

• 国家基金研究进展综述 •

非小细胞肺癌影像学特征与 ALK 基因重排相关性研究进展*

王一棣 王化 叶兆祥

摘要 非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的靶向治疗是近年研究的热点,其前提是准确获得肿瘤的分子表型。间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排是肺癌基因突变中的一种重要亚型,已有多种 ALK 抑制剂应用于临床并取得较好的治疗效果。影像学检查作为一种常规、便捷、无创的检查方法,对肿瘤的诊断及治疗具有重要价值。影像特征同样对 ALK 基因重排具有一定预测价值。本文就 NSCLC 中 ALK 基因重排及其与影像特征相关性研究进行综述。

关键词 非小细胞肺癌 ALK 基因重排 计算机断层扫描 放射基因组学

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2019.04.355

The association between ALK rearrangement and imaging features of non-small cell lung cancer: a systematic review

Yidi Wang, Hua Wang, Zhaoxiang Ye

Correspondence to: Zhaoxiang Ye; E-mail: yezhaoxiang@163.com

Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

This work supported by the National Natural Science Foundation of China (No.81601492)

Abstract Targeted therapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) has become a focus in recent years and is based on accurate detection of the molecular phenotype of a tumor. The anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangement is an important subtype of lung cancer gene mutation. A variety of ALK inhibitors have been used in clinical practice and have demonstrated good therapeutic effects. As a routine, convenient, and non-invasive method, imaging examination is of great value for the diagnosis and treatment of tumors. Imaging features have a predictive value for ALK gene rearrangement in NSCLC. In this study, ALK rearrangement and its association with imaging features in NSCLC were described.

Keyword: non-small cell lung cancer(NSCLC), ALK rearrangement, computed tomography, radiogenomics

肺癌是中国最常见的恶性肿瘤之一,其发生率及死亡率均居癌症首位^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占肺癌的 85%,且大部分患者确诊时已为晚期^[2]。以铂类为基础的两药化疗是传统的一线治疗方案,但是晚期 NSCLC 患者对其反应率仍低于 30%^[3]。近年来,随着分子生物学的迅速发展,针对特定基因或蛋白的分子靶向治疗得到越来越多的关注。Soda 等^[4]首次在 NSCLC 中发现间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因重排,其中以棘皮动物微管相关蛋白(echinoderm microtubule-associated protein-like 4, EML4)基因与 ALK 融合型(EML4-ALK)最为常见。由于肿瘤异质性,部分患者无法通过一次活检获得准确的基因突变类型,而基因检测受多种因素限制无法进行重复活检。医学影像学检查在疾病的检出、诊断、病情评估、治疗方法选择及治疗效果评价等多个阶段均具有不可替代的作用。本文对 ALK 基因

重排型 NSCLC 及其与影像学特征相关性研究进展进行总结。

1 ALK 基因重排及抑制剂相关研究

ALK 基因于 1994 年首次在间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)中被发现并因此得名^[5]。Soda 等^[4]研究显示,将 EML4-ALK 融合基因导入小鼠 3T3 成纤维细胞后可促进肿瘤形成,其抑制剂 WHI-P154 能明显抑制转染 EML4-ALK 的 BA/F3 细胞增殖,这一结果使 ALK 重排基因成为 NSCLC 治疗研究的新靶点。EML4-ALK 重排在 NSCLC 中发生率约 3%~8%,主要好发于年轻、不吸烟或轻度吸烟者中,组织学分型多为腺癌,且多存在于无 EGFR、KRAS 基因突变的患者中^[4,6-9]。

第一代 ALK 重排型 NSCLC 靶向药物克唑替尼(crizotinib)于 2011 年通过美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,是一种小分子多靶点 ATP 竞争性酪

作者单位:天津医科大学肿瘤医院放射科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心(天津市 300060)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81601492)资助

通信作者:叶兆祥 yezhaoxiang@163.com

氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI), 临床试验显示, 克唑替尼治疗 ALK 重排型 NSCLC 疗效及预后均明显优于其他化疗药物^[10-11]。FDA 随后于 2014 年至 2017 年相继审批通过了两种第二代 ALK-TKI-色瑞替尼(ceritinib)和艾乐替尼(alectinib)和第三代 ALK-TKI-劳拉替尼(loratinib), 用于一线/二线治疗 ALK 阳性 NSCLC, 此外还有多种 ALK-TKI 处于临床研发阶段^[12]。

2 ALK 重排型 NSCLC 的检测方法

由于 ALK-TKI 的广泛应用, 准确检出 ALK 基因重排型 NSCLC 对制定临床治疗策略具有重要的意义。检测 ALK 基因重排常用方法包括免疫组织化学法(immunohistochemistry, IHC)、荧光原位杂交法(fluorescent *in situ* hybridization, FISH)和逆转录聚合酶链反应(reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR)。目前, FISH 法是唯—经 FDA 认定为“金标准”的 ALK 基因重排检测方法, 但由于 EML4-ALK 融合基因是在同一染色体倒位形成, FISH 法有时不易分辨出这种微小的变化而出现假阴性结果^[6, 13-14]。IHC 法为目前临床应用较多的筛选方法, 其优点是直接检测作为 ALK 抑制剂靶点的 ALK 融合蛋白的表达情况^[13]。Ventana IHC 被推荐为 ALK 重排型 NSCLC 的临床首选常规诊断方法^[15]。RT-PCR 技术敏感性和特异性较高, 可用于检测肿瘤实质含量较低的标本及胸腔积液、支气管肺泡灌洗液、外周血标本^[4]。使用 RT-PCR 技术对实验室环境要求较高, 故常规临床应用较少^[14]。

尽管病理检测仍然是确诊 ALK 重排阳性型 NSCLC 的主要途径, 临床上患者常常受到经济条件或病情的限制, 难以进行基因检测。通过年龄、吸烟史、组织学类型等特征可筛选出部分可能发生 ALK 基因重排的人群^[16-17], 但准确性较低, 仍需要更多的辅助信息。

3 ALK 重排型 NSCLC 影像学特征相关研究

影像表现一定程度上可以反映肿瘤的组织学特征, 如磨玻璃密度影(ground-glass opacity, GGO)多是由于炎症、肺癌等各种原因造成气腔部分充盈, 液体、细胞和(或)纤维化致间质增厚, 肺泡塌陷, 毛细血管血容量增加等综合因素而形成, 肿瘤边缘呈毛刺征时多是由于癌细胞沿支气管壁、小叶间隔和(或)血管浸润生长而形成, 分叶征则主要由于肿瘤细胞分化程度及生长速度不一致形成^[18-19]。而肿瘤的组织学特征及生长方式又受到基因调控, 因此, 近年来越来越多的研究致力于探究影像特征与基因突变之间的关系。

3.1 ALK 重排型与 EGFR 突变型

多项研究^[20-25]显示, ALK 重排型 NSCLC 多为实性肿瘤, 无或少 GGO, 肿瘤消失率(tumor shadow disappearance rate, TDR)较小。Zhou 等^[20]采用容积测量的方法计算出肿瘤的 GGO 容积比例, 结果显示 ALK 重排组(48 例) GGO 容积比例及 TDR 均明显小于 EGFR 突变组(166 例), 此外, 相较于 EGFR 突变组, ALK 重排型 NSCLC 边缘分叶征较少, 多细毛刺征及胸膜牵拉征。而在另外一些研究^[25-26]中 ALK 重排型肿瘤边缘多分叶征, 毛刺征则多存在于 EGFR 突变组中。样本来源构成比例及样本量的差异可能是造成这些结果存在差异的原因。Kim 等^[25]研究发现相比于 EGFR 突变组病灶, ALK 重排型肿瘤 CT 增强程度较低, Logistics 分析显示年龄(OR=0.956, 95% CI: 0.919 ~ 0.995)、分叶征(OR=6.246, 95% CI: 2.087 ~ 18.693)、实性(OR=3.509, 95% CI: 1.024 ~ 12.026)及 CT 增强程度(OR=0.323, 95% CI: 0.123 ~ 0.845)是 ALK 重排阳性的独立预测因素, 其 ROC 曲线下面积为 0.832(95% CI: 0.775 ~ 0.889)。Wang 等^[22]分析了 44 例 ALK 重排型及 61 例 EGFR 突变型 NSCLC 患者, 基于向后法的简约模型显示, 年龄(OR=0.93, 95% CI: 0.89 ~ 0.98)、GGO(OR=0.14, 95% CI: 0.03 ~ 0.67)及淋巴结肿大(OR=4.15, 95% CI: 1.49 ~ 11.60)是 ALK 重排的独立预测因素。

除常用的形态学特征外, 一些研究中还加入了最大标准摄取值 SUV_{max} 这一 PET/CT 特征参数。Putora 等^[27]分析表明 ALK 重排型 NSCLC 多为中央型, 且 SUV_{max} 较 EGFR 组($P=0.01$)更高。在 Kim 等^[25]研究中, SUV_{max} 在 ALK 重排组及 EGFR 突变组间差异无统计学意义。

晚期 NSCLC 患者的检查中还常出现如淋巴结肿大、胸腔积液、胸膜结节、癌性淋巴管炎及骨转移等影像特征。Choi 等^[26]的研究中对比了 68 例 ALK 重排型及 130 例 EGFR 突变型 IV 期 NSCLC 病例, 多因素分析显示分叶征(OR=4.815, 95% CI: 1.789 ~ 12.961)、淋巴结转移 N2/N3 期(OR=2.445, 95% CI: 1.005 ~ 5.950)、淋巴管性肺转移(OR=8.485, 95% CI: 2.238 ~ 32.170)及骨转移(OR=0.184, 95% CI: 0.074 ~ 0.445)是 ALK 重排的独立预测因素。Miao 等^[28]研究纳入 145 例(33 例 ALK 重排型, 118 例 EGFR 突变型, 其中 6 例含 ALK 及 EGFR 双突变)临床诊断为 III B-IV 期患者, Logistics 分析显示年龄(<50 岁), 低 CEA 水平($\leq 4.95 \mu\text{g/L}$), 肿瘤直径($\leq 36 \text{ mm}$)及无脑转移与 ALK 重排相关。Park 等^[21]分析了 47 例 ALK 重排型及 126 例 EGFR 突变型 III B-IV 期 NSCLC 患者, 单因素分析显示 ALK 重排组特点为较少含 GGO($P=0.009$), 伴多发淋巴结肿大($P=0.079$), 易向外侵犯($P=0.001$), 易发生癌性淋巴管炎($P=0.049$)。Halpenny 等^[29]研究中对淋巴结特征进行了更细致的描述及分类, 对 127 例(30

例 ALK 重排型, 97 例 EGFR 突变型) 患者的分析结果显示 ALK 重排型 NSCLC 患者肿大淋巴结短径较大 ($P=0.009$), 发生部位较多 ($P=0.001$), 在同侧肺门 ($P=0.003$)、对侧肺门 ($P=0.013$)、纵隔 ($P=0.001$) 以及锁骨上 ($P=0.001$) 的发生率均高于 EGFR 突变组, 且易发生癌性淋巴管炎 ($P=0.046$)。

3.2 ALK 重排型与野生型

一些研究将 ALK 重排型与 ALK 重排阴性型 (ALK_{WT}) 或同时不含 ALK 及 EGFR 突变的纯野生型 (wild type, WT) NSCLC 影像特征进行对比研究, 结果均表明, 相比于野生型 (包括 ALK_{WT} 和 WT), ALK 重排型 NSCLC 主要为实性肿物, 较少含有 GGO^[20,23-24,30-31]。在 Kim 等^[25] 研究中, ALK 重排组肿物强化程度虽然明显低于 EGFR 组, 但与 WT 组无显著差异。Choi 等^[31] 研究纳入 18 例 ALK 重排型及 157 例 WT 型 NSCLC 患者, 亚组分析表明, 在晚期亚组及肿物 >3 cm 亚组中 ALK 重排组在淋巴结转移、肿瘤大小及 SUV_{max} 方面与 WT 组均差异无统计学意义, 而在肿物 <3 cm 亚组中, ALK 重排组具有 SUV_{max} 较大、易发生淋巴结和远处转移的特点。

一项多中心回顾性研究收集了 47 例 ALK 重排型病例及 125 例 ALK_{WT} 病例, 并对其 6 项临床特征及 24 项 CT 特征进行了分析, 结果显示 <60 岁及中央型、大量胸腔积液、无胸膜尾征对预测 ALK 重排具有一定价值, 该研究还对各特征与克唑替尼治疗预后的相关性进行探究, 结果显示, 肿瘤周围出现紊乱的血管征象提示预后不良^[32]。在 Rizzo 等^[33] 研究中, ALK 重排组 (31 例) 比 ALK_{WT} 组 (239 例) 易出现胸腔积液 ($P=0.02$), Logistics 多因素回归分析显示年龄 (OR=0.96, 95% CI: 0.92 ~ 1.00) 和胸腔积液 (OR=2.91, 95% CI: 1.25 ~ 6.80) 为 ALK 重排的独立预测因素, 该研究与上述研究结论相近, 但在该研究中肿物位置及胸膜尾征无预测价值。Jeong 等^[30] 研究中显示 ALK 重排组边缘特征与 ALK_{WT} 组差异具有统计学意义 ($P=0.002$), 毛刺征多见, 且具有更高的 SUV_{max} ($P=0.0016$)。李成州等^[34] 研究中纳入 48 例 ALK 重排型及 482 例 ALK_{WT} 型患者, Logisti 回归分析显示年龄、吸烟、分叶、实性成分及 SUV_{max} ≥ 3.45 为 ALK 重排阳性的独立预测因素, ROC 曲线下面积为 0.809 (95% CI: 0.744 ~ 0.875)。

3.3 ALK 重排型与其它突变型

放射组学 (radiomics), 是指从影像图像中高通量的提取并分析大量的特征, 以综合评估肿瘤的各种表型^[35]。Yoon 等^[36] 使用放射组学方法对 47 例 ALK 重排型及 17 例 ROS1/RET 突变型患者进行分析, 结果显示 ALK 重排阳性病变具有临床分期晚 ($P=0.042$)、中央型 (0.017)、较高 SUV_{max} ($P=0.005$)、1、2、3 体素

距离均质性 ($P=0.030$ 、0.023、0.038) 及 2 体素距离总均值 ($P=0.049$) 较大等特点。Park 等^[21] 研究中将 ALK 重排组 (47 例) 与 KRAS 突变组 (35 例) 进行比较, 结果显示 ALK 重排型患者更易出现恶性淋巴结向外侵犯 ($P=0.049$) 及胸腔积液 ($P=0.026$)。

综上所述, 与 EGFR 突变型、野生型及其它突变型相比较, ALK 重排型更多为实性肿物, 不含或较少含 GGO, 具有较小 TDR 值, 晚期易出现多发淋巴结转移, PET-CT 检查时 SUV_{max} 较高。其位置、大小与边缘状况等形态特征及定量特征, 仍需要进一步研究。

4 结语

目前, 对影像特征与基因突变相关性的研究仍处于初始阶段。传统 CT 特征缺乏统一标准, 且受读片者经验影响较大, 放射组学方法虽排除了部分主观因素, 但在扫描设备、靶病灶分割、特征提取及筛选等诸多方面均能产生误差。另外, ALK 基因重排在 NSCLC 中占比例较小, 研究中病例收集相对困难且存在偏倚。以上诸多原因造成了如今研究结果之间的分歧。随着影像学研究的进一步发展, 相信一定会逐渐建立起统一标准, 实现数据多中心共享, 影像数据可以被充分挖掘, 为疾病的诊疗提供更多的信息。

参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [2] Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(4):271-289.
- [3] Sullivan I, Planchard D. Treatment modalities for advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer [J]. Future Oncol, 2016, 12(7):945-961.
- [4] Soda M, Choi YL, 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.
- [5] Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma [J]. Science, 1994, 263(5151):1281-284.
- [6] Rodig SJ, Mino-Kenudson M, Dacic S, et al. Unique clinicopathologic features characterize ALK-rearranged lung adenocarcinoma in the western population [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(16):5216-5223.
- [7] Kumarakulasinghe NB, van Zanwijk N, Soo RA. Molecular targeted therapy in the treatment of advanced stage non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. Respirology, 2015, 20(3):370-378.
- [8] Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(1):13-17.
- [9] Toyokawa G, Taguchi K, Ohba T, et al. First case of combined small-cell lung cancer with adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion and an exon 19 EGFR mutation in each histological component [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(12):e39-e41.

- [10] Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25):2385-2394.
- [11] Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23):2167-2177.
- [12] Matikas A, Kentepozidis N, Georgoulas V, et al. Management of resistance to crizotinib in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(6):474-482.
- [13] Hout DR, Schweitzer BL, Lawrence K, et al. Performance of a RT-PCR Assay in comparison to FISH and immunohistochemistry for the detection of ALK in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(8):e99.
- [14] To KF, Tong JH, Yeung KS, et al. Detection of ALK rearrangement by immunohistochemistry in lung adenocarcinoma and the identification of a novel EML4-ALK variant[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(7):883-891.
- [15] 张绪超,陆舜,张力,等.中国间变性淋巴瘤激酶阳性、ROS1阳性非小细胞肺癌诊疗指南[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(4):241-247.
- [16] Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(26):4247-4253.
- [17] Zhang NN, Liu YT, Ma L, et al. The molecular detection and clinical significance of ALK rearrangement in selected advanced non-small cell lung cancer: ALK expression provides insights into ALK targeted therapy[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84501.
- [18] Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging[J]. *Radiology*, 2008, 246(3):697-722.
- [19] 白汉林,车国卫,李英姿.肺癌影像学表现的病理学基础及其分子机制研究进展[J]. *中国肺癌杂志*, 2002(02):158-160.
- [20] Zhou JY, Zheng J, Yu ZF, et al. Comparative analysis of clinicoradiologic characteristics of lung adenocarcinomas with ALK rearrangements or EGFR mutations[J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5):1257-1266.
- [21] Park J, Kobayashi Y, Urayama KY, et al. Imaging Characteristics of Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment-Naive Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0161081.
- [22] Wang H, Schabath MB, Liu Y, et al. Clinical and CT characteristics of surgically resected lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements or EGFR mutations[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(11):1934-1940.
- [23] Nakada T, Okumura S, Kuroda H, et al. Imaging Characteristics in ALK Fusion-Positive Lung Adenocarcinomas by Using HRCT[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 21(2):102-108.
- [24] Fukui T, Yatabe Y, Kobayashi Y, et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene[J]. *Lung Cancer*, 2012, 77(2):319-325.
- [25] Kim TJ, Lee CT, Jheon SH, et al. Radiologic characteristics of surgically resected non-small cell lung cancer with ALK rearrangement or EGFR mutations[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(2):473-480.
- [26] Choi CM, Kim MY, Hwang HJ, et al. Advanced adenocarcinoma of the lung: comparison of CT characteristics of patients with anaplastic lymphoma kinase gene rearrangement and those with epidermal growth factor receptor mutation[J]. *Radiology*, 2015, 275(1):272-279.
- [27] Putora PM, Szentesi K, Glatzer M, et al. SUVmax and tumour location in PET-CT predict oncogene status in lung cancer[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39(11):681-686.
- [28] Miao Y, Zhu S, Li H, et al. Comparison of clinical and radiological characteristics between anaplastic lymphoma kinase rearrangement and epidermal growth factor receptor mutation in treatment naive advanced lung adenocarcinoma[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10):3927-3937.
- [29] Halpenny DF, Riely GJ, Hayes S, et al. Are there imaging characteristics associated with lung adenocarcinomas harboring ALK rearrangements[J]? *Lung Cancer*, 2014, 86(2):190-194.
- [30] Jeong CJ, Lee HY, Han J, et al. Role of imaging biomarkers in predicting anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(1):e34-39.
- [31] Choi H, Paeng JC, Kim DW, et al. Metabolic and metastatic characteristics of ALK-rearranged lung adenocarcinoma on FDG PET/CT[J]. *Lung Cancer*, 2013, 79(3):242-247.
- [32] Yamamoto S, Korn RL, Oklu R, et al. ALK molecular phenotype in non-small cell lung cancer: CT radiogenomic characterization[J]. *Radiology*, 2014, 272(2):568-576.
- [33] 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*, 2016, 26(1):32-42.
- [34] 李成州,王石峰,王佳,等.ALK阳性肺癌的¹⁸F-FDG PET/CT影像学特点及相关因素分析[J]. *临床放射学杂志*, 2018, 37(11):1830-1834.
- [35] 苏会芳,周国锋,谢传森,等.放射组学的兴起和研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 7(95):553-556.
- [36] 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 (Baltimore)*, 2015, 94(41):e1753.

(2018-10-10 收稿)

(2019-02-25 修回)

(编辑:杨红欣 校对:郑莉)

作者简介

王一棣 专业方向为肺部肿瘤影像的诊断及研究。
E-mail: wangyidi1107@163.com

