



扫码阅读电子版

多因素综合的非小细胞肺癌 EGFR 突变预测模型的建立

邓才霞 周向东

中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院呼吸内科, 重庆 400038

通信作者: 周向东, Email: xiangdongzhou@126.com

【摘要】 目的 建立对表皮生长因子受体 (EGFR) 突变更敏感、特异, 且简单易行、经济的预测模型。**方法** 纳入 172 例接受 EGFR 突变检测的晚期非小细胞肺癌患者, 回顾性分析其 EGFR 突变状态与影像特征和血清癌胚抗原 (CEA)、CYFRA21-1 的关系, 建立 EGFR 突变预测模型。**结果** 位于肺周边 ($\chi^2=4.592, P=0.032$)、有胸膜凹陷征 ($\chi^2=12.071, P=0.001$)、出现双肺内转移 ($\chi^2=13.389, P<0.001$) 及骨转移患者 ($\chi^2=13.909, P<0.001$) 更易出现 EGFR 突变。多因素 logistic 回归分析证实年龄、血清 CYRFA21-1、最大标准摄取值 (SUV_{max})、肿瘤部位、胸膜凹陷征是影响 EGFR 突变的独立因素 ($P<0.05$)。SUV_{max}>6.005、肿瘤最大径<5.050 cm、CYFRA21-1<2.72 $\mu\text{g/L}$ 、CEA $\geq 8.050 \mu\text{g/L}$ 更易出现 EGFR 突变 ($P<0.05$), 各因素 AUC 值分别为 0.671、0.609、0.602、0.665。综合上述 7 个因素预测 EGFR 突变时 AUC 值为 0.845。**结论** 单因素对 EGFR 预测准确性较低, 综合 7 个因素建立的预测模型可提高对 EGFR 的预测能力。作为 EGFR 检测的补充, 当在活检采样不足、考虑 EGFR 检测系假阴性或基因检测不可用的地区可考虑采用预测模型。但需要一个更大的, 多机构的前瞻性研究来进一步验证。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 受体, 表皮生长因子; 癌胚抗原; CYFRA21-1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.04.003

Establishment of multi-factor integrated EGFR mutation prediction model in non-small cell lung cancer

Deng Caixia, Zhou Xiangdong

Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Zhou Xiangdong, Email: xiangdongzhou@126.com

【Abstract】 Objective To establish a predictive model that is more sensitive, specific, simple, and economical for epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations. **Methods** A total of 172 patients with advanced non-small cell lung cancer who underwent EGFR mutation detection were enrolled in this experiment and the relationship between EGFR mutation status, imaging features and serum carcinoembryonic antigen (CEA) as well as CYFRA21-1 levels was analyzed retrospectively, besides, a predictive model of EGFR mutation was established. **Results** Located around the lung ($\chi^2=4.592, P=0.032$), pleural indentation ($\chi^2=12.071, P=0.001$) and the appearance of bilateral intrapulmonary metastasis ($\chi^2=13.389, P<0.001$) and bone metastasis ($\chi^2=13.909, P<0.001$) were more likely to have EGFR mutation. The result of multivariate logistic regression analysis showed that age, serum CYRFA21-1, maximum standardized uptake value (SUV_{max}) value, tumor location, and pleural indentation were independent factors for the impact of EGFR mutation. SUV_{max}>6.005, tumor maximum diameter <5.050 cm, CYFRA21-1 <2.72 $\mu\text{g/L}$, CEA $\geq 8.050 \mu\text{g/L}$ were more prone to EGFR mutations ($P<0.05$), and their AUC were 0.671, 0.609, 0.602, 0.665 respectively. When there was comprehensive seven factors above predict EGFR mutation, the AUC value is 0.845. **Conclusions** The prediction accuracy of EGFR by single factor is low, however the prediction model based on seven factors could improve the

prediction ability of EGFR. As a supplement to EGFR detection, predictive models may be considered in areas where biopsy is under-sampling, EGFR detection is false negative or genetic testing is not available. Nevertheless, a larger and multi-agency prospective study is needed to further validate.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Receptor, epidermal growth factor; Carcinoembryonic antigen; CYFRA21-1

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.04.003

肺癌是世界各地癌症相关死亡的主要原因。非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌最常见的形式, 约占肺癌的 85%^[1]。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) 已被证实相对传统化疗方案在治疗表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 敏感突变的 NSCLC 患者方面具有更好的疗效。然而肿瘤组织样本进行基因检测目前尚存在一些问题: 基因突变比例低; 活检小标本存在组织异质性, 不能反映肿瘤全貌; 一些组织样本不适合检测; 组织样本不易获得, 致使我国 NSCLC 患者 EGFR 基因突变检测率偏低。虽然细胞学及外周血样本是组织标本良好的补充, 但因其成本高、耗时相对较长、检测阳性率低, 目前还不能在临床上广泛应用。因此, 发现一种简单、经济的临床筛选方法尤为重要。前期研究分析了单个预测因子与 NSCLC EGFR 突变关系, 得出的结论不尽相同, 且单个预测因子对 EGFR 突变预测特异性较低。因此, 本研究分析了 NSCLC 中单个实验室指标和影像学参数对预测 EGFR 突变状态的价值, 同时联合 2 个或几个预测因子以期提高对 EGFR 突变预测的特异度。为那些不能进行组织 EGFR 检测或检测假阴性并需要接受 EGFR-TKI 治疗的患者提供一些帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 5 月 1 日至 2015 年 9 月 6 日中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院所有组织病理学证实且分期为 III B~IV 期的 NSCLC 患者的医学记录, 这些患者在接受任何治疗前的 1 个月之内进行了胸部 CT 和氟脱氧葡萄糖 PET-CT 检查且其肿瘤组织标本进行 EGFR 突变分析。同步的临床参数包括年龄、性别、吸烟史、血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 水平 (正常范围 0~5 $\mu\text{g/L}$)、血清 CYFRA21-1 水平 (正常范围 0~5 $\mu\text{g/L}$) 和肿瘤分期记录。在一生中, 吸烟指数 ≥ 20 包年且戒烟

< 20 年者被定义为大量吸烟者, < 100 支的患者被定义为从不吸烟者, 其余患者为少量吸烟者。根据美国癌症联合委员会分期手册第 7 版^[2], 记录了所有患者的肿瘤淋巴结转移的 TNM 分期。排除标准: (1) 临床资料不完整; (2) 无可评价病灶; (3) 在实验室指标及影像指标检查前有抗肿瘤治疗; (4) 有肺部或肠道肿瘤病史。共排除了 8 例患者: 6 例患者肿瘤直径无法测量, 2 例患者有结直肠癌病史。本研究最终纳入 172 例。

1.2 PET-CT、CT 及骨显像数据分析 同时由 2 名副教授及以上职称的放射科医师读片。2 名医师均已知患者确诊为肺癌, 但对最终病理类型及详细结果和 EGFR 突变状态不知情。读片结论不一致时通过讨论解决, 直到达成共识。

1.3 EGFR 突变分析 EGFR 突变分析均在中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院病理科进行, 统一采用厦门艾德生物公司推出的 EGFR 突变检测试剂盒从石蜡组织切片中快速抽提、纯化 DNA, 采用蝎形探针扩增阻滞突变系统检测法对 EGFR 编码序列的酪氨酸激酶结构域, 即外显子 18~21 进行检测, 最终结果判读根据试剂盒使用说明进行。

1.4 CEA 和 CYFRA21-1 测量 采用电化学免疫发光法测量 (ElecSys 2010 系统, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN), 测定过程根据制造商的说明进行。选择 CEA cut-off 值为 5.0 $\mu\text{g/L}$, 选择 CYFRA21-1 cut-off 值为 5.0 $\mu\text{g/L}$ 。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。连续性定量资料以中位数 (四分位数间距) 描述, 采用秩和检验比较组间差异。以频数和构成比描述计数资料数据分布, 采用 χ^2 检验比较组间差异, 采用多因素 logistic 回归分析影响基因突变的独立影响因素, 采用受试者工作曲线分析单因素及多因素对突变的预测作用。本文所有检测均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床病理特征 本研究共纳入 172 例患

者, 年龄 (58.19±11.65) 岁, 年龄范围为 27~85 岁; EGFR 突变阳性 69 例 (40.1%), 其中 34 例 (19.8%) 突变亚型为 19 外显子缺失突变。本研究以 112 例 (65.1%) 男性、83 例 (48.3%) 大量吸烟者和 127 例 (73.8%) IV 期为主。见表 1。

表 1 172 例入组患者特征

项目	例数	比例 (%)
性别		
男	112	65.12
女	60	34.88
吸烟史		
大量	83	48.26
少量	8	4.65
无	81	47.09
TNM 分期		
III B 期	45	26.16
IV 期	127	73.84
EGFR 突变情况		
野生型	103	59.88
19-Del	34	19.77
21L858R	30	17.44
其他	5	2.91

注: EGFR 为表皮生长因子受体; 19-Del 为 19 外显子缺失突变; 21L858R 为 21 外显子 L858R 点突变

2.2 临床特征及实验室指标与 EGFR 突变状态的相关性分析 女性 ($\chi^2=17.813, P<0.001$), 不吸烟 ($\chi^2=13.389, P<0.001$), IV 期 ($\chi^2=12.659, P<0.001$), 更高 CEA 水平 ($Z=-3.654, P<0.001$), 更低 CYRFA21-1 水平 ($Z=-2.254, P<0.001$) 更易出现 EGFR 突变, 见表 2。多因素 logistic 回归分析发现年龄 ($HR=0.955, P=0.044$) 和血清 CYRFA21-1 水平 ($HR=0.966, P=0.032$) 是影响 EGFR 突变的

独立影响因素, 且年龄和血清 CYRFA21-1 水平与 EGFR 突变呈负相关, 见表 4。

2.3 CT 特征及骨转移情况与 EGFR 突变状态的相关性分析 位于肺周边 ($\chi^2=4.592, P=0.032$), 原发灶边缘有毛刺 ($\chi^2=8.855, P=0.003$), 有胸膜凹陷征 ($\chi^2=12.071, P=0.001$), 出现双肺内转移 ($\chi^2=13.389, P<0.001$) 及骨转移患者 ($\chi^2=13.909, P<0.001$) 更易出现 EGFR 突变, 见表 3。多因素 logistic 回归分析证实最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUVmax) ($HR=1.303, P=0.002$), 部位 ($HR=0.366, P=0.031$) 和胸膜凹陷征 ($HR=5.037, P=0.002$) 是影响 EGFR 突变的独立影响因素。随着 SUVmax 数值增加, 出现 EGFR 突变的风险增高; 有胸膜凹陷征出现 EGFR 突变的风险是无胸膜凹陷征的 5.037 倍; 中央型肺癌出现 EGFR 突变的风险较周围型低, 见表 4。

2.4 单因素及多因素组合的预测模型对 EGFR 突变状态的预测价值 单因素, 如 SUVmax、肿瘤最大径、CYFRA21-1、CEA 在预测 EGFR 时不能兼顾敏感度及特异度, 其 AUC 值均小于 0.7, 区分 EGFR 突变状态的能力较差^[3], 见表 6。6 个或 7 个指标组合时 AUC 值均大于 0.8, 7 个指标组合时 AUC 最高能达到 0.845, 在 EGFR 突变预测中优于其余单个或多个指标 ($P<0.001$), 见图 1。

3 讨论

肺癌是世界上癌症死亡的重要原因之一。腺癌是其中最常见的一种病理类型, EGFR 基因状态的确认对于优化肺腺癌患者的治疗十分重要^[4]。然

表 2 临床特征及实验室指标与 EGFR 突变状态的关系

因素	EGFR 突变状态		统计值	P 值
	野生型 (n=103)	突变型 (n=69)		
性别 [例(%)]				
男	80(77.670)	32(46.377)	$\chi^2=17.813$	<0.001
女	23(22.330)	37(53.623)		
年龄 [岁, M(QR)]	62(18.000)	58(16.000)	$Z=-1.800$	0.072
吸烟史 [例(%)]				
无	37(35.922)	44(63.768)	$\chi^2=13.389$	<0.001
大量和少量	66(64.078)	25(36.232)		
TNM 分期 [例(%)]				
III B	37(35.922)	8(11.594)	$\chi^2=12.659$	<0.001
IV	66(64.078)	61(88.406)		
CEA [$\mu\text{g/L}$, M(QR)]	3.940(9.430)	11.720(26.750)	$Z=-3.654$	<0.001
CYFRA21-1 [$\mu\text{g/L}$, M(QR)]	5.100(7.160)	3.490(4.960)	$Z=-2.254$	0.024

注: EGFR 为表皮生长因子受体; CEA 为癌胚抗原

表 3 CT 特征及骨转移情况与 EGFR 突变状态的相关性分析

因素	EGFR 突变状态		统计值	P 值
	野生型 (n = 103)	突变型 (n = 69)		
部位 [例(%)]				
周围型	48(46.602)	44(63.768)	$\chi^2 = 4.592$	0.032
中央型	55(53.398)	25(36.232)		
原发灶毛刺 [例(%)]				
否	21(20.388)	3(4.348)	$\chi^2 = 8.855$	0.003
是	82(79.612)	66(95.652)		
分叶 [例(%)]				
否	23(22.330)	11(15.942)	$\chi^2 = 1.063$	0.302
是	80(77.670)	58(84.058)		
胸膜凹陷征 [例(%)]				
否	44(42.718)	12(17.391)	$\chi^2 = 12.071$	0.001
是	59(57.282)	57(82.609)		
肺内转移 [例(%)]				
否	68(66.019)	26(37.681)	$\chi^2 = 13.389$	<0.001
是	35(33.981)	43(62.319)		
骨转移 [例(%)]				
否	74(71.845)	30(43.478)	$\chi^2 = 13.909$	<0.001
是	29(28.155)	39(56.522)		
肿瘤最大径 [cm, M(QR)]	4.700(3.100)	3.700(1.900)	Z = -2.416	0.016
SUVmax [M(QR)]	4.670(4.130)	4.900(3.700)	Z = -3.807	<0.001

注：EGFR 为表皮生长因子受体；SUVmax 为最大标准摄取值

而，在临床实践中，基因检测在一些中心不可用，或者有时难以获得足够的肿瘤组织进行基因检测，而且小标本存在明显的缺陷，不能反映肿瘤组织全貌易出现假阴性。文献提示，很少有研究报道 PET-CT 氟脱氧葡萄糖摄取和 EGFR 突变状态之间的关联^[5-6]。在 Ko 等^[7]的研究中已经证实 SUVmax > 7.0 (OR = 3.941, 95% CI : 1.691 ~ 9.182, P = 0.01) 是 EGFR 突变阳性的独立预测因子。研究报道更高的氟脱氧葡萄糖摄取 (SUVmax > 9.5) 在亚洲人群中更可能与 EGFR 突变相关^[8]。本研究结果与上述 2 项结果相似。

目前有研究表明血清 CEA 水平与肺腺癌 EGFR 突变密切相关^[9-11]。Yang 等^[12]认为一定范围内，随着血清 CEA 水平升高，EGFR 基因突变率也随之升高，其基本机制可能是突变型 EGFR 的下游分子均有良好的抗凋亡功能。据此推测，具有抗凋亡作用的 CEA 蛋白可能也是 EGFR 的下游分子。本研究结果与上述研究结果是一致的，虽然 CEA 预测 EGFR 突变的敏感度和特异度仅分别为 59.42% 和 71.84%。

Tanaka 等^[13]研究显示，高水平血清 CYFRA21-1 与 NSCLC 患者 EGFR-TKI 治疗较短的无疾病进展生存期 (progression free survival, PFS) 有关。一些研究表明，CYFRA21-1 是 NSCLC 的敏感度

和特异度肿瘤标志物，特别在鳞癌中^[14-15]。在 EGFR 突变阳性患者中，EGFR-TKI 在腺癌中的疗效优于鳞癌患者，低 CYFRA21-1 组 EGFR-TKI 疗效优于高 CYFRA21-1 组；鳞癌患者中 CYFRA21-1 水平较腺癌高^[14-15]。因此，笔者推测 CYFRA21-1 水平与 NSCLC 中鳞癌成分比例呈正相关，且与 EGFR 突变率呈负相关，本研究也证实了这一推论。

NSCLC 患者 CT 特征及远处转移特征与 EGFR 分子状态之间的相关性尚不清楚，只有少数研究探讨了这一问题。在本研究中 IV 期肺癌在 EGFR 突变率上较 III B 期显现出明显优势，而肺腺癌患者出现骨、双肺内、脑转移等较鳞癌更常见。脑转移、双肺内转移及骨转移可能是 EGFR 突变的阳性预测因子，本研究也证实了这一推论。另外，腺癌和鳞癌在 CT 影像学上表现出不同的特征，如腺癌周围型居多，鳞癌中央型居多；腺癌多出现毛刺、分叶等表现，腺泡征也是肺腺癌独特的影像特点，而鳞癌上述表现相对较少，易出现阻塞性肺炎、肺不张和厚壁空洞等表现。故毛刺、胸膜凹陷征、周围型肺癌、分叶可能是 EGFR 突变的阳性预测因子。本研究结果与推论相似，但分叶没有得出阳性结论。

表 4 多因素 logistic 回归分析 EGFR 突变的独立影响因素

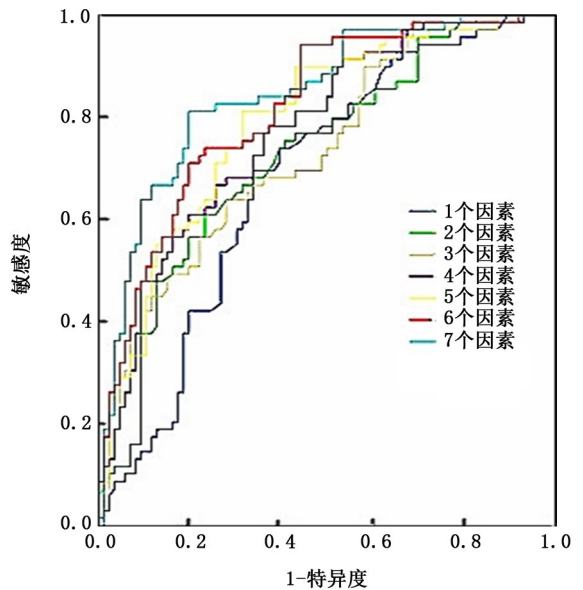
因素	多因素分析		
	HR 值	95% CI	P 值
性别			
男	1.000		
女	4.006	0.883~18.174	0.072
年龄	0.955	0.914~0.999	0.044
吸烟史			
无	1.564		
大量和少量	1.000	0.352~6.942	0.557
TNM 分期			
Ⅲ期	1.000		
Ⅳ期	2.635	0.764~9.084	0.125
CEA(μg/L)			
<8.05	0.998		
≥8.05	1.000	0.991~1.004	0.510
CYFRA21-1(μg/L)			
<2.72	1.000		
≥2.72	0.966	0.936~0.997	0.032
肿瘤最大径(cm)			
<5.05	1.000		
≥5.05	0.82	0.641~1.050	0.116
SUVmax			
<6.005	1.000		
≥6.005	1.303	1.105~1.537	0.002
部位			
周围型	1.000		
中央型	0.366	0.147~0.912	0.031
原发灶空洞			
否	1.000		
是	0.866	0.253~2.965	0.819
原发灶毛刺			
否	1.000		
是	5.925	0.807~43.506	0.080
分叶			
否	0.656		
是	1.000	0.181~2.372	0.520
胸膜凹陷征			
否	1.000		
是	5.037	1.84~13.788	0.002
肺内转移			
否	1.000		
是	1.909	0.761~4.785	0.168
骨转移			
否	1.000		
是	2.518	0.933~6.800	0.068

注: EGFR 为表皮生长因子受体; CEA 为癌胚抗原; SUVmax 为最大标准摄取值

表 6 单个因素及多个因素组合的预测模型对 EGFR 突变状态的预测价值分析

因素	AUC	AUC 的 95% CI	P 值
1 个因素	0.682	0.598~0.766	<0.001
2 个因素	0.728	0.649~0.807	<0.001
3 个因素	0.736	0.659~0.814	<0.001
4 个因素	0.773	0.700~0.846	<0.001
5 个因素	0.793	0.722~0.863	<0.001
6 个因素	0.817	0.751~0.883	<0.001
7 个因素	0.845	0.783~0.907	<0.001

注: EGFR 为表皮生长因子受体; SUVmax 为最大标准摄取值; 1 个因素为 SUVmax; 2 个因素为 SUVmax 和胸膜凹陷征; 3 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征和部位; 4 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位和肿瘤最大径; 5 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径和 CYFRA21-1; 6 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径、CYFRA21-1 和骨转移; 7 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径、CYFRA21-1、骨转移和双肺内转移



注: EGFR 为表皮生长因子受体; SUVmax 为最大标准摄取值; 1 个因素为 SUVmax; 2 个因素为 SUVmax 和胸膜凹陷征; 3 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征和部位; 4 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位和肿瘤最大径; 5 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径和 CYFRA21-1; 6 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径、CYFRA21-1 和是否骨转移; 7 个因素为 SUVmax、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径、CYFRA21-1、是否骨转移和是否双肺内转移

图 1 单因素及多因素组合的预测模型对 EGFR 突变状态预测的敏感度及特异度

表 5 单个因素对 EGFR 突变状态的预测价值分析

因素	AUC	P 值	AUC 的 95% CI	cut off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)
SUVmax	0.671	<0.001	0.591~0.752	6.005	69.57	65.05
肿瘤最大径	0.609	0.016	0.524~0.694	5.050	81.16	44.66
CYFRA21-1	0.602	0.024	0.516~0.687	2.720	46.38	71.84
CEA	0.665	<0.001	0.582~0.748	8.050	59.42	71.84

注: EGFR 为表皮生长因子受体; SUVmax 为最大标准摄取值; CEA 为癌胚抗原

前期研究分析了单个预测因子与 NSCLC EGFR 突变关系, 结果显示单因素对于预测 EGFR 突变状态准确性并不高。因此, 本研究主要特点不仅是分析了单因素在预测 EGFR 突变状态中的价值, 同时联合 2 个或几个预测因子提高 EGFR 预测的特异度, 同时对敏感度影响较小, 并建立了可靠的 EGFR 突变预测临床和成像标准: $SUV_{max} \geq 6.005$, 有胸膜凹陷征, 周围型, 肿瘤最大径 ≤ 5.050 cm, $CYFRA21-1 < 2.72 \mu g/L$, 有骨转移和有双肺内转移, 其 AUC 值达 0.845, 具有较高的 EGFR 突变预测价值。

最近, 一些非亚洲人群的研究建立了选择 NSCLC 患者 EGFR 突变分析的预测模型, 预测变量包括: 不吸烟、女性、晚期和病理类型为腺癌^[16-17]。与该报道相比, 本研究不仅产生类似的临床标准, 而且还提供额外的放射学标准 (SUV_{max} 和肿瘤边缘、肿瘤大小、肿瘤部位、局部及远处转移情况)。虽然本研究的人群是典型的亚洲队列, 与美国和欧洲人群相比, EGFR 突变的流行率相对较高, 但放射学标准在更大程度上受肿瘤组织学性质的影响较大, 而受种族差异的影响较小。因此, 这里提出的预测标准也可用于西方 NSCLC 人群。

总之, 本研究的结果表明, 晚期 NSCLC 尤其是肺腺癌患者的 EGFR 突变状态及 EGFR-TKI 治疗疗效与临床和放射学因素相关, 包括 SUV_{max} 、胸膜凹陷征、部位、肿瘤最大径、 $CYFRA21-1$ 、骨转移和双肺内转移, 这 7 个因素的综合评估可能有助于区分突变状态, 了解 EGFR-TKI 治疗疗效, 特别是在活检采样不足、考虑 EGFR 检测系假阴性或基因检测不可用的情况下。然而, 未来需要一个更大的、多机构的前瞻性研究来进一步验证当前的研究结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 庞敏, 宿超, 张卫华, 等. 负性情绪对晚期非小细胞肺癌患者姑息治疗中生活质量的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(11): 829-832. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2016. 11. 007.

[2] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247. DOI: 10. 1016/j. ejca. 2008. 10. 026.

[3] Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve [J]. Radiology, 1982, 143(1): 29-36. DOI: 10. 1148/radiology. 143. 1.

7063747. Bandos AI, Guo B, Gur D. Estimating the area under ROC curve when the fitted binormal curves demonstrate improper shape [J]. Acad Radiol, 2017, 24(2): 209-219. DOI: 10. 1016/j. acra. 2016. 09. 020.

[4] Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments [J]. Lancet, 2013, 382(9893): 709-719. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)61502-0.

[5] Sharma P, Singh H, Basu S, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the management of lung cancer: an update [J]. South Asian J Cancer, 2013, 2(3): 171-178. DOI: 10. 4103/2278-330X. 114148.

[6] 戴东, 徐文贵, 王琦, 等. 非小细胞肺癌分子靶向 EGFR-TKI 治疗敏感性与治疗耐受性预测筛选的分子显像研究现状及进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(12): 852-856. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2017. 12. 10.

[7] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Value of ^{18}F -FDG uptake on PET/CT and CEA level to predict epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(10): 1889-1897. DOI: 10. 1007/s00259-014-2802-y.

[8] 王峥, 司婧文, 迟明友, 等. 肺腺癌患者的 EGFR 基因突变与 PET/CT 的 ^{18}F -FDG 摄取值的相关性研究 [J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(9): 32-35. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-6894. 2017. 09. 006.

[9] 高原, 宋平平, 刘希斌, 等. 肺腺癌患者血清 CEA 水平与 EGFR-TKIs 疗效相关性分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(9): 601-604. DOI: 10. 16073/j. cnki. cjept. 2016. 09. 011.

[10] 孙宇晶, 刘畅, 龙彦, 等. 非小细胞肺癌患者治疗前血清 CEA 和 $CYFRA21-1$ 水平与 EGFR 突变及 EGFR-TKI 疗效的关系 [J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(6): 407-411. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1009-9158. 2015. 06. 011.

[11] 吕艳玲, 袁冬梅, 宋勇, 等. 肺腺癌患者血清及胸水 CEA 与 EGFR 突变的相关性研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(7): 621-625.

[12] Yang ZM, Ding XP, Pen L, et al. Analysis of CEA expression and EGFR mutation status in non-small cell lung cancers [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(8): 3451-3455.

[13] Tanaka K, Hata A, Kaji R, et al. Cytokeratin 19 fragment predicts the efficacy of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutation [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(7): 892-898. DOI: 10. 1097/JTO. 0b013e31828c3929.

[14] 雷涵, 杨绍雪, 叶柳青. 血清 $CYFRA21-1$ 、SCC 和 FER 在肺鳞癌中的诊断价值 [J]. 全科医学临床与教育, 2017, 15(4): 395-397. DOI: 10. 13558/j. cnki. issn1672-3686. 2017. 04. 010.

[15] 王群慧, 郑华, 胡范彬, 等. 伴有 EGFR 突变的非小细胞肺癌血清 $CYFRA21-1$ 和 CEA 水平与 EGFR-TKIs 的疗效关系 [J]. 中国肺癌杂志, 2016, 19(8): 550-558. DOI: 10. 3779/j. issn. 1009-3419. 2016. 08. 12.

[16] 王沁雪, 曾晓宇, 刘亚南, 等. 第三代表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(1): 51-55. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-436X. 2016. 01. 013.

[17] Mohapatra PR, Punatar S, Prabhaskar K. Nomogram to predict the presence of EGFR activating mutation in lung adenocarcinoma. Eur Respir J, 2012, 39(6): 1550-1551. DOI: 10. 1183/09031936. 00022112.

(收稿日期: 2018-10-08)