.031	0.310	1.364	1.212~3.649	0.015
肿瘤位置(胰头)	0.147	0.088~0.232	0.004	-1.677	0.187	0.138~0.263	0.002
胰管截断和扩张	3.164	2.264~4.021	0.030	1.116	3.054	2.158~3.649	0.008
胆总管截断和扩张	2.512	1.559~3.157	0.027	0.783	2.187	1.269~3.015	0.017
血管浸润	3.249	2.264~3.988	0.005	1.258	3.520	2.034~4.127	0.003

2.2 PDAC患者FAP表达水平的独立因素 将训练集8个具有统计学意义的指标纳入logistic回归，最终确定分化等级为低分化、LVI、胰管切断和扩张、胆总管切断和扩张、血管浸润是PDAC患者FAP低表达的危险因素；肿瘤位置发生在胰头是PDAC患者FAP低表达的保护因素，见表2。

2.3 基于LASSO筛选CT特征及一致性检验 从CT扫描中提取了1409个放射组学特征。其中，与FAP表达显著相关的79个特征被保留用于随后的LASSO分析。LASSO回归模型筛选出13个非零系数的关键特征(图1)，选择优化后的特征构建最终模型。最后，选择13个影像组学特征构建预测模型，表4为选定的影像组学特征。

2.4 预测模型构建及评估 训练集通过构建临床模型、影像组学模型和列线图模型(临床模型联合影像组学模型)评估模型性能，如图4。在列线图模型中，在Nomo-score评分中，Radiomics score占据了相当大的比重，表明CT影像组在评估PDAC患者中

FAP表达起主要作用。

模型的判别性能如表5所示。在训练集和验证集中，3个模型的AUC值均在0.7-0.9之间，模型的准确性较高。在训练集中，列线图模型(AUC: 0.828, 95%CI: 0.762~0.869)的敏感度为71.09%，特异度为71.52%，准确度高达72.03%，均高于另外2种模型。在验证集中，模型3敏感度为74.45%，特异度为74.86%，准确度高达74.06%。在评估训练集和验证集时，列线图模型具有更好的判别性能，能够更好的预测FAP在PDAC患者中的表达，如图3。经过校准曲线分析，列线图模型的拟合效果显著，其预测性能良好。

2.5 预测模型的临床决策曲线分析 临床特征的净收益低于仅影像组学特征和预测模型，在当前研究中使用预测模型来评估FAP在PDAC患者中的表达比仅影像组学特征或仅临床特征增加了更多的益处，见图4，该列线图模型具有较高临床决策价值。

表3 CT影像组学最优特征的组间一致性检验

特征名称	ICC(95% CI)
wavelet-HLH.firstorder.Minimum	0.785(0.642~0.819)
wavelet-HHH.glcmm.ClusterShade	0.878(0.819~0.907)
wavelet-HLH.glszm.SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	0.722(0.638~0.781)
wavelet-LHH.glszm.SmallAreaEmphasis	0.736(0.692~0.751)
wavelet-LHH.glszm.HighGrayLevelZoneEmphasis	0.760(0.742~0.789)
wavelet-LLL.firstorder.Skewness	0.782(0.755~0.836)
wavelet-HHH.firstorder.Median	0.833(0.806~0.964)
wavelet-HLL.glcmm.ClusterShade	0.945(0.883~0.968)
wavelet-HHH.firstorder.Maximum	0.825(0.802~0.875)
wavelet-LHH.glcmm.MCC	0.844(0.810~0.878)
wavelet-HLL.glszm.ZonePercentage	0.791(0.659~0.852)
wavelet-LHH.firstorder.Median	0.923(0.847~0.958)
wavelet-HLL.glszm.SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	0.791(0.774~0.809)

表4 训练集和验证集中三种模型的诊断能力

模型	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)	准确度(%)
训练集(n=122)				
临床模型	0.781(0.633~0.856)	65.95	67.13	66.28
影像组学模型	0.820(0.652~0.847)	69.36	68.54	66.49
列线图模型	0.828(0.762~0.869)	71.09	71.52	72.03
验证集(n=53)				
临床模型	0.790(0.692~0.816)	64.16	63.75	64.59
影像组学模型	0.821(0.748~0.852)	72.59	71.92	72.84
列线图模型	0.861(0.763~0.891)	74.45	74.86	74.06

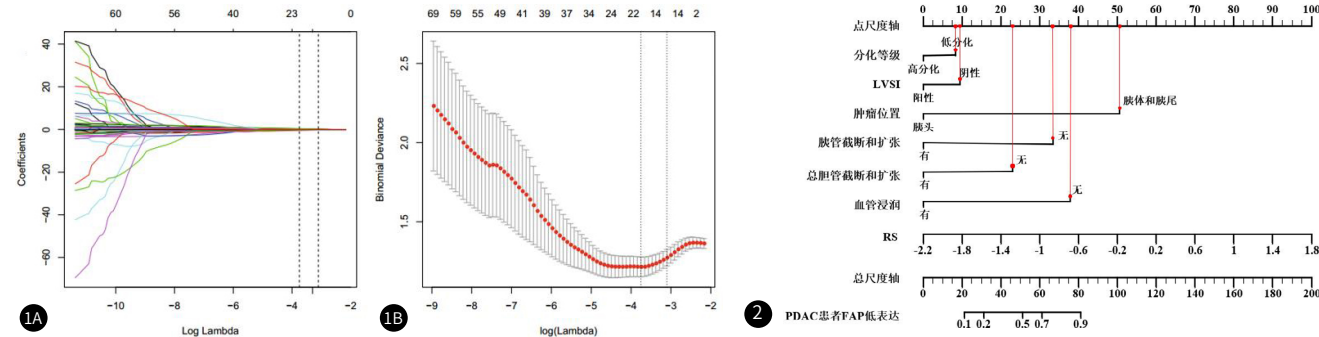


图1A-图1B 使用LASSO回归算法筛选影像组学特征。1A: LASSO回归模型的特征系数收敛剖面图；1B: LASSO回归的K折交叉验证法进行变量筛选参数λ最优值。
图2 临床数据和Radiomics score的列线图。

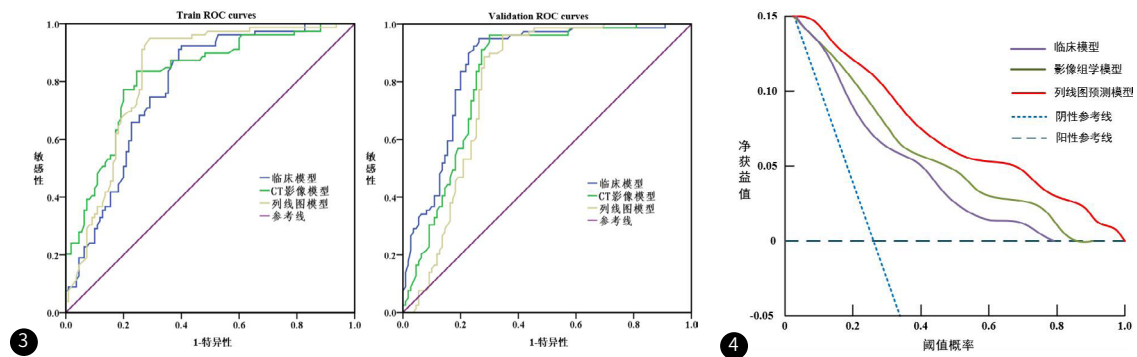


图3 训练集和验证集中3种模型的ROC曲线。图4 列线图模型的DCA曲线。

3 讨论

PDAC占胰腺肿瘤的90%以上,仍然是一种以预后不良为特征的可怕疾病^[15]。目前的护理治疗标准,包括手术、化疗和放疗,仍然不是完全有效的治疗策略,因为PDAC已被证明对这些方式具有高度耐药性,此外,虽然手术切除有可能在早期提供治愈性治疗,但近80%的接受手术的患者有疾病复发,PDAC通常在晚期出现,因为症状是非特异性的^[16]。近年来,免疫治疗和靶向治疗领域的进步使癌症治疗范式的转变^[17]。这些对免疫系统和癌细胞之间错综复杂的相互作用的新发现开辟了新的治疗途径。FAP由于其独特的双酶活性、选择性表达以及在肿瘤微环境形成中的重要作用,已成为一个具有广阔前景的治疗靶点,FAP靶向治疗可以克服免疫肿瘤反应的基质屏障^[18]。FAP抑制剂衍生物可与 β 或 α 的放射性同位素整合照射肿瘤细胞,使患者受益。同时,FAP的表达与患者存活显著相关。FAP低表达患者的生存期明显长于FAP高表达患者^[19]。

本研究概述了FAP表达与PDAC患者的生存、临床和病理特征之间的关系。这些研究都表明,低FAP表达预示着更好的生存率。研究显示,FAP的表达与PDAC患者的年龄、肿瘤大小、纤维化灶和神经周围浸润显著相关^[20]。同时,研究者发现FAP表达与PDAC的组织学分化呈正相关^[21]。这些研究之间的差异可归因于患者数量、组成比例和种族的差异。近年来,利用PET和SPECT探针检测FAP的表达引起了人们的兴趣。多项研究报道,基于FAP特异性酶抑制剂的放射性示踪剂在肿瘤中摄取高,而在正常组织中摄取极低。然而,这些研究没有量化FAP的表达,也没有探讨FAP表达与影像学数据之间的关系。本研究使用术后标本量化FAP表达,发现影像学特征与FAP表达无显著关联。本研究提取了175例PDAC患者的CT影像组学特征。经过筛选,共纳入13个较优特征,这使影像组学标签不仅具有更强的微环境灌注评估能力,也解决了既往研究中影像学只侧重于使用瘤周区域的问题,更有力地诠释了影像组学的意义^[22-23]。而经算子滤波后的纳入特征多于原始图像,滤波后纹理特征反映了图像灰度,能表现病灶的细微变化。此外,本研究开发并验证了包含CT特征和临床协变量的列线图模型,将分化等级、LVSI、肿瘤位置、胰管截断和扩张、总胆管截断和扩张、血管浸润作为模型的输入层纳入,为预测FAP表达的术前状态提供了一种更精确的联合方法。经验证,模型的区分度较好,准确性较高,可作为帮助临床医生预测PDAC患者中FAP表达情况的决策工具。

本研究尚存在一定的局限性,由于研究的回顾性且纳入的样本数据来自单一中心,虽对每个患者的扫描进行归一化处理并进行随机分组,但异质性仍可能存在于中心内部,增加了选择偏倚的风险。未来还需要扩大样本量进行多中心的前瞻性研究,加强模型外推性,进一步研究影像组学特征和PDAC微环境、FAP表达之间的潜在机制,提升研究结果的深度和广度。

综合上述,分化等级、LVSI、肿瘤位置、胰管截断和扩张、总胆管截断和扩张、血管浸润是FAP表达的临床特征,CT影像组学联合临床协变量构建的列线图模型成功预测了肿瘤免疫微环境,可用于预测预后和指导靶向治疗。

参考文献

- [1]李玉梅.胰腺导管腺癌中LMTK3、caspase 3、caspase 7的临床表达意义[J].罕少疾病杂志,2023,30(6):48-50.
- [2]王忠慧.MRI动态增强扫描鉴别PDAC与非强化PNET的价值[J].罕少疾病杂志,2022,29(11):62-63.
- [3]Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2020, 395(10242):2008-2020.
- [4]Sherman MH, Beatty GL. Tumor microenvironment in pancreatic cancer pathogenesis and therapeutic resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2023, 18:123-148.
- [5]Ho WJ, Jaffee EM, Zheng L. The tumour microenvironment in pancreatic cancer-clinical challenges and opportunities[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(9):527-540.
- [6]Huang X, Ding L, Liu X, et al. Regulation of tumor microenvironment for pancreatic cancer therapy[J]. Biomaterials, 2021, 270:120680.
- [7]Cheng CS, Yang PW, Sun Y, et al. Fibroblast activation protein-based therapeutics in pancreatic cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:969731.
- [8]Castle AR, Kang SG, Eskandari-Sedighi G, et al. Beta-endoproteolysis of the cellular prion protein by dipeptidyl peptidase-4 and fibroblast activation protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(1):e2209815120.
- [9]Kaneda-Nakashima K, Shirakami Y, Kadonaga Y, et al. Fibroblast activation protein inhibitor therapeutics: preclinical considerations[J]. PET Clin, 2023, 18(3):397-408.
- [10]Mangiavillano B, Crinò SF, Facciorusso A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy with or without macroscopic on-site evaluation: a randomized controlled noninferiority trial[J]. Endoscopy, 2023, 55(2):129-137.
- [11]Dong Y, Zhou H, Alhaskawi A, et al. The superiority of fibroblast activation protein inhibitor (FAPi) PET/CT versus FDG PET/CT in the diagnosis of various malignancies[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(4):1193.
- [12]Xu J, Li S, Xu S, et al. Screening and preclinical evaluation of novel radiolabeled anti-fibroblast activation protein- α recombinant antibodies[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2023, 38(10):726-737.
- [13]Fusco R, Granata V, Grazzini G, et al. Radiomics in medical imaging: pitfalls and challenges in clinical management[J]. Jpn J Radiol, 2022, 40(9):919-929.
- [14]Yao L, Zhang Z, Keles E, et al. A review of deep learning and radiomics approaches for pancreatic cancer diagnosis from medical imaging[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2023, 39(5):436-447.
- [15]Dhillon J, Betancourt M. Pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Monogr Clin Cytol, 2020, 26:74-91.
- [16]Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, et al. Pancreatic cancer: pathogenesis, screening, diagnosis, and treatment[J]. Gastroenterology, 2022, 163(2):386-402.
- [17]Pereira SP, Oldfield L, Ney A, et al. Early detection of pancreatic cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(7):698-710.
- [18]Brennen WN, J Thorek DL, Jiang W, et al. Overcoming stromal barriers to immuno-oncological responses via fibroblast activation protein-targeted therapy[J]. Immunotherapy, 2021, 13(2):155-175.
- [19]Steele NG, Biffi G, Kemp SB, et al. Inhibition of hedgehog signaling alters fibroblast composition in pancreatic cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(7):2023-2037.
- [20]Cheng CS, Yang PW, Sun Y, et al. Fibroblast activation protein-based therapeutics in pancreatic cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12:969731.
- [21]Kawase T, Yasui Y, Nishina S, et al. Fibroblast activation protein- α -expressing fibroblasts promote the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15:109.
- [22]Chen L, Yu L, Li X, et al. Value of CT radiomics and clinical features in predicting bone metastases in patients with NSCLC[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022:7642511.
- [23]Zheng X, Shao J, Zhou L, et al. A comprehensive nomogram combining ct imaging with clinical features for prediction of lymph node metastasis in stage I-IIIB non-small cell lung cancer[J]. Ther Innov Regul Sci, 2022, 56(1):155-167.

(收稿日期:2024-02-01)

(校对编辑:翁佳鸿)