

# 精准治疗时代 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像基因组学在非小细胞肺癌中的应用进展

宋金龄, 李林法, 庞伟强, 易贺庆, 龙斌, 叶雪梅

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

**摘要:**目前  $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -deoxy glucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)PET/CT 已经较为常规地用于非小细胞肺癌的诊断、临床分期、疗效监测及预后判断。近年来,运用影像组学的方法预测肿瘤分子表型和基因表达模式即影像基因组学成为新的研究热点。影像基因组学使用计算机技术提取肿瘤影像特征,捕捉肿瘤内部的生物化学信息,为肿瘤的精准诊疗提供了新的依据。全文就  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT 影像基因组学在非小细胞肺癌中研究进展进行综述。

**关键词:**精准治疗;影像基因组学;非小细胞肺癌;正电子发射断层显像术

**中图分类号:**R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2021)09-0704-06

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2021.09.B002

## Advances on Application of $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT Radiogenomics in Non-small Cell Lung Cancer

SONG Jin-ling, LI Lin-fa, PANG Wei-qiang, YI He-qing, LONG Bin, YE Xue-mei  
(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

**Abstract:** Nowadays the  $^{18}\text{F}$ -deoxyglucose( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET-CT are routinely used in the diagnosis, staging, monitoring and prognosis of non-small cell lung cancer. The recently emerging radiogenomics which can predict molecular phenotypes and gene expression patterns has become a new research hotspot. Radiogenomics identifies the imaging characteristics and captures biological information of tumors to provide new basis for accurate diagnosis and treatment of tumors. This review aims to highlight the potential applications of radiogenomics of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT in non-small cell lung cancer.

**Subject words:** precise treatment; radiogenomics; non-small cell lung cancer; positron emission tomography

肺癌是全球发病率最高的恶性肿瘤, 约占所有新发癌症病例的 11.6%, 2018 年就有超过 200 万人患病、175 万人死亡<sup>[1]</sup>, 其中约 80%~90% 为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC), 由于发现时大多为晚期, 5 年生存率仅为 19.7%<sup>[2]</sup>。如今对肿瘤分子分型、遗传基因的深入认识和靶向/免疫治疗

药物的开发, 为晚期 NSCLC 患者延长生存期带来希望, 开创了精准治疗新时代。 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -deoxy glucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG) 正电子发射断层扫描/电子计算机断层扫描[positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT)]作为可同时反映肿瘤形态学和功能学特征的多模态分子显像技术, 通过人工智能和影像组学的方法, 能够从分子影像学角度, 动态、无创地反映肿瘤组织异质性、分子表型和基因表达模式(即影像基因组学), 对指导 NSCLC 个体化精准治疗具有重要价值。本文就  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 影像基因组学在 NSCLC 中的应用价值作一综述。

**基金项目:** 国家卫生计生委科学研究基金-浙江省医药卫生重大科技计划(WKJ-ZJ-1814); 浙江省自然科学基金一般项目(LY17H180005)

**通信作者:** 李林法, 主任医师, 硕士; 中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)核医学科, 浙江省杭州市拱墅区半山山东路 1 号(310022); E-mail: pet-ct001@163.com

**收稿日期:** 2021-03-24; **修回日期:** 2021-07-27

## 1 影像基因组学及其研究方法

影像基因组学是将影像组学和基因组学相结合用以分析影像组学特征与分子分型和基因表达之间关系的影像分析方法<sup>[3]</sup>。影像组学可通过计算机技术高通量地从CT、MRI、PET等图像中提取定量特征,使用统计学和/或机器学习的方法筛选出最有价值的影像学特征帮助临床诊断和制定治疗决策<sup>[4]</sup>。

美国国家癌症研究所将影像组学核心内容分为:①图像数据获取和重建;②图像分割与绘制;③图像特征的提取和量化;④数据库建立和共享;⑤个体数据的分析<sup>[5-6]</sup>。图像数据的标准化可以减少不必要的变异和患者差异,从而使图像均匀化。常用方法包括强度归一化、重采样和图像滤波等<sup>[7-8]</sup>。数据重建是指将原始图像数据创建为适当的数据集,然后使用图像分割工具分割图像、勾画感兴趣区,其中自动、快速准确的分割工具(如区域增长法、动态轮廓算法等)最为常用<sup>[9]</sup>。使用软件或自行编程的方法提取定量影像特征<sup>[10]</sup>,所提取的特征数通常分为一阶特征(统计学描述和形态特征)、二阶特征(纹理特征)及高阶特征(加入过滤器),其中纹理特征最为常用,反映肿瘤空间分布的复杂性和异质性,主要包括灰度共生矩阵(grey level co-occurrence matrix, GLCM)、灰度游程矩阵(grey level length matrix, GLRL)、附近灰度色调差矩阵(neighborhood grey-tone difference matrix, NGTDM)等。

影像基因组学主要研究方法:影像基因组学将提取的影像特征与基因组学信息相关联,运用机器学习(machine learning, ML)和深度学习(deep learning, DL)等技术分析影像特征,再通过深度学习卷积神经网络的方法进行纹理分析和数据训练,从而创建预测算法,分析影像特征与肿瘤分子表型和基因突变的相关性。通常入组患者需随机分为训练组和测试组,在训练组中探索影像组学特征与分子基因表达之间的相关性,并建立预测模型,再使用测试组对模型进行验证评估。

## 2 NSCLC 分子基因研究现状和检测方法

近年来,对NSCLC分子分型、基因突变、免疫逃

逸机制的深入了解为患者分层、预后判断、新药开发及联合应用提供了新的路线,从而使制定个体化、精准治疗决策成为可能。筛选出目标突变基因作为分子生物标志物对指导晚期和转移性NSCLC患者靶向治疗/免疫治疗和疗效预测具有重要意义。目前临床常规对NSCLC患者进行表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)、*ROS1*、*BRAF*基因突变检测,其他检测包括*RET*、*KRAS*、*MET*、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, Her-2)等<sup>[11-12]</sup>。针对这些分子生物标志物的靶向/免疫药物已应用于临床或进入临床试验阶段。研究表明针对酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)的分子靶向治疗可显著提高患者生存期,与标准化疗相比药物毒性更低。免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitors, ICIs)治疗晚期NSCLC成为研究热点,部分药物已获批应用临床。研究显示程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)及其配体1(programmed cell death protein ligand 1, PD-L1)抑制剂可明显提高生存期,表达PD-L1的肿瘤细胞百分比是免疫治疗的生物标志物。研究认为免疫组织化学分析(immunohistochemistry, IHC)中表达PD-L1的肿瘤细胞百分比 $\geq 50\%$ 时使用免疫检查点抑制剂者生存期更高<sup>[13]</sup>。

目前临床中对NSCLC分子生物标志物的检测多采用活检组织标本免疫组化或二代测序(next-generation sequence, NGS)的方法,然而两者均存在着一定的局限性,一是由于IHC结果判读存在主观性、活检取材的采样误差、NGS昂贵且耗时等原因<sup>[14]</sup>,使得如何准确筛选出适用于靶向/免疫治疗的患者成为新的问题和挑战;二是NSCLC存在明显空间和时间异质性,不同部位标本之间肿瘤组织分化程度、形态结构不尽相同,且随着疾病进程肿瘤细胞异质性常会发生改变,特别是靶向治疗后基因表型的变化产生继发耐药。因此,需要在治疗前后获取肿瘤组织的多部位多时点的检测信息,才能更加有效地指导临床的精准治疗,但成本较高,临床实用性差<sup>[15]</sup>。

## 3 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学的特点和优势

影像组学的定量影像学特征及其在肿瘤内的空间分布与生物特性相关,从而能够捕获基因表达模

式、反映基因组特征的表型。肿瘤细胞分子水平异质性(如增殖、坏死、缺氧、血管生成和受体表达等)与侵袭性和不良预后的生物学行为相关,而这些组织病理学特征是基因扩增突变的宏观表现。恶性肿瘤由于细胞异常增殖导致葡萄糖摄取和糖酵解的增加,从而出现比形态学改变更早的代谢异常,葡萄糖代谢特征能够提供异常分子通路(如促进细胞凋亡、肿瘤代谢、缺氧和血管生成)和细胞生物学改变(如增殖、凋亡和抗原或受体表达)的细胞代谢信息,从而反映肿瘤局部侵犯或远处转移潜力、肿瘤细胞之间的相互作用关系和肿瘤微环境。因此,FDG PET代谢显像能够早期、定量地反映这种生物学变化特征,是潜在的基因表达“体内”成像方法。与病灶常规的标准摄取值(standard uptake value, SUV)、肿瘤代谢体积(metabolically active tumor volume, MTV)、糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)等半定量指标相比,代谢影像组学参数能更好地体现肿瘤的异质性特征。

基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT影像基因组学的精准治疗具有以下优势:①影像学检查无创、依从性好,费用相对低廉;②结合PET代谢图像和CT形态学特征的双重影像组学信息,可自动化、可重复性地获取肿瘤内部的整体信息及其微环境状态,实现对肿瘤生物学特性的在体监测;③捕捉和量化分析肿瘤之间以及肿瘤内部的异质性,在分子层面进行定性和定量研究,使肿瘤异质性不受组织病理学取样误差的影响,同时为制定和调整治疗方案提供更准确的参考;④治疗过程中,可对患者进行多次影像学检查,动态追踪分子标志物和基因表达的变化。全身成像还可捕获同一患者不同肿瘤部位的细胞过程和分子指标的异质性<sup>[16]</sup>;⑤可进行数字信息远距离、大数据量的传播与共享,提高结论的可靠性和可重复性。

## 4 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学研究进展

### 4.1 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学预测 EGFR 和 KRAS 基因表达

EGFR 基因突变和 ALK 基因重排是 NSCLC 患者行 TKIs 治疗的重要分子生物标志物,因此针对影像组学预测 EGFR 表达的研究最为广泛。众多研究

表明<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 中提取的影像特征能预测 EGFR 基因表达模式<sup>[17]</sup>。Jiang 等<sup>[18]</sup>从 II~III 期 NSCLC 患者术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 中提取定量影像组学特征 512 个 (PET 256 个, CT 256 个), 运用 LASSO (the least absolute shrink age and selection operator) 方法筛选出的 31 个定量特征和 4 个定性特征与 EGFR 突变状态显著性相关, 利用 PET/CT 数据建立的预测模型工作特性曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve, AUC)达 0.953。另一项研究提取 38 个原发灶形态、灰度、纹理特征的 CT 定量特征和 5 个 PET 代谢特征,建立的 EGFR 表达预测模型 AUC 为 0.81, 准确率、灵敏度和特异度分别为 80.8%、82.6%和 78.3%, 结合患者临床病理因素所建立的综合预测模型可将 AUC 提升至 0.82<sup>[19]</sup>。Nair 等<sup>[20]</sup>使用 PET/CT 深度学习技术建立的 EGFR 预测模型的 AUC、灵敏度、特异度和准确率可达 0.87、76%、66%和 71%。Zhang 等<sup>[21]</sup>针对肺腺癌患者的研究也得出类似的结论,使用 LIFE<sub>x</sub> 包提取 47 个 PET 和 45 个 CT 影像学特征,运用 LASSO 算法筛选出 10 个影像组学特征,将这些特征与临床变量结合建立的预测模型表现出较高的 EGFR 预测能力 (AUC=0.86, 95%CI:0.80~0.91)。国内文献也有相关报道,王紫君等<sup>[22]</sup>回顾性分析 127 例 NSCLC 患者的 PET/CT 及临床实验室资料,发现<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学模型可以预测 EGFR 表达状态 (AUC=0.819), 结合临床信息能够明显提高预测性能 (AUC=0.927)。刘寒冰等<sup>[23]</sup>研究也发现 PET/CT 纹理参数可以用来预测 ERFR 表达。

然而, 目前针对 KRAS 基因表达的研究结果尚存在争议。一项以 NGS 基因检测为金标准的研究使用 150 张 PET 和 CT 图像中提取的影像学特征建立的预测模型对 EGFR 和 KRAS 的预测能力分别为 AUC=0.82、AUC=0.83<sup>[24]</sup>。Aras 等<sup>[25]</sup>研究也发现 KRAS 突变和 ALK 重排组的 FDG 代谢更高; 然而一项纳入肿瘤异质性指标的研究结果显示原发灶 SUV<sub>max</sub>、女性、无吸烟史、变异倒数系数是 EGFR 突变预测因素,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数和变异指数均与 KRAS 表达无关<sup>[26]</sup>。Yip 等<sup>[27]</sup>从 348 例 NSCLC 患者术前<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 中提取了 21 个影像学特征, 包括 19 个独立定量影像学特征和 2 个常规代谢特征 (MTV 和 SUV<sub>max</sub>), 结果显示其中 8 个定量影像学

特征和2个常规代谢特征可预测 *EGFR* 突变,然而这些影像特征均与 *KRAS* 突变无关。Stephen 等<sup>[28]</sup>回顾性提取 348 例 NSCLC 患者 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像 66 个影像学特征,并分析了这些影像学特征的体素大小、过滤器和箱宽,通过最小和最大 AUC 之间的相对差评价影像组学特征的稳定性,结果显示,29 个影像学特征可以预测 *EGFR* 突变状态 (AUC  $\geq$  0.61),且  $\delta$  总体  $<5\%$ ,表明不同试验参数设置对这些影像学特征无明显影响,但这些影像组学特征并不能预测 *KRAS* 突变(AUC  $\leq$  0.56)。

#### 4.2 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学预测 *ALK* 基因重排、*ALK/ROS1/RET* 基因融合

越来越多的大样本研究发现 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学特征与 *ALK* 基因重排相关<sup>[29]</sup>。Yoon 等<sup>[30]</sup>分析了 539 例肺腺癌患者的 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像特征,发现肿瘤大小、肿瘤位置、体积、密度、SUV<sub>max</sub> 及纹理特征可预测 *ALK* 基因阳性和 *ROS/RET* 融合基因阳性表达。另一项<sup>[31]</sup>纳入 806 例 NSCLC 患者的研究显示,原发灶 SUV<sub>max</sub>  $\geq$  10.6、TLG  $<$  101.8、低年龄、非吸烟、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 升高与非小细胞肺癌患者 *ALK* 基因突变相关,由此建立的预测模型 AUC 值达 0.873。SUV<sub>max</sub>  $\geq$  8.8、低年龄、非吸烟与 NSCLC 的 *ROS1* 突变相关,预测模型 AUC 为 0.813。Chang 等<sup>[32]</sup>使用深度学习技术从 526 例肺腺癌患者中提取的 PET/CT 影像特征和临床特征所建立的 *ALK* 基因重排的预测模型有较高预测效能(训练组和测试组中 AUC 值分别为 0.87 和 0.88)。

#### 4.3 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学预测 PD-1/PD-L1 表达

随着临床免疫检查点抑制剂治疗的成功开展,使用 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学预测 PD-1/PD-L1 表达的研究也越来越深入。Jiang 等<sup>[33]</sup>纳入 399 例 I~IV 期 NSCLC 患者进行研究并分析治疗前 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像,利用影像组学的方法筛选出 24 个与 PD-L1 表达水平显著性相关的 CT 影像特征、PET 影像特征和 PET/CT 影像特征。对于 PD-L1  $>1\%$  表达水平的预测,CT、PET 和 PET/CT 影像组学特征模型的 AUC 分别为 0.97、0.61 和 0.97;PD-L1  $>50\%$  的预测模型 AUC 分别为 0.80、0.65 和 0.77。对于 PD-L1  $>1\%$  的预测模型 AUC 为 0.86、0.62 和 0.85;PD-L1  $>$

50% 的 AUC 分别达到 0.91、0.75 和 0.88。最近一项研究使用深度学习的方法探究 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征预测 PD-L1 表达及免疫检查点抑制剂治疗临床获益,结果显示结合 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征和临床资料建立的预测模型 AUC  $\geq$  0.82,预测无进展生存期和总生存期的 C-指数在 0.70~0.87 之间<sup>[34]</sup>。

## 5 挑战与展望

NSCLC 精准治疗需要包括临床特征、病理信息、肿瘤微环境和宿主状态等丰富的信息来源作为基础,通过对这些信息的大数据处理,才能建立基于不同个体的精准治疗策略。<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 基因影像组学能一定程度上反映肿瘤基因表达状态,是生物学信息的重要来源之一,但目前仍处于研究初级阶段,存在一定局限性,如样本量不足,图像分割提取的可重复性较差,影像分析标准不统一,资源共享能力受限以及缺乏相关大数据技术支持等。如何通过多中心前瞻性临床研究验证其临床价值,需要更多研究者的共同努力。在分析 NSCLC 定量影像学特征时,需要克服许多困难,如需要考虑图像采集参数不同、呼吸运动伪影所带来的影像干扰;使用合理的方法筛选出抗噪声能力强的影像特征,并通过调整参数提高其稳定性;使用可重复性和准确性强的技术勾画 ROI;通过扩大样本量、选择合适的机器学习分析方法,提高预测模型的预测效能、降低过拟合风险。

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 基因影像组学具有广阔的研究前景,无创性获取的肿瘤基因表达信息可一定程度弥补 IHC 或 NGS 的缺点和误差,从而帮助临床医师进行患者筛选分层,使患者获得更高的靶向/免疫治疗生存获益。在 <sup>18</sup>F-FDG PET-CT 基因影像组学实践中面临诸如上述的许多问题,图像采集、分割、影像特征提取和人工智能技术应用等缺少统一标准,使得目前文献报道的研究质量参差不齐;同时人工智能技术发展尚不完全成熟,技术实施和落地需要更多的努力。

肿瘤治疗精准性不断提高是临床医学发展的追求,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像基因组学将发挥越来越重要的作用,除此之外,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学尚有潜力与蛋白质组学、代谢组学等更多生物信息相结

合,提供多方位的肿瘤生物学特性,为肿瘤精准治疗提供更多帮助。

## 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] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555–e567.
- [3] Mazurowski MA. Radiogenomics: what it is and why it is important[J]. *J Am Coll Radiol: JACR*, 2015, 12(8): 862–866.
- [4] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234–1248.
- [5] Levy MA, Freymann JB, Kirby JS, et al. Informatics methods to enable sharing of quantitative imaging research data[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1249–1256.
- [6] Avanzo M, Stancanella J, El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics[J]. *Phys Med*, 2017, 38: 122–139.
- [7] Shafiq-Ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, et al. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10545.
- [8] Shafiq-Ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels[J]. *Med Phys*, 2017, 44(3): 1050–1062.
- [9] Velazquez ER, Parmar C, Jermoumi M, et al. Volumetric CT-based segmentation of NSCLC using 3D-slicer[J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 3529.
- [10] Zhang L, Fried DV, Fave XJ, et al. IBEX: an open infrastructure software platform to facilitate collaborative work in radiomics[J]. *Med Phys*, 2015, 42(3): 1341–1353.
- [11] Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, et al. Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American society of clinical oncology endorsement of the college of american pathologists/international association for the study of lung cancer/association for molecular pathology clinical practice guideline update[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 911–919.
- [12] Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv192–iv237.
- [13] Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [14] Ilie M, Long-Mira E, Bence C, et al. Comparative study of the PD-L1 status between surgically resected specimens and matched biopsies of NSCLC patients reveal major discordances: a potential issue for anti-PD-L1 therapeutic strategies[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(1): 147–153.
- [15] Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(8): 1462–1474.
- [16] Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4664.
- [17] Jansen RW, Van Amstel P, Martens RM, et al. Non-invasive tumor genotyping using radiogenomic biomarkers, a systematic review and oncology-wide pathway analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(28): 20134–20155.
- [18] 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.
- [19] Li X, Yin G, Zhang Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on (18)F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1062.
- [20] 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*, 2021, 72(1): 109–119.
- [21] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy (18)F-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.
- [22] 王紫君, 陈星池, 黄劲柏, 等. 影像组学结合临床对非小细胞肺癌基因状态的预测[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(6): 1033–1037.  
Wang ZJ, Chen XC, Huang JB, et al. Predictive power of radiomic features combined with clinical features for gene mutations in non-small cell lung cancer patients[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2019, 38(6): 1033–1037.

- [23] 刘寒冰,赵杰,胡春峰,等. PET/CT 纹理分析在预测非小细胞肺癌 EGFR 基因突变中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(9): 1759–1763.
- Liu HB, Zhao J, Hu CF, et al. The application of PET/CT combined texture analysis in predicting EGFR gene mutation in non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2020, 39(9): 1759–1763.
- [24] Shiri I, Maleki H, Hajianfar G, et al. Next-generation radiogenomics sequencing for prediction of EGFR and KRAS mutation status in NSCLC patients using multimodal imaging and machine learning algorithms[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(4): 1132–1148.
- [25] Aras G, Kanmaz ZD, Tuncay E, et al. Relationship of radiometabolic biomarkers to KRAS mutation status and ALK rearrangements in cases of lung adenocarcinoma[J]. *Tumori*, 2019, 105(6): 501–508.
- [26] Minamimoto R, Jamali M, Gevaert O, et al. Prediction of EGFR and KRAS mutation in non-small cell lung cancer using quantitative (18)F FDG-PET/CT metrics[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32): 52792–52801.
- [27] 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.
- [28] Stephen SF Yip, Chintan Parmar, Jhn Kim, et al. Impact of experimental design on PET radiomics in predicting somatic mutation status[J]. *Eur J Radiol*, 2017, 97: 8–15.
- [29] 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.
- [30] Yoon HJ, Sohn I, Cho J H, 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.
- [31] Ruan M, Liu L, Wang L, et al. Correlation between combining (18)F-FDG PET/CT metabolic parameters and other clinical features and ALK or ROS1 fusion in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1183–1197.
- [32] Chang C, Sun X, Wang G, et al. A machine learning model based on PET/CT radiomics and clinical characteristics predicts ALK rearrangement status in lung adenocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 603882.
- [33] Jiang M, Sun D, Guo Y, et al. Assessing PD-L1 expression level by radiomic features from PET/CT in non small cell lung cancer patients: an initial result[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(2): 171–179.
- [34] Mu W, Jiang L, Shi Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002118.