

网络出版时间: 2025-06-30 13:46:12 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250630.0858.018>

基于肺癌自身抗体的 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的列线图预测模型构建

孙琳歌 苏 皎 刘艳君 代丽萍 陈瑞英 欧阳松云
(郑州大学第一附属医院呼吸睡眠科 郑州 450052)

摘要 目的 探讨影响表皮生长因子受体(EGFR)突变晚期肺腺癌一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)靶向治疗效果的影响因素,构建对应的列线图模型并验证。方法 选取 220 例接受埃克替尼治疗的 EGFR 突变晚期肺腺癌患者,按 7:3 随机分为训练组(154 例)和验证组(66 例)。Cox 回归分析训练组患者影响一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素,构建预测模型,绘制校准曲线、受试者操作特征(ROC)曲线验证模型效能。结果 训练组客观缓解率为 35.71%,疾病控制率为 77.27%,中位无进展生存期(PFS)为 12.5 个月,中位总生存期为 18 个月,2 年总生存率为 66.23%,无进展生存率为 42.21%。单因素分析结果显示,脑转移、骨转移、TNM 分期、分化程度、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、治疗后 p53、p53 差值、治疗后癌症抗原基因(CAGE)、CAGE 差值均与 PFS 相关($P < 0.05$)。LASSO 回归筛选出 4 个预测变量,经 Cox 回归分析结果显示,TNM 分期、NLR、p53 差值、CAGE 差值是 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素($P < 0.05$);校准曲线经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,差异无统计学意义($\chi^2 = 4.429$, $P = 0.351$);ROC 曲线结果显示,训练组列线图模型预测靶向治疗效果的灵敏度为 80.00%,特异度为 77.53%,曲线下面积(AUC)为 0.864,验证组灵敏度为 74.08%,特异度为 71.43%,AUC 为 0.835。结论 肺癌自身抗体 p53 差值、CAGE 差值及 TNM 分期、NLR 是 EGFR 突变晚期肺腺癌患者一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素,基于 p53、CAGE 构建的列线图预测模型效能良好。

关键词 肺癌自身抗体;表皮生长因子受体突变;晚期肺腺癌;靶向治疗;列线图模型;EGFR-TKI

中图分类号 R 737

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)07-1325-08

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.07.023

肺癌是全球范围内癌症相关死亡的重要原因之一,发病率及病死率居高不下,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的 80% 以上^[1-2]。在亚洲 NSCLC 人群中,肺腺癌是最常见的病理亚型,其表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变率较高^[3]。目前一代 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)靶向治疗 EGFR 突变晚期肺腺癌已成为常用治疗方案,但部分患者对靶向治疗不敏感,导致治疗效果不佳^[4-5]。早期有效预测 EGFR 突变晚期肺腺癌患者一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果,指导临床尽早干预,对改善患者预后意义重大。肿瘤发生过程中,人体免疫系统可识别异常表达的肿瘤相关抗原并产生肿瘤相关自身抗体,抑癌基因 p53、癌症抗原基因(cancer antigen gene, CAGE)、G 四链体结合/解旋单元 4-5 型(G-quadruplex binding/

unwinding unit 4-5, GBU4-5)等为肺癌自身常见抗体,可协助临床用于肺腺癌等多种癌症的早期诊断^[6]。但目前尚缺乏肺癌自身抗体评估 EGFR 突变晚期肺腺癌患者一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的相关报道。该研究通过探讨影响 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的因素,并构建、验证列线图预测模型,以期为肺腺癌临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取郑州大学第一附属医院 2019 年 1 月—2022 年 5 月收治的 220 例 EGFR 突变晚期肺腺癌患者为研究对象。纳入标准:①符合 NSCLC 诊断标准^[7];②年龄 > 18 岁;③ⅢB~Ⅳ期腺癌;④至少有 1 个可测量病灶;⑤预期寿命 ≥ 3 个月;⑥肺腺癌初诊使用 EGFR-TKI 类药物患者;⑦基因检测显示 EGFR 敏感突变(EGFR 19 del 或 21 L858R 突变);⑧对治疗药物耐受;⑨至少完成 1 次肿瘤进展评估。排除标准:①伴传染性疾病、血液系统疾病、免疫缺陷;②重要脏器功能障碍;③伴肺癌史、其他部位恶性肿瘤;④医患沟通障碍;⑤既往

2025-03-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:U1804195)

作者简介:孙琳歌,女,主治医师,通信作者,E-mail: rzcxbs147@163.com

接受肺腺癌相关治疗者; ⑥ 妊娠、哺乳者; ⑦ 伴肺部急性感染、活动性肺结核、慢性支气管肺炎伴肺气肿、支气管哮喘等疾病者; ⑧ 依从性差、肺部手术史、病理不明确。将入选患者按 7 : 3 比例随机分为训练组(154 例) 和验证组(66 例) ,训练组与验证组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。本研究经郑州大学第一附属医院伦理委员会审批通过(批准号: 2023-KY-0791) 。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 查阅电子病历收集患者治疗前资料,包括性别、年龄、体质量指数(body mass index ,BMI)、吸烟史、饮酒史、家族史、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症、肝病)、脑转移情况、骨转移情况、卡氏功能状态(karnofsky performance status ,KPS)、TNM 分期、分化程度、淋巴结转移情况、EGFR 突变类型、中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio ,NLR)、血小板计数、红细胞计数、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen ,CEA)、糖类抗原 125(carbohydrate antigen 125 ,CA125) 。

1.2.2 一代 EGFR-TKI 靶向治疗方法 患者口服埃克替尼(批号: 20181201 ,贝达药业股份有限公

司) ,125 mg/次 3 次/d ,每 2 个月评估 1 次治疗效果 ,患者持续用药至疾病进展或毒性不耐受。

1.2.3 治疗效果评价 以总生存期(overall survival ,OS)、无进展生存期(progression-free survival ,PFS)、抗肿瘤疗效作为治疗效果评估指标 ,通过电话或门诊复查定期随访 ,末次随访时间为 2024 年 5 月 ,中位随访时间 19.8(8.5 ~ 24.5) 个月。

按实体瘤疗效评价标准(RECIST) 1.1 版^[8] 评估抗肿瘤疗效,包括完全缓解(complete response ,CR)、部分缓解(partial response ,PR)、稳定(stable disease ,SD)、进展(progressive disease ,PD) ,客观缓解率 = (CR + PR) /总例数 $\times 100\%$,疾病控制率 = (CR + PR + SD) /总例数 $\times 100\%$,将 CR、PR 患者纳入客观缓解组 ,SD、PD 纳入未客观缓解组。

1.2.4 肺癌自身抗体检查 分别于治疗前、评估 1 次治疗效果后 ,采集患者空腹静脉血 ,离心分离收集血清 ,酶联免疫吸附法测定血清中 p53、蛋白基因产物 9.5(protein gene product 9.5 ,PGP9.5)、干细胞转录因子 2(SRY-box transcription factor 2 ,SOX2)、肿瘤睾丸抗原 7(G Antigen 7 ,GAGE7)、GBU4-5、黑色素瘤抗原 A1(melanoma-associated antigen A1 ,MAGE

表 1 训练组和验证组基线资料比较 [n(%) $\bar{x} \pm s$]

Tab.1 Comparison of baseline data between training group and validation group [n(%) $\bar{x} \pm s$]

Item	Training group(n = 154)	Validation group(n = 66)	t/χ^2 value	P value
Gender			0.022	0.883
male	73(47.40)	32(48.48)		
female	81(52.60)	34(51.52)		
BMI ≥ 25 kg/m ²	29(18.83)	10(15.15)	0.429	0.513
Smoking history	39(25.32)	15(22.73)	0.168	0.682
Drinking history	22(14.29)	8(12.12)	0.184	0.668
Family history	28(18.18)	10(15.15)	0.297	0.586
Hypertension	51(33.12)	18(27.27)	0.733	0.392
Diabetes	40(25.97)	13(19.70)	0.995	0.318
Hyperlipidemia	37(24.03)	14(21.21)	0.205	0.650
Hepatopathy	15(9.74)	5(7.58)	0.262	0.609
Brain metastases	35(22.73)	12(18.18)	0.568	0.451
Osseous metastasis	36(23.38)	14(21.21)	0.123	0.726
Lymphatic metastasis	122(79.22)	54(81.82)	0.195	0.659
KPS(score)	69.12 $\pm$ 7.21	67.94 $\pm$ 6.82	1.130	0.260
TNM staging			0.285	0.593
III	85(55.19)	39(59.09)		
IV	69(44.81)	27(40.91)		
Differentiated degree			0.141	0.932
Highly differentiated	53(34.42)	21(31.82)		
Moderately differentiated	58(37.66)	26(39.39)		
Poorly differentiated	43(27.92)	19(28.79)		
EGFR mutation type			0.131	0.717
EGFR 19 del	95(61.69)	39(59.09)		
EGFR 21 L858R	59(38.31)	27(40.91)		

A1)、CAGE 含量,试剂盒购自杭州凯保罗生物科技有限公司,在美国热电 Thermo MK3 酶标仪 450 nm 处读取吸光度值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验;非正态分布计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;采用 LASSO 回归、Cox 比例风险模型分析 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素;运用 R4.1 构建列线图模型,校准曲线、受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评估列线图模型效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练组治疗效果

训练组 154 例 EGFR 突变

晚期肺腺癌患者,CR 0 例,PR 55 例(35.71%),SD 64 例(41.56%),PD 35 例(22.73%),客观缓解率为 35.71%,疾病控制率为 77.27%。

中位随访 19.8(8.5,24.5)个月,154 例患者中有 79 例出现疾病进展,47 例死亡,中位 PFS 为 12.5(5.5,16.5)个月,中位 OS 为 18(7.5,23.0)个月,2 年总生存率为 66.23%、无进展生存率为 42.21%。

2.2 训练组客观缓解、未客观缓解患者治疗前后血清肺癌自身抗体表达水平比较 治疗前、治疗后客观缓解组、未客观缓解组比较,PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗前后差值水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后客观缓解组的 p53、CAGE 表达水平低于未客观缓解组($P < 0.05$),二者差值高于未客观缓解组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 客观缓解组、未客观缓解组治疗前后血清肺癌自身抗体表达水平比较($\bar{x} \pm s$, U/mL)

Tab. 2 Comparison of serum lung cancer autoantibody expression levels between the objective response group and the non-objective response group before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, U/mL)

Item	Objective remission group (n = 55)	No objective remission group (n = 99)	t value	P value
p53				
Before treatment	30.25 ± 4.09	31.18 ± 4.15	1.339	0.182
After treatment	20.14 ± 3.21	22.89 ± 3.43	4.876	<0.001
Difference	10.11 ± 1.84	8.59 ± 1.47	5.610	<0.001
PGP9.5				
Before treatment	31.58 ± 5.47	32.94 ± 5.18	1.530	0.128
After treatment	21.87 ± 3.51	22.81 ± 3.29	1.659	0.099
Difference	9.71 ± 1.56	10.13 ± 1.49	1.648	0.101
SOX2				
Before treatment	28.99 ± 3.65	30.02 ± 3.81	1.632	0.105
After treatment	17.64 ± 2.46	18.32 ± 2.59	1.589	0.114
Difference	11.35 ± 1.42	11.70 ± 1.31	1.541	0.125
GAGE7				
Before treatment	35.98 ± 6.01	36.41 ± 5.87	0.432	0.666
After treatment	24.18 ± 3.57	25.09 ± 3.18	1.628	0.106
Difference	11.80 ± 1.97	11.32 ± 1.64	1.618	0.108
GBU4-5				
Before treatment	25.64 ± 4.28	26.01 ± 4.37	0.507	0.613
After treatment	15.61 ± 2.51	16.34 ± 2.82	1.599	0.112
Difference	10.03 ± 1.27	9.67 ± 1.35	1.619	0.108
MAGE A1				
Before treatment	33.64 ± 5.03	33.93 ± 5.49	0.323	0.747
After treatment	20.81 ± 3.26	21.59 ± 3.02	1.493	0.138
Difference	12.83 ± 1.81	12.34 ± 1.62	1.724	0.087
CAGE				
Before treatment	23.84 ± 4.05	22.79 ± 3.97	1.561	0.121
After treatment	11.15 ± 1.58	12.93 ± 1.71	6.357	<0.001
Difference	12.69 ± 2.14	9.86 ± 1.62	9.237	<0.001

Difference is absolute.

2.3 影响患者 PFS 的单因素 单因素分析结果显示,脑转移、骨转移、TNM 分期、分化程度、NLR、治疗后 p53、p53 差值、治疗后 CAGE、CAGE 差值均与 PFS 相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响患者 PFS 的单因素分析
Tab.3 Univariate analysis of patients' PFS

Item	Univariate analysis		
	HR	95% CI	P value
Gender			0.380
Female	1.000		
Male	1.553	0.581 - 4.150	
Age	1.184	0.754 - 1.861	0.463
BMI	0.872	0.717 - 1.060	0.170
Smoking history	1.242	0.970 - 1.591	0.086
Drinking history	1.160	0.866 - 1.553	0.319
Family history	0.850	0.677 - 1.068	0.161
Hypertension	0.455	0.113 - 1.837	0.268
Diabetes	1.171	0.935 - 1.467	0.169
Hyperlipidemia	1.031	0.970 - 1.396	0.320
Hepatopathy	1.143	0.904 - 1.442	0.264
Brain metastases			<0.001
No	1.000		
Yes	2.046	1.749 - 2.693	
Osseous metastasis			<0.001
No	1.000		
Yes	2.728	2.287 - 3.263	
KPS	0.910	0.718 - 1.151	0.431
TNM staging			<0.001
III	1.000		
IV	1.956	1.594 - 2.408	
Differentiated degree			<0.001
Highly differentiated	1.000		
Moderately differentiated	1.270	1.086 - 1.485	0.003
Poorly differentiated	1.494	1.391 - 1.604	<0.001
Lymphatic metastasis			0.134
No	1.000		
Yes	1.203	0.945 - 1.532	0.134
EGFR mutation type			0.186
EGFR 19 del	1.000		
EGFR 21 L858R	1.044	0.979 - 1.115	0.186
NLR			0.022
≤ 3.22	1.000		
> 3.22	1.835	1.092 - 3.083	
Platelet count	1.219	0.948 - 4.262	0.757
Red blood cell count	1.045	0.785 - 2.107	0.143
CEA	1.410	0.784 - 2.553	0.257
CA125	1.251	0.673 - 2.334	0.482
p53 after treatment	3.682	2.029 - 6.714	<0.001
p53 difference	3.730	2.054 - 7.431	<0.001
CAGE after treatment	3.531	1.814 - 6.598	<0.001
CAGE difference	3.859	2.231 - 7.056	<0.001

2.4 预测因素初筛 应用 R 软件,以患者 PFS(否 = 1,是 = 0)为因变量,TNM 分期(Ⅲ期 = 0,Ⅳ期 =

1)、分化程度(低分化 = 2,中分化 = 1,高分化 = 0)、脑转移(有 = 1,无 = 0)、骨转移(有 = 1,无 = 0)、NLR、治疗后 p53、p53 差值、治疗后 CAGE、CAGE 差值(实测值)纳入 LASSO 回归分析。图 1 为 LASSO 回归中自变量随 λ 值的变化情况,随着 λ 的增大,各自变量系数估计值的压缩程度随之增大,对模型预测结果影响较小的自变量系数被压缩至 0,自变量个数逐渐减少。图 2 为 $\log(\lambda)$ 与自变量对应数目的关系。左边虚线($\lambda_{\min}$)代表在均方误差最小时,模型纳入的自变量数量为 4 个,右边虚线(λ_{1se})代表距离最小均方误差偏差一个标准误时,模型纳入的自变量数量为 1 个。本研究选择 $\lambda = \lambda_{\min}$ 时选择 4 个变量时为最优模型, LASSO 回归共纳入 9 个影响因素,最终筛选出 4 个具有非零系数的因素: TNM 分期、NLR、p53 差值、CAGE 差值。

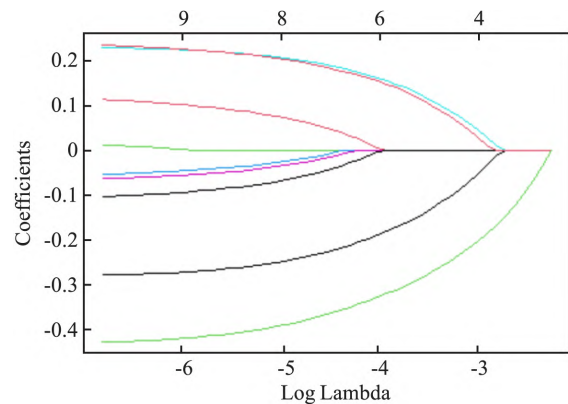


图 1 LASSO 回归筛选变量动态过程图

Fig.1 Dynamic graph of screening variable using LASSO regression

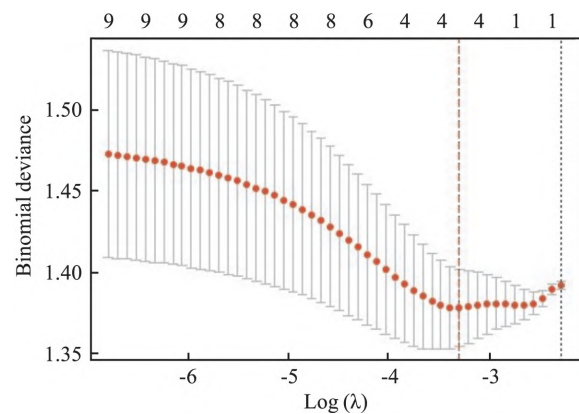


图 2 交叉验证最佳参数 λ 的选择过程图

Fig.2 Selection process of the optimal parameter λ for cross validation

2.5 影响患者 PFS 的多因素分析 以患者 PFS 为因变量(是 = 0, 否 = 1), LASSO 回归筛选出的自变量纳入 Cox 回归分析, 结果显示, TNM 分期、NLR、p53 差值、CAGE 差值是 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的多因素 Cox 回归分析

Tab. 4 Multivariate Cox regression analysis of the efficacy of EGFR-TKI targeted therapy in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation

Factor	HR	95% CI	P value
TNM staging	4.229	1.627 – 10.995	<0.001
NLR	3.529	1.279 – 9.733	<0.001
p53 difference	0.551	0.345 – 0.888	<0.001
CAGE difference	0.457	0.317 – 0.657	<0.001

2.6 列线图预测模型建立 将影响因素引入 R 软件, 建立预测 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的列线图模型。见图 3。

2.7 预测模型的验证及效能评价 列线图模型经 Bootstrap 法内部验证, 显示 C-index 指数为 0.789 (95% CI: 0.682 ~ 0.791) 模型区分度良好; 校准曲线经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 4.429$, $P = 0.351$)。见图 4。

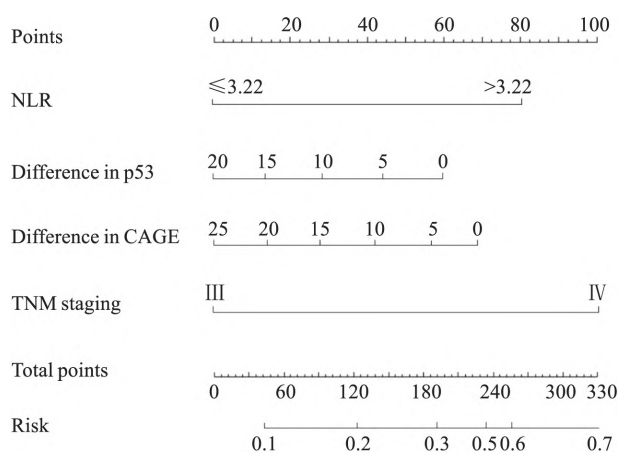


图 3 预测 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的列线图模型

Fig. 3 A nomogram model predicting the efficacy of first-generation EGFR-TKI targeted therapy in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations

训练组 ROC 曲线结果显示: 列线图模型预测 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效

果的灵敏度为 80.00%, 特异度为 77.53%, AUC 为 0.864 (95% CI: 0.776 ~ 0.953), 见图 5A。验证组 ROC 曲线显示: EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的灵敏度为 74.08%, 特异度为 71.43%, AUC 为 0.835 (95% CI: 0.753 ~ 0.916), 见图 5B。

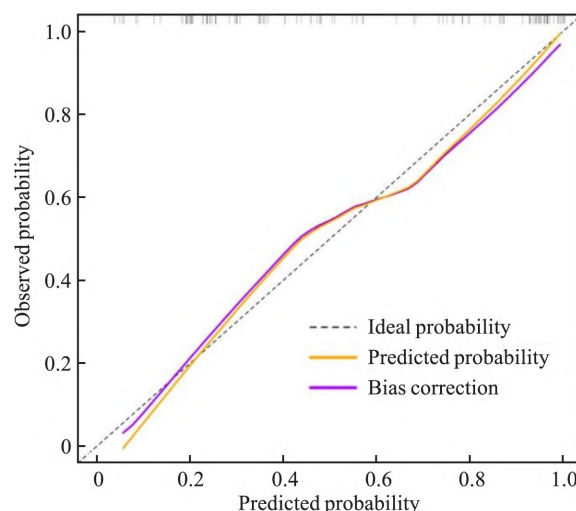


图 4 预测列线图模型的校准曲线

Fig. 4 Calibration curve of the predictive nomogram model

3 讨论

多数肺腺癌患者发现时已进展至晚期, 错失根治性切除的最佳时机, 而常规接受标准化疗方案效果不理想, 预后差^[9]。目前临床对于 EGFR 突变晚期肺腺癌多给予放化疗、靶向治疗等措施, 与放化疗相比, 一代 EGFR-TKI 靶向治疗可明显提高 EGFR 突变晚期肺腺癌患者的抗肿瘤疗效, 但仍有部分患者效果不理想^[10-12]。因此, 探索可有效评估 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的分子标志物, 对于指导临床采取针对性措施、改善患者预后至关重要。

本研究 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期、NLR、p53 差值、CAGE 差值与 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果密切相关。高 NLR 通常反映体内存在强炎症反应, 不仅促进肺腺癌的发生和发展, 还可增强肿瘤细胞的增殖和转移能力, 增加 EGFR 突变晚期肺腺癌患者一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果不佳的风险。李然等^[13]发现 NLR > 3.22 是中枢神经系统转移性 NSCLC 患者生存的危险因素。NLR 高提示中性粒细胞增加而淋巴细胞

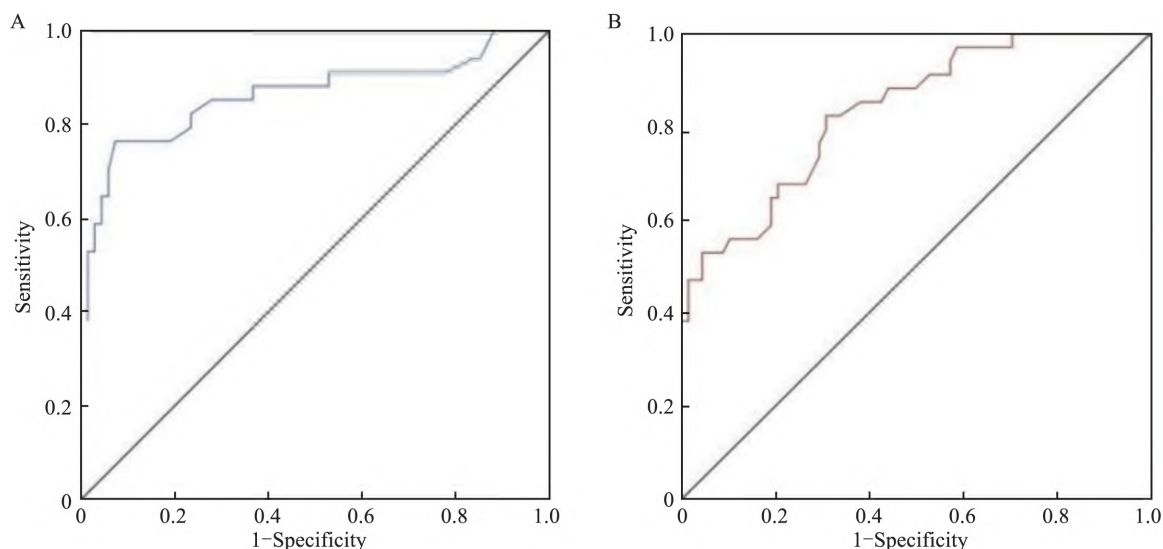


图5 列线图模型预测 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的 ROC 曲线

Fig. 5 ROC curve of the linear-graph model predicting the efficacy of first-generation EGFR-TKI targeted therapy in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations

A: ROC curve of the training group nomogram model; B: ROC curve of the verification group nomogram model.

减少,肿瘤细胞发生免疫逃逸,减弱免疫系统对肿瘤细胞的清除能力,导致一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果不佳。高 TNM 分期的 EGFR 突变晚期肺腺癌患者通常具有较高的恶性程度和侵袭性,治疗难度大,故一代 EGFR-TKI 靶向治疗无法高效地杀灭肿瘤细胞,影响治疗效果^[14]。Oliveres-Hernández et al^[15] 研究也显示 p53 表达水平与 NSCLC 患者免疫治疗效果有关。

本研究还发现,肺癌自身抗体 p53、CAGE 表达水平与 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果相关,Cox 回归分析进一步证实了该结果。癌细胞在生长和演化的过程中常会发生突变,产生异常蛋白,这些异常蛋白可激发免疫系统产生抗体,形成肿瘤相关自身抗体。肿瘤细胞通过释放肿瘤相关抗原和细胞滤过物质,通过淋巴液和血液进入循环系统,并激发免疫系统产生肿瘤相关自身抗体,此外,肺腺癌患者通常存在免疫系统失调,包括 T 细胞和 B 细胞的功能异常,导致免疫系统对肿瘤抗原产生过度的反应,形成肺癌自身抗体^[16]。p53 是一种重要的肿瘤抑制蛋白,在细胞生长、细胞周期调节、DNA 修复和细胞凋亡等方面发挥关键作用,可通过抑制血管生成因子的表达从而抑制肿瘤细胞血管形成。CAGE 蛋白的表达与肿瘤的免疫逃逸机制密切相关,肺癌细胞能够表达 CAGE 抗原,抑制肿瘤细胞的免疫识别,使肿瘤细胞逃避宿主的免疫监视、

攻击;CAGE 抗原被认为是肺腺癌的肿瘤标志物,其通过与细胞表面受体结合,调节细胞增殖信号通路,从而促进肿瘤细胞生长、转移,其血液水平可作为检测肺腺癌的辅助诊断工具;CAGE 可通过调节血管生成因子表达,促进肿瘤细胞血供的形成,从而促进肿瘤细胞生长、扩散,高水平 CAGE 通常与肺腺癌患者不良预后相关^[17]。推测 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果不佳患者,细胞周期调控失调、DNA 损伤修复能力下降、凋亡减少、血管生成增加等,均可能导致肿瘤细胞生长和扩散,治疗前后 p53、CAGE 差值变化不理想。

本研究通过 LASSO 回归筛选、Cox 回归分析结果,构建基于肺癌自身抗体的 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的列线图预测模型,列线图模型内部验证显示 C-index 指数为 0.789,说明模型区分度良好,拟合优度检验显示拟合度良好,校正曲线趋近于理想曲线提示模型一致性良好,且训练组、验证组 ROC 曲线结果显示该模型预测效能良好。

综上所述,TNM 分期、NLR 及肺癌自身抗体 p53 差值、CAGE 差值是 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的影响因素,基于肺癌自身抗体构建的 EGFR 突变晚期肺腺癌一代 EGFR-TKI 靶向治疗效果的列线图预测模型效能良好。本研究为单中心研究,纳入样本量有限,临床数据收集

不全面,后期仍需开展多中心、大样本量的内外部验证以优化模型的预测性能及应用价值。

参考文献

- [1] Mithoowani H, Febbraro M. Non-small-cell lung cancer in 2022: a review for general practitioners in oncology [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1828–39. doi: 10.3390/curroncol29030150.
- [2] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. NCCN guidelines® insights: non-small cell lung cancer, version 2.2023 [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2023, 21(4): 340–50. doi: 10.6004/jncn.2023.0020.
- [3] Ettinger D S, Wood D E, Aisner D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2022, 20(5): 497–530. doi: 10.6004/jncn.2022.0025.
- [4] Muthusamy B, Patil P D, Pennell N A. Perioperative systemic therapy for resectable non-small cell lung cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2022, 20(8): 953–61. doi: 10.6004/jncn.2022.7021.
- [5] Lu S, Zhou J, Jian H, et al. Befotertinib (D-0316) versus icotinib as first-line therapy for patients with EGFR-mutated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, randomised phase 3 study [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(10): 905–15. doi: 10.1016/S2213–2600(23)00183–2.
- [6] 周海舟, 关秀茹. 肿瘤相关自身抗体的产生机制及临床研究与应用 [J]. *中华检验医学杂志*, 2023, 46(11): 1123–7. doi: 10.3760/cma.j.cn114452–20230923–00160.
- [6] Zhou H Z, Guan X R. Production mechanism, clinical research and application of tumor related autoantibodies [J]. *Chin J Lab Med*, 2023, 46(11): 1123–7. doi: 10.3760/cma.j.cn114452–20230923–00160.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 591–621. doi: 10.3760/cma.j.cn112152–20210207–00118.
- [7] Chinese Medical Journal Press, Chinese Medical Journal Press. Oncology Society of Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2021 edition) [J]. *Chin J Oncol*, 2021, 43(6): 591–621. doi: 10.3760/cma.j.cn112152–20210207–00118.
- [8] Eisenhauer E A, 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): 228–47. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [9] Rami-Porta R, Nishimura K K, Giroux D J, et al. The international association for the study of lung cancer lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groups in the forthcoming (ninth) edition of the TNM classification for lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(7): 1007–27. doi: 10.1016/j.jtho.2024.02.011.
- [10] Sun S J, Han J D, Liu W, et al. Sequential chemotherapy and icotinib as first-line treatment for advanced epidermal growth factor receptor-mutated non-small cell lung cancer [J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(18): 6069–81. doi: 10.12998/wjcc.v10.i18.6069.
- [11] Tan X, Wang S, Xia H, et al. Prognosis prediction of icotinib as targeted therapy for advanced EGFR-positive non-small cell lung cancer patients [J]. *Invest New Drugs*, 2023, 41(3): 463–72. doi: 10.1007/s10637–023–01329–8.
- [12] 汪岳男, 张欢欢, 邹玉霞, 等. 获得性 EGFR T790M 突变晚期非小细胞肺癌患者序贯接受奥希替尼治疗的生存分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(7): 1222–7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2023.07.027.
- [12] Wang Y N, Zhang H H, Zou Y X, et al. Survival analysis of acquired EGFR T790M mutant patients with advanced non-small cell lung cancer treated with sequential osimertinib [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(7): 1222–7. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2023.07.027.
- [13] 李然, 张树荣, 刘晓芳, 等. 驱动基因阳性中枢神经系统转移性非小细胞肺癌患者的预后影响因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(16): 1202–9. doi: 10.3760/cma.j.cn112137–20221028–02243.
- [13] Li R, Zhang S R, Liu X F, et al. Prognostic factors for non-small cell lung cancer patients with central nervous system metastasis with positive driver genes [J]. *Natl Med J China*, 2023, 103(16): 1202–9. doi: 10.3760/cma.j.cn112137–20221028–02243.
- [14] Yang B, Teng M, You H, et al. A nomogram for predicting survival in advanced non-small-cell lung carcinoma patients: a population-based study [J]. *Cancer Invest*, 2023, 41(7): 672–85. doi: 10.1080/07357907.2023.2241547.
- [15] Olivares-Hernández A, Del Barco Morillo E, Miramontes-González J P, et al. Immunohistochemical assessment of the p53 protein as a predictor of non-small cell lung cancer response to immunotherapy [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 88. doi: 10.31083/j.fbl2703088.
- [16] Liu X, Shen Q, Wen Y, et al. Diagnosis of malignant pulmonary nodules using a combination of tumor-associated autoantibodies and computed tomography [J]. *Am J Clin Oncol*, 2024, 47(4): 149–54. doi: 10.1097/COC.0000000000001069.
- [17] Ma H, Wu T, Zhang Q, et al. The role of seven tumor-associated autoantibodies in the diagnosis, staging and treatment guidance of lung cancer [J]. *BMC Pulm Med*, 2024, 24(1): 250. doi: 10.1186/s12890–024–03060–3.

Construction of a nomogram prediction model for the efficacy of EGFR – TKI targeted therapy in advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutation based on lung cancer autoantibodies

Sun Linge , Su Jiao , Liu Yanjun , Dai Liping , Chen Ruiying , Ouyang Songyun

(Dept of Respiratory and Sleep Medicine , The First Affiliated Hospital
of Zhengzhou University Zhengzhou 450052)

Abstract Objective To explore the factors influencing the efficacy of first-generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) in patients with EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma and to construct and validate a corresponding nomogram prediction model. **Methods** A total of 220 patients with EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma treated with icotinib were enrolled and randomly divided into a training group (154 cases) and a validation group (66 cases) in a 7 : 3 ratio. Cox regression analysis was performed to identify factors affecting the efficacy of first-generation EGFR-TKIs in the training group. A prediction model was constructed , and calibration curves and receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to validate the model's performance. **Results** In the training group , the objective response rate was 35. 71% , the disease control rate was 77. 27% , the median progression-free survival (PFS) was 12. 5 months , the median overall survival was 18 months , the 2-year OS rate was 66. 23% , and the PFS rate was 42. 21% . Univariate analysis showed that brain metastasis , bone metastasis , TNM stage , differentiation degree , neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) , post-treatment p53 levels , p53 difference (Δ p53) , post-treatment cancer antigen gene (CAGE) levels , and CAGE difference (Δ CAGE) were associated with PFS ($P < 0.05$) . LASSO regression identified four predictive variables , and Cox regression analysis revealed that TNM stage , NLR , Δ p53 , and Δ CAGE were independent factors influencing the efficacy of first-generation EGFR-TKIs ($P < 0.05$) . The calibration curve passed the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test ($\chi^2 = 4.429$, $P = 0.351$) . ROC curve analysis in the training group showed that the nomogram model had a sensitivity of 80. 00% , specificity of 77. 53% , and AUC of 0. 864 for predicting therapeutic efficacy , while the validation group showed a sensitivity of 74. 08% , specificity of 71. 43% , and AUC of 0. 835. **Conclusion** Changes in lung cancer autoantibodies (Δ p53 and Δ CAGE) , TNM stage , and NLR are key factors influencing the efficacy of first-generation EGFR-TKIs in EGFR-mutated advanced lung adenocarcinoma. The nomogram prediction model based on p53 and CAGE demonstrates good predictive performance.

Key words lung cancer autoantibodies; epidermal growth factor receptor mutation; advanced lung adenocarcinoma; targeted therapy; nomogram model; EGFR-TKI

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. U1804195)

Corresponding author Sun Linge , E-mail: rzcxbs147@163.com