

论 著

18F-FDG PET/CT征象及Ki-67表达与肺腺癌EGFR突变相关性研究

郭丽娟¹ 张会杰² 段慧玲¹李凤娟¹ 孙凤霞^{1,*}

1.新乡医学院第一附属医院核医学科

(河南 新乡 453100)

2.新乡市中心医院影像科 (河南 新乡 453000)

【摘要】目的 探讨¹⁸F-FDG PET/CT征象及Ki-67表达与肺腺癌表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变的相关性。**方法** 回顾分析95例经病理证实肺腺癌患者的¹⁸F-FDG PET/CT征象、EGFR突变检测结果、Ki-67表达及一般临床资料。分析PET/CT征象(包括毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征、血管束束征、空泡征、支气管截断征、SUV_{max})、Ki-67表达、性别、年龄、吸烟史与EGFR突变状态的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线计算最大标准摄取值(SUV_{max})的截断值, Logistic回归分析影响EGFR突变的预测因素。**结果** EGFR突变患者的SUV_{max}值明显低于野生型患者($t=2.813$, $P=0.006$), 21号外显子突变患者的SUV_{max}低于野生型患者($t=3.274$, $P=0.002$), 野生型患者与19号外显子突变患者的SUV_{max}差异无统计学意义($t=1.323$, $P=0.193$), 两种不同类型突变型SUV_{max}差异无统计学意义($t=-1.579$, $P=0.124$)。ROC曲线分析显示, SUV_{max}预测EGFR突变的截断值为6.36。EGFR突变患者的Ki-67与野生型相比更易发生低表达($\chi^2=4.867$, $P=0.027$), 21号外显子突变型患者Ki-67表达与野生型差异有统计学意义($\chi^2=5.576$, $P=0.018$), 19号外显子突变型与野生型Ki-67表达差异无统计学意义($\chi^2=0.328$, $P=0.567$), 两种不同类型突变型Ki-67表达差异无统计学意义($\chi^2=1.791$, $P=0.181$)。单因素分析结果显示, 性别、吸烟、分叶征、血管束束征及SUV_{max}与EGFR突变有关($P<0.05$), 而年龄、毛刺征、胸膜牵拉征、空泡及支气管截断征与EGFR突变无关($P>0.05$)。根据Logistic多因素分析的结果, 性别、血管束束征和SUV_{max}是预测EGFR突变的独立因素($P<0.05$)。**结论** SUV_{max}是预测肺腺癌EGFR突变的独立因素, 在预测EGFR突变中具有一定的参考价值。

【关键词】 ¹⁸F脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描; 肺腺癌; 表皮生长因子受体; Ki-67

【中图分类号】R563

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.08.012

Correlation of ¹⁸F-FDG PET/CT Signs and Ki-67 Expression with EGFR Mutation in Lung AdenocarcinomaGUO Li-juan¹, ZHANG Hui-jie², DUAN Hui-ling¹, LI Feng-juan¹, SUN Feng-xia^{1,*}.

1.Department of Nuclear Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, Henan Province, China

2.Department of Imaging, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the correlation of ¹⁸F-FDG PET/CT signs and Ki-67 expression with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation in lung adenocarcinoma. **Methods** We retrospectively analyzed the ¹⁸F-FDG PET/CT data, immunohistochemical, the expression of Ki-67 and general clinical data of 95 patients with pathologically confirmed lung adenocarcinoma. To analyze the differences of PET/CT manifestations, the expression of Ki-67, gender, age, smoking status for EGFR mutation status. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to test the cut-off of maximum standard uptake(SUV_{max}). Logistic regression model was employed to analyze the independent predictive factors for EGFR. **Results** Patients with EGFR mutations had significantly lower SUV_{max} than wild-type EGFR patients($t=2.813$, $P=0.006$). Further analysis found that patients with type Exon 21 of EGFR mutation had lower SUV_{max} than wild-type patients($t=3.274$, $P=0.002$), but there was no statistical difference in SUV_{max} between type Exon 19 of EGFR mutation and wild type patients($t=1.323$, $P=0.193$). There was no statistically significant difference between the two different types of mutant SUV_{max} ($t=-1.579$, $P=0.124$). ROC curve showed that the cut-off of SUV_{max} was 6.36. The low expression rate of Ki-67 was more common in EGFR mutant patients than in wild-type patients($\chi^2=4.867$, $P=0.027$). There was a statistically significant difference in the expression of Ki-67 between the exon 21 mutant and the wild type ($\chi^2=5.576$, $P=0.018$); there was no significant difference in the expression of Ki-67 between the exon 19 mutant and wild type($\chi^2=0.328$, $P=0.567$). the expression of two different types of mutant Ki-67 was not statistically significant ($\chi^2=1.791$, $P=0.181$). Univariate analysis showed that gender, smoking, lobulation sign, vessel convergence sign and SUV_{max} were all associated with EGFR mutation($P<0.05$), age, spiculation sign, pleural indentation sign, vacuole sign, and bronchial truncation sign are not related to EGFR mutation ($P>0.05$). Logistic multivariate analysis showed that smoking status and SUV_{max} were the independent factors for predicting EGFR ($P<0.05$). **Conclusion** SUV_{max} of ¹⁸F-FDG PET / CT is an independent factor for predicting EGFR mutation in patients with unresectable lung adenocarcinoma, and it has certainly reference value for predicting EGFR mutation.

Keywords: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-computed Tomography; Lung Adenocarcinoma; Epidermal Growth Factor Receptor; Ki-67

肺癌是我国目前最常见的恶性肿瘤之一, 其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)在肺癌中的比例高达80%以上, 而在非小细胞肺癌中, 肺腺癌是最为常见的病理类型^[1]。早期的非小细胞肺癌治疗以手术切除为主, 其5年生存率相对较高^[2]。然而, 对于失去手术机会的晚期NSCLC患者, 以化疗、放疗或靶向治疗为首选, 放化疗疗效不理想, 且副作用较大。分子靶向治疗NSCLC较传统化疗更加具有针对性和选择性, 治疗效果显著, 能显著改善患者生活质量和预后^[3], 但开展靶向治疗需要准确评估肿瘤EGFR表达。目前, 临床上针对EGFR基因突变的检测方法存在一定局限性, 部分患者因病灶部位隐匿或已丧失了活检机会的患者难以进行基因检测。因此积极探索一种有效、方便的方法检测EGFR是否突变具有重要意义。本文探讨肺腺癌PET/CT影像表现、临床特征及Ki-67与EGFR突变相关性分析, 进而预测肺腺癌EGFR突变的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性研究2018年6月至2021年6月新乡医学院第一附属医院诊治的95例经病理证实为肺腺癌患者的PET/CT资料。

纳入标准: 所有患者均行手术切除或穿刺活检; 所有患者PET/CT检查前未接受任何抗肿瘤治疗; 无其他恶性肿瘤病史。入选95例患者中, 男40例, 女55例, 吸烟患者37例; 年龄为40~82岁, 平均年龄为62.67±9.69岁; EGFR野生型49例, EGFR突变型46例, 存在19号外显子突变17例(17/46, 37.0%), 21号外显子突变29例(29/46, 63.0%)。

1.2 PET/CT扫描方法及图像分析 采用PET/CT(美国GE Discovery Elite 690)检查仪, ¹⁸F-FDG由友友公司HM-20回旋加速器生产提供。患者在扫描前禁食6小时以上, 血糖在11.1mmol/L以下。静脉注射¹⁸F-FDG(剂量3.7~4.5MBq/kg), 休息50~60min行PET/CT检查, 并在检查前排空膀胱。扫描范围从颅顶至股骨中上段, CT扫描参数: 管电压120kV, 管电流260mA, 层厚5mm, 间隔3.75mm, 螺距0.516, 进床速度29.46cm/s。PET扫描采集时间: 头部2min/床位, 体部1.5min/床位; 然后经衰减校正、迭代重建,

【第一作者】郭丽娟, 女, 主治医师, 主要研究方向: 肿瘤PET/CT诊断。E-mail: guolijuanys@163.com

【通讯作者】孙凤霞, 女, 副主任医师, 主要研究方向: 肿瘤PET/CT诊断。E-mail: xxyxsf2008@163.com

重建层厚3.75mm。在GE AW4.6工作站进行图像处理,病灶示踪剂最浓聚的位置勾画感兴趣区(region of interest, ROI),计算机根据半定量法自动生成病灶最大标准摄取值(SUV_{max})(图1A、2A、3A)。由2名主治以上PET/CT诊断医师分别分析肿瘤的CT征象(图1B、2B、3B),意见不一致时通过协商确定统一意见。

1.3 EGFR突变检测 通过收集患者手术切除或穿刺活检所得的原发灶标本,经石蜡包埋成组织切片,采用荧光定量PCR法对这些切片进行EGFR突变状态检测。

1.4 Ki-67蛋白表达检测及分析方法 采用Envision法进行免疫组化染色。Ki-67表达判定标准^[4]:随机在高倍镜下(×400)选择5个视野,分别计数100个细胞,细胞核内有棕黄色颗粒为阳性,阳性细胞<10%为0分,10%~30%为1分,30%~70%为2分,≥70%为3分。染色程度评分标准:淡黄色为1分,黄色或棕黄色为2分,棕黑色为3分。最后分值=细胞核染色分值×染色细胞数分值。分值低于3分为低表达,高于或等于3分为高表达(图1C、2C、3C)。

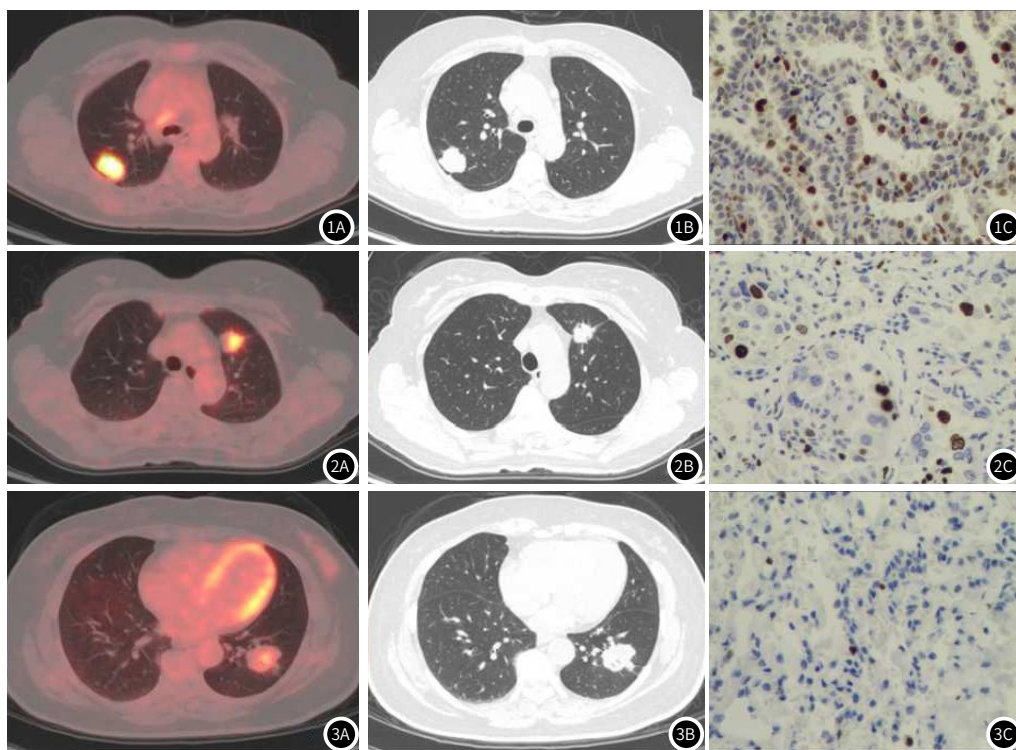


图1A-图1C 病例来源: 54岁女性患者, 肺腺癌EGFR野生型。1A: PET/CT显示右肺上叶实性结节FDG代谢增高, SUV_{max}10.13; 1B: CT可见分叶征、毛刺征、血管集束征及胸膜牵拉征; 1C: 免疫组织化学染色(×200) Ki-67为高表达。

图2A-图2C 病例来源: 53岁女性患者, 肺腺癌19号外显子突变型。2A: PET/CT显示左肺上叶实性结节FDG代谢增高, SUV_{max}7.21; 2B: CT可见分叶征、毛刺征、空泡征、血管集束征及胸膜牵拉征; 2C: 免疫组织化学染色(×200) Ki-67为低表达。

图3A-图3C 病例来源: 54岁女性患者, 肺腺癌21号外显子突变型。3A: PET/CT显示左肺下叶实性结节FDG代谢增高, SUV_{max}5.89; 3B: CT可见分叶征、毛刺征、空泡征及血管集束征; 3C: 免疫组织化学染色(×200) Ki-67为低表达。

1.5 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件处理数据。计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示, SUV_{max}采用两独立样本t检验, 分类变量、Ki-67及CT征象分析采用Pearson卡方检验, 应用ROC曲线确定SUV_{max}预测EGFR突变的曲线下面积(area under curve, AUC)并确定最佳阈值, 采用二元 Logistic回归分析EGFR突变状态的独立影响因素, 以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 SUV_{max}与EGFR突变类型的关系 EGFR野生型与突变型

SUV_{max}分别为11.70±8.06、7.80±5.21, 突变型SUV_{max}低于野生型, 差异有统计学意义(t=2.813, P=0.006)见图4; 21号外显子突变SUV_{max}低于野生型SUV_{max}, 差异有统计学意义(6.87±4.96 vs 11.70±8.06, t=3.274, P=0.002), 19号外显子突变SUV_{max}虽低于野生型, 差异无统计学意义(9.39±5.39 vs 11.70±8.06, t=1.323, P=0.193); 两种突变类型的SUV_{max}差异无统计学意义(t=-1.579, P=0.124)。见图5。ROC曲线分析显示, SUV_{max}预测EGFR突变的截断值为6.36, AUC=0.652, 95% CI: 0.542~0.761, P=0.011。见图6。

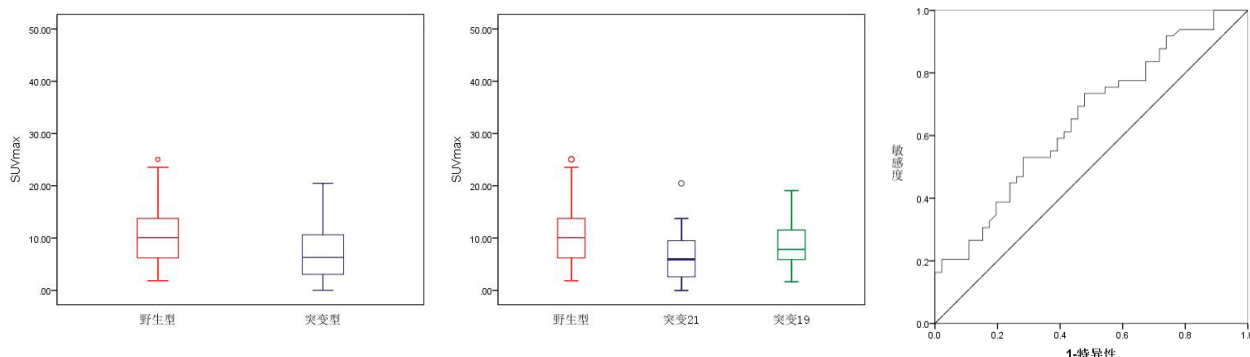


图4 肺癌患者EGFR野生组与突变组SUV_{max}比较。 **图5** 肺癌患者EGFR野生组、21突变组及19突变组SUV_{max}比较。 **图6** SUV_{max}预测 EGFR 突变的ROC曲线。

2.2 Ki-67表达水平与EGFR突变类型的关系 EGFR野生型Ki-67高表达及低表达分别为 27例(55.1%)、22 例(44.9%); EGFR突变型Ki-67高表达及低表达分别为15例(32.6%)、31例(67.4%); 21号外显子突变型Ki-67高表达及低表达分别为8例(27.6%)、21例(72.4%); 19号外显子突变型Ki-67高表达及低表达分别为8例(47.1%)、9例(52.9%)。EGFR野生型患者与突变型患者相比,野生型Ki-67更易高表达,两组有统计学差异($\chi^2=4.867$, $P=0.027$); 21号外显子突变型与野生型差异有统计学意义($\chi^2=5.576$, $P=0.018$); 19号外显子突变型与野生型差异无统计学意义($\chi^2=0.328$, $P=0.567$); 两种不同类型突变型Ki-67表达差异无统计学意义($\chi^2=1.791$, $P=0.181$)。

表1 95例肺腺癌患者临床特征及CT 影像学特征与EGFR突变的相关性

临床特征		EGFR			
CT征象	例数	野生型	突变型	χ^2	P
性别				18.587	0.000
男	40	31	9		
女	55	18	37		
年龄				0.010	0.921
>63	48	25	23		
≤63	47	24	23		
吸烟				17.428	0.000
有	37	29	8		
无	58	20	38		
分叶征				4.046	0.044
有	54	23	31		
无	41	26	15		
毛刺征				2.950	0.086
有	39	16	23		
无	56	33	23		
空泡征				0.584	0.445
有	6	4	2		
无	89	45	44		
胸膜牵拉征				3.775	0.052
有	34	13	21		
无	61	36	25		
血管集束征				8.415	0.04
有	28	8	20		
无	67	41	26		
支气管截断征				1.231	0.267
有	44	20	24		
无	51	29	22		

2.3 影响EGFR表达状态相关指标的单因素及多因素回归分析 EGFR野生型和EGFR突变型两组临床特征及CT征象进行统计学分析,卡方检验的结果显示,性别、吸烟、肿瘤的分叶征以及血管集束征在两组呈现出显著的差异($P<0.05$),而年龄、毛刺征、胸膜牵拉、空洞以及支气管截断因素在统计分析中并未显示出明显的差异($P>0.05$)见表1。为了更深入地探讨这些因素对肺腺癌患者EGFR基因突变的影响,我们进一步采用了二分类logistics回归模型进行分析,结果显示性别、血管集束征和SUV_{max}是预测EGFR突变的独立影响因素($P<0.05$),见表2。

表2 肺腺癌患者EGFR突变的多因素分析

因素	OR	95%CI	P
性别	0.152	0.058~0.397	0.000
吸烟	1.481	0.096~22.904	0.778
分叶征	0.879	0.316~2.447	0.806
血管集束征	0.287	0.100~0.818	0.019
SUVmax	0.909	0.845~0.978	0.010

3 讨论

EGFR是人表皮生长因子受体家族(ErbB)家族中一个跨膜酪氨酸激酶受体,EGFR基因的突变使得TK对下游反应的催化效率明显升高,从而影响下游信号通路^[5],其中最常见的是19号外显子的缺失及21号外显子的点突变^[6]。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)治疗EGFR基因突变的患者,能够有效延长患者的生存期。肺腺癌患者能否接受TKIs 治疗需预测EGFR基因是否突变。近年来,¹⁸F-FDG PET/CT已广泛应用于临床,可以从代谢及影像两方面来综合显像,病灶部位¹⁸F-FDG的摄取程度通常以标准化摄取值(SUV)来衡量^[7]。本研究旨在通过分析肺腺癌患者的SUV_{max}值、CT征象、Ki-67表达以及临床特征与EGFR基因突变之间的相关性,找出其存在的联系,从而指导患者的预后及治疗。

本研究结果发现SUV_{max} <6.4的患者中更易发生EGFR突变,肺腺癌EGFR突变与PET/CT SUV_{max}具有一定的相关性,本研究结果与王运、Lv Z等^[8-9]的研究结果一致。有研究发现肺腺癌EGFR基因突变型患者糖代谢相关基因表达水平明显降低,导致葡萄糖代谢活性降低^[10]。另有研究表明NSCLC中存在Glut-1及Glut-3的过度表达^[11],而EGFR突变患者的Glut-1表达量低于EGFR野生型^[12],这些研究可以解释EGFR突变型SUV_{max}低于野生型这一结论。本研究在进一步分析中发现21号外显子突变患者的SUV_{max}低于19号外显子突变及野生型患者,而19及21号两种突变类型之间的SUV_{max}无明显差异,与Lv Z等^[9]、Lee等^[13]研究结果一致。而另外两项研究^[14-15]表明NSCLC患者的21外显子突变的SUV_{max}高于19外显子突变,与本文研究结果不一致。出现不一致结果的原因可能是由于调节糖酵解过程的相关因素均会影响¹⁸F-FDG的摄取。由于不同驱动程序所引发的突变,可能会引发多种不同的激活路径和糖酵解过程。然而,关于这两个不同突变点之间在糖代谢方面所产生的具体差异,我们还需要进行更为深入的研究。

本研究发现肺腺癌的CT征象中的分叶征、血管集束征更易发生在EGFR突变组。有研究认为存在血管集束征的肺腺癌更易发生EGFR基因突变^[16]。Liu等^[17]收集了385例手术确诊的肺腺癌患者,发现EGFR突变与空泡征、血管聚集征、胸膜牵拉相关。有研究表明EGFR基因的突变会触发基因的过度表达现象,这一变化进而会提升血管内皮生长因子的表达水平。血管内皮生长因子随后会刺激肺血管内皮细胞的分化与迁移过程,导致血管通透性的增加,并引发细胞外基质的改变,从而促进了新生血管的生成,因此血管集束征与EGFR基因突变有密切关系^[18]。有研究报道分叶征及毛刺征与EGFR突变状态显著相关^[19]。而分叶征与EGFR基因突变的关系目前机理尚不明确。国内有研究结果显示边缘无毛刺的肿瘤与EGFR基因突变密切相关^[20]。而另外一项研究显示分叶征、毛刺征、空泡征、胸膜牵拉征、血管集束征、支气管截断征在肺腺癌野生组和EGFR突变组均无显著相关性^[21]。现有的关于CT形态学特征与EGFR相关性研究结论并未统一,造成这种结果的原因可能是大多数研究为回顾性研究,纳入标准及临床分期的不同导致研究结果差异较大。关于肺腺癌CT征象与EGFR突变状态的相关性仍需大数据研究进一步证实。

增殖细胞核蛋白(Ki-67)是目前最可靠的细胞核增殖标志物,国内外多项研究表明SUV_{max}与Ki-67之间存在正相关性^[22-23]。本研究结果分析显示肺腺癌患者的EGFR突变型Ki-67评分及SUV_{max}均低于野生型。何锋等人^[24]结果显示EGFR突变组中 Ki-67 蛋白高表达率虽低于野生型组,但没有统计学意义,他们推测EGFR野生型与突变型患者可能存在不同的主导信号传导通路,从而导致Ki-67表达的不同。而吴萍等人^[25]研究结果显示EGFR和Ki-67在NSCLC中呈正相关。本文进一步研究中发现Ki-67与21号外显子突变有相关性,与19号外显子没有相关性,提示21号外显子突变的增殖活性较19号外显子突变更高。目前,对于EGFR基因突变与Ki-67表达对肺腺癌疗效预测及预后的具体影响,我们仍需要进行更为深入的研究与分析。

我们在本研究中探讨了肺腺癌临床特征与EGFR突变的关系,并发现女性及无吸烟史的肺腺癌患者更易发生EGFR,与以往研究结果一致^[9,26]。

综上所述,我们的研究表明 SUV_{max} 、血管束束征及性别是预测EGFR突变的独立相关因素,Ki-67低表达与EGFR突变相关。因此对于失去活检机会的患者,通过PET/CT检查能够在一定程度上提高对EGFR突变状态预测的准确性。

本研究的不足之处:纳入样本量较小,且为回顾性研究,没有将研究结果进行前瞻性研究来验证其有效性。

参考文献

- [1]Antonicelli A,Cafarotti S,Indini A,et al.EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer:focus on EGFR oncogenic mutation[J].Int J Med Sci,2013,10(3):320-330.
- [2]Aberle DR,Adams AM,Berg CD,et al.Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J].N Engl J Med,2011,365(5):395-409.
- [3]Hoffknecht P,Tufman A,Wehler T,et al.Efficacy of the irreversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease[J].J Thorac Oncol,2015,10(1):156-163.
- [4]徐佳佳,张旭辉,张睿,等.肺腺癌EGFR突变和Ki-67表达与MSCT征象的相关性[J].实用医学杂志,2018,09:1504-1507,1528.
- [5]Mulloy R,Ferrand A,Kim Y,et al.Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic activity and increased sensitivity to gefitinib.Cancer Res[J],2007,67(5):2325-2330.
- [6]Locatelli-Sanchez M,Couraud S,Arpin D,et al. Routine EGFR molecular analysis in non-small-cell lung cancer patients is feasible: exons 1 8-2 1 sequencing results of 753 patients and subsequent clinical outcomes[J].Lung,2013,191:491-499.
- [7]Del Gobbo A,Pellegrinelli A,Gaudio G,et al.Analysis of NSCLC tumour heterogeneity,proliferative and ^{18}F -FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas[J].Histopathology,2016 Apr,68(5):746-751.
- [8]王运,朱红洲,和云雄等. ^{18}F -FDG PET/CT半定量参数预测肺腺癌患者EGFR突变的价值[J].浙江医学,2021,43(13):1400-1404,1408.
- [9]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.
- [10]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.
- [11]Younes M,Brown RW,Stephenson M,et al.Overexpression of Glutland Glut3 in staged I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival[J].Cancer,1997,80(6):1046-1051.
- [12]Sasaki H,Shitara M,Yokota K,et al.Overexpression of GLUT1 correlates with Kras mutations in lung carcinomas[J].Mol Med Rep,2012,5(3):599-602.
- [13]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.
- [14]Choi YJ,Cho BC,Jeong YH,et al.Correlation between (18) f-fluorodeoxyglucose uptake and epidermal growth factor receptor mutations in advanced lung cancer[J].Nucl Med Mol Imaging,2012,46(3):169-75.
- [15]肖杰,胡冰心,张洁,等. ^{18}F -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[J].复旦学报(医学版),2020,47(2):220-225.
- [16]霍继文,李琦,罗天友,等.肺腺癌临床及CT特征在预测EGFR基因突变中的价值[J].放射学实践,2021,36(11):1375-1381.
- [17]Liu Y,Kim J,Qu F,et al.CT Features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J].Radiology,2016 Jul,280(1):271-280.
- [18]Jin Y,Li JP,Tang LY,et al.Protein expression and significance of VEGF,EGFR and MMP-9 in non-small cell lung carcinomas[J].Asian Pac J Cancer Prev,2011,12(6):1473-1476.
- [19]Zhang G,Zhao Z,Cao Y,et al.Relationship between epidermal growth factor receptor mutations and CT features in patients with lung adenocarcinoma[J].Clin Radiol,2021,76(6):473.
- [20]王运,朱红洲,高心逸等.PET/CT中 ^{18}F -FDG摄取值联合血清CEA水平预测肺腺癌EGFR突变的价值[J].浙江医学,2023,45(17):1830-1835.
- [21]陈志红,赵雪梅,叶元滋,等.肺腺癌EGFR突变与病理组织学亚型及CT影像学特征的关系[J].临床与实验病理学杂志,2021,37(04):469-472.
- [22]Del Gobbo A,Pellegrinelli A,Gaudio G,et al.Analysis of NSCLC tumour heterogeneity,proliferative and ^{18}F -FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas[J].Histopathology,2016,68(5):746-751.
- [23]郭丽娟,张会杰,赵志勇,等. I 期肺腺癌 ^{18}F -FDG PET/CT表现与Ki-67表达的相关性[J].中国医学影像技术,2021,01:71-75.
- [24]何锋,陈树兴.肺腺癌中EGFR19/21基因突变与Ki67、P53蛋白的表达及意义[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,16:2344-2347.
- [25]吴萍,张锦,李蓉,等.表皮生长因子受体EGFR和Ki67在非小细胞肺癌中的表达及其相关性研究[J].肿瘤防治杂志,2004,09:913-917.
- [26]Shepherd FA,Rodrigues Pereira J,Ciuleanu T,et al.Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer[J].N Engl J Med,2005,353(2):123-132.

(收稿日期:2024-04-29)
(校对编辑:韩敏求)