

## ·综述·

## <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数与非小细胞肺癌 EGFR、ALK、KRAS 突变的相关性研究进展

许莉<sup>1</sup> 李素平<sup>2</sup>

<sup>1</sup>南充市中心医院核医学科, 川北医学院第二临床医学院 637000; <sup>2</sup>川北医学院附属医院核医学科, 南充 637000

通信作者: 李素平, Email: [suping7273@163.com](mailto:suping7273@163.com)

**【摘要】** 非小细胞肺癌(NSCLC)是一类发病率和病死率均较高的恶性肿瘤, 随着对其发病机制的不断深入研究, 越来越多的肺癌驱动基因被发现, 针对驱动基因的分子靶向治疗也取得了显著进展。因此, 明确驱动基因的突变状态在临床的治疗决策中变得尤为重要。<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 在 NSCLC 的早期诊断、分期、疗效评价及预后评估等方面具有重要价值。此外, 多项研究结果表明, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 在预测 NSCLC 驱动基因突变状态方面也有一定价值。笔者重点对<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相关代谢参数与 NSCLC 的表皮生长因子受体、间变型淋巴瘤激酶、鼠类肉瘤病毒癌基因等驱动基因突变状态的相关性作一综述。

**【关键词】** 癌, 非小细胞肺; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 代谢参数; 驱动基因

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066)

### Research progress on the correlation between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic parameters and mutations of EGFR, ALK and KRAS in non-small cell lung cancer

Xu Li<sup>1</sup>, Li Suping<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Nanchong Central Hospital, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Li Suping, Email: [suping7273@163.com](mailto:suping7273@163.com)

**【Abstract】** Non-small cell lung cancer (NSCLC) is a malignant tumor with high morbidity and mortality. Considering the number of in-depth studies on its pathogenesis, the number of lung cancer driver genes that have been discovered is increasing. Molecular targeted therapy for driver genes has also made significant progress. Therefore, clarifying the mutation status of the driver gene in clinical treatment decisions is particularly important. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose(FDG) PET/CT plays an important role in the early diagnosis, staging, efficacy evaluation, and prognosis evaluation of NSCLC. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT is valuable in predicting the mutation status of driver genes in NSCLC. This review focuses on the correlation between <sup>18</sup>F-FDG PET/CT related metabolic parameters and the mutation status of epidermal growth factor receptor, anaplastic lymphoma kinase, kirsten rate sarcoma viral oncogene homolog, and other driver genes in NSCLC.

**【Key words】** Carcinoma, non-small-cell lung; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Metabolic parameters; Driver gene

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201906035-00066)

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 同时也是癌症相关死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。在新诊肺癌中, 非小细胞

肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占 80% 以上<sup>[2]</sup>, 且以腺癌多见。近年来, 伴随对肺癌发病

机制的深入研究,肺癌相关驱动基因不断被发现,进而出现了以肺癌驱动基因为靶点的分子靶向药物。分子靶向治疗可使伴有某些特定基因变异的肺癌患者的生存期明显延长,因此明确病灶的基因变异状态对临床治疗方案的选择非常关键。基因变异检测的“金标准”是组织标本的基因测序,然而获取理想的组织标本存在一定局限性。随着分子影像学的快速发展,通过无创的PET/CT检查来预测NSCLC患者的驱动基因突变状态成为了近年的研究热点。本文就 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT相关代谢参数与NSCLC的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变型淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、鼠类肉瘤病毒癌基因(kirsten rate sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)等驱动基因突变状态的相关性进行综述。

## 1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT的显像原理及其代谢参数

$^{18}\text{F}$ -FDG是放射性核素 $^{18}\text{F}$ 取代葡萄糖二位碳原子上羟基所得,经葡萄糖转运蛋白进入细胞,在己糖激酶的作用下生成 $6\text{-PO}_4\text{-}^{18}\text{F}$ -FDG,但因其结构与葡萄糖不同,不能进一步代谢,导致其滞留于细胞内,故可定量反映组织细胞的葡萄糖利用率。有研究表明,葡萄糖转运蛋白1和己糖激酶II在NSCLC中高表达是其摄取 $^{18}\text{F}$ -FDG的重要因素<sup>[3]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT显像不仅可显示肿瘤病灶的数量、大小、形态、位置、与邻近组织的关系、病灶内的放射性分布,还可以通过测量相关的代谢参数定量分析肿瘤组织的代谢状态。

$\text{SUV}_{\text{max}}$ 反映肿瘤病灶内具有最大SUV的体素的肿瘤活性,可重复测量,较平均标准化摄取值(mean standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ )受部分容积效应的影响小<sup>[4]</sup>,但其只能反映肿瘤内部代谢最活跃的部分。

$\text{SUV}_{\text{mean}}$ 是ROI内显像剂摄取的平均值,对图像噪声相对不敏感,但对ROI勾画敏感,且易受部分容积效应影响,导致其值降低。

标准化摄取峰值(peak standardized uptake value,  $\text{SUV}_{\text{peak}}$ )是以 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 所在像素点为中心的 $1\text{ cm}^3$ 球形体积内的SUV平均值,兼顾了 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 和 $\text{SUV}_{\text{mean}}$ 的优点,受图像噪声影响较小,测量水平更稳定,能更客观地反映肿瘤的代谢水平。

肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)

是图像上 $\text{SUV} \geq$ 给定阈值的全部像素的体积,可定量测量,用来估算具有代谢活性的肿瘤的真实体积。传统影像测量的肿瘤体积包含了坏死组织,不能代表肿瘤的实际大小。

病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)是MTV与其对应区域的 $\text{SUV}_{\text{mean}}$ 的乘积,同时体现了肿瘤的代谢体积和代谢水平,被认为是更接近于肿瘤负荷这一概念的代谢参数。目前已有研究表明,在反映肿瘤负荷和侵袭性方面,MTV和TLG是更可靠的代谢参数,而且在各种类型的恶性肿瘤中均是良好的预测指标<sup>[5]</sup>。

## 2 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT代谢参数与NSCLC驱动基因突变的相关性

在NSCLC的发生、发展中,驱动基因具有至关重要的作用。针对这些驱动基因的个体化靶向治疗明显地提高了患者的生活质量及疾病无进展生存期<sup>[6]</sup>。因此,美国国立综合癌症网络发布的NSCLC治疗指南里推荐至少对以下8个驱动基因的突变状态进行常规检测,分别为EGFR、ALK、KRAS、c-ros原癌基因1酪氨酸激酶(c-ros oncogene 1 receptor tyrosine kinase, ROS1)、RET原癌基因(RET proto-oncogene, RET)、鼠肉瘤病毒v-Raft同源致癌基因、erb-b2受体酪氨酸激酶2和细胞间质上皮转化因子<sup>[7]</sup>。

肿瘤细胞对 $^{18}\text{F}$ -FDG的摄取与其侵袭性、增殖活性、倍增时间和分化程度等生物学特征息息相关,因此 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT的代谢参数可以提供肿瘤代谢活性、总负荷等方面的信息,成为研究肿瘤生物学行为和预后的可行方法<sup>[8]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT在肺癌的早期诊断、疗效评估、预后预测及肿瘤生物靶区定位中有着极其重要的价值,但 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT相关代谢参数与EGFR、ALK、KRAS等驱动基因突变之间的关系目前仍然存在争议。

### 2.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT代谢参数与EGFR、ALK、KRAS突变的相关性

#### 2.1.1 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT代谢参数与EGFR突变的相关性

EGFR是ErbB家族中的一种跨膜酪氨酸激酶受体,其突变最常发生于18~21外显子,约占所有突变的85%~90%,其中又以19外显子缺失和21外显子L858R突变多见<sup>[9]</sup>。EGFR突变多见于肺腺

癌患者和不吸烟的女性,其突变率在亚洲肺腺癌患者中约为20%~60%,在白人患者中约为5%~20%<sup>[10]</sup>。

近年来,一些研究者积极探索<sup>18</sup>F-FDG PET/CT代谢参数与病灶EGFR突变状态的相关性,以指导个体化治疗。一方面,有研究者认为二者之间存在相关性,且<sup>18</sup>F-FDG摄取越高,EGFR基因突变的可能性越大,例如:Ko等<sup>[11]</sup>回顾性分析了132例肺腺癌患者的临床资料,结果表明,SUV<sub>max</sub>≥6.0组患者的EGFR突变率明显高于SUV<sub>max</sub><6.0组(63.3%对35.8%, $P=0.002$ ),多因素分析结果显示较高的SUV<sub>max</sub>是EGFR突变的独立预测因子;Kanmaz等<sup>[12]</sup>回顾性分析了218例肺腺癌患者的临床资料,结果表明,EGFR突变组SUV<sub>max</sub>=16.7±6.8,EGFR野生组SUV<sub>max</sub>=13.8±7.6,高SUV<sub>max</sub>与EGFR突变状态呈正相关( $P=0.02$ );Huang等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,在亚洲晚期肺腺癌患者中,SUV<sub>max</sub>≥9.5的患者EGFR突变率更高( $P=0.005$ )。

也有研究者认为,<sup>18</sup>F-FDG摄取越低,EGFR突变的可能性越大。Lv等<sup>[14]</sup>回顾性分析了849例NSCLC患者的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT代谢参数(原发肿瘤、淋巴结、远处转移的SUV<sub>max</sub>——pSUV<sub>max</sub>、nSUV<sub>max</sub>、mSUV<sub>max</sub>)与EGFR和ALK突变状态的关系,结果显示,EGFR突变率为45.9%(371/808),仅pSUV<sub>max</sub><7.0是EGFR突变的独立预测因子。Guan等<sup>[15]</sup>回顾性分析了316例NSCLC患者<sup>18</sup>F-FDG摄取与EGFR突变状态之间的关系,然后建立EGFR突变状态的预测模型,并通过85例NSCLC患者的临床资料对该预测模型进行前瞻性验证,结果显示,EGFR突变组的SUV<sub>max</sub>明显低于EGFR野生组(9.5±5.74对12.7±6.43, $P<0.001$ ),多因素分析结果显示,低SUV<sub>max</sub>(≤8.1)是EGFR突变的独立预测因子。Na等<sup>[16]</sup>也发现,SUV<sub>max</sub>越小,EGFR突变发生的可能性越大,低SUV<sub>max</sub>(≤9.2)是EGFR突变的独立预测因子( $P=0.025$ )。

另一方面,也有研究者认为,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT相关代谢参数与NSCLC患者EGFR基因突变无关。Minamimoto等<sup>[17]</sup>分析了131例NSCLC患者的临床资料,单因素分析结果显示,SUV<sub>max</sub>与EGFR突变呈正相关( $P=0.029$ ),而MTV和TLG与EGFR突变不相关;但多因素分析结果显示,SUV<sub>max</sub>不是EGFR突变的独立预测因子。Lee等<sup>[18]</sup>对206例NSCLC患者的资料进行了回顾性分析,单因素

分析结果显示,较低的SUV<sub>max</sub>更容易发生EGFR突变( $P=0.012$ );但多因素分析结果显示,SUV<sub>max</sub>不是EGFR突变的独立预测因子。Putora等<sup>[19]</sup>的研究结果也表明,SUV<sub>max</sub>与EGFR基因突变状态之间无相关性,忽略低SUV<sub>max</sub>肺癌患者的EGFR检测是不合适的。

还有一些研究结果显示,MTV和TLG可以预测EGFR突变。Liu等<sup>[20]</sup>对87例NSCLC患者的临床资料进行了回顾性分析,结果表明,低MTV(MTV≤11.0 cm<sup>3</sup>, $P=0.001$ )的患者更可能发生EGFR突变,相比之下,SUV<sub>max</sub>与EGFR突变没有显著的相关性。丁重阳等<sup>[21]</sup>的研究结果表明,TLG对肺腺癌EGFR突变的预测价值高于SUV<sub>max</sub>和MTV。他们对137例肺腺癌患者的PET/CT显像资料和临床资料进行了回顾性分析,单因素分析结果显示,SUV<sub>max</sub><7.99组患者的EGFR突变率高于SUV<sub>max</sub>≥7.99组(71.6%对52.4%, $P=0.020$ ),TLG<35.08组的EGFR突变率也高于TLG≥35.08组(71.9%对49.1%, $P=0.006$ ),MTV<6.09 cm<sup>3</sup>组与MTV≥6.09 cm<sup>3</sup>组患者的EGFR突变率的差异无统计学意义(68.9%对55.6%, $P=0.107$ );多因素分析结果显示,TLG是EGFR突变的独立预测因子,而SUV<sub>max</sub>不是。

### 2.1.2 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT代谢参数与ALK重排的相关性

ALK常与棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)发生融合,棘皮动物微管相关蛋白样4(EML4)-ALK融合可异常激活下游的信号传导通路,从而促进肿瘤细胞的增殖、生长、侵袭及转移,同时抑制细胞凋亡<sup>[22]</sup>。有研究报道,ALK融合基因多见于无吸烟史或吸烟较少的年轻肺癌患者<sup>[23]</sup>。NSCLC患者中,ALK融合阳性的发生率在中国约为3%~11%,在西方国家约为3%~7%<sup>[24]</sup>。

有研究结果表明,<sup>18</sup>F-FDG的摄取与ALK重排有关。Putora等<sup>[25]</sup>的研究纳入27例ALK重排阳性的NSCLC患者(ALK阳性组)、27例EGFR阳性患者(EGFR阳性组)、27例EGFR和ALK阴性患者(EGFR和ALK阴性组),分析结果显示,ALK突变状态与SUV<sub>max</sub>呈显著相关( $P<0.008$ ),且ALK阳性组的中位SUV<sub>max</sub>明显高于EGFR阳性组(13.0对9.8, $P=0.01$ )与EGFR和ALK阴性组(13.0对9.6, $P=0.022$ )。同样,Choi等<sup>[26]</sup>回顾



性分析了 331 例肺腺癌患者的临床资料, 结果表明, 18 例(5.4%)患者 ALK 重排阳性, 且 ALK 重排阳性组的  $SUV_{max}$  明显高于 EGFR 阳性组与 EGFR 和 ALK 阴性组 ( $10.51\pm 6.00$ 、 $5.20\pm 4.55$ 、 $6.81\pm 5.19$ ,  $P<0.01$ ), 进一步分组, 结果显示, 在肺腺癌晚期(Ⅲ、Ⅳ期)患者中, ALK 重排阳性组的  $SUV_{max}$  明显高于 EGFR 阳性组 ( $12.87\pm 6.29$  对  $8.14\pm 2.91$ ,  $P<0.05$ ), 在肿瘤长径为中等大小(1.5~3.0 cm)的患者中, ALK 重排阳性组的  $SUV_{max}$  明显高于 EGFR 阳性组与 EGFR 和 ALK 阴性组 ( $12.04\pm 7.86$ 、 $4.42\pm 3.61$ 、 $5.96\pm 5.07$ ,  $P<0.001$ )。上述两项研究均未进行多因素分析, 而 Jeong 等<sup>[27]</sup>的研究不仅在单因素分析结果中得到了与上述研究较一致的结果, 进一步的多因素分析结果也表明, 高  $SUV_{max}$  是 ALK 重排的独立预测因子。他们回顾性分析了 221 例肺腺癌患者的资料, 其中 41 例(18.55%)发生 ALK 重排, ALK 重排阳性组的  $SUV_{max}$  平均值明显高于 ALK 阴性组(11.8 对 9.3,  $P=0.016$ ), 高  $SUV_{max}$  是 ALK 重排的独立预测因子 ( $P=0.01$ )。

另外, 有研究者认为, 原发肿瘤的  $SUV_{max}$  与 ALK 突变状态无关。Lv 等<sup>[14]</sup>的研究结果显示, 223 例接受 ALK 检测的患者中 ALK 重排阳性 17 例(7.6%), 在 NSCLC 组中,  $nSUV_{max}$  是 ALK 重排阳性患者唯一高于 ALK 重排阴性患者的 PET 参数 ( $10.6\pm 3.5$  对  $8.6\pm 4.9$ ,  $P=0.091$ ), 单独分析腺癌组时, 高  $nSUV_{max}$  与 ALK 重排阳性表达显著相关 ( $10.7\pm 4.6$  对  $8.3\pm 5.2$ ,  $P=0.004$ ); 而  $pSUV_{max}$  和  $mSUV_{max}$  始终与 ALK 突变状态无关; 但最后的多因素分析结果表明, 仅年龄小和远处转移是 ALK 重排阳性的独立预测因子。

### 2.1.3 $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 KRAS 突变的相关性

KRAS 是原癌基因 RAS 家族中的一员, 密码子 12、13 和 61 是其常见的突变位点, 其中密码子 12 突变大概占 90%<sup>[28]</sup>。KRAS 基因突变在吸烟者和腺癌患者中较为常见, 其突变率在不同种族人群中存在差异, 白种人约为 25%~50%, 亚洲人约为 5%~15%<sup>[29]</sup>。

$^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 KRAS 突变相关性的研究相对较少, Caicedo 等<sup>[30]</sup>对 102 例Ⅲ~Ⅳ期的 NSCLC 患者进行了回顾性分析, 结果表明,

$SUV_{max}$ 、 $SUV_{peak}$ 、 $SUV_{mean}$  在 KRAS 突变型患者中显著高于 KRAS 野生型患者 ( $SUV_{max}$ : 13.8 对 9.6,  $SUV_{peak}$ : 11.6 对 7.7,  $SUV_{mean}$ : 9.5 对 6.3, 均  $P<0.001$ )。也有研究者认为 PET/CT 的代谢参数与 KRAS 突变没有相关性, Minamimoto 等<sup>[17]</sup>的研究结果显示, 126 例 NSCLC 患者中 KRAS 突变 31 例(24.6%), 统计学分析结果表明,  $SUV_{max}$ 、MTV 和 TLG 等均与 KRAS 突变无相关性。Lee 等<sup>[18]</sup>的研究纳入 KRAS 突变患者 20 例, 结果显示,  $SUV_{max}$  与 NSCLC 患者 KRAS 突变无相关性。

综上所述, 较多的研究者认为  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 EGFR 突变状态存在一定的相关性, 但到底是正相关还是负相关, 目前仍存在较大争议。此类研究多是由亚洲各国的研究者开展, 这可能与 EGFR 突变在亚洲人群中高发有关。其中多数研究为小样本研究, 可能导致选择偏倚, 而样本量相对较大的研究似乎都更倾向于低  $SUV_{max}$  是 EGFR 突变的独立预测因子。

在  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 ALK 重排的相关性研究中, 多数研究结果更倾向于高的原发病灶  $SUV_{max}$  与 ALK 重排相关, 而这种相关性在肺腺癌患者中表现尤为突出。此外, 也有个别研究者认为, 在肺腺癌患者中, 高  $nSUV_{max}$  与 ALK 重排相关, 而原发病灶  $SUV_{max}$  与 ALK 重排无关。然而, 进行了多因素分析的两项研究的结果是矛盾的: Jeong 等<sup>[27]</sup>认为高  $SUV_{max}$  是 ALK 重排的独立预测因子, 而 Lv 等<sup>[14]</sup>却认为原发灶的  $SUV_{max}$  不是 ALK 重排的独立预测因子。这两项研究的受试对象虽然均为亚洲人群(韩国和中国), 但 ALK 重排的发生率差异较大(19% 和 7.6%), 这可能是研究结果不一致的原因。

在  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 KRAS 突变的相关性研究中, 仅有 Caicedo 等<sup>[30]</sup>认为 KRAS 突变患者具有更高的  $^{18}F$ -FDG 摄取, 但其未进行多因素分析, 仅给出一个联合了多个变量的预测模型, 且 Minamimoto 等<sup>[17]</sup>和 Lee 等<sup>[18]</sup>的研究均不能重复其结果, 这可能与研究对象不一致有关。目前, 该类研究较少, 可能与缺乏特异性靶向药物有关。

总的来说, 上述研究的研究对象不同质, 且多数研究都只纳入了单基因突变进行分析, 忽略了多基因突变可能对  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数产生的影响, 这可能是造成研究结果不一致、甚至相悖的

原因之一。造成各研究结果不一致的原因还可能是由  $SUV_{max}$  这一代谢参数自身的局限性所致,  $SUV_{max}$  只反映肿瘤内部代谢最活跃的部分, 不能代表整个肿瘤的恶性程度或生物学特性; 另外,  $SUV_{max}$  还易受多种因素影响, 如禁食时间、血浆葡萄糖水平、显像时间、重建算法和 ROI 等, 而在不同的研究中心之间各影响因素很难统一, 所以各项研究的  $SUV_{max}$  临界值差异较大, 尚未制定出最佳的  $SUV_{max}$  临界值来预测驱动基因突变。目前, 各项研究均为单中心的回顾性研究, 因此其研究结果的推广存在一定局限性。今后, 有必要进一步开展多中心、前瞻性、大样本和同质性的研究来探讨是否能够制定统一的预测标准, 建立规范的预测模式。尽管研究还需较多时间, 但可以就目前的研究结果, 解决这些争议, 明确  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 EGFR、ALK、KRAS 突变状态的相关性。

## 2.2 $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与其他驱动基因突变的相关性

鉴于 NSCLC 其他驱动基因突变率不高或缺乏特异性分子靶向药物等原因, 其与 PET/CT 代谢参数相关性的研究鲜有报道。在 NSCLC 中, 除了 ALK 重排, 还发现了 ROS1 重排和 RET 重排, 其发生率均占 1%~2%<sup>[31]</sup>。

ROS1 编码来自胰岛素受体家族的酪氨酸激酶受体, 人类 ROS1 与 ALK 高度同源, 在激酶结构域中约 49% 的氨基酸有同源性<sup>[32]</sup>, 在激酶催化区的 ATP 结合位点处的同源性更是高达 77%<sup>[33]</sup>。ROS1 重排阳性多见于年轻、不吸烟、腺癌患者, 这与 ALK 重排阳性的 NSCLC 患者的临床特征具有相似之处<sup>[34]</sup>。

RET 基因编码的 RET 蛋白是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 它通过自身断裂并与其他基因发生融合来逃避与配体的接触, 从而失去调控机制, 导致肿瘤的发生<sup>[35]</sup>。有研究表明, RET 重排阳性更多见于肺腺癌, 其临床特征包括年轻( $\leq 60$ 岁)、不吸烟、肿瘤最大径 $\leq 3$  cm 且早期淋巴结转移、低分化肿瘤及实体亚型<sup>[36]</sup>。

Yoon 等<sup>[37]</sup> 回顾性分析了 539 例肺腺癌患者的资料, 并将其分为融合阳性组(包括 47 例 ALK 融合阳性、17 例 ROS1 或 RET 融合阳性患者)与融合阴性组, 结果表明, 融合阳性组的  $SUV_{max}$  高于融合阴性组, 但 ROS1 或 RET 融合阳性组的  $SUV_{max}$

低于 ALK 融合阳性组(7.74 对 11.7,  $P=0.005$ )。

$^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数与 NSCLC 的 ROS1、RET、细胞间质上皮转化因子、鼠肉瘤病毒 v-Raft 同源致癌基因、erb-b2 受体酪氨酸激酶基因突变相关性的研究目前几乎处于空白状态, 这与缺乏特异性靶向药物或低突变率等原因有关。随着分子靶向治疗的进一步发展, 越来越多的 NSCLC 患者受益于靶向药物, 相信在不久的将来会有更多的研究者从事此类研究, 从而填补该领域的空白。

## 3 小结

近年来, EGFR、ALK、KRAS 及其他驱动基因的发现为 NSCLC 的治疗带来了新的契机, 在实行个体化、规范化的靶向治疗前明确驱动基因的突变状态是必要的前提。 $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数对预测 NSCLC 驱动基因突变有一定的提示作用, 但该预测模式尚未成熟, 各研究的结论也不统一。出现这种现象的原因可能是大多数研究的样本量相差较大, 且多为单中心的回顾性分析, 研究对象的构成比, 即种族、性别、年龄、吸烟史、病理类型、肿瘤病灶大小、肿瘤分化程度及临床分期等不同, 基因检测方法各异等。今后, 还需通过更多的前瞻性研究、大样本研究及多中心研究来提高  $^{18}F$ -FDG PET/CT 代谢参数预测 NSCLC 基因突变的准确率, 进而建立成熟的、标准化的预测模式, 到那时,  $^{18}F$ -FDG PET/CT 将在 NSCLC 的临床决策制定和个体化精准医疗中发挥更大的作用。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 许莉负责命题的提出、综述的撰写; 李素平负责综述的审阅。

## 参 考 文 献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [2] Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, et al. Non-small-cell lung cancer[J/OL]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15009[2019-06-23]. <https://www.nature.com/articles/nrdp20159>. DOI: 10.1038/nrdp.2015.9.
- [3] 王振光, 于明明, 杨光杰, 等. 非小细胞肺癌和肺炎性病变摄取  $^{18}F$ -FDG 与 Glut-1、Glut-3、HK-II 表达的相关性[J]. *中华核*

- 医学与分子影像杂志, 2018, 38(9): 605–608. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.006).
- Wang ZG, Yu MM, Yang GJ, et al. Correlation of Glut-1, Glut-3 and HK-II expression with  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in non-small cell lung cancer and pulmonary inflammatory lesions[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(9): 605–608. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.006](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.006).
- [4] D'Amico A. Review of clinical practice utility of positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose in assessing tumour response to therapy[J]. *Radiol Med*, 2015, 120(4): 345–351. DOI: [10.1007/s11547-014-0446-4](https://doi.org/10.1007/s11547-014-0446-4).
- [5] Lim R, Eaton A, Lee NY, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(10): 1506–1513. DOI: [10.2967/jnumed.111.101402](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.101402).
- [6] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385–2394. DOI: [10.1056/NEJMoa1214886](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214886).
- [7] Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-small cell lung cancer, version 5.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(7): 807–821. DOI: [10.6004/jccn.2018.0062](https://doi.org/10.6004/jccn.2018.0062).
- [8] de Geus-Oei LF, van Krieken JH, Aliredjo RP, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2007, 55(1): 79–87. DOI: [10.1016/j.lungcan.2006.08.018](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2006.08.018).
- [9] 杨雪, 陈含笑, 张弘, 等. NSCLC 携带 EGFR 少见突变分析及 EGFR-TKIs 疗效初步观察[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(8): 493–499. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2015.08.04](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2015.08.04).
- Yang X, Chen HX, Zhang H, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on uncommon epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2015, 18(8): 493–499. DOI: [10.3779/j.issn.1009-3419.2015.08.04](https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2015.08.04).
- [10] Villa C, Cagle PT, Johnson M, et al. Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014, 138(10): 1353–1357. DOI: [10.5858/arpa.2013-0376-OA](https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0376-OA).
- [11] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Value of  $^{18}\text{F}$ -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](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2802-y).
- [12] Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, et al. Contribution of  $^{18}\text{F}$ Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2016, 16(3): 489–498. DOI: [10.3233/CBM-160588](https://doi.org/10.3233/CBM-160588).
- [13] 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](https://doi.org/10.1007/s12032-008-9160-1).
- [14] Lv ZL, Fan JS, Xu JJ, et al. Value of  $^{18}\text{F}$ -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](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3885-z).
- [15] Guan J, Xiao NJ, Chen M, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(30): e4421. DOI: [10.1097/MD.0000000000004421](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004421).
- [16] Na II, Byun BH, Kim KM, et al.  $^{18}\text{F}$ -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](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2009.03.010).
- [17] Minamimoto R, Jamali M, Gevaert O, et al. Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative  $^{18}\text{F}$  FDG-PET/CT metrics[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52792–52801[2019-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5581070/pdf/oncotarget-08-52792.pdf>. DOI: [10.18632/oncotarget.17782](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17782).
- [18] 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](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000975).
- [19] Putora PM, Früh M, Müller J. FDG-PET SUV-max values do not correlate with epidermal growth factor receptor mutation status in lung adenocarcinoma[J]. *Respirology*, 2013, 18(4): 734–735. DOI: [10.1111/resp.12083](https://doi.org/10.1111/resp.12083).
- [20] Liu A, Han A, Zhu H, et al. The role of metabolic tumor volume (MTV) measured by [ $^{18}\text{F}$ ]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](https://doi.org/10.18632/oncotarget.16806).
- [21] 丁重阳, 杨文平, 郭喆, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 显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, 7(39): 528–531. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010).
- Ding CY, Yang WP, Guo Z, et al. Evaluate the value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT imaging in predicting the mutations in epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Oncol*, 2017, 7(39): 528–531. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2017.07.010).
- [22] Reungwetwattana T, Weroha SJ, Molina JR. Oncogenic pathways, molecularly targeted therapies, and highlighted

- clinical trials in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13(4): 252–266. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.09.004.
- [23] Steuer CE, Ramalingam SS. ALK-positive non-small cell lung cancer: mechanisms of resistance and emerging treatment options[J]. *Cancer*, 2014, 120(16): 2392–2402. DOI: 10.1002/cncr.28597.
- [24] Ying J, Guo L, Qiu T, et al. Diagnostic value of a novel fully automated immunochemistry assay for detection of ALK rearrangement in primary lung adenocarcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(10): 2589–2593. DOI: 10.1093/annonc/mdt295.
- [25] Putora PM, Szentesi K, Glatzer M, et al. SUV<sub>max</sub> and tumour location in PET-CT predict oncogene status in lung cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(11): 681–686. DOI: 10.1159/000450622.
- [26] Choi HY, 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.
- [27] 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.
- [28] Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5731–5734. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0646.
- [29] Karachaliou N, Mayo C, Costa C, et al. KRAS mutations in lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2013, 14(3): 205–214. DOI: 10.1016/j.clcc.2012.09.007.
- [30] Caicedo C, Garcia-Velloso MJ, Lozano MD, et al. Role of [<sup>18</sup>F]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.
- [31] Pan YJ, Zhang Y, Li Y, et al. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: a comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features[J]. *Lung Cancer*, 2014, 84(2): 121–126. DOI: 10.1016/j.lungcan.
- [32] Chin LP, Soo RA, Soong R, et al. Targeting ROS1 with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a promising therapeutic strategy for a newly defined molecular subset of non-small-cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2012, 7(11): 1625–1630. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31826baf83.
- [33] Ou S-HI, Tan J, Yen Y, et al. ROS1 as a 'druggable' receptor tyrosine kinase: lessons learned from inhibiting the ALK pathway[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2012, 12(4): 447–456. DOI: 10.1586/era.12.17.
- [34] Bergethon K, Shaw AT, Ou S-HI, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(8): 863–870. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.6345.
- [35] Borrello MG, Ardini E, Locati LD, et al. RET inhibition: implications in cancer therapy[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(4): 403–419. DOI: 10.1517/14728222.2013.758715.
- [36] Wang R, Hu HC, Pan YJ, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35): 4352–4359. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1477.
- [37] Yoon HJ, Sohn I, Cho JH, et al. Decoding tumor phenotypes for ALK, ROS1, and RET fusions in lung adenocarcinoma using a radiomics approach[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(41): e1753. DOI: 10.1097/MD.0000000000001753.

(收稿日期: 2019-06-24)



微信公众号



官网二维码



微信服务号(微平台)