

PET/CT 在晚期非小细胞肺癌患者 EGFR-TKI 治疗中的应用

崔燕 姚稚明

北京医院核医学科、国家老年医学中心、中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

通信作者: 姚稚明, Email: yao.zhiming@163.com

【摘要】 肺癌发病率及病死率均居全球癌症首位, 表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)能够明显延长晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的生存期, 而¹⁸F-FDG PET/CT 可评估 EGFR 突变状态及 EGFR-TKI 药物疗效。该文综述了¹⁸F-FDG PET/CT 在预测 EGFR 基因突变、EGFR-TKI 治疗效果及生存预后评估中的作用, 另外简要阐述了新型 EGFR-TKI 的 PET 显像药物进展。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 基因, erbB-1; 蛋白激酶抑制剂; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 发展趋势

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220314-00068

Application of PET/CT in the treatment of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced non-small cell lung cancer

Cui Yan, Yao Zhiming

Department of Nuclear Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yao Zhiming, Email: yao.zhiming@163.com

【Abstract】 The morbidity and mortality of lung cancer rank first in the world. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) can significantly prolong survival of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). ¹⁸F-FDG PET/CT can evaluate EGFR mutation status and EGFR-TKI efficacy. This article reviews the role of ¹⁸F-FDG PET/CT in predicting EGFR mutation, the efficacy and survival prognosis evaluation of EGFR-TKI therapy, as well as the development of latest EGFR-TKI PET imaging agents.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Genes, erbB-1; Protein kinase inhibitors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Trends

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20220314-00068

全球每年新发癌症患者超过 1 930 万, 肺癌占 11.4%, 且肺癌病死率最高, 占所有癌症死亡人数的 18%^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC) 约占肺癌的 85%^[2], 其起病隐匿, 大多数患者就诊时已是晚期。对于晚期 NSCLC, 铂类联合化疗等传统治疗方案的绝对生存获益有限^[3]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的 EGFR 突变阳性局部晚期及转移性 NSCLC 患者的一线治疗药物。与传统化疗相比, 其可明显延长患者无进展生存(progression-free survival, PFS)^[4]。PET/CT 在预测晚期 NSCLC 患者 EGFR 突变状态、靶向治疗效果评估、治疗后生存分析及新型靶向显像药物研发等方面已取得较多成果。本文综述了 PET/CT 在晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗中的应用及新型靶向 EGFR-TKI 的小分子 PET 显像探针在 NSCLC 患者中的应用。

一、¹⁸F-FDG PET/CT 预测 NSCLC 的 EGFR 突变状态

在局部晚期及转移性 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗前, 首先要检测 EGFR 突变状态。有研究显示, 在亚洲地区晚期腺

癌患者中, 女性和非吸烟者 EGFR 突变比例更高, 分别为 61.1% 和 60.7%; 但在男性及经常吸烟人群中, 这一比例也有 44% 和 37%, 因此该研究认为该区域晚期肺腺癌患者都应行 EGFR 突变检测^[5]。获取肿瘤组织进行基因检测是目前 EGFR 突变状态检测的“金标准”, 但对于存在有创检查禁忌证者实施较为困难; 另外, 数据显示活组织检查(简称活检)小样本和细胞学标本占 EGFR 检测样本的 68.4%^[6], 该类标本有时会在质量、数量上导致 EGFR 检测失败。¹⁸F-FDG PET/CT 为无创评估 NSCLC 患者的分子特征提供了良好的选择。

EGFR 基因突变与糖代谢的关系已在分子水平得到部分验证。有研究显示, 相对于 EGFR 野生型细胞株, EGFR 突变型细胞株中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, NOX4) 及葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, Glut1) 表达明显降低, EGFR 突变可能通过影响 Glut1 表达导致 FDG 摄取更低^[7]。研究表明, CD147 高表达通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(protein kinase B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR) 信号通路促进 NSCLC 细胞株的 FDG 摄取, 且 CD147 表达和 EGFR-TKI 治疗敏感性呈正相关^[8]。这揭示了 EGFR

突变状态与 NSCLC 细胞糖代谢间的潜在关系,为用¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测 EGFR 突变状态提供了理论可能性。

多个研究表明,SUV_{max} 较低与 EGFR 突变相关^[9-10]。但部分则显示,EGFR 突变者 SUV_{max} 较高^[11]。Lv 等^[6]的研究纳入了大样本中国人群,探讨 PET/CT 对 EGFR 突变的预测价值,结果亦为原发灶 SUV_{max} 较低与 EGFR 突变相关,且结合其他临床因素后预测效能提高。Du 等^[12]及 Guo 等^[13]的系统回顾分析显示,EGFR 突变组¹⁸F-FDG 摄取明显降低,诊断灵敏度约为 70%,SUV_{max} 对 NSCLC 的 EGFR 突变状态具有中等预测效能。研究结果出现差异的原因可能如下:(1)各研究纳入肺癌患者的病理类型及亚型不同,不同病理分型会影响葡萄糖代谢水平,如与鳞状细胞癌相比,肺腺癌 Glut1 表达水平明显降低^[14]。(2)有研究表明,亚洲人群 EGFR 突变率明显高于拉丁裔人及高加索人^[15]。(3)SUV_{max} 受患者及图像处理技术等多种因素影响^[12],且不能反映肿瘤整体特征。(4)研究设计、患者入组标准、肿瘤分期等的不同也可能影响结果;EGFR 突变的 NSCLC 可能在克隆和进化过程中改变,代谢特征亦随之改变^[16]。

仅通过¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 预测 EGFR 突变状态能力有限,影像组学分析可以提取高通量特征、深度挖掘数据,对于预测分子表型有重要意义。多个研究表明,¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学特征对 EGFR 突变状态具有良好的预测性能^[17-19]。Mu 等^[20]开发了基于¹⁸F-FDG PET/CT 的深度学习模型,其在国内外多中心测试及验证队列中显示出对 EGFR 突变状态的最佳预测效能,优于以往研究模型,且该模型无需精确的肿瘤分割,从而提高了临床可推广性。

总之,¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数及影像组学特征预测 EGFR 突变状态已得到广泛研究,但尚未形成统一的 SUV_{max} 最佳阈值及预测模型^[21],仍无法完全取代组织活检基因检测。探索分子水平信号调控机制、进行 NSCLC 亚型分组临床研究、扩大样本量进行多中心研究、控制多中心间检查技术同质性^[21]、利用更先进的影像组学方法(如深度学习)等,有助于发现更有意义的参数,也可联合其他手段增加预测准确性。

二、¹⁸F-FDG PET/CT 对晚期 NSCLC 患者的 EGFR-TKI 疗效及生存预后评估

¹⁸F-FDG PET/CT 尚未被 NCCN 指南推荐用于晚期 NSCLC 患者的常规检测和随访,更多是用于早期判断治疗反应,筛选可能受益的患者,及时调整治疗方案。¹⁸F-FDG PET/CT 对晚期 NSCLC 患者生存预后评估有重要价值,但 EGFR-TKI 疗效及生存预后评估的研究较少。

1. 代谢参数早期评估 EGFR-TKI 治疗效果。细胞及动物水平研究表明,使用 EGFR-TKI 后早期即可检测到明显的¹⁸F-FDG 摄取下降。Su 等^[22]报道,应用吉非替尼后 2 h,EGFR 突变细胞株 FDG 摄取就出现明显下降,口服吉非替尼 2 d 即可用 PET 筛选敏感荷瘤小鼠。这为¹⁸F-FDG PET/CT 早期评估 NSCLC 的 EGFR-TKI 治疗反应及早期预测 EGFR-TKI 疗效提供了分子水平的理论支撑。

此外,真实世界研究也表明,¹⁸F-FDG PET/CT 对 EGFR-TKI 治疗的 NSCLC 患者的早期疗效评价有重要价值。van Gool 等^[23]的研究显示,EGFR-TKI 治疗后 1~2 周,代谢活性明显降低的 NSCLC 患者更可能在继续治疗中获益。Tiseo

等^[24]报道,在使用厄洛替尼治疗后 2 d 的晚期 NSCLC 患者中,按欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research on Treatment of Cancer, EORTC)标准,¹⁸F-FDG PET/CT 显像评价为代谢性进展者的后期评价病情均进展。

2. 代谢变化早期预测预后。早期¹⁸F-FDG PET/CT 代谢变化可以预测晚期 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗的生存预后。Mileshkin 等^[25]的研究表明,治疗第 14 天有 FDG 代谢反应者的 PFS 更长。Shao 等^[26]认为,晚期 NSCLC 患者在治疗前、治疗 4~6 周后的 SUV_{max} 差值可以预测其 PFS。除 SUV_{max} 外,PET 的其他代谢参数也被用于 EGFR-TKI 疗效评估。Fledelius 等^[27]发现,晚期 NSCLC 患者厄洛替尼治疗后瘦体质量峰值摄取值(peak uptake value of lean body weight, SUL_{peak})、瘦体质量最大摄取值(maximum uptake value of lean body weight, SUL_{max})、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)变化百分比与 PFS、总生存(overall survival, OS)相关。Huang 等^[28]的研究显示,晚期肺腺癌患者 EGFR-TKI 治疗后 2 周,肿瘤代谢体积变化百分比是 PFS 及 OS 的独立预测因子。

综上,¹⁸F-FDG PET/CT 可早期预测 EGFR-TKI 治疗的有效性与疾病进展,这对晚期 NSCLC 的 EGFR-TKI 治疗决策具有指导意义。如果治疗早期无明显代谢反应,提示临床终止无效治疗,以减少不必要的药物不良反应及患者经济负担。

3. 影像组学特征预测 EGFR-TKI 靶向治疗的患者生存预后。常规¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数如 SUV_{max}、TLG 等反映肿瘤信息价值有限,而影像组学通过肿瘤分割、特征提取与模型建立对影像数据进行更深层次的挖掘,具有更大优势。

Park 等^[29]发现,¹⁸F-FDG PET/CT 的异质性结构参数可以预测 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗后 PFS,从而识别出 EGFR-TKI 治疗失败风险较高的亚群。刘寒冰等^[30]认为,纹理异质性较高与 EGFR-TKI 疗效有关,但各纹理参数均无疗效预测价值。这 2 项研究在样本选择、参数筛选方法、使用的分析软件、EGFR-TKI 治疗中位时间差、疗效评价时间等方面都存在差异。PET/CT 纹理异质性可指出肿瘤生物学差异,但其参数对 EGFR-TKI 的疗效预测效能仍有待进一步验证。Mu 等^[20]用深度学习模型生成深度学习评分来预测 EGFR-TKI 治疗反应,评分较高者 PFS 较长,接受 TKI 治疗者比接受免疫治疗者的 PFS 更长,对指导临床治疗选择有潜在价值。

然而,¹⁸F-FDG PET/CT 在晚期 NSCLC 患者的 EGFR-TKI 治疗临床应用中存在局限性。(1)EGFR-TKI 治疗后糖代谢早期变化的调控通路繁杂,需更多基础研究进一步分析;人类肿瘤组成比小鼠异种移植物的组成异质性更大^[22],有待更多临床研究反映其评估效能。(2)肿瘤异质性导致活检本身存在局限性,一些没有 EGFR 突变患者也会受益于 EGFR-TKI 治疗。(3)治疗后早期 FDG 摄取改变可能受炎症反应干扰,治疗后进行¹⁸F-FDG PET/CT 检查的最佳时机^[23]、具体参数等未达成共识。(4)现有临床研究的样本异质性较大^[24]。

总之,¹⁸F-FDG PET/CT 对 EGFR-TKI 疗效评估及预测生存预后价值日益受到关注,有待进一步验证统一稳定的参数指标或模型、探索评价代谢变化时间节点、进行多中心前瞻性临床研究,以更科学地指导临床决策。

三、新型 EGFR-TKI PET 分子探针的研究进展(表 1)

采用放射性核素标记 EGFR-TKI 作为分子探针进行 PET/

表 1 靶向 EGFR-TKI 小分子 PET 显像探针在 NSCLC 患者中的研究

显像剂	研究性质	主要研究结果	参考文献
¹¹ C-4-(3-溴苯氨基)-6,7 二甲氧喹啉 (PD153035)	前瞻性	晚期 NSCLC 患者 ¹¹ C-PD153035 的 SUV _{max} 与 EGFR 突变呈正相关;厄洛替尼治疗前 SUV _{max} 与死亡风险及进展风险呈负相关	[31]
¹¹ C-厄洛替尼	前瞻性	晚期 NSCLC 患者厄洛替尼治疗前后 ¹¹ C-厄洛替尼显像较 ¹⁸ F-FDG PET/CT 显像灵敏度高,且治疗前 ¹¹ C-厄洛替尼摄取高者预后更好	[32]
¹¹ C-厄洛替尼	回顾性	EGFR 突变阳性者 ¹¹ C-厄洛替尼摄取更高,且厄洛替尼治疗后肿瘤显像剂摄取水平明显降低	[33]
¹⁸ F-阿法替尼	前瞻性	EGFR 突变者摄取 ¹⁸ F-阿法替尼水平更高,且摄取水平与 PFS 相关	[34]
¹⁸ F-聚乙二醇化苯胺喹啉衍生物 (MPG)	前瞻性	¹⁸ F-MPG 摄取与 EGFR 基因检测结果一致性高,且可预测 EGFR-TKI 治疗反应及预后	[35]

注:EGFR-TKI 为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,NSCLC 为非小细胞肺癌,PFS 为无进展生存

CT 显像,有助于在体观察 EGFR-TKI 体内分布、筛选治疗敏感人群、指导治疗、动态评估疗效。新型 EGFR 靶向分子显像剂主要有表皮生长因子配体类、单克隆抗体类、抗体片段类、Affibody 抗体类及小分子类^[36]。小分子 TKI 类 EGFR 靶向探针免疫原性低^[37],清除速度快,肿瘤内扩散能力强、特异性高,是目前最有应用前景的 EGFR 靶向分子探针。靶向 EGFR-TKI 小分子的 PET 显像探针在 NSCLC 患者中的一些临床应用研究见表 1。

¹⁸F 标记 EGFR-TKI 小分子探针能克服¹¹C 标记探针半衰期短、亲脂性强等不足,其中¹⁸F-聚乙二醇化苯胺喹啉衍生物 [N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(2-(2-(2-(¹⁸F-fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)ethoxy)-6-methoxyquinazolin-4-amine, ¹⁸F-MPG] 的研究样本量较大,其摄取与 EGFR 突变基因检测结果一致性较高(为 84.29%)^[35],更利于临床推广,但¹⁸F-MPG 的肝胆摄取较高,可能会影响该部位转移性病灶的检出。EGFR 靶向小分子 TKI 显像可为体内 EGFR 表达提供更准确的信息,进而可能实现疗效评估、预测预后。开发更稳定、高亲和力的亲水性探针将为 EGFR 分子成像的临床转化开辟道路^[36]。

综上,¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测 EGFR 突变状态有中等效能,对 EGFR-TKI 疗效评估及预测预后有较为肯定的效果;新型 EGFR 靶向分子探针种类繁多,靶向小分子 EGFR-TKI 的 PET 探针有较好的临床应用前景。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 崔燕:论文撰写;姚雅明:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Imyanitov EN, Iyevleva AG, Levchenko EV. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: current status and perspectives[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103194. DOI:10.1016/j.critrevonc.2020.103194.
- [3] Shao D, Du D, Liu H, et al. Identification of stage III C/IV EGFR-mutated non-small cell lung cancer populations sensitive to targeted therapy based on a PET/CT Radiomics risk model[J]. Front Oncol, 2021, 11: 721318. DOI:10.3389/fonc.2021.721318.
- [4] Song J, Shi J, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI therapy[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3583-3592. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-2507.
- [5] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2): 154-162. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000033.
- [6] Lv Z, Fan J, Xu J, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with non-small cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 735-750. DOI:10.1007/s00259-017-3885-z.
- [7] Chen L, Zhou Y, Tang X, et al. EGFR mutation decreases FDG uptake in non-small cell lung cancer via the NOX4/ROS/GLUT1 axis[J]. Int J Oncol, 2019, 54(1): 370-380. DOI:10.3892/ijo.2018.4626.
- [8] Li X, Fu Q, Zhu Y, et al. CD147-mediated glucose metabolic regulation contributes to the predictive role of ¹⁸F-FDG PET/CT imaging for EGFR-TKI treatment sensitivity in NSCLC[J]. Mol Carcinog, 2019, 58(2): 247-257. DOI:10.1002/mc.22923.
- [9] 郭虹霞,任筱璐,张俊萍. ¹⁸F-FDG PET/CT 对肺腺癌患者 EGFR 突变的预测价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(8): 475-479. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017. Guo HX, Ren XL, Zhang JP. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET/CT for EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(8): 475-479. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017.
- [10] Shi A, Wang J, Wang Y, et al. Predictive value of multiple metabolic and heterogeneity parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT for EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. Ann Nucl Med, 2022, 36(4): 393-400. DOI:10.1007/s12149-022-01718-8.
- [11] 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.
- [12] Du B, Wang S, Cui Y, et al. Can ¹⁸F-FDG PET/CT predict EGFR status in patients with non-small cell lung cancer? A systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2021, 11(6): e044313. DOI:10.1136/bmjopen-2020-044313.
- [13] Guo Y, Zhu H, Yao Z, et al. The diagnostic and predictive efficacy of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters for EGFR mutation status in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. Eur J Radiol, 2021, 141: 109792. DOI:10.1016/j.ejrad.2021.109792.
- [14] Zhang B, Xie Z, Li B. The clinicopathologic impacts and prognostic significance of GLUT1 expression in patients with lung cancer: a

- meta-analysis[J]. *Gene*, 2019, 689: 76-83. DOI:10.1016/j.gene.2018.12.006.
- [15] Steuer CE, Behera M, Berry L, et al. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: results from the lung cancer mutation consortium[J]. *Cancer*, 2016, 122(5): 766-772. DOI:10.1002/cncr.29812.
- [16] Koksaka S, Petronczki M, Solca F, et al. Tumor clonality and resistance mechanisms in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: implications for therapeutic sequencing[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(6): 637-652. DOI:10.2217/fon-2018-0736.
- [17] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy ¹⁸F-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] 王子阳,尹国涛,李小凤,等.机器学习结合 ¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学特征对肺腺癌 EGFR 突变亚型的预测价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(8): 479-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201105-00401.
- Wang ZY, Yin GT, Li XF, et al. Value of machine learning and ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics features in lung adenocarcinoma EGFR mutation subtypes prediction[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(8): 479-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201105-00401.
- [19] 杨天红,张胤,李淑仪,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学在预测肺腺癌患者 EGFR 突变中的价值[J].*中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255.
- Yang TH, Zhang Y, Li SY, et al. Ability of ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features to differentiate EGFR mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255.
- [20] Mu W, Jiang L, Zhang J, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5228. DOI:10.1038/s41467-020-19116-x.
- [21] Abdurixiti M, Nijati M, Shen R, et al. Current progress and quality of radiomic studies for predicting EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer using PET/CT images: a systematic review[J]. *Br J Radiol*, 2021, 94(1122): 20201272. DOI:10.1259/bjr.20201272.
- [22] Su H, Bodenstern C, Dumont RA, et al. Monitoring tumor glucose utilization by positron emission tomography for the prediction of treatment response to epidermal growth factor receptor kinase inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(19): 5659-5667. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-06-0368.
- [23] van Gool MH, Aukema TS, Hartemink KJ, et al. FDG-PET/CT response evaluation during EGFR-TKI treatment in patients with NSCLC[J]. *World J Radiol*, 2014, 6(7): 392-398. DOI:10.4329/wjr.v6.i7.392.
- [24] Tiseo M, Ippolito M, Scarlattei M, et al. Predictive and prognostic value of early response assessment using ¹⁸F-FDG-PET in advanced non-small cell lung cancer patients treated with erlotinib[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(2): 299-307. DOI:10.1007/s00280-013-2356-x.
- [25] Mileschkin L, Hicks RJ, Hughes BG, et al. Changes in ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and ¹⁸F-fluorodeoxythymidine positron emission tomography imaging in patients with non-small cell lung cancer treated with erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(10): 3304-3315. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-10-2763.
- [26] Shao D, Cheng Y, Yuan ZS, et al. Value of interim ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting progression-free survival in stage III B/IV EGFR-mutant non-small-cell lung cancer patients with EGFR-TKI therapy[J]. *Lung Cancer*, 2020, 149: 137-143. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.09.020.
- [27] Fledelius J, Winther-Larsen A, Khalil AA, et al. Assessment of very early response evaluation with ¹⁸F-FDG-PET/CT predicts survival in erlotinib treated NSCLC patients—a comparison of methods[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(1): 50-61.
- [28] Huang YE, Tsai YH, Huang YJ, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT for early prediction of outcomes in patients with advanced lung adenocarcinomas and EGFR mutations treated with first-line EGFR-TKIs[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(6): 1507. DOI:10.3390/cancers14061507.
- [29] Park S, Ha S, Lee SH, et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189766. DOI:10.1371/journal.pone.0189766.
- [30] 刘寒冰,赵杰,胡春峰. PET/CT 代谢参数及纹理分析评价晚期肺腺癌 EGFR-TKI 的疗效[J].*中国医学影像学杂志*, 2020, 28(11): 842-845. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2020.11.011.
- Liu HB, Zhao J, Hu CF. Evaluation of EGFR-TKI in advanced lung adenocarcinoma by PET/CT metabolic parameters and texture analysis[J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2020, 28(11): 842-845. DOI:10.3969/j.issn.1005-5185.2020.11.011.
- [31] Meng X, Loo BW Jr, Ma L, et al. Molecular imaging with ¹¹C-PD153035 PET/CT predicts survival in non-small cell lung cancer treated with EGFR-TKI: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(10): 1573-1579. DOI:10.2967/jnumed.111.092874.
- [32] Memon AA, Weber B, Winterdahl M, et al. PET imaging of patients with non-small cell lung cancer employing an EGF receptor targeting drug as tracer[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(12): 1850-1855. DOI:10.1038/bjc.2011.493.
- [33] Idris Bahce, Egbert F Smit, Mark Lubberink, et al. Development of [¹¹C]erlotinib positron emission tomography for *in vivo* evaluation of EGF receptor mutational status[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(1): 183-193. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-12-0289.
- [34] van de Stadt EA, Yaqub M, Lammertsma AA, et al. Identifying advanced stage NSCLC patients who benefit from afatinib therapy using ¹⁸F-afatinib PET/CT imaging[J]. *Lung Cancer*, 2021, 155: 156-162. DOI:10.1016/j.lungcan.2021.03.016.
- [35] Sun X, Xiao Z, Chen G, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(431): eaan8840. DOI:10.1126/scitranslmed.aan8840.
- [36] Chen W, Shen B, Sun X. Analysis of progress and challenges of EGFR-targeted molecular imaging in cancer with a focus on affibody molecules[J]. *Mol Imaging*, 2019, 18: 1536012118823473. DOI:10.1177/1536012118823473.
- [37] Kaufman N, Dhingra S, Jois SD, et al. Molecular targeting of epidermal growth factor receptor (EGFR) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)[J]. *Molecules*, 2021, 26(4): 1076. DOI:10.3390/molecules26041076.

(收稿日期:2022-03-14)