●论　著

基于胸部 CT 影像组学的列线图对非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变的预测价值

甄涛　王罗羽　沈起钧

【摘要】 **目的**　通过基于胸部 CT 影像组学的列线图对非小细胞肺癌(NSCLC)表皮生长因子受体(EGFR)基因突变进行鉴别和预测。**方法**　回顾杭州市第一人民医院 2019 年 1 月至 2020 年 8 月经病理检查证实为 NSCLC 的 153 例患者胸部 CT 图像及 EGFR 基因检测结果,将所有患者分为基因突变组 90 例及野生组 63 例,通过 7∶3 比例的分层抽样将所有患者分为训练组 108 例和验证组 45 例,提取所有 CT 图像影像组学特征并筛选,得到影像组学特征参数分数(Rad-score),同时建立影像组学特征模型。通过纳入 Rad-score、图像语义特征及患者的临床资料,用多因素二元 logistic 回归建立联合模型,得到联合模型的列线图,实现模型可视化,并进行模型验证。绘制 ROC 曲线评价影像组学特征模型、临床-语义特征模型及联合模型对 NSCLC EGFR 基因突变的预测效能。**结果**　联合模型对于鉴别 NSCLC EGFR 基因突变具有较好的预测效能,训练组 AUC=0.77,95%*CI*:0.68~0.85,准确度为 70.0%,灵敏度为 0.67,特异度为 0.76,阳性预测值为 79.3%,阴性预测值为 61.8%;验证组 AUC=0.77,95%*CI*:0.63~0.91,准确度为 71.1%,灵敏度为 0.79,特异度为 0.62,阳性预测值为 70.4%,阴性预测值为 72.2%。Rad-score、结节分型、吸烟史均为独立预测因子。**结论**　通过基于胸部 CT Rad-score、图像语义特征及临床特征资料建立的的联合模型所得到的列线图,对预测 NSCLC EGFR 基因突变具有一定价值。

【关键词】 非小细胞肺癌　影像组学　列线图　表皮生长因子受体

Predictive value of nomogram based on chest CT imaging for epidermal growth factor receptor gene mutations in non-small cell lung cancer

ZHEN Tao, WANG Luoyu, SHEN Qijun. Department of Radiology, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: SHEN Qijun, E-mail: shenqijun80@163.com

【Abstract】 **Objective**　To develop a nomogram based on chest CT imaging to predict epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in non-small cell lung cancer(NSCLC). **Methods**　The clinical data of 153 NSCLC patients admitted from January 2019 to August 2020 were retrospectively analyzed, including 90 cases of EGFR mutation and 63 cases of wild EGFR. The patients were randomly divided into the training group(n=108) and the validation group(n=45). The radiomic features were extracted with the GE Analysis Kit(AK), and the Rad-score was calculated. Meanwhile, the radiomic feature model was established. A combined model was established by incorporating the Rad-scores, the semantic features of the image and the clinical data of the patients, using logistic regression analysis, then the nomogram was constructed and validated. Receiver operating characteristic curve(ROC) was used to evaluate the predictive efficacy of the radiomic feature model, clinical-semantic feature model and combined model for EGFR gene mutation in NSCLC. **Results**　The combined model had a good performance effect for identification of EGFR mutations in NSCLC. In the training cohort the area under the ROC curve(AUC) was 0.77 (95%*CI*: 0.68-0.85), the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 70.0%, 0.67, 0.76, 79.3% and 61.8%, respectively. In the validation cohort, the AUC was 0.77(95%*CI*: 0.63-0.91), the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 71.1%, 0.79, 0.62, 70.4% and 72.2%, respectively.

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.19.2021-1388

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LSY19H180009);浙江省卫生科技计划项目(2021KY240);浙江大学临床科学研究基金(YYJJ2019Z06)

作者单位:310006　杭州市第一人民医院放射科(甄涛、沈起钧);杭州师范大学心理科学学院(王罗羽)

通信作者:沈起钧,E-mail:shenqijun80@163.com

浙江医学杂志社官方网站网址:www.zjyxzz.com

Rad-scores, nodule classification and smoking history were independent predictive factors. **Conclusion** A predictive nomogram has been developed with the combination of Rad-scores based on chest CT imaging, semantic feature of the image and clinical feature, which has a certain predictive value of EGFR gene mutations in NSCLC patients.

【Key words】 Non-small cell lung cancer Algorithm Nomogram Epidermal growth factor receptor

肺癌为我国常见的恶性肿瘤之一，其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌的 85%[1-2]。目前研究发现表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR）基因是驱动 NSCLC 发病的最常见突变基因[3]。它是一种酪氨酸激酶受体，部分靶向药物能有效抑制其活性，例如对于 EGFR 基因突变相关肿瘤，吉非替尼治疗有效率高达 80%以上[4]。因此在靶向治疗前明确肿瘤的基因型至关重要，然而并不是所有病灶都适合通过活检来获得有代表性的组织学标本。而且由于肿瘤的异质性，穿刺组织标本也不能完全反映病灶的表型和遗传变异。虽然，体液检测可以获得血浆中的突变基因，但当肿瘤较小，没有足够量的 DNA 脱落到循环血液中时，突变基因常会被遗漏[5]。目前一些国内外研究显示，基于胸部 CT 的影像组学对于 EGFR 基因突变状态有一定的预测价值[5-8]。因此，笔者通过 CT 影像组学、图像语义特征及临床资料的列线图对 NSCLC EGFR 基因突变状态进行鉴别及预测，旨在为临床诊断及治疗提供更为便捷、有效的方法，现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾 2019 年 1 月至 2020 年 8 月杭州市第一人民医院经手术病理检查证实为 NSCLC 患者 235 例。纳入标准：(1)术前有胸部 CT 检查资料；(2)术后病理证实为 NSCLC，且有 EGFR 基因检查结果；(3)其他临床资料齐全；(4)结节直径≥0.5 cm。排除标准：(1)术前接受过放化疗及靶向治疗；(2)既往有肺癌病史的复发患者；(3)图像质量不佳，影响病灶勾画；(4)病灶贴近纵隔大血管，影响勾画。排除无 EGFR 基因检测结果 52 例，结节直径<0.5 cm 5 例，术前接受过治疗 3 例，肿瘤复发 5 例，CT 图像质量不佳 9 例，结节靠近纵隔大血管 8 例，最终纳入 153 例，其中男 48 例，女 105 例，年龄 29~79(59.2±10.4)岁。收集患者的年龄、性别、吸烟史、肺癌相关肿瘤指标等临床资料。本研究经本院医学伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

1.2 CT 检查方法 采用美国 GE Lightspeed VCT 16 排螺旋 CT 扫描仪进行胸部扫描，准直器 0.625 mm，FOV 350 mm×350 mm，管电压 120 kV，管电流 160 mAs，层厚 1.25 mm。扫描图像以 DICOM 格式导出。

1.3 相关图像语义特征的定义 由 2 位具有 5 年以上呼吸系统影像诊断经验的放射科主治以上职称医生分别对所有结节进行分型，包括：(1)实性结节；(2)纯磨玻璃结节；(3)部分实性结节。同时描述结节是否有以下征像：(1)空气支气管征；(2)胸膜牵拉；(3)血管聚集；(4)毛刺征。

1.4 图像勾画、特征提取及筛选 先由 2 位具有 5 年以上呼吸系统影像诊断经验的放射科主治以上职称医生使用软件 ITK-SNAP(Version 3.6)分别手动对术前胸部 CT 图像上相应病灶进行勾画，沿着肿瘤边缘逐层勾画其感兴趣区域(region of interest, ROI)，尽量避免周围正常组织勾画其中，当结节靠近胸膜时，要求勾画距离胸膜超过 1 mm，避免将胸膜勾画其中，保存勾画病灶的 ROI。将勾画完成的图像导入美国 GE Analysis Kit (AK)软件进行特征提取，共提取 396 个特征。对 2 位医生所提取的特征进行一致性分析，保留组内相关系数(intraclass correlation coefficients, ICC)≥0.75 的特征，使用最小冗余最大相关算法(minimum redundancy maximum relevance, mRMR)降低之前所保留特征集的冗余度，通过最小绝对紧缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归对各个特征进行降维，得到差异有统计学意义的影像组学特征参数，利用特征参数进行多因素二元 logistic 回归分析建模，同时计算影像组学特征参数分数(Rad-score)。在训练组中对每个潜在预测变量包括性别、年龄、吸烟史、肺癌相关肿瘤指标[包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、细胞角蛋白 19 片段(YFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、CA125、CA242]、结节分型、空气支气管征、胸膜牵拉、血管聚集、毛刺征等进行单因素二元 logistic 回归分析，筛选出 $P<0.1$ 的特征，再对这些筛选出的特征进行多因素二元 logistic 回归分析，最终筛选出独立预测因子。

1.5 模型建立与验证 用筛选出的独立预测因子建立临床-语义特征模型。之后将联合筛选出的独立预测因子和 Rad-score 构建联合模型，并制作列线图。模型建立之后，使用 Hosmer-Lemeshow 检验分析拟合度。绘制 ROC 曲线，采用 AUC 评价各个模型对 NSCLC 基因突

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzz.com

变状态的预测效能。使用决策曲线评估各个模型的净效益。

1.6 统计学处理 采用 R Studio3.6.1 统计软件。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用独立样本 t 检验；非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用秩和检验；计数资料组间比较采用χ^2 检验。采用 ICC 评价 2 位测量者的测量一致性及对肿瘤的语义特征的定义一致性，ICC≥0.75 为一致性较好。训练组及验证组构建的 Rad-score 对 EGFR 基因状态预测的比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Hosmer-Lemeshow 检验分析拟合度，$P>0.05$ 提示模型拟合较好。绘制决策曲线分析净效益。采用 Delong 检验进行模型间 AUC 的比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征选择 根据 7∶3 的比例进行分层抽样将 153 例患者随机分成训练组 108 例和验证组 45 例。根据 EGFR 基因检测结果将所有患者分为突变组 90 例及野生组 63 例，两组患者的临床特征比较见表 1。通过单因素 logistic 回归共筛选出 3 个独立预测因子，包括吸烟史、结节分型和血管聚集。对这些筛选出的独立预测因子继续采用多因素二元 logistic 回归进行筛选，最终筛选出的独立预测因子分别是吸烟史（OR=2.65，P=0.056）和结节分型（OR=1.74，P=0.034）。基于这两个独立预测因子建立临床-语义特征模型。

2.2 一致性评价 2 位测量者获得的影像组学特征参数的 ICC 范围为 0.553~0.864，其中>0.75 的特征 355 个，一致性较好。2 位测量者对肿瘤语义特征定义的 ICC 为 0.72~0.95，其中血管聚集的 ICC 为 0.72，其余特征的 ICC 均>0.75。因此采用高年资医生的勾画及评阅数据进行特征选择及建模。

2.3 影像组学特征筛选和模型建立 Hosmer-Lemeshow 检验显示在训练组和验证组中各个临床特征差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），见表 2，表明拟合无偏差。通过 mRMR 算法降低 ICC>0.75 特征集的冗余度，保留了排名前 20 个特征，采用 LASSO 回归进一步降维，共得到 13 个影像组学特征，包括 Correlation_AllDirection_offset7_SD（CA_o7_SD）、GLCMEnergy_angle135_offset7（Ga135_o7）、GLCMEnergy_angle90_offset7（Ga90_o7）、Cluster Shade_angle45_offset7（CSa45_o7）、kurtosis、HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset4_SD（HA_o4_SD）、GLCMEntropy_AllDirection_offset7_SD（GA o7 SD）、GLCMEntropy_AllDirection_offset4_SD（GA o4 SD）、ClusterShade_AllDirection_offset1_SD（CA_o1_SD）、HaralickCorrelation_AllDirection_offset1_SD（HA_o1_SD）、GLCM Energy_angle90_offset4（Ga90_o4）、InverseDifferenceMoment_AllDirection_offset7_SD（IA_o7_SD）、Inertia_angle45_offset7（Ia45_o7）。各个特征的相关系数见图 1。将选定的 13 个特征按相关系数加权求和得到 Rad-score，最终公式为：Rad-score =0.672*（CA_o7_SD）+-0.482*（Ga135_o7）+0.635*（Ga90_o7）+-0.271*（CSa45_o7）+-0.342*kurtosis +-0.162*（HA_o4_SD）+0.109*（GA o7 SD）+-0.159*（GA o4 SD）+0.141*（CA_o1_SD）+-0.497*（HA_o1_SD）+-0.981*（Ga90_o4）+-0.512*（IA_o7_SD）+0.642*（Ia45_o7）+ 0.078。基于 Rad-score 建立影像组学特征模型。训练组与验证组患者 EGFR 基因突变状态预测 Rad-score 的比较，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$），见图 2。因此，Rad-score 为独立预测

表 1 EGFR 基因突变组及野生组临床特征比较

临床资料	突变型（n=90）	野生型（n=63）	P 值
性别[n(%)]			
女性	62(68.9)	42(66.7)	0.881
男性	28(31.1)	21(33.3)	
年龄（岁）	60.4 ± 10.5	57.6 ± 10.4	0.686
吸烟史[n(%)]			
无	68(75.6)	55(87.3)	0.072
有	22(24.4)	8(12.7)	
肿瘤指标[n(%)]			
阴性	56(62.2)	44(69.8)	0.330
阳性	34(37.8)	19(30.2)	
结节分型[n(%)]			
实性结节	30(33.3)	28(44.4)	
纯磨玻璃结节	30(33.3)	24(38.1)	0.085
部分实性结节	30(33.3)	11(17.5)	
空气支气管征[n(%)]			
无	41(45.6)	32(50.8)	0.523
有	49(54.4)	31(49.2)	
胸膜牵拉[n(%)]			
无	30(33.3)	26(41.3)	0.316
有	60(66.7)	37(58.7)	
血管聚集[n(%)]			
无	19(21.1)	23(36.5)	0.036
有	71(78.9)	40(63.5)	
毛刺征[n(%)]			
无	25(27.8)	25(39.7)	0.122
有	65(62.2)	38(60.3)	
Rad-score	-0.2(-1.4,0.7)	0.7(0.2,1.1)	0.000

注：Rad-score 为影像组学特征参数分数；EGFR 为表皮生长因子受体

浙江医学杂志编辑部官方网站网址：www.zjyxzzs.com

表 2 训练组和验证组临床特征比较

临床资料	训练组(n=108)	验证组(n=45)	P 值
性别[n(%)]			
女性	71(65.7)	34(75.6)	0.317
男性	37(34.3)	11(24.4)	
年龄(岁)	59.9 ± 10.2	57.6 ± 11.0	0.202
吸烟史[n(%)]			
无	82(75.9)	41(91.1)	0.053
有	26(24.1)	4(8.9)	
肿瘤指标[n(%)]			
阴性	73(67.6)	27(60.0)	0.476
阳性	35(32.4)	18(40.0)	
结节分型[n(%)]			
实性结节	43(39.8)	15(33.3)	
纯磨玻璃结节	36(33.3)	18(40.0)	0.687
部分实性结节	29(26.9)	12(26.7)	
空气支气管征[n(%)]			
无	47(43.5)	26(57.8)	0.152
有	61(56.5)	19(42.2)	
胸膜牵拉[n(%)]			
无	38(35.2)	18(40)	0.705
有	70(64.8)	27(60)	
血管聚集[n(%)]			
无	28(25.9)	14(31.1)	0.648
有	80(74.1)	31(68.9)	
毛刺征[n(%)]			
无	33(30.6)	17(37.8)	0.497
有	75(64.9)	28(62.2)	
Rad-score	0.6(−0.6,1.0)	−0.1(−0.8,1.0)	0.251

注:Rad-score 为影像组学特征参数分数

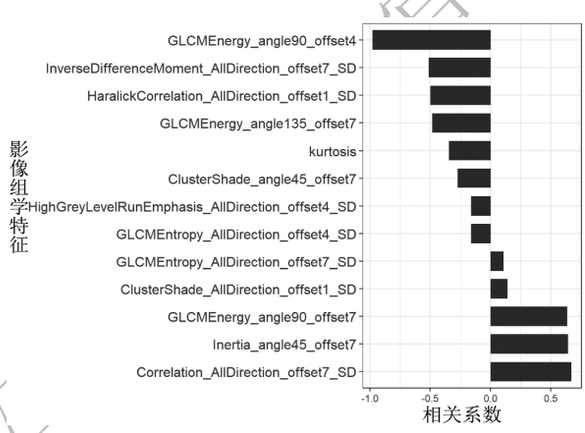

图 1 最优影像组学特征组合及其相关系数

因子。

将 Rad-score、吸烟史、结节分型共 3 个特征作为 EGFR 基因突变的独立预测因子进行联合模型建立,并获取联合模型的列线图见图 3。通过该列线图可以实现 NSCLC EGFR 基因突变的个体化预测,计算得出的数值越高,患者基因突变的可能性越高。分别绘制 3 个模型的 ROC 曲线,见图 4。结果发现,联合模型的 AUC 在训练组及验证组均为最高,明显高于临床-语义特征模型(Z=2.9441、2.1306,均 P<0.05)。影像组学特征模型的 AUC 高于临床-语义特征模型,略低于联合模型,差异无统计学意义(P>0.05)。决策曲线显示,联合模型较另外两种模型有更好的净效益,见表 3、4 及图 5。

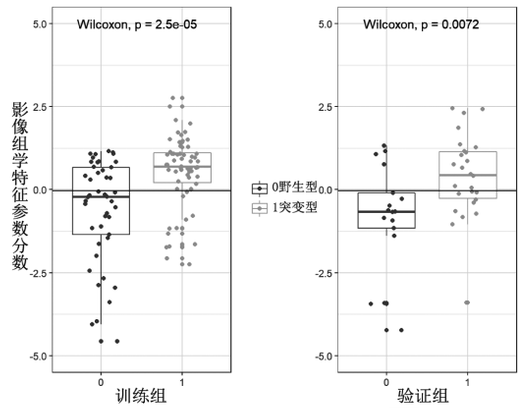

图 2 训练组与验证组构建的影像组学特征参数分数对表皮生长因子受体(EGFR)基因状态的预测比较

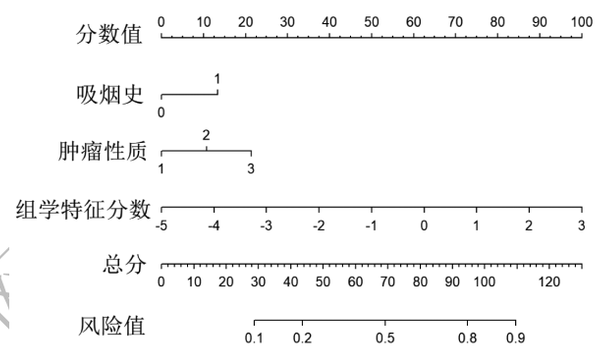

图 3 基于训练组构建联合模型的列线图

3 讨论

本研究建立了一种用于预测 NSCLC EGFR 基因突变的临床-影像组学联合模型,结果发现联合模型是预测 NSCLC EGFR 基因突变的最优模型,并且通过构建列线图实现了模型可视化。本研究结果表明,该联合模型构建的列线图可以作为预测 NSCLC EGFR 基因突变的临床工具。该结果与 Mei 等[9]的研究成果一致,然而本研究联合模型 AUC 要明显高于文献结果(0.77 比 0.664),因此本研究模型具有更高的诊断效能,更方便临床的实际应用。

大量流行病学研究表明,EGFR 基因突变在亚洲人群、女性、非吸烟、腺癌的患者中发生率较高[10]。本研究

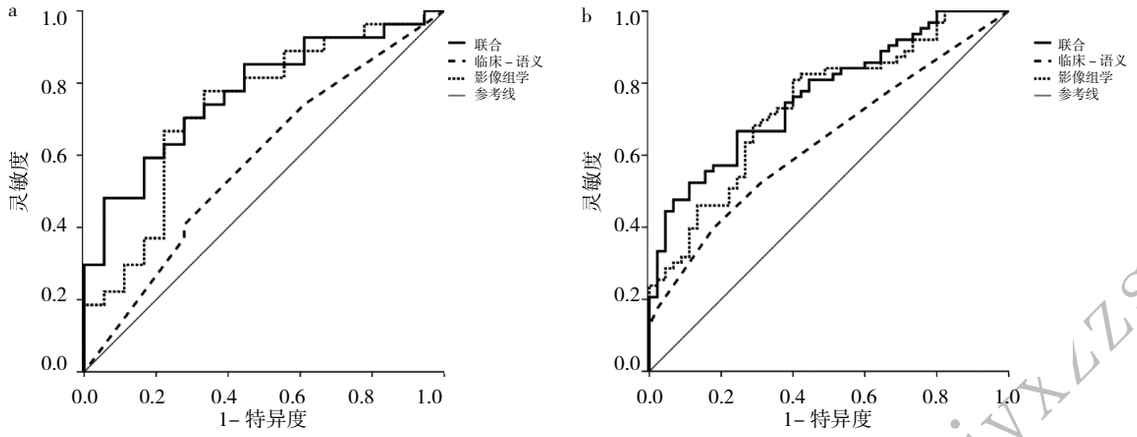

图 4 训练组和验证组的各个模型的 ROC 曲线图(a:训练组;b:验证组)

表 3 训练组模型间的比较

模型	AUC	95%*CI*	准确度(%)	灵敏度	特异度	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
影像组学特征模型	0.74	0.65 ~ 0.83	72.2	0.81	0.60	73.9	69.2
临床 - 语义特征模型	0.64	0.54 ~ 0.74	57.4	0.40	0.82	75.8	49.3
联合模型	0.77	0.68 ~ 0.85	70.0	0.67	0.76	79.3	61.8

表 4 验证组模型间的比较

模型	AUC	95%*CI*	准确度(%)	灵敏度	特异度	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
影像组学特征模型	0.73	0.57~0.89	66.7	0.59	0.78	80.0	56.0
临床 - 语义特征模型	0.58	0.41~0.75	51.1	0.37	0.72	66.7	43.3
联合模型	0.77	0.63~0.91	71.1	0.79	0.62	70.4	72.2

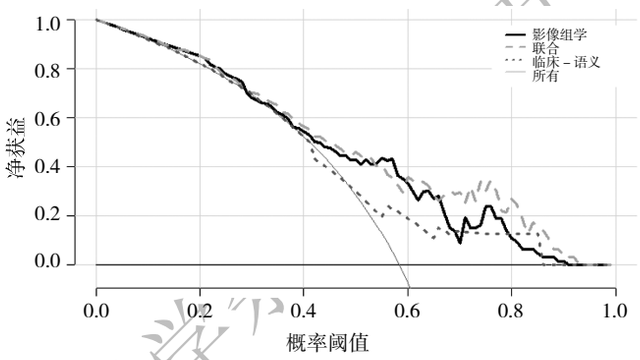

图 5 3 种模型的决策曲线图

结果与以往报道相符[11]。本研究还发现含有磨玻璃成分的肿瘤 EGFR 突变率 63.2%(60/95)高于实性肿瘤 51.7%(30/58),与以往多项研究结果[12-14]相符。有研究表明,肿瘤含磨玻璃成分比例越高,发生 EGFR 突变的概率越高,提示高比例的磨玻璃可以预测 EGFR 基因突变,这也表明结节分型是 EGFR 基因突变的重要预测因子[13,15]。因此,本研究经过单因素及多因素二元 logistic 回归分析后,得到一个由吸烟史及结节分型构成的临床-语义特征模型,模型的 AUC 在训练组及验证组的分别为 0.64 和 0.58,然而该模型的诊断效能较低,并没有达到临床诊断要求。

以往研究已经证明了 CT 影像的形态学特征有预测肿瘤突变状态的潜力[16-21]。Chen 等[17]研究表明常规 CT 特征包括肺气肿、原发肿瘤的分叶程度、淋巴结大小和状态有助于预测晚期肺腺癌 EGFR 突变状态。另外,有研究对 CT 形态和临床特征进行 Meta 分析,证实有磨玻璃成分、空气支气管征、胸膜牵拉和血管集聚是 NSCLC EGFR 基因突变的危险因素[19]。因此本研究也同时纳入了这些语义特征进行危险因素分析,结果发现除了磨玻璃成分,其他特征对预测结果没有贡献。这一结果表明,这些特征对 NSCLC EGFR 基因突变的预测结果不稳定。显然,这些研究只着眼于定性特征与 NSCLC 中 EGFR 突变的关系。这些定性特征基于观察者的主观判断,观察者之间存在差异,例如血管聚集这个特征,2 位观察者间的 ICC 只有 0.72,而且这些特征不能对肿瘤异质性进行量化。因此笔者便引入了影像组学这种对传统影像进行量化的方法。

浙江医学杂志网站网址:www.zjyxzzs.com

与传统的影像学方法相比，影像组学的优势在于通过高通量提取图像中的定量特征，发掘出更多信息，从而反映病变的内在异质性，目前已被广泛应用于疾病鉴别、预后评估、疗效评估等多个方面。有较多研究显示了影像组学对 NSCLC 基因表型有潜在预测价值。虽然这些研究的预测价值低于标准的分子生物学，但是也显示了较好的灵敏度和特异度[9,22]。以往的研究认为熵值（Entropy）和峰度值（kurtosis）是鉴别 EGFR 突变状态的两个最重要的影像组学特征[5]。本研究发现除了熵值和峰度值，还有能量（Energy）、聚类阴影（Cluster Shade）灰度游程长度矩阵（GreyLevelRunEmphasis）、哈拉利克相关（HaralickCorrelation）等特征也对鉴别 EGFR 基因突变状态有贡献。另有研究表明，影像组学模型在鉴别 EGFR 基因突变状态方面要优于传统影像学与临床特征的联合模型[7]。因此笔者通过纳入以上这些特征计算出 Rad-score，同时结合临床特征建立联合模型，使模型的预测效能有所提高。同时联合模型也获得了理想的灵敏度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值，因此笔者认为基于胸部 CT 影像组学特征和图像语义特征及临床特征的联合模型确有预测 NSCLC 是否发生 EGFR 基因突变的潜力。通过绘制列线图实现了模型的可视化。列线图是医学中常用的预后评估工具，在肿瘤评估方面尤为突出。它可以通过整合各种预后及决策变量，实现对个体临床事件的预测，满足建立生物学和临床综合模型及对个性化医疗的需求。与传统分期相比，它的数字界面能够实现快速计算，同时具有更高的准确度，能更容易了解疾病的预后，以帮助临床作出决策[23]。

本研究仍存在不足之处：本研究所提取的影像学数据都是手工半自动勾画，工作量较大，随着各种分割软件的发展，自动分割精度的提高，不仅可以较大程度减少工作量，同时可以减少人工误差。本研究样本量较小，且来自于单一医疗机构，未来样本量的扩大及多中心的合作，会使得该研究成果有更普遍的适用性。

综上所述，本研究发现联合临床危险因素和影像组学特征的临床-影像组学列线图，可以作为 NSCLC EGFR 基因突变预测的临床工具，辅助临床做好治疗决策，实现个体化精准医疗。

4 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. DOI:10.3322/caac.21338.

[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30. DOI:10.3322/caac.21387.

[3] An S, Chen Z, Su J, et al. Identification of enriched driver gene alterations in subgroups of non-small cell lung cancer patients based on histology and smoking status[J]. PLoS ONE, 2012, 7(6): e40109. DOI:10.1371/journal.pone.0040109.

[4] Pirker R, Filipits M. Targeted therapies in lung cancer[J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(2):188-206. DOI:10.2174/138161209787002915.

[5] 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.

[6] Rossi G, Barabino E, Fedeli A, et al. Radiomic detection of EGFR mutations in NSCLC[J]. Cancer Res, 2021, 81(3):724-731. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-20-0999.

[7] Digumarthy SR, Padole AM, Gullo RL, et al. Can CT radiomic analysis in NSCLC predict histology and EGFR mutation status?[J]. Medicine, 2019, 98(1):e13963. DOI:10.1097/MD.0000000000013963.

[8] 王紫君, 陈星池, 黄劲柏, 等. 影像组学结合临床对非小细胞肺癌基因状态的预测[J]. 临床放射学杂志, 2019, 6(38):1033-1037. DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2019.06.022

[9] Mei D, Luo Y, Wang Y, et al. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: can radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses[J]. Cancer Imaging, 2018, 18(1):52. DOI:10.1186/s40644-018-0184-2.

[10] Villa C, Cagle PT, Johnson M, et al. Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society[J]. Arch Pathol Lab Med, 2014, 138(10):1353-1357. DOI:10.5858/arpa.2013-0376-OA.

[11] Shi Y, Au JS, Thongprasert S, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology(PIONEER)[J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(2):154-162. DOI:10.1097/JTO.0000000000000033.

[12] Hasegawa M, Sakai F, Ishikawa R, et al. CT features of epidermal growth factor receptor-mutated adenocarcinoma of the lung: comparison with nonmutated adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(6):819-826. DOI:10.1016/j.jtho.2016.02.010.

[13] Hong SJ, Kim TJ, Choi YW, et al. Radiogenomic correlation in lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutations: Imaging features and histological subtypes[J]. Eur Radiol, 2016, 26(10):3660-3668. DOI:10.1007/s00330-015-4196-z.

[14] Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J]. Radiology, 2016, 280(1):271-280. DOI:10.

（下转第 2127 页）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com

[4] Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific Ig E con-centrations and the risk of positive food challenges in children and ad-olescents[J]. J Allergy Clin Immunol, 1997, 100(4): 444-451. DOI:10.1016/s0091-6749(97)70133-7.

[5] 龙彦, 王美玲, 冯珍如, 等. 交叉反应性糖类决定簇 IgE 对血清特异性 IgE 检测的影响[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2):100-102.

[6] Igetei JE, El-Faham M, Liddell S, et al. Antigenic cross-reactivity between Schistosoma mansoni and pollen allergens from the birch tree(Betula verrucosa) and Timothy grass(Phleum pratense): involvement of shared glycan epitopes and implications for the hygiene hypothesis[J]. Int J Parasitol, 2018, 48(5):345-357. DOI: 10.1016/j.ijpara.2017.12.005.

[7] 吕世超, 杜海平, 夏天保, 等. 北京地区 441 例荨麻疹患者血清抗交叉反应性糖类决定簇 IgE 检测及初步分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(10):596-597. DOI:10.3969/j.issn.1000-4963.2012.10.007.

[8] 王美玲, 冯珍如. I 型变态反应中交叉反应性糖类决定簇的研究进展[J]. 临床检验杂志(电子版), 2012, 1(3):138-143.

[9] Kaulf ü rst-Soboll H, Mertens M, Brehler R, et al. Reduction of cross-reactive carbohydrate determinants in plant foodstuff: elucidation of clinical relevance and implications for allergy diagnosis[J]. PLoS One, 2011, 6(3):e17800. DOI:10.1371/journal.pone.0017800.

[10] Kochuyt AM, Van Hoeyveld EM, Stevens EA. Prevalence and clinical relevance of specific immunoglobulin E to pollen caused by sting-induced specific immunoglobulin E to cross-reacting carbohydrate determinants in Hymenoptera venoms[J]. Clin Exp Allergy, 2005, 35(4):441-447. DOI:10.1111/j.1365-2222.2005.02217.x.

[11] 闫津津, 冯珍如, 王全桂, 等. 变应性鼻炎患者血清抗交叉反应性糖类决定簇 IgE 水平与血清 IgE 水平和皮肤点刺试验的关联性分析[J]. 中国全科医学, 2016, 7(21):2499-2504. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2016.21.002.

[12] Levy BJ, DeBoer DJ. A preliminary study of serum IgE against cross-reactive carbohydrate determinants(CCD) in client-owned atopic dogs[J]. Vet Dermatol, 2018, 29(3):243-e90. DOI: 10.1111/vde.12529.

[13] Grzywnowicz M, Majsiak E, Gaweł J, et al. Inhibition of cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnostics[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1116:75-79. DOI:10.1007/5584_2018_266.

[14] Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis[J]. Allergo J Int, 2016, 25(4):98-105. DOI:10.1007/s40629-016-0115-3.

[15] Gedon NKY, Boehm TMSA, Klinger CJ, et al. Agreement of serum allergen test results with unblocked and blocked IgE against cross-reactive carbohydrate determinants(CCD) and intradermal test results in atopic dogs[J]. Vet Dermatol, 2019, 30(3):195-e61. DOI:10.1111/vde.12742.

[16] Aberer W, Holzweber F, Hemmer W, et al. Inhibition of cross-reactive carbohydrate determinants(CCDs) enhances the accuracy of in vitro allergy diagnosis[J]. Allergol Select, 2017, 1(2):141-149. DOI:10.5414/ALX01638E.

[17] 莫燕芳, 高如秀, 蔡健梅, 等. 交叉反应性糖类抗原决定簇抗 IgE 在过敏性疾病中的应用分析[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(9):1248-1251.

（收稿日期：2021-06-28）
（本文编辑：严玮雯）

（上接第 2083 页）

1148/radiol.2016151455.

[15] 梁静, 许晓泉, 袁梅, 等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因突变与 CT 及正电子发射计算机体层成像-CT 征象的相关性[J]. 中华放射学杂志, 2015, 5(49):344-348. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2015.05.006.

[16] Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, et al. Predictive radiogenomics modeling of EGFR mutation status in lung cancer[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):41674. DOI:10.1038/srep41674.

[17] Chen Y, Yang Y, Ma L, et al. Prediction of EGFR mutations by conventional CT-features in advanced pulmonary adenocarcinoma[J]. Eur J Radiol, 2019, 112(3):44-51. DOI:10.1016/j.ejrad.2019.01.005.

[18] Lee HJ, Kim YT, Kang CH, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinomas: Relationship with CT characteristics and histologic subtypes[J]. Radiology, 2013, 268(1): 254-264. DOI:10.1148/radiol.13112553.

[19] Zhang H, Cai W, Wang Y, et al. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(6):649-659. DOI:10.1007/s10147-019-01403-3.

[20] Zhou M, Leung A, Echegaray S, et al. Non-Small cell lung cancer radiogenomics map identifies relationships between molecular and imaging phenotypes with prognostic implications[J]. Radiology, 2018, 286(1):307-315. DOI:10.1148/radiol.2017161845.

[21] Sabri A, Batool M, Xu Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung cancer: proposal for a scoring model using imaging and demographic characteristics[J]. Eur Radiol, 2016, 26(11):4141-4147. DOI:10.1007/s00330-016-4252-3.

[22] Li X, Xiong J, Jia T, et al. Detection of epithelial growth factor receptor(EGFR) mutations on CT images of patients with lung adenocarcinoma using radiomics and/or multi-level residual convolutionary neural networks[J]. Journal of Thoracic Disease, 2018, 10(12):6624-6635. DOI:10.21037/jtd.2018.11.03.

[23] Balachandran VP, Gonen M, Smith JJ, et al. Nomograms in oncology: more than meets the eye[J]. The Lancet Oncology, 2015, 16(4):e173-e180. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71116-7.

（收稿日期：2021-05-07）
（本文编辑：严玮雯）

浙江医学杂志社官方网站网址：www.zjyxzzs.com