

^{18}F -FDG PET/CT 在非小细胞肺癌 EGFR 突变状态预测中的应用价值

尹国涛 徐文贵 李小凤

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@163.com

【摘要】 肺癌是目前世界范围内发病率及死亡率均较高的恶性肿瘤,其中非小细胞肺癌(NSCLC)占大多数。近年来,表皮生长因子受体(EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的出现为 NSCLC 患者提供了新的治疗方案。EGFR-TKI 疗效与 EGFR 突变状态密切相关,但目前基因突变的检测方法具有一定局限性。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 作为无创性检查方式,在 EGFR 基因突变状态检测方面表现出一定的潜力。笔者就近年来 PET/CT 在 EGFR 基因突变状态预测方面的研究进展作一综述。

【关键词】 癌,非小细胞肺;突变;受体,表皮生长因子;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;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.012

Application value of ^{18}F -FDG PET/CT in predicting EGFR mutation status in non-small cell lung cancer

Yin Guotao, Xu Wengui, Li Xiaofeng

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@163.com

【Abstract】 Lung cancer is a malignant tumor with the high morbidity and mortality in the world, and non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type. The emergence of epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor (TKI) in recent years has provided new treatment option for NSCLC patients. The efficacy of EGFR-TKI is closely related to the EGFR mutation status, but the current detection methods for gene mutation have certain limitations. As a non-invasive method, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT shows a certain potential in the detection of EGFR gene mutation status. In this paper, the recent research and progress of PET/CT in predicting the mutation status of EGFR gene are reviewed.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Mutation; Receptor, epidermal growth factor; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Trends

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.012

肺癌在世界范围内的发病率及死亡率仍居首位^[1-2]。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌患者的 85% 以上。对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的患者应用酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗,能够有效延长患者生存期^[3]。目前,临床上针对 EGFR 基因突变的检测方法具有一定局限性,部分患者病灶部位隐匿或穿刺活检组织检查(简称活检)等方式难以获得足够的病灶组织进行基因检测。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 作为非侵袭性影像学检查方法,在肺癌的诊断、临床分期、疗效及预后评估中有着重要的作用^[4]。近年来研究表明, ^{18}F -FDG PET/CT 对肺癌患者 EGFR 突变状态的预测具有一定的价值。本文就 ^{18}F -FDG PET/CT 在 EGFR 基因突变状态预测方面的研究进展作一阐述。

一、EGFR 的结构、功能及突变

人表皮生长因子受体家族(ErbB)主要包括 ErbB1(EGFR)、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4。其主要由 3 部分构成:细胞外配体结合部位;疏水的跨膜域;细胞内高度保守的酪氨酸激酶(tyrosine kinase, TK)域,其中包含多个磷酸化位点^[5]。当配体与胞外配体结合域结合时,促进同质性或异质性二聚体形成,通过胞内 TK 相应结构域的自磷酸化,激活 TK 活性,引起邻近其他受体酪氨酸残基的磷酸化,进一步激活下游信号通路,如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)、信号传导及转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等^[6-7],从而调节细胞的增殖、血管生成及细胞凋亡等过程。EGFR 基因突变主要集中在编码 EGFR 胞内 TK 域的 18~21 号外显子。其中,最常见的是 19 号外显子的

缺失及 21 号外显子的点突变 (L858R), 约占所有突变类型的 90% 以上^[8]。EGFR 基因的突变使得 EGFR 胞内 TK 对下游反应的催化效率明显升高, 从而影响下游信号通路^[9]。现有研究证实, 19 号外显子缺失及 L858R 对 EGFR-TKI 敏感, 而 T790M 对第 1、2 代 TKI 不敏感^[10]。因此, 确定 EGFR 突变状态及具体突变类型对治疗方案的制定尤为重要。目前对基因突变的检测主要依靠活检或手术切除标本的病理检测。虽然二代测序技术较一代测序能更快、更准确地检测出大量的基因突变^[11], 但对部分晚期或病灶部位不利于取活检的患者, 基因检测依旧存在一定的困难。

二、NSCLC 的 EGFR 基因突变与 FDG 摄取间关系

¹⁸F-FDG PET/CT 作为无创性检查方式, 以 CT 进行解剖定位, 通过 ¹⁸F-FDG 摄取水平来反映器官、组织的葡萄糖代谢水平。与正常组织相比, 恶性肿瘤细胞的葡萄糖利用率明显升高^[12]。研究表明, 其葡萄糖利用率的升高与葡萄糖转运体 (glucose transporter, Glut) 的过度表达、己糖激酶活性的增强、葡萄糖-6-磷酸酶的低表达有关^[13-14]。葡萄糖进入肿瘤细胞内主要通过细胞膜 Glut 调节。既往研究显示, NSCLC 中存在 Glut-1 及 Glut-3 的过度表达^[15], 其中 Glut-1 表达水平明显高于 Glut-3^[16]。

EGFR 下游信号通路与 Glut-1 的表达水平相关。Makinoshima 等^[17]的研究表明, 在 EGFR 突变型的肺腺癌细胞株中, 应用 PI3K/哺乳动物雷帕霉素靶向基因 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂后可抑制 Glut-1 定位于细胞膜, 使其积聚在细胞质内, 从而抑制糖酵解。Kaira 等^[18]等的研究发现, Glut-1 以及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路与 ¹⁸F-FDG 摄取存在相关性, 说明 ¹⁸F-FDG PET 参数对 EGFR 突变状态预测具有可行性。

三、¹⁸F-FDG PET/CT 参数评估 EGFR 基因突变状态

近年来已有大量研究通过 ¹⁸F-FDG PET/CT 对 EGFR 突变状态进行预测, 但其结果存在一定的争议。大部分研究通过标准摄取值 (standard uptake value, SUV) 对 EGFR 突变状态进行预测。Huang 等^[19]在 77 例晚期肺腺癌患者的研究中表明, EGFR 突变型患者的最大 SUV (maximum SUV, SUV_{max}) 明显高于野生型, 原因可能为 EGFR 突变引起下游 Akt 信号通路功能紊乱, 而 Akt 通路与葡萄糖代谢密切相关。Ko 等^[20]的研究同样表明, 肺腺癌中 EGFR 突变型 SUV_{max} 高于野生型。然而, Cho 等^[21]对 61 例 NSCLC 患者的研究显示, EGFR 突变与更低的 SUV_{max} 相关, 虽然其中包含腺癌、鳞状细胞癌 (简称鳞癌) 等不同组织学类型, 但腺癌仍占绝大多数 (57/61)。同时, Na 等^[22]和 Mak 等^[23]的研究同样表明, EGFR 突变的 NSCLC 患者 SUV_{max} 低于野生型患者。

由于 NSCLC 患者除 EGFR 基因突变以外, 还包括其他类型基因突变, 因此, SUV 可能受多种基因突变的影响。既往研究表明, EGFR 基因突变与 TKI 疗效密切相关, 而 KRAS 基因突变患者 TKI 疗效则较差; 另外, EGFR、KRAS 基因突变与间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突变不会同时出现在同一例患者的同一病灶中^[24]。因此, 部分学者着手于同时研究多种类型基因突变对 FDG 摄取的影响。Caicedo 等^[25]对 340 例 NSCLC 患者的研究表明, KRAS 突变组 FDG 摄取明显高于 KRAS 未突变组 (EGFR 基因突变

组和全野生型组), 而 EGFR 突变组 FDG 摄取与全野生型组相比并没有明显的差异。Lee 等^[26]的研究则表明 EGFR、KRAS 突变状态与 SUV 之间没有相关性。Minamimoto 等^[27]的研究则显示 NSCLC 肺部病灶的 SUV_{max} 对 EGFR 突变状态有预测价值, 但对 KRAS 突变状态没有预测价值。由于 NSCLC 患者中仅约 4% 存在 ALK 重排, 目前对 ALK 重排与 FDG 摄取值之间关系的研究相对较少。Jeong 等^[28]对 221 例肺腺癌患者的研究显示, ALK 阳性患者病灶 SUV_{max} 明显高于 ALK 阴性患者。Choi 等^[29]在研究 ALK、EGFR 突变与 FDG 摄取值之间关系时发现, ALK 重排组肺部病灶 SUV_{max} 明显高于 EGFR 突变组及全野生型组。

由于 SUV_{max}、平均 SUV (mean SUV, SUV_{mean}) 属于半定量分析参数, 可能会因为 PET 扫描仪器、空腹时间、血糖水平等的不同而不同^[30], 且 SUV_{max}、SUV_{mean}、SUV 峰值 (peak of SUV, SUV_{peak}) 均不能反映肿瘤形态、体积方面的信息。因此, 部分学者开始着手研究其他 PET 参数与基因突变间的关系, 如肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量 (total lesion glycolysis, TLG)。MTV 是在 SUV 的基础上划定靶病灶轮廓计算出来的参数, 可反映肿瘤负荷及异质性等。TLG 为感兴趣区 (region of interest, ROI) 内 SUV_{mean} 与 MTV 的乘积, 可同时反映 MTV 与葡萄糖代谢水平, 更加符合 PET 成像原理和肿瘤负荷的概念。Liu 等^[30]通过对 87 例 NSCLC 患者研究发现, EGFR 突变型患者 MTV 更低, 而 EGFR 突变型与野生型患者间的 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 无明显差异。丁重阳等^[31]发现, 与 EGFR 野生型患者相比, EGFR 突变型患者的 SUV_{max}、TLG 较低, 而 MTV 则没有明显差异。

部分学者在预测 EGFR 基因突变状态时将 PET 参数与患者临床特征相结合, 以提高预测的准确性。Cho 等^[21]在研究 NSCLC 患者 EGFR 突变状态与 PET 参数关系的同时, 将患者年龄、性别等因素及肿瘤细胞内细胞角蛋白 19 片段 (cytokeratin-19-fragment, CYFRA21-1) 水平考虑在内, 多因素分析显示, 女性、较高的肿瘤细胞内 CYFRA21-1 水平、较低的 FDG 摄取和较低的 log(TLG) 与 EGFR 突变显著相关。Ko 等^[20]将患者的临床特征、血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平及 CT 图像特征囊括在内, 多因素分析显示, 较高的 SUV_{max} 及 CEA 水平、非吸烟、肿瘤非分叶状是 EGFR 突变的预测因素, 通过以上 4 个因素对 EGFR 突变状态进行预测的准确性较单纯使用 SUV_{max} 明显提高。另外, 丁重阳等^[32]研究发现, 肺部病灶 SUV_{max} 联合甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1) 表达预测 EGFR 突变时, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积最大。以上研究结果说明将患者的临床特征与 PET 参数相结合, 能够在一定程度上提高对 EGFR 突变状态预测的准确性。

综上, 通过 PET 参数对基因突变状态进行评估有一定的指导意义, 但不同研究的结果存在明显差异, 单纯依靠 SUV、MTV 等参数对 EGFR 基因突变状态进行预测存在一定缺陷。虽然将 PET 参数与患者临床特征结合能提高对 EGFR 基因突变预测的准确性, 但 PET 参数本身对基因突变预测的能力尚无定论, 而 EGFR 突变状态与部分临床特征间的关系已基本被大家所认同, 直接将二者结合可能并不能真正提高对基

因突变预测的准确性。另外,由于肿瘤内异质性的存在^[33],同一肿瘤不同部位的基因突变状态也不尽相同,因而通过以上方法对肿瘤基因突变进行预测的准确性有待进一步的大样本、前瞻性研究进行考证。

四、影像组学在¹⁸F-FDG PET 预测 EGFR 基因突变中的应用

影像组学是从影像学图像中(如 CT、MR、PET 等)高通量提取大量影像信息,通过对 ROI 进行勾画分割、特征提取,对肿瘤内异质性、基因表达特点等特征进行解释、分析^[34-35]。随着影像组学的不断发展,一些学者开始着手于通过纹理分析来寻找病灶部位的图像特征与基因表达及基因突变之间的关系,相关研究主要集中在 CT、MR 图像上,针对 PET 图像的研究相对较少。Koh 等^[36]对肺腺癌及鳞癌患者 Glut-1 表达水平与 PET 图像纹理特征进行研究,Glut-1 表达水平高者 SUV_{max}、MTV、TLG 以及多项组学特征与 Glut-1 表达低者存在明显差异。Yip 等^[37]在对 348 例 NSCLC 患者 EGFR、KRAS 基因突变状态与 18 个基于 PET 图像的纹理特征及 2 个传统 PET 参数(MTV、SUV_{max})研究时发现,8 个纹理特征及 MTV、SUV_{max} 与 EGFR 基因突变状态密切相关,所选特征不能明显区分 KRAS 突变型与非突变型;归一化逆差矩可用于区分 EGFR 突变型与 KRAS 突变型。

与此同时,PET 影像组学分析也存在着一一定的局限性。近年来的研究表明,获取 PET 图像及后期处理过程中的多个参数对图像特征的分析有一定影响。Leijenaar 等^[38]研究发现,SUV 离散化的方式对产生的纹理特征及对纹理特征的解释有着重要的影响。Shiri 等^[39]比较不同图像重建参数下图像特征间的变异系数发现,矩阵大小对图像特征有较大影响,每个床位的扫描时间对多数图像特征没有明显影响。van Velden 等^[40]在研究不同重建方式及 ROI 勾画对图像特征影响时发现,与重建算法相比,图像特征的表现更多的取决于 ROI 的勾画方式。Orlhac 等^[41]针对转移性结肠癌、NSCLC、乳腺癌的研究同样发现,图像特征的差异与重建及 ROI 勾画有一定关系;另外,部分纹理特征与 MTV 之间、纹理特征相互之间存在着明显的相关性,同时使用相关性强的 2 个或多个图像特征可能并不能提供更多的补充信息,预示着分析图像时纹理特征的选取至关重要。

综上所述,利用影像组学对¹⁸F-FDG PET 图像进行分析,并以此预测患者基因突变状态及类型有一定的指导意义,但由于目前相关研究较少,不同图像特征对基因突变状态预测的灵敏度、特异性、准确性等尚不明确,仍需要大样本、前瞻性的研究来评估;同时,¹⁸F-FDG PET 图像获取及分析过程中所采用的方法及参数对结果有一定的影响,分析时选取的图像特征亦有一定的要求,需要进一步的研究使其更加规范化、标准化;最后,以 CT 图像为基础的影像组学研究相对较为完善,在影像组学分析时同时考虑 PET 图像及 CT 图像,充分利用不同模态的图像信息,可能会提供更多有价值的信息。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108. DOI:10.3322/

caac.21262.

- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [3] Hsu WH, Yang JCH, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC [J]. Ann Oncol, 2018, 29(suppl_1): i3-i9. DOI:10.1093/annonc/mdx702.
- [4] Desserot MC, Visvikis D, Tixier F, et al. Development of a nomogram combining clinical staging with ¹⁸F-FDG PET/CT image features in non-small-cell lung cancer stage I-III [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(8): 1477-1485. DOI:10.1007/s00259-016-3325-5.
- [5] Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy [J]. Expert Opin Ther Targets, 2012, 16(1): 15-31. DOI:10.1517/14728222.2011.648617.
- [6] Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer [J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 177-184. DOI:10.1016/j.ceb.2008.12.010.
- [7] Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. Cell, 2010, 141(7): 1117-1134. DOI:10.1016/j.cell.2010.06.011.
- [8] Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(5): 339-346. DOI:10.1093/jnci/dji055.
- [9] Mulloy R, Ferrand A, Kim Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic activity and increased sensitivity to gefitinib [J]. Cancer Res, 2007, 67(5): 2325-2330. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-4293.
- [10] Hirano T, Yasuda H, Tani T, et al. *In vitro* modeling to determine mutation specificity of EGFR tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant EGFR mutants in non-small-cell lung cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(36): 38789-38803. DOI:10.18632/oncotarget.5887.
- [11] 张洁明,杨学习.肺癌患者 EGFR 及 KRAS 基因突变检测方法的建立和临床应用 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(1): 23-27. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2017.01.004.
Zhang JM, Yang XX. A new method of gene mutation status detection on EGFR and KRAS of lung cancer patients and the assessment of clinical application [J]. J Mol Diagn Ther, 2017, 9(1): 23-27. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2017.01.004.
- [12] Smith TA. Facilitative glucose transporter expression in human cancer tissue [J]. Br J Biomed Sci, 1999, 56(4): 285-292.
- [13] Fischer G, Ruschenburg I, Eigenbrodt E, et al. Decrease in glucokinase and glucose-6-phosphatase and increase in hexokinase in putative preneoplastic lesions of rat liver [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1987, 113(5): 430-436.
- [14] Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, et al. Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 170(1): 223-230.
- [15] Younes M, Brown RW, Stephenson M, et al. Overexpression of Glut1 and Glut3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival [J]. Cancer, 1997, 80(6): 1046-1051.
- [16] Ogawa J, Inoue H, Koide S. Glucose-transporter-type-I-gene amplification correlates with sialyl-Lewis-X synthesis and proliferation in lung cancer [J]. Int J Cancer, 1997, 74(2): 189-192. DOI:10.1002/(SICI)1097-0215(19970422)74:2<189::AID-IJC9>3.0.CO;2-V.
- [17] Makinoshima H, Takita M, Saruwatari K, et al. Signaling through

- the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) axis is responsible for aerobic glycolysis mediated by glucose transporter in epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutated lung adenocarcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(28): 17495-17504. DOI:10.1074/jbc.M115.660498.
- [18] Kaira K, Serizawa M, Koh Y, et al. Biological significance of ¹⁸F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Lung cancer*, 2014, 83(2): 197-204. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.11.025.
- [19] 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.
- [20] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Value of ¹⁸F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(10): 1889-1897. DOI:10.1007/s00259-014-2802-y.
- [21] Cho A, Hur J, Moon YW, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, ¹⁸F-FDG uptake in non-small cell lung cancer[J]. *BMC cancer*, 2016, 16: 224. DOI:10.1186/s12885-016-2251-z.
- [22] Na H, Byun BH, Kim KM, et al. ¹⁸F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis[J]. *Lung cancer*, 2010, 67(1): 76-80. DOI:10.1016/j.lungcan.2009.03.010.
- [23] Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, et al. Role of ¹⁸F-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.
- [24] Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS[J]. *Cancer*, 2009, 115(8): 1723-1733. DOI:10.1002/cncr.24181.
- [25] Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Role of [¹⁸F] FDG PET in prediction of KRAS and EGFR mutation status in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2058-2065. DOI:10.1007/s00259-014-2833-4.
- [26] 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.
- [27] Minamimoto R, Jamali M, Gevaert O, et al. Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative ¹⁸F FDG-PET/CT metrics[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52792-52801. DOI:10.18632/oncotarget.17782.
- [28] Jeong CJ, Lee HY, Han J, et al. Role of imaging biomarkers in predicting anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(1): e34-e39. DOI:10.1097/RLU.0000000000000581.
- [29] Choi H, Paeng JC, Kim DW, et al. Metabolic and metastatic characteristics of ALK-rearranged lung adenocarcinoma on FDG PET/CT[J]. *Lung cancer*, 2013, 79(3): 242-247. DOI:10.1016/j.lungcan.2012.11.021.
- [30] Liu A, Han A, Zhu H, et al. The role of metabolic tumor volume (MTV) measured by [¹⁸F] FDG PET/CT in predicting EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33736-33744. DOI:10.18632/oncotarget.16806.
- [31] 丁重阳,杨文平,郭喆,等. ¹⁸F-FDG PET-CT 影像预测肺腺癌人表皮生长因子受体突变的价值[J]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(7): 528-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010. Ding CY, Yang WP, Guo Z, et al. Evaluate the value of ¹⁸F-FDG PET-CT imaging in predicting the mutations in epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Oncol*, 2017, 39(7): 528-531. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010.
- [32] 丁重阳,李天女,孙晋,等. ¹⁸F-FDG 摄取与甲状腺转录因子-1 表达预测肺腺癌患者表皮生长因子受体突变的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(2): 92-96. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.004. Ding CY, Li TN, Sun J, et al. Values of ¹⁸F-FDG uptake and thyroid transcription factor-1 expression to predict the mutations of epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(2): 92-96. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.02.004.
- [33] Marte B. Tumour heterogeneity[J]. *Nature*, 2013, 501(7467): 327. DOI:10.1038/501327a.
- [34] Mitra S, Shankar BU. Integrating radio imaging with gene expressions toward a personalized management of cancer[J]. *IEEE T Hum-Mach Syst*, 2014, 44(5): 664-677. DOI:10.1109/THMS.2014.2325744.
- [35] 张利文,方梦捷,臧亚丽,等. 影像组学的发展与应用[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(1): 75-77. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.01.017. Zhang LW, Fang MJ, Zang YL, et al. Development and application of radiomics[J]. *Chin J Radiol*, 2017, 51(1): 75-77. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2017.01.017.
- [36] Koh YW, Park SY, Hyun SH, et al. Associations between PET textural features and GLUT1 expression, and the prognostic significance of textural features in lung adenocarcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 1067-1071. DOI:10.21873/anticancer.12324.
- [37] 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.
- [38] Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11075. DOI:10.1038/srep11075.
- [39] Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, et al. The impact of image reconstruction settings on ¹⁸F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(11): 4498-4509. DOI:10.1007/s00330-017-4859-z.
- [40] van Velden FH, Kramer GM, Frings V, et al. Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer [¹⁸F]FDG-PET/CT studies: impact of reconstruction and delineation[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(5): 788-795. DOI:10.1007/s11307-016-0940-2.
- [41] Orlhac F, Thézé B, Soussan M, et al. Multiscale texture analysis: from ¹⁸F-FDG PET images to histologic images[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1823-1828. DOI:10.2967/jnumed.116.173708.