

放射基因组学预测肺腺癌 EGFR 和 ALK 基因突变

陈小芬¹, 罗燕¹, 龚静山¹, 江长思¹, 成志强², 王光锁³

1. 深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院放射科, 广东 深圳 518001;

2. 深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院病理科, 广东 深圳 518001;

3. 深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院胸外科, 广东 深圳 518001

摘要: **目的** 探讨联合临床、CT 和放射组学特征预测肺腺癌的表皮生长因子受体(EGFR)和间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因突变状态的价值。**方法** 回顾性收集深圳市人民医院 2017 年 1 月至 12 月 143 例经手术病理证实肺腺癌和明确了 EGFR 及 ALK 基因状态、且于术前 3 个月内行 CT 检查的患者的临床资料。采用单因素分析比较 3 个临床特征、16 个 CT 特征和 94 个 CT 放射组学特征与肺腺癌的 EGFR 和 ALK 基因突变的相关性。将有统计学意义的变量引入多因素 Logistic 回归模型分析预测 EGFR 和 ALK 基因突变状态的独立相关因素,最后作 ROC 曲线确定其诊断效能。**结果** 143 例肺腺癌患者中,EGFR 突变型共 63 例(44.1%),野生型共 80 例(55.9%);ALK 突变型共 20 例(14.0%),野生型共 123 例(86.0%)。单因素分析显示吸烟状况($P=0.002$)、磨玻璃成分($P=0.042$)、肿瘤周围肺气肿($P=0.043$)、纵隔淋巴结肿大($P=0.020$)和放射组学特征中的 Size Zone Non Uniformity Normalized($P=0.031$)与 EGFR 突变相关。Logistic 回归分析结果显示,吸烟状况($OR=2.775, P=0.014$)、纵隔淋巴结肿大($OR=2.056, P=0.039$)和 Size Zone Non Uniformity Normalized($OR=1.906, P=0.045$)是预测 EGFR 基因突变的独立危险因素。年龄($P=0.002$)、瘤肺界面($P=0.002$)、毛刺征($P=0.021$)、肿瘤坏死($P=0.000$)与 ALK 突变相关。年龄($OR=2.436, P=0.041$)、瘤肺界面($OR=3.367, P=0.032$)和肿瘤坏死($OR=7.582, P=0.002$)是预测 ALK 基因突变的独立危险因素。联合临床、CT 特征和放射组学特征预测 EGFR 基因突变的 AUC 值 0.694(95% $CI:0.608 \sim 0.780$),临床和 CT 特征预测 ALK 基因突变的 AUC 值为 0.763(95% $CI:0.617 \sim 0.910$)。 **结论** 联合临床、CT 和放射组学特征可以预测肺腺癌的 EGFR 和 ALK 基因突变状态,为临床治疗方案的选择提供决策支持。

关键词: 肺腺癌; 表皮生长因子受体; 间变性淋巴瘤激酶; 放射基因组学

中图分类号: R 734.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2020)07-0894-06

Prediction of epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase gene mutations in lung adenocarcinoma by radiogenomics

CHEN Xiao-fen*, LUO Yan, GONG Jing-shan, JIANG Chang-si, CHEN Zhi-qiang, WANG Guang-suo

* Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital, the Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen, Guangdong 518001, China

Corresponding author: GONG Jing-shan, E-mail: jshgong@sina.com

Abstract: Objective To investigate the value of the combination of clinical metrics, CT characteristics and radiomic features to predict the epidermal growth factor receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene mutations of lung adenocarcinoma. **Methods** The clinical data of 143 patients with lung adenocarcinoma confirmed by operation and pathology, confirmed EGFR and ALK gene status, and performed CT within 3 months before operation were collected retrospectively between January and December 2017 in Shenzhen People's Hospital. Single factor analysis was used to compare the correlation between EGFR and ALK gene mutations in three clinical features, 16 CT features and 94 CT radiologic features. The statistically significant variables were introduced into the multivariate Logistic regression model to obtain the independent risk factors for EGFR and ALK mutation. Diagnostic efficacy was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Out of 143 patients with lung adenocarcinoma, 63 cases (44.1%) were EGFR mutants and 80 cases (55.9%) were wild-type. There were 20 cases (14.0%) of ALK mutation and 123 cases (86.0%) of wild-type. Univariate analysis showed that smoking status ($P=0.002$), ground glass composition ($P=0.042$),

peritumoral emphysema ($P = 0.043$), mediastinal lymphadenopathy Non Uniformity Normalized ($P = 0.031$) were associated with EGFR mutations. Logistic regression analysis revealed that smoking status ($OR = 2.775, P = 0.014$), mediastinal lymphadenopathy ($OR = 2.056, P = 0.039$) and Size Zone Non Uniformity Normalized ($OR = 1.906, P = 0.045$) were independent risk factors for EGFR gene mutations. Age ($P = 0.002$), tumor-lung interface ($P = 0.002$), spicule sign ($P = 0.021$), tumor necrosis ($P = 0.000$) were associated with ALK mutations. Age ($OR = 2.436, P = 0.041$), the boundary between tumor and lung ($OR = 3.367, P = 0.032$) and tumor necrosis ($OR = 7.582, P = 0.002$) were independent risk factors for ALK gene mutations. Areas under the ROC curve (AUC) of combination with clinical metrics, CT characteristics and radiomic features to predict EGFR were 0.694 (95% CI: 0.608 - 0.780). The AUC value of ALK gene mutation predicted by clinical and CT features was 0.763 (95% CI: 0.617 - 0.910). **Conclusions** Combination of clinical metrics, CT characteristics and radiomic features can predict the EGFR and ALK gene mutation status of lung adenocarcinoma and provide decision support for clinical treatment selection.

Key words: Lung adenocarcinoma; Epidermal growth factor receptor; Anaplastic lymphoma kinase; Radiogenomics

Fund program: Project Approved by Shenzhen Science and Technology Innovation Committee (JCYJ2018030117021400)

肺癌是人类最常见的恶性肿瘤之一, 尽管随着低剂量 CT 筛查的广泛应用, 使得肺癌可早期发现和及时治疗, 但其仍然占癌症相关死亡的首位^[1]。肺癌是肺癌最常见的组织学类型, 近年来针对其基因突变引起信号通路改变的分子靶向治疗较传统的化疗显示出更好的肿瘤控制和较小毒性, 在肺癌的治疗中起到革命性的变化^[2]。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 基因突变是已批准临床应用的多个分子靶向药物的有效靶点^[3]。相对于 EGFR 和 ALK 野生型基因的肺腺癌, 具有 EGFR 和 ALK 突变型基因的肺腺癌对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 治疗呈高反应^[4-8]。由于明确 EGFR 和 ALK 基因表型主要依赖于病理标本的基因检测, 不仅费时和价格昂贵, 而且需经有创手段 (手术或活检) 获得足够的组织学样本。此外, 肺癌是一个高度肿瘤异质性的病变, 依赖于组织标本的基因检测, 特别是由活检获得的组织学标本存在取样误差。对于晚期肺癌患者, 有时获取组织学标本存在困难。因此, 依赖于组织学标本的基因检测不能很好满足临床需求。放射基因组学通过建立影像学表型与分子表型间的联系, 目前被认为是将临床影像学拓展到分子影像学的技术手段, 并有望成为临床影像学与精准医疗间的桥梁^[9-12]。国内外研究表明, 肺癌的放射组学特征在 EGFR 和 ALK 基因突变有相关性, 并有望成为在体预测肺癌 EGFR 和 ALK 基因表型的生物标记^[13-16]。本研究探讨联合临床、CT 特征和 CT 放射组学特征在 EGFR 和 ALK 基因突变预测中的价值, 以期对肺腺癌的个性化治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集深圳市人民医院 2017 年 1 月至 12 月经手术证实肺腺癌患者的临床资料和 CT 影像资料。入选标准: (1) 术前 CT 图像能从影像归档和通信系统 (PACS) 中完整读取; (2) CT 检查与手术或活检间隔不超过 3 个月; (3) 术前未经过任何治疗; (4) 已有 EGFR 和 ALK 基因检测结果; (5) 临床和病理资料完整。143 例连续满足入选标准患者进入本研究, 其中男 72 例, 女 71 例; 年龄为 (60.06 ± 11.42) 岁。

1.2 CT 扫描 CT 扫描仪分别为 Philips Brilliance 16 和 iCT (Philips Medical Systems)。扫描参数为: 探测器线宽 $16 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm}$ 或 $128 \text{ mm} \times 0.625 \text{ mm}$; 管电压 $120 \sim 140 \text{ kVp}$; 管电流自动调节。重建 5.0 mm 层厚、 5.0 mm 间隔和 2.0 mm 层厚、 1.0 mm 间隔的两组图像。

1.3 图像分析 由两位多年放射诊断经验的医生在 PACS 上通过协商读片, 评价周围型非小细胞肺癌 (NSCLC) 的 CT 特征: (1) 瘤肺界面, 尚清或模糊; (2) 肿瘤质地, 是否含有磨玻璃成分; (3) 肿瘤内钙化; (4) 分叶征; (5) 毛刺征; (6) 空泡征; (7) 空气支气管征; (8) 胸膜凹陷征; (9) 胸膜增厚征; (10) 肿瘤坏死; (11) 肿瘤周围卫星灶; (12) 肿瘤周围肺气肿; (13) 肿瘤周围纤维化; (14) 肺门淋巴结肿大; (15) 纵隔淋巴结肿大; (16) 远处转移等 16 个征象。

1.4 放射组学特征提取 将薄层 CT 容积图像 (2 mm 层厚、 1 mm 间隔) 以 DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) 格式从 PACS 中下载, 然后导入到安装有 3D Slicer Radiomics extension (可以从 <https://github.com/Radiomics/SlicerRa->

diomics 网址下载) 的个人电脑中, 由一位有 2 年 CT 读片经验的放射诊断医生在连续的层面上勾画肺腺癌, 获得肿瘤的三维感兴趣体(3D-volumes of interest, 3D-VOIs), 提取肿瘤的放射组学特征(图 1)。每个肿瘤可以得到 94 个 CT 放射组学特征, 归纳为 5 类, 依次为 First Order Statistics, 包括 19 个特征; Gray Level Co-occurrence Matrix (GLCM), 包括 27 个特征; Gray Level Run Length Matrix (GLRLM), 包括 16 个特征; Gray Level Size Zone Matrix (GLSZM), 包括 16 个特征; Shap-based, 包括 16 个特征。放射组学特征的提取原理及算法介绍可以在 <http://www.radiomics.io/pyradiomics.html> 网站查看。

1.5 临床与病理资料 收集临床资料: (1) 年龄; (2) 性别; (3) 吸烟状况这 3 个基本特征; 查看病理结果得到 EGFR 和 ALK 基因突变状态。

1.6 统计学处理 所有的数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。对 EGFR 和 ALK 两个基因突变影响因素

的料比较的成组 *t* 检验; 将单因素分析有统计学意义的变量引入 Logistic 回归模型分析预测 GFR 和 ALK 基因突变的独立因素, 计算受试者特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 评价联合临床、CT 特征和 CT 放射组学特征预测 EGFR 和 ALK 基因突变的效能。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 EGFR 基因表型的预测 143 例肺腺癌患者中, EGFR 突变型共 63 例 (44.1%), 野生型共 80 例 (55.9%)。表 1 单因素分析显示, 临床和常规 CT 特征中吸烟状况 (*P* = 0.002)、磨玻璃成分 (*P* = 0.042)、肿瘤周围肺气肿 (*P* = 0.043)、纵隔淋巴结肿大 (*P* = 0.020), 另外放射组学特征中的 Size Zone Non Uniformity Normalized (*P* = 0.031) 与 EGFR 基因表型相关。Logistic 回归分析显示吸烟状况、纵隔淋

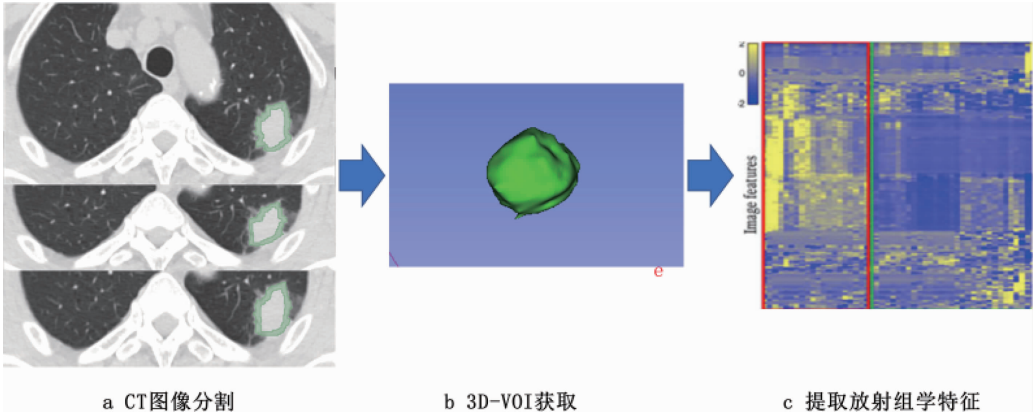


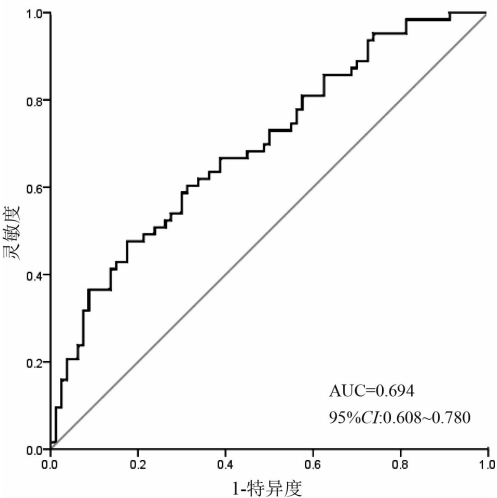
图 1 放射组学特征提取过程及流程图

表 1 肺腺癌 EGFR 基因突变状态临床和影像因素比较 例 (%)

临床和影像因素		阳性组 (<i>n</i> = 80)	阴性组 (<i>n</i> = 63)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值	临床和影像因素		阳性组 (<i>n</i> = 80)	阴性组 (<i>n</i> = 63)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
吸烟状况	吸烟	33(75.0)	11(25.0)	9.364	0.002	分叶征	有	39(55.7)	31(44.3)	0.003	0.957
	不吸烟	47(47.5)	52(52.5)				无	41(56.2)	32(43.8)		
磨玻璃成分	有	18(42.9)	24(57.1)	4.132	0.042	胸膜增厚	有	53(57.0)	40(43.0)	0.118	0.731
	无	62(61.4)	39(38.6)				无	27(54.0)	23(46.0)		
肺气肿	有	16(76.2)	5(23.8)	4.094	0.043	胸膜牵拉	有	55(55.6)	44(44.4)	0.020	0.888
	无	47(55.3)	38(44.7)				无	25(56.8)	19(43.2)		
纵膈淋巴结肿大	有	31(70.5)	13(29.5)	5.429	0.020	空泡征	有	23(53.5)	20(46.5)	0.150	0.698
	无	49(49.5)	50(50.5)				无	57(57.0)	43(43.0)		
年龄($\bar{x} \pm s$)		61.25 ± 10.93	59.13 ± 11.77	1.108	0.270	空气支气管征	有	18(46.2)	21(53.8)	2.085	0.149
瘤肺界面	尚清	22(57.9)	16(42.1)	0.003	0.777	无	62(59.6)	42(40.4)			
	模糊	58(55.2)	47(44.8)			卫星结节	有	10(76.9)	3(23.1)	1.703	0.192
毛刺征	有	60(55.6)	48(44.4)	0.027	0.869	无	70(53.8)	60(46.2)			
	无	20(57.1)	15(42.9)			肺纤维化	有	33(56.9)	25(43.1)	0.036	0.850
肿瘤坏死	有	11(73.3)	4(26.7)	2.056	0.152	无	72(84.7)	13(15.3)			
	无	69(53.9)	59(46.1)			远处转移	有	16(72.7)	6(27.3)	2.971	0.085
性别	女	34(47.9)	37(52.1)	3.714	0.054	无	64(52.9)	57(47.1)			
	男	46(63.9)	26(36.1)			肺门淋巴结肿大	有	23(65.7)	12(34.3)	1.795	0.180
钙化	有	6(75.0)	2(25.0)	0.564	0.453	无	57(52.8)	51(47.2)			
	无	74(54.8)	61(45.2)								

巴结肿大和 Size Zone Non Uniformity Normalized 是预测 EGFR 基因突变的独立相关因素(表 2)。联合临床、CT 特征和 CT 放射组学特征预测 EGFR 基因突变的 AUC 为 0.694(95% CI:0.608 ~ 0.780)(图 2)。

2.2 ALK 基因表型的预测 ALK 突变型共 20 例(14.0%),野生型共 123 例(86.0%)。单因素分析显示,年龄($P=0.002$)、瘤肺界面($P=0.002$)、毛刺征($P=0.021$)、肿瘤坏死($P=0.000$)与 ALK 基因表型相关(表 3)。Logistic 回归分析示年龄、瘤肺界面和肿瘤坏死是预测 ALK 基因突变的独立危险因素(表 4)。联合临床和 CT 特征预测 ALK 基因突变的 AUC 为 0.763(95% CI:0.617 ~ 0.910)(图 3)。



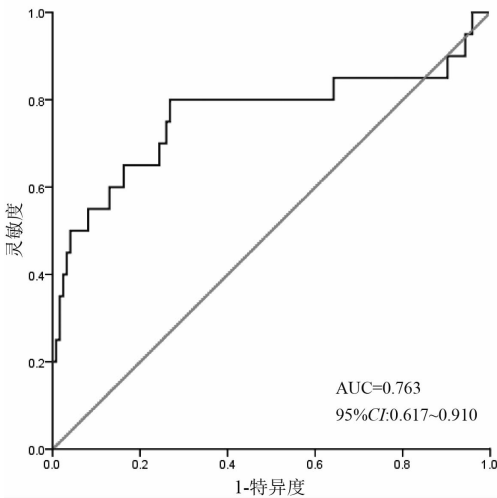
注:吸烟状况、淋巴结肿大情况联合 Size Zone Non Uniformity Normalized 纹理特征三个指标预测 EGFR 突变状况的诊断效能。

图 2 临床影像联合放射组学预测 EGFR 突变的 ROC 曲线

本研究通过比较 143 例患者临床、CT 特征和放射组学特征与 EGFR 和 ALK 基因突变的相关性,发现吸烟状况、纵隔淋巴结肿大和 Size Zone Non Uniformity Normalized 是预测 EGFR 基因突变的独立危

表 2 肺腺癌 EGFR 基因突变相关因素的 Logistic 多因素回归分析结果

因素	OR 值	95% CI	P 值
吸烟状况	2.775	1.232 ~ 6.254	0.014
纵隔淋巴结肿大	2.056	1.935 ~ 4.523	0.039
Size Zone Non Uniformity Normalized	1.906	1.659 ~ 3.684	0.045



注:年龄、瘤肺界面及肿瘤坏死情况三个指标预测 ALK 基因突变情况的诊断效能。

图 3 临床影像特征预测 ALK 基因突变的 ROC 曲线

表 3 肺腺癌 ALK 基因突变状态临床影像因素比较 例(%)

临床和影像因素		阳性组 (n = 20)	阴性组 (n = 123)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$)		52.80 $\pm$ 15.00	61.24 $\pm$ 10.33	3.163	0.002
瘤肺界面	尚清	27(71.1)	11(8.9)	7.607	0.002
	模糊	96(91.4)	9(8.6)		
毛刺征	有	97(89.8)	11(10.2)	5.299	0.021
	无	26(74.3)	9(25.7)		
肿瘤坏死	有	8(53.3)	7(46.7)	14.878	0.000
	无	115(89.8)	13(10.2)		
性别	女	57(80.3)	14(19.7)	3.852	0.050
	男	66(91.7)	6(8.3)		
吸烟状况	吸烟	41(93.2)	3(6.8)	1.922	0.166
	不吸烟	82(82.8)	17(17.2)		
磨玻璃成分	有	38(90.5)	4(9.5)	0.529	0.467
	无	85(84.2)	16(15.8)		
钙化	有	5(62.5)	3(37.5)	2.099	0.147
	无	118(87.4)	17(12.6)		
分叶征	有	59(84.3)	11(15.7)	0.340	0.560
	无	64(87.7)	9(12.3)		
胸膜增厚	有	80(86.0)	13(14.0)	0.000	0.997
	无	43(86.0)	7(14.0)		

临床和影像因素		阳性组 (n = 20)	阴性组 (n = 123)	χ^2 值	P 值
胸膜牵拉	有	84(84.8)	15(15.2)	0.363	0.547
	无	39(88.6)	5(11.4)		
空泡征	有	40(93.0)	3(7.0)	1.747	0.186
	无	83(83.0)	17(17.0)		
空气支气管征	有	34(87.2)	5(12.8)	0.061	0.806
	无	89(85.6)	15(14.4)		
卫星结节	有	9(69.2)	4(30.8)	1.990	0.158
	无	114(87.7)	16(12.3)		
肺气肿	有	19(90.5)	2(9.5)	0.089	0.766
	无	104(85.2)	18(14.8)		
肺纤维化	有	51(87.9)	7(12.1)	0.298	0.585
	无	72(84.7)	13(15.3)		
远处转移	有	16(72.7)	6(27.3)	0.298	0.051
	无	107(88.4)	14(11.6)		
肺门淋巴结肿大	有	30(85.7)	5(14.3)	0.003	0.953
	无	93(86.1)	15(13.9)		
纵隔淋巴结肿大	有	35(79.5)	9(20.5)	2.211	0.137
	无	88(88.9)	11(11.1)		

表 4 肺腺癌 ALK 基因突变危险因素
Logistic 多因素回归分析结果

因素	OR 值	95% CI	P 值
年龄	2.436	1.647 ~ 4.643	0.041
瘤肺界面	3.367	1.112 ~ 10.197	0.032
肿瘤坏死	7.582	2.074 ~ 27.719	0.002

险因素。瘤肺界面和肿瘤坏死是预测 ALK 突变的独立危险因素。联合临床、CT 特征和 CT 放射组学特征预测 EGFR 基因突变的 ROC 的 AUC 为 0.694。联合临床和 CT 特征预测 ALK 基因突变的 AUC 为 0.763。

在以往的研究中,Rosell 等^[17]研究发现,肺腺癌患者中,EGFR 基因突变更容易发生非吸烟女性群体;Hong 等^[18]的研究同样发现 EGFR 突变型更容易发生于非吸烟女性患者,与 EGFR 野生型患者相比,EGFR 突变型患者 CT 影像中磨玻璃密度 (ground-glass opacity,GGO) 成分占比更高,且无 GGO 成分是肺腺癌 EGFR 野生型的独立预测因素;Yamamoto 等^[19]研究发现年龄 (<60 岁时) 可以显著区分 ALK 突变型与野生型,同时还发现 CT 纹理特征具有潜在对克唑替尼较低耐受患者的预测作用;Rizzo 等^[20]在探究 EGFR、ALK、KRAS 与 CT 特征的相关性时发现 EGFR 突变型与空气支气管征、胸膜牵拉、女性、非吸烟者、小病灶和无纤维化具有相关性,ALK 突变型与年龄和胸腔积液密切相关,KRAS 突变型与吸烟、圆形病灶、非肿瘤所在肺叶结节有关;Kobayashi 等^[21]研究磨玻璃结节 (ground-glass nodules,GGNs) 与基因突变之间的相关性发现 75% GGNs 都会发生基因突变 (EGFR、KRAS、ALK、HER2),且 EGFR 突变型 GGNs 生长速度更快。以上的研究都是基于临床资料和 CT 影像特征对 EGFR 或 ALK 等基因突变的研究。

近年来,随着放射基因组学和机器学习的飞速发展,高通量获取 CT 影像中肉眼不能发现的放射组学信息,通过机器学习建立放射组学与基因之间的相关性,促进对肿瘤生物学行为的进一步理解,最终形成一种影像生物标记物,为临床精准医疗提供更可靠的依据^[22-24]。如 Liu 等^[25]的研究发现 EGFR 突变型除了与女性、非吸烟者、胚层占优势肺腺癌、低或中等病理级别密切相关,还与 11 个放射组学特征具有相关性,且将所得放射组学特征加入临床模型后可以提高对 EGFR 突变的预测效能 (AUC 值从 0.667 提高到 0.709);同时,Velazquez 等^[26]研究发现放射组学特征可以区分 EGFR 突变型与野生型,将该组学特征加入临床模型后,AUC 值从 0.81 提高到 0.86;Ozkan

号外显子基因突变的相关性时,发现 5 个中 3 个纹理特征 (Contrast, Correlation, Inverse difference moment) 有统计学意义;国内鲁晓腾等^[28]采用机器学习的方法分析 CT 放射组学特征得到径向方差是肺腺癌的独立预后因素,让临床医生可以对肺腺癌患者进行更加精准的预后预测,进而延长患者生存时间。本研究在分析临床影像特征的同时,还采用放射组学软件提取 CT 放射组学特征,同时分析临床影像特征和放射组学特征与肺腺癌 EGFR 和 ALK 基因突变的相关性,为临床提供一种无创的方式,最终发现放射组学特征加入到临床模型后确实可以提高 EGFR 的诊断效能,虽然本研究分析得出 ALK 基因突变与放射组学特征不具有相关性,但有可能是因为 ALK 重排发生的阳性率过低。

本研究具有一定的局限性:样本量不够大,可能造成一些统计差异,如多位学者^[17,29]表明肺腺癌 EGFR 突变与女性相关,本研究 EGFR 基因突变与性别无统计学差异,再者,本研究最后得到放射组学与 ALK 基因突变无相关性,有可能是样本量过小导致,也有可能是 ALK 阳性发生率太低所致,在后期研究中,应该扩大样本量从而减少因样本量造成的统计误差。其次,本研究只由一位放射科医生对肿瘤体积进行描绘,未能进行组内或组间的一致性分析,还需要进一步对放射组学特征的可重复性进行探索。

综上所述,联合临床、CT 和放射组学特征可以预测肺腺癌的 EGFR 和 ALK 基因突变状态,为临床治疗方案的选择提供决策支持。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin,2019,69(1):7-34.

[2] Buettner R, Wolf J, Thomas RK. Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment [J]. J Clin Oncol,2013,31(15):1858-1865.

[3] Travis WD, Brambilla E, Van Schil P, et al. Paradigm shifts in lung cancer as defined in the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification [J]. Eur Respir J,2011,38(2):239-243.

[4] Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy [J]. Science, 2004,304(5676):1497-1500.

[5] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma [J]. N Engl J Med,2009,361(10):947-957.

[6] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med,2010,362(25):2380-2388.

[7] 谷瑞雪,邢影,蔡莉. ALK 抑制剂治疗非小细胞肺癌的研究进展

- [J]. 中国肿瘤, 2019, 28(2): 126 - 131.
- [8] Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement; a retrospective analysis[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(11): 1004 - 1012.
- [9] 卢鉴财, 黄俊, 徐韞健, 等. Super-ARMS 法在检测非小细胞肺癌 EGFR 基因突变中的应用分析[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(4): 430 - 433.
- [10] Kuo MD, Jamshidi N. Behind the numbers; decoding molecular phenotypes with radiogenomics-guiding principles and technical considerations[J]. Radiology, 2014, 270(2): 320 - 325.
- [11] Rutman AM, Kuo MD. Radiogenomics; creating a link between molecular diagnostics and diagnostic imaging[J]. Eur J Radiol, 2009, 70(2): 232 - 241.
- [12] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics; the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749 - 762.
- [13] Mei DD, Luo Y, Wang Y, et al. CT texture analysis of lung adenocarcinoma; can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses[J]. Cancer Imaging, 2018, 18(1): 52.
- [14] Yoon HJ, Sohn I, Cho JH, et al. Decoding tumor phenotypes for ALK, ROS1, and RET fusions in lung adenocarcinoma using a radiomics approach[J]. Medicine, 2015, 94(41): e1753.
- [15] 梁静, 许晓泉, 袁梅等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与 CT 及正电子发射计算机断层成像 CT 征象的相关性[J]. 中华放射学杂志, 2015, 5: 344 - 348.
- [16] 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.
- [17] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958 - 967.
- [18] Hong SJ, Kim TJ, Choi YW, et al. Radiogenomic correlation in lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutations; Imaging features and histological subtypes[J]. Eur Radiol, 2016, 26
- [19] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics; the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749 - 762.
- [20] Rizzo S, Petrella F, Buscarino V, et al. CT Radiogenomic Characterization of EGFR, K-RAS, and ALK Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Eur Radiol, 2015, 26(1): 32 - 42.
- [21] Kobayashi Y, Mitsudomi T, Sakao Y, et al. Genetic features of pulmonary adenocarcinoma presenting with ground-glass nodules; the differences between nodules with and without growth[J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 156 - 161.
- [22] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics; images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563 - 577.
- [23] Pinker K, Shitano F, Sala E, et al. Background, current role, and potential applications of radiogenomics[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 47(3): 604 - 620.
- [24] Wu J, Tha KK, Xing L, et al. Radiomics and radiogenomics for precision radiotherapy[J]. J Radiat Res, 2018, 59 suppl 1: i25 - i31.
- [25] 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. e6.
- [26] Velazquez ER, Parmar C, Liu Y, et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer[J]. Cancer Res, 2017, 77(14): 3922 - 3930.
- [27] Ozkan E, West A, Dedelow JA, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of epidermal growth factor receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung[J]. AJR Am J Roentgenol, 2015, 205(5): 1016 - 1025.
- [28] 鲁晓腾, 龚敬, 聂升东. 基于 CT 图像特征的肺腺癌预后因素分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(3): 291 - 295.
- [29] Zhou W, Christiani DC. East meets West; ethnic differences in epidemiology and clinical behaviors of lung cancer between East Asians and Caucasians[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(5): 287 - 292.

收稿日期: 2019 - 11 - 13 修回日期: 2019 - 12 - 30 编辑: 王娜娜