

¹⁸F-FDG PET/CT 半定量参数与肺腺癌患者 *EGFR* 突变状态的相关性研究

肖杰^{1,2} 胡冰心^{1,2} 张洁^{1,2} 程登峰^{1,2} 石洪成^{1,2} 修雁^{1,2△}

(¹复旦大学附属中山医院核医学科 上海 200032; ²上海影像医学研究所 上海 200032)

【摘要】 目的 探讨¹⁸F-FDG PET/CT半定量参数SUV_{max}对肺腺癌患者*EGFR*突变状态的预测价值。方法 回顾分析248例经病理证实的肺腺癌患者的一般临床资料、*EGFR*突变检测结果及¹⁸F-FDG PET/CT显像结果。采用单因素和多因素回归分析的方法,评价性别、年龄、吸烟状态、肿瘤最大直径、肿瘤发生部位、临床分期、病理分级及转移状态与*EGFR*突变状态的关系。结果 248例患者中发生*EGFR*突变者共154例(62.10%),女性较男性多(54.55% vs. 45.45%, $F=6.17, P=0.01$);不吸烟患者较吸烟及既往吸烟患者更易发生*EGFR*突变(124 vs. 24 vs. 6, $F=8.56, P=0.01$);转移患者共112例,其中78例出现*EGFR*突变($t=2.04, P=0.04$);*EGFR*突变患者的SUV_{max}低于野生型患者(8.32 ± 5.18 vs. $10.06 \pm 6.17, t=2.38, P=0.02$);当SUV_{max}的cut-off值为3.05时,SUV_{max}预测*EGFR*突变的敏感度为90.4%,特异度为82.5%。进一步分析发现*EGFR*突变患者中发生19号外显子突变患者的SUV_{max}低于野生型患者(7.90 ± 4.80 vs. $10.06 \pm 6.17, F=3.25, P=0.04$),而21号外显子突变患者与野生型患者相比,SUV_{max}差异无统计学意义(8.71 ± 5.45 vs. $10.06 \pm 6.17, F=2.26, P=0.249$)。单因素回归分析提示性别、吸烟状态、转移状态及SUV_{max}值与*EGFR*突变相关,而年龄、肿瘤最大直径、肿瘤发生部位、临床分期、病理分级均与*EGFR*突变无关。多因素回归分析提示*EGFR*突变患者经校正协变量后,SUV_{max}是预测*EGFR*突变的独立指标($OR=0.95, 95\%CI: 0.90 \sim 0.99$)。结论 SUV_{max}结合性别、吸烟状态及转移情况有助于无创性预测肺腺癌患者*EGFR*突变状态。

【关键词】 SUV_{max}; *EGFR*; PET/CT; 肺腺癌

【中图分类号】 R814 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2020.02.013

Correlation study of semi-quantitative parameters of ¹⁸F-FDG PET/CT and *EGFR* mutation status in patients with lung adenocarcinoma

XIAO Jie^{1,2}, HU Bing-xin^{1,2}, ZHANG Jie^{1,2}, CHENG Deng-feng^{1,2}, SHI Hong-cheng^{1,2}, XIU Yan^{1,2△}

(¹Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

²Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between SUV_{max}, a semi-quantitative parameter of ¹⁸F-FDG PET/CT, and *EGFR* mutation status in patients with lung adenocarcinoma. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical, immunohistochemical and ¹⁸F-FDG PET/CT data of 248 patients with pathologically confirmed lung adenocarcinoma. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to evaluate the differences of gender, age, smoking status, maximum tumor diameter, tumor location, clinical stage, pathological grade and metastasis for *EGFR* mutation status. **Results** A total of 154 patients (62.10%) occurred *EGFR* mutation in 248 patients. In whom women were more than men (54.55% vs. 45.45%, $F=6.17, P=0.01$), no-smoking patients were more tend to develop *EGFR* mutation than smokers or ever-smokers (124 vs. 24 vs. 6, $F=8.56, P=0.01$). A total of 112 patients occurred metastases,

复旦大学附属中山医院青年基金(2018ZSQN38)

[△]Corresponding author E-mail: xiu.yan@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2020-03-13 17:22:02 网络首发地址:https://kns.cnki.net/KCMS/detail/31.1885.R.20200312.2144.016.html

and 78 cases had *EGFR* mutation ($t=2.04$, $P=0.04$). Patients with *EGFR* mutation had a lower SUV_{max} than wild-type *EGFR* patients (8.32 ± 5.18 vs. 10.06 ± 6.17 , $t=2.38$, $P=0.02$). When the cut-off value of SUV_{max} was 3.05, the sensitivity of SUV_{max} for predicting *EGFR* mutation was 90.4%, and the specificity was 82.5%. Further analysis found that patients with type Exon 19 of *EGFR* mutation had lower SUV_{max} than wild-type patients (7.90 ± 4.80 vs. 10.06 ± 6.17 , $F=3.25$, $P=0.04$), but there was no statistical difference in SUV_{max} between wild type patients and type Exon 21 of *EGFR* mutation (8.71 ± 5.45 vs. 10.06 ± 6.17 , $F=2.26$, $P=0.249$). Univariate logistic regression analysis suggested that gender, smoking status, metastasis and SUV_{max} values were associated with *EGFR* mutations. Multivariate logistic regression analysis showed that SUV_{max} was an independent predictive factor of *EGFR* mutation (OR=0.95, 95%CI: 0.90~0.99). **Conclusion** SUV_{max} combined with gender, smoking status and metastasis might be good surrogate to non-invasively predict *EGFR* mutation status in patients with lung adenocarcinoma.

【Key words】 SUV_{max} ; *EGFR*; PET/CT; lung adenocarcinoma

* This work was supported by the Youth Foundation of Zhongshan Hospital, Fudan University (2018ZSQN38).

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种细胞膜上的跨膜糖蛋白,其在肿瘤的增殖、分化、血管生成、葡萄糖代谢及抗凋亡过程中起重要调节作用^[1-2]。非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者发生*EGFR*突变时,表皮生长因子酪氨酸酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)的应用较传统化疗显著提高了患者的无病进展时间,其中肺腺癌患者尤为受益^[3-4],但是*EGFR*野生型的肺癌患者获益甚微^[5]。目前对*EGFR*的表达状态进行检测已成为临床是否应用TKI重要的参照依据。受限于活检标本质量、活检技术及患者病情状态,部分患者*EGFR*表达状态的可靠结果较难从基因检测中获取,这给临床精准治疗带来挑战^[6]。

¹⁸氟化脱氧葡萄糖[2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG]正电子发射断层显像/计算机断层显像(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)是一种基于葡萄糖代谢速率的改变,对疾病进行无创定性分析的全身性影像诊断工具^[7]。目前关于肺腺癌FDG代谢改变与*EGFR*突变状态相关性的研究报道并不少见,但是由于纳入标准、种族、地区的不同,不同研究结果有较大差异。Ko等^[8]剔除肿瘤直径小于1 cm的患者后,对132例未接受过治疗的肺腺癌患者进行回顾分析,认为当肺内原发病灶的 $SUV_{max} > 6$ 时肺腺癌患者更易出现*EGFR*突变($P=0.002$)。Lv等^[9]将 SUV_{max} 值为7作为判断*EGFR*突变与否的临界值,认为葡萄糖代谢活性越低越倾向于*EGFR*突变。

本研究回顾分析了248例肺腺癌患者临床资料,旨在探讨 SUV_{max} 与*EGFR*突变状态的关系,以明确¹⁸F-FDG PET/CT无创预测肺腺癌患者*EGFR*突变状态的价值。

资料和方法

一般资料 回顾分析2011年1月至2016年3月复旦大学附属中山医院¹⁸F-FDG PET/CT显像资料。病例纳入标准:(1)经病理证实肺部病灶为腺癌,并行*EGFR*基因18~21号外显子突变检测;(2)一般临床资料完整;(3)行¹⁸F-FDG PET/CT显像前未接受放化疗、靶向治疗、免疫治疗或中药治疗等;(4)非磨玻璃病灶。共248例患者符合上述标准,收集患者的年龄、吸烟状态、肿瘤直径、肿瘤位置、病灶的 SUV_{max} 、病理分级、转移状态及临床分期等信息。吸烟状态可分为3类:(1)从不吸烟;(2)吸烟;(3)既往吸烟,但已戒烟超过6个月。根据第八版AJCC标准^[10]对病灶进行临床分期,将I、II期病灶归为一类,III、IV期为单独两个分类。病灶的病理分级分为轻中度分化及差分化两类进行分析。

¹⁸F-FDG PET/CT显像方法及图像分析 患者准备:(1)注射¹⁸F-FDG前至少禁食6 h,且指尖血糖不超过10 mmol/L;(2)按照5.18 MBq/Kg静脉注射¹⁸F-FDG;(3)药物注射后40~60 min进行显像。PET/CT显像:(1)将扫描视野设为颅顶至股骨上段水平;(2)CT采集参数为:管电压140 kV,管电流200 mAs;0.5 s/转,层厚6.5 mm,螺距为0.516,矩

阵 512×512 ; (2) PET 图像按照 2~3 分钟/床位, 每人 5~7 个床位进行采集; (3) 基于 CT 进行衰减校正, 采用有序子集最大期望算法 (ordered subset expectation maximization, OSEM) 滤波后图像重建及 PET 与 CT 图像融合。

图像分析时感兴趣区 (region of interest, ROI) 均定义为肿瘤的原发部位。在 PET/CT 融合图像上进行 SUV_{max} 测量, 计算公式为:

$$SUV = \frac{\text{组织放射性活度}}{(\text{满针放射性活度} - \text{空针放射性活度}) \times \text{体重}}$$

SUV_{max} 指病灶 (即 ROI) 摄取 ^{18}F -FDG 的最大值。单位: 放射性活度 (MBq/mL), 体重 (kg)。

统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计分析软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 变量间比较采用配对 t 检验或单因素方差分析, 变量间两两比较采用 Bonferroni 进行校正, 变量间相关性分析采用 Pearson 法。计数资料用百分数或率 (%) 表示, 变量间比较采用四格表或 χ^2 检验。采用单因素相关分析及多元线性回归分析的方法分析 *EGFR* 突变状态的影响因素及独立影响因素, 及其影响程度。双侧检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 248 位肺腺癌患者中男性 128 例, 女性 120 例; *EGFR* 基因突变组 (*EGFR*+) 154 例, 野生型组 (*WT/EGFR*-) 94 例。女性患者较男性患者更易出现 *EGFR* 突变 ($F=6.17, P=0.01$)。67.4% (124/184) 的不吸烟患者存在 *EGFR* 基因突变, 这一比例高于不吸烟患者和既往吸烟患者 ($F=8.56, P=0.01$)。 *EGFR* 基因突变患者更易出现淋巴结、胸膜或远处转移 ($t=2.04, P=0.04$)。两组间病灶 SUV_{max} 值的差异有统计学意义, SUV_{max} 低的患者 *EGFR* 突变可能性更高 ($t=2.38, P=0.02$)。年龄、肿瘤最大直径、肿瘤发生部位、临床分期、病理分级均与 *EGFR* 表达状态无显著相关 (表 1)。

影响 *EGFR* 表达状态相关指标的单因素及多因素回归分析 单因素 Logistic 回归分析结果表明性别、吸烟状态、转移状态及 SUV_{max} 均与 *EGFR* 基因表达状态相关。女性 (OR=0.15, 95%CI: 0.31~0.87, $P=0.01$) 和吸烟 (OR=2.07, 95%CI: 0.64~6.68, $P=0.02$) 是 *EGFR* 突变的危险因素。 $SUV_{max} <$

表 1 248 例肺腺癌患者一般临床资料与 *EGFR* 基因突变状态的相关性

Tab 1 Association between clinical characteristics and *EGFR* mutation status in 248 patients with lung adenocarcinomas

Characteristics	<i>EGFR</i> +	<i>WT/EGFR</i> -	<i>P</i> value
	(<i>n</i> =154)	(<i>n</i> =94)	
Gender [<i>n</i> (%)]			0.02
Male	70 (45.45)	58 (61.70)	
Female	84 (54.55)	36 (38.30)	
Age (y)	61.08 ± 9.38	59.90 ± 10.16	0.36
Smoking status			0.01
Never smoker	124 (80.52)	60 (63.83)	
Current smoker	24 (15.58)	28 (29.79)	
Ever smoker	6 (3.90)	6 (6.38)	
Stage (AJCC)			0.07
I / II	59 (38.31)	30 (31.91)	
III	46 (29.87)	23 (24.47)	
IV	49 (31.82)	41 (43.62)	
Grade			0.09
Well/Moderate	74 (48.05)	34 (36.17)	
Poor	80 (51.95)	60 (63.83)	
Metastasis	78 (50.65)	34 (36.17)	0.04
Location			0.38
Left lobe	67	34	
Right lobe	87	60	
SUV_{max}	8.32 ± 5.18	10.06 ± 6.17	0.02

8.32 ± 5.18 时更易出现 *EGFR* 突变 (OR=0.95, 95%CI: 0.90~0.99, $P=0.02$)。发生 *EGFR* 基因突变的患者更易出现淋巴结、胸膜或远处转移 (78 vs. 34, $t=2.04, P=0.04$)。 *EGFR* 突变状态不受患者年龄、肿瘤直径及肿瘤位置的影响。校正性别、年龄、吸烟状态、肿瘤直径、肿瘤位置、转移状态及 SUV_{max} 等多个协变量后, 多元 Logistic 回归分析结果显示 (表 2): SUV_{max} 为预测 *EGFR* 突变状态的独立危险因素, 病灶 SUV_{max} 值越低越易发生 *EGFR* 突变 (OR=0.94, 95%CI: 0.89~0.99, $P=0.02$)。

SUV_{max} 与 *EGFR* 突变类型的关系 两独立样本 t 检验结果显示 (图 1), *EGFR* 突变组 SUV_{max} 明显低于野生型组 (8.32 ± 5.18 vs. 10.06 ± 6.17), 差异有统计学意义 ($t=2.38, P=0.02$)。当 SUV_{max} 的 cut-off 值为 3.05 时, SUV_{max} 预测 *EGFR* 突变的敏感度为 90.4%, 特异度为 82.5%。单因素方差分析显示: *EGFR* 19 号外显子突变、21 号外显子突变及 *EGFR* 野生型的组间 SUV_{max} 差异有统计学意义 ($F=3.25, P=0.04$)。进一步采用 Tukey 法进行组间两两比较发现, *EGFR* 突变患者中仅 19 号外显子突变患者的

表2 EGFR突变预测指标的单因素及多因素回归分析

Tab 2 Univariate and multivariate regression analysis of predictive factors for EGFR mutation status in lung adenocarcinomas

Characteristics	EGFR+	Univariate analyses			Multivariate analyses		
		OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Gender	120	0.152	0.307–0.873	0.013	0.648	0.329–1.277	0.210
Age (y)	61.08 ± 9.38	1.013	0.986–1.041	0.354	1.022	0.994–1.052	0.128
Smoking status							
Never smoker	124	2.067	0.640v6.678	0.016	1.786	0.149–6.488	
Current smoker	30	0.857	0.244–3.011		0.855	0.232–3.144	
Diameter (mm)	32.24 ± 17.09	0.996	0.981–1.010	0.556	1.014	0.995–1.032	
Location				0.388			0.197
Left lobe	67	1.170	0.500–2.740		1.149	0.466–2.832	
Right lobe	87	1.123	0.445–2.839		0.961	0.358–2.583	
SUV _{max}	8.32 ± 5.18	0.947	0.904–0.992	0.020	0.938	0.889–0.990	0.021

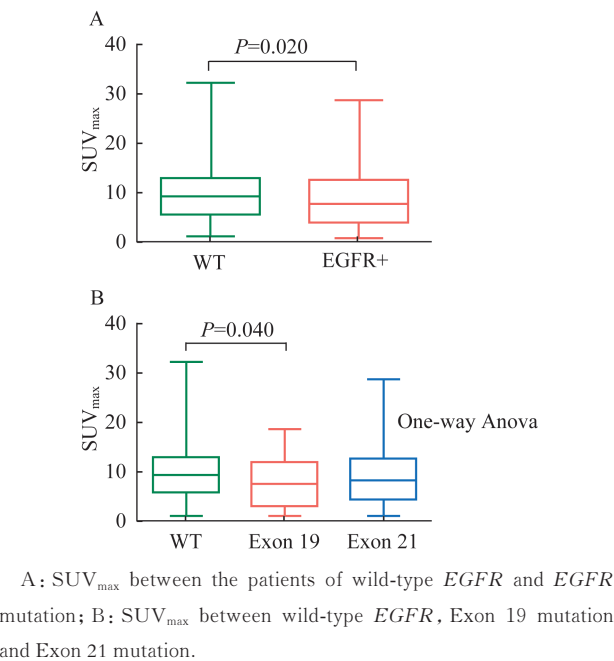


图1 不同EGFR突变状态的肺癌患者组间SUV_{max}比较

Fig 1 Comparison of SUV_{max} in patients with lung adenocarcinomas according to different EGFR mutation status

SUV_{max} 低于野生型患者, 差异有统计学意义(7.90 ± 4.80 vs. 10.06 ± 6.17, $F=3.52$, $P=0.04$); 21 号外显子突变患者的 SUV_{max} 与野生型患者相比, 差异无统计学意义(8.71 ± 5.45 vs. 10.06 ± 6.17, $F=2.26$, $P=0.249$)。两种不同类型突变患者的 SUV_{max} 差异无统计学意义(7.90 ± 4.80 vs. 8.71 ± 5.45, $F=2.29$, $P=0.634$)。

讨 论

临床实践中,EGFR 突变状态是给予患者靶向

治疗的重要参考依据。受限于活检技术及活检标本质量,部分患者较难获取可靠的检测结果。一项基于 592 例 NSCLC 患者的回顾性分析研究表明,¹⁸F-FDG PET/CT 不仅可重新指导 NSCLC 患者的临床分期和治疗方案的制定,而且可初步预测患者的无病进展时间及总生存时间^[11]。在目前的临床实践中,¹⁸F-FDG PET/CT 常作为 NSCLC 患者能否接受局部治疗的重要参考依据之一。本研究发现 EGFR 突变状态与肺癌细胞摄取葡萄糖的程度具有明显的相关性,EGFR 突变患者的 SUV_{max} 显著低于 EGFR 野生型患者。

研究发现¹⁸F-FDG 的摄取程度与肿瘤细胞膜上葡萄糖转运体(glucose transporter-1, GLUT-1)的表达量呈正相关,且部分假阴性的病灶中 GLUT-1 表达量极低^[12-15]。GLUT-1 与 mTOR 是 P13K/Akt 通路的下游信号,该通路在调节 Warburg 效应中发挥重要作用。当 P13K/Akt 通路被激活时,不仅可提高肿瘤细胞的活性,还能促进肿瘤细胞增殖、血管生成及葡萄糖代谢等恶性生物学行为^[16]。Sasaki 等^[17]研究发现, GLUT-1 过表达与 NSCLC 患者的性别、吸烟状态、病理分型及 EGFR 和 Kras 基因突变相关。其中,女性、非吸烟、腺癌、EGFR 突变、Kras 突变患者的 GLUT-1 表达量相对较低,差异有统计学意义。与 EGFR 野生型患者相比,EGFR 突变患者的 GLUT-1 表达量相对较低,因此 SUV_{max} 较低,这与本研究结果一致。

Carlos 等^[18]回顾了 102 例临床分期为Ⅲ~Ⅳ期的晚期 NSCLC 患者的¹⁸F-FDG PET/CT 图像,认为 SUV_{max} 与 EGFR 突变状态无相关性。该研究中 EGFR 突变患者仅 22 例,其中鳞状细胞癌、支

气管肺泡癌及未分类 NSCLC 各 1 例。相关研究认为鳞状细胞癌细胞的 GLUT-1 表达量明显高于腺癌细胞,即理论上鳞癌细胞较腺癌细胞更积极地摄取 ^{18}F -FDG,在临床实践中鳞癌病灶往往具有较高的 SUV_{max} 。在样本量较小的情况下,纳入鳞癌患者可能对结果影响较大,以至于部分研究认为 SUV_{max} 与 EGFR 突变状态无相关性,或者 EGFR 突变患者具有较高的 SUV_{max} ^[19-21]。本研究在去除非腺癌患者 GLUT-1 表达差异的影响后进行回顾性分析。与本研究结果类似的是,Suárez 等^[22] 回顾分析了 112 例肺腺癌患者中 SUV_{max} 与 EGFR 突变及预后的相关性,认为 EGFR 突变患者 SUV_{max} 低于野生型患者,在患者预后方面 SUV_{max} 也有一定预测价值,即低水平 SUV_{max} 患者具有更长的生存时间和无疾病进展时间。本研究排除病灶表现为磨玻璃结节 (ground-glass opacity, GGO) 的原因是:肺腺癌病灶早期多数表现为 GGO 或混合型 GGO;GGO 病灶摄取葡萄糖的能力较低,往往表现为假阴性, ^{18}F -FDG PET/CT 对 GGO 的诊断价值有限,临床实践中常规不推荐 ^{18}F -FDG PET/CT 用于 GGO 的诊断^[23-24]。本研究在剔除鳞癌及 GGO 对 SUV_{max} 的干扰后进行 SUV_{max} 与 EGFR 突变状态相关性分析,因此研究结果更加可靠。

本研究将 SUV_{max} 的 cut-off 值设定为 3.05 时,预测 EGFR 突变的敏感度为 90.4%,特异度为 82.5%。 SUV_{max} 作为一个半定量指标,影响因素较多,如患者血糖水平、ROI 的勾画、部分容积效应、后处理技术等。按照标准流程测量 SUV_{max} 值在 EGFR 突变状态的预测中同样至关重要。另外, EGFR 突变状态位点不同,驱动下游的靶通路及导致的生理学改变也有所不同。*Exon* 19 位点缺失和 *Exon* 21 的 L858R 位点置换突变在 EGFR 突变中常见^[25]。既往研究认为,*Exon* 19 位点缺失患者对靶向 EGFR 药物的敏感性更高,同时该患者也可能获得更长的无疾病进展时间^[26]。本研究将这两种不同类型突变患者与野生型患者的 SUV_{max} 分别进行两两比较,结果发现 *Exon* 19 位点缺失患者的 SUV_{max} 低于 *Exon* 21 位点突变及野生型患者。Choi 等^[27] 也认为 *Exon* 21 突变患者的 SUV_{max} 明显高于 *Exon* 19 突变 (11.6 vs. 8.2)。但 Lee 等^[28] 将所有病例类型的 NSCLC 患者纳入研究,认为 EGFR 突变状态与 SUV_{max} 无关,且两种基因位点突变患者的 SUV_{max} 无明显差

异。两不同突变点之间的糖代谢改变差异尚需进一步探讨。

本研究存在以下局限性:(1)本研究虽然样本量较大,但在种族上具有单一性,既往研究认为亚洲人中 EGFR 突变率最高 (高达 47%)^[29];(2)本研究为回顾性分析,结果的可靠性尚需前瞻性研究进行验证;(4)由于部分肺腺癌患者中存在 2 个或以上基因的突变,该结果对 SUV_{max} 的影响需进一步细化。

综上所述, ^{18}F -FDG PET/CT 半定量参数 SUV_{max} 可作为肺腺癌患者 EGFR 突变状态的独立预测因子,在活检标本质量及活检技术不足的情况下,可根据 SUV_{max} 对 EGFR 突变状态进行无创性评估。

参考文献

- [1] SCALTRITI M, BASELGA J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(18): 5268-5272.
- [2] MAKINOSHIMA H, TAKITA M, MATSUMOTO S, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling regulates global metabolic pathways in EGFR-mutated lung adenocarcinoma [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(30): 20812-20823.
- [3] MOK TS, WU YL, THONGPRISERT S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(10): 947-957.
- [4] PAO W, MILLER V, ZAKOWSKI M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(36): 13306-13311.
- [5] SEQUIST LV, YANG JC, YAMAMOTO N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3327-3334.
- [6] LOZANO MD, ZULUETA JJ, ECHEVESTE JI, et al. Assessment of epidermal growth factor receptor and Kras mutation status in cytological stained smears of non-small cell lung cancer patients: correlation with clinical outcomes [J]. *Oncologist*, 2011, 16(6): 877-875.
- [7] HIGASHI K, UEDA Y, ARISAKA Y, et al. ^{18}F -FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer [J]. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 39-45.

- [8] KO KH, HSU HH, HUANG TW, *et al.* Value of F-18-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.
- [9] LV ZL, FAN JS, XU JJ, *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.
- [10] 张用, 毕建平, 皮国良, 等. 国际肺癌研究协会第八版国际肺癌 TNM 分期修订稿解读[J]. *肿瘤防治研究*, 2016, 43(4):313-318.
- [11] TAKEUCHI S, KHIEWVAN J, BINNS D, *et al.* Impact of initial PET/CT staging in terms of clinical stage, management plan, and prognosis in 592 patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(5):906-914.
- [12] HIGASHI K, UEDA Y, SAKURAI A, *et al.* Correlation of Glut-1 glucose transporter expression with[J]. *Eur J Nucl Med*, 2000, 27(12):1778-1785.
- [13] CHOI WH, YOO LER, O JH, *et al.* Is the Glut expression related to FDG uptake in PET/CT of non-small cell lung cancer patients? [J]. *Technol Health Care*, 2015, 23(Suppl 2):S311-S318.
- [14] LEE J, KIM JO, JUNG CK, *et al.* Metabolic activity on [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography and glucose transporter-1 expression might predict clinical outcomes in patients with limited disease small-cell lung cancer who receive concurrent chemoradiation[J]. *Clin Lung Cancer*, 2014, 15(2):e13-e21.
- [15] KAIRA KM, 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.
- [16] ELSTROM RL, BAUER DE, BUZZAI M, *et al.* Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 64(11):3892-3899.
- [17] SASAKI H, SHITARA M, YOKOTA K, *et al.* Overexpression of GLUT-1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3):599-602.
- [18] CARLOS C, MARIA GV, MARIA DL, *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.
- [19] SUZAWA N, ITO M, QIAO S, *et al.* Assessment of factors influencing FDG uptake in non-small cell lung cancer on PET/CT by investigating histological differences in expression of glucose transporters 1 and 3 and tumour size[J]. *Lung Cancer*, 2011, 72(2):191-198.
- [20] WANG Y, MA S, DONG M, *et al.* Evaluation of the factors affecting the maximum standardized uptake value of metastatic lymph nodes in different histological types of non-small cell lung cancer on PET/CT [J]. *BMC Pulm Med*, 2015, 15(2015):20-26.
- [21] ZHANG J, CHEN L, CHEN Y, *et al.* Tumor vascularity and glucose metabolism correlated in adenocarcinoma, but not in squamous cell carcinoma of the lung[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e91649.
- [22] SUÁREZ PM, BELDA SJ, TAUS A, *et al.* FDG PET-CT SUVmax and IASLC/ATS/ERS histologic classification: a new profile of lung adenocarcinoma with prognostic value[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 8(2):100-109.
- [23] WU HB, WANG L, WANG QS, *et al.* Adenocarcinoma with BAC features presented as the nonsolid nodule is prone to be false-negative on ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:243681-243688.
- [24] KIM TJ, PARK CM, GOO JM, *et al.* Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(1):83-88.
- [25] KUMAR A, PETRI ET, HALMOS B, *et al.* Structure and clinical relevance of the epidermal growth factor receptor in human cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10):1742-1751.
- [26] WON YW, HAN JY, LEE GK, *et al.* Comparison of clinical outcome of patients with non-small-cell lung cancer harbouring epidermal growth factor receptor exon 19 or exon 21 mutations [J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(11):947-952.
- [27] CHOI YJ, CHO BC, JEONG YH, *et al.* Correlation between ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake and epidermal growth factor mutations in advanced lung cancer[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 46(3):169-175.
- [28] 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.
- [29] MIDHA A, DEARDEN S, MCCORMACK R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII)[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(9):2893-2911.

(收稿日期:2019-04-16; 编辑:段佳)