ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПЭТ/КТ С 18F-ФДГ В ОПРЕДЕЛЕНИИ СТАТУСА МУТАЦИИ ГЕНА EGFR У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антонеvская Т.Л.,
Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Левшакова А.В., Пылова И.В.,
Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д.

Определение статуса мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (англ. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) является ключевым аспектом при планировании оптимального лечения пациентов с распространённым немелкоклеточным раком легкого. Однако, получение материала для морфологического исследования может быть затруднено ввиду различных причин, а его результат не отражает клеточную гетерогенность. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ – это высокоинформативная методика визуализации, которая широко используется в диагностике рака легкого и может применяться для прогнозирования наличия мутации гена EGFR. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в предикции статуса мутации гена EGFR была рассмотрена в многочисленных исследованиях, результаты которых были достаточно разнородны.

Целью настоящего обзора является сравнение результатов серии работ, посвященных определению прогностической ценности различных измеряемых показателей при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. В статье также представлены общие рекомендации по применению данной методики на различных этапах диагностики и лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, HMPA, фтордезоксиглюкоза, ФДГ, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, ПЭТ/КТ.

Контактный автор: Леонтьев А.В., e-mail: aleksleont@yandex.ru

Для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антонеvская Т.Л., Хамадеева Г.Ф., Кулиев М.Т., Левшакова А.В., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Костин А.А., Каприн А.Д. Прогностическая ценность ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении статуса мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. REJR 2020; 10(1):191-205. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.

Статья получена: 10.02.20

Статья принята: 26.02.20

PROGNOSTIC VALUE OF PET/CT WITH 18F-FDG FOR EGFR GENE MUTATIONS STATUS EVALUATION IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Khamadeeva G.F., Kuliev M.T., Levshakova A.V., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D.

The identification of the mutation status of the epidermal growth factor receptor (EGFR) is important for the optimization of treatment in patients with advanced non-small cell lung cancer.

However, the acquisition of adequate tissues for EGFR mutational analysis is sometimes not feasible due a number of reasons, also the result can be insignificant when it comes to cellular heterogeneity. PET/CT with 18F-FDG is a highly informative imaging technique used for diagnostics of lung cancer, which can be used to predict the presence of an EGFR gene mutation.

Previous studies regarding the predictive role of 18F-FDG PET/CT for EGFR mutations in NSCLC patients are conflicting.

МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. г. Москва, Россия.

Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology. Moscow, Russia.

Purpose. To compare the results of numerous studies and determine the prognostic value of various measured parameters 18F-FDG PET/CT. The article also provides general recommendations on the use of given modality at various stages of diagnosis and treatment of patients with non-small cell lung cancer and its advantages over traditional imaging methods.

Keywords: non-small cell lung cancer, lung cancer, NSCLC, fluorodeoxyglucose, FDG, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, PET/CT.

Corresponding author: Leontyev A.V., e-mail: aleksleont@yandex.ru

For citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Khamedeeva G.F., Kuliev M.T., Levshakova A.V., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kostin A.A., Kaprin A.D. Prognostic value of PET/CT with 18F-FDG for EGFR gene mutations status evaluation in patients with non-small cell lung cancer. REJR 2020; 10(1):191-205. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-1-191-205.

Received: 10.02.20

Accepted: 26.02.20

В структуре мировой заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) рак легкого занимает первое место среди мужчин и третье место среди женщин, в России на 2017 год этот показатель составил 16,9% и 4,0% для мужчин и женщин соответственно [1]. В 2018 году в мире было зарегистрировано 2 млн. новых случаев заболевания, из них 1,76 млн. летальных исходов [2, 3]. В соответствии с гистологической классификацией рак легкого подразделяется на мелкоклеточный (МРЛ) и немелкоклеточный (НМРЛ), на последний приходится 80-85% всех случаев заболевания (рис. 1) [4].

Согласно рекомендациям NCCN (англ. National Comprehensive Cancer Network, Национальной комплексной онкологической сети,

США), хирургическое лечение не показано пациентам с IIIB-IV стадиями заболевания. В этих случаях назначается лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ), иммунотерапия, а также таргетная терапия [5].

Платиносодержащая ХТ является традиционным методом лечения распространенного НМРЛ. Частота ответа на используемые в настоящее время схемы ХТ составляет от 30% до 40%. У пациентов, у которых ХТ оказалась неэффективна, средний показатель общей выживаемости составляет всего 8-10 месяцев [6]. Одной из причин низкой эффективности ХТ может являться наличие мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (англ. Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

В соответствии с международными рекомендациями, при обнаружении НМРЛ необходимо проводить молекулярный анализ опухолей с гистологической картиной аденокарциномы на наличие мутации генов EGFR, ALK, ROS1, BRAF и PD-L1 [7]. Другие потенциально триггерные мутации, амплификации и транслокации генов, встречающиеся при НМРЛ, включают в себя, KRAS, HER2 и FGFR1 (табл. №1) и могут быть выявлены в соответствии с пересмотренными рекомендациями [4, 8 - 11].

Ген EGFR расположен на коротком плече 7 хромосомы (7p11.2) и кодирует 170-kDa рецептор трансмембранного фактора роста I типа с тирозин-киназой (ТК) активностью [12]. EGFR принадлежит к семейству рецептора тирозинкиназ HER/erbB (RTK), в который входят HER1 (EGFR/erbB1), HER2 (neu, erbB2), HER3 (erbB3) и HER4 (erbB4). Эти рецепторы обладают сходной молекулярной структурой: внеклеточный, богатый цистеином лиганд-связывающий домен; единичный α-спиральный трансмембранный домен; цитоплазматический домен ТК (во всех рецепторах, кроме HER3); и карбокси-концевой сигнальный домен [13].

ТК активируется в результате гомодиме-

Гистологические типы НМРЛ

Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Диаграмма.

Распределение гистологических типов НМРЛ. Цит. по: Agrawal A, Rangarajan V (Eds.) PET/CT in Lung Cancer. Springer International Publishing, 2018. С 10.

Fig. 1. Diagram.

NSCLC histological types.

Таблица №1. Встречаемость альтераций генов при различных гистологических типах НМРЛ.

Тип альтерации	Аденокарцинома (%)	Плоскоклеточный рак (%)	Мелкоклеточный рак (%)
<i>Мутации</i>			
TP53	30-40	50-80	>90
RB	5-15	5-15	>90
EGFR			
- европеоиды	10-20	<1	<1
- азиаты	25-45	<5	<5
KRAS			
- европеоиды	15-35	<5	<1
- азиаты	5-10	<5	<1
ERBB2/HER2	<5	0	0
BRAF	<5	0	0
PIK3CA	<5	5-15	<5
<i>Амплификации</i>			
EGFR	5-10	10	<1
ERBB2/HER2	<5	<1	<1
Met	<5	<5	<1
Myс	5-10	5-10	20-30
EGFR1	<5	15-25	<1
<i>Транслокации</i>			
ALK	5	<1	0
ROS	1-2	0	0
TP53	1-2	0	0
NTRK1 и NRG1	<1	0	0

Цит. по: Agrawal A, Rangarajan V (Eds.) PET/CT in Lung Cancer. Springer International Publishing, 2018. С 18.

ризации или гетеродимеризации с другими родственными рецепторами – чаще всего HER2, у которого отсутствует собственный специфический лиганд [12]. Этот процесс приводит к аутофосфорилированию цитоплазматического домена рецептора и позволяет ему взаимодействовать с адапторными молекулами, которые связывают рецепторы с нижестоящими сигнальными путями [14]. Внутриклеточная сигнализация опосредуется главным образом через путь RAS-RAF-MEK/ERK-MAPK, путь PI3K-PTEN-AKT, а также путь сигнального преобразователя и активатора транскрипции (из семейства белков STAT), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора транскрипции Elk-1. Передача сигналов EGFR в конечном итоге приводит к увеличению пролиферации, неоангиогенезу, метастазированию и нарушению регуляции апоптоза [15].

ТК-активность EGFR может регулироваться несколькими онкогенными механизмами, включая мутацию гена EGFR, повышенное ко-

личество копий гена и избыточную экспрессию EGFR [16]. Рецепторы и лиганды семейства EGFR также обеспечивают сложные взаимодействия между опухолевыми клетками и ее микроокружением. Неправильная активация гена EGFR ингибирует апоптоз опухолевых клеток и способствует прогрессированию опухоли [17]. EGFR может также взаимодействовать с интегриновыми проводящими путями и активировать матричные металлопротеиназы для изменения клеточной адгезии, стимулировать подвижность и инвазию клеток, что способствует метастазированию [18 - 20]. При НМРЛ повышение экспрессии или активирующие мутации гена EGFR приводят к конститутивной активности ТК, т.е. индуцируют рецепторы из семейства ТК к возбуждению и передаче сигнала в отсутствие агониста [21].

Выявление наличия и определение типа мутаций позволяет выделить группу пациентов с НМРЛ с наибольшей вероятностью ответа на терапию теми или иными ингибиторами тиро-

Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Схема.

Алгоритм таргетной терапии первой линии распространенного НМРЛ у пациентов с положительным статусом мутации EGFR (рекомендации NCCN версии 3.2020).

Fig. 2. Scheme.

Algorithm for the first line targeted therapy of advanced NSCLC in patients with a positive EGFR mutation status (NCCN v3.2020)

- цит. по: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2020 — February 11, 2020. С 34

зинкиназы (ИТК) (рис. 2) [5].

С разработкой и клиническим внедрением препаратов группы ИТК связано повышение показателя выживаемости без прогрессирования в субпопуляции пациентов с активирующими мутациями гена EGFR [22].

Препараты группы ИТК рекомендованы Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), Ассоциацией онкологов России, Американским обществом клинической онкологии (ASCO), Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO) и Национальной комплексной онкологической сетью (NCCN) в качестве потенциальной терапии первой линии для пациентов с распространенным НМРЛ при наличии мутации гена EGFR [23].

Механизм действия ИТК заключается в прерывании сигнальных каскадов, ингибирующих апоптоз, и повторной сенсibilизации опухолевых клеток к его индукции (рис. 3) [24].

Однако, применение таргетной терапии эффективно не у всех пациентов из данной

группы. Предполагаемой причиной этого может быть гетерогенность опухоли. Ввиду этого, результат морфологической оценки и генетического теста после выполнения биопсии не всегда объективно отражает статус опухоли [25]. В данном случае перспективным может быть применение методики, с помощью которой возможно оценить весь объем опухолевого процесса.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) – это неинвазивная методика визуализации, при которой для диагностики ЗНО используются метаболические и анатомические показатели. Она может применяться при стадировании, оценке эффективности лечения, выявлении рецидивов, планировании лучевой терапии и определении прогноза при раке легкого. Уникальное сочетание преимуществ ПЭТ/КТ над традиционными методами лучевой визуализации имеет большое

Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Схема.

Модель онкогенных сигнальных путей и механизма их ингибирования с помощью ИТК.

Fig. 3. Scheme.

Schematic model of tumorigenic signaling pathways and their inhibition by TKI

- цит. по: Eckstein N, Röper L, Haas B, Potthast H, Hermes U, Unkrig C, et al. Clinical pharmacology of tyrosine kinase inhibitors becoming generic drugs: the regulatory perspective. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research volume 33, Article number: 15 (2014)

значение на всех этапах диагностики и лечения пациентов с НМРЛ [26].

При подозрении на злокачественное поражение желательно производить забор материала с целью верификации процесса из участка образования с наибольшей метаболической активностью по данным ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ [27]. В связи с этим, а также возможностью развития неспецифических реактивных изменений, выполнение ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ должно предшествовать проведению биопсии. Данный подход позволяет избежать повторных биопсий и искаженных результатов ПЭТ/КТ, повышая эффективность оценки и сокращая время перед началом лечения.

В соответствии с рекомендациями NCCN,

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является неотъемлемой частью первичной диагностики НМРЛ, и ее выполнение рекомендуется на инициальном этапе у пациентов с любой стадией. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ также, как и МРТ с диффузионно-взвешенными изображениями, превосходит рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) при оценке размера первичного опухолевого очага в случае, когда последний окружает зона обструктивного ателектаза, что чрезвычайно важно при планировании лучевой терапии. Благодаря применению ПЭТ/КТ возможно более точно, по сравнению с КТ, определять степень вовлечения органов средостения и метастатическое поражение медиастинальных лимфатических узлов [28]. Кроме того, данный ме-

тод позволяет обнаруживать отдаленные метастазы, не выявленные ранее при КТ и остеосцинтиграфии, что может повлиять на клиническую стадию и тактику лечения. Согласно рекомендациям NCCN, выполнение остеосцинтиграфии оправданно, только если ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ недоступна [29]. Стоит отметить, что в отношении оценки метастатического поражения головного мозга, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ уступает МРТ и не может ее заменить в диагностическом алгоритме.

Метаболические показатели, полученные по результатам ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, могут быть использованы в планировании и модификации ЛТ. Как уже было упомянуто выше, КТ не является информативной в случае возникновения ассоциированного ателектаза, также данный метод имеет ограничения при обнаружении метастазов в лимфатических узлах. Ввиду этого, основываясь на параметрах ПЭТ/КТ, появляется возможность точнее планировать объем ЛТ, тем самым подводя более высокую дозу к опухолевой ткани и снижая лучевую нагрузку на критические органы и интактные окружающие ткани [30, 31].

Одно из направлений применения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ – предикторная оценка неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). НАХТ предшествует хирургическому вмешательству у пациентов с III стадией НМРЛ. Необходимо достичь ответа на НАХТ, чтобы дифференцировать резистентных и восприимчивых к терапии пациентов. Это позволяет снизить как затраты, так и токсическое воздействие от неэффективного лечения [32]. ПЭТ/КТ, как метод молекулярной визуализации, более эффективен, чем анатомические методы при дифференциальной диагностике резидуальных опухолевых масс и фиброзных изменений. Большинство исследований показало, что при уменьшении показателя SUVmax (англ. Standardized Uptake Value – стандартизованный показатель захвата радиофармпрепарата (РФП)) более чем на 35%, отмечается снижение скорости прогрессирования заболевания и более высокий уровень общей выживаемости [33]. Также, по результатам множества исследований было установлено, что метаболический ответ по данным ПЭТ, согласно критериям PERCIST 1.0, является лучшим предиктором гистопатологического ответа на проведенную химиотерапию, применяемую как основной метод лечения у пациентов с изначально распространенным НМРЛ, в сравнении с показателями анатомического ответа по критериям RECIST 1.1 [34].

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ позволяет дифференцировать продолженный рост или рецидив НМРЛ от изменений после проведенной терапии с максимальной точностью, что затруднительно при КТ в силу нарушения нормальной анатоми-

ческой картины. Рекомендуется соблюдение сроков выполнения ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ после окончания лечения для снижения вероятности искаженных результатов. Мета-анализ 13 исследований, включающих 1035 пациентов с раком легкого, показал, что ПЭТ и ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ были наиболее точными методами выявления рецидивов по сравнению с традиционными методами визуализации. Было обнаружено, что общая чувствительность и специфичность для ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ составляют 90% и 90% соответственно, тогда как общие показатели для рентгенографии, КТ, остеосцинтиграфии и МРТ – 78% и 80% соответственно [35].

На протяжении последних 10 лет ведутся исследования, направленные на оценку значимости различных метаболических (стандартизованный уровень захвата [SUV], соотношение опухоль/фон [TBR]), метаболический объем опухоли [MTV], общий уровень гликолиза поражения [TLG]) и анатомических (размеры и объем) параметров, получаемых при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, для определения статуса мутации гена EGFR при НМРЛ [36, 37]. Анализ литературы, в которой рассматривается прогностическая роль ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ в определении статуса мутации гена EGFR при НМРЛ, показал отсутствие однозначных результатов и единого мнения по данной проблематике. В настоящее время наиболее широко используемым метаболическим параметром при ПЭТ/КТ является SUVmax, и большинство исследователей оценивали корреляцию именно этого показателя со статусом мутации EGFR. Гетерогенность гистологических типов рака легкого и относительно небольшое число включенных в анализ пациентов закономерно привело к разнородным, а иногда и противоречивым выводам. Так в серии публикаций авторы приходят к выводу, что более низкий относительно установленного порогового значения уровень SUVmax первичной опухоли был прогностически значимым показателем мутации EGFR [38 - 41]. В свою очередь, другие исследователи сообщили об обратном результате, где более высокий SUVmax являлся предиктором наличия мутации EGFR (табл. №2) [42, 43]. Результаты отдельных статей свидетельствуют об отсутствии связи между уровнем SUVmax первичной опухоли и статусом мутации гена EGFR [44, 45].

Zhilei и соавт. включали в свое исследование пациентов с НМРЛ всех стадий и гистологических типов. В отдельном анализе, включающем только пациентов с аденокарциномой и IV стадией, SUVmax первичной опухоли не отличался между пациентами с мутантным и «диким» типами гена EGFR, что подтвердило результаты Lee и соавт. [46]. Следовательно, выбор определенного гистологического типа опухоли для включения в анализ может значитель-

Таблица №2. Пороговый SUVmax и частота положительного статуса мутации гена EGFR в группах пациентов с различным составом гистологических типов НМРЛ.

Группа авторов	Количество пациентов (n)/Гистологический тип опухоли	Пороговое значение SUVmax (г/мл)	Частота мутации EGFR (%)	P ¹
<i>Cho и соавт.</i>	58 – аденокарцинома 3 – другие типы НМРЛ	9.6	50	0.005
<i>Na и соавт.</i>	53 – аденокарцинома 47 – другие типы НМРЛ	10.6	21	0.025
<i>Guan и соавт.</i>	731 – аденокарцинома 118 – другие типы НМРЛ	8.1	39.9	0.0028
<i>Zhilei и соавт.</i>	242 – аденокарцинома 74 – другие типы НМРЛ	7.0	45.9	0.001
<i>Huang и соавт.</i>	77 – аденокарцинома	9.5	64	0.005
<i>Ko и соавт.</i>	132 – аденокарцинома	6.0	5.2	0.002

¹ Статистически достоверные значения P<0.05

но повлиять на итоговые результаты. Комплексная оценка, включающая такие параметры, как SUVmax первичной опухоли, возраст, пол и статус курения пациента, позволила более точно предсказать положительный статус мутации EGFR в сравнении с изолированной оценкой только SUVmax (рис. 4) [40].

Не смотря на преимущество в виде крайне низкой оператор-зависимости, в настоящее время признано, что прогностическая ценность SUVmax может быть ограничена, поскольку расчет данного показателя производится по значению единственного самого яркого вокселя в выбранной зоне интереса, зависящего от уровня шума и не характеризующего метаболическую активность опухоли в полном объеме. В тоже время, показатель SUVmean, являясь оператор-зависимым параметром (зависит от формы и размеров области интереса – ROI, англ. region of interest), ввиду включения в расчет значений всех вокселей области интереса, лучше отражает метаболизм всей опухолевой ткани по сравнению с SUVmax. Преимущества обоих этих параметров объединены в показателе SUVpeak. Вероятно, что отказ от «классического» SUVmax в пользу более объективных расчетных параметров таких, как

SUVpeak, а также объемных показателей – MTV и TLG – позволило бы получить более однородные результаты [47]. Показатель SUVpeak, нормированный на безжировую массу тела и определяемый как среднее значение интенсивности захвата РФП в вокселях, заключенных в сферическую зону интереса объемом 1см³ (диаметром 1,2 мм), являющееся максимальным среди всех, аналогично измеренных средних значений в оцениваемой области, был предложен в качестве более надежной альтернативы для оценки метаболической активности опухоли [48 - 50]. Показатели MTV и TLG (определяемый, как произведение MTV и SUVmean) также полезны в клинической практике при НМРЛ. Поскольку SUVmax первичной опухоли обычно нарастает с течением времени после инъекции 18F-ФДГ, при сравнении двух независимых сканирований, например при контроле динамики до и после лечения, длительность ожидания от инъекции до сканирования должна быть одинаковой или минимально различной для обоих исследований. В клинической практике предпочтительным является метод, менее зависимый от временных рамок, поскольку сканирование пациента не всегда может быть выполнено согласно стандартному протоколу [51]. Тоже

Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Схема.

ROC-кривые прогностических показателей статуса мутации EGFR: pSUVmax (SUVmax первичной опухоли), а также сочетание четырех параметров (pSUVmax, возраст, пол и статус курения). Цит. по: Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, 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. 2018 May;45(5):735-750. С 10.

Fig. 4. Diagram.

Receiver operating characteristic curves of primary tumor SUVmax and combination of four factors (pSUVmax, sex, smoking history and histological type) for predicting EGFR mutation.

Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Диаграммы.

Сравнительная характеристика метаболических параметров первичной опухоли в определении мутационного статуса EGFR при НМРЛ. SUVmean и MTV, $p < 0.05$; SUVmax $p > 0.05$. Цит. по: Liu A, Han A, Zhu H, Ma L, Huang Y, Li M, 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. 2017 May 16; 8(20): 33736–33744. С 5.

Fig. 5. Diagrams.

Comparison of metabolic parameters of primary lesions in NSCLC between EGFR+ and EGFR- by Wilcoxon rank-sum test. SUVmean and MTV, $p < 0.05$; SUVmax $p > 0.05$.

Kitao и соавт. применили различные методы расчета пороговых значений SUVmax, MTV и TLG, для определения статуса мутации EGFR, а также для оценки их зависимости от продолжительности фазы распределения РФП. Исследование показало, что время между введением РФП и началом сканирования влияет, в той или иной степени, на все параметры, но MTV и TLG являются менее зависимыми по сравнению с SUVmax и, таким образом, могут иметь преимущество для применения в клинической практике [52]. В ряде исследований было обна-

ружено положительное влияние низкого MTV после проведенной терапии ИТК на исход заболевания [53 - 55]. Liu и соавт. обследовали 87 пациентов (из них – 78 с аденокарциномой, независимо от стадии заболевания, предварительно прошедших генетический тест с положительными результатами на наличие мутации гена EGFR). Авторы пришли к выводу, что при применении пороговых значений MTV и SUVmean, в отличие от SUVmax, было возможно достоверно определить мутационный статус EGFR (рис. 5). Показатель MTV у пациентов с

Рис. 6 (Fig. 6)

Рис. 6. Диаграммы.

Кривые выживаемости Каплана-Майера, отражающие зависимость безрецидивной выживаемости от уровня SUV_{peak} и TLG при мутированном и «диком» типе гена EGFR. -Цит. по: Kim YI, Paeng JC, Park YS. 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. AJR Am J Roentgenol. 2018 Jun;210(6):1346-1351. С 5.

Fig. 6. Diagrams.

Kaplan-Meier survival curves of peak standardized uptake value (SUV_{peak}) and total lesion glycolysis (TLG) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant and EGFR wild-type groups.

наличием мутации EGFR в 72% случаев было ниже рассчитанного порогового значения, равного 11.0 см³ (p=0,001) [55].

Kim и соавт. также отметили прогностическую ценность MTV и TLG при прогнозировании безрецидивной выживаемости у пациентов с диким типом и EGFR-положительным мутационным статусом. В данное исследование было включено 232 пациента с НМРЛ I и II стадии с гистологической картиной аденокарциномы. Установлено, что более низкие уровни SUVmax,

болические параметры MTV и TLG имели большую прогностическую ценность при выявлении мутации гена EGFR при НМРЛ, чем размер опухоли и отдельно метаболические параметры (SUV), как при локализованном, так и при распространённом процессах [54, 56-58, 63, 64].

Изменение статуса мутации гена EGFR и, как было упомянуто выше, гетерогенность опухоли может стать причиной неэффективности проводимой терапии у пациентов с НМРЛ. Поэтому существует необходимость в дальнейшем

Рис. 7. Схема.

Влияние результатов ПЭТ/КТ с 18F-MPG на лечебную тактику у пациентов с НМРЛ. Цит. по: 61. Sun X, Xiao Z, Chen G, Han Z, Liu Y, Zhang C, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management. Sci Transl Med. 2018 Mar 7;10(431). pii: eaan8840. С 2.

Fig. 7. Scheme.

NSCLC patients management using PET/CT with 18F-MPG.

SUVpeak, MTV и TLG соответствовали мутантному типу гена EGFR (p=0.001), а также более высокой безрецидивной выживаемости. Так, пороговые значения SUVpeak и TLG для безрецидивной выживаемости составили 9.1 и 80.6 соответственно при наличии мутации, и 9.6 и 76.7, соответственно, при диком типе (рис. 6). Авторы отметили ряд ограничений в исследовании: отсутствие разнообразия в клинических стадиях и гистологических типах НМРЛ, определение только безрецидивной выживаемости вместо общей выживаемости из-за небольшой длительности наблюдения (в среднем 32.1 ± 13.4 месяцев) и отсутствие смертей во время наблюдения [56].

Во многих исследованиях объёмные мета-

развитии методов молекулярной визуализации, в частности, в разработке новых высокоспецифичных РФП, чувствительных к экспрессии EGFR при НМРЛ. С недавнего времени ведутся исследования такого нового РФП для ПЭТ/КТ - 18F-MPG (рис. 7) [61].

Заключение.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является передовой высокоинформативной методикой визуализации при НМРЛ и ее результаты могут быть использованы в рамках прогноза наличия мутации гена EGFR.

Несмотря на то, что исследователи отдают предпочтение различным метаболическим и объёмным параметрам, измеряемым при ПЭТ/КТ, а также широкую вариабельность вы-

водов, результаты работ имеют диагностическую значимость и могут быть внедрены в клиническую практику. Авторами приводится ряд убедительных аргументов в пользу преимущества таких расчетных параметров, как SUVpeak, MTV и TLG над классическим и принятым за стандарт SUVmax.

Резюмируя вышесказанное, при анализе ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с НМРЛ целесообразно включать в рутинную практику измерение дополнительных метаболических параметров, не ограничиваясь одним SUVmax, поскольку это может расширить возможности ди-

агностики.

Дальнейшая разработка и внедрение в клиническую практику новых высокоспецифичных РФП может повысить эффективность лечебно-диагностического процесса при НМРЛ.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019, 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3.
- Lung cancer incidence, mortality and 5-year prevalence statistics worldwide [pdf]. International Agency for Research on Cancer. March, 2019.
Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-factsheet.pdf>. Accessed October 28, 2019
- Мировые показатели смертности от рака легкого по состоянию на 2018 г. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cancer>.
- Agrawal A, Rangarajan V (Eds.) PET/CT in Lung Cancer. Springer International Publishing, 2018. DOI 10.1007/978-3-319-72661-8
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2020 - February 11, 2020
- Da Cunha Santos G, Shepherd Frances A, Sordani Tsao M. EGFR Mutations and Lung Cancer. Annu Rev Pathol. 2011;6:49-69. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130206
- Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S. ^{18}F -FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. J Nucl Med. 2004;45:2058-62
- Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. J Pathol. 2014;232(2):121-33
- Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. Arch Pathol Lab Med. 2015;139(4):469-80.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 Classification. J Thorac Oncol. 2015;10(9):1243-60
- Raparia K, Villa C, DeCamp MM, Patel JD, Mehta MP. Molecular profiling in non-small Cell lung cancer: a step toward personalized medicine. Arch Pathol Lab Med. 2013;137(4):481-91.
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. 2001. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2:127-37.
- Wells A. EGF receptor. Int. J. Biochem. Cell Biol. 1999. 31:637-43.
- De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, Gallo M, Maiello MR, Aldinucci D, et al. The role of the EGFR signaling in tumor microenvironment. J Cell Physiol. 2008. 2014:559-67.
- Jimeno A, Hidalgo M. Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine Kinase inhibitors. Biochim. Biophys. Acta. 2006.1766:217-29
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. N. Engl. J. Med. 2008. 358:1160-74
- Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. Pharmacol. Ther. 1999. 82:241-50
- Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung Cancer. Clin. Cancer Res. 2003. 9:5813-24
- Hazan RB, Norton L. The epidermal growth factor receptor modulates the interaction of E-Cadherin with the actin cytoskeleton. J Biol. Chem. 1998. 273:9078-84
- Ellerbroek SM, Halbleib JM, Benavidez M, Warmka JK, Wattenberg EV, Stack MS, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association. Cancer Res. 2001. 61:1855-61
- Berg KA, Clarke WP. Making Sense of Pharmacology: Inverse Agonism and Functional Selectivity. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(10):962-977. DOI:10.1093/ijnp/pyy071
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. TheLancetOncology. 2011;12(8):735-42. Epub 2011/07/26. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X
- Nan X, Xie C, Yu X, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. Oncotarget. 2017;8(43):75712-75726. Published 2017 Aug 9. DOI:10.18632/oncotarget.20095
- Eckstein N, Röper L, Haas B, Potthast H, Hermes U, Unkrig C, et al. Clinical pharmacology of tyrosine kinase inhibitors becoming generic drugs: the regulatory perspective. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research volume 33, Article number: 15 (2014). DOI <https://doi.org/10.1186/1756-9966-33-15>
- Park S, Ha S, Lee SH, Paeng JC, Keam B, Kim TM, et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. PLoSOne. 2018;13(1):e0189766. Published 2018 Jan 31.

DOI:10.1371/journal.pone.0189766a

26. Dai D, Xu W, Wang Q, Li X, Zhu Y. Current Status and Progress in Molecular Imaging of Non-small Cell Lung Cancer for Molecular Targeted EGFR-TKI Treatment Sensitivity and Treatment Tolerance Prediction. *ZhongguoFeiAiZaZhi* . 2017;20(12):852-856
27. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and Clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33:201-212
28. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects And complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834
29. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging Non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical Practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355.
30. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.008
31. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in Non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390
32. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA, et al. Impact of postoperative Radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044
33. Lewis J, Gillaspie EA, Osmundson EC, Horn L, et al. Before or After: Evolving Neoadjuvant Approaches to Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol*. 2018 Jan 23;8:5. eCollection 2018. DOI: 10.3389/fonc.2018.00005
34. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J NuclMed* 2009; 50 (suppl 1):122S-150S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307
35. He YQ1, Gong HL, Deng YF, Li WM, et al. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2014 Apr;55(3):309-17. Epub 2013 Sep 30. DOI: 10.1177/0284185113498536
36. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUV Max) measured on fluorodeoxyglucose positron Emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3:6-12. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31815e6d6b
37. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, et al. Prognostic value of Volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-Small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:241-251. DOI: 10.1007/s00259-014-2903-7
38. Na II, Byun BH, Kim KM, Cheon GJ, Choe du H, Koh JS, et al. 18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small Cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2010;67:76-80. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.03.010
39. Cho A, Hur J, Moon YW, Hong SR, Hong SR, Suh YJ, Jung Y, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor Markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*. 2016;16:224. <https://DOI.org/10.1186/s12885-016-2251-z>
40. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, 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. 2018 May;45(5):735-750. DOI: 10.1007/s00259-017-3885-z
41. Guan J, Xiao NJ, Chen M, Zhou WL, Zhang YW, Wang S, et al. 18F-FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4421. DOI:10.1097/MD.00000000000004421
42. Huang CT, Yen RF, Cheng MF, Hsu YC, Wei PF, Tsai YJ, et al. Correlation of F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake Value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. (Northwood, London, England) 2010;27:9-15. DOI: 10.1007/s12032-008-9160-1
43. Ko KH, Hsu HH, Huang TW, Gao HW, Shen DH, Chang WC, et al. Value of 18F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict Epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1889-97. DOI: 10.1007/s00259-014-2802-y
44. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard JO, Choi NC, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2011;16:319-26. <https://DOI.org/10.1634/theoncologist.2010-0300>.
45. Lee SM, Bae SK, Jung SJ, Kim CK. 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. *Clin NuclMed*. 2015;40:950-8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000975
46. Lee EY, Khong PL, Lee VH, Qian W, Yu X, Wong M. Metabolic Phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation. *Clin Nucl Med*. 2015;40:E190-5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000684
47. Winther-Larsen A, Fledelius J, Sorensen BS, Meldgaard P. Metabolic tumor burden as marker of outcome in advanced EGFR Wild-type NSCLC patients treated with erlotinib. *Lung Cancer* 94 (2016) 81-87
48. Lodge M, Boellaard R. Noise and bias characteristics of standardized uptake value (SUV) derived with point spread function (PSF) image reconstruction: should PSF be used for PET tumor uptake quantification? *J Nucl Med* May 1, 2017 vol. 58 no. Supplement 1 614
49. Vanderhoeck M, Perlma SB, Jeraj R. Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. *J Nucl Med* 2012; 53:4-11. DOI: 10.2967/jnumed.111.093443
50. Sher A, Lacoeuille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of Acquisition time. *EJNMMI Research* (2016) 6:21. DOI 10.1186/s13550-016-0177-8

51. Dosani M, Yang R, McLay M, Wilson D, Liu M, Yong-Hinget CJ, et al. Metabolic tumour volume is prognostic in patients with non-small-cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Curr Oncol.* 2019;26(1):e57–e63. DOI:10.3747/co.26.4167

52. Kitao T, Hirata K, Shima K, Hayashi T, Sekizawa M, Takei T, et al. Reproducibility and uptake time dependency of volume-based parameters on FDG-PET for lung cancer Published in *BMC Cancer* 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2624-3

53. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014; 140:89-98

54. Yoo SW, Kim J, Chong A, Kwon SY, Min JJ, Song HC, et al. Metabolic Tumor Volume Measured by 18F- FDG PET/CT can Further Stratify the Prognosis of Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 46:286-293. DOI: 10.1007/s13139-012-0165-5

55. Liu A, Han A, Zhu H, Ma L, Huang Y, Li M, 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. 2017 May 16; 8(20): 33736–33744. DOI: 10.18632/oncotarget.16806

56. Kim YI, Paeng JC, Park YS. 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. *AJR Am J Roentgenol.* 2018 Jun;210(6):1346-1351. DOI:

References:

1. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV (Eds.) *Malignancies in Russia in 2018 (morbidity and mortality).* M., 2019 (in Russian).

2. Lung cancer incidence, mortality and 5-year prevalence statistics worldwide [pdf]. International Agency for Research on Cancer. March, 2019. Available at: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>. (accessed 7 February 2020)

3. Lung cancer mortality statistics worldwide in 2018. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cancer> (accessed 7 February 2020) (in Russian).

4. Agrawal A, Rangarajan V (Eds.) *PET/CT in Lung Cancer.* Springer International Publishing, 2018. DOI 10.1007/978-3-319-72661-8

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2019 - January 18, 2019

6. Da Cunha Santos G, Shepherd Frances A, Sound Tsao M. EGFR Mutations and Lung Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:49-69. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130206

7. Kumar R, Xiu Y, Yu JQ, Takalkar A, El-Haddad G, Potenta S. 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:2058–62

8. Shames DS, Wistuba II. The evolving genomic classification of lung cancer. *J Pathol.* 2014;232(2):121–33

9. Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(4):469–80

10. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.*

10.2214/AJR.17.18916

57. Oh JR, Seo JH, Chong A, Min JJ, Song HC, Kim YC, et al. Whole-body metabolic tumor volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jun;39(6):925-35. DOI: 10.1007/s00259-011-2059-7

58. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jan;39(1):27-38. DOI: 10.1007/s00259-011-1934-6

59. Park SY, Cho A, Yu WS, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT in surgically resected stage IA non-small cell lung cancer. *J Nucl Med.* 2015 Jan;56(1):45-9. DOI: 10.2967/jnumed.114.147561

60. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um SW, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg.* 2013 Feb;257(2):364-70. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262a6ec

61. Sun X, Xiao Z, Chen G, Han Z, Liu Y, Zhang C, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management. *Sci Transl Med.* 2018 Mar 7;10(431). pii: eaan8840. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan8840.

2015;10(9):1243–60

11. Raparia K, Villa C, DeCamp MM, Patel JD, Mehta MP. Molecular profiling in non-small Cell lung cancer: a step toward personalized medicine. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(4):481–91

12. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signaling network. 2001. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2:127–37

13. Wells A. EGF receptor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999. 31:637–43

14. De Luca A, Carotenuto A, Rachiglio A, Gallo M, Maiello MR, Aldinucci D, et al. The role of the EGFR signaling in tumor micro-environment. *J Cell Physiol.* 2008. 2014:559-67

15. Jimeno A, Hidalgo M. Pharmacogenomics of epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine Kinase inhibitors. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006.1766:217–29

16. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358:1160–74

17. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol. Ther.* 1999. 82:241–50

18. Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003. 9:5813–24

19. Hazan RB, Norton L. The epidermal growth factor receptor modulates the interaction of E-Cadherin with the actin cytoskeleton. *J Biol. Chem.* 1998. 273:9078–84

20. Ellerbroek SM, Halbleib JM, Benavidez M, Warmka JK, Wattenberg EV, Stack MS, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association. *Cancer Res.* 2001. 61:1855–61

21. Berg KA, Clarke WP. Making Sense of Pharmacology: In-

verse Agonism and Functional Selectivity. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2018;21(10):962–977. DOI:10.1093/ijnp/pyy071

22. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *TheLancetOncology.* 2011;12(8):735–42. Epub 2011/07/26. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X

23. Nan X, Xie C, Yu X, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2017;8(43):75712–75726. Published 2017 Aug 9. DOI:10.18632/oncotarget.20095

24. Eckstein N, Röper L, Haas B, Potthast H, Hermes U, Unkrig C, et al. Clinical pharmacology of tyrosine kinase inhibitors becoming generic drugs: the regulatory perspective. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* volume 33, Article number: 15 (2014). DOI <https://DOI.org/10.1186/1756-9966-33-15>

25. Park S, Ha S, Lee SH, Paeng JC, Keam B, Kim TM, et al. Intratumoral heterogeneity characterized by pretreatment PET in non-small cell lung cancer patients predicts progression-free survival on EGFR tyrosine kinase inhibitor. *PLoSOne.* 2018;13(1):e0189766. Published 2018 Jan 31. DOI:10.1371/journal.pone.0189766a

26. Dai D, Xu W, Wang Q, Li X, Zhu Y. Current Status and Progress in Molecular Imaging of Non-small Cell Lung Cancer for Molecular Targeted EGFR-TKI Treatment Sensitivity and Treatment Tolerance Prediction. *ZhongguoFeiAiZaZhi.* 2017;20(12):852-856

27. De Wever W, Stroobants S, Coolen J, Verschakelen JA. Integrated PET/CT in the staging of nonsmall cell lung cancer: technical aspects and Clinical integration. *Eur Respir J* 2009;33:201-212

28. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects And complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics* 2013;33:1817-1834

29. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging Non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical Practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S-250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355.

30. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, Carrio I, Messa C, Belohlavek O, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol* 2009;91:85-94. DOI: 10.1016/j.radonc.2008.11.008

31. Bonomi P, Faber L. Neoadjuvant chemoradiation therapy in Non-small cell lung cancer: The Rush University experience. *Lung Cancer* 1993;9:383-390

32. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Riggi M, Hurteloup P, Mahe MA, et al. Impact of postoperative Radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695-701. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044

33. Lewis J, Gillaspie EA, Osmundson EC, Horn L, et al. Before or After: Evolving Neoadjuvant Approaches to Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2018 Jan 23;8:5.

eCollection 2018. DOI: 10.3389/fonc.2018.00005

34. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J NuclMed* 2009; 50 (suppl 1):122S–150S. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307

35. He YQ1, Gong HL, Deng YF, Li WM, et al. Diagnostic efficacy of PET and PET/CT for recurrent lung cancer: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2014 Apr;55(3):309-17. Epub 2013 Sep 30. DOI: 10.1177/0284185113498536

36. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buwat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUV Max) measured on fluorodeoxyglucose positron Emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lung Cancer Working Party for the IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol* 2008; 3:6–12. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31815e6d6b

37. Im HJ, Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim LJ, et al. Prognostic value of Volumetric parameters of 18F-FDG PET in non-Small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42:241–251. DOI: 10.1007/s00259-014-2903-7

38. Na II, Byun BH, Kim KM, Cheon GJ, Choe du H, Koh JS, et al. 18F-FDG uptake and EGFR mutations in patients with non-small Cell lung cancer: a single-institution retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2010;67:76–80. DOI: 10.1016/j.lungcan.2009.03.010

39. Cho A, Hur J, Moon YW, Hong SR, Hong SR, Suh YJ, Jung Y, et al. Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor Markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2016;16:224. <https://DOI.org/10.1186/s12885-016-2251-z>

40. Lv Z, Fan J, Xu J, Wu F, Huang Q, Guo M, 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. 2018 May;45(5):735-750. DOI: 10.1007/s00259-017-3885-z

41. Guan J, Xiao NJ, Chen M, Zhou WL, Zhang YW, Wang S, et al. 18F-FDG uptake for prediction EGFR mutation status in non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4421. DOI:10.1097/MD.00000000000004421

42. Huang CT, Yen RF, Cheng MF, Hsu YC, Wei PF, Tsai YJ, et al. Correlation of F-18 fluorodeox-Yglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake Value and EGFR mutations in advanced lung adenocarcinoma. *Med Oncol. (Northwood, London, England)* 2010;27:9–15. DOI: 10.1007/s12032-008-9160-1

43. Ko KH, Hsu HH, Huang TW, Gao HW, Shen DH, Chang WC, et al. Value of 18F-FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict Epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:1889–97. DOI: 10.1007/s00259-014-2802-y

44. Mak RH, Digumarthy SR, Muzikansky A, Engelman JA, Shepard JO, Choi NC, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2011;16:319–26. <https://DOI.org/10.1634/theoncologist.2010-0300>.

45. Lee SM, Bae SK, Jung SJ, Kim CK. 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.

Clin NuclMed. 2015;40:950–8. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000975

46. Lee EY, Khong PL, Lee VH, Qian W, Yu X, Wong M. Metabolic Phenotype of stage IV lung adenocarcinoma: relationship with epidermal growth factor receptor mutation. Clin Nucl Med. 2015;40:E190–5. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000684

47. Winther-Larsen A, Fledelius J, Sorensen BS, Meldgaard P. Metabolic tumor burden as marker of outcome in advanced EGFR Wild-type NSCLC patients treated with erlotinib. Lung Cancer 94 (2016) 81–87

48. Lodge M, Boellaard R. Noise and bias characteristics of standardized uptake value (SUV) derived with point spread function (PSF) image reconstruction: should PSF be used for PET tumor uptake quantification? J Nucl Med May 1, 2017 vol. 58 no. Supplement 1 614

49. Vanderhoek M, Perlma SB, Jeraj R. Impact of the Definition of Peak Standardized Uptake Value on Quantification of Treatment Response. J Nucl Med 2012; 53:4–11. DOI: 10.2967/jnumed.111.093443

50. Sher A, Lacoeyille F, Fosse P, Vervueren L, Cahouet-Vannier A, Dabli D, et al. For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [18F]FDG-PET/CT quantification, regardless of Acquisition time. EJNMMI Research (2016) 6:21. DOI 10.1186/s13550-016-0177-8

51. Dosani M, Yang R, McLay M, Wilson D, Liu M, Yong-Hinget CJ, al. Metabolic tumour volume is prognostic in patients with non-small-cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. Curr Oncol. 2019;26(1):e57–e63. DOI:10.3747/co.26.4167

52. Kitao T, Hirata K, Shima K, Hayashi T, Sekizawa M, Takei T, et al. Reproducibility and uptake time dependency of volume-based parameters on FDG-PET for lung cancer Published in BMC Cancer 2016. DOI:10.1186/s12885-016-2624-3

53. Chung HW, Lee KY, Kim HJ, Kim WS, So Y. FDG PET/CT Metabolic tumor volume and total lesion glycolysis predict prognosis in patients with advanced lung adenocarcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2014; 140:89-98

54. Yoo SW, Kim J, Chong A, Kwon SY, Min JJ, Song HC, et al. Metabolic Tumor Volume Measured by 18F- FDG PET/CT can

Further Stratify the Prognosis of Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. Nucl Med Mol Imaging. 2012; 46:286-293. DOI: 10.1007/s13139-012-0165-5

55. Liu A, Han A, Zhu H, Ma L, Huang Y, Li M, at 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. 2017 May 16; 8(20): 33736–33744. DOI: 10.18632/oncotarget.16806

56. Kim YI, Paeng JC, Park YS. 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. AJR Am J Roentgenol. 2018 Jun;210(6):1346-1351. DOI: 10.2214/AJR.17.18916

57. Oh JR, Seo JH, Chong A, Min JJ, Song HC, Kim YC, et al. Whole-body metabolic tumor volume of 18F-FDG PET/CT improves the prediction of prognosis in small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jun;39(6):925-35. DOI: 10.1007/s00259-011-2059-7

58. Liao S, Penney BC, Wroblewski K, Zhang H, Simon CA, Kampalath R, et al. Prognostic value of metabolic tumor burden on 18F-FDG PET in nonsurgical patients with non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jan;39(1):27-38. DOI: 10.1007/s00259-011-1934-6

59. Park SY, Cho A, Yu WS, Lee CY, Lee JG, Kim DJ, et al. Prognostic value of total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT in surgically resected stage IA non-small cell lung cancer. J Nucl Med. 2015 Jan;56(1):45-9. DOI: 10.2967/jnumed.114.147561

60. Hyun SH, Choi JY, Kim K, Kim J, Shim YM, Um SW, et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. Ann Surg. 2013 Feb;257(2):364-70. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318262a6ec

61. Sun X, Xiao Z, Chen G, Han Z, Liu Y, Zhang C, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management. Sci Transl Med. 2018 Mar 7;10(431). pii: ean8840. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan8840.