DOI:10.16016/j.2097-0927.202411024

基于CT影像组学特征联合临床特征预测非小细胞肺癌EGFR突变状态

杨涛涛[1],王显棋[1],陈灿灿[2],闫婉莹[2],王大为[2],熊坤林[3],孙志远[4],陈 伟[1] [1]陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院放射科,重庆;[2]推想医疗科技股份有限公司,北京;[3]陆军特色医学中心(第三军医大学大坪医院)放射科,重庆;[4]东部战区总医院放射诊断科,江苏南京

[**摘要**] **目的** 探究基于胸部CT影像组学特征联合临床特征预测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)基因突变的预测价值。**方法** 采用病例对照研究的方法,收集2013年1月至2023年10月3家医疗中心放射科1 070名NSCLC患者的临床信息和CT图像。其中陆军军医大学第一附属医院719名NSCLC患者按照7∶3的比例随机分成训练集、内部验证集;东部战区总医院173名患者、陆军特色医学中心178名患者分别作为外部验证集1、外部验证集2。使用最小绝对收缩和选择算子回归筛选最佳影像组学特征,构建影像组学模型;以单因素及多因素Logistic回归筛选EGFR突变相关的临床特征,构建临床模型;联合影像组学特征及临床特征构建综合模型。3种分类模型均采用随机森林(random forest, RF)的机器学习方法进行建模。采用曲线下面积(AUC)、准确率、敏感度和特异度评价模型预测效能。绘制校正曲线以评估综合模型的拟合优度,决策曲线评估模型的临床应用价值。**结果** 影像组学模型在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2中的AUC值分别为0.762 4(95%*CI*:0.692 4~0.825 1)、0.745 4(95%*CI*:0.671 1~0.814 3)和0.724 7(95%*CI*:0.639 7~0.801 6);临床预测模型在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2的AUC值分别为0.691 7(95%*CI*:0.627 9~0.757 6)、0.652 5(95%*CI*:0.576 7~0.729 1)和0.779 2(95%*CI*:0.712 5~0.847 3);基于临床特征和影像组学特征构建的综合模型预测效能值最佳,其在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2的AUC值分别为0.818 0(95%*CI*:0.757 7~0.874 3)、0.782 4(95%*CI*:0.7031~0.848 2)和0.796 6(95%*CI*:0.718 1~0.868 6)。校准曲线提示综合模型拟合度较好,决策曲线提示综合模型具有较好的净收益。**结论** 结合胸部CT影像组学特征与临床特征构建的综合模型在预测NSCLC EGFR基因突变的多中心数据集中表现出更好的预测性能,有助于帮助临床制定治疗策略。

[**关键词**] 非小细胞肺癌;影像组学;临床特征;表皮生长因子受体

[**中图法分类号**] R394.3;R734.2;R814.42 [**文献标志码**] A

[**基金项目**] 重庆市科卫联合重点项目(2023ZDXM008)

[**通信作者**] 陈 伟,E-mail:landcw@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:杨涛涛,王显棋,陈灿灿,等. 基于CT影像组学特征联合临床特征预测非小细胞肺癌EGFR突变状态[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(8):847-857. DOI:10.16016/j.2097-0927.202411024.

Citation: YANG T T, WANG X Q, CHEN C C, *et al*. Prediction of EGFR mutation status in non-small cell lung cancer based on CT radiomic features combined with clinical characteristics[J]. J Army Med Univ, 2025, 47(8): 847-857. DOI: 10.16016/j.2097-0927.202411024.

Prediction of EGFR mutation status in non-small cell lung cancer based on CT radiomic features combined with clinical characteristics

YANG Taotao[1], WANG Xianqi[1], CHEN Cancan[2], YAN Wanying[2], WANG Dawei[2], XIONG Kunlin[3], SUN Zhiyuan[4], CHEN Wei[1] [1]Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]Infervision Medical Technology Co., Ltd, Beijing; [3]Department of Radiology, Army Medical Center of PLA/Daping Hospital of Third Military Medical University, Chongqing; [4]Department of Diagnostic Radiology, Eastern Theatre General Hospital, Nanjing, Jiangsu, China

[**Abstract**] Objective To investigate the predictive value of combined radiomic features derived from chest CT scans with clinical characteristics for epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC). Methods A multi-center case-control study was conducted on the clinical data and CT images of 1 070 NSCLC patients from the radiology departments of the 3 medical institutions between January 2013 and October 2023. The 719 NSCLC patients from the First Affiliated Hospital of Army Medical University were randomly divided into a training set and an internal validation set in a ratio of 7∶3; The 173 patients in the Eastern Theatre General Hospital and the 178 patients in Army Medical Centre of PLA were assigned into the external validation set 1 and 2, respectively. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was employed to identify the optimal radiomic features, which were subsequently used to construct a radiomics model. Univariate and multivariate logistic regression analyses were applied to identify clinical features associated with EGFR mutation, thereby developing a clinical model. The radiomic and clinical features were subsequently combined to develop a comprehensive model. All the 3 classification models were built using random forest (RF) machine learning. The area under curve (AUC), accuracy, sensitivity and specificity were utilized to evaluate the predictive performance of the models. Calibration curve was plotted to assess the goodness of fit of the comprehensive model, while decision curve analysis was performed to assess the clinical utility of the model. Results The AUC value of the radiomics model was 0.762 4 (95%*CI*: 0.692 4~0.825 1), 0.745 4 (95%*CI*: 0.671 1~0.814 3), and 0.724 7 (95%*CI*: 0.639 7~0.801 6), respectively, in the internal validation set, external validation set 1, and external validation set 2; The AUC value of the clinical prediction model was 0.691 7 (95%*CI*: 0.627 9~0.757 6), 0.652 5 (95%*CI*: 0.576 7~0.729 1), and 0.779 2 (95%*CI*: 0.712 5~0.847 3), respectively in the above sets in turn; The comprehensive model constructed based on clinical features and radiomic features showed the best predictive efficacy, with an AUC value of 0.818 0 (95%*CI*: 0.757 7~0.874 3), 0.782 4 (95%*CI*: 0.703 1~0.848 2), and 0.796 6 (95%*CI*: 0.718 1~0.868 6), respectively in the above sets. Calibration curve analysis indicated that the comprehensive model had a good fit, while decision curve analysis revealed that the model provided a favorable net benefit. Conclusion Our comprehensive model constructed based on chest CT radiomic features and clinical characteristics shows superior predictive performance for EGFR gene mutations in NSCLC across multiple center datasets, which may be helpful for clinical decision-making for treatment strategies.

[**Key words**] non-small cell lung cancer; radiomics; clinical characteristics; epidermal growth factor receptor

Supported by the Key Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Health Commission (2023ZDXM008). Corresponding author: CHEN Wei, E-mail: landcw@tmmu.edu.cn

肺癌是目前全球癌症死亡的主要原因,其中大约85%的肺癌病理类型是非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)[1-2]。随着精准化医疗的发展,肺癌的分子靶向治疗应用日益广泛,其治疗决策主要取决于患者的个体基因突变状态。NSCLC中最常见的致癌驱动基因是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)突变[3]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)已经推荐厄洛替尼、吉非替尼等酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)作为EGFR突变患者的一线治疗药物[4]。与无EGFR突变的患者相比,EGFR突变型肺癌患者对TKIs的反应率更高,无进展生存期更长[5-7]。因此,准确识别EGFR突变状态对肺癌患者个性化、精准化的治疗决策至关重要。

目前,确定EGFR突变状态检测方法是通过活检或手术获取组织标本进行突变测序。然而,获取组织样本是有创的,并非在所有情况下都可行;另外,由于空间采样限制,可能无法完全反映肿瘤的异质性[8-9];最后,分子检测耗时长、费用昂贵,并且可能受到取样误差的影响[10-11]。因此,临床急需开发一种无创、经济高效的方法来预测肺癌EGFR突变状态。

计算机断层扫描(CT)是肺癌筛查和诊断中常用的成像方法,为研究肺癌提供了一种无创的技术方法。影像组学是过去10年来快速发展的新兴领域,使用高通量分析方法从医学图像中提取定量特征,并将有用的特征来描述肿瘤的异质性[12-14]。影像组学已被用于肺癌的鉴别诊断、治疗反应、预后预测[15-18]等。因此,本研究通过收集3个医院的NSCLC患者数据,旨在探究基于CT影像组学特征联合临床特征构建综合模型预测NSCLC患者EGFR突变状态的应用价值,为临床提供一种无创、快速的检测方法,从而为患者临床个性化靶向治疗方案的制定提供重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为多中心回顾性研究,经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2023143),免除了患者知情同意的要求。纳入标准:①肺组织病理结果证实为NSCLC且有基因测序结果;②在病理前8周内接受基线胸部CT扫描;③拥有完整的临床资料。排除标准:①检查前接受相关抗肿瘤治疗;②基线CT病灶无法分割;③图像质量差;④合并有其他原发性肿瘤。本研究采用病例-对照研究设计方案,经筛选纳入2013年1月至2023年6月在陆军军医大学第一附属医院就诊的719例NSCLC患者,并以7∶3的比例随机分为训练集(n=503)、内部验证集(n=216)。同时纳入2013年9月至2019年10月在东部战区总医院就诊的173例患者和2020年1月至2023年10月在陆军特色医学中心就诊的178例患者分别作为外部验证集1、外部验证集2。收集患者基线胸部CT图像以及完整的临床资料如性别、年龄、吸烟史、细胞角蛋白片段19(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)、癌胚抗原(carcino embryonic antigen, CEA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、病理类型、T分期、N分期、M分期、临床分期。NSCLC分期按照美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第8版进行分期[19]。

1.2 CT成像方案

所有患者采用仰卧位进行胸部CT扫描,扫描范围从胸廓入口到肺底。对于陆军军医大学第一附属医院的肺癌患者,采用了德国Siemens公司的Sensation 16、Somatom Definition AS 64排螺旋CT机或Somatom Definition Flash双源螺旋CT机扫描,扫描参数:管电流为自动,管电压为100~120 kV,螺距为1.2~1.5,矩阵为512×512,层间距1~3 mm,层厚1~3 mm。对于东部战区总医院主要采用德国Siemens公司的Somatom Definition Flash或Somatom Perspective CT机进行扫描,扫描参数:管电流为自动,管电压为100~120 kV,矩阵为512×512,间距1~3 mm,层厚1~3 mm。对于陆军特色医学中心患者,采用GE医疗公司的GE Lightspeed VCT 64和Philips公司的Philips iCT 256 CT机进行扫描,扫描参数:管电流为150或175 mA,管电压为100 kV,矩阵为512×512,间距0.625~3 mm,层厚0.625~3 mm。每个患者的胸部CT图像以DICOM格式存储和导出。

1.3 CT图像肿瘤分割和影像组学特征提取

将CT图像上传至推想医疗科技(北京)股份有限公司的多模态科研InferScholar平台(https://research.infervision.com/v2/),采用手动分割的方法,在肺窗图像上对感兴趣的区域进行手动勾画,该感兴趣区包括整个肿瘤区域,3个医疗中心感兴趣区域的勾画均由1名拥有10年以上胸部影像诊断经验的放射科医师进行逐层勾画。从CT图像的感兴趣区域掩模中提取了1 293个影像组学特征,包括5个图像特征,14个形状特征,252个一阶特征,308个灰度共生矩阵(gray level co-occurence matrix, GLCM)特征,224个灰度大小区域矩阵(gray level size zone matrix, GLSZM)特征,224个灰度游程矩阵(gray level run length matrix, GLRLM)特

征，196个灰度依赖矩阵(gray level dependence matrix，GLDM)特征，70个邻近灰度差值矩阵(neighbouring gray tone difference matrix，NGTDM)特征。

1.4 特征筛选与模型构建

为了降低影像组学特征之间的冗余，提高模型的分类性能，首先，使用基于信息熵的特征离散化方法对组学特征进行离散化处理；其次，应用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator，LASSO)回归进一步筛选最佳组学特征，构建预测NSCLC EGFR突变状态的影像组学模型；使用单因素及多因素Logistic回归筛选EGFR突变相关的临床特征，构建临床模型；随后，将临床特征和影像组学特征相结合构建一个综合模型。3种分类模型均采用随机森林(random forest，RF)的机器学习方法进行建模。训练集用于构建预测模型，并在内部验证集及2个外部验证集中评估模型性能。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。连续变量用独立样本t检验进行比较，分类变量用卡方检验或Fisher精确检验进行比较。通过受试者工作特征(ROC)曲线评价模型的预测性能，并计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度和准确性。DeLong检验比较各模型AUC之间的差异。绘制校正曲线以评估综合模型的拟合优度，决策曲线评估综合模型的临床效用。P<0.05为差异有统计学意义。

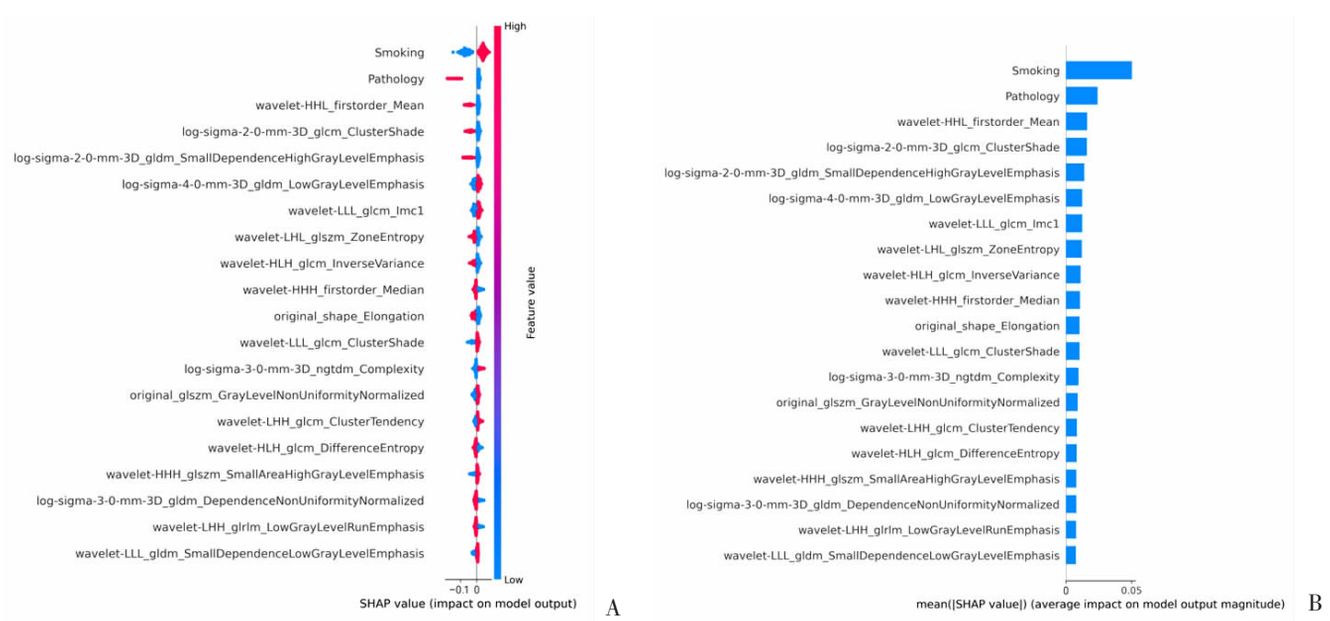
2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入了3个医疗中心1 070名经病理诊断为NSCLC患者且有EGFR基因测序结果的患者，其中EGFR野生型375例，EGFR突变型695例。患者的人口统计学和临床信息见表1。训练集中患者性别、吸烟史、CYFRA21-1、病理类型及临床分期在肺癌EGFR基因突变型及野生型之间差异有统计学意义(P<0.05)，年龄、CEA、NSE、T分期、N分期及M分期在肺癌EGFR基因突变型及野生型之间差异无统计学意义。通过单因素及多因素二元Logistic回归分析对临床特征进行筛选，最终筛选出吸烟史(OR=2.325，P<0.001)和病理类型(OR=0.049，P<0.001)是NSCLC患者EGFR基因突变的独立危险因素，基于以上2个独立预测因子建立临床特征模型(表2)。

2.2 影像组学特征筛选和模型的构建

对影像组学特征进行基于信息熵的特征离散化处理后，使用LASSO回归筛选出预测最优的影像组学特征构建影像组学模型，本研究选择的最佳影像组学模型是基于RF算法进行建模。临床模型是基于吸烟史、病理类型2个临床特征构建。将筛选出的临床特征和影像组学特征整合构建综合模型，综合模型中的特征在预测EGFR突变类型的分类中均发挥了重要作用，前20个重要特征的shap值如图1所示。



A：综合模型中前20特征的shap值(红色区域代表高特征值，蓝色区域代表低特征值)；B：综合模型中前20特征的平均shap值

图1 综合模型中前20特征的shap值

表1 EGFR野生型和EGFR突变型患者在训练集、内部验证集和外部验证集中的临床信息特征[$M(P_{25},P_{75})$,n(%)]

临床特征	训练集(n=502)			内部验证集(n=217)		
	野生型(n=182)	突变型(n=320)	P值	野生型(n=78)	突变型(n=139)	P值
年龄/岁	59.0(51.0,67.0)	57.0(51.0,65.0)	0.619	60.5(54.0,65.7)	58.0(51.0,66.0)	0.464
性别			<0.001			<0.001
女	66(36.3)	199(62.2)		25(32.1)	84(60.4)	
男	116(63.7)	121(37.8)		53(67.9)	55(39.6)	
吸烟史			<0.001			<0.001
有	99(54.4)	90(28.1)		47(60.3)	36(25.9)	
无	83(45.6)	230(71.9)		31(39.7)	103(74.1)	
CYFRA21-1/(ng/mL)			0.002			0.005
>5	49(26.9)	50(15.6)		26(33.3)	23(16.5)	
≤5	133(73.1)	270(84.4)		52(66.7)	116(83.5)	
CEA/(ng/mL)			0.274			0.371
>5	75(41.2)	148(46.2)		25(32.1)	53(38.1)	
≤5	107(58.8)	172(53.8)		53(67.9)	86(61.9)	
NSE/(ng/mL)			0.39			0.734
>25	10(5.5)	24(7.5)		6(7.7)	9(6.5)	
≤25	172(94.5)	296(92.5)		72(92.3)	130(93.5)	
病理类型			<0.001			<0.001
腺癌	144(79.1)	317(99.1)		64(82.1)	135(97.1)	
鳞癌	38(20.9)	3(0.9)		14(17.9)	4(2.9)	
T分期			0.321			0.418
T1	75(41.2)	137(42.8)		39(50.0)	66(47.5)	
T2	49(26.9)	97(30.3)		24(30.8)	34(24.5)	
T3	14(7.7)	30(9.4)		7(9.0)	14(10.1)	
T4	44(24.2)	56(17.5)		8(10.3)	25(18.0)	
N分期			0.639			0.878
N0	87(47.8)	162(50.6)		46(59.0)	74(53.2)	
N1	8(4.4)	15(4.7)		4(5.1)	8(5.8)	
N2	38(20.9)	52(16.2)		9(11.5)	19(13.7)	
N3	49(26.9)	91(28.4)		19(24.4)	38(27.3)	
M分期			0.073			0.151
0	105(57.7)	158(49.4)		51(65.4)	77(55.4)	
1	77(42.3)	162(50.6)		27(34.6)	62(44.6)	
临床分期			0.025			0.476
Ⅰ	54(29.7)	104(32.5)		35(44.9)	52(37.4)	
Ⅱ	8(4.4)	15(4.7)		6(7.7)	7(5.0)	
Ⅲ	41(22.5)	39(12.2)		10(12.8)	18(12.9)	
Ⅳ	79(43.4)	162(50.6)		27(34.6)	62(44.6)	

续表1 EGFR野生型和EGFR突变型患者在训练集、内部验证集和外部验证集中的临床信息特征[$M(P_{25},P_{75})$,n(%)]

临床特征	外部验证集1(n=173)			外部验证集2(n=178)		
	野生型(n=54)	突变型(n=119)	P值	野生型(n=61)	突变型(n=117)	P值
年龄/岁	66.5(58.0,71.0)	60.0(53.0,66.0)	<0.001	66.0(58.0,71.0)	61.0(56.0,68.0)	0.890
性别			<0.001			<0.001
女	19(35.2)	78(65.5)		9(14.8)	76(65.0)	
男	35(64.8)	41(34.5)		52(85.2)	41(35.0)	
吸烟史			<0.001			<0.001
有	26(48.1)	21(17.6)		47(77.0)	25(21.4)	
无	28(51.9)	98(82.4)		14(23.0)	92(78.6)	
CYFRA21-1/(ng/mL)			0.286			0.131
>5	26(48.1)	47(39.5)		24(39.3)	33(28.2)	
≤5	28(51.9)	72(60.5)		37(60.7)	84(71.8)	
CEA/(ng/mL)			0.088			0.776
>5	33(61.1)	88(73.9)		29(47.5)	53(45.3)	
≤5	21(38.9)	31(26.1)		32(52.5)	64(54.7)	
NSE/(ng/mL)			0.558			0.796
>25	5(9.3)	8(6.7)		7(11.5)	15(12.8)	
≤25	49(90.7)	111(93.3)		54(88.5)	102(87.2)	
病理类型						0.637
腺癌	54(100.0)	119(100.0)		60(98.4)	116(99.1)	
鳞癌	0(0.0)	0(0.0)		1(1.6)	1(0.9)	
T分期			0.052			0.521
T1	6(11.1)	9(7.6)		14(23.0)	32(27.4)	
T2	15(27.8)	24(20.2)		17 27.9)	41(35.0)	
T3	10(18.5)	10(8.4)		9(14.8)	14(12.0)	
T4	23(42.6)	76(63.9)		21(34.4)	30(25.6)	
N分期			0.235			0.195
N0	11(20.4)	21(17.6)		22(36.1)	55(47.0)	
N1	2(3.7)	12(10.1)		6(9.8)	9(7.7)	
N2	13(24.1)	39(32.8)		16(26.2)	35(29.9)	
N3	28(51.9)	47(39.5)		17(27.9)	18(15.4)	
M分期			0.011			0.024
0	12(22.2)	10(8.4)		42(68.9)	60(51.3)	
1	42(77.8)	109(91.6)		19(31.1)	57(48.7)	
临床分期			0.032			0.005
Ⅰ	2(3.7)	0(0.0)		16(26.2)	35(29.9)	
Ⅱ	2(3.7)	3(2.5)		3(4.9)	8(6.8)	
Ⅲ	8(14.8)	7(5.9)		23(37.7)	17(14.5)	
Ⅳ	42(77.8)	109(91.6)		19(31.1)	57(48.7)	

CYFRA21-1及CEA>5 ng/mL为异常;NSE>25 ng/mL为异常

表2　预测NSCLC患者EGFR基因突变临床特征的单因素及多因素Logistic回归结果

变量		单因素分析			多因素分析		
		OR	95%*CI*	*P*	*OR*	95%*CI*	*P*
年龄		0.995	0.978~1.014	0.619			
性别	女	1.000					
	男	0.346	0.237~0.505	<0.001			
吸烟史	无	1.000					
	有	3.048	2.084~4.458	<0.001	2.325	1.553~3.483	<0.001
CYFRA21-1/(ng/mL)	≤5	1.000					
	>5	1.989	1.274~3.106	0.002			
CEA/(ng/mL)	≤5	1.000					
	>5	0.815	0.564~1.177	0.275			
NSE/(ng/mL)	≤25	1.000					
	>25	0.717	0.335~1.535	0.392			
病理类型	腺癌	1.000					
	鳞癌	0.036	0.011~0.118	<0.001	0.049	0.015~0.163	<0.001
T分期	T1	1.000		0.324			
	T2	1.084	0.695~1.690	0.723			
	T3	1.173	0.586~2.348	0.652			
	T4	0.697	0.429~1.132	0.144			
N分期	N0	1.000		0.641			
	N1	1.003	0.650~1.548	0.990			
	N2	1.010	0.400~2.548	0.984			
	N3	0.737	0.428~1.269	0.271			
M分期	0	1.000					
	1	1.398	0.969~2.018	0.073			
临床分期	Ⅰ	1.000		0.028			
	Ⅱ	0.939	0.614~1.436	0.772			
	Ⅲ	0.914	0.372~2.247	0.845			
	Ⅳ	0.464	0.277~0.776	0.003			

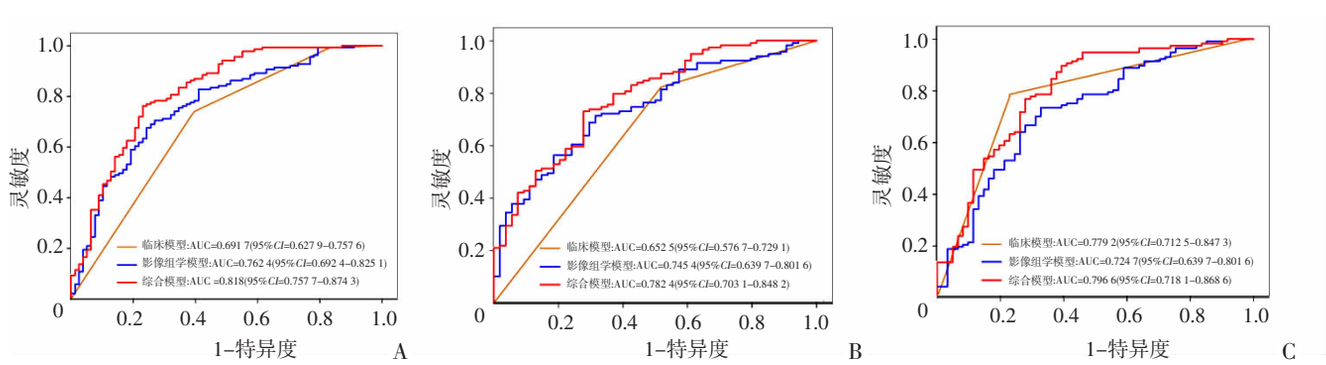


图2　3种模型在内部验证集(A)、外部验证集1(B)、外部验证集2(C)中预测NSCLC EGFR基因突变的ROC曲线

2.3　模型的验证

经过训练集的开发后,影像组学模型在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2的AUC值分别为0.762 4(95%*CI*: 0.692 4~0.825 1)、0.745 4(95%*CI*: 0.671 1~0.814 3)和0.724 7(95%*CI*: 0.639 7~0.801 6);临床预测模型在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2的AUC值分别为0.691 7(95%*CI*: 0.627 9~0.757 6)、0.652 5(95%*CI*: 0.576 7~0.729 1)和0.779 2 (95%*CI*:

0.712 5~0.847 3);综合模型在内部验证集、外部验证集1、外部验证集2的AUC值分别为0.818 0(95%*CI*:0.757 7~0.874 3)、0.782 4(95%*CI*:0.703 1~0.848 2)和0.796 6(95%*CI*:0.718 1~0.868 6)(图2),各个模型的具体预测效能值见表3。DeLong检验显示,在内部验证集及外部验证集1中综合模型与临床模型AUC的差异具有统计学意义(*P*<0.05),其余模型之间均无统计学差异;外部验证集2中,综合模型和影像组学模型AUC的差异具有统计学意义(*P*<0.05),其余模型之间均无统计学差异。

2.4 模型的临床实用性评价

本研究校准曲线(图3)表明综合模型用于预测EGFR突变状态与临床实际符合度高,准确度及可靠性较好。决策曲线(图4)从临床应用的角度评价了综合模型的临床效能,综合模型在预测EGFR突变方面优于所有患者在没有模型指导前提下选择所有都治疗和所有都不治疗策略;且临床效用优于临床模型及影像组学模型。

3 讨论

在临床工作中,EGFR突变是NSCLC中最常见的致癌驱动基因,TKIs是治疗NSCLC EGFR突变患者的标准治疗药物,相对于传统化疗能明显改善患者的生存预后。当前通过手术或穿刺取得样本进行病理检

表3 内部验证集、外部验证集中模型的预测性能

数据集	模型	AUC(95% *CI*)	准确度	敏感度	特异度
内部验证集	临床模型	0.691 7(0.627 9~0.757 6)	0.691 2	0.741 0	0.602 6
	影像组学模型	0.762 4(0.692 4~0.825 1)	0.705 1	0.690 6	0.730 8
	综合模型	0.818 0(0.757 7~0.874 3)	0.769 6	0.834 5	0.653 8
外部验证集1	临床模型	0.652 5(0.576 7~0.729 1)	0.716 8	0.813 0	0.481 5
	影像组学模型	0.745 4(0.671 1~0.814 3)	0.630 1	0.546 2	0.814 8
	综合模型	0.782 4(0.703 1~0.848 2)	0.722 5	0.756 3	0.648 1
外部验证集2	临床模型	0.779 2(0.712 5~0.847 3)	0.780 9	0.786 3	0.770 5
	影像组学模型	0.724 7(0.639 7~0.801 6)	0.668 5	0.632 5	0.737 7
	综合模型	0.796 6(0.718 1~0.868 6)	0.741 6	0.786 3	0.655 7

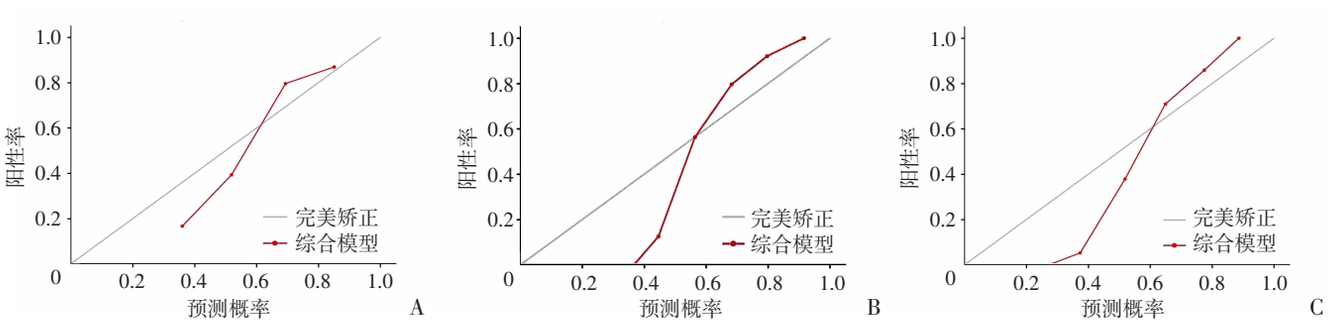


图3 综合模型内部验证集(A)、外部验证集1(B)、外部验证集2(C)的校准曲线

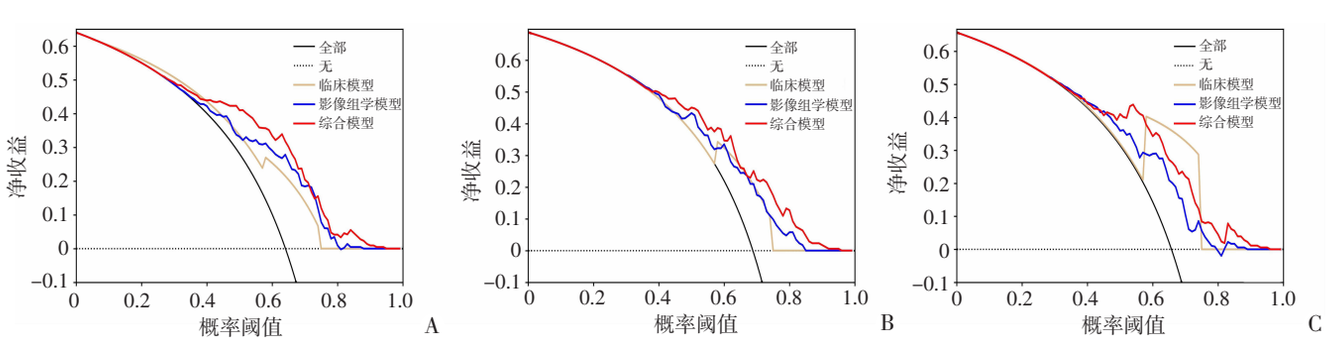


图4 3种模型内部验证集(A)、外部验证集1(B)、外部验证集2(C)的临床决策曲线

查是确定EGFR突变状态的标准方法,然而该方法存在有创性、周期长和经济成本高等问题。因此,在靶向治疗前准确且无创地预测肺癌患者EGFR突变状态对于个性化治疗至关重要。本研究初步探索了整合患者的临床特征、影像组学特征构建综合模型来区分EGFR突变型和野生型的应用价值,并在训练集以外的2家医院进行了外部验证。多中心的结果显示,综合模型的预测效能优于任何单一类型模型。

3.1 临床模型分析

肺癌患者的临床特征易于获取,并且已被广泛用于预测NSCLC中的EGFR突变状态。有多项研究表明,女性、未吸烟者及亚裔人群更容易发生EGFR突变[20-21]。与先前的研究一致,本研究也发现女性及非吸烟者更容易发生EGFR基因突变[22];此外,EGFR突变型与野生型患者在临床分期上差异有统计学意义,在病理类型中肺腺癌患者EGFR基因更容易突变,与前期的研究结果一致[23]。既往研究表明EGFR基因突变好发于CYFRA21-1正常的肺癌患者,本研究同样观察到EGFR突变与正常的CYFRA21-1水平之间存在相关性[24]。

3.2 影像模型分析

影像组学由LAMBIN等[12]于2012年提出,可以无创性地从传统图像中提取大量肉眼无法看见的信息并分析病灶的潜在特征。影像基因组学是将从医学图像中提取的大量信息与基因表型结合起来,通过构建预测模型指导临床治疗决策[25]。既往已有大量的学者研究基于CT影像组学与肺癌基因表达之间的相关性[26-28]。TU等[29]从CT图像中提取了234个影像组学特征来预测EGFR突变状态,AUC值为0.762。本研究利用CT图像筛选出影像组学特征预测EGFR突变,影像组学模型在内部验证集及2个外部验证集中的预测效能值分别为0.762 4、0.745 4和0.724 7,与以前的研究结果一致,并且本研究在外部医院进行了验证,说明了影像组学模型预测EGFR突变的泛化能力较好。虽然影像组学模型并非在所有验证集中都优于临床模型,但将其纳入综合模型提高了整体预测性能,这表明影像组学特征捕获了有关肿瘤生物学及其与EGFR突变状态的潜在关联的补充信息。有相关研究[30]表明不同层厚的CT类型图像对预测EGFR突变状态结果存在一定的影响。因此,在本研究采用≤3 mm的薄层平扫CT图像进行影像组学建模,以获取更全面的高维数据,使得提取的特征稳定性更高。

3.3 综合模型分析

本研究整合了患者的临床特征和影像组学特征,构建了由性别、病理类型及影像组学特征构成的综合模型。该综合模型无论是在内部验证集还是在外部验证集都表现出比单一模型更好的诊断效能。本研究表明,综合模型能够更加准确地鉴别EGFR的突变状态,这与之前的研究一致。LIU等[31]通过构建影像组学模型来预测EGFR突变状态,当加入临床因素后模型的AUC值从0.647增加到了0.709。在本研究内部验证集中,基于临床特征、影像组学特征构建模型的AUC值分别为0.691 7和0.762 4,当整合临床特征和影像组学特征构建综合模型时AUC值提升到0.818 0,高于任一单一模型。另外,综合模型在外部验证集中的预测效能值也明显提高(AUC值分别为0.782 4、0.796 6),校准曲线显示内部测试集及外部测试集的综合预测模型与观察结果具有良好的一致性。尽管本研究中综合模型在个别中心与部分单一特征模型AUC值差异没有统计学意义,但综合模型在验证集中AUC值高于单一特征模型,表明综合模型效能值最好,可以帮助临床医师无创、快速预测NSCLC患者的EGFR突变状态。

但本研究存在一定的局限性。首先,本研究是回顾性研究,可能存在选择偏倚,虽然进行了外部验证,但是缺乏前瞻性数据来进一步验证,这可能会影响模型的真实诊断性能。其次,本研究中纳入的CT图像是不同医院不同扫描机所得,成像参数的差异可能会对影像组学造成一定影响。最后,肿瘤的感兴趣区域勾画全部由手工完成,费时且费力,未来需要开发一种全自动的分割。

综上所述,本研究构建了基于CT影像组学特征联合临床特征的综合模型,展现出优于任一单一模型的效能,能够无创且快速预测NSCLC患者的EGFR突变状态,为患者临床个性化靶向治疗方案的制定提供重要的指导意义。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al*. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/

caac.21660.

[2] URAS I Z, MOLL H P, CASANOVA E. Targeting *KRAS* mutant non-small-cell lung cancer: past, present and future [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12): 4325. DOI: 10.3390/ijms21124325.

[3] OSOEGAWA A, TAKUMI Y, HASHIMOTO T, *et al*. Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibition in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations [J]. Invest New Drugs, 2023, 41(2): 183-192. DOI: 10.1007/s10637-023-01337-8.

[4] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, *et al*. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(4): 504-535. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0050.

[5] HOSOMI Y, MORITA S, SUGAWARA S, *et al*. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(2): 115-123. DOI: 10.1200/JCO.19.01488.

[6] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, *et al*. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.

[7] MAEMONDO M, INOUE A, KOBAYASHI K, *et al*. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR [J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.

[8] ZITO MARINO F, BIANCO R, ACCARDO M, *et al*. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications [J]. Int J Med Sci, 2019, 16(7): 981-989. DOI: 10.7150/ijms.34739.

[9] SALLER J J, BOYLE T A. Molecular pathology of lung cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2022, 12(3): a037812. DOI: 10.1101/cshperspect.a037812.

[10] RIOS VELAZQUEZ E, PARMAR C, LIU Y, *et al*. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer [J]. Cancer Res, 2017, 77(14): 3922-3930. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0122.

[11] GARINET S, LUPO A, DENIZE T, *et al*. Successive next-generation sequencing strategy for optimal fusion gene detection in non-small-cell lung cancer in clinical practice [J]. Pathology, 2024, 56(5): 702-709. DOI: 10.1016/j.pathol.2024.02.014.

[12] LAMBIN P, RIOS-VELAZQUEZ E, LEIJENAAR R, *et al*. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.11.036.

[13] JIANG L, YOU C, XIAO Y, *et al*. Radiogenomic analysis reveals tumor heterogeneity of triple-negative breast cancer [J]. Cell Rep Med, 2022, 3(7): 100694. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100694.

[14] WANG Z P, FANG M J, ZHANG J, *et al*. Radiomics and deep learning in nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2024, 17: 118-135. DOI: 10.1109/RBME.2023.3269776.

[15] WANG T T, SHE Y L, YANG Y, *et al*. Radiomics for survival risk stratification of clinical and pathologic stage IA pure-solid non-small cell lung cancer [J]. Radiology, 2022, 302(2): 425-434. DOI: 10.1148/radiol.2021210109.

[16] KHORRAMI M, PRASANNA P, GUPTA A, *et al*. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Cancer Immunol Res, 2020, 8(1): 108-119. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0476.

[17] YIN X M, LIAO H, YUN H, *et al*. Artificial intelligence-based prediction of clinical outcome in immunotherapy and targeted therapy of lung cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 86 (Pt 2): 146-159. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.08.002.

[18] HUANG B, SOLLEE J, LUO Y H, *et al*. Prediction of lung malignancy progression and survival with machine learning based on pre-treatment FDG-PET/CT [J]. EBioMedicine, 2022, 82: 104127. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104127.

[19] RAMI-PORTA R, ASAMURA H, TRAVIS W D, *et al*. Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 138-155. DOI: 10.3322/caac.21390.

[20] ZHOU J Y, ZHENG J, YU Z F, *et al*. Comparative analysis of clinicoradiologic characteristics of lung adenocarcinomas with ALK rearrangements or EGFR mutations [J]. Eur Radiol, 2015, 25(5): 1257-1266. DOI: 10.1007/s00330-014-3516-z.

[21] ZHANG G J, ZHANG J, CAO Y T, *et al*. Nomogram based on preoperative CT imaging predicts the EGFR mutation status in lung adenocarcinoma [J]. Transl Oncol, 2021, 14(1): 100954. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100954.

[22] YATABE Y, KERR K M, UTOMO A, *et al*. EGFR mutation testing practices within the Asia Pacific region: results of a multicenter diagnostic survey [J]. J Thorac Oncol, 2015, 10(3): 438-445. DOI: 10.1097/jto.0000000000000422.

[23] LIU Y, KIM J, QU F Y, *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:10.1148/radiol.2016151455.

[24] DU W X, QIU T, LIU H Q, *et al*. The predictive value of serum tumor markers for EGFR mutation in non-small cell lung cancer patients with non-stage IA[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29605. DOI:10.1016/j.heliyon.2024.e29605.

[25] SHUI L, REN H Y, YANG X, *et al*. The era of radiogenomics in precision medicine: an emerging approach to support diagnosis, treatment decisions, and prognostication in oncology[J]. Front Oncol, 2021, 10: 570465. DOI:10.3389/fonc.2020.570465.

[26] SAAD M B, HONG L Z, AMINU M, *et al*. Predicting benefit from immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer by CT-based ensemble deep learning: a retrospective study[J]. Lancet Digit Health, 2023, 5(7): e404-e420. DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00082-1.

[27] ZHANG X P, ZHANG G J, QIU X T, *et al*. Exploring non-invasive precision treatment in non-small cell lung cancer patients through deep learning radiomics across imaging features and molecular phenotypes[J]. Biomark Res, 2024, 12(1): 12. DOI:10.1186/s40364-024-00561-5.

[28] LI X M, CHEN J W, ZHANG C X, *et al*. Application value of CT radiomic nomogram in predicting T790M mutation of lung adenocarcinoma[J]. BMC Pulm Med, 2023, 23(1): 339. DOI:10.1186/s12890-023-02609-y.

[29] TU W T, SUN G Y, FAN L, *et al*. Radiomics signature: a potential and incremental predictor for EGFR mutation status in NSCLC patients, comparison with CT morphology[J]. Lung Cancer, 2019, 132: 28-35. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.025.

[30] LI Y J, LU L, XIAO M J, *et al*. CT slice thickness and convolution kernel affect performance of a radiomic model for predicting EGFR status in non-small cell lung cancer: a preliminary study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17913. DOI: 10.1038/s41598-018-36421-0.

[31] LIU Y, KIM J, BALAGURUNATHAN Y, *et al*. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas[J]. Clin Lung Cancer, 2016, 17(5): 441-448.e6. DOI:10.1016/j.cllc.2016.02.001.

(收稿:2024-11-05;修回:2025-01-09)

(编辑 严 涵)