

PET/CT 预测非小细胞肺癌表皮生长因子受体突变的研究进展

赵宏跃, 李 勇

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变在肺癌的启动及进展中至关重要, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂能阻断这一过程, 实现了对肺癌的靶向治疗。目前, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的应用要通过基因检测明确 EGFR 基因状态, 而临床实践及基因检测方法存在一些问题, 导致基因检测结果不易获得。正电子发射计算机断层显像(PET/CT)已广泛应用于肿瘤诊断及治疗等方面, 近年研究显示氟¹⁸F标记的氟代脱氧葡萄糖代谢参数、新型分子探针及影像组学可协助临床在无法获得基因情况时检测 EGFR 基因状态及对突变类型进行分类, 实现精准治疗。全文就近年来应用 PET/CT 预测非小细胞肺癌中 EGFR 突变的研究进展进行综述。

关键词:肺腺癌; PET/CT; 表皮生长因子受体; 分子探针; 影像组学

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)03-0164-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.03.B002

Advances on PET/CT in Predicting Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-small Cell Lung Cancer

ZHAO Hong-yue, LI Yong

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract: Epidermal growth factor receptor(EGFR) mutations are critical in the initiation and progression of lung cancer, and EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) can block this process, thus achieving targeted therapy for lung cancer. At present, the application of EGFR-TKI requires the identification of EGFR gene status through gene detection, but there are some problems of gene detection methods in clinical practice, resulting in the difficulty to obtain the accurate results. Positron emission tomography/computed tomography(PET/CT) has been widely used in the diagnosis and treatment of tumors, and recent studies have shown that the ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) metabolic parameters can assist the detection of EGFR gene status and mutation types when EGFR gene status are not available clinically, so as to achieve precision therapy. In this review, the recent advances in the application of PET/CT to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer are reviewed.

Subject words: lung adenocarcinoma; PET/CT; EGFR; molecular probes; radiomics

2018 年全球肺癌发病人数为 209.4 万, 死亡人数为 176.1 万^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 85%, 而肺腺癌(lung adenocarcinoma, ADC)是最常见的 NSCLC 类型^[2]。基础研究显示, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变在肺癌的启动及进展中至关重要。当肺癌细胞发生 EGFR 突变时, EGFR 可不依靠

配体结合便启动下游通路, 从而诱使肺癌细胞生长、转移和侵袭。随着分子生物技术的发展, Gefitinib 及 Erlotinib、Afatinib、Osimertinib 等三代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptortyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)相继问世。尽管三代 EGFR-TKI 在药理机制上略有不同, 但主要作用是与 EGFR 细胞内酪氨酸激酶域结合, 占据 ATP 的结合位置, 抑制下游信号的传递, 进而达到靶向治疗肿瘤的目的^[3-5]。临床试验显示, EGFR-TKI 对 EGFR 突变型 NSCLC 的治疗效果要优于常规化疗, 但在 EGFR 野生型中使用基于顺铂的化疗方案有更好的

基金项目: 黑龙江省卫生计生委科研课题(2018404)

通信作者: 李勇, 主任, 主任医师, 博士; 哈尔滨医科大学附属第一医院 PET-CT 中心, 黑龙江省哈尔滨市南岗区邮政街 23 号(150001); E-mail: leeeyong@163.com

收稿日期: 2020-05-11; **修回日期:** 2020-07-20

效果^[6]。60%患者通常会因 EGFR 基因发生第 2 个位点的突变,即 Thr790Met(T790M)突变,在第一代 EGFR-TKI 应用的 9~12 个月后出现耐药性,此时的治疗方案应转为铂制剂和/或 Osimertinib^[7]。因此,明确 EGFR 基因的状态是 EGFR-TKI 靶向治疗过程中的重要环节。

以往的研究发现,无吸烟史和腺癌的亚洲女性患者更有可能发生 EGFR 突变,但这些不足以作为判断 EGFR 突变的准确标准。目前,确定 EGFR 突变的方法,以取得组织或体液(血液、胸水、尿液等体液中的循环肿瘤细胞或肿瘤 DNA)后进行基因检测作为标准。然而,识别突变状态的检测方法可能受到侵袭性操作、检测时间长、组织样本可用性和肿瘤异质性导致的采样误差等问题的限制^[8-10]。因此,需寻找一种非侵入性的、直接的放射学方法来协助临床早期检测 EGFR 突变状态。作为结合解剖学及分子影像学两者优势的检查设备,正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET/CT)在肿瘤的评估和治疗中发挥着越来越重要的作用。近年发现,其 ¹⁸F-FDG 代谢参数、新型分子探针及影像组学可以协助临床检测 EGFR 基因情况以及对 EGFR 突变类型进行分类,能在一定程度上补充目前基因检测方法的局限性。

1 ¹⁸F-FDG 代谢参数与 EGFR 突变

基础研究显示在 EGFR 突变的肺癌细胞中,EGFR 信号通路具有维持肿瘤细胞的有氧糖酵解的作用,同时 EGFR-TKI 能够降低并逆转肺癌细胞的 Warburg 效应,降低肺癌细胞对葡萄糖的消耗^[11-12],说明 EGFR 突变与肺癌细胞的糖代谢密切相关。¹⁸F-FDG 是一种 PET/CT 最常使用的代谢显像剂,临床使用最大标准化摄取值(maximum standard uptake value, SUVmax)等 ¹⁸F-FDG 代谢参数,反映病灶细胞的糖代谢情况及增殖能力,因此有学者猜想这些参数可能与 EGFR 突变存在一定的联系,临床可以利用代谢参数来无创、快速地预测 EGFR 突变。

一些在对 NSCLC 的研究中发现,存在 EGFR 突变的病灶的 SUVmax 值要低于 EGFR 野生型的病灶,因此可以利用 SUVmax 值预测 EGFR 情况^[13-14, 18, 20]。同样,在关于 ADC 进行的研究中也得出了相同的结

论,即较低的 SUVmax 有助于预测 EGFR 突变的存在^[15-17, 19]。Takamochi 等^[17]回顾性分析了 734 例肺腺癌患者,发现 SUVmax 为 EGFR 突变的独立影响因素,采用 SUVmax (≤ 2.69) 预测 EGFR 的 ROC 曲线下面积为 0.61。然而,在 SUVmax 与 EGFR 相关性的研究中出现了一些矛盾的结果。一部分研究认同可以通过 FDG 摄取情况预测肺腺癌中的 EGFR 突变,但这些报道中认为 EGFR 突变型的 SUVmax 值要高于 EGFR 野生型^[21-22]。另一部研究中发现,尽管 EGFR 突变型 SUVmax 值要低于 EGFR 野生型,但 EGFR 突变型和野生型的 SUVmax 差异无统计学意义^[23-25]。造成这些争议的原因可能是 SUVmax 作为单一像素值不能反映整个肿瘤的葡萄糖代谢情况。因此, Liu 等^[16]探讨了代谢体积(metabolic tumor volume, MTV),定义为具有高糖酵解活性的肿瘤组织的体积,与肺腺癌中 EGFR 突变的相关性。他们发现 MTV $\leq 11.0 \text{ cm}^3$ 能预测 EGFR 突变(AUC 为 0.71),而 SUVmax 值则不行。然而, Minamimoto 等^[25]认为较低的 MTV 值与肺腺癌中 EGFR 突变不具有相关性,而且他们与 Yang 等^[19]及 Chung 等^[23]均认为糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)无法作为预测 EGFR 突变的独立影响因素。此外, Lee 等^[24]发现归一化到肺动脉的 SUVmax 值也无法用来预测 EGFR 突变。

目前来看,关于代谢参数与 EGFR 突变之间的关系还没有达成统一。这些争议可能是由于实验偏倚、检测方法不同或者是肿瘤细胞复杂的糖酵解方式和周围环境导致的^[26]。因此,更深入的分子实验是有必要的,这将有助于解释 EGFR 突变与 SUVmax 等代谢参数之间的关系。

2 新型分子探针与 EGFR 突变

¹⁸F-FDG 代谢参数是通过反映肿瘤细胞糖代谢情况间接与 EGFR 突变情况发生联系,不具备很好的特异性,会受限于很多因素。此外, ¹⁸F-FDG 代谢参数无法对 EGFR 突变类型进一步分类。为了更精准地指导 EGFR-TKI 治疗,有学者对单克隆抗体及 EGFR-TKI 等能够与 EGFR 区域结合的物质进行同位素标记,随后根据 PET 图像上放射性的摄取情况,反映肿瘤细胞中 EGFR 的表达水平及突变状态^[27-39]。

以往的研究主要使用 ⁸⁶Y、⁶⁴Cu、⁸⁹Zr 等放射性核

素标记 EGFR 的单克隆抗体 (如帕尼单抗和西妥昔单抗)、 ^{11}C 及 ^{18}F 等放射性核素标记 EGFR-TKI (PD153035、Gefitinib、Erlotinib 和 Afatinib) 等合成探针。单克隆抗体类探针及 ^{11}C -PD153035、 ^{11}C -gefitinib、 ^{18}F -gefitinib、 ^{11}C -afatinib 在反映 EGFR 蛋白表达水平上有不错的效果, 但检测 EGFR 突变情况的效果不理想^[27]。一些报道中显示出 ^{11}C -erlotinib 具有筛选 delE746-A750 缺失突变的 NSCLC 患者的能力, 但 ^{11}C -erlotinib 无法对 L858R 突变和 T790M 突变进行区分, 同时也存在着本底摄取较高、正常组织显影等问题, 此外 ^{11}C 的半衰期较短, 也是临床实际应用的一个局限性^[28-31]。随着技术的不断发展, 新型探针相继出现, Finlay 等^[32]合成了 ^{11}C -AZD9291, Shamni 等^[33]合成了 Erlotinib 的类似物 6-O- ^{18}F -FEE, Song 等^[34-35]合成了 ^{18}F -IRS。在动物实验中, 特异性识别 delE746-A750 突变 EGFR 的同时也一定程度上克服了上述问题。Sun 等^[36]合成了 ^{18}F -MPG, 在对细胞及荷瘤小鼠模型进行临床前实验后, 选取了 75 例 NSCLC 患者进行临床试验, 通过使用 $\text{SUV}_{\text{max}} \geq 2.23$ 诊断 delE746-A750 突变, 与组织活检的一致性达到 84.29%。另外, Makino 等^[37-38]合成的 ^{18}F -FTP₂ 和 ^{18}F -HO-J, Goggi 等^[39]合成的 ^{18}F -FEWZ 可以鉴别 L858R 突变和 T790M 突变。

综上所述, 单克隆抗体类探针及第一、二代 TKI 探针无法完成 EGFR 突变状态的检测^[27-31], 而第三代 TKI 探针及其他新型分子探针对突变的 EGFR 的亲合力和特异性得到了提高, 在检测 EGFR 突变情况及分层中均显示出了不错的效果, 但目前的研究多集中在动物实验, 临床应用效果还需进一步验证^[28-35, 37-39]。从基础实验到临床应用还有漫长的过程, 但随着关于分子探针研究的不断深入, 有希望为临床提供一种无创的 EGFR 检测手段。

3 影像组学与 EGFR 突变

影像组学是指从 CT、MRI、核医学及超声等医学图像中提取高通量的放射学特征, 包括形态学特征、一阶灰度直方图特征、二阶纹理特征、高阶纹理特征、基于滤波或变换的特征等, 用于评估肿瘤生物特征和异质性等信息的研究方法, 将影像组学特征与基因数据相结合即为影像基因组学^[40]。基于 CT

图像提取的影像组学特征已经证实可以用于筛选 EGFR 突变^[41-42], 然而关于 ^{18}F -FDG PET/CT 图像的影像组学特征与 EGFR 突变的相关性报道相对较少^[45-46]。

Yip 等^[43]在分析 348 例 NSCLC 患者的 ^{18}F -FDG PET 图像并评估 19 项影像组学特征, 发现影像组学特征可以表征 EGFR 突变引起的肿瘤代谢表型的差异, 其中逆差距 (inverse difference moment) 能够显著性区分 EGFR 突变患者与 EGFR 野生型患者 ($\text{AUC} = 0.67$, $\text{FDR}_{\text{Noether}} = 0.0032$), 而且在肺腺癌的亚组中也得出了同样的结论。在随后报道中, Jiang 等^[44]采用最小绝对值收敛和选择算子法 (least absolute shrinkage and selection operator, Lasso) 筛选了 35 个特征 (包括 18 个 CT 定量特征, 13 个 ^{18}F -FDG PET 定量特征, 4 个定性特征), 并使用支持向量机 (support vector machine, SVM) 构建了 EGFR 阳性/阴性分类模型 ($\text{AUC} = 0.95$, $95\% \text{CI}: 0.88 \sim 1.00$)。Li 等^[45]通过提升算法 (boosting) 构建了 EGFR 预测模型, 他们发现 ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学特征与临床特征结合的模型的 AUC 为 0.82, 敏感度为 82.1%, 特异性为 82.3%, 准确率为 82.7%。近期的一篇报道中使用 10 项 ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学特征评分 (radiomics signature score, rad-score) 和临床因素, 通过二元 Logistic 回归建立了预测肺腺癌中 EGFR 突变的模型, AUC 在训练集为 0.86 ($95\% \text{CI}: 0.80 \sim 0.91$), 在验证集为 0.87 ($95\% \text{CI}: 0.79 \sim 0.95$), 显示了良好的预测 EGFR 突变的性能^[46]。值得注意的是, 为了证明 ^{18}F -FDG PET/CT 图像的影像组学对于 EGFR 突变进行分层的能力, Nair 等^[40]利用线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 筛选了 LBP_Hist4_5、LBP_Mean_5、LBP_Hist6_3、LBP_Hist5_5 等 4 个 ^{18}F -FDG PET/CT 特征, 然后使用机器学习中的多元 Logistic 回归 (multivariate Logistic regression, LR) 建立模型, 该模型能够用来鉴别 delE746-A750 和 L858R 突变 ($\text{AUC} = 0.86$), 敏感度为 84.0%, 特异性为 73.0%, 准确率为 78.0%。

影像组学在检测 EGFR 基因情况及对 EGFR 突变进一步分层中显示出了强大潜力, 但要注意的是没有一个通用的、标准的扫描和重建参数, 感兴趣的勾画方法的不同, 都将影响影像组学特征的提取^[47-48]。此外, 高质量的预测模型需要大量的样本作为数据

支持,目前研究的样本量还都相对较少^[47-48]。

4 总 结

根据 EGFR 基因状态对患者进行分层,在指导 NSCLC 患者的 EGFR-TKI 治疗中十分关键,目前临床对于 EGFR 基因检测以病理组织及液体标本为标准,然而患者是否能耐受有创检测,并且肿瘤异质性也是一个影响检测结果的问题。¹⁸F-FDG PET 相关代谢参数与 EGFR 突变的相关性尚有争议,产生不同的结果的原因还尚未清楚,但普遍认为代谢参数联合临床特征(如性别、吸烟史、腺癌)能够很好地预测 EGFR 突变,两者之间的关系还需要更加深入的研究阐明。新型分子探针对 EGFR 突变的预测显示出了很好的效果,然而目前的实验多处于动物实验阶段,临床试验的数据还相对较少,距离临床应用还有很多的工作要做。新型分子探针有望成为 EGFR 突变在体检测的强大工具。得益于计算机及人工智能领域的发展,基于 ¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学对 EGFR 基因情况的检测展示出了很好的前景,然而研究方案的不同不利于通用稳定的模型的建立,今后需要建立一个标准化的过程和大样本量的研究来进行规范,这将推动组学特征成为无创预测 EGFR 突变的有效手段。总之,PET/CT 将在预测 EGFR 突变从而指导 EGFR-TKI 靶向治疗中发挥越来越重要的作用。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: a review in T790M-positive advanced non-small cell lung cancer[J]. Target Oncol, 2017, 12(4):555-562.
- [3] Ma Y, Xin S, Huang M, et al. Determinants of gefitinib toxicity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a pharmacogenomic study of metabolic enzymes and transporters[J]. Pharmacogenomics J, 2017, 17(4):325-330.
- [4] Jia Y, Yun CH, Park E, et al. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR (C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors[J]. Nature, 2016, 534(7605):129-132.
- [5] Shi P, Oh YT, Deng L, et al. Overcoming acquired resistance to AZD9291, a third-generation EGFR inhibitor, through modulation of MEK/ERK-dependent Bim and Mcl-1 degradation[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(21):6567-6579.
- [6] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2):213-222.
- [7] 王晨, 陈淑珍. 非小细胞肺癌治疗药物 EGFR-TKIs 获得性耐药机制的研究进展[J]. 药学报, 2019, 54(8):1364-1371.
Wang C, Chen SZ. Advances in the mechanisms of acquired resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2019, 54(8):1364-1371.
- [8] 常宁, 韩志萍, 张信信, 等. 晚期 NSCLC 患者血液 EGFR 基因检测研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13):2594-2597.
Chang N, Han ZP, Zhang XX, et al. The detection of EGFR mutation status in blood in advanced non-small cell lung cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(13):2594-2597.
- [9] Zhu L, Zhang S, Xun Y, et al. Comparison of the amplification refractory mutation system, super amplification refractory mutation system, and droplet digital PCR for T790M mutation detection in non-small cell lung cancer after failure of tyrosine kinase inhibitor treatment[J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(4):843-851.
- [10] Leprieur EG, Herbretau G, Dumenil C, et al. Circulating tumor DNA evaluated by next-generation sequencing is predictive of tumor response and prolonged clinical benefit with nivolumab in advanced non-small cell lung cancer [J]. Onco Immunology, 2018, 7(5):e1424675.
- [11] 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):20813-20823.
- [12] De Rosa V, Iommelli F, Monti M, et al. Reversal of Warburg effect and reactivation of oxidative phosphorylation by differential inhibition of EGFR signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22):5110-5120.
- [13] Gu J, Xu S, Huang L, et al. Value of combining serum carcinoembryonic antigen and PET/CT in predicting EGFR mutation in non-small cell lung cancer[J]. J Thorac

- Dis, 2018, 10(2): 723–731.
- [14] Guan J, Xiao NJ, Chen M, et al. 18F-FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer[J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4421.
 - [15] Lee EY, Khong PL, Lee VH, et al. Metabolic phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(3): e190–e195.
 - [16] 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.
 - [17] Takamochi K, Mogushi K, Kawaji H, et al. Correlation of EGFR or KRAS mutation status with 18 F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175622.
 - [18] 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.
 - [19] Yang B, Wang QG, Lu M, et al. Correlations study between 18F-FDG PET/CT metabolic parameters predicting epidermal growth factor receptor mutation status and prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 589.
 - [20] 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.
 - [21] 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.
 - [22] Kanmaza ZD, Arasa G, Tuncay E, et al. Contribution of 18F-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.
 - [23] Chung HW, Lee KY, Kim HJ, et al. FDG PET/CT metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, 140(1): 89–98.
 - [24] 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]. *Clinical Nuclear Medicine*, 2015, 40(12): 950–958.
 - [25] 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.
 - [26] 张国建, 白智刚, 王文睿, 等. 肿瘤微环境调控能量代谢的机制及分子影像在该领域的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(1): 59–62, 70.
Zhang GJ, Bai ZG, Wang WR, et al. Energy metabolism regulation mechanism of tumor microenvironment and advances in associated molecular imaging research[J]. *Medical Recapitulate*, 2020, 26(1): 59–62, 70.
 - [27] 罗丹静, 马进安, 张锦明, 等. 非小细胞肺癌 EGFR 突变的分子影像学在体检测[J]. *中国肺癌杂志*, 2017, 20(6): 415–420.
Luo JD, Ma JA, Zhang JM, et al. Molecular imaging in vivo detection of EGFR mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2017, 20(6): 415–420.
 - [28] Abourbeh G, Itamar B, Salnikov O, et al. Identifying erlotinib-sensitive non-small cell lung carcinoma tumors in mice using [11C] erlotinib PET[J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 4.
 - [29] Bahce I, Smit EF, Lubberink M, 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.
 - [30] Bahce I, Yaqub M, Errami H, et al. Effects of erlotinib therapy on [11C] erlotinib uptake in EGFR mutated, advanced NSCLC[J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 10.
 - [31] Slobbe P, Windhorst AD, Walsum MS, et al. A comparative PET imaging study with the reversible and irreversible EGFR tyrosine kinase inhibitors [11C] erlotinib and [18F] afatinib in lung cancer-bearing mice [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 14.
 - [32] Finlay MR V, Anderton M, Ashton S, et al. Discovery of a potent and selective EGFR inhibitor (AZD9291) of both sensitizing and T790M resistance mutations that spare the wild type form of the receptor [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(20): 8249–8267.
 - [33] Shamni O, Grievink H, Itamar B, et al. Development of a fluorinated analogue of erlotinib for PET Imaging of EGFR mutation-positive NSCLC[J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(4): 696–704.
 - [34] Song Y, Xiao Z, Wang K, et al. Development and evaluation of 18F-IRS for molecular imaging mutant EGF receptors in NSCLC[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3121.
 - [35] Xiao Z, Song Y, Wang I, et al. One-step radiosynthesis of

- 18F-IRS:a novel radiotracer targeting mutant EGFR in NSCLC for PET/CT imaging [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016,26(24):5985–5988.
- [36] 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.
- [37] Makino A,Miyazaki A,Tomoike A,et al. PET probe detecting non-small cell lung cancer susceptible to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Bioorg Med Chem*,2018,26(8):1609–1613.
- [38] Kimura H,Okuda H,Arimitsu K,et al. Development of a PET imaging probe for discrimination of secondary mutation in the epidermal growth factor receptor [J]. *J Nucl Med*,2016,57(Suppl 2):1060.
- [39] Goggi JL,Haslop A,Ramasamy B,et al. Identifying non-small-cell lung tumours bearing the T790M EGFR TKI resistance mutation using PET imaging[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*,2019,62(9):596–603.
- [40] Nair JKR,Saeed UA,McDougall CC,et al. Radiogenomic models using machine learning techniques to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer [J]. *Can Assoc Radiol J*,2020,17:846537119899526.
- [41] Liu Y,Kim J,Balagurunathan Y,et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas[J]. *Clin Lung Cancer*,2016,17(5):441–448.
- [42] Rios VE,Parmar C,Liu Y,et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer[J]. *Cancer Res*,2017,77(14):3922–3930.
- [43] 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.
- [44] Jiang M,Zhang Y,Xu J,et al. Assessing EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer with imaging features from PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*,2019,40(8):842–849.
- [45] Li X,Yin G,Zhang Y,et al. Predictive power of a radiomic signature based on 18F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. *Front Oncol*,2019,9:1062.
- [46] 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.
- [47] 谢飞,朱朝晖.PET代谢影像组学的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*,2020,(3):183–186.
Xie F,Zhu ZH.Research progress of PET metabolic radiomics[J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*,2020,(3):183–186.
- [48] Ha S,Choi H,Paeng JC,et al. Radiomics in oncological PET/CT:a methodological Overview [J]. *Nucl Med Mol Imaging*,2019,53(1):14–29.