

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像组学在预测肺腺癌患者 EGFR 突变中的价值

杨天红<sup>1</sup> 张胤<sup>1</sup> 李淑仪<sup>2</sup> 林泽辉<sup>3</sup> 吴湖炳<sup>1</sup> 王全师<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院 PET 中心, 广州 510515; <sup>2</sup>广州医科大学附属肿瘤医院核医学科 510000; <sup>3</sup>广州中医药大学第二临床医学院 510006

通信作者: 王全师, Email: wqslph@163.net

**【摘要】** 目的 分析并比较 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG)PET 及 CT 影像组学参数在预测肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)表达中的作用。方法 回顾性收集 2017 年 1 月至 12 月间于南方医院就诊的 114 例[男 64 例,女 50 例,年龄 35~84(平均 61)岁]肺腺癌初治患者的治疗前 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 图像及其 EGFR 表达资料。用 LIFEX 软件手动逐层勾画感兴趣体积并提取图像参数,通过最小绝对收缩和选择算子(LASSO)方法重复 200 次进行参数选择,经十倍交叉验证选择模型的最优调参参数 $\lambda$ ,再采用 logistics 逐步回归进一步筛选参数建模。针对 3 种数据集(PET 参数、CT 参数、PET+CT 参数)构建 3 种模型,分别记为  $M_{\text{PET}}$ 、 $M_{\text{CT}}$ 、 $M_{\text{PET+CT}}$ 。用受试者工作特征(ROC)曲线分析模型预测 EGFR 突变的价值,获得曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异性、准确性,采用 Delong 检验比较三者的 AUC。**结果** 114 例肺腺癌患者中,EGFR 野生型 61 例(53.51%),EGFR 突变型 53 例(46.49%)。最终从 PET、CT、PET+CT 图像参数中分别筛选出 3、3、7 个参数构成回归模型  $M_{\text{PET}}$ 、 $M_{\text{CT}}$ 、 $M_{\text{PET+CT}}$ ,三者 AUC 分别为 0.730、0.752、0.866。当三者界值分别取 0.427、0.522、0.378 时,约登指数最大,分别为 0.420、0.405、0.630,灵敏度分别为 83.0%(44/53)、58.5%(31/53)、92.5%(49/53),特异性分别为 59.0%(36/61)、82.0%(50/61)、70.5%(43/61),准确性分别为 70.2%(80/114)、71.1%(81/114)、80.7%(92/114)。 $M_{\text{PET}}$ 与  $M_{\text{CT}}$ 的 AUC 之间差异无统计学意义( $z = -0.320, P > 0.05$ ), $M_{\text{PET+CT}}$ 与  $M_{\text{PET}}$ 、 $M_{\text{CT}}$ 之间 AUC 差异均有统计学意义( $z$  值: 2.963、2.523,均  $P < 0.05$ )。**结论** PET、CT、PET+CT 影像组学均与肺腺癌 EGFR 基因表达状态相关,其中  $M_{\text{PET+CT}}$  预测效能最高。

**【关键词】** 肺肿瘤;腺癌;受体;表皮生长因子;突变;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;脱氧葡萄糖

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255

## Ability of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT radiomic features to differentiate EGFR mutation status in patients with lung adenocarcinoma

Yang Tianhong<sup>1</sup>, Zhang Yin<sup>1</sup>, Li Shuyi<sup>2</sup>, Lin Zehui<sup>3</sup>, Wu Hubing<sup>1</sup>, Wang Quanshi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of PET Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510000, China;

<sup>3</sup>The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Corresponding author: Wang Quanshi, Email: wqslph@163.net

**【Abstract】 Objective** To explore and compare the value of radiomic features based on  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG) PET and CT in distinguishing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** Pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT images and EGFR gene status of 114 patients (64 males and 50 females, aged range: 35–84 (average age: 61) years) with primary lung adenocarcinoma between January 2017 and December 2017 were retrospectively collected. The volume of interest was drawn manually slice by slice, then the features were extracted by the LIFEX software. The parameters were screened by least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) method for 200 times, and ten-fold cross-validation was used to select the best tuning parameter  $\lambda$ . Three models, namely  $M_{\text{PET}}$ ,  $M_{\text{CT}}$ ,  $M_{\text{PET+CT}}$ , were constructed by binary logistic stepwise regression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was generated and the corresponding area under the curve (AUC), sensitivity, specificity and accuracy were calculated. The AUCs of three models were compared by Delong test. **Results** Totally, 53.51% (61/114) patients were with wild type EGFR and 46.49% (53/114) patients had EGFR mutation. There were 3, 3, 7 parameters selected to form  $M_{\text{PET}}$ ,  $M_{\text{CT}}$ ,  $M_{\text{PET+CT}}$ , respectively. The AUCs for  $M_{\text{PET}}$ ,  $M_{\text{CT}}$ ,

$M_{PET+CT}$  were 0.730, 0.752 and 0.866 respectively. When the cut-off values were 0.427, 0.522, 0.378 for  $M_{PET}$ ,  $M_{CT}$  and  $M_{PET+CT}$ , the Youden index were up to the maximum as 0.420, 0.405, 0.630, with sensitivities of 83.0% (44/53), 58.5% (31/53), 92.5% (49/53), specificities of 59.0% (36/61), 82.0% (50/61), 70.5% (43/61) and accuracies of 70.2% (80/114), 71.1% (81/114), 80.7% (92/114), respectively. There was no significant difference between AUC of  $M_{PET}$  and  $M_{CT}$  ( $z = -0.320$ ,  $P > 0.05$ ). The differences of AUCs between  $M_{PET+CT}$  and  $M_{PET}$ ,  $M_{PET+CT}$  and  $M_{CT}$  were statistically significant ( $z$  values: 2.963, 2.523, both  $P < 0.05$ ). **Conclusions** PET, CT and PET+CT radiomic features are all associated with EGFR gene expression in lung adenocarcinoma.  $M_{PET+CT}$  has the highest predictive efficiency.

**【Key words】** Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Receptor, epidermal growth factor; Mutation; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose  
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255

肺癌是我国发病率及死亡率最高的癌症<sup>[1]</sup>,在所有肺癌中,最常见的是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),而在 NSCLC 中,腺癌最常见。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种具有细胞质激酶活性的跨膜蛋白,其在半数以上的 NSCLC 中表达,且多见于肺腺癌。针对 EGFR 激酶结构域的抑制剂对 EGFR 基因酪氨酸激酶区域发生突变的患者尤为有效。EGFR 基因突变除了在治疗选择中具有价值外,还可作为生存获益的预后指标<sup>[2]</sup>。因此,对 EGFR 基因表达情况的检测尤为重要。目前常用穿刺活组织检查(简称活检)或手术切除标本进行肺癌的基因检测,但活检有一定的风险,且获取的标本并不能反映肿瘤的全部特性,有时需要再次活检。影像组学作为一种非侵入性的新方法,安全性高、易获取,并能囊括肿瘤所有组织。目前关于 PET/CT 影像组学在 NSCLC 中的应用主要集中在疗效评价、预后预测等方面<sup>[3-4]</sup>,影像组学与肺癌 EGFR 基因突变关系的研究主要集中在 CT 图像上,而关于 PET 图像,既往多研究的是 EGFR 基因突变与 PET 传统参数的关系,有关该基因突变与 PET 影像组学关系的研究较少<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨并比较 PET 及 CT 影像组学特征在预测肺腺癌 EGFR 基因表达中的价值,并进一步分析两者联合后的预测能力。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性纳入 2017 年 1 月至 12 月在南方医科大学南方医院 PET 中心接受 PET/CT 检查的初诊肺腺癌患者 114 例[男 64 例,女 50 例,年龄 35~84(平均 61)岁]。纳入标准:(1)经病理确诊的初诊肺腺癌患者;(2)有 EGFR 基因检测结果;(3)在 PET/CT 图像上肿瘤原发灶边界可辨认。排除标准:(1)检查前接受过抗肿瘤治疗,如放疗、化疗、免疫治疗、分子靶向治疗等;(2)EGFR 基因检测取材部位非肿瘤原发灶;(3)既往有肿瘤病史。

病理取材在显像前或显像后,取材方式包括 CT 引导下经皮经肺穿刺活检、经支气管镜活检、经胸腔镜活检及取自手术后肿瘤组织。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

2. <sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像。采用德国 Siemens Biograph mCTx PET/CT 仪。<sup>18</sup>F-FDG 由 PETtrace 回旋加速器和化学合成模块自动合成,放化纯 >95%。患者空腹 6 h 以上,测其指尖血糖,确保血糖水平 <10 mmol/L。患者处于平静状态,通过三通管给予其静脉注射 <sup>18</sup>F-FDG,剂量为按体质量 3.70~4.44 MBq/kg,注射后患者于暗室内静卧 60 min 左右,排尿后显像。先行低剂量 CT 扫描[电压:120 kV,电流:自动毫安,螺距:0.55,层厚:3 mm,扫描野(field of view, FOV):500 mm,矩阵大小:512×512],随后进行三维 PET 扫描(2 min/床位)。扫描范围从颅顶至大腿中上 1/3 处。采用 CT 扫描数据进行图像衰减校正。PET 重建方法为 TrueX+ 飞行时间(time of flight, TOF)技术,迭代次数为 3 次,子集为 21,图像大小为 200 mm,放大倍数为 1,使用高斯滤波器,半高宽为 4 mm。

3. 图像处理及特征参数的提取。隐藏患者临床资料,在 PET 及 CT 图像上手动勾画靶区并提取图像参数。在核医学专业医师指导下找到肿瘤原发灶,并使用 LIFE<sub>x</sub>4.7 软件分别在 PET 及 CT 图像上手动逐层勾画肿瘤原发灶各个层面的轮廓,该轮廓即为感兴趣体积(volume of interest, VOI),分别记为 VOI<sub>CT</sub>及 VOI<sub>PET</sub>。分别提取 VOI<sub>CT</sub>及 VOI<sub>PET</sub>的图像参数,包括一阶特征参数及纹理特征参数。一阶特征参数包括 10 个传统参数、3 个基于形状的参数、5 个基于直方图的参数;纹理特征参数包括来源于灰度共生矩阵(grey level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程长度矩阵(grey level run length matrix, GLRLM)、邻域灰度差异矩阵(neighbourhood grey level difference matrix, NGLDM)、灰度区域长度矩阵(grey level zone length matrix, GLZLM)的参数共 31 个,具体参

数介绍见 LIFE<sub>x</sub> 软件使用指南 (<http://www.lifex-soft.org/resource/documentation>)。

4. 参数选择及模型构建。使用开源平台 R 3.5.3 中“glmnet”软件包进行最小绝对收缩和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) 方法降维、筛选参数,利用十倍交叉验证获得最优调节参数  $\lambda$  值。十倍交叉验证即将样本分为 10 份,轮流将其中 9 份作为训练数据,1 份作为测试数据,每次试验都会得到相应的正确率。将 10 次正确率的平均值作为对算法精度的估计,由此选出最优  $\lambda$  值及所含的参数。设置 200 个随机种子,重复上述过程 200 次,并记录每次筛选出的参数,最终可得 200 次筛选出的总参数,统计这些参数的出现次数,选择较稳定(即出现次数较多)的参数。本研究选取出现次数 > 180 次的参数,再使用 logistics 逐步回归进一步筛选及构建模型。针对 1 种数据集可构建 1 种模型,本研究共 3 种数据集(PET 参数、CT 参数、PET+CT 参数),可构建 3 种模型,分别记为  $M_{PET}$ 、 $M_{CT}$  和  $M_{PET+CT}$ 。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,定性资料以频数(百分比)表示。绘制 3 个模型的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并计算相应的曲线下面积(area under the curve, AUC)及灵敏度、特异性、准确性。采用 Delong 检验进行 AUC 比较。采用内部验证,使用 Bootstrap 重抽样法验证 3 种模型,并绘制校准曲线。另外,对符合正态分布的连续性变量采用两独立样本  $t$  检验进行组间比较,分类变量的组间比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者一般资料。114 例初诊肺腺癌患者中,吸烟者 62 例; I ~ III 期 78 例, VI 期 36 例。按 EGFR 基因型分组,突变型有 53 例(46.49%),野生型 61 例(53.51%); 2 组在年龄、性别、吸烟及分期上的差异

不具有统计学意义( $t = -0.233$ ,  $\chi^2$  值: 1.086、0.673、1.738, 均  $P > 0.05$ ), 具体数据见表 1。典型病例图像见图 1。

2. 参数筛选及模型构建。经 200 次 LASSO 及十倍交叉验证后,在 PET 图像参数中出现次数 > 180 次的有 9 个;在 CT 图像参数中出现次数 > 180 次的有 5 个;在 PET+CT 图像参数中出现次数 > 180 次的有 14 个。Logistics 逐步回归法进一步筛选每组参数,3 组参数最终分别纳入 3、3、7 个。构建的 logistics 回归模型如下: $M_{PET}$  为  $\text{Logit}(P_{PET}) = -1.481 - 2.181x_1 - 0.073x_2 + 10.793x_3$ ;  $M_{CT}$  为  $\text{Logit}(P_{CT}) = 6.246 - 7.926y_1 - 0.002y_2 - 1.139.910y_3$ ;  $M_{PET+CT}$  为  $\text{Logit}(P_{PET+CT}) = 17.012 - 0.203x_2 - 4.808x_4 + 17.952x_5 + 99.079x_6 - 0.002y_2 - 11.722y_1 - 5.682.303y_3$ 。  $x_1$  至  $x_6$  分别代表来自 PET 图像的基于形状的容量(SHAPE\_Compacity)、最大标准摄取值(maximum standardized uptake value,  $SUV_{max}$ )、基于 GLCM 的相关性(GLCM\_Correlation)、基于 GLRLM 的长游程强调[GLRLM\_long run emphasis (LRE)]、基于 GLRLM 的短游程低灰度强调[GLRLM\_short run low grey level emphasis (SRLGE)]、基于 NGLDM 的粗糙度(NGLDM\_Coarseness);  $y_1$  至  $y_3$  分别代表来自 CT 图像的基于 GLRLM 的灰度不均匀性(GLRLM\_grey level non-uniformity (GLNU))、基于 GLCM 的相关性(GLCM\_Correlation)、基于 NGLDM 的粗糙度(NGLDM\_Coarseness)。

3. 模型评估及验证。3 种模型的 ROC 曲线见图 2, AUC、最佳界值、灵敏度、特异性及准确性结果见表 2, 其中  $M_{PET+CT}$  的 AUC 最大, 灵敏度及准确性最高, 而  $M_{CT}$  的特异性最高。Delong 检验结果显示,  $M_{PET}$  与  $M_{CT}$  之间 AUC 差异无统计学意义( $z = -0.320$ ,  $P > 0.05$ ),  $M_{PET+CT}$  与  $M_{PET}$ 、 $M_{CT}$  之间 AUC 差异均有统计学意义( $z$  值: 2.963、2.523, 均  $P < 0.05$ )。Bootstrap 重抽样法验证后绘制的校准曲线如图 3, 可知  $M_{CT}$  的曲线最接近理想曲线。

## 讨 论

PET/CT 被越来越多地用于肿瘤显像。肺癌在

表 1 表皮生长因子受体(EGFR)野生型和突变型肺腺癌患者的一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$ )	性别[例(%)]		吸烟[例(%)]		分期[例(%)]	
			男性	女性	是	否	I ~ III 期	IV 期
EGFR 野生型	61	60.8 ± 9.8	37 (60.7)	24 (39.3)	31 (50.8)	30 (49.2)	45 (73.8)	16 (26.2)
EGFR 突变型	53	61.2 ± 8.4	27 (50.9)	26 (49.1)	31 (58.5)	22 (41.5)	33 (62.3)	20 (37.7)
检验值		-0.233 <sup>a</sup>		1.086		0.673		1.738
P 值		0.816		0.297		0.412		0.187

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值, 余为  $\chi^2$  值



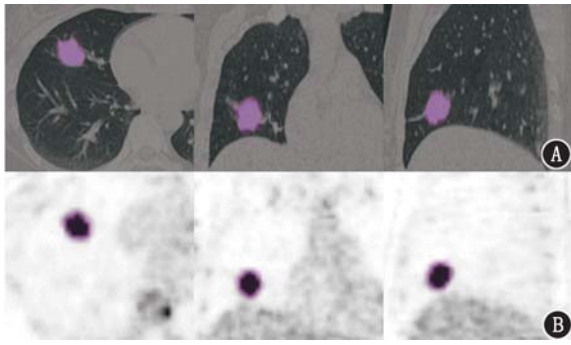


图 1 肺腺癌患者(女,44岁)<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 图像。1A. CT 示右肺中叶可见一结节影(大小:2.3 cm×2.0 cm); 1B. PET 示右肺中叶结节状放射性浓聚影。基于 PET 图像参数模型( $M_{PET}$ )、CT 图像参数模型( $M_{CT}$ ) 预测表皮生长因子受体(EGFR)突变概率分别为 0.560、0.662(最佳阈值 0.427 及 0.522),判断为突变型;基于 PET+CT 图像参数模型( $M_{PET+CT}$ ) 预测 EGFR 突变概率为 0.259(最佳阈值 0.378),判断为野生型;最后病理结果示 EGFR 野生型

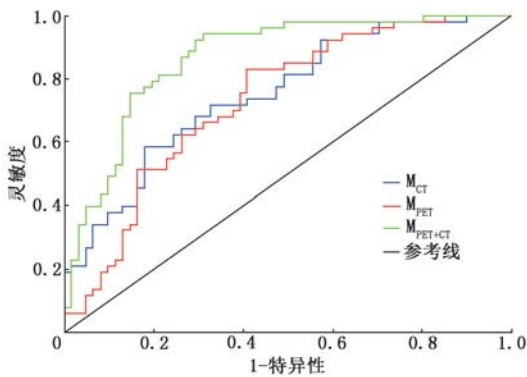


图 2 基于  $M_{CT}$ 、 $M_{PET}$  和  $M_{PET+CT}$  预测 114 例肺腺癌患者 EGFR 突变的受试者工作特征(ROC)曲线

遗传及组织病理学水平上都存在异质性,即肿瘤内部细胞、血管生成、细胞外基质及坏死区在空间上存在变异<sup>[4]</sup>。这些变异导致并不是每次活检都能得到理想的组织,因而无法得到准确的基因检测结果。影像组学方法通过从医学影像图中提取高通量图像特征,以非侵入性方式捕获肿瘤内异质性<sup>[6]</sup>。目前影像组学在 PET 或 CT 图像上的应用主要集中在区分肺部病灶及纵隔淋巴结良恶性、肺癌的病理类型,预测肿瘤的侵袭性及临床预后等方面<sup>[7]</sup>。而在肺癌 EGFR 基因表达方面,关于 EGFR 基因突变与 PET 影像组学关系的研究较少<sup>[5]</sup>。

已有不少研究发现 CT 影像组学与肺癌基因突变有关。Rios Velazquez 等<sup>[8]</sup>发现在肺腺癌患者 CT 图像中,有 16 个放射特征与 EGFR 突变显著相关,其中包括相关性;有 10 个特征与鼠类肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变相

关。Ozkan 等<sup>[9]</sup>的研究表明,肺腺癌 CT 图像中的对比度、相关性和逆差矩纹理特征与 EGFR 突变状态相关。上述研究均显示与肺腺癌 EGFR 表达的 CT 图像参数包含相关性,而本研究构建  $M_{CT}$  中的参数亦包含相关性,提示相关性可能在区分肺癌 EGFR 表达与否中较为重要。

标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、总病灶糖酵解量(total lesion glycolysis, TLG)等是目前被研究较多的 PET 显像参数。对于  $SUV_{max}$  与 NSCLC 患者 EGFR 突变状态的相关性,学界一直存在争议。有研究表明较低的  $SUV_{max}$  能够预测 EGFR 基因突变<sup>[10-11]</sup>,然而,Huang 等<sup>[12]</sup>的研究表明,较高的  $SUV_{max}$  是肺腺癌 EGFR 基因突变有力的预测指标。亦有研究表明  $SUV_{max}$  与 EGFR 及 KRAS 基因突变不相关<sup>[13]</sup>。上述研究表明,单独的  $SUV_{max}$  并未能完全描述肿瘤内的特性,因此,通过放射组学来量化肿瘤内异质性,进一步推测 EGFR 基因突变是必要的。

Yip 等<sup>[14]</sup>研究了 PET 图像放射学特征与 EGFR、KRAS 突变的关系,发现 PET 图像上 8 个放射学特征和 2 个传统特征(MTV 及  $SUV_{max}$ ) 均可预测 EGFR 突变状态(AUC=0.59~0.67),其中 1 个放射学特征归一化逆差矩(InvDiffmomnor)优于其他特征,但这些特征都与 KRAS 突变状态无关。本研究以 PET 图像参数 SHAPE\_Compacity、 $SUV_{max}$ 、GLCM\_Correlation 构建  $M_{PET}$ ,亦可预测肺腺癌 EGFR 基因突变(AUC = 0.730),且较上述研究预测效能高;上述研究以单个特征为变量,而本研究联合了多个相关特征,提示 PET 图像中联合多参数预测可以改善效能。

PET 及 CT 能从不同角度反映肿瘤的异质性<sup>[15]</sup>。有关 PET+CT 影像组学研究探讨了基于 PET 及 CT 图像的影像组学与 NSCLC EGFR 突变的关系,结果均表明 PET 联合 CT 影像组学在预测 EGFR 突变方面具有良好的性能<sup>[16-18]</sup>,其中 Li 等<sup>[16]</sup>对比了 PET、CT、PET+CT 影像纹理分析在预测 NSCLC EGFR 突变中的价值,发现以 PET 参数构建的模型(AUC = 0.789)优于以 CT 参数构建的模型(AUC=0.667),两者联合后预测价值最高(AUC = 0.805)。本研究对基于 CT、PET、PET+CT 图像参数的 3 种模型( $M_{CT}$ 、 $M_{PET}$  和  $M_{PET+CT}$ ) 预测 EGFR 突变的效能进行了分析,结果发现  $M_{CT}$ (AUC = 0.752)稍优于  $M_{PET}$ (AUC = 0.730),但  $M_{PET+CT}$ (AUC = 0.866)比单独的  $M_{PET}$ 、 $M_{CT}$  预测效能都高,亦表明

表 2 基于 CT、PET、PET+CT 图像参数的 3 种模型预测 114 例肺腺癌患者 EGFR 突变的 ROC 曲线分析结果

模型	AUC (95% CI)	最佳界值	约登指数	灵敏度	特异性	准确性
M <sub>PET</sub>	0.730(0.638~0.822)	0.427	0.420	83.0%(44/53)	59.0%(36/61)	70.2%(80/114)
M <sub>CT</sub>	0.752(0.664~0.840)	0.522	0.405	58.5%(31/53)	82.0%(50/61)	71.1%(81/114)
M <sub>PET+CT</sub>	0.866(0.799~0.933)	0.378	0.630	92.5%(49/53)	70.5%(43/61)	80.7%(92/114)

注:AUC为曲线下面积,EGFR为表皮生长因子受体,ROC为受试者工作特征;括号中为相应例数比

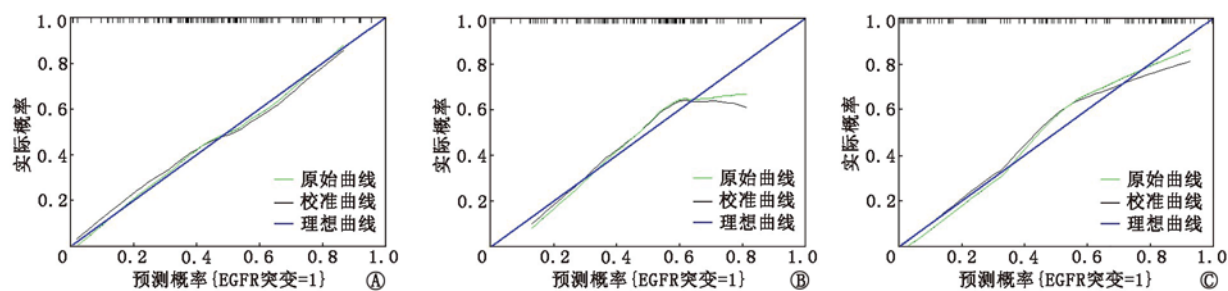


图 3 各种模型预测肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)突变概率的校准曲线。A.基于 CT 图像参数的模型(M<sub>CT</sub>)校准曲线;B.基于 PET 图像参数的模型(M<sub>PET</sub>)校准曲线;C.基于 PET+CT 图像参数的模型(M<sub>PET+CT</sub>)校准曲线

PET+CT 影像组学在预测肺腺癌 EGFR 突变中表现较好,提示 PET 与 CT 联合后可提供更多的信息。但与上述研究不同之处在于,本研究仅纳入 1 种病理类型——肺腺癌,排除了其他病理类型对影像组学特征的影响,而有研究表明不同病理类型之间纹理特征存在差异<sup>[19-20]</sup>。另外,Ou 等<sup>[21]</sup>利用 SUV<sub>max</sub>联合 PET/CT 纹理参数分别构建 PET、CT 及 PET/CT 预测模型,三者区分乳腺淋巴瘤及乳腺癌的 AUC 分别为 0.751、0.729、0.771,提示 SUV<sub>max</sub>联合 PET/CT 纹理有望区分乳腺淋巴瘤及乳腺癌。上述研究均表明有必要联合 PET 图像及 CT 图像进行影像组学研究,这可以提高预测效能。然而,Kirienko 等<sup>[22]</sup>研究了 PET/CT 纹理与 NSCLC 术后无病生存率的关系,发现 CT、PET、PET/CT 三者的纹理特征均能预测 NSCLC 术后患者的无病生存,三者的 AUC 分别为 0.75、0.68 和 0.68,PET/CT 的诊断效能并不是最高。这方面可能需更进一步研究。

本研究存在一些局限性。首先,本研究为回顾性研究,可能存在选择偏倚。其次,样本量不够大,未单独设置验证组,且包含所有分期的肺癌,未来需进一步扩大样本量并设置单独的验证组,以及进一步探究不同分期下影像特征与基因突变的关系。此外,本研究采用手工勾画 VOI,存在主观偏差。最后,影像组学作为一种新兴技术,各个研究所采用的标准尚未一致,对于采用不同标准所得的研究结果无法比较,且特定的纹理参数与潜在生物学过程尚未研究清楚,未来仍需更深入地研究。

总之,本研究提示,肺腺癌患者<sup>18</sup>F-FDG PET、

CT、PET+CT 图像相关参数与 EGFR 基因突变存在一定程度的关系,有望预测 EGFR 表达状态,其中,M<sub>PET</sub>较 M<sub>CT</sub>诊断效能稍低,但两者间的差异无统计学意义,以 M<sub>PET+CT</sub>预测效能最高。未来,在 PET/CT 影像组学的研究中,联合 PET 及 CT 图像特征有望提供更多的信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768. DOI:10.1001/jamaoncol.2019.2996.
- [2] da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer[J]. Annu Rev Pathol, 2011, 6: 49-69. DOI:10.1146/annurev-pathol-011110-130206.
- [3] 傅菁,崔凯,邢力刚,等. <sup>18</sup>F-FDG PET 图像纹理分析在非小细胞肺癌中的应用[J].中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(6): 421-426.  
Fu J, Cui K, Xing LG, et al. Application of <sup>18</sup>F-FDG PET texture analysis in non-small cell lung cancer[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2017, 24(6): 421-426.
- [4] Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? [J]. Insights Imaging, 2012, 3(6): 573-589. DOI:10.1007/s13244-012-0196-6.
- [5] 尹国涛,徐文贵,李小凤. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在非小细胞肺癌 EGFR 突变状态预测中的应用价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(10): 623-626. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.012.  
Yin GT, Xu WG, Li XF. Application value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in predicting EGFR mutation status in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(10): 623-626.

- DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.012.
- [6] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [7] Bashir U, Siddique MM, Mclean E, et al. Imaging heterogeneity in lung cancer: techniques, applications, and challenges[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 207(3): 534-543. DOI:10.2214/AJR.15.15864.
- [8] Rios Velazquez E, Parmar C, Liu Y, et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14): 3922-3930. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-0122.
- [9] Ozkan E, West A, Dedelow JA, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of epidermal growth factor receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 205(5): 1016-1025. DOI:10.2214/AJR.14.14147.
- [10] Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, et al. Role of <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2011, 16(3): 319-326. DOI:10.1634/theoncologist.2010-0300.
- [11] 李淑仪. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对非小细胞肺癌 EGFR 基因突变的预测价值[D]. 广州:南方医科大学, 2019.  
Li SY. The predictive value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in EGFR gene mutation of non-small cell lung cancer[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2019.
- [12] Huang CT, Yen RF, Cheng MF, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(1): 9-15. DOI:10.1007/s12032-008-9160-1.
- [13] Lee SM, Bae SK, Jung SJ, et al. FDG uptake in non-small cell lung cancer is not an independent predictor of EGFR or KRAS mutation status: a retrospective analysis of 206 patients[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(12): 950-958. DOI:10.1097/RLU.0000000000000975.
- [14] Yip SS, Kim J, Coroller TP, et al. Associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 569-576. DOI:10.2967/jnumed.116.181826.
- [15] Sollini M, Cozzi L, Antunovic L, et al. PET radiomics in NSCLC: state of the art and a proposal for harmonization of methodology[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 358. DOI:10.1038/s41598-017-00426-y.
- [16] Li X, Yin G, Zhang Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1062. DOI:10.3389/fonc.2019.01062.
- [17] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1137-1146. DOI:10.1007/s00259-019-04592-1.
- [18] Jiang M, Zhang Y, Xu J, et al. Assessing EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer with imaging features from PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(8): 842-849. DOI:10.1097/MNM.0000000000001043.
- [19] Zhu X, Dong D, Chen Z, et al. Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2772-2778. DOI:10.1007/s00330-017-5221-1.
- [20] Hyun SH, Ahn MS, Koh YW, et al. A machine-learning approach using PET-based radiomics to predict the histological subtypes of lung cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(12): 956-960. DOI:10.1097/RLU.0000000000002810.
- [21] Ou X, Wang J, Zhou R, et al. Ability of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomic features to distinguish breast carcinoma from breast lymphoma[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2019, 2019: 4507694. DOI:10.1155/2019/4507694.
- [22] Kirienco M, Cozzi L, Antunovic L, et al. Prediction of disease-free survival by the PET/CT radiomic signature in non-small cell lung cancer patients undergoing surgery[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(2): 207-217. DOI:10.1007/s00259-017-3837-7.

(收稿日期:2019-11-08)