XXXX DOI:

CT影像组学预测非小细胞肺癌EGFR-TKIs疗效评估的研究

李小英,杨朝凤,李 杨
(川北医学院附属医院放射科,南充 637000)

【摘 要】目的:探究基于X线计算机体层摄影(computed tomography,CT)的影像组学预测非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer,NSCLC)经表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors,EGFR-TKIs)治疗后无进展生存期(progression-free survival,PFS)的价值。**方法:**回顾性收集经EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者135例,按照7:3的比例随机分为训练组(96例)及测试组(39例)。首先,从肿瘤影像中提取影像组学特征,在训练组中采用观察者内观察者间相关性、单因素COX回归及最小绝对收缩与选择算子的COX回归分析筛选最具预测价值的影像组学特征。同时,采用单因素及多因素COX回归分析筛选具有独立预测价值的临床特征。然后,基于筛选的特征建立影像组学模型、临床模型及联合模型。评估并比较各模型的区分度及临床获益,最后进行风险分层生存分析。**结果:**基于训练组最终筛选出12个与PFS最为相关的影像组学特征。年龄、平均红细胞体积、中性粒细胞与淋巴细胞比率是PFS的临床独立危险因素。在训练组中,影像组学模型、临床模型、联合模型的C-index分别是0.690(95%CI=0.616~0.763)、0.649(95%CI=0.582~0.716)、0.752(95%CI=0.688~0.815);在测试组中,C-index分别是0.711(95%CI=0.593~0.830)、0.574(95%CI=0.428~0.719)、0.739(95%CI=0.633~0.845);联合模型性能最高。临床决策曲线分析(decision curve analysis,DCA)显示联合模型与影像组学模型的临床净获益接近,但高于临床模型。Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验显示联合模型具备对患者风险分层生存分析的能力。**结论:**CT影像组学对接受EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者的PFS具有良好的预测性能,对临床医师筛选快速进展人群、改善患者预后具有重要意义。

【关键词】影像组学;体层摄影术,X线计算机;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂;预后
【中图分类号】R730.7 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-03-05

CT-based radiomics for predicting the response of non-small cell lung cancer to EGFR-TKIs

Li Xiaoying, Yang Chaofeng, Li Yang
(*Department of Radiology, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College*)

【Abstract】*Objective*: To explore the value of radiomics based on X-ray computed tomography (CT) in predicting the progression-free survival (PFS) of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). ***Methods*:** A retrospective study was conducted on 135 NSCLC patients who were treated with EGFR-TKIs. The patients were randomly divided into a training set (96 cases) and a testing set (39 cases) at a 7:3 ratio. Firstly, radiomics features were extracted from tumor medical images. In the training set, optimal predictive radiomics features were selected by intra-class and inter-class correlation coefficient, univariate and least absolute shrinkage and selection operator COX regression analyses. Meanwhile, clinical risk factors with independent predictive value were selected by univariate and multivariate COX regression analyses. Then, radiomics, clinical, and combined models were constructed based on the selected features. The discrimination performance and clinical benefit of each model were evaluated and compared. Finally, risk stratification based on survival analysis was performed. ***Results*:** Based on the training set, 12 radiomic features significantly associated with PFS were selected. Age, mean corpuscular volume, and neutrophil-to-lymphocyte ratio were independent clinical risk factors for PFS. In the training set, the C-index of the radiomics model, clinical model, and combined model was 0.690 (95%CI=0.616-0.763), 0.649 (95%CI=0.582-0.716), and 0.752 (95%CI=0.688-0.815), respectively. In the testing set, the C-index values were 0.711 (95%CI=0.593-0.830), 0.574 (95%CI=0.428-0.719), and 0.739 (95%CI=0.633-0.845), respectively. The combined model had the highest performance. The decision curve analysis showed that the net clinical benefit of the combined model was similar to radiomics model, but higher than clinical model. The Kaplan-Meier curve and Log-rank test showed that the combined model had the ability of risk stratification based on survival analysis. ***Conclusion*:** CT-based radiomics can effectively predict the PFS of NSCLC patients treated with EGFR-TKIs, which is significant for clinicians to identify rapid progressors and improve the prognosis of patients.

【Key words】 radiomics; tomography, X-ray computed; non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase in-

作者介绍:李小英,Email:2681664039@qq.com,研究方向:胸腹部疾病诊断。
通信作者:李 杨,Email:552410618@qq.com。
基金项目:川北医学院科研发展计划资助项目(编号:CBY23-QNA51);南充市市校科技战略合作专项资助项目(编号:22SXQT0294)。

hibitor; prognosis

肺癌发病率及死亡率居所有癌症首位，是我国重大的公共卫生问题[1-2]。对于驱动基因阳性的晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC），靶向治疗是一线治疗方案[3]。针对表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的靶向治疗药物酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors，TKIs）通过与ATP竞争性结合胞内酪氨酸磷酸化位点，从而阻断信号通路传导，抑制肿瘤生长，其疗效确切，安全性高、毒副作用小[4-5]。但表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors，EGFR-TKIs）靶向治疗的难题就是出现耐药，多数患者常在第一代/第二代EGFR-TKIs治疗约9~12个月，第三代EGFR-TKIs治疗约19个月出现耐药，部分患者对EGFR-TKIs出现原发性耐药，仅有几个月的治疗反应时间[6-7]。目前，靶向治疗后反应的评价主要依据实体瘤疗效评价标准，但该标准仅提供了简单的方法来反映治疗期间病变的变化，忽略了影像图像中的大量信息，因而无法准确筛选出对EGFR-TKIs治疗无效或早期进展的患者，继而影响患者的治疗决策[8]。与传统影像相比，影像组学能提供更多人眼不能看到的微观信息，可以全面反映肿瘤内部的异质性、病理学及生物学特性，最终用于疾病诊疗及预后预测[9-12]。

因此，本研究旨在探究基于CT的影像组学预测EGFR突变阳性的晚期NSCLC患者在一线EGFR-TKIs治疗后无进展生存期（progression-free survival，PFS）的价值，从而筛选出快速进展人群，改善患者预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2016年6月至2023年11月川北医学院附属医院经EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者。纳入标准：①组织病理学检查明确为NSCLC；②EGFR基因检测结果为阳性；③根据美国癌症联合委员会（American Joint Committee on Cancer，AJCC）分期系统第8版，确定分期大于ⅢB期的NSCLC；④EGFR-TKIs治疗前2周行胸部CT增强检查；⑤无其他恶性肿瘤病史。排除标准：①接受其他治疗，如手术、化疗等；②炎性肺癌或肿瘤边界不清；③缺乏完整临床或影像资料。本研究为回顾性研究，经川北医学院伦理委员会审查批准（批件号：2024ER222-1），豁免知情同意要求。

1.2 检查方法及设备

采用SOMATOM Definition AS 128层螺旋CT、SOMATOM force螺旋CT进行扫描，受检者于深吸气末屏气后开始扫描，扫描范围自胸廓入口至双侧肋膈角下缘。Definition AS 128层CT扫描参数：管电流200 mAs，管电压120 kV，视野350 mm，层厚为5 mm，球管旋转时间0.5 s。SOMATOM force螺旋CT：自动调节管电流，管电压120 kV，视野300 mm，层厚为5 mm，球管旋转时间0.5 s。注射对比剂后30 s开始扫描。对比剂使用300 mg/mL碘海醇，总量按1.5 mL/kg计算，流率3 mL/s。

1.3 纳入临床特征

收集的临床特征包括：年龄、性别、吸烟史、TNM分期、平均红细胞体积（mean corpuscular volume，MCV）、中性粒细胞与淋巴细胞比率（neutrophil to lymphocyte ratio，NLR）、癌胚抗原（carcinoma embryonic antigen，CEA）、EGFR-TKIs药物。

1.4 随访方案

每8~12周随访1次，随访检查项目：胸腹部增强CT、肺癌标记物，伴有脑、骨转移者需复查脑部磁共振成像和全身骨扫描。该研究的起点事件为接受EGFR-TKIs治疗，终点事件为肿瘤出现进展，研究截止时间为2023年11月30日。评价指标为PFS，定义为自首次接受EGFR-TKIs治疗起，至肿瘤出现进展或死亡（以先发生者为准）或研究截止日期（末次随访日期）的时间。疾病进展定义如下：①所有靶病灶直径总和增加≥20%；②出现新的病灶；③存在非靶病灶的明确恶化[8]。

1.5 影像组学特征提取和筛选

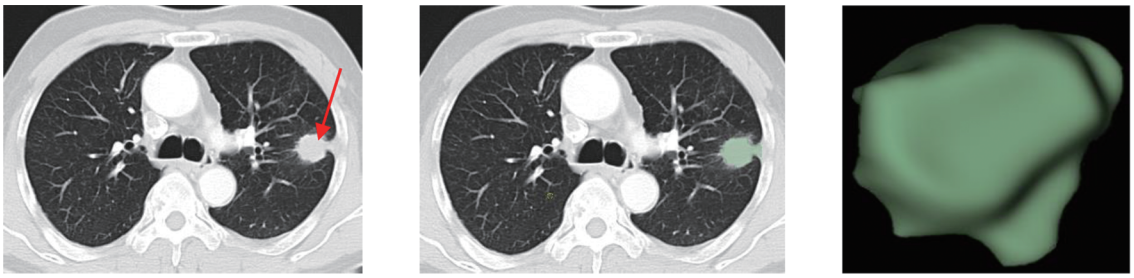
1.5.1 图像分割 由具有3年胸部影像诊断工作的医师1使用3D Slicer（版本5.0.3）沿肿瘤边缘手动逐层勾画获得肿瘤感兴趣体积（volume of interest，VOI），并去除大血管、大支气管、钙化、坏死（图1）。1个月后，随机选取30例患者由医师1及医师2进行VOI的重复勾画，进行观察者内及观察者间相关性分析，以确保特征的稳定性及可重复性。

1.5.2 特征提取 提取影像组学特征前对图像进行灰度值标准化、离散化（binWidth：25）及重采样（统一体素大小为1×1×1 mm^3）等预处理以减小不同质量的图像对实验结果的影响。使用PyRadiomics（版本3.0.1）从原始图像、高斯拉普拉斯滤波图像（6个尺度：σ=0.5，1.0，1.5，2.0，2.5，3.0）、小波滤波图像中共提取1409个影像组学特征。

1.5.3 特征的降维及筛选 为减少特征间的量纲差异，首先进行Z-score标准化处理。然后，进行如下特征筛选：①筛选观察者内及观察者间相关系数均≥0.75的影像组学特征；②筛选单因素COX回归分析P<0.05的影像组学特征；③使用最小绝对收缩与选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）的COX回归算法，使用10折交叉验证筛选出系数不为0的影像组学特征。

1.6 影像组学模型、临床模型及联合模型的构建与预测性能的评估比较

以LASSO-COX筛选出的影像组学特征用于构建影像组学模型，依据单因素COX回归分析结果及临床实际情况，将可能与PFS相关的候选因素纳入多因素COX回归分析，



A. 胸部轴位增强CT示左肺肿瘤（箭） B. 手动勾画肿瘤ROI（绿色区域） C. 生成VOI

图1 生成肿瘤VOI

通过向前逐步回归将筛选出的临床特征用于构建临床模型，影像组学特征、临床特征一同构建联合模型。

模型的预测性能从区分度、临床适用性方面进行评估。采用C-index、12、18、24个月PFS的受试者工作特征曲线下面积（area under the curve，AUC）评估模型的区分度。采用临床决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）评估模型的临床获益。采用模型性能最优者构建列线图。

选择最优预测模型并计算每位患者的风险值。基于训练组数据，以风险值的中位数为分界值，将患者分为高进展风险组和低进展风险组。采用Kaplan-Meier曲线和Log-rank检验对患者进行风险分层生存分析。

1.7 统计学方法

本研究采用R软件（4.3.2版）和SPSS（26.0版）进行统计分析。计量资料以均数±标准差或中位数（四分位数间距）即[M_d(P_{25},P_{75})]表示，计数资料以例数（百分比）描述。组间比较：正态分布且方差齐的计量资料采用独立样本t检验，非正态分布或方差不齐者采用Mann-Whitney U检验；计数资料采用χ^2检验或Fisher确切概率法。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，Log-rank检验进行组间比较。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 一般资料

本研究最终纳入135例患者，包括训练组96例及测试组39例，其中男性55例（40.7%），女性80例（59.3%），年龄32~83岁（中位65岁）。135例患者中，肿瘤进展98例（72.6%），中位PFS为286d（范围30~1155d）。训练组肿瘤进展72例（75.0%），中位PFS为286d（范围30~1155d）。测试组肿瘤进展26例（66.7%），中位PFS为298d（范围40~952d）。37例（27.4%）未观察到肿瘤进展（均随访至研究截止时间且随访≥6个月）。2组临床特征差异均无统计学意义（P>0.05），见表1。

表1 训练组及测试组患者临床特征[n,%;M_d(P_{25},P_{75})]

变量	训练组（n=96）	测试组（n=39）	χ^2/Z值	P值
年龄（岁）			0.055	0.814
<70	66(68.8)	26(66.7)		
≥70	30(31.2)	13(33.3)		
性别			0.184	0.668
男	38(39.6)	17(43.6)		
女	58(60.4)	22(56.4)		
吸烟史			2.596	0.107
无	68(70.8)	22(56.4)		
有	28(29.2)	17(43.6)		
T分期			−1.482	0.138
T1	7(7.3)	2(5.1)		
T2	12(12.5)	7(17.9)		
T3	16(16.7)	12(30.8)		
T4	61(63.5)	18(46.2)		
N分期			−0.380	0.704
N0	13(13.5)	6(15.4)		
N1	4(4.2)	1(2.6)		
N2	21(21.9)	10(25.6)		
N3	58(60.4)	22(56.4)		
M分期			1.365	0.243
M0	5(5.2)	5(12.8)		
M1	91(94.8)	34(87.2)		
大支气管			−	0.412
无	92(95.8)	36(92.3)		
有	4(4.2)	3(7.7)		
大血管			1.365	0.243
无	91(94.8)	34(87.2)		
有	5(5.2)	5(12.8)		
钙化			−	0.181
无	90(93.8)	39(100)		
有	6(6.3)	0(0.0)		
坏死			2.339	0.126
无	89(92.7)	32(82.1)		
有	7(7.3)	7(17.9)		
EGFR-TKIs			−	0.270
1代	53(55.2)	26(66.7)		
2代	1(1.0)	1(2.6)		
3代	42(43.8)	12(30.8)		
MCV			−	0.929
低	8(8.3)	4(10.3)		
正常	81(84.4)	32(82.1)		
高	7(7.3)	3(7.7)		
PFS(d)	286(152,473)	298(153,474)	−0.102	0.919
NLR	3.78(2.61,5.62)	3.14(2.52,3.75)	1.835	0.066
CEA(ng/mL)	46.07(8.60,132.02)	57.90(6.68,143.71)	−0.339	0.735

2.2 临床模型

单因素COX回归分析结果显示，年龄、N分期、MCV、NLR可能与EGFR-TKIs治疗后PFS相关（P<0.1），将上述危险因素纳入多因素COX回归分析，结果表明年龄、MCV和NLR与NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后PFS独立相关（P<0.05）（表2）。依据多因素分析结果，建立临床预测模型。

2.3 影像组学模型、联合模型

首先，使用Z-score标准化对提取的1 409个影像组学特征值进行预处理。其次，筛选观察者内和观察者间相关系数均≥0.75的特征共保留了1 055个特征。最后，使用单因素COX及LASSO-COX对特征进行降维、筛除冗余特征，共筛选出12个与PFS最为相关的影像组学特征，以之构建影像组学模型，并计算Rad-score评分（表3），特征收敛图及惩罚系数筛选图，如图2所示。将筛选出的影像组学特征及临床特征纳入联合模型，用于进一步预测NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后的PFS。

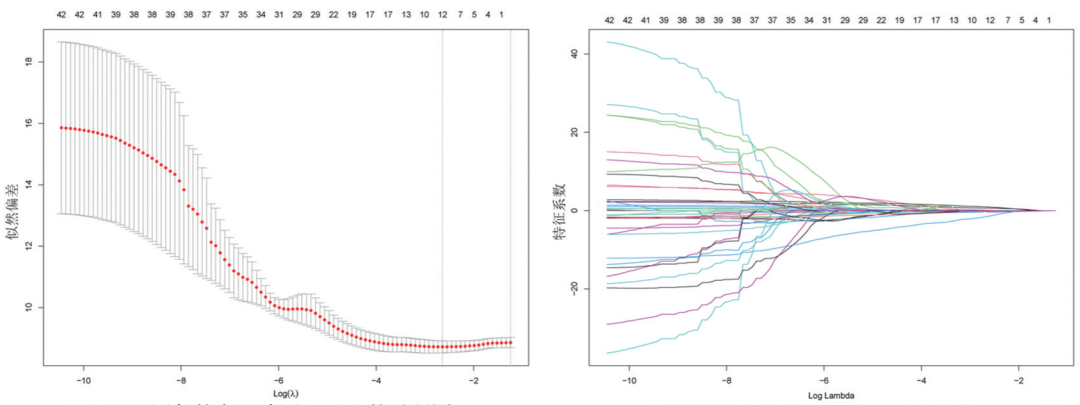
2.4 各模型比较

从C-index、AUC来评估比较不同模型的区分度。影像组学模型、临床模型、联合模型在训练组中的C-index分别为0.690（95%CI=0.616~0.763）、0.649（95%CI=0.582~0.716）、0.752（95%CI=0.688~0.815），在测试组中的C-index分别为0.711（95%CI=0.593~0.830）、0.574（95%CI=0.428~0.719）、0.739（95%CI=0.633~0.845），联合模型性能最高。

训练组中，影像组学模型在预测EGFR-TKIs治疗后12、18、24个月PFS的AUC分别为0.775、0.783、0.834，临床模型的AUC分别为0.651、0.676、0.796，联合模型的AUC分别为0.817、0.821、0.842，联合模型预测12、18个月PFS的AUC高于临床模型，差异有统计学意义（P<0.05）。在测试组中，影

表2 与NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后PFS相关的临床危险因素单因素和多因素COX分析

危险因素	单因素COX分析		多因素COX分析	
	HR（95%CI）	*p*	*HR*（95%CI）	*p*
年龄（≥70 vs. <70）岁	0.628（0.367~1.073）	0.089	0.561（0.312~0.999）	0.050
性别（男 vs. 女）	1.088（0.675~1.753）	0.729		
吸烟史（有 vs .无）	1.108（0.673~1.824）	0.687		
T分期				
T分期（T2 vs. T1）	1.058（0.345~3.242）	0.922		
T分期（T3 vs .T1）	1.695（0.610~4.705）	0.311		
T分期（T4 vs .T1）	1.154（0.453~2.938）	0.764		
N分期				
N分期（N1 vs. N0）	2.431（0.706~8.372）	0.159	2.413（0.698~8.335）	0.164
N分期（N2 vs. N0）	1.211（0.482~3.047）	0.684	1.243（0.493~3.135）	0.646
N分期（N3 vs. N0）	2.044（0.920~4.544）	0.079	1.913（0.851~4.300）	0.117
M分期（M1 vs .M0）	0.571（0.228~1.427）	0.230		
MCV				
MCV（正常 vs. 低）	0.470（0.219~1.007）	0.052	0.347（0.128~0.942）	0.038
MCV（高 vs. 低）	0.294（0.087~1.002）	0.050	0.348（0.066~1.831）	0.213
NLR	1.083（1.046~1.120）	<0.001	1.080（1.029~1.134）	0.002
CEA	1.000（0.999~1.001）	0.509		
EGFR-TKIs（3代 vs .1、2代）	0.840（0.506~1.395）	0.500		



A. LASSO回归的交叉验证Lambda的过程图

B. 特征系数收敛图，log（Lambda）为-2.639时，共筛选出12个影像学特征

图2 LASSO回归筛选影像组学特征图

像组学模型的AUC分别为0.762、0.786、0.796，临床模型的AUC分别为0.642、0.716、0.791，联合模型的AUC分别为0.755、0.809、0.804，3个模型在上述时间点差异均无统计学意义（P>0.05），见图3。

基于总体数据，12、18、24个月的DCA曲线分析结果显示，联合模型与影像组学模型的临床净获益接近，但高于临床模型，见图4。

2.5 构建列线图

列线图直观呈现预后模型，目前广泛应用于临床研究。本研究选择模型性能最优的联合模型，对年龄、MCV、NLR及影像组学评分进行赋分并相加得到总评分，通过总评分与结局事件的函数转换关系，从而计算出预测12、18、24个月PFS的预测值，模型中影像组学评分对肿瘤进展贡献最大，见图5。

2.6 生存分析

135例患者中，有98例（72.6%）发生肿瘤进展，中位PFS为286 d（范围30~1 155 d）。以联合模型风险预测值中位数为界值，将患者分为高进展风险组和低进展风险组。在训练

表3 最终筛选的12个影像组学特征及系数

特征名	系数
Log.sigma.0.5mm.3D_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis	0.66433374
Log.sigma.0.5mm.3D_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	−0.05146315
wavelet−HLL_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	−0.1743384
wavelet−LLH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis	0.04964991
wavelet−LLL_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis	−0.05962009
wavelet−HLL_glcm_ClusterProminence	−0.09221274
wavelet−LLH_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0.94193277
wavelet−HLH_glcm_Imc1	0.11539618
Original_firstorder_RootMeanSquared	−0.34534519
wavelet−LLL_firstorder_RootMeanSquared	−0.02291453
Log.sigma.1.5mm.3D_firstorder_Maximum	−0.1145219
wavelet−LLL_glcm_MCC	−1.46846384

注：Rad−score=

0.66433374 × log.sigma.0.5mm.3D_gldm_SmallDependenceLowGrayLevelEmphasis

−0.05146315 × log.sigma.0.5mm.3D_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis

−0.1743384 × wavelet−HLL_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis

+0.04964991 × wavelet−LLH_glszm_SmallAreaLowGrayLevelEmphasis

−0.05962009 × wavelet−LLL_gldm_SmallDependenceHighGrayLevelEmphasis

−0.09221274 × wavelet−HLL_glcm_ClusterProminence

+0.94193277 × wavelet−LLH_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized

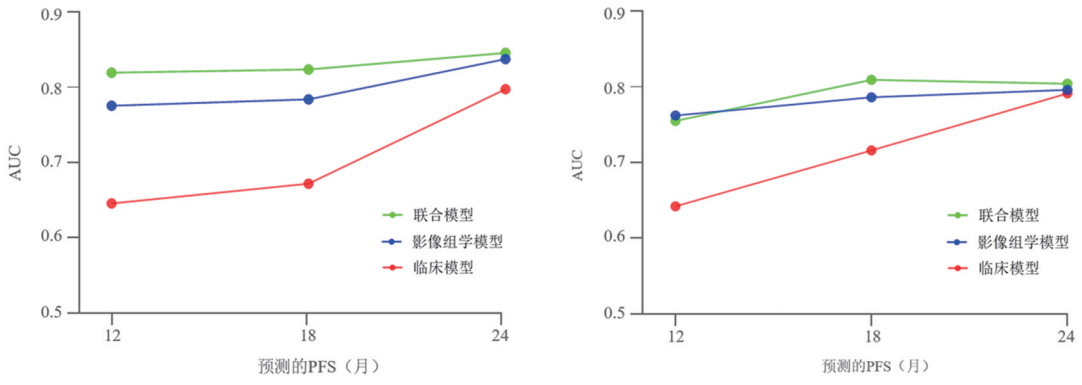
+0.11539618 × wavelet−HLH_glcm_Imc1

−0.34534519 × Original_firstorder_RootMeanSquared

−0.02291453 × wavelet−LLL_firstorder_RootMeanSquared

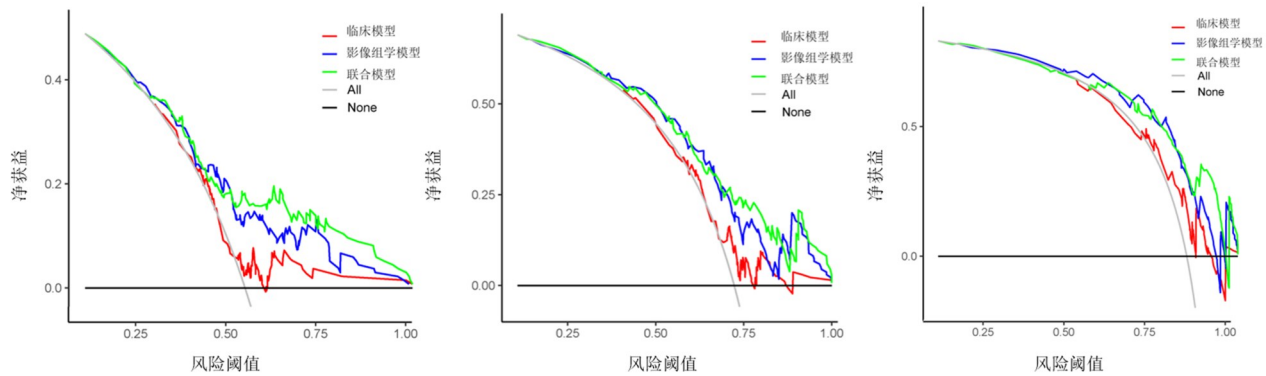
−0.1145219 × log.sigma.1.5mm.3D_firstorder_Maximum

−1.46846384 × wavelet−LLL_glcm_MCC



A. 训练组　　B. 测试组

图3 各模型12、18、24个月PFS的AUC折线图



A. 预测12个月PFS的DCA图　　B. 预测18个月PFS的DCA图　　C. 预测24个月PFS的DCA图

注：其中All线表示所有患者接受干预的临床净效益曲线，None线表示所有患者不接受干预的临床净效益曲线。临床模型表现出较低的临床净获益

图4　总体数据的DCA图

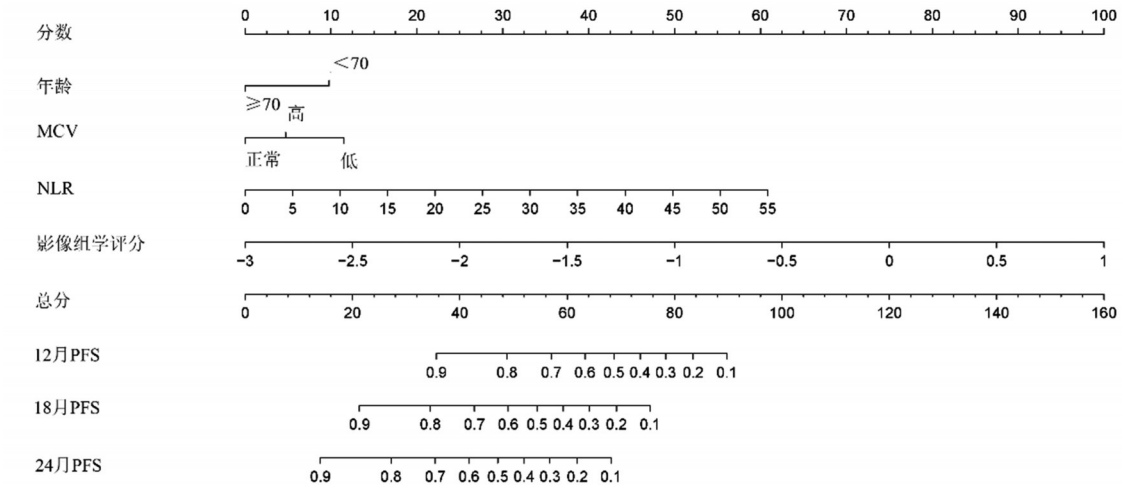
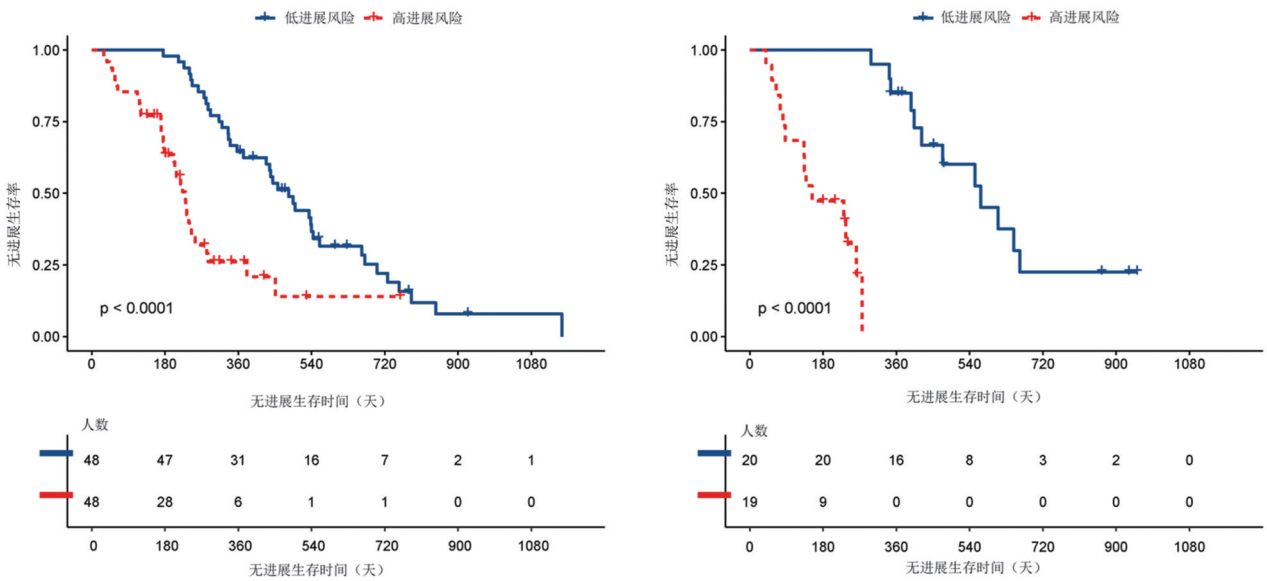


图5　nomogram列线图



A. 训练组　　B. 测试组

图6　危险分层生存分析图

组中，高进展风险组患者的中位生存时间为203 d，低进展风险组患者的中位生存时间为451 d，低进展风险组患者的生存时间明显优于高进展风险组（P<0.000 1）。在测试组中，高进展风险组患者的中位生存时间为153 d，低进展风险组患者的中位生存时间为463 d，低进展风险组患者的生存时间同样明显优于高进展风险组患者（P<0.000 1）（图6）。

3 讨 论

肺癌是癌症相关死亡的首要原因，常见治疗方法主要有手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗。近年来，随着二代测序技术、癌症相关信号通路的研究及靶向药物的不断研发，EGFR-TKIs已成为无法手术切除的EGFR突变阳性NSCLC患者的一线治疗方案，但EGFR-TKIs靶向治疗的难题就是出现耐药，常常导致治疗失败[6-7]。耐药机制可能是由于：①出现耐药EGFR突变，主要是外显子20插入突变和EGFR T790M突变；②其他信号通路的异常激活；③下游信号通路的改变；④组织学转化；⑤融合基因突变等[13-16]。因此预测EGFR-TKIs靶向治疗后的生存情况成为关注的焦点。影像组学是影像学近年来快速发展的研究方向，通过高通量方法对医学图像特征进行提取，进而对病变进行更深层次的研究，其在疾病诊疗、预后评估及肿瘤异质性评估方面具有潜在效用，有望在精准医疗中发挥重要作用[17-18]。

本研究从增强CT的瘤体中最终筛选出12个与PFS明显相关的影像组学特征，其中经小波变换后灰度共生矩阵中的最大相关系数（maximal correlation coefficient，MCC）与PFS关系最为密切，其反映2个变量之间的线性相关程度，并且不受变量尺度的影响，进而衡量肿瘤异质性，小波变换则可进一步反映肿瘤的空间异质性，达到预测预后的目的[17]。在Yang FC等[11]研究中，MCC同样可以反映NSCLC患者接受一线化疗、靶向治疗或两者联合治疗后的肿瘤反应。本研究结果显示，影像组学对NSCLC患者EGFR-TKIs后PFS具有良好的预测性能，在训练组，预测12、18、24个月PFS的AUC分别为0.775、0.783、0.834，在测试组中，AUC分别为0.762、0.786、0.796。Song J等[19]纳入多中心、Ⅳ期EGFR突变的NSCLC患者，结果同样表明基于CT的影像组学可实现NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后PFS的个体化预测，有望实现EGFR-TKIs治疗的个性化管理。

本研究发现年龄、MCV、NLR是EGFR突变阳性晚期NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后进展的独立危险因素。MCV是临床最常用的血液学指标之一，是体内叶酸浓度和氧含量的重要标志，高MCV可能表明机体叶酸缺乏和缺氧，其中叶酸缺乏可以导致DNA甲基化、合成、复制和修复异常，缺氧可诱导细胞基因发生变化，从而促进血管生成和肿瘤生长。越来越多的研究表明，高MCV是多种恶性肿瘤患者总生存期（overall survival，OS）和治疗反应差的一个预测指标[20-22]。本研究将MCV划分为低（<80 fl）、正常（80~100 fl）、高（>100 fl）3组，结果显示，与正常相比，MCV升高、降低均与NSCLC患者EGFR-TKIs治疗后较短的PFS相关。NLR是反映全身炎症和免疫状态的标志物之一。以往研究表明，全身炎症与包括肺癌在内的恶性肿瘤预后相关[23-25]。Ono T等[26]评估了205例经EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者外周血NLR与预后的关系，结果显示高水平的NLR与NSCLC患者较短的PFS相关，与本研究结果一致。但基于上述临床因素构建的临床模型预测性能一般。结合临床与影像组学特征后的联合模型预测性能得到提高，训练组中C-index从0.649提升到0.752，测试组中C-index从0.574提升到0.739。Zhang X等[27]结合临床因素（体积）与影像组学特征的预测性能同样优于临床模型（C-index为0.78 vs. 0.55）。Lu CF等[28]基于270例ⅢB-Ⅳ期EGFR突变NSCLC患者的CT组学和临床特征，使用DeepSurv模型预测3、12、18和24个月的PFS及个性化PFS曲线，结果显示结合临床和组学特征的联合模型比单一的临床模型、组学模型具有更好的预测效果，联合模型预测3、12、18和24个月PFS的AUC分别为0.76、0.77、0.76和0.86，且肿瘤控制良好组（PFS>中位无进展时间）和肿瘤控制不良组（PFS<中位无进展时间）的个性化PFS曲线差异有统计学意义（P<0.003）。而Yang FC等[11]研究显示联合模型的预测性能并不优于单独的组学模型（AUC为0.709 vs. 0.746），原因可能是该研究纳入的研究人群并非单一靶向治疗的患者。Tang X等[29]将CT影像组学模型融合到临床模型中，可明显提高转移性NSCLC患者在奥西替尼治疗预后中的C-index（由0.672提高到0.755）。

本研究建立并验证基于治疗前增强CT的影像组学模型、临床模型及联合模型预测EGFR突变晚期NSCLC经EGFR-TKIs治疗后PFS的价值，结果显示影像组学模型及联合模型均有良好的预测性能。同时，将联合模型风险预测值中位数定义为界值，将患者分为高进展风险组和低进展风险组，结果显示2组间的生存曲线存在统计学差异（P<0.000 1），表明联合模型具有良好的分层能力。另外，构建了列线图，为临床医师提供更简洁直观的预后形式。

本研究的局限性包括：①本研究为回顾性，可能存在选择偏倚；②本研究为单中心研究，且样本量较小，后续将纳入更多样本进行模型训练及验

证；③本研究ROI勾画采用手动勾画，效率低，后续将采用半自动或自动分割进行。

综上，CT影像组学对接受EGFR-TKIs治疗的NSCLC患者的PFS具有良好的预测性能，对临床医师筛选快速进展人群、改善患者预后具有重要价值。

参 考 文 献

[1] Han BF, Zheng RS, Zeng HM, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.

[2] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2024版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(34): 3175-3213.
Oncology Society of Chinese Medical Association. Chinese medical association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2024 edition) [J]. Nal Med J China, 2024, 104(34): 3175-3213.

[3] 国家卫生健康委办公厅. 原发性肺癌诊疗指南(2022年版) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(04): 549-570.
General office of national health commission of the people's republic of China. Clinical practice guideline for primary lung cancer (2022 version) [J]. Med J PUMCH, 2022, 13(04): 549-570.

[4] Genova C, Rossi G, Tagliamento M, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(4): 367-383.

[5] Liao D, Yu L, Shangguan D, et al. Recent advancements of monotherapy, combination, and sequential treatment of EGFR/ALK-TKIs and ICIs in non-small cell lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 905947.

[6] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 113-125.

[7] Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(7): 629-640.

[8] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.

[9] Pan F, Feng L, Liu B, et al. Application of radiomics in diagnosis and treatment of lung cancer[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1295511.

[10] Dong H, Yin L, Chen L, et al. Establishment and validation of a radiological-radiomics model for predicting high-grade patterns of lung adenocarcinoma less than or equal to 3 cm[J]. Front Oncol, 2022, 12: 964322.

[11] Yang FC, Zhang JY, Zhou L, et al. CT-based radiomics signatures can predict the tumor response of non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy and targeted therapy[J]. Eur Radiol, 2022, 32(3): 1538-1547.

[12] Bracci S, Dolciami M, Trobiani C, et al. Quantitative CT texture analysis in predicting PD-L1 expression in locally advanced or metastatic NSCLC patients[J]. La Radiol Med, 2021, 126(11): 1425-1433.

[13] Laface C, Maselli FM, Santoro AN, et al. The resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: from molecular mechanisms to clinical application of new therapeutic strategies[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(6): 1604.

[14] Giaccone G, He Y. Current knowledge of small cell lung cancer transformation from non-small cell lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2023, 94: 1-10.

[15] Dong RF, Zhu ML, Liu MM, et al. EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research[J]. Pharmacol Res, 2021, 167: 105583.

[16] Reita D, Pabst L, Pencreach E, et al. Molecular mechanism of EGFR-TKI resistance in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer: application to biological diagnostic and monitoring[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4926.

[17] Ge G, Zhang J. Feature selection methods and predictive models in CT lung cancer radiomics[J]. J Appl Clin Med Phys, 2023, 24(1): e13869.

[18] 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.

[19] Song J, Shi J, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI therapy[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(15): 3583-3592.

[20] Li KJ, Gu WY, Xia XF, et al. High mean corpuscular volume as a predictor of poor overall survival in patients with esophageal cancer receiving concurrent chemoradiotherapy[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12: 7467-7474.

[21] Kato M, Kubosawa Y, Hiarai Y, et al. Usefulness of mean corpuscular volume for detection of advanced colorectal cancer in patients older than 85 years[J]. Digestion, 2018, 97(2): 177-182.

[22] Nakamura K, Seishima R, Matsui S, et al. The prognostic impact of preoperative mean corpuscular volume in colorectal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2022, 52(6): 562-570.

[23] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.

[24] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow?[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.

[25] Keit E, Coutu B, Zhen W, et al. Systemic inflammation is associated with inferior disease control and survival in stage III non-small cell lung cancer[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(3): 227.

[26] Ono T, Igawa S, Kurahayashi S, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with EGFR-mutant NSCLC treated with tyrosine kinase inhibitors[J]. Invest New Drugs, 2020, 38(3): 885-893.

[27] Zhang X, Lu B, Yang X, et al. Prognostic analysis and risk stratification of lung adenocarcinoma undergoing EGFR-TKI therapy with time-serial CT-based radiomics signature[J]. Eur Radiol, 2023, 33(2): 825-835.

[28] Lu CF, Liao CY, Chao HS, et al. A radiomics-based deep learning approach to predict progression free-survival after tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Imaging, 2023, 23(1): 9.

[29] Tang X, Li Y, Yan WF, et al. Machine learning-based CT radiomics analysis for prognostic prediction in metastatic non-small cell lung cancer patients with *EGFR*-T790M mutation receiving third-generation EGFR-TKI osimertinib treatment[J]. Front Oncol, 2021, 11: 719919.

（责任编辑：周一青）