

• 头颈部影像学 •

肿瘤全域 ADC 直方图预测舌鳞状细胞癌 PD-L1 表达的研究

罗舒艳, 胡子洋, 孙国文, 高娜, 林梓桐

【摘要】 目的:探讨核磁共振成像 DWI 序列表观扩散系数(ADC)的直方图参数对舌癌原发灶中肿瘤细胞 PD-L1 表达高低的鉴别效能。**方法:**回顾性分析 23 例术前行 MRI 检查并经组织病理证实为舌鳞状细胞癌(TSCC)的患者资料。将扩散敏感系数(b 值)为 1000 s/mm^2 的 DWI 序列图像生成的 ADC 图像导入至 3D Slicer 软件中,勾画肿瘤全层的病灶边界,生成 3D 感兴趣区(ROI),经软件的 Radiomics 模块提取 ADC 直方图参数,包括能量 $\text{ADC}_{\text{Energy}}$ 、总能量 $\text{ADC}_{\text{Total Energy}}$ 、熵 $\text{ADC}_{\text{Entropy}}$ 、最小值 ADC_{Min} 、最大值 ADC_{Max} 、第十百分位数 $\text{ADC}_{10\text{th}}$ 、第九十百分位 $\text{ADC}_{90\text{th}}$ 、最大值 Max 、均值 ADC_{Mean} 、中值 $\text{ADC}_{\text{Median}}$ 、四分位距 $\text{ADC}_{\text{Interquartile Range}}$ 、极差 $\text{ADC}_{\text{Range}}$ 、平均绝对离差 ADC_{MAD} 、ADC 鲁棒平均绝对离差 ADC_{rMAD} 、均方根 ADC_{RMS} 、偏度 $\text{ADC}_{\text{Skewness}}$ 、峰度 $\text{ADC}_{\text{Kurtosis}}$ 、方差 $\text{ADC}_{\text{Variance}}$ 、均匀性 $\text{ADC}_{\text{Uniformity}}$ 。通过免疫组化技术对舌癌组织切片进行 PD-L1 染色,对肿瘤细胞上 PD-L1 的表达进行评分。统计学分析 PD-L1 高低表达组间的 ADC 直方图参数的差异性。**结果:**方差 $\text{ADC}_{\text{Variance}}$ 、四分位距 $\text{ADC}_{\text{Interquartile Range}}$ 、平均绝对离差 ADC_{MAD} 、鲁棒平均绝对离差 ADC_{rMAD} ,在 PD-L1 高低表达组中差异具有统计学意义($P < 0.05$)。各参数在 ROC 曲线上的 AUC 值分别为 0.754、0.762、0.754、0.762;灵敏度分别为 84.6%、69.2%、84.6%、76.9%;特异度分别为 70.0%、80.0%、70.0%、70.0%。**结论:**基于肿瘤全域的 ADC 直方图参数在鉴别 TSCC 中肿瘤细胞 PD-L1 的表达中具有良好的效能,有望成为无创预测 TSCC 中 PD-L1 表达差异的影像成像标志物。

【关键词】 舌肿瘤;磁共振成像;直方图分析**【中图分类号】** R739.86; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)06-0699-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.06.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preliminary study on prediction of PD-L1 expression in tongue squamous cell carcinoma by tumor global ADC histogram LUO Shu-yan, HU Zhi-yang, SUN Guo-wen, et al. Nanjing Stomatological Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China

【Abstract】 Objective: To explore the differential efficacy of histogram parameters of apparent diffusion coefficient (ADC) of nuclear magnetic resonance imaging DWI sequence on the expression of PD-L1 in primary lesions of tongue squamous cell carcinoma (TSCC). **Methods:** The data of 23 patients with tongue squamous cell carcinoma confirmed by histopathology and preoperative MRI were analyzed retrospectively. The ADC image generated from DWI sequence images with diffusion sensitivity coefficient (b value) of 1000 s/mm^2 is imported into 3D slicer software to outline the lesion boundary of the whole layer of the tumor and generate 3D region of interest (ROI). The ADC histogram parameters are extracted by the radiology module of the software, including $\text{ADC}_{\text{Energy}}$, $\text{ADC}_{\text{Total Energy}}$, $\text{ADC}_{\text{Entropy}}$, ADC_{Min} , ADC_{Max} , $\text{ADC}_{10\text{th}}$, $\text{ADC}_{90\text{th}}$, Max , ADC_{Mean} , $\text{ADC}_{\text{Median}}$, $\text{ADC}_{\text{Interquartile Range}}$, $\text{ADC}_{\text{Range}}$, ADC_{MAD} , ADC_{rMAD} , ADC_{RMS} , $\text{ADC}_{\text{Skewness}}$, $\text{ADC}_{\text{Kurtosis}}$, $\text{ADC}_{\text{Variance}}$, $\text{ADC}_{\text{Uniformity}}$. PD-L1 staining was performed on the tissue sections of tongue cancer by immunohistochemical technique, and the expression of PD-L1 on tumor cells was scored. The differences of ADC histogram parameters between PD-L1 high and low expression groups were statistically analyzed. **Results:** $\text{ADC}_{\text{Variance}}$, $\text{ADC}_{\text{Interquartile Range}}$, ADC_{MAD} , ADC_{rMAD} were statistically significant in PD-L1 high and low expression groups ($P < 0.05$). The AUC values of each parameter on the ROC curve are 0.754, 0.762, 0.754 and 0.762, respectively;

作者单位: 210008 南京, 南京大学医学院附属口腔医院/南京市口腔医院口腔颌面医学影像科(罗舒艳、胡子洋、林梓桐); 外科(孙国文、高娜)

作者简介: 罗舒艳(1996—), 女, 贵州贵阳人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事口腔医学的研究工作。

通讯作者: 林梓桐, E-mail: linzitong710@163.com

The sensitivity was 84.6%, 69.2%, 84.6% and 76.9%, respectively; The specificity was 70.0%, 80.0%, 70.0% and 70.0%, respectively. **Conclusion:** The ADC histogram parameters based on the whole tumor domain have high efficiency in identifying the expression of PD-L1 in tumor cells in TSCC, and are expected to become an imaging marker for noninvasive prediction of the difference of PD-L1 expression in TSCC.

【Key words】 Tongue neoplasms; Magnetic resonance imaging; Histogram analysis

口腔癌是全球第八大常见癌症,舌癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)作为最常见的口腔癌,在世界范围内其发病率保持着逐年上升的趋势^[1]。晚期舌癌的预后较差,以手术为主的综合治疗对其治疗效果有限^[2]。肿瘤细胞的存活、增殖受到肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中的免疫细胞和分子的复杂调控。近年来,程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)及其配体程序性死亡受体-配体 1(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)的免疫检查点被广泛研究,抗 PD-1/PD-L1 抗体也被批准用于多种晚期恶性肿瘤,但并非所有患者都能产生良好应答^[3],对生物标志物的检测有利于评估应用免疫检查点抑制剂的疗效,提高效率并降低成本^[4]。研究表明 PD-L1 的表达已成为评估抗 PD-1/PD-L1 免疫抑制剂疗效预测的可靠生物标志物,但其取样方法通常是有创的^[5]。扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)作为一种功能性磁共振成像技术,可非侵入性地检测人体组织内的水分子布朗运动,其表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)可用于衡量肿瘤组织内各向弥散的差异,反应病变的组织学特征^[6]。通过完整勾勒肿瘤边界获得的肿瘤全域 ADC 图,提取的一阶直方图特征可反应肿瘤的异质性。因此本研究旨在探究 TSCC 患者 ADC 直方图特征与 PD-L1 表达的关系,为无创检测 PD-L1 的表达、改善舌癌患者的预后生存提供新思路。

材料与方法

1. 研究对象

搜集经组织病理学证实为 TSCC 的 23 例患者的病例资料,23 例患者中男 13 例,女 10 例,年龄 26~85 岁,平均年龄(55.83±11.79)岁。纳入标准:①初诊患者手术治疗前未进行其它治疗者;②肿瘤原发于舌体;③患者无 MRI 检查禁忌症,能配合完成 MRI 检查且口腔内无假牙伪影;④患者 MRI 检查后 1 周内进行手术治疗;⑤患者基本资料完整。排除标准:①既往有其他部位恶性肿瘤史;②口腔内有金属义齿或牙内充填材料影响感兴趣区勾画者;③病灶长径<1.0 cm 者;④因图像质量不佳影响感兴趣区勾画者。本研究得到南京市口腔医院伦理委员会批准(JX-2020-N)。

2. MRI 检查方法

MRI 检查采用 Philips-R2SH7A5 扫描仪,所有患者取仰卧位,应用头颈部专用多通道线圈,进行常规横断面、冠状面及矢状面的平扫。扫描参数: T₁WI 序列, TR 360 ms, TE 12 ms, 层厚 5 mm, 平均激励次数为 1; T₂WI 脂肪抑制序列, TR 2500 ms, TE 60 ms, 层厚 5 mm, 平均激励次数为 1; DWI 序列, TR 3544 ms, TE 71 ms, 层厚 5 mm, 平均激励次数 1, 扩散敏感系数(b 值)取 0、1000 s/mm²。

3. 图像处理

将所有患者的 DWI 序列原始图像运用 $ADC = -\ln(S(b_i)/S_0)/b_i$ 公式^[7]在 Linux 系统上生成扩散敏感系数(b 值)为 1000 s/mm² 的 ADC 序列图像,将 ADC 图像以 Dicom 文件格式上传至 3D Slicer 软件中(该软件是用于医学图像分析和可视化的开源软件, <http://www.slicer.org/>)。由两名影像科研究生在对病理结果未知的情况下进行感兴趣区(region of interest, ROI)勾画,勾画时参照 T₂WI 脂肪抑制序列避开明显的囊变、液化及坏死区域,沿病灶边界勾画肿瘤所在层面的 ROI 并累加成一个 3D-ROI,以 NiFTI 文件格式存储(图 1)。当两名观察者意见差异较大时,与 1 名影像科副主任医师进行商讨决定。

4. 直方图特征提取

使用软件自带的 Radiomics 模块选取“firstorder”选项对所形成的 3D-ROI 进行一阶直方图特征的提取,18 个参数包括能量(energy)、总能量(total energy)、熵(entropy)、最小值(minimum)、最大值(maximum)、第十百分位数(10th percentile)、第九十分位(90th percentile)、最大值(maximum)、均值(mean)、中值(mmedian)、四分位距(interquartile range)、极差(range)、平均绝对离差(mean absolute deviation, MAD)、鲁棒平均绝对离差(robust mean absolute deviation, rMAD)、均方根(root mean squared, RMS)、偏度(skewness)、峰度(kurtosis)、方差(variance)、均匀性(uniformity)。

5. 免疫组化染色及结果判定标准

将包埋的肿瘤组织蜡块进行厚度为 3 μm 的连续切片,恒温烘烤后二甲苯、梯度酒精脱蜡至水,高压锅内煮沸进行抗原修复,滴加稀释浓度后的 PD-L1 一抗

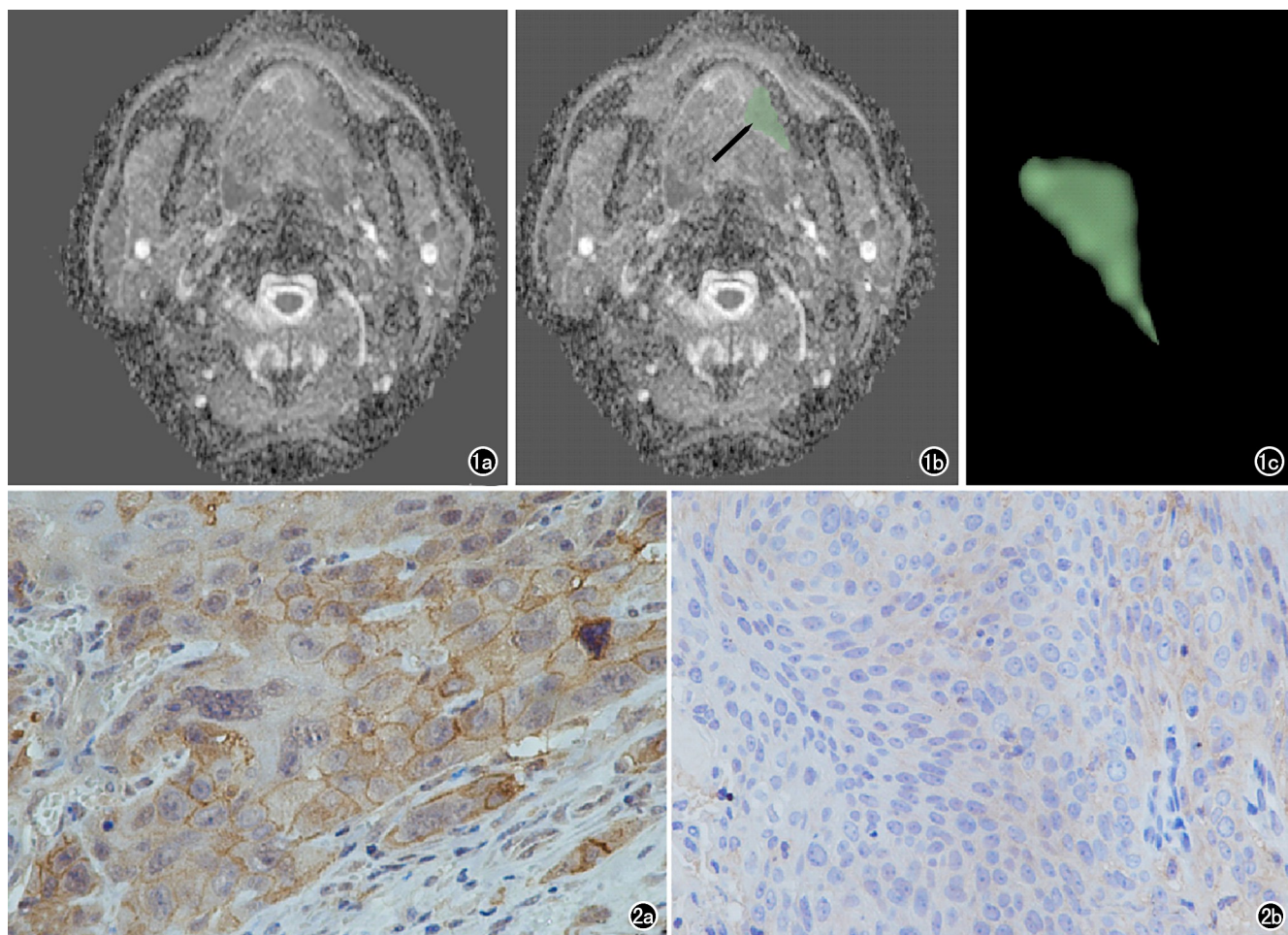


图1 舌癌原发灶 ROI 勾画示意图。a) 扩散敏感系数(b 值)为 1000s/mm^2 的舌癌原发灶 ADC 序列图像; b) 沿病灶边界逐层勾画 ROI(箭); c) 生成的肿瘤全域 3D-ROI。图2 舌癌原发灶 PD-L1 免疫组织化学染色。a) 肿瘤细胞 PD-L1 高表达; b) 肿瘤细胞 PD-L1 低表达。

后, 4°C 冰箱过夜, 次日复温 PBS 荡洗后, 滴加生物素化的二抗。DAB 试剂显色, 在显微镜下观察合适的显色时间, 后苏木素复染, 2% 碳酸氢钠促蓝液促蓝, 梯度酒精脱水后树脂封片, 晾干后在显微镜下进行观察。所有切片均使用数字化切片扫描仪(3DHISTECH)进行扫描阅片, 运用扫描仪配套软件 CaseViewer 进行半定量评分, 在 400 倍放大倍数下, 对每张切片选取 5 个不重复的视野进行肿瘤细胞平均阳性细胞率和染色强度的评估。平均细胞阳性率评分: 阳性细胞率 $<10\%$ 记为 0 分, 阳性细胞率 $10\% \sim 25\%$ 记为 1 分, $25\% \sim 50\%$ 记为 2 分, $50\% \sim 75\%$ 记为 3 分, 75% 以上记为 4 分。染色强度评分: 不着色记为 0 分, 浅黄色记为 1 分, 棕黄色记为 2 分, 棕褐色记为 3 分。将平均阳性细胞率的评分和染色强度的评分相乘作为总得分。PD-L1 在 TSCC 肿瘤细胞及癌巢周围浸润的淋巴细胞上表达, 表现为细胞膜上的棕黄色物质沉积。本研究中对肿瘤细胞 PD-L1 阳性表达率进行计算, 并对染色强度进行评分, 统计二者乘积的中位数作为 PD-L1 高表

达和低表达的截断值。

6. 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 不符合正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。使用 Youden 指数和 ROC 曲线评价具有统计学意义的参数的鉴别效能, 曲线下面积(area under the curve, AUC)范围通常在 $[0, 1]$ 内, AUC 值越接近 1 表明鉴别效能越好^[8]。

结 果

1. 免疫组化染色结果

23 例 TSCC 样本中 13 例肿瘤细胞 PD-L1 高表达, 10 例肿瘤细胞 PD-L1 低表达(图 2)。

2. 组间 ADC 直方图特征差异及 ROC 曲线分析

ADC 一阶直方图特征中具有组间统计学意义的

表 1 PD-L1 高表达组和低表达组的 ADC 直方图特征比较

特征参数	PD-L1 高表达组	PD-L1 低表达组	t/Z	P
第十百分位数	0.870±0.223	0.912±0.118	−0.548	0.589
第九百分位数	1.660±0.231	1.512±0.097	2.089	0.052
四分位距	0.387±0.097	0.307±0.049	2.380	0.027 *
最小值	0.059±0.554	0.023±0.626	0.144	0.887
最大值	2.268±0.320	2.243±0.365	0.171	0.866
均值	1.263±0.179	1.201±0.087	1.093	0.289
中值	1.269±0.182	1.189±0.072	1.439	0.169
平均绝对离差	0.249±0.068	0.192±0.034	2.621	0.017 *
极差	2.209±0.626	2.220±0.916	−0.035	0.973
鲁棒平均绝对离差	0.167±0.045	0.129±0.022	2.700	0.015 *
均方根	1.306±0.178	1.228±0.082	1.403	1.178
偏度	14.333±739.462	151.028±497.030	−0.502	0.621
方差	0.00011±0.00005	0.00006±0.00002	2.543	0.021 *
能量	1.548(0.939~2.429)	0.841(0.600~4.349)	−0.868	0.385
总能量	6.039(3.666~9.478)	3.283(2.341~16.970)	−0.868	0.385
峰度	3969.432(3076.506~4782.760)	4173.921(3335.758~5535.248)	−0.993	0.321
熵	0(0~20.805)	3.084(0~52.792)	−0.569	0.569
均匀性	1000.000(996.002~1000.000)	999.545(988.105~1000.000)	−0.569	0.569

注:特征参数值的单位为($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$), * $P<0.05$,符合正态分布的值用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的值用中位数(上四分位数~下四分位数)表示。

特征有方差 (variance)、四分位距 (interquartile range)、平均绝对偏差 (mean absolute deviation, MAD)、鲁棒平均绝对偏差 (robust mean absolute deviation, rMAD),其余特征参数差异均无统计学意义。PD-L1 高表达组的方差、四分位范围、平均绝对离差、鲁棒平均绝对离差均高于 PD-L1 低表达组($P<0.05$,表 1)。

采用 ROC 曲线(图 3)和 Youden 指数评价上述有差异的特征对 TSCC 肿瘤细胞 PD-L1 高表达组和低表达组的鉴别效能,方差、四分位距、平均绝对离差、鲁棒平均绝对离差的 AUC 值分别为 0.754、0.762、0.754、0.762;灵敏度分别为 84.6%、69.2%、84.6%、76.9%;特异度分别为 70.0%、80.0%、70.0%、70.0%;阈值分别为 0.00007、0.34405、0.20365、0.13804($\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$,表 2)。

表 2 ADC 直方图特征对 PD-L1 高表达组和低表达组的鉴别效能				
特征参数	AUC 值	阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
方差	0.754	0.00007	84.6	70.0
四分位距	0.762	0.34405	69.2	80.0
平均绝对离差	0.754	0.20365	84.6	70.0
鲁棒平均绝对离差	0.762	0.13804	76.9	70.0

讨 论

舌癌是最常见的口腔癌,其发病年龄呈逐渐年轻化的趋势^[9]。近年来,PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肿瘤治疗领域取得的进展备受瞩目。头颈癌领域 PD-1 抑制剂 nivolumab 和 pembrolizumab 单抗已被 FAD 批准用于复发或转移的患者^[10]。由于肿瘤细胞 PD-L1 的表达与免疫检查点抑制剂的疗效密切相关,

治疗前对肿瘤 PD-L1 表达的评估将有利于预测免疫检查点抑制剂的疗效。目前免疫组织化学技术是评估 PD-L1 表达的重要手段,但其取样是有创的,且容易受到取材部位的影响,不能反映肿瘤整体的 PD-L1 表达情况^[11]。扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI)作为一种功能性磁共振成像技术,其表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC)已被用于对多个实体肿瘤的治疗反应评估^[12]。通过勾勒病灶所有层面的完整边界而获得的肿瘤全域 ADC 直方图,更容易反应肿瘤内部整体的异质性,并避免了选择不同层面 ROI 所造成的偏差^[13]。

本研究通过对舌癌全域 ADC 直方图分析发现一阶直方图参数中的 4 个参数对 PD-L1 高低组别具有较好的鉴别诊断价值(方差 $\text{ADC}_{\text{Variance}}$ 、四分位距

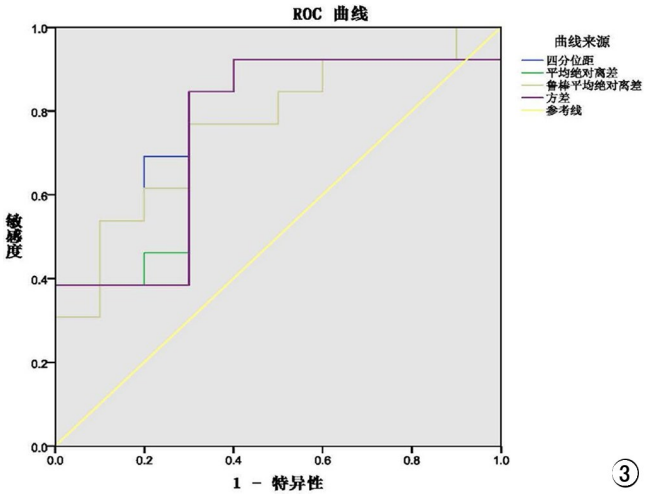


图 3 方差、四分位距、平均绝对离差、鲁棒平均绝对离差的 ROC 曲线。

ADC_{Interquartile Range}、平均绝对离差 ADC_{MAD}、鲁棒平均绝对离差 ADC_{rMAD}, AUC 值均大于 0.75)。方差描述病变内部特征值偏离平均值的离散程度,四分位距反映特征的分散情况,平均绝对离差反映病灶特征的各个体素与总体素平均数之差的绝对值均值。本研究结果显示舌癌 PD-L1 高表达组中的 ADC_{Variance}、ADC_{Interquartile Range}、ADC_{MAD}、ADC_{rMAD} 值均较 PD-L1 低表达组更高 ($P < 0.05$), 肿瘤内部显示出更高的异质性。影像学上瘤内异质性的增加可能与肿瘤缺氧和坏死的差异有关^[14]。关于头颈癌的 ADC 直方图的研究表明具有缺氧、坏死区域及灌注不良的肿瘤具有更高的 ADC 值,且这预示着较差的治疗反应^[15]。同样,肿瘤细胞上的 PD-L1 高表达与淋巴结转移、复发、死亡等更差的治疗结局相关^[16-19]。Chen^[20] 关于晚期口腔癌的研究发现在缺氧坏死的原发病灶及转移性淋巴结的肿瘤细胞周围能够观察到 PD-L1 的阳性表达。因此 PD-L1 高表达组的各项 ADC 参数值更高可能与肿瘤的缺氧、坏死有关。在诊断性实验中 AUC 值大于 0.7 被认为是诊断良好的^[21-22]。本研究中 4 个参数的 AUC 均大于 0.75,说明该方法具有良好的诊断效能,虽然目前尚不能运用于临床,但在后续研究中希望通过进一步增加研究样本量以提升本方法的有效性。目前在头颈癌中有关 ADC 直方图与 PD-L1 相关性的研究较少,Rasmussen^[23] 发现头颈癌中 ADC 平均值 (ADC_{mean}) 与 PD-L1 表达呈显著负相关 ($r = -0.246$, $P < 0.001$)。其可能的原因是肿瘤中 PD-L1 高表达组具有更强的免疫炎症性,表现为癌巢周围更多的淋巴细胞浸润,而这会导致水的弥散受限使 ADC 值降低^[24]。但本研究未观察到 ADC_{mean} 在不同组别中的差异。

本研究进行了完整的一阶直方图参数的提取,研究样本仅纳入舌癌,避免了不同肿瘤类型导致的异质性,且是少有的 ADC 直方图参数与舌癌肿瘤生物标志物的研究。但本研究样本量较小,现有研究的结果尚不能达到临床检测的要求,但是希望本研究能为临床 PD-L1 的检测提供一种新的思路和方法。

综上,基于舌癌全域的 ADC 直方图参数对于鉴别舌癌患者肿瘤细胞 PD-L1 的表达具有良好的效能,有望成为无创预测 TSCC 中 PD-L1 表达的一种新方法。

参考文献:

- [1] Ng JH, Iyer NG, Tan MH, et al. Changing epidemiology of oral squamous cell carcinoma of the tongue: A global study[J]. Head Neck, 2017, 39(2): 297-304.
- [2] Monteiro LS, Amaral JB, Vizcaino JR, et al. A clinical-pathological and survival study of oral squamous cell carcinomas from a population of the North of Portugal[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014, 19(2): e120-e126.
- [3] Davis RJ, Van Waes C, Allen CT. Overcoming barriers to effective immunotherapy: MDSCs, TAMs, and Tregs as mediators of the immunosuppressive microenvironment in head and neck cancer[J]. Oral Oncol, 2016, 58: 59-70. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.05.002.
- [4] Aguiar PN, Santoro IL, Tadokoro H, et al. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis[J]. Immunotherapy, 2016, 8(4): 479-488.
- [5] Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for clinical benefit of immune checkpoint inhibitor treatment—a review from the melanoma perspective and beyond[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1474. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01474.
- [6] 雷晓雯, 程敬亮, 冉云彩. ADC 全域直方图分析对腮腺多形性腺瘤和腺淋巴瘤的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践, 2020, 35(8): 1005-1008.
- [7] Lemaitre G, Marti R, Freixenet J, et al. Computer-aided detection and diagnosis for prostate cancer based on mono and multi-parametric MRI: A review[J]. Computers in Biology & Medicine, 2015, 60: 8-31. DOI: 10.1016/j.combiomed.2015.02.009.
- [8] Gomez W, Pereira WC, Infantis AF. Analysis of co-occurrence texture statistics as a function of gray-level quantization for classifying breast ultrasound [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2012, 31(10): 1889-1899.
- [9] 张志愿. 口腔颌面外科学 (第 7 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 324-325.
- [10] Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, et al. NCCN Guideline Insights: Head and Neck Cancers, Version 2.2017[J]. J the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2017, 15(6): 761-770.
- [11] Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation[J]. Pathology, 2021, 53(2): 141-156.
- [12] Sorace AG, Elkassem AA, Galgano SJ, et al. Imaging for response assessment in cancer clinical trials[J]. Seminars in Nuclear Medicine, 2020, 50(6): 488-504.
- [13] 周欣, 赵玉娇, 黄黎香, 等. 全容积 ADC 直方图鉴别 I 期子宫内膜癌与子宫内膜息肉的价值[J]. 放射学实践, 2021, 36(12): 1538-1542.
- [15] King AD, Chow KK, Yu KH, et al. Head and neck squamous cell carcinoma: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging for the prediction of treatment response[J]. Radiology, 2013, 266(2): 531-538.
- [16] Zhang J, Fang W, Qin T, et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma[J]. Med Oncol, 2015, 32(3): 86. DOI: 10.1007/s12032-015-0501-6. Epub 2015 Feb 22.
- [17] Wang A, Wang HY, Liu Y, et al. The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(4): 450-456.
- [18] Straub M, Drecoll E, Pfarr N, et al. CD274/PD-L1 gene amplification and PD-L1 protein expression are common events in squa-

- (收稿日期:2022-04-16 修回日期:2022-08-10)

(本刊编辑部)