

¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数与非小细胞肺癌常见基因突变类型的相关性研究进展

高才良¹, 刘徽婷¹, 邹桥¹, 乐曦²

(重庆大学附属三峡医院, 1. PET-CT 中心; 2. 消化内科, 重庆 万州 404000)

【摘要】 非小细胞肺癌(NSCLC)作为目前发病率及死亡率最高的恶性肿瘤,随着研究的深入,越来越多的驱动基因(如 EGFR、KRAS 和 ALK 等)被发现。然而,近年研究发现¹⁸F-FDG PET/CT 的代谢参数与这些驱动基因具有一定的相关性。现就¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数与 NSCLC 常见的基因突变类型的相关性作一综述。

【关键词】 非小细胞肺癌; 正电子发射断层显像/X 线计算机体层显像;¹⁸F-氟代-2-脱氧葡萄糖; 基因突变

【中图分类号】 R817.4 **【文献标志码】** A

目前非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的发病率及死亡率均位居恶性肿瘤之首位^[1],其主要病理类型包括腺癌、鳞癌、大细胞癌等组织细胞类型,占所有肺癌的 85% 以上,其 5 年生存率约为 16%^[2]。随着对肿瘤分子生物学特性和基因水平研究的深入,靶向药物研发与应用推动着 NSCLC 治疗的不断进步,患者预后得到明显改善^[3]。因此,早期诊治对 NSCLC 患者至关重要。近年研究发现正电子发射断层显像/X 线计算机体层显像(PET/CT)代谢参数在肿瘤的预后、分子水平的预测等方面展现出广阔的应用前景。¹⁸F-氟代-2-脱氧葡萄糖(¹⁸F-fluoro-2-deoxy-glucose, ¹⁸F-FDG)作为一种葡萄糖结构的类似物,是临床上使用最为广泛的 PET/CT 示踪剂^[4],其摄取特点与肿瘤分子生物学特性密切相关,因此¹⁸F-FDG PET/CT 已成为研究肺恶性肿瘤生物学行为的一个有效监测方法。

1 ¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数

PET/CT 是一种集代谢成像和解剖成像于一体的多模态成像技术,可以通过相关参数的测量来实现肿瘤组织代谢情况的定量分析,标准摄取值(standardized uptake value, SUV)、病灶组织的代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)及病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)等参数是 ¹⁸F-FDG PET/CT 主要的代谢参数。可以提供 SUV、SUL、MTV、TLG 等多种代谢和体积参数。

SUV 作为 PET/CT 显像中最常用的半定量参数指标,代表的是单位体积内组织摄取显像剂的放射

性活度与全身组织平均放射性活度的一个比值。因为可重复性好等原因使得最大 SUV(maximum SUV, SUV_{max})最为常用,通常被用来鉴别肿瘤的良好恶性。但是随着越来越多的深入研究,TLG 和 MTV 也受到关注,并逐步的在临床中得以应用。它们主要反映的是病灶组织的代谢负荷。MTV 被定义为病灶组织中代谢水平等于或高于一个具体的或者相对的 SUV 阈值的全部像素的体积,即反映的是肿瘤组织中具有较高代谢活性的肿瘤的真实体积。常采用的阈值有 SUV_{max} = 2.5、40% SUV_{max}、50% SUV_{max} 和背景 SUV(SUV_{bgd}) + 20% [SUV_{max} - SUV 峰值(SUV peak)] 等,其中以 SUV_{max} 为 2.5 计算 MTV 最常采用。目前尚未得出一个公认的最佳 SUV 阈值来反映肿瘤组织的真实体积。而 TLG 则是在 MTV 的基础上提出的另一个代谢参数指标,它是一个综合参数,等于 SUV_{mean} 与 MTV 的乘积,表示肿瘤组织葡萄糖代谢的总量。TLG 更加的接近反映肿瘤组织负荷,它可同时体现肿瘤代谢的活性与肿瘤代谢的体积^[5]。

2 NSCLC 常见基因突变类型及临床特点

肺癌发生在支气管粘膜上皮组织,以 NSCLC 最常见,占 85% 以上^[2],是目前我国发病率及死亡率位居首位的恶性肿瘤^[1]。近十年来,随着基因组学的快速发展证实 NSCLC 的发生与某些致癌基因的突变有着密切的相关性,尤其是一些关键致癌基因。常见突变类型有表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变、渐变性淋巴瘤激

酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)突变、Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)突变、BRAF 突变、ROS1 突变等,以 EGFR 突变、KRAS 突变和 ALK 突变最常见^[6]。同时,随着研究的深入,发现 NSCLC 基因突变患者的一些临床特点。

EGFR 又被称 ERBB1、HER1,其突变位置多位于 18-21 外显子^[7],是最早被发现的 I 型受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTK),作为第一个在 NSCLC 中发现的致癌基因,突变的 EGFR 与其配体的结合便可激活下游的信号通路,从而促使肿瘤细胞的不断增殖生长。EGFR 作为亚裔肺癌人群中最常见的突变基因,突变率可达约 40%^[8]。尤其多见于那些不吸烟的女性肺腺癌患者^[9],乳头状、微乳头状肿瘤以及有腺泡、贴壁的肿瘤常常比实体类的肿瘤更容易发生 EGFR 的突变,少见於粘液腺癌^[10]。

RAS 家族编码的鸟苷三磷酸(GTPases)的水解酶可激活多种信号通路,在组织细胞的增殖、凋亡、分化中发挥着非常重要的作用。KRAS 作为 RAS 家族中最重要的成员之一,NSCLC 的 KRAS 突变率为 15%~30%,约 97% 的突变为点突变,发生于第 2 外显子 12 或 13 密码子^[11]。KRAS 一旦发生了突变,就会失去 GTP 水解酶的活性,进而持续活化,促使细胞持续增殖而癌变^[12]。对于 KRAS 的突变,除了与患者的性别和吸烟史有关外,年龄、以及肿瘤体积也是重要的预测因素。往往年龄越大或者肿瘤体积越大就越容易发生 KRAS 突变。KRAS 突变常见于男性、吸烟、实性肿瘤及粘液腺癌中^[13]。

ALK 基因参与形成的融合基因与多种肿瘤的发生有关。Soda 等^[14]于 2007 年在 NSCLC 中发现了 EML4-ALK 融合基因,从而定义了一个新的 NSCLC 亚型。因为融合基因的嵌合产物可导致 ALK 酪氨酸激酶的过度表达,从而激活转导通路(主要包括 Ras-Raf-MEK-MAPK 通路、P13K-AKT 通路和 JAK-STAT 通路),进而影响肿瘤细胞的增殖分化。3%~7% 的 NSCLC 有 ALK 基因的重排^[15]。与 ALK 突变相关的因素包括不吸烟的患者、年轻的患者、实性肿瘤患者、低分化的肿瘤患者,以及印戒细胞癌患者^[16]。

EGFR 突变、KRAS 突变、ALK 突变等作为互相排斥的基因突变,一般的来说双基因突变常常很少见,双基因类型突变的发生原因可能是肿瘤在靶向药物治疗的过程中产生了基因耐药现象^[13]。

3 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 NSCLC 基因突变类型的相关性

肿瘤细胞对 18F-FDG 的摄取与肿瘤细胞的侵袭

性、增殖活性、倍增时间、以及分化程度等组织生物学特性密切相关。因此 18F-FDG PET-CT 显像通过代谢活性参数的变化从细胞层面反映肿瘤组织的早期改变,使其成为研究肿瘤生物学行为的可行方法^[17],并可对其进行诊断及疗效评估。但目前 18F-FDG PET/CT 相关代谢参数与 EGFR、ALK、KRAS 等常见驱动基因突变类型之间的关系仍然没有统一的结论。

3.1 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 EGFR 突变的相关性

NSCLC 最易发生的为 EGFR 突变,所以相关研究也主要关注于 EGFR 突变。目前已有大量关于 18F-FDG PET/CT 显像与非小细胞肺癌 EGFR 基因突变相关性的研究^[18-19]。认为 18F-FDG 的摄取程度越高,EGFR 基因突变的可能性也就越大。如:Kanmaz 等^[20]发现高 SUV_{max} (16.7 ± 7.9) 与肺腺癌 EGFR 突变存有正相关性($P=0.02$);Huang 等^[21]的研究发现,亚洲晚期肺腺癌患者 $SUV_{max} \geq 9.5$ 的 EGFR 基因突变率更高($P=0.005$)。然而也有部分研究者认为,18F-FDG 摄取程度越低,EGFR 突变的可能性越大。如:Na 等^[22]研究发现, SUV_{max} 越小,发生 EGFR 基因突变的可能性越大,低 SUV_{max} (≤ 9.2) 是 EGFR 基因突变的独立预测因子($P=0.025$);Gu 等^[23]也发现低 SUV_{max} ($SUV_{max} < 9.0$) 与 EGFR 突变具有正相关性,且多变量分析提示低 SUV_{max} ($SUV_{max} < 9.0$) 可以作为一种预测 EGFR 基因突变的独立因子;Lv 等^[24]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。但是,也有部分研究^[25-26]表明, SUV_{max} 与非小细胞肺癌 EGFR 的突变并无相关性。Putora 等^[27]研究显示, SUV_{max} 与 EGFR 基因的突变状态之间并无相关性。且 SUV_{max} 不是 EGFR 基因突变的独立预测因子^[28-29]。

另外, SUV_{max} 还受到感兴趣区(region of interest, ROI) 区域划定、部分容积效应、患者自身血糖水平等客观因素的影响^[30-31]。因而,研究者越来越关注 MTV 和 TLG,MTV 和 TLG 的优势主要在于反映肿瘤组织的代谢负荷。有研究^[32]显示 MTV 与 EGFR 突变呈负相关性,且相较于 SUV_{max} ,MTV 对 EGFR 突变具有更好的预测价值。Kim 等^[33]发现 TLG 是预测 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗预后的关键因子。丁重阳等^[34]研究发现,相对于 SUV_{max} 和 MTV,TLG 对肺腺癌 EGFR 基因突变的预测价值更高;且进行了多因素分析发现,TLG 可作为 EGFR 基因突变的独立预测因子,而 SUV_{max} 不是。

3.2 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 ALK 重排的相关性

随着基因耐药的出现,其他基因的突变也越来越受到重视。一方面,有研究者认为,18F-FDG 的摄取与

非小细胞肺癌 ALK 重排有关。如:Putora 等^[18]研究显示,ALK 基因突变状态与 SUV_{max} 呈显著相关($P < 0.008$),且 ALK 阳性组的中位 SUV_{max} 值高于 ALK 阴性组($P=0.022$);Choi 等^[35]研究结果也表明,ALK 重排阳性组的 SUV_{max} 值高于 EGFR 阳性组、以及 EGFR 和 ALK 阴性组($P < 0.01$)。另外,Jeong 等^[36]的研究不仅得出了与前面研究较为一致的结果,并进一步的进行了多因素分析发现,发现高 SUV_{max} 可作为 ALK 重排的独立预测因子($P=0.01$)。同样,亦有研究者认为,NSCLC 原发肿瘤的 SUV_{max} 与 ALK 的突变状态无相关性。如:Lv 等^[24]的研究就显示 ALK 表达阳性的 NSCLC 患者虽淋巴结转移的最大标准摄取值($nSUV_{max}$)较高,但原发肿瘤的最大标准摄取值($pSUV_{max}$)和远处转移灶的最大标准摄取值($mSUV_{max}$)始终与 ALK 突变状态无关,且进行了多因素分析后发现 SUV_{max} 差异无统计意义,亦不是独立预测因子。

3.3 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 KRAS 突变的相关性

虽然 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 KRAS 突变相关性的研究相对较少。但也有研究显示 NSCLC 患者 FDG 的摄取与 KRAS 的突变有一定的相关性。如:Caicedo 等^[25]研究发现,相对于 EGFR 基因突变,KRAS 基因突变患者具有更高的 18F-FDG 摄取值。同样,也有部分研究者认为 PET/CT 的代谢参数与 KRAS 基因的突变无相关性。如:Minamimoto 等^[28]的研究就显示出 SUV_{max} 、MTV 和 TLG 等均与 KRAS 基因的突变没有相关性。Lee 等^[29]也发现 SUV_{max} 与 NSCLC 患者 KRAS 基因突变没有相关性。且 Takamochi 等^[37]认为任何 PET 代谢参数均无法预测 KRAS 突变。

4 结论

较多的研究发现 18F-FDG PET/CT 代谢参数与 NSCLC 常见基因突变类型具有一定的相关性(正相关或负相关),但亦有研究发现两者间并无相关性,原因可能有多方面因素,如缺乏统一的测量标准、大多数研究的样本量相差较大、样本的纳入标准等,众多原因导致研究结果存在差异或结论不一。同时,研究多集中于 EGFR 基因突变,而其他突变基因的类型(ALK 重排、KRAS 突变等)研究相对较少。因 SUV_{max} 可重复性好等原因使得其最为常用,但其仅能反映肿瘤内部代谢最活跃的部分组织,并不能代表整个肿瘤的恶性程度或生物学特性。另外,影响因素众多(如空腹时间的长短、血糖水平、重建算法、以及 ROI 的选取等),均可造成各研究结果不一,且差异较大。故目前尚未制定出最佳的 SUV_{max} 临界值来预测常见致癌驱动基因的突变。TLG 和 MTV 在反映肿瘤负荷和侵袭性方面展现

出更可靠的应用价值,并在多种类型的恶性肿瘤中取得了良好的预测指标,但多为单中心的回顾性分析,预测模式并未成熟。相信,随着影像学技术的不断发展,随着肿瘤影像学及分子生物学等方面的研究不断深入,更多成熟、标准化预测模式的建立,18F-FDG PET/CT 代谢参数与 NSCLC 常见的基因突变类型相关性将得以进一步明确,18F-FDG PET/CT 将为 NSCLC 的临床决策制定发挥越来越重要的作用。

参考文献

- [1] El-Hussein A, Manoto SL, Ombinda-Lemboumba S, et al. A Review of Chemotherapy and Photodynamic Therapy for Lung Cancer Treatment [J]. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2021, 21(2):149-161.
- [2] Rosen R, Karachaliou N. Large-scale screening for somatic mutations in lung cancer [J]. *Lancet*, 2016, 387(10026):1354-1356.
- [3] Marliese A, Rory W, David B, et al. Lung cancer prognostic index: a risk score to predict overall survival after the diagnosis of non-small-cell lung cancer [J]. *Br J Cancer*, 2017, 117(5):744-751.
- [4] Cremonesi M, Gilardi L, Ferrari ME, et al. Role of interim 18F-FDG-PET/CT for the early prediction of clinical outcomes of Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) during radiotherapy or chemoradiotherapy. A systematic review [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(11):1915-1927.
- [5] Gallamini A, Zwarthoed C, Borra A, et al. Positron Emission Tomography (PET) in Oncology [J]. *Cancers*, 2014, 6(4):1821-1889.
- [6] Network TCGA. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 511(7511):543-550.
- [7] Yasushi Y, Keith MK, Ahmad U, et al. EGFR Mutation Testing Practices within the Asia Pacific Region: Results of a Multicenter Diagnostic Survey [J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10(3):438-445.
- [8] Benbrahim Z, Antonia T, Mellas N. EGFR mutation frequency in Middle East and African non-small cell lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):891.
- [9] 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]. *Journal of Thoracic Oncology Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2014, 9(2):154-162.
- [10] Kim HJ, Choi EY, Jin HJ, et al. Relationship between EGFR mutations and clinicopathological features of lung adenocarcinomas diagnosed via small biopsies [J]. *Anticancer Research*, 2014, 34(6):3189-3195.
- [11] Bircan S, Baloglu H, Kucukodaci Z, et al. EGFR and KRAS mutations in Turkish non-small cell lung cancer patients: a pilot study [J]. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 2014, 31(8):87.
- [12] 卞赞艺. KRAS 基因突变及靶向药物的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2020, 47(3):439-447, 455.
- [13] Li S, Li L, Zhu Y, et al. Coexistence of EGFR with KRAS, or BRAF, or PIK3CA somatic mutations in lung cancer: a comprehensive mutation profiling from 5125 Chinese cohorts [J]. *British*

- Journal of Cancer, 2014, 110(11):2812-2820.
- [14] Soda M, Choi LY, Enomoto M, *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153):561-566.
- [15] Anne ST, Giorgio VS, Paul AB, *et al.* Scientific Advances in Lung Cancer 2015[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(5):613-638.
- [16] Li Y, Li Y, Yang T, *et al.* Clinical Significance of EML4-ALK Fusion Gene and Association with EGFR and KRAS Gene Mutations in 208 Chinese Patients with Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Plos One, 2013, 8(1):e52093.
- [17] 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.
- [18] Putora PM, Szentesi K, Glatzer M, *et al.* SUV_{max} and Tumour Location in PET-CT Predict Oneogene Status in Lung Cancer[J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(11):681-686.
- [19] 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.
- [20] Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, *et al.* Contribution of 18 Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma[J]. Cancer Biomarkers, 2016, 16(3):489-498.
- [21] 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.
- [22] Na II, 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.
- [23] 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]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(2):723-731.
- [24] Lv Z, Fan J, Xu J, *et al.* Value of 18 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.
- [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]. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2014, 41(11):2058-2065.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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/OL]. Oncotarget, 2017, 8(32):52792-52801.
- [29] 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.
- [30] Divisi D, Barone M, Crisci R. Current role of standardized uptake valuemax-derived ratios in N2 fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron-emission tomography non-small cell lung cancer[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(1):503-507.
- [31] Sprinz C, Altmayer S, Zanon M, *et al.* Effects of blood glucose level on 18F-FDG uptake for PET/CT in normal organs; A systematic review[J]. PLoS One, 2018, 13(2):e0193140.
- [32] 曾樊顺, 于丽娟, 马敬全, 等. 18F-FDG PET/CT 在预测非小细胞肺癌 EGFR 突变中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5):787-790.
- [33] Kim YI, Paeng JC, Park YS, *et al.* Relation of EGFR mutation status to metabolic activity in localized lung adenocarcinoma and its influence on the use of FDG PET/CT parameters in prognosis[J]. Am J Roentgenol, 2018, 210(6):1346-1351.
- [34] 丁重阳, 杨文平, 郭喆, 等. 18F-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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Takamochi K, Mogushi K, Kawaji H, *et al.* Correlation of EGFR or KRAS mutation status with 18F-FDG uptake on PET-CT scan in lung adenocarcinoma[J]. Plos One, 2017, 12(4):e0175622.

(收稿日期:2021-09-24

修回日期:2021-10-28)