XXXX DOI:

基于多序列光谱CT影像组学与深度学习的肺癌EGFR突变预测

沈菁菁[1],张 睿[2],李 琼[3],高 欣[2]

(1.中国科学技术大学生物医学工程学院(苏州)/生命科学与医学部,合肥 230026;2.中国科学院苏州生物医学工程技术研究所/生医工人工智能研究室,苏州 215163;3.中山大学肿瘤防治中心影像科,广州 510060)

【摘 要】目的:探究多序列光谱计算机断层扫描(computed tomography,CT)对于术前无创预测肺癌患者表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)突变状态的价值。**方法:**回顾性收集2021年4月至2022年5月通过光谱CT增强扫描的236例肺癌患者的数据,按照8∶2的比例,随机划分训练集(188例)和验证集(48例)。基于常规CT图像及光谱CT的6种序列图像提取并筛选肿瘤的影像组学和深度学习特征,采用最小绝对收缩和选择算子以及决策融合策略建立了多个预测模型,并通过融合临床特征构建了临床-影像模型。采用受试者工作特征曲线评价模型预测效能,DeLong检验比较曲线下面积(area under the curve,AUC)。**结果:**光谱CT模型(AUC=0.801)相比常规CT模型(AUC=0.705)的预测效能有显著提升(P=0.034)。在所有构建的模型中,临床-影像模型(AUC=0.804)预测效能最高。**结论:**相比常规CT,多序列的光谱CT在EGFR突变预测方面更具优势,其联合常规CT和临床特征构建的模型,有望为无创预测EGFR突变提供新思路,提升诊断效率。

【关键词】肺癌;表皮生长因子受体;影像组学;深度学习;体层摄影术,X线计算机;双层光谱探测器计算机断层扫描

【中图分类号】R734.2 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2025-04-16

Prediction of EGFR mutations in lung cancer based on multi-sequence spectral CT using radiomics and deep learning

Shen Jingjing[1], Zhang Rui[2], Li Qiong[3], Gao Xin[2]

(*1.School of Biomedical Engineering (Suzhou), Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China; 2.Laboratory of Artificial Intelligence in Biomedical Engineering, Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences; 3.Department of Radiology, Sun Yat-sen University Cancer Center*)

【Abstract】*Objective*: To explore the value of multi-sequence spectral computed tomography (CT) in non-invasive preoperative prediction of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation status in patients with lung cancer. ***Methods*:** The data of 236 patients with lung cancer who underwent enhanced spectral CT scan from April 2021 to May 2022 were retrospectively collected, and the patients were randomly divided into a training set (n=188) and a validation set (n=48) at a ratio of 8∶2. Radiomic and deep learning features of tumors were extracted and selected based on conventional CT images and six sequences of spectral CT images. Multiple prediction models were established using the least absolute shrinkage and selection operator and decision fusion strategy, and the clinical-imaging model was constructed by combining clinical features. Receiver operating characteristic curve was used to evaluate the prediction performance of each model. DeLong test was used to compare the differences in area under the curve (AUC). ***Results*:** The prediction performance of the spectral CT model (AUC=0.801) was significantly improved compared with the conventional CT model (AUC=0.705) (P=0.034). Among all the constructed models, the clinical-imaging model (AUC=0.804) had the highest prediction performance. ***Conclusion*:** Compared with conventional CT, multi-sequence spectral CT has an advantage in EGFR mutation prediction. The model constructed by combining multi-sequence spectral CT with conventional CT and clinical features is expected to provide a new idea for non-invasive prediction of EGFR mutations and improve diagnostic efficiency.

作者介绍:沈菁菁,Email:jjshen@mail.ustc.edu.cn,研究方向:肺癌智能影像计算。

通信作者:高 欣,Email:xingaosam@163.com。

【Key words】 lung cancer; epidermal growth factor receptor; radiomics; deep learning; tomography, X-ray computed; dual-layer spectral detector computed tomography

肺癌是我国发病率与死亡率最高的恶性肿瘤[1]，严重威胁公共健康。在肺癌治疗中，基于人体表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）基因突变的靶向治疗是主要治疗方式之一[2]，可延长患者生存期和改善预后。但EGFR靶向药物只适用于EGFR基因突变的患者，因此，明确EGFR基因突变状态，对制定肺癌靶向治疗策略至关重要。

目前，组织病理检查是确定EGFR突变状态的标准手段，但精准获取组织标本有一定难度，不仅有创，而且成本高。医学影像分析[3]为无创预测EGFR突变状态提供新途径。然而，现有相关研究多聚焦于基于常规计算机断层扫描（computed tomography，CT）的EGFR无创预测，常规CT提供的信息维度单一。光谱CT具有多参数成像能力[4-8]，不仅优化了图像对比度，还能提供肿瘤的物质成分、组织功能和空间异质性等定量参数信息[9-10]，对肺癌的诊断及疗效评估具有巨大潜力。尽管有研究[11-13]初步探索了光谱CT的有效原子序数等定量参数在预测EGFR突变状态方面的价值，但并未对光谱图像深层信息深入挖掘，尚未系统性地评估光谱CT与常规CT在EGFR突变预测性能上的差异，以及2者是否存在协同效应。

本研究拟基于常规CT与光谱CT，运用影像组学和深度学习方法提取特征，建立并验证EGFR突变预测模型。影像组学可量化肿瘤异质性，深度学习则能自动挖掘复杂高维特征，2者在肺癌基因状态预测中已有良好应用基础[14]。本研究将系统挖掘光谱CT多序列的深层图像信息在EGFR突变预测中的潜在优势及与常规CT的协同效应，为肺癌精准诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般对象

回顾性收集2021年4月至2022年5月在中山大学肿瘤防治中心通过光谱CT增强扫描且经病理证实的肺癌患者236例，其中男119例，女117例，平均年龄（58.7±10.4）岁。纳入标准为：①手术切除且经术后病理确诊肺癌；②有CT图像和完整的临床数据；③在术前2周内接受光谱CT胸部扫描；排除标准为：①术前行任何抗肿瘤治疗；②有其他肿瘤病史；③CT图像不完整或图像质量较差；④肿瘤边界难以划定；⑤未检测EGFR突变等；⑥多原发肺癌。本研究经中山大学肿瘤防治中心研究伦理委员会审查批准（批件号：SL-B2025-189-01），豁免患者知情同意要求。

1.2 分组及患者临床资料分析

采用人类EGFR基因突变检测试剂盒[罗氏诊断产品（上海）有限公司，www.roche.com.cn]，通过聚合酶链式反应扩增阻滞突变系统对取得的组织样本进行EGFR突变状态分析评定，分为EGFR突变型组和EGFR野生型组。将纳入的236例患者按8∶2的比例随机分为独立的训练集188例和验证集48例。其中训练集突变型107例，野生型81例，验证集突变型27例，野生型21例。患者入组流程见图1。收集患者术前临床资料，主要包括临床指标及病灶影像学特征。纳入性别、年龄等临床指标，以及基于常规CT序列识别的结节最长径、分叶征、毛刺征、胸膜侵犯征、空泡征及空气支气管征等病灶影像学特征。影像学特征评估由2名具有10年以上经验的放射科专家独立完成，并随机抽取50例患者计算连续变量的观察者内（专家一）和观察者间（专家一和专家二）的组内和组间相关系数（intra-/inter-class correlation coefficient，ICC）以及分类变量的科恩卡帕（Cohen's Kappa）系数，用来评估特征一致性。ICC≥0.9或Kappa≥0.8被认为一致性良好。

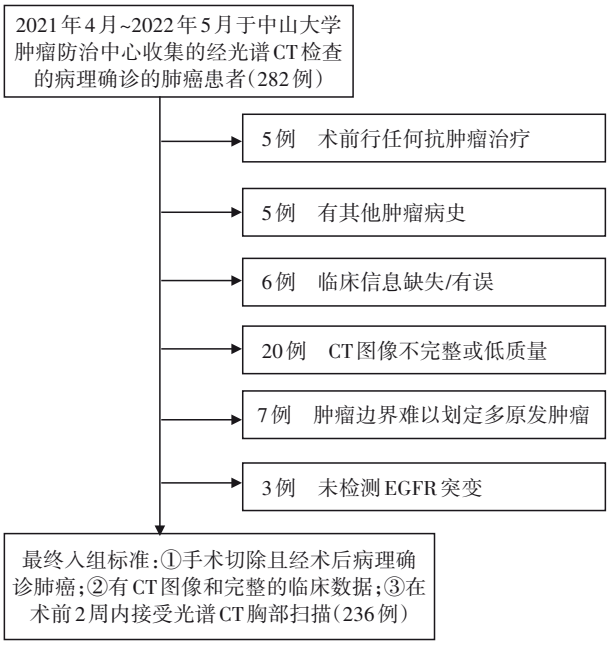


图1 患者入组流程示意图

1.3 设备与成像参数

采用飞利浦IQon双层探测器光谱CT进行CT检查。扫描范围为胸腔入口至肺底部。扫描参数：管电压120 kVp；剂量权值指数管电流调制22；旋转时间0.33 s/转；螺距0.671；矩阵512×512。采用高压注射器经静脉注入造影剂碘美普尔（浓度400 mg/mL，博莱科公司），剂量为1.2~1.3 mL/kg体质量，注射流速为1.6~2.5 mL/s，随后以相同流速注入30 mL生理盐水冲洗。分别在注射造影剂后35 s和65 s进行动脉期和静脉期扫描。扫描结束后，以1 mm的层厚和1 mm的间隔重建了动脉期和静脉期的常规CT图像及6种序列的光谱CT图像，包括虚拟单能级CT图像（40、80和120 keV）、碘密度图（mg/mL）、有效原子序数图以及电子密度图。

1.4 病灶区域分割与修正勾画

图像存储与传输系统工作站以DICOM格式导出常规CT与光谱CT图像序列。本研究利用肿瘤区域标注的大规

模、多中心肺癌公开CT数据集对nnU-Net[15]模型进行训练，以增强模型对肿瘤的泛化识别能力，实现常规CT动脉期与静脉期图像中肿瘤区域的自动分割，得到不同期相的病灶感兴趣区域（region of interest，ROI），然后将分割结果导入MITK（The Medical Imaging Interaction Toolkit，版本2022.04）软件中。为评估特征的可重复性，由2位放射科专家（专家一具有14年经验，专家二具有8年经验）独立对所有患者的双期ROI均进行逐层手工修正勾画，勾画过程中严格避开肉眼可见的坏死区及直径>2 mm的血管区域，1个月后随机选取50例患者，由专家一重新勾画。由此计算观察者内（专家一）和观察者间（专家一和专家二）的ICC。光谱CT各序列作为常规CT的衍生图像序列，可直接采用后者的肿瘤区域ROI界定结果。这个过程中放射科专家对患者信息和EGFR突变状态均不知情。

1.5 图像预处理与特征提取

在特征提取前，首先采用3次B样条插值法将图像的体素尺寸统一重采样成1 mm×1 mm×1 mm，而后对CT图像灰度值Min-Max归一化。对常规CT和光谱CT所有图像序列依次提取动、静脉期肿瘤的影像组学与深度学习特征。在影像组学特征提取方面，使用Pyradiomics工具包3.0.1版本，从CT图像肿瘤ROI中提取1 521个影像组学特征，包括19个一阶统计特征，75个纹理特征，17个形态特征和1 410个滤波特征。对于深度学习特征的提取，在Pytorch 1.13框架下，使用迁移学习技术，选取患者肿瘤图像中间层切片，生成以肿瘤ROI为中心且大小为64×64像素的图像块，并标准化为224×224像素，输入基于ImageNet数据集预训练的DenseNet-121模型中，移除最后的全连接层，输出1 024个深度学习特征。

1.6 特征筛选和EGFR预测模型构建

筛选与肺癌EGFR突变状态高度相关的图像特征是预测EGFR突变的基础。首先采用ICC评估特征的稳定性，在稳定（ICC≥0.9）的特征中剔除近零方差的特征；接着，将剩余特征进行Z-score标准化处理，并采用Spearman相关性分析方法剔除相关性值高于0.9的强相关特征对；然后，采用最大相关最小冗余（max-relevance and min-redundancy，mRMR）方法选择与分类变量拥有最高相关度的特征；最后运用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）和十折交叉验证构建EGFR预测模型，并计算每例病人的影像组学评分（radiomics score，Rad-score）。Rad-score是通过LASSO回归对选定特征进行加权计算得到的突变风险预测值。各独立模型的预测值可作为新特征输入LASSO模型构建融合模型。这种决策融合方法整合多模型优势，降低单一模型偏差，提升整体预测性能。

针对常规CT图像，分别对动脉期和静脉期的影像数据应用上述分析流程，构建了相应的2个单期相预测模型。然后采用决策融合策略，将2个期相的模型进行整合，形成常规CT双期相预测模型（以下简称“常规CT模型”）。

针对光谱CT图像，首先为动脉期和静脉期各自的6种图像序列分别建立了单序列模型。随后通过多序列融合策略，将同一期相内的单序列模型整合为多序列模型。在此基础上，进一步整合动脉期多序列模型和静脉期多序列模型，构建了光谱CT双期相预测模型（以下简称“光谱CT模型”）。最后，将常规CT模型和光谱CT模型进行融合，构建CT联合模型。

基于训练集，采用多因素逻辑回归分析筛选有统计学意义的临床特征（包括临床指标及病灶影像学特征）以构建临床模型。此外，将这些特征与CT联合模型的Rad-score进行多因素逻辑回归分析，选取独立预测因素构建临床-影像模型，并绘制列线图。在训练集和验证集中比较临床模型、常规CT模型、光谱CT模型、CT联合模型和临床-影像模型对EGFR突变状态的预测效能。

1.7 统计学方法

所有统计分析均使用R软件4.3.1版本和IBM SPSS Statistics软件26.0版本进行。符合正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，使用独立样本t检验；非正态计量资料用四分位数M_d（P_{25}，P_{75}）表示，采用曼-惠特尼U检验。计数资料用频数（%）表示，使用卡方检验。使用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线评估各预测模型性能，DeLong检验用于检验曲线下面积（area under the curve，AUC）差异的统计学显著性。同时，进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验并绘制校准曲线来评估模型预测结果与病理真实EGFR突变状态的拟合度。采用决策曲线分析评估模型的临床价值。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 临床模型构建

2.1.1 EGFR突变型与野生型组间临床特征比较 在训练集中，EGFR突变型与野生型组间性别、胸膜侵犯征、空气支气管征和空泡征的差异均有统计学意义（P均<0.05），而年龄、结节最长径、分叶征和毛刺征的差异均无统计学意义（P均>0.05）。在验证集中，EGFR突变型与野生型组间年龄和性别的差异有统计学意义（P均<0.05），而其余特征差异均无统计学意义（P均>0.05）。结节最长径、分叶征、毛刺征、胸膜侵犯征、空气支气管征和空泡征均通过了一致性检验。见表1、2。

2.1.2 EGFR突变状态临床独立预测因素分析 多因素逻辑回归分析结果（表3）显示，性别、胸膜侵犯征、空气支气管征和空泡征是EGFR突变的临床独立预测因素（P均<0.05）。根据优势比（odds ratio，OR）值，在其他因素保持不变的情况下，女性患者的EGFR突变风险是男性患者的2.920倍，有胸膜侵犯征患者的EGFR突变风险是无胸膜侵犯征患者的4.599倍，有空气支气管征患者的EGFR突变风险是无空气支气管征患者的2.587倍，无空泡征患者的EGFR突变风险是有空泡征患者的9.709（1/0.103）倍。用以上特征构建临床模型，该模型在训练集上AUC为0.769（95%CI=0.702~0.836），验证集上AUC为0.690（95%CI=0.538~0.841）。

2.2 影像模型构建

2.2.1 特征筛选与模型构建结果 基于训练集数据，常规CT和光谱CT每个图像序列均选取了相应特征。最终构建了以下模型：常规CT的动脉期、静脉期和双期相预测模型（常规CT模型），光谱CT的动脉期和静脉期的单序列和多序列预测模型、以及双期相多序列预测模型（光谱CT模型），

表1 训练集中EGFR突变型和野生型患者的临床特征比较[n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

影响因素		EGFR野生型组(n=81)	EGFR突变型组(n=107)	Z/χ^2值	P值
年龄(岁)		62.0(55.0,69.0)	59.0(54.0,64.0)	−1.790[a]	0.073
性别	男	52(64.2)	39(36.4)	14.214[b]	<0.001[c]
	女	29(35.8)	68(63.6)		
结节最长径(mm)		21.0(16.0,30.0)	21.0(16.5,29.0)	−0.348[a]	0.728
分叶征	无	2(2.5)	1(0.9)	0.691[b]	0.807
	有	79(97.5)	106(99.1)		
毛刺征	无	27(33.3)	50(46.7)	3.421[b]	0.064
	有	54(66.7)	57(53.3)		
胸膜侵犯征	无	30(37.0)	22(20.6)	6.255[b]	0.012[c]
	有	51(63.0)	85(79.4)		
空气支气管征	无	58(71.6)	59(55.1)	5.317[b]	0.021[c]
	有	23(28.4)	48(44.9)		
空泡征	无	63(77.8)	102(95.3)	13.223[b]	<0.001[c]
	有	18(22.2)	5(4.7)		

注:a,曼-惠特尼U检验;b,卡方检验;c,P<0.05,差异有统计学意义

表2 验证集中EGFR突变型和野生型患者的临床特征比较[n,%;$\bar{x}\pm s$;$M_d(P_{25},P_{75})$]

影响因素		EGFR野生型组(n=21)	EGFR突变型组(n=27)	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄(岁)		51.7 ± 10.2	61.0 ± 8.1	−3.516[a]	0.001[b]
性别	男	16(76.2)	12(44.4)	4.898[c]	0.027[b]
	女	5(23.8)	15(55.6)		
结节最长径(mm)		20.0(14.0,27.0)	21.0(16.5,29.0)	−0.437[d]	0.662
分叶征	无	1(4.8)	2(7.4)	0.141[c]	1.000
	有	20(95.2)	25(92.6)		
毛刺征	无	9(42.9)	18(66.7)	2.721[c]	0.099
	有	12(57.1)	9(33.3)		
胸膜侵犯征	无	8(38.1)	8(29.6)	0.381[c]	0.537
	有	13(61.9)	19(70.4)		
空气支气管征	无	14(66.7)	13(48.1)	1.646[c]	0.199
	有	7(33.3)	14(51.9)		
空泡征	无	17(81.0)	24(88.9)	0.597[c]	0.718
	有	4(19.0)	3(11.1)		

注:a,独立样本t检验;b,P<0.05,差异有统计学意义;c,卡方检验;d,曼-惠特尼U检验

表3 肺癌EGFR突变状态的临床独立预测因素分析

因素	B	SE	P	OR(95%CI)
年龄	−0.014	0.017	0.417	0.987(0.954~1.019)
性别(男)	1.072	0.354	0.002	2.920(1.474~5.926)
结节最长径	−0.021	0.016	0.181	0.979(0.947~1.009)
分叶征(无)	0.516	1.353	0.703	1.675(0.122~41.519)
毛刺征(无)	−0.283	0.427	0.507	0.754(0.322~1.736)
胸膜侵犯征(无)	1.526	0.431	<0.001	4.599(2.023~11.073)
空气支气管征(无)	0.950	0.396	0.016	2.587(1.212~5.769)
空泡征(无)	−2.269	0.602	<0.001	0.103(0.029~0.315)

CT联合模型,并对上述模型进行预测效能的比较分析。

2.2.2 不同影像模型预测效能的比较 各模型预测效能详见表4。在动脉期中,光谱CT的电子密度图、碘密度图等6个单序列预测模型在训练集和验证集上的AUC均高于常规CT动脉期预测模型,且多序列预测模型性能优于任一单序列预测模型;在静脉期中,观察到的性能优劣性比较结果与动脉期中相同。进一步融合2个期相的多序列模型所得的光谱CT模型在训练集上AUC为0.868(95%CI=0.817~0.919),验证集上AUC为0.790(95%CI=0.656~0.924),性能显著优于常规CT模型(Z=1.824,P=0.034)。CT联合模型在训练集上AUC为0.866(95%CI=0.812~0.920),验证集上AUC为0.801(95%CI=0.671~0.931)。

表4 常规CT与光谱CT预测模型效能分析

CT类型		期相	训练集AUC(95%CI)	验证集AUC(95%CI)
常规CT		动脉期	0.691(0.615~0.766)	0.688(0.523~0.853)
		静脉期	0.707(0.633~0.781)	0.709(0.560~0.858)
		动脉期+静脉期	0.722(0.650~0.794)	0.705(0.548~0.863)
光谱CT	动脉期	虚拟单能级40 keV	0.763(0.696~0.831)	0.751(0.609~0.893)
		虚拟单能级80 keV	0.749(0.680~0.818)	0.707(0.557~0.857)
		虚拟单能级120 keV	0.801(0.737~0.864)	0.704(0.554~0.854)
		电子密度	0.752(0.684~0.821)	0.730(0.584~0.876)
		碘密度	0.729(0.657~0.801)	0.704(0.553~0.855)
		有效原子序数	0.789(0.726~0.852)	0.781(0.649~0.914)
		多序列融合	0.849(0.795~0.903)	0.788(0.660~0.917)
	静脉期	虚拟单能级40 keV	0.804(0.740~0.867)	0.764(0.640~0.888)
		虚拟单能级80 keV	0.790(0.727~0.853)	0.743(0.603~0.882)
		虚拟单能级120 keV	0.781(0.717~0.845)	0.713(0.562~0.863)
		电子密度	0.767(0.700~0.835)	0.730(0.585~0.875)
		碘密度	0.778(0.713~0.843)	0.730(0.581~0.879)
		有效原子序数	0.768(0.701~0.834)	0.727(0.575~0.878)
		多序列融合	0.840(0.784~0.895)	0.771(0.633~0.909)
		动脉期+静脉期	0.868(0.817~0.919)	0.790(0.656~0.924)
CT联合		动脉期+静脉期	0.866(0.812~0.920)	0.801(0.671~0.931)

2.3 临床-影像模型构建及各模型效能评估

2.3.1 临床-影像模型构建 将用于构建临床模型的性别、胸膜侵犯征、空气支气管征和空泡征等特征，与CT联合模型的Rad-score纳入多因素逻辑回归分析，结果显示胸膜侵犯征、空泡征与CT联合模型的Rad-score是EGFR突变的独立预测因素，以此构建临床-影像模型并绘制列线图。列线图中Rad-score得分最高，提示其预测肺癌EGFR突变概率越大，其次是空泡征，胸膜侵犯征得分最低(图2)。最终构建的临床-影像模型在训练集上AUC为0.884(95%CI=0.833~0.934)，验证集上AUC为0.804(95%CI=0.674~0.935)。

2.3.2 5种模型的ROC曲线比较分析 ROC曲线显示，在训练集中，常规CT模型AUC最低，而在验证集中，临床模型AUC最低。在训练集及验证集中，临床-影像模型预测效能均最高。在训练集上其AUC高于临床模型(Z=3.667，P<0.001)，常规CT模型(Z=4.433，P<0.001)、光谱CT模型(Z=1.052，P=0.146)和CT联合模型(Z=1.369，P=0.085)，在验证集上AUC高于临床模型(Z=1.820，P=0.032)，常规CT模型(Z=1.726，P=0.042)、光谱CT模型(Z=0.316，P=0.376)和CT联合模型(Z=0.082，P=0.467)，见图3。

2.3.3 决策曲线及校准曲线分析 对上述5种模型进行决策曲线分析，决策曲线显示当训练集在阈值概率约为5%~86%时，验证集在阈值概率约为15%~75%时，临床-影像模型具有最高的临床净获益，见图4。

基于预测效能与临床价值均最高的临床-影像模型进行校准曲线分析。校准曲线显示该模型在训练集及验证集中对EGFR突变状态的预测结果与术后病理结果之间的一致性均较好，见图5。

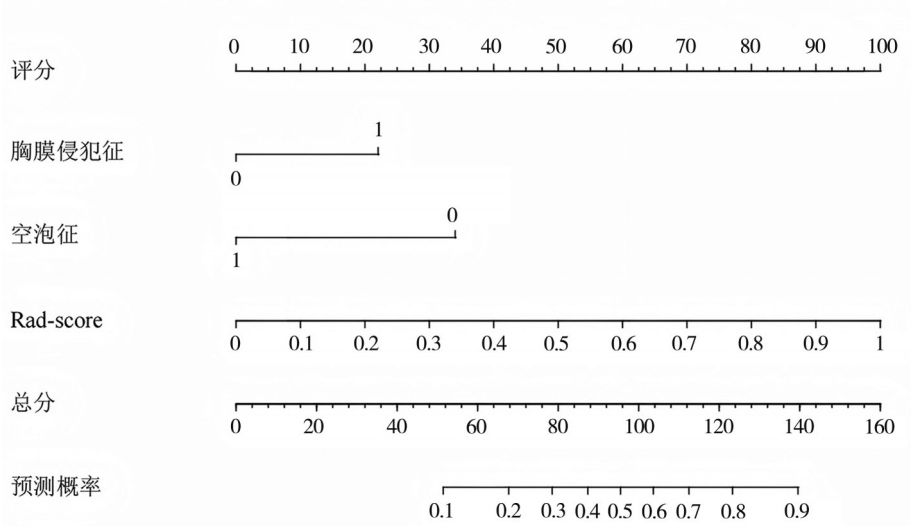


图2 训练集临床-影像模型的列线图

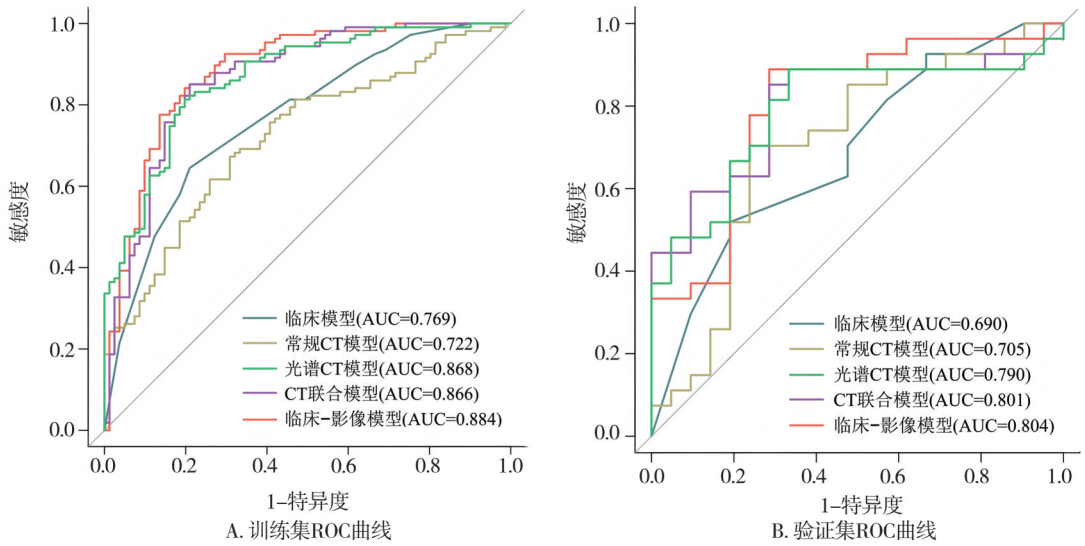


图3 临床模型、常规CT模型、光谱CT模型、CT联合模型和临床–影像模型的ROC曲线

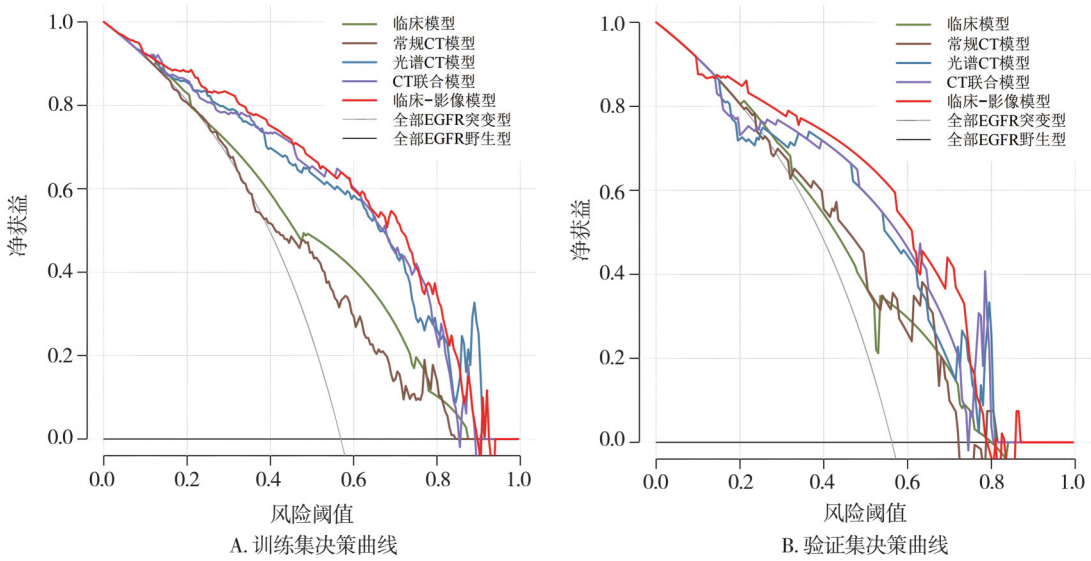


图4 5种模型决策曲线分析的结果

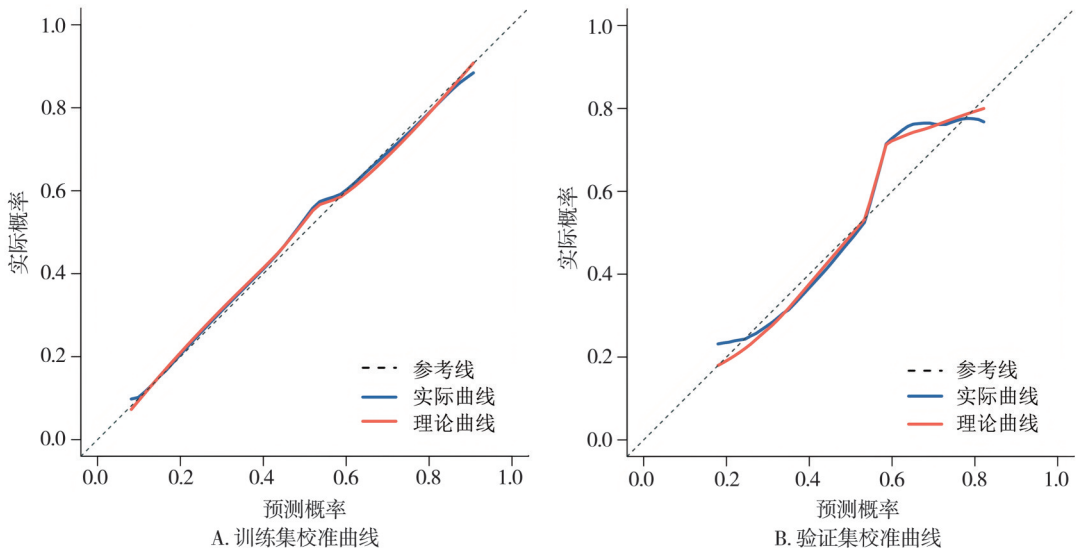


图5 临床–影像模型的校准曲线

3 讨 论

本研究探究了多序列光谱CT对于术前无创预测肺癌患者EGFR突变状态的价值，通过建立基于常规CT和光谱CT图像的多个单序列与多序列预测模型，明确了光谱CT在预测效能上具有一定的优势，同时联合临床特征构建临床-影像模型可进一步提升预测效能。

目前，预测EGFR突变的研究多数聚焦于对常规CT图像的分析，然而常规CT图像提供的信息维度相对单一，且既往研究结果中预测模型效能存在较大差异和不确定性（AUC=0.70~0.85）[4-7]。随着光谱CT技术的出现和发展，相关研究开始利用基于光谱CT各序列图像计算出的定量参数进行预测。余烨等[11]证明光谱CT的定量参数对于预测EGFR突变有一定价值，但由于样本量（仅98例）和参数种类（仅3种）较少，研究并不深入。后续研究中，Zhang GJ等[12]和Li FL等[13]纳入了更多定量参数，显示出良好的预测性能。但这些研究仅依赖于从光谱CT图像计算出的定量参数，始终缺乏直接利用光谱CT图像本身的深层信息进行EGFR突变预测的探索。

为了深入研究光谱CT对EGFR突变的预测效能，本研究运用了光谱CT的6种序列图像的影像组学特征和深度学习特征构建模型。结论显示，在单序列模型中，虚拟单能级（40 keV和80 keV）模型预测效能较高，这与朱标等[16]的研究结果相符。此外，静脉期中碘密度图预测性能良好，这与Lin LY等[17]发现静脉期归一化碘浓度影响EGFR突变的结果相似。既往研究表明EGFR突变会导致病灶组织内新生血管生成和血供增加，进而在单能级CT值和碘密度上引起明显变化[16]，相应序列模型能够捕捉这些变化，因此在评估EGFR突变状态时可提供有意义的参考信息。此外，通过分析本研究结果发现，光谱CT的多序列模型相比单序列模型性能更佳，这得益于多序列能够提供更全面的多维度信息辅助EGFR突变诊断。周建忠等[18]基于103例患者的静脉期40 keV和100 keV图像提取影像组学特征构建了肺癌EGFR基因突变状态的机器学习预测模型，其与本研究结论一致：融合多序列图像可以增加输入特征的多样性，从而提供更精准的预测信息。进一步分析所选特征发现，小波变换特征与纹理特征（灰度共生矩阵和灰度大小区域矩阵特征）在动脉期与静脉期序列中高频出现，提示其具有重要生物学意义。小波特征通过多尺度分析捕捉肿瘤异质性，反映EGFR突变导致的局部结构改变；纹理特征量化了肿瘤内部结构和微环境复杂性，可能与分化程度及侵袭性相关。其中，从电子密度图和碘密度图中筛选出的影像组学特征较少，但深度学习提取的特征更为丰富，提示这类光谱CT序列更适合通过深度学习方法挖掘深层次信息。值得注意的是，动静脉期模型融合整合了动脉期血管强化特征与静脉期组织灌注信息，可更全面表征肿瘤血流动力学特性，明显提升模型预测效能。

综合看来，就EGFR突变预测而言，光谱CT模型效能优于常规CT模型（P=0.034）。进一步发现，CT联合模型在训练集和验证集上预测效能均优于常规CT模型和光谱CT模型，表明光谱CT与常规CT协同可以有效地提高预测模型的准确性，该发现与Ma JW等[19]的研究结果一致。这表示光谱CT不仅在EGFR突变预测方面相比常规CT具有潜在优势，还能够丰富诊断信息，为肺癌的诊断与治疗，如肿瘤分期、预后预测和病灶鉴别等，提供重要的依据。

此外，为了评估临床特征对EGFR突变预测的贡献，本研究构建了独立的临床模型和综合临床与影像数据的临床-影像模型。临床模型综合了性别、胸膜侵犯征、空气支气管征和空泡征等特征。结果显示胸膜侵犯征是重要的预测因素。影像学上，胸膜侵犯征[20]表现为肿瘤与胸膜间的线形或幕状阴影，由肿瘤瘢痕组织牵拉邻近的脏层胸膜引起，与肿瘤的侵袭性和不良预后相关，且在EGFR基因突变组中更为常见（OR=4.599，P<0.001），这与Cheng ZH等[21]的分析结果一致。接着，将这些临床特征与CT联合模型的Rad-score相结合，构建了临床-影像模型。结果显示，在所有构建好的模型中，临床-影像模型在训练集和验证集上预测效能均最高，且在决策曲线上展现出净获益优势。此外，校准曲线也证明其在训练集和验证集上与病理结果之间具有良好的一致性。这些结果表明，临床-影像模型有望用于临床，为更精准的EGFR突变预测与肺癌个性化治疗方案选择提供依据。

本研究仍存在以下不足之处：首先，作为单中心回顾性研究，所构建的模型外部泛化性受限，研究结果有待多中心、多样本研究进一步验证。其次，本研究未探究光谱CT各单序列的不同组合方式对于EGFR突变状态的预测价值的差异，未来可以深入研究不同序列间信息互补性的差异，进一步明确光谱CT的优势。最后，本研究的预测模型只针对EGFR突变型和野生型的鉴别，为了深入验证

光谱CT对于EGFR突变预测的优势，未来还需要进一步开展EGFR突变亚型区分的研究。

综上所述，本研究比较了基于常规CT和光谱CT图像构建的多种EGFR突变预测模型的效能，凸显了光谱CT在提供更深层次的组织特性和功能信息方面的独特优势，其与常规CT相结合可更好地提升诊断的准确性。通过整合临床特征，本课题组构建的临床-影像模型在预测EGFR突变方面展现出较高的预测效能，能指导临床为肺癌EGFR突变患者制定个体化治疗方案，有望在精准医疗中发挥重要作用。

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] Vaid AK, Gupta A, Momi G. Overall survival in stage IV EGFR mutation-positive NSCLC: Comparing first- , second-and third-generation EGFR-TKIs(Review)[J]. Int J Oncol, 2021, 58(2): 171-184.

[3] Bodalal Z, Trebeschi S, Nguyen-Kim TDL, et al. Radiogenomics: bridging imaging and genomics[J]. Abdom Radiol (NY), 2019, 44(6): 1960-1984.

[4] Jia TY, Xiong JF, Li XY, et al. Identifying EGFR mutations in lung adenocarcinoma by noninvasive imaging using radiomics features and random forest modeling[J]. Eur Radiol, 2019, 29(9): 4742-4750.

[5] Morgado J, Pereira T, Silva F, et al. Machine learning and feature selection methods for EGFR mutation status prediction in lung cancer [J]. Appl Sci, 2021, 11(7): 3273.

[6] Shiri I, Maleki H, Hajianfar G, et al. Next-generation radiogenomics sequencing for prediction of EGFR and KRAS mutation status in NSCLC patients using multimodal imaging and machine learning algorithms[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(4): 1132-1148.

[7] Moreno S, Bonfante M, Zurek E, et al. A radiogenomics ensemble to predict EGFR and KRAS mutations in NSCLC[J]. Tomography, 2021, 7(2): 154-168.

[8] 黄栎有，徐 璐，温林春，等. CT影像组学模型及深度学习技术预测肺腺癌EGFR突变[J]. 放射学实践，2022，37(8)：971-976.

Huang LY, Xu L, Wen LC, et al. Value of CT radiomics models and deep learning technique in predicting EGFR mutation of lung adenocarcinoma[J]. Radiol Pract, 2022, 37(8): 971-976.

[9] 中华放射学杂志双层探测器光谱CT临床应用协作组. 双层探测器光谱CT临床应用中国专家共识(第一版)[J]. 中华放射学杂志，2020，54(7)：635-643.

Chinese Journal of Radiology Cooperative Group of Clinical Application of Dual-layer Spectral Detector CT. China expert consensus on clinical application of dual-layer spectral detector CT[J]. Chin J Radiol, 2020, 54(7): 635-643.

[10] 任海燕，甄艳华，郑加贺. 双层光谱探测器CT临床应用与研究进展[J]. 中国医学影像技术，2020，36(10)：1555-1558.

Ren HY, Zhen YH, Zheng JH. Clinical applications and progresses of dual-layer spectral detector CT[J]. Chin J Med Imag Technol, 2020, 36(10): 1555-1558.

[11] 余 烨，林了一，华小兰，等. 肺浸润性腺癌能谱CT定量参数与EGFR基因突变相关性研究[J]. 中国医学计算机成像杂志，2020，26(3)：242-246.

Yu Y, Lin LY, Hua XL, et al. The correlation study of spectral CT and epidermal growth factor receptor mutation in invasive pulmonary adenocarcinoma[J]. Chin Comput Med Imag, 2020, 26(3): 242-246.

[12] Zhang GJ, Cao YT, Zhang J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma: associations between dual-energy spectral CT measurements and histologic results[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2021, 147(4): 1169-1178.

[13] Li FL, Qi LL, Cheng SN, et al. Predicting epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer through dual-layer spectral CT: a prospective study[J]. Insights Imaging, 2024, 15(1): 109.

[14] Huang XM, Sun YL, Tan MY, et al. Three-dimensional convolutional neural network-based prediction of epidermal growth factor receptor expression status in patients with non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 772770.

[15] Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, et al. nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation[J]. Nat Methods, 2021, 18(2): 203-211.

[16] 朱 标，敖红艳，洪 琪，等. 能谱CT定量和多参数磁共振成像对肺腺癌EGFR突变相关性的诊断价值[J]. 中国现代医生，2024，62(15)：74-78.

Zhu B, Ao HY, Hong Q, et al. Diagnostic value of quantitative energy spectrum CT and multi-parameter magnetic resonance imaging on EGFR mutation in lung adenocarcinoma[J]. China Mod Dr, 2024, 62(15): 74-78.

[17] Lin LY, Cheng JJ, Tang DQ, et al. The associations among quantitative spectral CT parameters, Ki-67 expression levels and EGFR mutation status in NSCLC[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3436.

[18] 周建忠，付雪林，邹红烨，等. 基于静脉期双能CT的影像组学模型预测肺腺癌EGFR基因突变状态[J]. 临床放射学杂志，2021，40(8)：1516-1520.

Zhou JZ, Fu XL, Zou HY, et al. Radiomics analysis of venous phase dual-energy CT imaging for predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma[J]. J Clin Radiol, 2021, 40(8): 1516-1520.

[19] Ma JW, Jiang X, Wang YM, et al. Dual-energy CT-based radiomics in predicting EGFR mutation status non-invasively in lung adenocarcinoma[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24372.

[20] Neri S, Menju T, Sowa T, et al. Prognostic impact of microscopic vessel invasion and visceral pleural invasion and their correlations with epithelial-mesenchymal transition, cancer stemness, and treatment failure in lung adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2019, 128: 13-19.

[21] Cheng ZH, Shan F, Yang YS, et al. CT characteristics of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med Imaging, 2017, 17(1): 5.

（责任编辑：周一青）