• 临床研究 •

# 预测肺腺癌 EGFR 突变的列线图模型的 建立及验证

赵宏跃<sup>1</sup> 苏叶馨<sup>2</sup> 王孟娇<sup>1</sup> 付鹏<sup>1</sup> <sup>1</sup>哈尔滨医科大学附属第一医院核医学科,哈尔滨 150001;<sup>2</sup>哈尔滨医科大学附属第一 医院磁共振室,哈尔滨 150001 通信作者:付鹏, Email; fupeng0451@163.com

目的 基于临床因素及<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数建立预测肺腺癌表皮生长因子受体 【摘要】 (EGFR)突变的列线图模型并验证。方法 回顾性分析 2014 年 1 月至 2019 年 1 月间哈尔滨医科大 学附属第一医院的 114 例肺腺癌 [男 59 例、女 55 例,年龄(60.0±10.8)岁]患者的临床资料 [吸烟状 态、肿瘤位置、临床分期及癌胚抗原(CEA)水平]、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数[SUV<sub>max</sub>、肿瘤代谢体积 (MTV)及病灶糖酵解总量(TLG)]及 EGFR 突变检测结果。将患者分为训练组(80 例)及验证组(34 例)。 在训练组中,采用单因素分析(两独立样本 t 检验、Wilcoxon 秩和检验、X<sup>2</sup> 检验或 Fisher 确切概率法) 选取 EGFR 突变组与野生组间差异有统计学意义的变量。计算方差膨胀系数(VIF)删除存在共线性 的变量后,基于赤池信息准则(AIC)构建最优 logistic 模型的列线图模型。在训练组及验证组中采用 一致性指数(C-index)、灵敏度、特异性、准确性、校准度及决策曲线分析(DCA)等评估模型效果。结 **果** 114 例患者中, EGFR 突变型 56 例、EGFR 野生型 58 例。在训练队列中, EGFR 突变组与野生组 间性别(男/女:14/26 与 25/15; X<sup>2</sup> = 6.05, P = 0.014)、吸烟状态(有/无吸烟史:4/36 与 22/18; X<sup>2</sup> = 18.46, P<0.001)及SUV<sub>max</sub>[5.72(3.90, 8.32)与8.09(4.56, 12.55); W=1045.50, P=0.018]的差异有 统计学意义;余指标差异均无统计学意义(*t*=-0.54, X<sup>2</sup> 值;0.20 和 0.20, W 值;921.50 和 983.00, 均 P> 0.05)。性别、吸烟状态和 SUV<sub>max</sub>的 VIF 均小于 10,同时由 3 种因素构成的列线图模型具有最小 AIC (90.06)。模型在训练组中 C-index 值为 0.798(95% CI:0.699~0.897)、灵敏度为 85.0%(34/40)、特 异性为 70.0%(28/40)、准确性为 77.5%(62/80)。在验证组中 C-index 值为 0.854(95% CI:0.725~ 0.984) 、灵敏度为 13/16、特异性为 14/18、准确性为 79.4% (27/34)。模型具有良好的校准度, DCA 示模型在较大的阈值范围内(训练组:0~0.59,验证组:0~0.65)能使患者临床获益。结论 基于性 别、吸烟状态及 SUV<sub>ma</sub>的列线图模型能够协助临床便捷预测肺腺癌 EGFR 突变状态。

【关键词】 肺肿瘤;腺癌;基因, erbB-1;突变;列线图;预测

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210317-00074

### Establishment and validation of a nomogram model for predicting EGFR mutations in lung adenocarcinoma

Zhao Hongyue<sup>1</sup>, Su Yexin<sup>2</sup>, Wang Mengjiao<sup>1</sup>, Fu Peng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; <sup>2</sup>Department of MRI, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China Corresponding author: Fu Peng, Email: fupeng0451@163.com

**[Abstract] Objective** To construct and validate a nomogram model based on clinical factors and PET/CT metabolic parameters of <sup>18</sup>F-FDG for predicting epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in lung adenocarcinoma. **Methods** From January 2014 to January 2019, 114 patients (59 males, 55 females, age ( $60.0\pm10.8$ ) years) with lung adenocarcinoma in the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University were retrospectively enrolled. Clinical data (smoking status, tumor location, clinical stage and carcinoembryonic antigen (CEA) level), <sup>18</sup>F-FDG PET/CT metabolic parameters (SUV<sub>max</sub>, metabolic tumor volume (MTV) and total lesion glycolysis (TLG)) and EGFR mutation status were analyzed. Patients were divided into training group (80 cases) and validation group (34 cases). In the training group, univariate analyses (independent-sample *t* test, Wilcoxon rank sum test,  $X^2$  test or Fisher's exact probability method) were used for categorical variables. Variables that showed significant differences between EGFR mutation group and wild type group were selected. Variance inflation factors (VIF) were calculated and the collinearity variables were deleted, and a nomogram model of optimal logistic model was constructed based on Akaike information criterion (AIC). The effect of the model was evaluated by the concordance index (C-in-

dex), sensitivity, specificity, accuracy, calibration and decision curve analysis (DCA) in the training group and the validation group. **Results** Among 114 patients, 56 were with EGFR mutations and 58 were with EGFR wild type. In the training group, there were significant differences in gender (male/female: 14/ 26 vs 25/15;  $\chi^2 = 6.05$ , P = 0.014), smoking status (with/without smoking history: 4/36 vs 22/18;  $\chi^2 = 18.46$ , P < 0.001) and SUV<sub>max</sub>(5.72(3.90,8.32) vs 8.09(4.56,12.55); W = 1.045.50, P = 0.018) between EGFR mutation group and wild type group. However, there were no significant differences in other factors (t = -0.54,  $\chi^2$  values: 0.20 and 0.20, W values: 921.50 and 983.00, all P > 0.05). The VIF of gender, smoking status and SUV<sub>max</sub> were all less than 10, and the nomogram model with three factors showed the minimum AIC (90.06). In the training group, C-index value of the model was 0.798 (95% *CI*: 0.699–0.897), with the sensitivity of 85.0%(34/40), the specificity of 70.0%(28/40) and the accuracy of 77.5%(62/80). In the validation group, C-index value was 0.854(95% *CI*: 0.725–0.984), with the sensitivity of 13/16, the specificity of 14/18, and the accuracy of 79.4%(27/34). The calibration curve and the goodness of fit test showed good calibration, and DCA showed that the model could benefit patients clinically within a large risk threshold range (training group: 0–0.59, validation group: 0–0.65). **Conclusion** The nomogram model based on gender, smoking status and SUV<sub>max</sub> can be used to easily predict EGFR mutation status in lung adenocarcinoma.

[Key words] Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Genes, erbB-1; Mutation; Nomograms; Forecasting DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210317-00074

肺癌是全球发病率及死亡率最高的恶性肿 瘤<sup>[1]</sup>,肺腺癌占肺癌的40%,是最常见的肺癌病理 类型<sup>[2]</sup>。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种广泛分布于上皮细胞细胞 膜上的单链跨膜糖蛋白,其过表达或突变与肺癌的 发生、分化和耐药密切相关<sup>[3]</sup>。肺癌细胞发生 EGFR 突变时,EGFR-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)能与 EGFR 细胞内酪氨酸激酶域结 合,占据 ATP 的结合位置,抑制下游信号传递,达到 靶向治疗肺癌的目的<sup>[4]</sup>。而对于 EGFR 野生型肺 癌,以顺铂为基础的化学疗法效果更佳<sup>[5]</sup>。因此, EGFR 突变状态是决定患者是否应用 TKI 靶向治疗 的重要依据。目前,基于组织或液体活组织检查 (简称活检)的 EGFR 突变检测具有一定的局限 性<sup>[67]</sup>,这给肺癌患者个体化精准治疗提出了挑战。

近年报道指出,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的半定量代谢 参数及影像组学特征能够反映 EGFR 突变型与野生 型肺癌细胞中存在的代谢差异<sup>[8-12]</sup>。然而,影像组 学研究涉及复杂的技术流程,其标准化是影像组学 研究面临的重要挑战之一<sup>[11-12]</sup>。相比影像组学特 征而言,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 代谢参数更易获得。本研 究旨在使用半定量代谢参数联合临床因素建立易于 使用的预测 EGFR 突变的列线图模型。

# 资料与方法

1.研究对象及分组。回顾性分析 2014 年 1 月 至 2019 年 1 月间在哈尔滨医科大学附属第一医院 接受诊治的肺癌患者。纳入标准:(1)抗肿瘤治疗 前接受<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像、EGFR 18~21 号外显 子基因突变检测及肿瘤标志物检测;(2)病理确诊 为肺腺癌;(3)病灶<sup>18</sup>F-FDG 摄取高于肺本底。排除 标准:(1)<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像与 EGFR 基因检测时间间隔超过 4 周;(2)有其他恶性肿瘤病史;(3)临床资料缺失。

共纳入 114 例患者, 男 59 例、女 55 例, 年龄 (60.0±10.8)岁。统计患者吸烟状态(有/无吸烟 史)、肿瘤位置(左肺上叶及下叶, 右肺上叶、中叶及下 叶)、临床分期及癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)水平等临床资料。将 114 例患者按 7:3 的比 例划分(采用 R 软件包"caret")为训练组(80 例)及 验证组(34 例)。本研究经伦理委员会批准[伦理审 查编号:2021JS03(2020146)];研究遵循《赫尔辛基 宣言》的原则。

2.图像采集及代谢参数测量。患者显像前禁食 6~8 h,静脉血糖控制在 8.0 mmol/L 以下。按体质 量于患者手背静脉或肘静脉注射 3.7~7.4 MBg/kg <sup>18</sup>F-FDG(日本住友重工株式会社医疗回旋加速器 HM-12 生产,放化纯>95%)。患者于安静、避光条件 下静息(60±5) min 排尿后,采用配备 16 层 CT 的 Gemini GXL PET/CT 仪(荷兰 Philips 公司)行图像采 集。先行低剂量 CT(管电流 50 mA,管电压 120 kV, 层厚 5.0 mm) 扫描进行衰减校正, 随后行 PET 扫描 (每个床位1.5 min, 6~7个床位)。根据机构标准临 床协议扫描范围从头部至大腿中部。经过自动随机 校正和自动散射校正后,采用响应线算法对图像进 行重建。将患者图像导入 LIFEx 软件,半自动勾画 ROI,计算原发病灶 SUV<sub>max</sub>、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)

3. EGFR 突变检测。所有患者肿瘤组织样本通 过手术或穿刺获得。将组织样本用质量分数 10% 的中性甲醛溶液固定后用石蜡包埋,将包埋组织切 成 5 μm 切片,取 3~8 片提取 DNA。随后采用扩增 阻滞突变系统 PCR 法检测 EGFR 18~21 号外显子 基因突变。PCR 分析均在 StratageneM×3000P 实时 PCR 系统(美国安捷伦科技公司)上进行。试剂盒 由厦门艾德生物医药科技公司提供。

4.列线图模型的建立及评价。在训练组中,针 对患者的临床资料(性别、年龄、吸烟状态、肿瘤位 置、临床分期及 CEA 水平)及代谢参数(SUV<sub>max</sub>、 MTV、TLG),筛选在 EGFR 突变组与野生组间差异 有统计学意义的变量。得到差异变量后,计算方差 膨胀系数(variance inflation factors, VIF)剔除存在 共线性的变量。利用赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)构建最优 logistic 模型的列线图模 型。在训练组中计算一致性指数(concordance index, C-index)值、灵敏度、特异性及准确性,评估模型预 测效果;绘制校正曲线并进行 Hosmer-Lemeshow 拟 合优度检验,评价模型校准度。在验证组中,对模型 效果进行内部验证。使用决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)评价模型在不同风险阈值下的 净获益。

5.统计学处理。所有统计分析均在 R 语言软件 (3.6.3 版)进行。采用 R 软件包"caret"随机拆分训 练组及验证组。在临床资料及代谢参数中,对定量 资料进行正态性检验,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合 正态分布的定量资料以  $M(Q_1,Q_3)$  表示,组间比较 采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量以频数和(或) 百分比表示,组间比较采用 $X^2$  检验或 Fisher 确切概 率法。P<0.05 为差异有统计学意义。

# 结 果

1.一般资料。114 例患者中,EGFR 突变组 56 例、 EGFR 野生组 58 例。训练组及验证组患者临床资 料及代谢参数情况见表 1,2。

2.列线图模型的建立。在训练组中,女性 EGFR 突变率高于男性( $\chi^2 = 6.05$ , P = 0.014);无吸烟史的 患者 EGFR 突变率高于有吸烟史者( $\chi^2 = 18.46$ , P < 0.001); EGFR 突变组患者 SUV<sub>max</sub>低于 EGFR 野生 组患者(W = 1.045.50, P = 0.018)。而 2 组间年龄(t = -0.54, P = 0.593)、肿瘤位置( $\chi^2 = 0.20$ , P = 0.653)、临床分期(P = 0.878)、CEA 水平( $\chi^2 = 0.20$ , P = 0.653)、MTV(W = 921.50, P = 0.244)及 TLG(W = 983.00, P = 0.079)等因素差异均无统计学意义。性 别(VIF = 1.136)、吸烟状态(VIF = 1.187)及 SUV<sub>max</sub>(VIF = 1.048)的 VIF 均低于 10,表明三者不存在共 线性,将三者纳入 logistic 模型,基于 AIC 筛选最优 模型。根据逐步回归结果,由性别、吸烟状态和 SUV<sub>max</sub>构成的 logistic 模型具有最小 AIC(90.06)。 由上述变量构建的列线图模型见图 1。

3.模型的评价与内部验证。在训练组中,模型 预测效果良好,C-index 值为 0.798(95% *CI*:0.699~ 0.897),灵敏度为 85.0%(34/40),特异性为 70.0% (28/40),准确性为 77.5%(62/80);校正曲线见图 2A,模型校准度较佳(X<sup>2</sup>=0.07,P=0.964)。在验证 组中,对模型进行内部验证,C-index 值为 0.854 (95% *CI*:0.725~0.984),灵敏度为 13/16,特异性为 14/18,准确性为 79.4%(27/34);校正曲线如图 2B, 模型校准度良好(X<sup>2</sup>=9.82,P=0.876)。使用列线图

组别	例数	年龄 (岁; <i>ī</i> ±s)	性别[例(%)]		吸烟状态[例(%)]		临床分期[例(%)]				
			男	女	有吸烟史	无吸烟史	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	I N期	
突变组	40	60.9±9.5	14(35.00%)	26(65.00%)	4(10.00%)	36(90.00%)	15(37.50%)	2(5.00%)	8(20.00	9%) 15(37.50%)	
野生组	40	59.7±11.2	25(62.50%)	15(37.50%)	22(55.00%)	18(45.00%)	13(32.50%)	4(10.00%)	7(17.50	%) 16(40.00%)	
检验值		-0.54ª	6.05 <sup>b</sup>		18.46 <sup>b</sup>		-				
<i>P</i> 值		0.593	0.014		< 0.001		0.878				
组别	例数	肿瘤位于	置[例(%)]	CEA	水平[ng/L;例(%)]		CLUM		-		
		左肺上叶 及下叶	右肺上叶 中叶及下1	` + ≥5	000 <	<5 000	$\left[M(Q_1,Q_3)\right]$	$\operatorname{MTV}_{[\operatorname{ml};M(Q_1$	,Q <sub>3</sub> )]	TLG [g; $M(Q_1,Q_3)$ ]	
突变组	40	17(42.50%)	23(57.50%	6) 23(57.	50%) 17(	42.50%) 5	5.72(3.90,8.32)	4.23(1.82	,9.07)	12.86(5.22,46.88)	
野生组	40	19(47.50%)	21(52.50%	6) 21(52.	50%) 19(	47.50%) 8	3.09(4.56,12.55)	5.73(2.69	,16.47)	25.72(12.26,88.68	
检验值		$0.20^{\mathrm{b}}$			0.20 <sup>b</sup>		1 045.50	921.50		983.00	
<i>P</i> 值			0.653		0.653		0.018	0.244		0.079	

表1 训练组80例肺腺癌患者EGFR 突变组和野生组临床资料及代谢	参数比较
-----------------------------------	------

注:  ${}^{a}t$ 值,  ${}^{b}X^{2}$ 值, 余为 W值, -为 Fisher 确切概率法, 仅有 P值; CEA 为癌胚抗原, EGFR 为表皮生长因子受体, MTV 为肿瘤代谢体积, TLG 为病灶糖酵解总量

组别	例数	年龄	性别[例(%)]		吸烟状态[例(%)]		临床分期[例(%)]				
		(岁;x±s)	男	女	有吸烟史	无吸烟史	I 期	Ⅲ期	Ⅲ期	I N期	
突变组	16	59.9±14.4	7(43.75%)	9(56.25%)	1(6.25%)	15(93.75%)	3(18.75%)	2(12.50%)	3(18.75	5%) 8(50.00%)	
野生组	18	$62.2 \pm 10.8$	13(72.22%)	5(27.78%)	11(61.11%)	7(38.89%)	5(27.78%)	2(11.11%)	6(33.33	3%) 5(27.78%)	
检验值		0.52 <sup>a</sup>	2.8	34 <sup>b</sup>	11.16 <sup>b</sup>			_			
<i>P</i> 值		0.607	0.0	)92	0.001		0.628				
	例数	肿瘤位置	置[例(%)]	CEA	水平[ng/L;例	〕(%)]	$SUV_{max}$ $[M(Q_1,Q_3)]$	MT	7	TLC	
基因		左肺上叶 及下叶	右肺上叶 中叶及下叩	`≥5	000 <	<5 000		[ m]; M(Q)	v 1,Q3)]	$\left[ g; M(Q_1, Q_3) \right]$	
突变组	16	7(43.75%)	9(56.25%	6) 10(62.	50%) 6(	37.50%) 6	5.73(4.24,9.74)	7.68(1.28,	,16.08)	31.90(3.00,92.29)	
野生组	18	6(33.33%)	12(66.67%	6) 8(44.	44%) 10(	55.56%) 6	5.91(4.61,12.11)	3.64(2.34,	,17.65)	16.38(4.79,155.92)	
检验值		0.39 <sup>b</sup>			1.11 <sup>b</sup>		168.00	145.0	00	152.00	
<i>P</i> 值		0.533			0.292		0.422	0.9	986	0.798	

表 2 验证组 34 例肺腺癌患者 EGFR 突变组和野生组临床资料及代谢参数比较

注: "t 值, " $\chi^2$  值, 余为 W 值, -为 Fisher 确切概率法, 仅有 P 值; CEA 为癌胚抗原, EGFR 为表皮生长因子受体, MTV 为肿瘤代谢体积, TLG 为病灶糖酵解总量



**图 1** 预测训练组 80 例肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突 变的列线图模型

模型预测肺腺癌患者 EGFR 突变风险的示例见图 3。DCA 曲线(图 4)分析结果示,在训练组中,模型 在风险阈值为 0~0.59 时能为患者带来临床获益; 而在验证组中,同样在较大风险阈值范围(0~0.65) 具有较高的净获益,两者较吻合。

## 讨 论

评估 EGFR 突变状态有助于肺腺癌患者治疗方 案的制定及 EGFR-TKI 靶向治疗效果的预测<sup>[13]</sup>。 然而在临床实际操作中,患者病情较重或拒绝有创 检查、病灶大小及位置、液体活检时 DNA 含量不足 等会限制对 EGFR 突变状态的评估<sup>[6-7]</sup>。如何便捷 预测 EGFR 突变是目前临床肺腺癌患者管理中的重 要问题。

影像组学技术与人工智能技术的迅速发展使得 从宏观图像捕捉肿瘤微观基因信息成为可能。1 项 对 115 例非小细胞肺癌患者<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像 进行回顾性分析的报道指出,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像 组学特征能够用来预测 EGFR 突变<sup>[11]</sup>。研究提取 患者的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像的影像组学特征,采用 最小绝对值收缩和选择算子法回归进行特征筛选 后,使用提升算法构建模型预测 EGFR 突变,得到 ROC AUC 为 0.805<sup>[11]</sup>。近期研究进一步证实了基 于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的影像组学特征在预测 EGFR 中 的效果(AUC:0.833~0.870)<sup>[12,14-15]</sup>。尽管基于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 影像组学特征建立的机器学习模型在 预测肺癌 EGFR 突变中展现了良好的前景,但影像 组学程序的复杂性使得特征参数不易获取。同时, 在无法获得各种机器学习模型核心算法及参数时. 既往研究中的模型难以实现在临床患者管理中的应 用。本研究拟通过联合性别、吸烟状态及 SUV ""等 参数构建便捷精准的列线图模型,从而更好地协助 临床决策。不同于机器学习模型,列线图模型能够 将 logistic 模型中变量的风险比量化为具体分值,将 复杂的回归方程转化为简单且可视化的图像,结果 也更具可读性。这使其在癌症研究领域及临床实践 中得到了更加广泛的关注及应用。

本研究构建的列线图模型示,SUV<sub>max</sub>的降低将 导致 EGFR 突变风险的增加(SUV<sub>max</sub>降低1个单位, EGFR 突变风险评分约增加5分),与既往报道的较 低 SUV<sub>max</sub>能够预测肺腺癌 EGFR 突变一致<sup>[9-10,16]</sup>。 这是由于 EGFR 突变的肺腺癌细胞中,控制葡萄糖 转运蛋白1(glucose transporter type 1, Glut1)表达的 相关基因下调,Glut1表达下降,导致存在 EGFR 突 变的腺癌细胞的糖代谢处于较低水平<sup>[10]</sup>。但也 有研究认为,较低的SUV<sub>max</sub>预测肺腺癌EGFR 突变







**图 3** 预测验证组肺腺癌患者(女,74岁)表皮生长因子受体 (EGFR)突变风险的列线图模型。该患者无吸烟史,病灶 SUV<sub>max</sub> 4.0,列线图模型预测其 EGFR 突变风险约为 81%;EGFR 基 因突变检测结果为阳性,预测结果与检测结果一致



**图 4** 列线图模型在训练组及验证组肺腺癌患者中的决策曲 线分析(DCA)结果。纵坐标为净获益,横坐标为阈值概率,患 者存在 EGFR 突变的风险概率记为 *P<sub>i</sub>*,当列线图模型预测的 突变风险达到 *P<sub>i</sub>*时,则界定存在 EGFR 突变,应积极采取酪氨 酸激酶抑制剂(TKI)治疗

的价值有限<sup>[17]</sup>。还有部分研究显示 EGFR 突变的 肺腺癌病灶 SUV<sub>max</sub>高于 EGFR 野生型病灶<sup>[18-19]</sup>。 结论不同的原因可能是,SUV<sub>max</sub>的影响因素较多,或 者存在其他影响糖代谢的基因突变<sup>[16]</sup>。本研究未 发现代谢参数 MTV 和 TLG 在 EGFR 突变组及野生组 间的差异有统计学意义。本研究临床因素中,性别及 吸烟状态能为预测 EGFR 突变的存在提供帮助,因而 纳入列线图模型中。这符合流行病学的统计结果,即 无吸烟史的女性患者更易发生 EGFR 突变<sup>[20]</sup>。

本研究结果显示,模型在验证组中具有良好的 预测效果及校准度,内部验证集结果证实模型具有 较好的性能。DCA曲线显示,列线图模型在较大的 阈值范围内均能为患者带来临床获益。但验证组样 本量较小,导致在计算不同风险阈值下净收益时出 现的假阳性及假阴性数量波动较大,故模型 DCA曲 线不够平滑,特别是在风险阈值高于 0.6 后波动较 为明显。但实际上,EGFR 突变风险高于 60%时,多 会采取积极的 TKI 靶向治疗。而本研究构建的列线 图模型的价值在于,在 EGFR 突变风险较低的情况 下,协助临床衡量风险与获益;研究结果也显示,建 立的模型可为临床提供一种便捷预测肺腺癌 EGFR 突变的方式。

本研究存在一些局限性。(1)模型基于单中心 样本建立,仅进行了内部验证,其外部适用性还需进 一步评估。(2)探究的临床因素及代谢参数有限, 有报道中指出,甲状腺转录因子 1、Napsin A、细胞增 殖核抗原 Ki-67 评分等免疫组织化学指标,以及 SUV 峰值、SUV<sub>mean</sub>、归一化到肺动脉血的 SUV<sub>max</sub>等 代谢参数也具有预测 EGFR 突变的价值<sup>[16]</sup>。(3)大 部分患者仅行 EGFR 基因突变检测,难以排除大鼠 肉瘤病毒癌基因同源物(Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog, KRAS)突变及间变淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合突变对肿瘤糖 代谢的影响<sup>[17,21]</sup>。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵宏跃、苏叶馨:研究实施、论文撰写、统计分析;王 孟娇:统计分析;付鹏:研究指导、论文修改、经费支持

#### 参考文献

[1] Wang L, Li X, Ren Y, et al. Cancer-associated fibroblasts contrib-

ute to cisplatin resistance by modulating ANXA3 in lung cancer cells[J]. Cancer Sci, 2019, 110(5): 1609-1620. DOI:10.1111/cas.13998.

- [2] Bousquet Mur E, Bernardo S, Papon L, et al. Notch inhibition overcomes resistance to tyrosine kinase inhibitors in EGFR-driven lung adenocarcinoma[J]. J Clin Invest, 2020, 130 (2): 612-624. DOI:10.1172/JCI126896.
- [3] Dong H, Yin H, Zhao C, et al. Design, Synthesis and biological evaluation of novel osimertinib-based HDAC and EGFR dual inhibitors[J]. Molecules, 2019, 24(13): 2407. DOI:10.3390/molecules24132407.
- [4] Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of non-smallcell lung cancer: recent developments [J]. Lancet, 2013, 382 (9893): 709-719. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61502-0.
- [5] Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced nonsmall-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70604-1.
- [6] Lv Z, Fan J, Xu J, et al. Value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in patients with nonsmall cell lung cancer: a retrospective analysis of 849 Chinese patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 735-750. DOI:10.1007/s00259-017-3885-z.
- [7] Soria-Comes T, Palomar-Abril V, Ureste MM, et al. Real-world data of the correlation between EGFR determination by liquid biopsy in non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) and the EGFR profile in tumor biopsy[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(2): 845-851. DOI:10.1007/s12253-019-00628-x.
- [8] De Rosa V, Iommelli F, Monti M, et al. Reversal of Warburg effect and reactivation of oxidative phosphorylation by differential inhibition of EGFR signaling pathways in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(22): 5110-5120. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-0375.
- [9] 肖杰,胡冰心,张洁,等.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 半定量参数与肺腺癌 患者 EGFR 突变状态的相关性研究[J].复旦学报(医学版), 2020,47(2):220-225.DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2020.02. 013.

Xiao J, Hu BX, Zhang J, et al. Correlation study of semi-quantitative parameters of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT and EGFR mutation status in patients with lung adenocarcinoma [J]. Fudan Univ J Med Sci, 2020, 47(2): 220-225. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2020.02. 013.

- [10] Chen L, Zhou Y, Tang X, et al. EGFR mutation decreases FDG uptake in non-small cell lung cancer via the NOX4/ROS/GLUT1 axis[J]. Int J Oncol, 2019, 54(1): 370-380. DOI:10.3892/ijo. 2018.4626.
- [11] Li X, Yin G, Zhang Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on <sup>18</sup>F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status

in NSCLC[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1062. DOI:10.3389/fonc. 2019.01062.

- [12] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy <sup>18</sup>F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(5): 1137-1146. DOI:10.1007/s00259-019-04592-1.
- [13] Zhou X, Cai L, Liu J, et al. Analyzing EGFR mutations and their association with clinicopathological characteristics and prognosis of patients with lung adenocarcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 16(1): 362-370. DOI:10.3892/ol.2018.8681.
- [14] Jiang M, Zhang Y, Xu J, et al. Assessing EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer with imaging features from PET/CT[J]. Nucl Med Commun, 2019, 40(8): 842-849. DOI: 10.1097/MNM.00000000001043.
- [15] Nair J, Saeed UA, McDougall CC, et al. Radiogenomic models using machine learning techniques to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer [J]. Can Assoc Radiol J, 2021, 72(1): 109-119. DOI:10.1177/0846537119899526.
- [16] 郭虹霞,任筱璐,张俊萍.<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 对肺腺癌患者 EGFR 突变的预测价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(8):475-479.DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017.
  Guo HX, Ren XL, Zhang JP. Predictive value of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma[J].
  Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(8):475-479.DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200113-00017.
- [17] Lee SM, Bae SK, Jung SJ, et al. 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[J]. Clin Nucl Med, 2015, 40(12): 950-958. DOI:10.1097/RLU.000000000000975.
- [18] Ko KH, Hsu HH, Huang TW, et al. Value of <sup>18</sup>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.
- [19] Kanmaz ZD, Aras G, Tuncay E, et al. Contribution of <sup>18</sup>Fluorodeoxyglucose positron emission tomography uptake and TTF-1 expression in the evaluation of the EGFR mutation in patients with lung adenocarcinoma [J]. Cancer Biomark, 2016, 16(3): 489-498. DOI:10.3233/CBM-160588.
- [20] Sasaki H, Shitara M, Yokota K, et al. Braf and erbB2 mutations correlate with smoking status in lung cancer patients[J]. Exp Ther Med, 2012, 3(5): 771-775. DOI:10.3892/etm.2012.500.
- [21] Suárez-Piñera M, Belda-Sanchis J, Taus A, et al. FDG PET-CT SUV<sub>max</sub> and IASLC/ATS/ERS histologic classification: a new profile of lung adenocarcinoma with prognostic value [J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 8(2): 100-109.

(收稿日期:2021-03-17)

· 582 ·