

^{18}F -FDG PET 传统参数与影像组学特征 在免疫组织化学难以明确 HER2 表达 乳腺癌中的价值

张宇帆 刘建井 李小凤 徐文贵

天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学诊疗科、国家肿瘤临床医学研究中心、天津市
市肿瘤防治重点实验室、天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060

通信作者:徐文贵, Email: wenguixy@yeah.net

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET传统代谢参数及影像组学特征对免疫组织化学(IHC)检查难以明确的人表皮生长因子受体2(HER2)表达的预测价值。方法 收集天津医科大学肿瘤医院2012年4月至2017年12月间经病理证实为浸润性乳腺癌且IHC难以明确HER2表达的76例患者[均为女性,年龄(50.8 ± 10.9)岁],回顾性分析患者治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT数据及其HER2表达资料[通过荧光原位杂交(FISH)明确]。手动分割PET图像病灶,提取、筛选图像特征。采用Wilcoxon检验比较PET传统代谢参数[最大标准摄取值(SUV_{max})、肿瘤代谢体积(MTV)和病灶糖酵解总量(TLG)]及影像组学特征在HER2不同表达组间是否存在差异。通过受试者工作特征(ROC)曲线比较PET影像组学特征对HER2表达的预测效能。结果 76例患者中,HER2阳性41例,HER2阴性35例;HER2不同表达组间PET传统代谢参数的差异无统计学意义(U 值: $-1.598\sim 1.551$,均 $P>0.05$)。共提取出38个PET影像组学特征。2组间在灰度均值、相关性、对比度、惯性及逆差矩方面差异均有统计学意义(U 值: $-2.413\sim 2.527$,均 $P<0.05$);上述指标预测HER2表达的曲线下面积分别为0.643、0.638、0.647、0.644和0.643,其中对比度的预测效能最佳。结论 PET影像组学特征能在一定程度上预测浸润性乳腺癌患者HER2表达,其中对比度预测价值最高;而PET传统代谢参数预测价值有限。

【关键词】 乳腺肿瘤;受体,表皮生长因子;免疫组织化学;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;影像组学

基金项目:天津市教育委员会科研计划项目(2018KJ057,2018KJ061);天津市自然科学基金(H2018206600)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.001

Predictive value of ^{18}F -FDG PET conventional parameters and radiomics features for invasive breast cancer patients with uncertain HER2 expression by immunohistochemistry

Zhang Yufan, Liu Jianjing, Li Xiaofeng, Xu Wengui

Department of Molecular Imaging and Nuclear Medicine, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Xu Wengui, Email: wenguixy@yeah.net

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET conventional parameters and radiomics features for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) expression which was uncertain by immunohistochemistry (IHC) detection in invasive breast cancer. **Methods** From April 2012 to December 2017, 76 patients (all were females, age: (50.8 ± 10.9) years) with invasive breast cancer and with uncertain HER2 expression by IHC in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital were enrolled retrospectively. The ^{18}F -FDG PET/CT images before treatment were reviewed and the expression of HER2 were confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH). The tumor lesions were manually outlined, and the radiomics features from PET images were extracted. Wilcoxon test was used to determine whether there was difference in PET conventional metabolic parameters (maximum standardized uptake value (SUV_{max}), metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG)) and radiomics features between HER2-negative and HER2-positive groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to compare the predictive efficacy of PET radiomics features for HER2 expression.

Results There were 41 HER2-positive patients and 35 HER2-negative patients. No significant differences in PET conventional metabolic parameters between different HER2 expression groups were observed (U values: from -1.598 to 1.551 , all $P>0.05$). A total of 38 PET radiomics features were extracted, and there were significant differences in gray mean, correlation, contrast, inertia, and inverse different moments between 2 groups (U values: from -2.413 to 2.527 , all $P<0.05$). The area under the curve of the above 5 parameters for prediction of HER2 expression were 0.643 , 0.638 , 0.647 , 0.644 and 0.643 , respectively, and the contrast was the best parameter. **Conclusions** PET radiomics features can effectively identify HER2 expression in patients with invasive breast cancer to some extent, and the contrast may be the best. Conventional metabolic parameters have limited predictive value.

【Key words】 Breast neoplasms; Receptor, epidermal growth factor; Immunohistochemistry; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Radiomics

Fund program: Tianjin Education Commission Research Project (2018KJ057, 2018KJ061); Natural Science foundation of Tianjin (H2018206600)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.001

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤之一。据美国 2018 年文献报道,乳腺癌占女性新发癌症病例的 28.7%,远超其他癌症所占比例^[1]。乳腺癌具有高度异质性,有多个分子亚型。研究发现在 20%~30%的乳腺癌中人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 过表达,且与乳腺癌侵袭性密切相关,预示患者预后不良^[2-5]。因此,正确检测和评定乳腺癌 HER2 蛋白表达和基因扩增状态对乳腺癌的临床治疗和预后判断至关重要。¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像在乳腺癌的诊断、分期、治疗方案确定、疗效评价、预后评估及随访起着重要作用^[6-8]。既往多数研究表明, PET 传统代谢参数在预测乳腺癌 HER2 表达方面价值有限^[9-10]。而 PET 影像组学作为一种非侵入、可定量、可视化整个肿瘤异质性的方法,可从 PET 图像感兴趣区 (region of interest, ROI) 中高通量地提取大量可量化分析的图像特征,从而全面反映肿瘤生物学特征^[11]。本研究旨在探讨¹⁸F-FDG PET 传统代谢参数及影像组学特征在预测免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检查难以明确的浸润性乳腺癌 HER2 表达方面的价值。

资料与方法

1. 患者资料。回顾性分析本院 2012 年 4 月至 2017 年 12 月符合以下标准的患者。纳入标准: (1) 经病理证实为浸润性乳腺癌; (2) ¹⁸F-FDG PET/CT 显像前未行化疗、放疗或切除术等治疗; (3) IHC 检测 HER2 表达不确定,即 IHC 检测 HER2 受体蛋白的表达水平大于 1+而小于 3+; (4) 行荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测,最终确定 HER2 基因表达。排除标准:病理资料不完整;图像质量不佳,无法用于分析。共 76 例患者纳入研究,均为女性,年龄 26~73 (50.8±10.9) 岁。本研究符合《赫

尔辛基宣言》的原则,患者均签署知情同意书。

2. PET 图像采集及传统代谢参数提取。¹⁸F-FDG PET/CT 显像采用美国 GE Discovery Elite PET/CT 仪。患者检查前至少禁食 6 h,注射¹⁸F-FDG 前血糖控制在 6.8 mmol/L 以下,禁止使用镇静药物。¹⁸F-FDG 通过美国 GE 公司 MINTrace 回旋加速器及 Tracerlab FX-FDG 合成器生产合成,合成前体试剂套盒购自德国 ABX 公司。合成的¹⁸F-FDG 放化纯>99%,等渗,无细菌,无热源,适于人体注射。根据患者体质量注射¹⁸F-FDG 4.1~4.8 MBq/kg,注射后嘱患者保持静息状态 1 h。显像前嘱患者排尿。扫描范围:颅顶至股骨中段。先行 CT 扫描,扫描参数:管电压 140 kV,自动管电流 (100~320 mA),层厚 3.75 mm,自适应统计迭代重建,噪声指数 20%。PET 数据按三维模式采集,矩阵 192×192, 2 min/床位, 6~7 个床位。用同机 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正,采用有序子集最大期望值迭代法和高斯后置滤波器重建加飞行时间技术 (time of flight, TOF) 及点扩散函数 (point spread function, PSF) 技术,半高宽 6.4 mm, 24 个子集, 2 次迭代。将图像数据传送至 Xeleris 工作站进行处理。处理后的图像由 2 位有经验的核医学科医师判断病灶部位及性质。将图像数据传送至 AW4.6 工作站,通过工作站自带的 PETVCAR 软件对乳腺原发病灶进行三维勾画,测量乳腺原发病灶传统参数:最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max})、肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)。

3. 图像分割与特征提取。采用手动分割法分割图像,针对肿瘤的最大层面及其上下 2 个层面,由 2 位有经验的核医学科医师利用 Image J 软件分别对 PET 及 CT 图像中的全部肿瘤区域独立勾画 ROI,尽量避开囊变及坏死区,并使用 MATLAB 软件分别对 ROI

内的病变区域进行影像组学特征提取。提取的病灶区域图像特征共 38 个,主要有 3 类:(1)形态学特征:如形状、大小、面积、周长、圆度、凹度等;(2)基于肿瘤体素强度直方图的一阶灰度统计特征:如均值、标准差、偏度、峰度等;(3)纹理特征:如对比度、相关性、能量、熵、同质性、惯性和逆差矩等。其中,均值、标准差、偏度、峰度基于灰度差分统计(gray difference statistics, GLDS)计算得到,对比度、相关性、能量、同质性、惯性及逆差矩基于灰度共生矩阵(gray-level co-occurrence matrix, GLCM)计算得到,梯度熵、混合熵基于灰度梯度共生矩阵(gray level-gradient co-occurrence matrix, GLGCM)计算得到^[12]。所有特征均根据标准数学算法或公式计算。

4. HER2 检测及判读标准。所有乳腺癌标本经体积分数 4% 的甲醛溶液固定及石蜡包埋处理,4 μm 切片,行常规 HE 染色及 IHC。HE 染色标本记录病理类型、组织学分级及淋巴结转移情况等。IHC 包括雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、HER2、细胞增殖核抗原 Ki-67 等。IHC 检测结果判读标准:HER2 3+ 为阳性,0 和 1+ 为 HER2 阴性,大于 1+ 而小于 3+ 为 HER2 不确定。对不确定患者进一步行 FISH,以确定其 HER2 基因扩增状态;随机计数不同视野下 30 个独立的浸润性癌细胞中 HER2 或第 17 号染色体着丝粒探针(chromosome region-specific probe 17, CSP17)的信号数,并计算 HER2 和 CSP17(红绿信号)的比值。FISH 检测结果判读标准:比值 < 1.8 为 HER2 阴性;比值 > 2.2 或红色信号连成簇为 HER2 阳性;若比值为 1.8~2.2,则再计数至 100 个细胞的信号数或重新检测。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验分析数据;分类变量的比较采用 χ^2 检验。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Wilcoxon 检验分析 PET 传统代谢参

数及影像组学特征在乳腺癌 HER2 不同表达组间是否存在差异。采用 Medcalc 15.2.2 软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,比较 PET 影像组学特征对浸润性乳腺癌 HER2 表达的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者临床特征与 HER2 表达的关系(表 1)。76 例浸润性乳腺癌患者中,HER2 阳性者占 53.9% (41/76),HER2 阴性者占 46.1% (35/76)。HER2 阴性患者的淋巴结转移率高于阳性患者[94.3% (33/35)与 73.2% (30/41); $\chi^2 = 6.183, P = 0.015$];而阳性组与阴性组年龄、病理学类型及临床分期期间的差异均无统计学意义($t = -0.314, \chi^2$ 值:4.157 和 0.565,均 $P > 0.05$)。HER2 阴性表达及阳性表达患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像图及 FISH 结果见图 1。

2. PET 传统代谢参数(表 2)在 HER2 不同表达组间的差异及其预测效能。HER2 阳性患者 SUV_{max} 为 10.56 ± 5.49 (范围:2.03~28.95),略高于阴性患者 [9.11 ± 5.72 (范围:2.25~27.77)];与 HER2 阴性患者相比,HER2 阳性患者的 MTV [3.03 (1.65, 8.41) (范围:0.61~107.00) cm^3 与 4.69 (2.68, 12.62) (范围:0.70~118.00) cm^3] 和 TLG [18.62 (6.87, 46.07) (范围:2.40~1 609.96) g 与 18.64 (6.74, 97.66) (范围:3.00~1 117.97) g] 略低;3 个代谢参数差异均无统计学意义(U 值:-1.598~1.551,均 $P > 0.05$)。当 SUV_{max} 取界值 11.33 时,其预测 HER2 阳性表达的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.597 (95% CI: 0.468~0.725);当 MTV 取界值 2.61 cm^3 时,其预测 HER2 阳性表达的 AUC 为 0.614 (95% CI: 0.487~0.740);当 TLG 取界值 84.10 g 时,其预测 HER2 阳性表达的 AUC 为 0.529 (95% CI: 0.395~0.662)。

3. PET 影像组学特征(表 2)与 HER2 表达的关系及预测效能。提取的 38 个影像组学特征中,HER2 阳性组与阴性组间的 CT 影像组学特征差异均无统

表 1 不同人表皮生长因子受体 2 (HER2) 表达患者的临床特征比较

HER2 分组	例数	年龄 (岁; $\bar{x} \pm s$)	病理学类型(例)			淋巴结转移(例)		临床分期(例)			
			浸润性导管癌	浸润性小叶癌	混合癌	是	否	I 期	II 期	III 期	IV 期
阳性组	41	51.2 \pm 11.4	40	0	1	30	11	2	26	10	3
阴性组	35	50.4 \pm 10.6	30	1	4	33	2	3	20	9	3
合计	76	50.8 \pm 10.9	70	1	5	63	13	5	46	19	6
	χ^2 或 t 值	-0.314 ^a		4.157		6.183			0.565		
	P 值	0.755		0.125		0.015			0.904		

注:^a 为 t 值,余为 χ^2 值,均为阳性组与阴性组比较的结果;患者均为女性

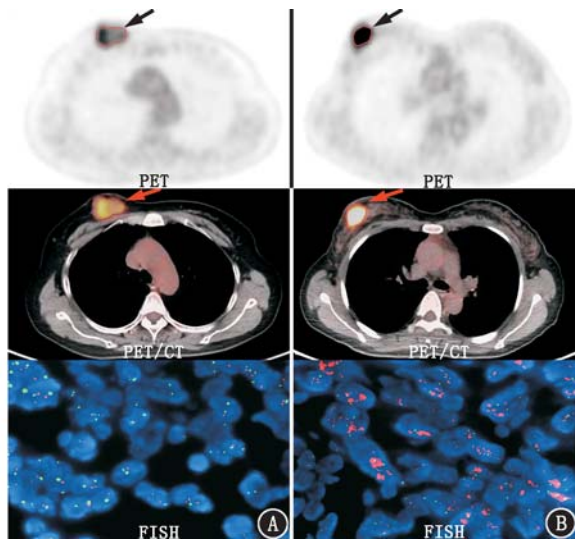


图 1 乳腺癌患者¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像图(箭头示病灶)及荧光原位杂交(FISH)图。A.女,45岁,人表皮生长因子受体2(HER2)表达阴性。可见病灶内部不同区域¹⁸F-FDG的分布规律性较差;FISH图显示红绿信号比值<1.8,HER2阴性(PathVysion HER2 DNA Probe Kit,×1 000);B.女,63岁,HER2表达阳性。可见病灶内不同区域间¹⁸F-FDG更具规律性,局部代谢更为均匀;FISH图显示红绿信号比值>2.2,HER2阳性(PathVysion HER-2 DNA Probe Kit,×1 000)

学意义(均 $P>0.05$);2组间的PET影像组学特征中有5个差异有统计学意义,即灰度均值、相关性、对比度、惯性和逆差矩(U 值: $-2.413 \sim 2.527$,均 $P<$

0.05)。其中,HER2阴性组的灰度均值(109.39 ± 2.84)、相关性(0.21 ± 0.03)高于阳性组(99.91 ± 4.14 和 0.10 ± 0.02);对比度(28.66 ± 2.08)、惯性(3.63 ± 0.65)和逆差矩(0.17 ± 0.01)低于阳性组(35.80 ± 2.23 、 6.03 ± 0.79 和 0.20 ± 0.01)。灰度均值、相关性、对比度、惯性和逆差矩预测HER2表达的AUC分别为 0.643 (95% CI: $0.513 \sim 0.774$)、 0.638 (95% CI: $0.510 \sim 0.767$)、 0.647 (95% CI: $0.519 \sim 0.775$)、 0.644 (95% CI: $0.515 \sim 0.733$)和 0.643 (95% CI: $0.513 \sim 0.773$),对应界值分别为 96.70 、 0.03 、 24.86 、 6.86 和 0.19 ;其中对比度的AUC最大,表明其对HER2的预测效能最佳。

讨 论

《乳腺癌HER2检测指南(2014版)》指出,对乳腺原发性浸润癌应行HER2检测^[13]。HER2检测对患者是否适用曲妥珠单抗抗体靶向治疗有重要的指导意义,还有助于判断乳腺癌患者预后,指导化疗和选择内分泌治疗方案。目前,临床工作中判定HER2表达的“金标准”仍是病理活组织检查。杨光明等^[14]报道,FISH对乳腺癌患者HER2的阳性检出率明显高于IHC(97.50% 与 88.75% ; $P<0.05$)。本研究纳入对象均为IHC检测HER2结果难以明确且经特异性更强的FISH确定了HER2状态的患者。

表 2 不同PET图像特征参数的含义

特征归类	特征类型	矩阵	参数	含义
传统参数	代谢特征	标准摄取值	SUV _{max}	感兴趣区内体素的最大标准摄取值
		标准代谢体积	MTV	病灶代谢体积
		标准摄取值	TLG	病灶葡萄糖摄取总量
影像组学参数	形态学特征	标准公式	面积、大小	面积与大小(体积)比越大,代表肿瘤病灶的形态越不规则,带有更多的分叶及毛刺,预示着肿瘤病灶的侵袭性较强
			圆度	病灶部位的形状
			凹性率	病灶边界的不规则程度
			一阶灰度统计学特征	GLDS
	纹理特征	GLCM	相关性	图像的灰度级在行或列方向上的相似程度
			对比度	图像纹理沟纹的深浅,即局部灰度的变化,其值大则说明局部纹理沟纹较深、较清晰,间接说明局部像素与像素间的差异较大
		GLCM	惯性	灰度空间分布的复杂程度
		GLCM	逆差矩	也叫同质性,度量图像纹理局部变化的多少,其值大则说明图像纹理的不同区域间缺少变化,局部非常均匀
		GLCM	熵	图像所包含的信息量,其值越大代表图像纹理越复杂,局部纹理间随机性越强,规律性越差
		GLCM	能量	图像灰度分布均匀程度和纹理粗细度,其值大表明当前纹理是一种规则变化较为稳定的纹理

注:GLCM为灰度共生矩阵,GLDS为灰度差分统计,MTV为肿瘤代谢体积,SUV_{max}为最大标准摄取值,TLG为病灶糖酵解总量

HER2 阳性组与阴性组在 PET 影像组学特征(灰度均值、相关性、对比度、惯性及逆差矩)上有明显差异(均 $P < 0.05$),提示 PET 影像组学在一定程度上能有效预测 IHC 难以确定的浸润性乳腺癌的 HER2 表达。

与其他影像学技术相比, ^{18}F -FDG PET/CT 显像具有独特优势,其可较形态学变化更早反映肿瘤内部的代谢变化。 SUV_{max} 作为 PET 传统代谢参数中最为常用的半定量参数,已用于预测乳腺癌基因表达^[9,15-16],但研究结果并不统一。Kitajima 等^[15]发现, SUV_{max} 以 6.75 为界值可预测乳腺癌 HER2 表达状态,其预测 HER2 过表达的灵敏度为 65.4%,特异性为 75.2%;而 Cokmert 等^[16]则报道 SUV_{max} 以 10.05 为界值预测乳腺癌 HER2 过表达最佳,灵敏度为 62.5%,特异性为 67.4%。与之相反,汤泊等^[9]报道 SUV_{max} 、MTV 和 TLG 在 HER2 阳性组与阴性组间的差异并无统计学意义。本研究结果显示,PET 传统代谢参数在乳腺癌 HER2 不同表达患者中的差异并无统计学意义。

影像组学分析是建立在传统影像学技术及图像分析技术基础上的一种新兴方法^[17]。影像图像较病理活组织检查标本更易获取,因此更易应用。自 2012 年 Lambin 等^[18]正式提出影像组学概念以来,研究者们致力于探讨各大影像技术的组学研究。但目前采用乳腺癌的影像组学方法预测基因表达主要在 MRI 图像方面,在 PET 图像的应用相对较少。既往已有多项研究提示 PET 图像特征与乳腺癌 HER2 表达有一定关系,但仍存争议^[10,19]。Antunovic 等^[19]回顾性分析了 43 例原发性乳腺癌患者的 PET 图像,提取出 12 个图像特征,发现仅有校正部分容积效应后的平均标准摄取值(mean standardized uptake value corrected for partial volume effect, PVC-SUV_{mean})及 TLG (TLG corrected for partial volume effect, PVC-TLG)与 HER2 表达密切相关,PET 影像组学特征在 HER2 不同表达组间的差异并不具有统计学意义。Soussan 等^[10]研究发现,不仅 PET 传统代谢参数与 HER2 表达无明显相关,提取的 PET 影像组学特征同样无法预测 HER2 表达。由此看来,PET 影像组学特征在预测乳腺癌 HER2 表达方面尚存不足。本研究共提取了 38 个影像组学特征,并筛选出其中 5 个有意义的 PET 组学特征,即 HER2 阳性组与阴性组在灰度均值、对比度、相关性、惯性和逆差矩方面的差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。笔者认为造成上述研究结果偏差的主要原因是目前影

像组学研究过程尚未统一化、标准化。

目前,部分影像组学特征可用现有的理论知识进行解释^[20-22],具体见表 2。本研究中,HER2 阴性病灶整体的代谢更为均匀,病灶内部不同区域葡萄糖代谢的分布规律性较差,而 HER2 阳性病灶内不同区域间葡萄糖代谢具有一定的规律性,局部代谢更为均匀。

本研究存在一定的局限性:(1)作为回顾性研究,入组病例数相对较少;(2)仅分析了肿瘤最大层面及其上下 2 个层面的病灶图像,图像特征并非来自整个肿瘤病灶,可能导致一定偏倚;(3)手动勾画 ROI 的方式可重复性相对较差。

综上,PET 影像组学特征在一定程度上能有效鉴别浸润性乳腺癌患者 HER2 的表达状态,在指导浸润性乳腺癌患者分子靶向治疗方面有一定的临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 31-54. DOI:10.3322/caac.21440.
- [2] Brufsky A. Trastuzumab-based therapy for patients with HER2-positive breast cancer: from early scientific development to foundation of care[J]. Am J Clin Oncol, 2010, 33(2): 186-195. DOI:10.1097/COC.0b013e318191bfb0.
- [3] O'Toole SA, Selinger CI, Millar EK, et al. Molecular assays in breast cancer pathology[J]. Pathology, 2011, 43(2): 116-127. DOI:10.1097/PAT.0b013e3283430926.
- [4] Leahy DJ. A molecular view of anti-ErbB monoclonal antibody therapy[J]. Cancer Cell, 2008, 13(4): 291-293. DOI:10.1016/j.ccr.2008.03.010.
- [5] Mitri Z, Constantine T, O'Regan R. The HER2 receptor in breast cancer: pathophysiology, clinical use, and new advances in therapy[J]. Chemother Res Pract, 2012, 2012: 743193. DOI:10.1155/2012/743193.
- [6] Groheux D, Cochet A, Humbert O, et al. ^{18}F -FDG PET/CT for staging and restaging of breast cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57 Suppl 1: 17S-26S. DOI:10.2967/jnumed.115.157859.
- [7] Dong Y, Hou H, Wang C, et al. The diagnostic value of ^{18}F -FDG PET/CT in association with serum tumor marker assays in breast cancer recurrence and metastasis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 489021. DOI:10.1155/2015/489021.
- [8] 雷霄,赵文锐,梁英魁. PET/CT 在乳腺癌靶向治疗中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(10): 660-663. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.10.015.
- [9] 汤泊,张银,周锦,等. ^{18}F -FDG PET-CT 代谢参数与乳腺癌临床

- 病理特征的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(4): 280-285. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.008.
- Tang B, Zhang Y, Zhou J, et al. The relationship between ^{18}F -FDG PET/CT metabolic parameters and clinicopathological features of breast cancer[J]. Chin J Oncol, 2017, 39(4): 280-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.04.008.
- [10] Soussan M, Orlhac F, Boubaya M, et al. Relationship between tumor heterogeneity measured on FDG-PET/CT and pathological prognostic factors in invasive breast cancer[J]. PLoS one, 2014, 9(4): e94017. DOI:10.1371/journal.pone.0094017.
- [11] Cook GJR, Azad G, Owczarczyk K, et al. Challenges and promises of PET radiomics[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102(4): 1083-1089. DOI:10.1016/j.ijrobp.2017.12.268.
- [12] Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4006. DOI:10.1038/ncomms5006.
- [13] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2014 版)[J]. 中华病理学杂志, 2014, 43(4): 262-267. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.012.
- The Writing Group of Guidelines for HER2 detection in breast cancer (the 2014 version). Guidelines for HER2 detection in breast cancer (the 2014 version)[J]. Chin J Pathol, 2014, 43(4): 262-267. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2014.04.012.
- [14] 杨光明, 杨列, 蒋丽, 等. 荧光原位杂交技术与免疫组化对乳腺癌 HER2 检测的对比研究[J]. 医疗卫生装备, 2016, 37(11): 72-74. DOI:10.7687/J.ISSN1003-8868.2016.11.072.
- Yang GM, Yang L, Jiang L, et al. Comparative study on fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for HER2 monitoring of breast cancer[J]. Chin Med Equip J, 2016, 37(11): 72-74. DOI:10.7687/J.ISSN1003-8868.2016.11.072.
- [15] Kitajima K, Fukushima K, Miyoshi Y, et al. Association between ^{18}F -FDG uptake and molecular subtype of breast cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(9): 1371-1377. DOI:10.1007/s00259-015-3070-1.
- [16] Cokmert S, Tanriverdi O, Karapolat I, et al. The maximum standardized uptake value of metastatic site in ^{18}F -FDG PET/CT predicts molecular subtypes and survival in metastatic breast cancer: an Izmir Oncology Group study[J]. J BUON, 2016, 21(6): 1410-1418.
- [17] Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques[J]. Expert Rev Precis Med Drug Dev, 2016, 1(2): 207-226. DOI:10.1080/23808993.2016.1164013.
- [18] 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.
- [19] Antunovic L, Gallivanone F, Sollini M, et al. [^{18}F]FDG PET/CT features for the molecular characterization of primary breast tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(12): 1945-1954. DOI:10.1007/s00259-017-3770-9.
- [20] 何家鸿, 吴湖炳, 周文兰, 等. 比较 PET 传统参数与纹理参数在预测结直肠癌 KRAS 基因突变中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(10): 662-667. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.004.
- He JH, Wu HB, Zhou WL, et al. Comparison of PET conventional parameters and texture parameters in prediction of KRAS gene mutation in colorectal cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(10): 662-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.10.004.
- [21] Lee G, Lee HY, Park H, et al. Radiomics and its emerging role in lung cancer research, imaging biomarkers and clinical management: state of the art[J]. Eur J Radiol, 2017, 86: 297-307. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.09.005.
- [22] Ma W, Zhao Y, Ji Y, et al. Breast cancer molecular subtype prediction by mammographic radiomic features[J]. Acad Radiol, 2019, 26(2): 196-201. DOI:10.1016/j.acra.2018.01.023.

(收稿日期:2019-04-15)