·临床研究·

基于 ^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数与临床特征构建肺腺癌 *ALK* 重排预测模型

林刚，陈群

【摘要】目的　通过 ^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数预测肺腺癌患者间变性淋巴瘤激酶（*ALK*）基因重排状态，并构建预测模型。**方法**　回顾性收集 2020 年 12 月至 2025 年 6 月在温州市中心医院接受治疗的肺腺癌患者 214 例，根据 7∶3 的比例将患者随机分为训练集（150 例）和验证集（64 例）。所有患者均进行 ^{18}F-FDG PET/CT 检查和 *ALK* 基因检测，依据患者基因检测结果分为 *ALK* 阳性组和 *ALK* 阴性组，比较两组患者的临床特征与代谢参数特征。**结果**　训练集中 32 例 *ALK* 阳性，118 例 *ALK* 阴性。训练集 ALK 阳性组患者年龄、吸烟史、病灶直径＞ 3 cm 比例均低于 *ALK* 阴性组（均 $P < 0.05$）；最大标准化摄取值（SUV_{max}）、平均标准化摄取值（SUV_{mean}）、峰值标准化摄取值（SUV_{peak}）、肿瘤代谢体积（MTV）及病灶糖代谢总量（TLG）均高于 *ALK* 阴性组（均 $P < 0.05$）。二元 Logistic 回归分析显示，低龄、高 SUV_{max}、高 SUV_{mean} 及高 TLG 为训练集患者发生 *ALK* 基因重排的影响因素（均 $P < 0.05$）。基于上述指标构建预测模型，受试者工作特征（ROC）曲线分析该模型曲线下面积（*AUC*）为 0.879，灵敏度为 0.807，特异度为 0.852，约登指数为 0.802。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示与实际结果之间具有良好的一致性（$P > 0.05$）。内部验证 ROC 曲线显示 *AUC* 为 0.838，最佳截断值为 0.526，灵敏度为 0.891，特异度为 0.722，约登指数为 0.613。**结论**　^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数和临床特征联合检测对肺腺癌患者 *ALK* 重排具有良好的预测价值，为个体化靶向治疗决策提供了可靠的无创预测工具。

【关键词】　代谢参数；临床指标；肺腺癌；间变性淋巴瘤激酶；预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.02.006

【中图分类号】　R734.2　**【文献标志码】**　A　**【文章编号】**　1671-0800(2026)02-0135-04

世界卫生组织 2024 年报告显示[1]，肺癌已连续十年成为全球首要癌症死因。同期中国国家癌症中心数据指出[2]，我国新发肺癌 106.06 万例，占全球 40.8%，防控形势严峻。其中，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）占 80%～ 85%，其主要亚型为肺腺癌，多数病例确诊时已属晚期[3]。在肿瘤分子生物学快速发展的推动下，靶向驱动基因的分子治疗已成为肺腺癌领域的研究焦点。克唑替尼是治疗存在间变性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase，*ALK*）基因重排的肺腺癌的靶向药物，已被证明优于其他常规化疗[4]。然而，对于非 *ALK* 基因重排的 NSCLC 患者，克唑替尼不具有临床益处，并且会产生不必要的医疗费用，提示确定 *ALK* 基因重排的必要性及重要性。目前，基于 ^{18}F-FDG PET/CT 预测肺腺癌 *ALK* 基因重排的研究仍存在一定局限性，Putora 等[5] 发现 *ALK* 重排患者最大标准化摄取值（SUV_{max}）较高，提示其可作为潜在预测标志物；然而也有研究认为，尽管代谢参数在单因素分析中显示出差异，但在多因素分析中 SUV_{max} 并非独立预测因子[6]，其预测能力可能受样本特征、肿瘤异质性或检测方法的影响而削弱。此外，不同研究在纳入人群、*ALK* 检测手段、PET/CT 阈值设定等方面存在差异，也增加了结果间的异质性。本研究旨在通过 ^{18}F-FDG PET/CT 代谢参数来预测肺腺癌患者 *ALK* 基因重排状态，为个体化靶向治疗方案的制定提供帮助，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集 2020 年 12 月至 2025 年 6 月在温州市中心医院接受治疗的肺腺癌患者 214 例，年龄 33 ～ 81 岁；男 123 例，女 91 例。根据 7∶3 的比例随机将患者分为训练集（150 例）和验证集（64 例）。纳入标准：（1）符合肺腺癌相关诊断标准；（2）治疗前接受 ^{18}F-FDG PET/CT 检查；（3）初诊且未进行任何抗肿瘤治疗。排除标准：（1）病灶断面直径＜ 10 mm；（2）既往有肺癌或者其他恶性肿瘤；

基金项目：　温州市基础性公益科研项目（Y20240872）

作者单位：　325000 温州，温州市中心医院

通信作者：　林刚，Email：lingang505505@163.com

（3）多发病灶；（4）PET/CT 图像质量不佳，影响定量分析。本研究获得温州市中心医院伦理委员会批准，所有研究者均签署书面知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　临床资料收集　采集患者病灶位置、年龄、临床分期、吸烟史、病灶直径及性别等临床基线资料。

1.2.2　^{18}F-FDG PET/CT　采用美国 GE 公司 Discovery PET/CT 710 型设备进行。化学合成模块与回旋加速器制备 ^{18}F-FDG 对比剂，放射化学纯度应高于 95%。禁食 6 h，检查前测量血糖、体质量、身高。血糖水平不高于 11.1 mmol/L，注射 ^{18}F-FDG，剂量为 4.50 ～ 7.55 MBq/kg。患者充分饮水、排尿，休息 1 h，扫描前需再次排尿。分别进行全身低剂量 CT 扫描和 PET 扫描，扫描范围覆盖颅顶至股骨上段，扫描参数：管电流 80 mA，管电压 120 kV，重建矩阵 256×256，层厚 5.0 mm。

1.2.3　PET/CT 图像处理与特征提取　在 LIFEx 5.1 软件（http://www.lifexsoft.org）中导入患者 PET 和 CT（DICOM 格式）数据。识别肿瘤原发灶后，在 CT 和 PET 图像上分别勾画靶区以提取影像组学特征。诊断医师在 CT 图像上手动逐层勾画病灶感兴趣区（ROI），对于 PET 图像，ROI 采用半自动勾画，优化阈值设定为最大标准化摄取值（SUV_{max}）的 40%。上述靶区勾画由 1 名 5 年经验的诊断医师操作，经 1 名 20 年以上经验的诊断医师审核。进一步提取 PET 和 CT 图像 ROI 的特征参数，包含 SUV_{max}、平均标准化摄取值（SUV_{mean}）、峰值标准化摄取值（SUV_{peak}）、肿瘤代谢体积（MTV）与病灶糖代谢总量（TLG）。

1.2.4　*ALK* 基因检测　肺组织标本（通过手术或穿刺活检获得）在 10%甲醛中固定，随后石蜡包埋。经病理医生显微镜下诊断为肺腺癌后，切取 8 μm 厚的组织切片。经肿瘤细胞富集、DNA 提取及文库制备后，使用美国 Illumina 公司 NextSeq 550Dx 仪器进行二代测序（next-generation sequencing，NGS）。

1.3　统计方法　采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验，不符合正态分布计量资料以中位数（四分位数区间）表示，采用秩和检验。计数资料以例（%）表示，采用 χ^2 检验。对影响肺腺癌患者 *ALK* 基因重排行的指标进行单因素和二元 Logistic 回归分析。绘制受试者工作特征（ROC）曲线，以曲线下面积（*AUC*）、以及灵敏度、特异度来评估模型性能。使用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和校准曲线来评估校准情况。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　训练集 *ALK* 基因重排情况　训练集 *ALK* 阳性 32 例，*ALK* 阴性 118 例。*ALK* 阳性组和 *ALK* 阴性组患者性别、临床分期及病灶位置差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。*ALK* 阳性组患者年龄、吸烟史、病灶直径＞ 3 cm 比例均低于 *ALK* 阴性组（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2　训练集 PET/CT 代谢参数情况　训练集 *ALK* 阳性组患者 SUV_{max}、SUV_{mean}、SUV_{peak}、MTV 及 TLG 均高于 *ALK* 阴性组（均 $P < 0.05$），见表 2。

2.3　影响训练集患者 *ALK* 基因重排的二元 Logistic 回归分析　将单因素分析中有差异变量当作自变量，以是否出现 *ALK* 基因重排（重排=1，未重排=0）作为因变量进行多因素分析。结果显示，低龄、高 SUV_{max}、高 SUV_{mean} 及高 TLG 均为训练集患者发生 *ALK* 基因重排的危险因素（均 $P < 0.05$），见表 3。

2.4　预测模型的构建　基于二元 Logistic 回归分析筛选出的影响因素（年龄、SUV_{max}、SUV_{mean}、TLG），构建训练集 *ALK* 基因重排的预测模型。模型公式为：$Y=1/1+2.718^{-(0.683-0.531\times年龄+0.178\times SUVmax+0.186\times SUVmean+5.416\times TLG)}$，若 $Y \geq 0.5$，可判断为 *ALK* 阳性，否则为 *ALK* 阴性。

表 1　训练集 ALK 阳性和 ALK 阴性患者临床资料比较

指标	*ALK* 阳性组（n=32）	*ALK* 阴性组（n=118）	χ^2（t）值	P 值
年龄（岁）	51.3±6.8	58.6±8.1	（4.64）	＜0.05
吸烟史[例（%）]			7.97	＜0.05
有	10（31.25）	70（59.32）		
无	22（68.75）	48（40.68）		
性别[例（%）]			0.29	＞0.05
男	17（53.13）	69（58.47）		
女	15（46.87）	49（41.53）		
病灶直径（cm）			6.12	＜0.05
＞3	15（46.87）	83（70.34）		
≤3	17（53.13）	35（29.66）		
临床分期[例（%）]			0.75	＞0.05
Ⅰ+Ⅱ	22（68.75）	90（76.27）		
Ⅲ+Ⅳ	10（31.25）	28（23.73）		
病灶位置[例（%）]			1.08	＞0.05
右肺下叶	6（18.75）	29（24.58）		
右肺上叶	10（31.25）	35（29.66）		
左肺下叶	4（12.50）	9（7.63）		
左肺上叶	12（37.50）	45（38.14）		

ROC 曲线分析显示，该模型的 *AUC* 为 0.879，灵敏度为 0.807，特异度为 0.852，约登指数为 0.802。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示预测结果与实际结果之间具有良好的一致性（$P > 0.05$），见图 1 ～ 2。

2.5　预测模型的内部验证　验证集 64 例患者中 *ALK* 阳性 12 例，*ALK* 阴性 52 例。根据基于模型预测概率的 ROC 曲线分析，*AUC* 为 0.838，最佳截断值为 0.526，灵敏度为 0.891，特异度为 0.722，约登指数为 0.613，见图 3。决策曲线（DCA）显示在广泛的阈值概率范围（10%～ 65%）内，使用本预测模型可以获得较好的净收益，见图 4。

3　讨论

ALK 基因重排与多种肿瘤的发生发展密切相关[7]。2007 年，Soda 等[8]在 NSCLC 中首次报道 *EML4-ALK* 融合基因，标志着全新 NSCLC 亚型的确立。该融合基因表达产物为嵌合蛋白，引发 *ALK* 酪氨酸激酶的持续性活化，进而导致关键信号通路的失控性激活，最终诱导肿瘤细胞的异常增殖与分化。本研究结果显示，训练集 *ALK* 阳性组患者年龄、有吸烟史比例、病灶直径＞ 3 cm 比例均低于 *ALK* 阴性组，二元 Logistic 回归分析显示低龄为 *ALK* 基因重排的影响因素，这和既往报道结果一致[9-10]。这是由于 *ALK* 基因重排属于典型的“驱动基因变异”，年轻患者因累积环境致癌物暴露时间较短，较少出现与吸烟相关的基因突变（如 *KRAS*、*EGFR L858R*），反而更易发生染色体易位导致的 *ALK*、*ROS1* 或 *RET* 等融合基因事件[11]。*ALK* 重排肺腺癌具有独特的致癌机制—*EML4-ALK* 等融合基因通过结构性激活酪氨酸激酶通路，促进肿瘤发生[12]。这类事件与年龄相关的基因组不稳定性关联较小，更多源于随机染色体断裂重组，因此在年轻群体中占比更高。

本研究显示，高 SUV_{max}、高 SUV_{mean}、高 TLG 为训练集患者发生 *ALK* 基因重排的影响因素。其机制源于 *ALK* 融合蛋白结构性激活 PI3K-AKT/MAPK 等下游通路，持续驱动肿瘤细胞增殖，并特异性上调葡萄糖转运蛋白及糖酵解酶表达，导致肿瘤细胞对 ^{18}F-FDG 的摄取与代谢异常增强，表现为局部代谢参数 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 升高。而 TLG 作为一种反映肿瘤整体代谢活动的参数，能够综合评估肿瘤的代谢活性

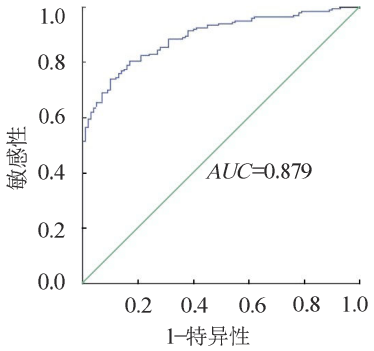


图 1　训练集的 ROC 曲线

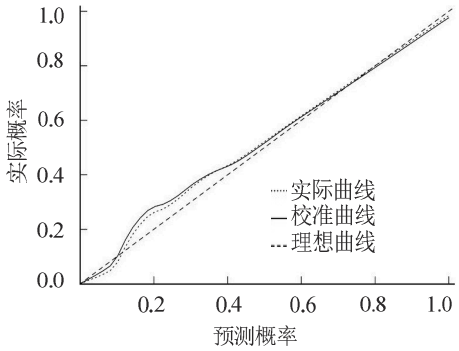


图 2　训练集的校准曲线

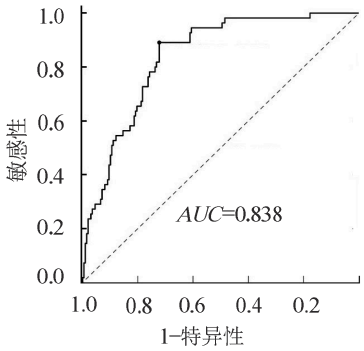


图 3　验证集的 ROC 曲线

表 2　训练集 PET/CT 代谢参数情况

指标	*ALK* 阳性组（*n*=32）	*ALK* 阴性组（*n*=118）	*Z* 值	*P* 值
SUV_{max}	11.65（7.29，15.83）	10.26（5.24，12.84）	3.66	＜ 0.05
SUV_{mean}	6.89（4.36，10.01）	5.86（3.32，7.95）	3.42	＜ 0.05
SUV_{peak}	8.70（5.02，11.61）	7.65（3.92，9.41）	3.43	＜ 0.05
MTV（cm^3）	16.37（7.25，40.02）	10.22（4.34，29.56）	11.07	＜ 0.05
TLG（g）	152.37（86.25，201.26）	74.39（55.37，101.24）	23.61	＜ 0.05

注：SUV_{max} 为最大标准化摄取值，SUV_{mean} 为平均标准化摄取值，SUV_{peak} 为峰值标准化摄取值，MTV 为肿瘤代谢体积，TLG 为病灶糖代谢总量

表 4　影响训练集患者 *ALK* 基因重排的二元 Logistic 回归分析

影响因素	*β* 值	*SE* 值	Waldχ^2 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
年龄	−0.531	0.251	3.919	＜ 0.05	0.611	0.128 ～ 0.996
SUV_{max}	0.178	0.151	4.068	＜ 0.05	1.280	1.061 ～ 1.735
SUV_{mean}	0.186	0.172	4.126	＜ 0.05	1.369	1.101 ～ 1.804
TLG	5.416	1.683	6.910	＜ 0.05	25.810	5.271 ～ 72.391

注：SUV_{max} 为最大标准化摄取值，SUV_{mean} 为平均标准化摄取值，TLG 为病灶糖代谢总量

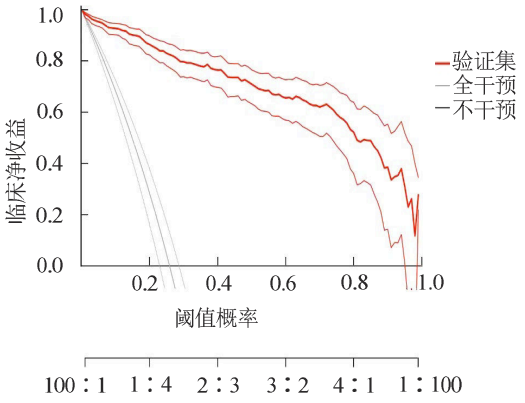


图 4　验证集的决策曲线

和肿瘤细胞的生长状态[14]。研究显示[15]，TLG 值较高的患者常表现出肿瘤细胞较强的糖代谢活性，这与肿瘤细胞的增殖能力、转移潜力及基因突变的发生密切相关。*ALK* 基因重排通常导致肿瘤细胞的异常增殖和转移，而较高的 TLG 值反映了这些生物学特性，提示该参数可能作为早期识别 *ALK* 重排的标志之一。此外，高 TLG 值可能也与肿瘤微环境中更活跃的代谢途径有关，这为 *ALK* 基因重排的发生提供了有利条件。

本研究基于上述指标构建的预测模型，在训练集中表现出优异的区分能力（*AUC*=0.879）和良好的校准度，提示该模型对训练集 *ALK* 基因重排具有高度预测准确性。在内部验证中，模型仍保持较好的预测效能（*AUC*=0.838），表明其具有一定的泛化能力。其性能与国内外部分同类研究相当甚至更优。Song 等[9]基于临床特征及 CT 影像组学构建的 *ALK* 重排预测列线图，其验证集 *AUC* 为 0.857；而 Lv 等[6]的研究则指出，单纯依靠 SUV_{max} 预测 *ALK* 表达的效能有限。本研究模型的优势可能在于将反映患者基本特征的“低龄”与 ^{18}F-FDG PET/CT 中反映肿瘤局部代谢强度及整体代谢负荷的多维度参数相结合，从而更全面地了解 *ALK* 重排肺腺癌的生物学特性。

本研究的局限性：（1）模型中使用的 SUV_{max}、SUV_{mean}、TLG 等代谢参数可能存在多重共线性，尽管未严重影响模型判别能力，但可能影响变量系数的稳定性，未来需进一步验证；（2）样本量有限，可能影响模型的普适性和推广性；（3）尚未纳入其他潜在的分子或影像学生物标志物。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　林刚：论文撰写，数据整理，统计学分析；陈群：研究指导，论文修改

参　考　文　献

[1] Wu Y J, He S Y, Cao M D, et al. Comparative analysis of cancer statistics in China and the United States in 2024[J]. Chin Med J, 2024, 137(24): 3093-3100.

[2] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科学分会. 间变性淋巴瘤激酶酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌中国专家建议（2024 版）[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(7):473-485.

[3] Miller K D, Nogueira L, Mariotto A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.

[4] 王欣怡, 穆宁, 刘梅, 等. 克唑替尼治疗洛拉替尼耐药伴 MET 扩增的 *EML4-ALK* 基因融合阳性晚期肺腺癌 1 例[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(12): 956-960.

[5] Putora P M, Szentesi K, Glatzer M, et al. SUV_{max} and tumour location in PET-CT predict oncogene status in lung cancer[J]. Oncol Res Treat, 2016, 39(11): 681-686.

[6] Lv Z L, Fan J S, Xu J 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.

[7] Tian T, Li Y Y, Li J, et al. Immunotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring oncogenic driver alterations other than *EGFR*: A multicenter real-world analysis[J]. Transl Lung Cancer Res, 2024, 13(4): 861-874.

[8] Soda M, Choi Y L, Enomoto M, et al. Identification of the transforming *EML4-ALK* fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. Nature, 2007, 448(7153): 561-566.

[9] Song L, Zhu Z C, Wu H W, et al. Individualized nomogram for predicting *ALK* rearrangement status in lung adenocarcinoma patients[J]. Eur Radiol, 2021, 31(4): 2034-2047.

[10] Matsuura Y, Mun M, Shintani Y, et al. Features of anaplastic lymphoma kinase rearrangement in early-stage lung cancer: Analysis of a nationwide Japanese database[J]. J Surg Oncol, 2023, 128(5): 916-924.

[11] Luo T, Ji W T, Guo W H, et al. Rare dual *MYH9-ROS1* fusion variants in a patient with lung adenocarcinoma: A case report[J]. Medicine, 2025, 104(4): e41350.

[12] An B J, Fan Y Y, Li W, et al. Discovery of potent and effective inhibitors containing sulfoxide structures targeting *EML4-ALK* rearrangement and *EGFR* mutant non-small cell lung cancer[J]. Bioorg Chem, 2023, 138: 106653.

[13] 王慧春, 王玉斌, 崔兰兰, 等. 肺癌 ^{18}F-FDG PET/CT 代谢特征与肿瘤标志物的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2020, 28(5): 343-348.

[14] 程楠, 张谷青, 高明, 等. ^{18}F-FDG PET/CT 肿瘤内代谢异质性参数预测肺腺癌 *EGFR* 基因突变的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(1): 1-5.

收稿日期：2025-10-15

（本文编辑：吴迪汉）