



血清肿瘤标志物与非小细胞肺癌中表皮生长因子受体基因突变的相关性研究

计海芬, 罗锐, 陈彧

引用本文:

计海芬,罗锐,陈. 血清肿瘤标志物与非小细胞肺癌中表皮生长因子受体基因突变的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(6): 806–810.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.026>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肺癌病人EGFR基因突变与相关病理和临床特征分析

Analysis of the relationship between EGFR gene mutation, and related pathological and clinical features in lung cancer patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 26–30,34 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.007>

肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与组织病理学的相关性研究

Study on the correlation between the epidermal growth factor receptor gene mutation and histopathological characteristics in lung adenocarcinoma

蚌埠医学院学报. 2020, 45(12): 1642–1645 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.12.013>

人附睾分泌蛋白4、糖链多肽抗原125联合超声对绝经后子宫内膜癌的诊断价值

Prediction and diagnosis of postmenopausal endometrial cancer by the combination of human epididymal secretory protein 4, carbohydrate antigen 125 and ultrasound

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1348–1351 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.009>

基于倾向评分匹配法评估五种血清肿瘤标志物在肺癌辅助诊断中的应用价值

Value of five serum tumor markers in the diagnosis of lung cancer: A study based on propensity score-matched method

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1270–1272,1276 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.034>

HE4、CA125联合D-二聚体检测对卵巢癌的诊断价值

Diagnostic value of the detection of HE4, CA125 combined with D-dimer in ovarian cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(4): 523–526 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.04.027>

血清肿瘤标志物与非小细胞肺癌中表皮生长因子受体基因突变的相关性研究

计海芬¹, 罗锐², 陈彧³

[摘要]目的:采用 logistic 回归和受试者特征曲线(ROC)方法评价血清肿瘤标志物与非小细胞肺癌(NSCLC)中表皮生长因子受体(EGFR)基因突变的相关性。**方法:**收集肺腺癌住院病人 128 例,记录病人是否存在吸烟史,并收集病人初诊时静脉血 5 mL,分离血清 3 mL,检测病人血清肿瘤标志物。按照 EGFR 基因检测结果分为 EGFR 基因突变组和 EGFR 基因非突变组,比较 2 组病人的一般临床特征,基于 logistic 回归模型,绘制 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC)评价各指标及联合诊断的价值。**结果:**EGFR 的突变与病人的性别、吸烟史、血清鳞状细胞癌抗原(SCC)以及血清糖类抗原(CA125)水平相关($P < 0.05 \sim P < 0.01$),NSCLC 病人中女性发生突变频率高于男性($P < 0.01$),有吸烟史病人 EGFR 的突变频率低于无吸烟史病人($P < 0.01$),血清 SCC 水平阴性病人 EGFR 的突变频率高于血清 SCC 水平阳性($P < 0.01$),血清 CA125 阴性 EGFR 的突变频率高于 CA125 阳性病人($P < 0.05$)。在血清肿瘤标志物中对 EGFR 基因突变诊断价值具有统计学意义的是性别、CA125、SCC 以及病人的吸烟史($P < 0.05$),指标联合诊断中,性别+SCC、性别+CA125+SCC、性别+SCC+吸烟史、CA125+SCC+吸烟史、性别+CA125+SCC+吸烟史五者的 AUC 均 > 0.75 ($P < 0.05$),具有较高的诊断价值。**结论:**血清肿瘤标志物中 SCC 和 CA125 与 NSCLC 中发生 EGFR 突变存在着较好的相关性,与其他临床资料(性别、吸烟史)相结合增强了 EGFR 的预测鉴别能力,值得临床进一步推广应用。

[关键词] 非小细胞肺癌;表皮生长因子受体基因突变;logistic 回归;受试者特征曲线

[中图分类号] R 734.2

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.06.026

Relationship between serum tumor markers and EGFR gene mutation in NSCLC based on logistic regression and ROC curve analysis

Ji Hai-fen¹, Luo Rui², Chen Yu³

(1. Department of Laboratory, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei Anhui 230031; 2. Department of Laboratory, Hefei First People's Hospital, Hefei Anhui 230001; 3. Department of Critical Care, 903RD Hospital of PLA, Hangzhou Zhejiang 310013, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the correlation between serum tumor markers and epidermal growth factor receptor(EGFR) gene mutation in non-small cell lung(NSCLC) cancer by logistic regression and receiver operating characteristic(ROC) curve. **Methods:** A total of 128 hospitalized patients with lung adenocarcinoma were collected and 5 mL of venous blood was collected at the initial diagnosis, 3 mL serum was separated, and serum tumor markers were detected. According to the results of EGFR gene detection, they were divided into EGFR gene mutation group and EGFR gene non-mutation group. The general clinical characteristics of two groups of patients with NSCLC were compared. The ROC curve was drawn based on logistic regression model, and the area under the curve(AUC) was calculated to evaluate the value of each index and the combined diagnosis. **Results:** EGFR mutation was associated with gender, smoking history, SCC and CA125 ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The mutation frequency of EGFR in female patients with NSCLC was higher than that in male ($P < 0.01$). The mutation frequency of EGFR in patients with smoking history was lower than that in patients without

[收稿日期] 2021-04-10 [修回日期] 2022-02-22

[作者单位] 1. 中国科学院合肥肿瘤医院 检验科, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽省合肥市第一人民医院 检验科, 230001; 3. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇三医院 重症医学科, 浙江 杭州 310013

[作者简介] 计海芬(1984-),女,主管技师。

[通信作者] 陈彧,副主任医师。E-mail:7978479@qq.com

[6] 宫峰,马胜银.慢性肾功能衰竭行腹膜透析病人医院感染因素分析[J].蚌埠医学院学报,2021,46(12):1737.

[7] 尚红,陈文祥,潘柏申,等.建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J].中国卫生标准管理,2013,4(1):17.

[8] 付蓉,江汇涓.常见贫血临床诊断流程[J].中国实用内科杂志,2015,35(8):691.

[9] BENNETT L. Patient independence in chronic kidney disease and anaemia; implications of the 2012 KDIGO guideline[J]. J Renal

Care,2013,39(2):108.

[10] 李沫,屈平华,王丽娜,等.红细胞分布宽度与脓毒症患者预后相关性研究[J].检验医学与临床,2016,13(12):1606.

[11] VASHISTHA T, STREJA E, MOLNAR MZ, et al. Red cell distribution width and mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis,2016,68(1):110.

(本文编辑 刘璐)

smoking history ($P < 0.01$). The mutation frequency of EGFR in patients with negative serum SCC was higher than that in patients with positive serum SCC ($P < 0.01$). The mutation frequency of EGFR in patients with negative serum CA125 was higher than that in patients with positive CA125 ($P < 0.05$). Among the serum tumor markers, gender, CA125, SCC and smoking history had higher diagnostic value with EGFR gene mutation ($P < 0.05$). At the same time, the combined diagnosis of these indicators, such as gender + SCC, gender + CA125 + SCC, gender + SCC + smoking history, CA125 + SCC + smoking history, gender + CA125 + SCC + smoking history, which all had AUC value more than 0.75 ($P < 0.05$), had high diagnostic value. **Conclusions:** There is a good correlation between SCC and CA125 in serum tumor markers and EGFR mutation in NSCLC. The combination of SCC and CA125 with other clinical data (gender, smoking history) can enhance the predictive discrimination of EGFR, which is worthy of further clinical application.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor mutation; logistic regression; receiver operating characteristic curve

肺癌是世界范围内最常见、致死人数最多的恶性肿瘤之一,其发病率及增长速度高居各恶性肿瘤之首,晚期肺癌的 5 年存活率不超过 15%。全球肺癌病例总数的三分之一在中国^[1]。在过去的几十年里,科学家们一直致力于开发新的药物和治疗方法^[2-4]。对于非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)病人,治疗方式已经从传统的化疗和/或放疗发展到个体化治疗,特别是靶向治疗的应用。近年来,以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶标的分子靶向治疗受到国内外肿瘤界的普遍关注^[5-7]。大量的回顾性研究表明,酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)一线治疗 EGFR 突变阳性的晚期 NSCLC 显示出明显优势,且可明显减少不良反应^[8],提示 EGFR 突变对病人接受 TKIs 治疗的疗效评估是一个必不可少的因素。肿瘤手术标本用于 EGFR 突变基因是检测目前 EGFR 突变检测的金标准,但由于部分 NSCLC 病人不满足手术指征,无法正常完成 EGFR 基因突变的检测,另外细针穿刺样本的量少加之肿瘤的异质性,严重影响 EGFR 突变的检出率^[9-10]。故在无法进行 EGFR 测序时,我们希望有其他指标间接判断是否存在 EGFR 突变。

根据已发表的研究,血清肿瘤标志物可以辅助临床诊断肿瘤及其原发部位,而且在我国县级和省级医院都能快速、准确地检测出上述各种血清肿瘤标志物。它们也可能对癌症的预后和治疗,以及随访监测起重要作用^[11]。临床研究表明,癌胚抗原(CEA)、鳞状细胞癌抗原(SCC)、神经元特异性烯醇酶(NSE)和细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)是肺癌^[12]治疗效果判断的理想肿瘤标志物。在肿瘤组织难以获取或无法完成 EGFR 突变检测时,采用一种或多种血清肿瘤标志物来预测 NSCLC 病人是否存在 EGFR 基因突变及其相关性进行评价,为临床治疗 NSCLC 病人提供了重要理论依据。因此本

文就此展开研究,现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机收集中国科学院合肥肿瘤医院 2018 年 1 月至 2020 年 8 月肺腺癌住院病人 128 例,均经病理学确诊,年龄 38 ~ 86 岁,其中男 58 例,女 70 例;记录病人是否存在吸烟史,依据 EGFR 突变检测结果分为 EGFR 突变组和非突变组,并收集 2 组病人初诊时静脉血 5 mL,分离血清 3 mL,至 -80 °C 冻存备用。详细资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 血清肿瘤标志物检测 使用商用化学发光免疫分析试剂盒进行检测。胃泌素释放前体(Pro-GRP)采用罗氏 E411 免疫发光分析仪及其配套试剂检测,SCC、CYFRA21-1、NSE 采用新产业 Maglumi 2000 Plus 免疫发光分析仪及其配套试剂检测,CEA 和糖类抗原 125 (CA125)采用贝克曼 DIX800 免疫发光分析仪及其配套试剂检测,以下是各指标的参考值:CEA < 5 ng/mL;SCC < 2.5 ng/mL;CYFRA21-1 < 7.0 ng/mL;NSE < 10 ng/mL;Pro-GRP < 68.3 pg/mL;肿瘤标志物值高于上述参考值为阳性。

1.2.2 EGFR 突变检测方法 收集组织学(手术切除的原发肿瘤、转移性淋巴结或器官等)或细胞学标本(细针穿刺、纤维支气管镜活检、胸腔或心包积液等)用于检测 EGFR 突变。所有标本均用 10% 中性福尔马林缓冲液固定,石蜡包埋(formalin fixed paraffin embedded, FFPE)。根据试剂盒说明书进行,使用 QIAamp DNA FFPE 组织试剂盒从组织切片中提取 DNA。聚合酶链反应用 ABI7500 实时 PCR 系统进行,通过采用扩增受阻突变系统(ARMS)和 EGFR 29 突变检测试剂盒(厦门艾德生物技术有限公司提供)进行检测标本是否存在 EGFR 基因突变。如果检测到任何外显子突变,则该肿瘤被鉴定为“EGFR 基因突变阳性”;否则,该肿瘤被鉴定为

“EGFR 突变阴性”。

1.3 统计学方法 采用 Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验、logistic 回归分析和 ROC 曲线分析。

2 结果

2.1 在 NSCLC 病人中 EGFR 突变与未突变的 TMS 指标特征 在 NSCLC 病人中 EGFR 的突变与病人的性别、吸烟史、血清 SCC 以及血清 CA125 水平相关 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$), NSCLC 病人中女性发生突变频率高于男性 ($P < 0.01$), 有吸烟史病人 EGFR 的突变频率低于无吸烟史病人 ($P < 0.01$), 血清 SCC 水平阴性病人 EGFR 的突变频率高于血清 SCC 水平阳性 ($P < 0.05$), 血清 CA125 阴性 EGFR 的突变频率高于 CA125 阳性病人 ($P < 0.05$) (见表 1)。

表 1 NSCLC 病人中 EGFR 突变与未突变临床资料特征 [n; 构成比 (%)]

临床资料	EGFR 基因		χ^2	P
	非突变组/%	突变组/%		
年龄	66(48-77)	63(55-67)	1.67*	>0.05
性别				
女	15(21.43)	55(78.57)	17.02	<0.01
男	33(56.90)	25(43.10)		
吸烟史				
无	22(17.19)	58(45.31)	12.12	<0.01
有	26(20.31)	22(17.19)		
CEA				
阴性	21(16.41)	31(24.22)	0.31	>0.05
阳性	27(21.09)	49(38.28)		
SCC				
阴性	38(29.69)	74(57.81)	6.30	<0.05
阳性	10(7.81)	5(3.91)		
CA125				
阴性	20(17.97)	48(36.72)	4.63	<0.05
阳性	28(19.53)	32(25.78)		
NSE				
阴性	45(35.16)	68(53.13)	2.22	>0.05
阳性	3(2.34)	12(9.38)		
CYFRA21-1				
阴性	30(23.44)	58(45.31)	1.40	>0.05
阳性	18(14.06)	22(17.19)		
Pro-GRP				
阴性	43(33.59)	72(56.25)	0.006	>0.05
阳性	5(3.91)	8(6.25)		

* 示 U 值

2.2 NSCLC 病人中 EGFR 突变因素的 logistic 回归分析 以 EGFR 突变为因变量 (是 = 1, 否 = 0), 以表 1 中的年龄、性别 (男:0, 女:1)、Pro-CRP (阴性:

0, 阳性:1)、CA125 (阴性:0, 阳性:1)、CEA (阴性:0, 阳性:1)、SCC (阴性:0, 阳性:1)、CYFRA21-1 (阴性:0, 阳性:1)、NSE (阴性:0, 阳性:1)、吸烟史 (无 0, 有 1) 纳入回归方程, 采用 Forward Condition 方法作 Binary logistic 逐步回归分析, 结果显示回归模型具有统计学意义 ($\chi^2 = 64.82, P < 0.05$)。各因素与 EGFR 基因突变的关系显示, 随着年龄增大、血清 SCC 水平升高, EGFR 基因突变的概率呈下降趋势 ($P < 0.01$), Pro-GRP 水平增高其 EGFR 突变的概率增加 ($P < 0.01$); 而性别、CA125、CEA、CYFRA21-1、NSE 及吸烟史与基因突变关系未见统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

表 2 NSCLC 病人中 EGFR 突变因素的 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
年龄	-0.105	0.033	10.05	<0.05	0.900(0.843 ~ 0.961)
性别	-1.661	1.306	1.62	>0.05	0.190(0.015 ~ 2.454)
Pro-GRP	0.075	0.027	8.05	<0.05	1.078(1.024 ~ 1.136)
CA125	-0.002	0.001	3.10	>0.05	0.998(0.997 ~ 1.000)
CEA	-0.001	0.001	1.29	>0.05	0.999(0.998 ~ 1.001)
SCC	-1.545	0.383	16.23	<0.05	0.213(0.101 ~ 0.452)
CYFRA21-1	0.141	0.085	2.75	>0.05	1.151(0.975 ~ 1.360)
NSE	0.062	0.082	0.57	>0.05	1.064(0.906 ~ 1.248)
吸烟史	0.278	1.316	0.05	>0.05	1.320(0.100 ~ 17.417)
截距	6.393	1.852	11.92	<0.05	597.673(15.854 ~ 22531.736)

2.3 EGFR 突变 ROC 曲线评价 通过各指标 ROC 曲线的参数结果显示, 在血清肿瘤标志物中对 EGFR 基因突变诊断价值具有统计学意义的是性别、CA125、SCC 以及病人的吸烟史 ($P < 0.05$), 指标联合诊断中, 性别 + SCC、性别 + CA125 + SCC、性别 + SCC + 吸烟史、CA125 + SCC + 吸烟史、性别 + CA125 + SCC + 吸烟史五者的 AUC 均 > 0.75 ($P < 0.05$), 具有较高的诊断价值 (见表 3、图 1)。

3 讨论

肺癌是最常见的癌症类型, 在世界范围内死亡率最高^[13]。近年来, 通过对 NSCLC 分子特征的深入研究, 晚期 NSCLC 逐渐进入靶向驱动基因^[14]指导下的个体化治疗时代。特别是, EGFR 突变的 NSCLC 分子亚型因其高发病率而成为靶点, 尽管 TKIs 在 EGFR 突变的病人中显示出显著的疗效, 但由于 EGFR 突变的检出率远低于预期, 以至于 TKIs 无法及时有效的发挥作用^[15]。尽管组织活检测 EGFR 突变状态已成为金标准, 但常因为部分病人

存在不符合手术指征或穿刺获取组织可能增加潜在的癌症转移风险,使得获取组织样本愈加困难,而进一步影响了 EGFR 检测率^[16]。虽然已有大量研究表明,组织与血液样本的 EGFR 突变状态一致性为 60% ~ 80%^[17],但与方便、常用的血清肿瘤标志物相比,由于技术上的局限性,血液 EGFR 检测并没有普遍适用性,特别是在一些基层医院无法应用于临床指导。鉴于我国人口基数大,医疗资源的分布不均,不同水平的基因测试技术和测试成本相对较高,病人在接受 EGFR-TKI 治疗时,并不总是先检测 EGFR 突变。因此,一种无创易用的方法预测 EGFR 突变状态是必要的,特别是对于 EGFR 突变率较高的我国 NSCLC 病人。

表 3 各指标及其联合诊断 EGFR 突变 ROC 曲线的参数及其敏感度和特异性

指标	AUC	标准误差	P	95% CI	最佳界值	敏感度	特异性
年龄	0.565	0.06	>0.05	0.447 ~ 0.683	0.565	0.338	0.438
性别	0.688	0.049	<0.05	0.591 ~ 0.784	0.688	0.375	0.688
Pro-GRP	0.477	0.052	>0.05	0.376 ~ 0.579	0.477	0.121	0.708
CA125	0.621	0.059	<0.05	0.506 ~ 0.736	0.621	0.417	0.479
CEA	0.526	0.054	>0.05	0.419 ~ 0.632	0.526	0.15	0.250
SCC	0.686	0.046	<0.05	0.595 ~ 0.777	0.686	0.475	1.000
CYFRA21-1	0.448	0.056	>0.05	0.338 ~ 0.558	0.448	0.175	0.375
NSE	0.479	0.051	>0.05	0.379 ~ 0.579	0.479	0.167	0.854
吸烟史	0.633	0.052	<0.05	0.532 ~ 0.735	0.633	0.267	0.542
性别 + CA125	0.718	0.05	<0.05	0.620 ~ 0.817	0.718	0.442	0.792
性别 + SCC	0.773	0.041	<0.05	0.693 ~ 0.854	0.773	0.542	0.792
性别 + 吸烟史	0.697	0.049	<0.05	0.602 ~ 0.793	0.697	0.375	0.688
CA125 + SCC	0.77	0.041	<0.05	0.690 ~ 0.849	0.77	0.404	0.854
CA125 + 吸烟史	0.721	0.05	<0.05	0.623 ~ 0.820	0.721	0.467	0.792
SCC + 吸烟史	0.734	0.045	<0.05	0.647 ~ 0.822	0.734	0.388	0.688
性别 + CA125 + SCC	0.803	0.039	<0.05	0.726 ~ 0.880	0.803	0.529	0.729
性别 + CA125 + 吸烟史	0.723	0.05	<0.05	0.625 ~ 0.821	0.723	0.442	0.792
性别 + SCC + 吸烟史	0.787	0.041	<0.05	0.707 ~ 0.867	0.787	0.542	0.729
CA125 + SCC + 吸烟史	0.819	0.037	<0.05	0.746 ~ 0.892	0.819	0.512	0.688
性别 + CA125 + SCC + 吸烟史	0.817	0.038	<0.05	0.743 ~ 0.891	0.817	0.529	0.729

本研究发现在 NSCLC 中发生 EGFR 突变与病人初诊的血清肿瘤标志物 SCC 和 CA125 密切相关,另外和临床治疗性别和吸烟史也存在相关性,研究显示在 NSCLC 病人中 SCC 和 CA125 水平越低发生 EGFR 突变的概率就越大;同时 NSCLC 病人中有吸烟史的发生 EGFR 突变的概率低于无吸烟史病人,这个结论与 CHAPMAN 等^[18]报道一致;NSCLC 病人中女性的 EGFR 突变的概率高于男性,这与

WANG 等^[19]报道一致。然而,我们发现肺癌相关肿瘤标志物 CYRA21-1、CEA、NSE、Pro-GRP 与 NSCLC 病人发生 EGFR 突变无相关性,与 CHO 等^[20]报道一致。

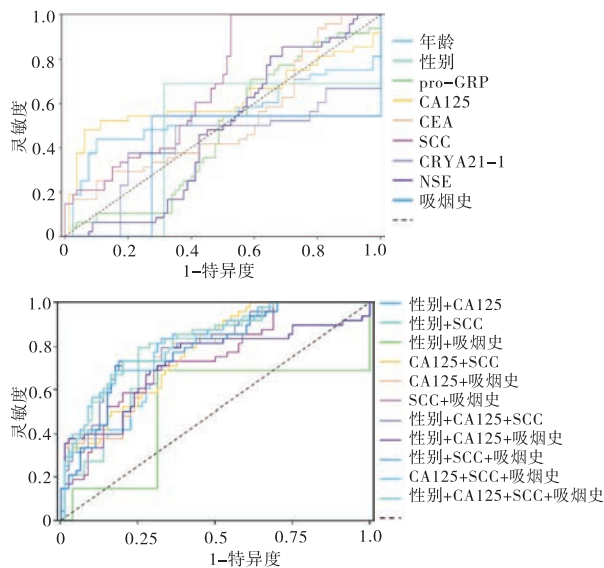


图 1 各指标及其联合指标诊断 EGFR 突变的 ROC 曲线

我们还证明,结合临床特征和血清肿瘤标志物水平可以预测 EGFR 突变阳性。多因素分析显示性别、吸烟史、CA125 以及 SCC 水平是 EGFR 突变的预测因子。当这 4 个因素结合时,ROC 曲线的 AUC 为 0.817。这一结果表明,结合相关血清肿瘤标志物水平,是可以有效预测 EGFR 突变,另外我们组合了不同 4 个因素的组合,其中性别 + SCC、性别 + CA125 + SCC、性别 + SCC + 吸烟史、CA125 + SCC + 吸烟史、性别 + CA125 + SCC + 吸烟史四者的 AUC 均 >0.75,具有较高的诊断价值。当然本研究也有一些局限性,首先,作为一项回顾性研究,一些肿瘤组织难以获得,并且可能发生病人纳入和样本选择偏倚;其次,我们没有评估 EGFR-TKI 治疗后的各指标的反应情况,也没有根据临床病理分期及家族遗传等因素进行分析;最后,本研究选择的样本量少,可能存在统计学上的偏差,因此多中心的大样本量研究需要进一步的研究。

综上所述,本文旨在研究血清肿瘤标志物水平和/或临床因素是否可以预测 NSCLC 病人的 EGFR 突变情况,研究显示 EGFR 突变与临床特征和血清肿瘤标志物相关,包括性别、吸烟史、CA125 和 SCC 水平。因此,血清肿瘤标志物 CA125、SCC 和/或临床因素(性别、吸烟史)可以结合来预测无法进行基因检测的 NSCLC 病人的 EGFR 突变状态。

[参 考 文 献]

- [1] FLENAUGH EL. Tobacco smoking in China; a pulmonary health crisis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2019, 25(2):188.
- [2] HIRSCH FR, SUDA K, WIENS J, *et al.* New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Lancet*, 2016, 388(10048):1012.
- [3] SCHENK KM, REUSS JE, CHOQUETTE K, *et al.* A review of canakinumab and its therapeutic potential for non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2019, 30(9):879.
- [4] YANG J, GONG W. Lorlatinib for the treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2019, 12(3):173.
- [5] LEONETTI A, SHARMA S, MINARI R, *et al.* Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2019, 121(9):725.
- [6] WU SG, SHIH JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1):38.
- [7] HARRISON PT, VYSE S, HUANG PH. Rare epidermal growth factor receptor(EGFR) mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 61:167.
- [8] 李向莲, 唐雪莉, 李幼平, 等. EGFR-TKI 与化疗比较一线治疗晚期非小细胞肺癌有效性和安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 2:191.
- [9] 梅馨方, 吴熠. EGFR 基因突变状态与非小细胞肺癌病人临床特征及血清肿瘤标志物水平关系分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 7:1198.
- [10] CASTELLANOS E, FELD E, HORN L. Driven by mutations; the predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4):612.
- [11] WANG R, WANG G, ZHANG N, *et al.* Clinical evaluation and cost-effectiveness analysis of serum tumor markers in lung cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:195692.
- [12] 武倩, 马燕粉, 种朝阳, 等. 肿瘤标志物和炎性指标物联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(12):1678.
- [13] 曲红, 金琳玲, 何梦钰, 等. 149 例经手术病理确诊中青年非小细胞肺癌患者临床分析[J]. *徐州医科大学学报*, 2020, 40(1):55.
- [14] JONNA S, SUBRAMANIAM DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update[J]. *Discov Med*, 2019, 27(148):167.
- [15] 张慧芳, 马金沙, 李璐, 等. EGFR-TKIs 一线治疗晚期非小细胞肺癌的有效性和安全性比较:网状 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2020, 24(2):210.
- [16] FENG LX, WANG J, YU Z, *et al.* Clinical significance of serum EGFR gene mutation and serum tumor markers in predicting tyrosine kinase inhibitor efficacy in lung adenocarcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(8):1005.
- [17] WAN R, WANG Z, LEE JJ, *et al.* Comprehensive analysis of the discordance of EGFR mutation status between tumor tissues and matched circulating tumor dna in advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(9):1376.
- [18] CHAPMAN AM, SUN KY, RUESTOW P, *et al.* Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers[J]. *Lung Cancer*, 2016, 102:122.
- [19] WANG S, MA P, MA G, *et al.* Value of serum tumor markers for predicting EGFR mutations and positive ALK expression in 1089 Chinese non-small-cell lung cancer patients: A retrospective analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 124:1.
- [20] CHO A, HUR J, MOON YW, *et al.* Correlation between EGFR gene mutation, cytologic tumor markers, 18F-FDG uptake in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16:224.

(本文编辑 刘璐)