

基于 PET/CT 的三分类机器学习模型预测肺腺癌 EGFR 突变亚型

葛欣宇¹ 高建雄¹ 牛荣¹ 史云梅¹ 蒋振兴² 孙艳¹ 冯金宝¹ 王跃涛¹ 邵小南¹

¹苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院核医学科,苏州大学核医学与分子影像临床转化研究所,常州市分子影像重点实验室,常州 213003;²苏州大学附属第三医院、常州市第一人民医院放射科,常州 213003

通信作者:邵小南, Email: scorey@sina.com

【摘要】 目的 基于¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学特征和临床特征,构建用于预测肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)野生型、19 del 及 21 L858R 突变型的三分类机器学习模型,并对其性能进行评估。**方法** 回顾性收集 2018 年 1 月至 2023 年 6 月在常州市第一人民医院 703 例肺腺癌患者[男 346 例,女 357 例;年龄(64.3±9.0)岁]数据,按 8:2 比例分为训练集(563 例)和测试集(140 例)。通过递归特征消除(RFE)选择临床特征;从 PET 和 CT 图像中提取影像组学特征,并使用最小冗余最大相关性(mRMR)和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)方法筛选最佳特征集。采用随机森林(RF)、logistic 回归(LR)、支持向量机(SVM)、K 近邻(KNN)和多层感知器(MLP)构建基模型,并应用堆叠方法建立 CT、PET 集成模型。采用 Delong 检验比较 PET/CT 联合模型及临床+PET/CT 综合模型的 AUC 差异。**结果** 703 例患者中,EGFR 野生型 273 例,19 del 突变型 202 例,21 L858R 突变型 228 例。单一模态中,CT 集成模型在训练集和测试集的平均 AUC 分别为 0.893 和 0.667;PET 集成模型为 0.692 和 0.660。PET/CT 联合模型在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.897 和 0.672。临床+PET/CT 综合模型的 AUC 进一步提升,在训练集和测试集分别为 0.902 和 0.721,尤其在野生型的预测方面优于 PET/CT 联合模型(测试集 AUC:0.784 与 0.707;Z=3.28, P=0.001)。**结论** 基于¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学和临床特征的三分类模型(即临床+PET/CT 综合模型)能够有效预测肺腺癌 EGFR 突变亚型。

【关键词】 肺肿瘤;腺癌;基因,erbB-1;突变;机器学习;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18

基金项目:常州高技术研究重点实验室(CM20193010);常州市科技计划(CJ20220228);常州市“十四五”卫生健康高层次人才培养工程-拔尖人才(2022CZBJ037,2024CZBJ008);常州市临床医学中心(核医学)(CZZX202204);江苏省研究生科研与实践创新计划(SJCX24_1820)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240815-00293

Three-class machine learning model based on ¹⁸F-FDG PET/CT for predicting EGFR mutation subtypes in lung adenocarcinoma

Ge Xinyu¹, Gao Jianxiong¹, Niu Rong¹, Shi Yunmei¹, Jiang Zhenxing², Sun Yan¹, Feng Jinbao¹, Wang Yuetao¹, Shao Xiaonan¹

¹Department of Nuclear Medicine, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou; Institute of Clinical Translation of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Soochow University; Changzhou Key Laboratory of Molecular Imaging, Changzhou 213003, China; ²Department of Radiology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, the First People's Hospital of Changzhou, Changzhou 213003, China

Corresponding author: Shao Xiaonan, Email: scorey@sina.com

【Abstract】 Objective To develop and assess a three-class machine learning model for predicting wild-type, 19 del, and 21 L858R mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung adenocarcinoma using ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features and clinical features. **Methods** The retrospective data was collected from 703 patients (346 males, 357 females; age (64.3±9.0) years) with lung adenocarcinoma at the First People's Hospital of Changzhou from January 2018 to June 2023. Patients were divided into the training set (563 cases) and test set (140 cases) at the ratio of 8:2. Clinical features were selected using recursive feature elimination (RFE). Radiomic features were extracted from PET and CT images, and the optimal feature sets were selected using minimum redundancy maximum relevance (mRMR) and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) methods. Base models were constructed by using random for-

est (RF), logistic regression (LR), support vector machine (SVM), K-nearest neighbors (KNN), and multi-layer perceptron (MLP), and the stacking method was applied to establish the CT and PET ensemble models. Delong test was used to compare the AUC differences between the PET/CT combined model and the clinical + PET/CT integrated model. **Results** Among 703 patients, 273 were with EGFR wild-type, 202 were with 19 del mutation, and 228 were with 21 L858R mutation. In the single-modal analysis, the AUCs of CT ensemble model in the training and test sets were 0.893 and 0.667, respectively, while the AUCs of PET ensemble model were 0.692 and 0.660. The AUC of PET/CT combined model were 0.897 in training set and 0.672 in test set. The AUC of clinical + PET/CT integrated model showed further improvement, with AUCs of 0.902 and 0.721 in training and test sets, respectively. Notably, the clinical + PET/CT integrated model outperformed PET/CT combined model in predicting wild-type EGFR (test set AUC: 0.784 *vs* 0.707; $Z=3.28$, $P=0.001$). **Conclusion** The three-class model (clinical + PET/CT integrated model) based on ^{18}F -FDG PET/CT radiomics and clinical features effectively predicts EGFR mutation subtypes in lung adenocarcinoma.

【Key words】 Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Genes, erbB-1; Mutation; Machine learning; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18

Fund program: Key Laboratory of Changzhou High-tech Research Project (CM20193010); Changzhou Science and Technology Program (CJ20220228); Top Talent of Changzhou "The 14th Five-Year Plan" High-Level Health Talents Training Project (2022CZBJ037, 2024CZBJ008); Changzhou Clinical Medical Center (Nuclear Medicine) (CZZX202204); Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX24_1820)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240815-00293

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1],其中肺腺癌最为常见,占肺癌病例的 40%^[2]。由于早期症状隐匿,近 80% 的患者确诊时已是晚期,预后较差^[3]。约 50% 的亚洲肺腺癌患者携带表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变,与野生型相比,突变型对酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 的应答率更高^[4]。在 EGFR 突变中,19 号外显子缺失 (19 del) 和 21 号外显子 L858R 点突变 (21 L858R) 最为常见,约占突变的 90%^[5]。研究表明,19 del 突变对 TKI 更敏感,患者生存期更长^[6]。目前,针对不同突变亚型的首选用药及预后存在差异^[7],在治疗前明确 EGFR 突变亚型,对指导个体化治疗方案至关重要。

近年来,基于 ^{18}F -FDG PET/CT 的影像组学在预测 EGFR 突变方面应用广泛^[8],相比于传统的病理检测,其能减轻患者的不适和并发症风险,全面评估肿瘤异质性,并动态监测疾病进展^[9]。目前多数研究为构建预测 EGFR 野生型及突变型的二分类模型。本研究拟结合 ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学和临床特征,建立预测肺腺癌患者 EGFR 野生型、19 del 及 21 L858R 突变型的三分类机器学习模型,并进行评估。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为横断面研究。回顾性分析 2018 年 1 月至 2023 年 6 月在常州市第一人民医院接受诊治的肺癌患者。纳入标准:(1) 经手术或病灶穿刺病理证实为单原发肺腺癌;(2) 术前完成 ^{18}F -FDG PET/CT 检查,且手术与 PET/CT 检查间隔时

间小于 30 d;(3) 已行 EGFR 基因检测且结果为野生型、19 del 或 21 L858R 单突变亚型;(4) 无其他恶性肿瘤病史。排除标准:(1) 图像质量差或病灶难以勾画;(2) 无屏气胸部 CT 图像;(3) 病理类型为黏液腺癌。临床病理信息包括年龄、性别、吸烟史、病理类型、临床分期、肿瘤指标。数据集按 8:2 的比例分层随机分为训练集和测试集。

最终纳入 703 例患者,其中男 346 例、女 357 例,年龄 34~87 (64.3±9.0) 岁;不吸烟者 455 例 (64.7%)。训练集 563 例,测试集 140 例。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,并获得常州市第一人民医院伦理委员会批准[编号:(2022)科第 087 号]。

2. EGFR 基因检测、图像采集与分析。用于基因检测的组织标本主要通过穿刺活组织检查或手术切除获得,使用上海源奇生物医药科技有限公司 EGFR 基因突变检测试剂盒检测外显子突变,结果判读参考该检测试剂盒提供的判读原则。图像采集采用德国 Siemens Biograph mCT(64) 型 PET/CT 仪,显像流程及图像分析方法参考文献[10]。分析指标包括肺结节类型、位置、形状、肿瘤长径、短径及 SUV 等。

3. 图像处理及影像组学特征提取。由 2 位具有 3 年核医学经验的医师使用开源软件 3D Slicer 4.11.2 (<http://www.slicer.org>) 对患者的 PET 和 CT 图像进行肿瘤 ROI 半自动勾画,由 1 名具有 20 年以上 PET/CT 诊断经验的医师复查。对于靠近纵隔或肺门、伴随周围炎性病变或肺不张的肿瘤,基于 PET/CT 配准图像确定肿瘤边界。

先对图像进行归一化处理,再用 pyradiomics(版本 3.1.0, <https://pyradiomics.readthedocs.io>) 提取影像组学特征(包括形态特征、一阶特征、二阶特征、高斯拉普拉斯滤波特征和小波变换特征),保留组内相关系数大于 0.75 的特征。使用最小冗余最大相关性(minimum redundancy maximum relevance, mRMR)和最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)筛选最佳影像组学特征集,并通过递归特征消除(recursive feature elimination, RFE)选择临床特征。

4. 影像组学模型的构建及可解释性分析。使用 Python 3.9.1 中的 Sklearn 模块(版本 1.4.2)搭建机器学习模型,包括随机森林(random forest, RF)、logistic 回归(logistic regression, LR)、支持向量机(support vector machine, SVM)、K 近邻(K-nearest neighbors, KNN)和多层感知器(multi-layer perceptron, MLP),共涉及 26 种组合。选取最佳基模型组合,采用堆叠(stacking)方法构建集成模型,以 RF 作为元模型。此外,基于 CT 和 PET 集成模型的输出概率,利用 LR 分别构建 PET/CT 联合模型和临床+PET/CT 综合模型。使用适形加法解释(shapely additive explanation, SHAP)模块(版本 0.42.1; <https://shap.readthedocs.io/en/latest>)进行模型可解释性分析。

5. 统计学处理。应用 R 软件(3.4.3 版; <http://www.R-project.org>)进行统计学分析。符合正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,定性资料采用频数或百分比表示。使用 χ^2 检验、单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验分析不同 EGFR 突变状态间的临床特征和 PET/CT 代谢参数的差异,多重比较采用 Bonferroni 法校正。在模型评估中进行 1 000 次 Bootstrap 重采样,计算 AUC 及 95% CI,并绘制 ROC 曲线。行 Delong 检验分析不同 AUC 的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(双侧检验)。

结 果

1. 患者临床特征(表 1)。703 例患者中,EGFR 野生型 273 例(38.8%),19 del 突变型 202 例(28.8%),21 L858R 突变型 228 例(32.4%)。患者临床分期:I 期 292 例(41.5%),II 期 37 例(5.3%),III 期 119 例(16.9%),IV 期 255 例(36.3%)。

与 EGFR 野生组相比,19 del 和 21 L858R 突变组在性别、吸烟史、结节类型、结节形状、支气管征、胸膜凹陷征、肿瘤大小、SUV_{max}、临床分期方面的差

异均有统计学意义(χ^2 值:2.35~77.51, H 值:9.23~11.92, 均 $P < 0.05$)。此外,在 19 del 与 21 L858R 突变组之间,结节类型和结节位置的差异有统计学意义(χ^2 值:23.59 与 48.93, 均 $P < 0.05$)。

2. 特征提取与筛选。从 PET 和 CT 图像的 ROI 中分别提取 1 782 个影像组学特征。经过筛选,CT 最佳特征集为 21 个,PET 为 13 个。

3. 模型的建立与评估。利用筛选出的特征构建多个机器学习基模型,CT 模态的最佳组合为 SVM 和 RF,PET 模态为 SVM 和 MLP。进一步采用 stacking 方法,构建了 CT 集成模型(CT_S)和 PET 集成模型(PET_S)。在测试集,CT_S 和 PET_S AUC 高于各自模态的基模型(表 2)。

进一步构建的 PET/CT 联合模型 AUC 略高于 CT_S 和 PET_S,在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.897 和 0.672(表 3)。

为提高模型预测性能,在 PET/CT 联合模型基础上加入了通过 RFE 选择出的临床特征(性别、吸烟史、结节形状、胸膜凹陷征和结节类型),构建了临床+PET/CT 综合模型。该模型在训练集和测试集表现均最佳(AUC 分别为 0.902 和 0.721;表 3)。

对于测试集,综合模型 AUC 均优于联合模型、CT_S、PET_S。进一步比较综合模型与联合模型对 3 种亚型的预测效能,综合模型对野生型的预测优于联合模型(AUC:0.784 与 0.707; $Z = 3.28, P = 0.001$);两者对 19 del 突变型(AUC:0.681 与 0.637; $Z = 1.90, P = 0.057$)、21 L858R 突变型(AUC:0.696 与 0.672; $Z = 1.37, P = 0.172$)的预测效能差异无统计学意义。

4. 临床+PET/CT 综合模型的可解释性分析(图 1,2)。由图 1 可知,在训练集中,PET/CT 联合模型对各突变亚型的预测贡献最大。临床特征中,性别和结节形状的权重较大(SHAP 值:0.73 与 0.58),尤其在预测 EGFR 野生型时更为显著;其次为吸烟史(SHAP = 0.57),对 21 L858R 突变型影响更为突出。

图 2 展示了不同特征在 EGFR 野生型和突变亚型中的重要性 and 特征值的影响方向。对于 EGFR 野生型的预测(图 2A),除了 PET/CT 联合模型的输出外,性别、结节形状和吸烟史是最重要的 3 种临床特征,即男性、圆形/椭圆形结节和有吸烟史的患者为野生型的概率更高。对于 19 del 突变型的预测(图 2B),性别、胸膜凹陷征和结节类型是最重要的临床特征,即女性、有胸膜凹陷征和亚实性结节的患者 19 del 突变型概率更高。对于 21 L858R 突变型的预测(图 2C),吸烟史、结节形状和性别是关键临床特

表 1 不同 EGFR 突变状态肺癌患者的临床特征比较

突变状态	例数	年龄 (岁; $\bar{x}\pm s$)	性别[例(%)]		吸烟史 [例(%)]	结节形状[例(%)]	
			女性	男性		圆形/椭圆形	不规则
野生型	273	64.7±9.0	82(30.0%)	191(70.0%)	149(54.6%)	118(43.2%)	155(56.8%)
19 del 突变型	202	62.9±9.4 ^a	125(61.9%) ^a	77(38.1%)	53(26.2%) ^a	65(32.2%) ^a	137(67.8%)
21 L858R 突变型	228	64.9±8.6 ^b	150(65.8%) ^a	78(34.2%)	46(20.2%) ^a	74(32.5%) ^a	154(67.5%)
检验值		3.13 ^c		77.51 ^d	74.55 ^d		8.55 ^d
P 值		0.044		<0.001	0.014		<0.001

突变状态	结节位置[例(%)]					结节类型[例(%)]	
	右肺上叶	右肺中叶	右肺下叶	左肺上叶	左肺下叶	实性	亚实性
野生型	78(28.6%)	15(5.5%)	59(21.6%)	77(28.2%)	44(16.1%)	225(82.4%)	48(17.6%)
19 del 突变型	50(24.8%)	12(5.9%)	54(26.7%)	57(28.2%)	29(14.4%)	141(69.8%) ^a	61(30.2%)
21 L858R 突变型	90(39.4%) ^{ab}	20(8.8%)	28(12.3%)	62(27.2%)	28(12.3%)	122(53.5%) ^{ab}	106(46.5%)
检验值			23.59 ^d				48.93 ^d
P 值			0.003				<0.001

突变状态	分叶征 [例(%)]	毛刺征 [例(%)]	支气管征 [例(%)]	空泡征 [例(%)]	胸膜凹陷征 [例(%)]	血管集束征 [例(%)]	肿瘤长径 [mm; $M(Q_1, Q_3)$]
野生型	215(78.8%)	105(38.5%)	98(35.9%)	34(12.5%)	122(44.7%)	106(38.8%)	35.2(24.3, 48.3)
19 del 突变型	158(78.2%)	74(36.6%)	96(47.5%) ^a	22(10.9%)	135(66.8%) ^a	91(45.0%)	29.1(21.6, 39.1) ^a
21 L858R 突变型	167(73.2%)	83(36.4%)	119(52.2%) ^a	27(11.8%)	136(59.6%) ^a	107(46.9%)	27.7(22.2, 36.4) ^a
检验值	2.43 ^d	0.27 ^d	14.39 ^d	0.27 ^d	25.91 ^d	3.70 ^d	10.12
P 值	0.297	0.872	<0.001	0.872	<0.001	0.157	<0.001

突变状态	肿瘤短径 [mm; $M(Q_1, Q_3)$]	CEA [μg/L; $M(Q_1, Q_3)$]	SUV _{max} [$M(Q_1, Q_3)$]	临床分期[例(%)]			
				I 期	II 期	III 期	IV 期
野生型	26.9(17.9, 36.1)	5.0(2.5, 15.0)	11.2(5.7, 16.7)	84(30.8%)	20(7.3%)	61(22.3%)	108(39.6%)
19 del 突变型	22.1(16.8, 29.5) ^a	3.7(1.9, 14.1)	8.3(4.1, 14.9) ^a	90(44.5%) ^a	6(3.0%)	29(14.4%)	77(38.1%)
21 L858R 突变型	21.7(17.1, 27.5) ^a	4.0(1.8, 15.7)	6.6(3.0, 13.4) ^a	118(51.8%) ^a	11(4.8%)	29(12.7%)	70(30.7%)
检验值	9.23	1.22	11.92		2.35 ^d		
P 值	<0.001	0.201	<0.001		<0.001		

注:EGFR 为表皮生长因子受体,CEA 为癌胚抗原;^a为与野生型比较差异有统计学意义,^b为 19 del 与 21 L858R 比较差异有统计学意义;^c为 F 值,^d为 χ^2 值,余检验值为 H 值

表 2 CT 模态与 PET 模态的基模型及集成模型预测训练集和测试集肺癌患者 EGFR 突变亚型的 AUC 及 95% CI

模型	CT		PET	
	训练集 AUC(95% CI)	测试集 AUC(95% CI)	训练集 AUC(95% CI)	测试集 AUC(95% CI)
RF	0.796(0.768~0.826)	0.653(0.577~0.724)	0.903(0.882~0.922)	0.608(0.540~0.675)
KNN	0.633(0.601~0.667)	0.615(0.546~0.688)	0.645(0.611~0.679)	0.634(0.562~0.701)
LR	0.659(0.625~0.692)	0.638(0.573~0.703)	0.648(0.615~0.683)	0.630(0.556~0.697)
SVM	0.651(0.617~0.687)	0.634(0.568~0.703)	0.644(0.610~0.678)	0.642(0.569~0.710)
MLP	0.694(0.660~0.728)	0.617(0.543~0.690)	0.612(0.579~0.646)	0.651(0.580~0.722)
集成模型 ^a	0.893(0.873~0.912)	0.667(0.590~0.737)	0.692(0.658~0.726)	0.660(0.589~0.728)

注:^aCT 集成模型写作 CT_S,为支持向量机(SVM)+随机森林(RF);PET 集成模型写作 PET_S,为 SVM+多层感知器(MLP);KNN 为 K 近邻,LR 为 logistic 回归;训练集 563 例,测试集 140 例

征,即无吸烟史、不规则结节和女性患者 21 L858R 突变型概率更高。

讨 论

既往研究证实,¹⁸F-FDG PET/CT 影像组学在预测 EGFR 突变亚型方面具有可行性和潜在优势^[11-12]。然而,目前大多数研究采用的是分阶段预

测方法,即先预测 EGFR 野生型与突变型,再预测 19 del 和 21 L858R 突变型。有对比研究显示,采用两步法的二分类模型在识别 19 del 和 21 L858R 突变型时的 AUC 为 0.652^[13],而本研究构建的预测 EGFR 野生型及 19 del 和 21 L858R 突变型的三分类机器学习模型,能够直接区分 EGFR 野生型、19 de1和21 L858R突变型,在同一任务中AUC达到

表 3 不同影像组学模型对训练集和测试集肺腺癌患者 EGFR 突变亚型的预测效能

模型	AUC(95% CI)	F1 分数	灵敏度	特异性	阳性预测值	阴性预测值
训练集($n=563$)						
CT_S	0.893(0.873~0.912)	0.707	0.709	0.855	0.706	0.854
PET_S	0.692(0.658~0.726)	0.481	0.484	0.744	0.488	0.746
PET/CT 联合模型	0.897(0.878~0.917)	0.718	0.720	0.859	0.717	0.859
临床+PET/CT 综合模型	0.902(0.881~0.922)	0.744	0.744	0.872	0.744	0.872
测试集($n=140$)						
CT_S	0.667(0.590~0.737)	0.498	0.502	0.754	0.500	0.755
PET_S	0.660(0.589~0.728)	0.496	0.496	0.753	0.501	0.753
PET/CT 联合模型	0.672(0.596~0.741)	0.491	0.495	0.749	0.492	0.751
临床+PET/CT 综合模型	0.721(0.653~0.785)	0.484	0.488	0.748	0.490	0.750

注:EGFR 为表皮生长因子受体;CT 集成模型写作 CT_S,为支持向量机(SVM)+随机森林(RF);PET 集成模型写作 PET_S,为 SVM+多层感知器(MLP);PET/CT 联合模型为 CT_S+PET_S;临床+PET/CT 综合模型为 5 个临床特征(性别、吸烟史、结节形状、结节类型、胸膜凹陷征)+PET/CT 联合模型

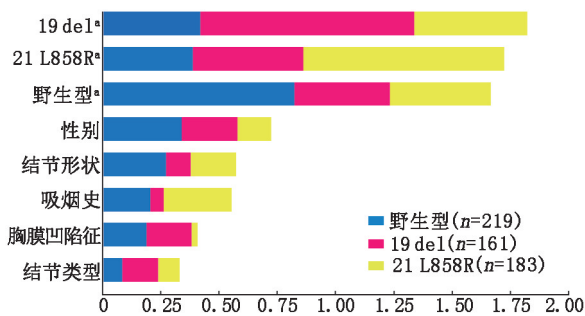


图 1 临床+PET/CT 综合模型对训练集(563 例)肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突变亚型的特征权重图。该图展示了不同特征对 EGFR 野生型及突变(19 del,21 L858R)分类模型的权重贡献分析;^aPET/CT 联合模型的预测概率。横坐标表示各特征的权重值,纵坐标为特征名称

0.681 和 0.696,分类性能略有提升。与两步法相比,三分类模型有效避免了分阶段预测中可能产生的误差传递问题,提高了最终结果的准确性^[14-15]。

集成学习通过组合多个学习器提升模型预测性能,常见的方法包括 stacking、投票(voting)和提升(boosting)等。其中,stacking 方法将多个基模型的预测结果作为新特征输入元模型,自动调整各基模型权重,捕捉不同基模型之间的互补性和非线性关系,从而显著提升整体模型性能和预测准确性^[16]。本研究在 CT 和 PET 模态中分别选择 SVM+RF 和 SVM+MLP 基模型进行集成,所得的 CT_S 与 PET_S 的性能优于任何单一基模型,有助于实现最佳效能^[17]。

PET 图像提供代谢活动和功能性信息,而 CT 图像显示的是解剖结构和密度信息。杨天红等^[18]的研究表明,PET/CT 联合模型在预测性能上优于单独使用 PET 或 CT 的模型(测试集 AUC 分别为 0.866、0.730 和 0.752)。本研究融合 PET 和 CT 的互补信息,生成的 PET/CT 联合模型可综合利用功能性和结

构性特征,模型在训练集 AUC 为 0.897,测试集 AUC 为 0.672,进一步提高了分类的准确性和稳健性。

为提高预测效能,本研究结合 PET/CT 联合模型与临床特征生成综合模型,其训练集 AUC 为 0.902,测试集 AUC 为 0.721,在整体预测效能上优于 PET/CT 联合模型,尤其在野生型预测方面效能提升显著(AUC 由 0.707 提升至 0.784),体现了临床特征的增益价值。Chang 等^[19]报道,综合模型在训练和测试集上的表现均优于单独模型,能够更全面地捕捉患者情况,提高预测准确性和解释性。

机器学习的“黑箱”性质限制了其在临床应用,特别是缺乏可解释的风险预测模型。为解决这一问题,本研究结合了 SHAP 框架对模型进行可视化。SHAP 可量化特征对模型预测的贡献,提高模型的透明度和可解释性^[20]。Zhao 等^[21]报道,男性、吸烟者是 EGFR 野生型的危险因素;Li 等^[22]发现,EGFR 野生型的肿瘤往往表现为圆形/椭圆形结节,这与本研究中 SHAP 特征权重图的结果一致。Guo 等^[23]指出,女性、不吸烟、SUV_{mean}、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)和胸膜凹陷征是预测肺腺癌 EGFR 突变的关键因素。霍继文等^[24]发现,EGFR 19 del 和 21 L858R 突变亚组的性别、血管束征及胸膜凹陷征方面存在统计学差异。然而,本研究并未发现上述差异,可能与样本中 I~II 期患者比例较高有关。

本研究存在以下局限性。(1)作为回顾性研究,仅纳入有病理结果的患者,可能存在选择偏倚。(2)本研究为单中心研究,只包括 EGFR 突变比例相对较高的亚洲人群,且仅涵盖了 EGFR 2 个突变位点(19 del 和 21 L858R),未涉及其他突变位点。(3)仅使用了传统的手工特征,未使用深度学习方

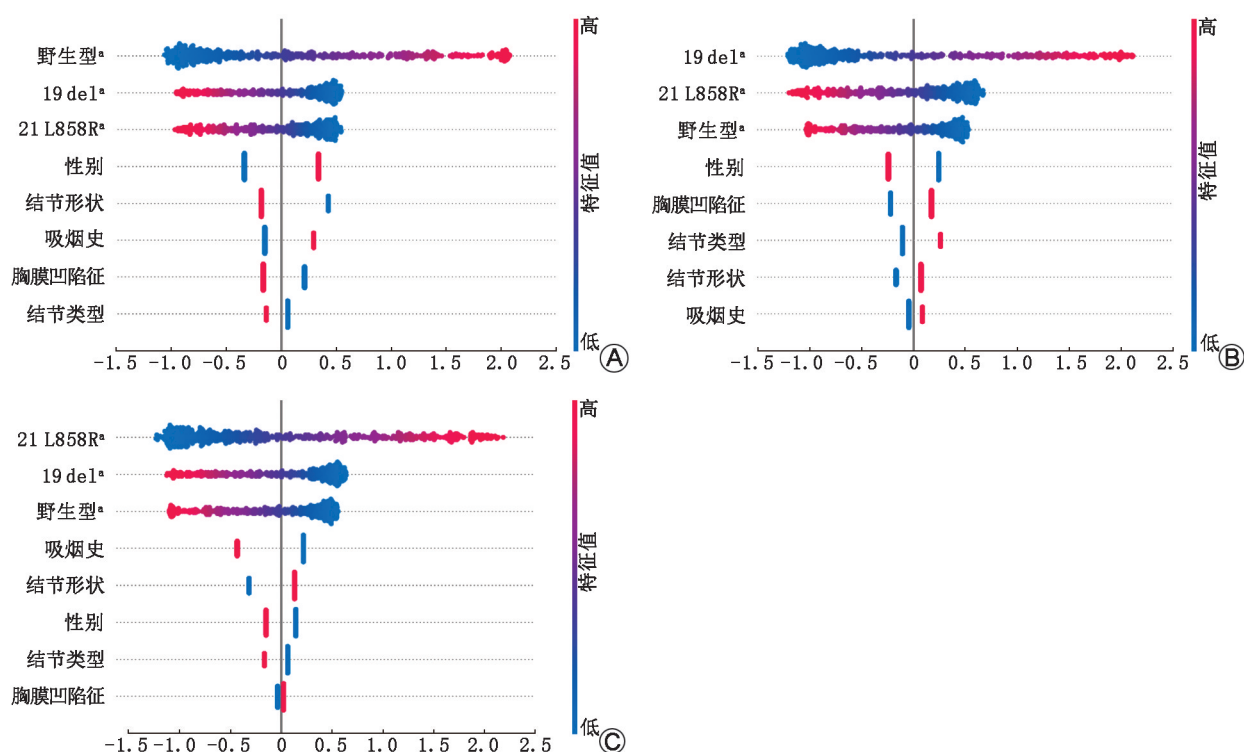


图2 临床+PET/CT综合模型对训练集(563例)肺腺癌患者表皮生长因子受体(EGFR)突变亚型的特征摘要图(A.野生型219例;B.19 del突变型161例;C.21 L858R突变型183例)。该图用于评估各特征对不同分类模型(野生型、19 del、21 L858R)的预测贡献。^aPET/CT联合模型的预测概率;横坐标表示特征的形加法解释(SHAP)值(贡献度),正值表示特征对预测正向作用,负值表示负向作用;纵轴显示特征名称,蓝色代表女性、无吸烟史、无胸膜凹陷征、圆形或椭圆形结节、实性结节,红色代表男性、有吸烟史、有胸膜凹陷征、不规则结节、亚实性结节

法。未来应开展多中心研究,并结合手工特征与深度特征以提升模型效能。

综上所述,本研究采用集成学习的方法,建立了CT及PET的集成模型,提升了对肺腺癌患者EGFR突变亚型的预测效能。通过融合PET/CT的多模态影像信息,模型能够综合利用不同影像特征的优势,提高预测的准确性和稳定性。在PET/CT影像组学的基础上,加入临床特征能够进一步增强模型的预测能力,从而使其在个体化治疗策略制定中更加可靠和有效。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 葛欣宇:研究设计、研究实施、统计学分析、论文撰写;高建雄、史云梅、蒋振兴、孙艳、冯金宝:研究实施;牛荣、王跃涛、邵小南:研究设计、研究指导、统计学分析、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] Mhone TG, Chen MC, Kuo CH, et al. Daidzein synergizes with gefitinib to induce ROS/JNK/c-Jun activation and inhibit EGFR-STAT/AKT/ERK pathways to enhance lung adenocarcinoma cells

chemosensitivity[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(9): 3636-3652. DOI:10.7150/ijbs.71870.

- [3] Lu T, Yang X, Huang Y, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 943-953. DOI:10.2147/CMAR.S187317.
- [4] 程楠,张谷青,高明,等.¹⁸F-FDG PET/CT肿瘤内代谢异质性参数预测肺腺癌EGFR基因突变的价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(1): 1-5. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220824-00269.
- Cheng N, Zhang GQ, Gao M, et al. Predictive value of intratumoral heterogeneity measured by ¹⁸F-FDG PET/CT for EGFR mutation of adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(1): 1-5. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220824-00269.
- [5] Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, et al. Clinical impacts of EGFR mutation status: analysis of 5780 surgically resected lung cancer cases[J]. Ann Thorac Surg, 2021, 111(1): 269-276. DOI:10.1016/j.athoracsur.2020.05.041.
- [6] Kim TH, Choi JH, Ahn MS, et al. Differential efficacy of tyrosine kinase inhibitors according to the types of EGFR mutations and agents in non-small cell lung cancer: a real-world study[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 70. DOI:10.1186/s12885-023-11782-6.
- [7] Hong W, Wu Q, Zhang J, et al. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 18(4): 3887-3895. DOI:10.3892/ol.2019.10715.
- [8] Ma N, Yang W, Wang Q, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG

- PET/CT radiomics for EGFR mutation status in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1281572. DOI:10.3389/fonc.2024.1281572.
- [9] Ge X, Gao J, Niu R, et al. New research progress on ^{18}F -FDG PET/CT radiomics for EGFR mutation prediction in lung adenocarcinoma: a review[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1242392. DOI:10.3389/fonc.2023.1242392.
- [10] 邵晓梁, 牛荣, 王跃涛, 等. 基于 ^{18}F -FDG PET/CT 的磨玻璃结节早期肺腺癌浸润性预测模型的构建及验证[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(7): 385-390. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201229-00462.
- Shao XL, Niu R, Wang YT, et al. Construction and validation of the predictive models for the pathological invasion of early lung adenocarcinoma presenting as ground glass nodules based on ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(7): 385-390. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201229-00462.
- [11] 张建媛, 赵新明, 赵妍, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学预测非小细胞肺癌患者表皮生长因子受体基因突变亚型[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220109-00008.
- Zhang JY, Zhao XM, Zhao Y, et al. Prediction of epidermal growth factor receptor mutation subtypes in patients with non-small cell lung cancer by ^{18}F -FDG PET/CT radiomics[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(8): 480-485. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220109-00008.
- [12] Liu Q, Sun D, Li N, et al. Predicting EGFR mutation subtypes in lung adenocarcinoma using ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(3): 549-562. DOI:10.21037/tlcr.2020.04.17.
- [13] Li S, Li Y, Zhao M, et al. Combination of ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT radiomics and clinical features for predicting epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Korean J Radiol*, 2022, 23(9): 921-930. DOI:10.3348/kjr.2022.0295.
- [14] 潘政松, 宋兰, 宋伟, 等. 深度学习用于影像学预测肺腺癌浸润性的研究进展[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(9): 1018-1022. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20230316-00192.
- Pan ZS, Song L, Song W, et al. Progress of deep learning in imaging prediction of lung adenocarcinoma aggressiveness[J]. *Chin J Radiol*, 2023, 57(9): 1018-1022. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20230316-00192.
- [15] Zhao W, Yang J, Sun Y, et al. 3D deep learning from CT scans predicts tumor invasiveness of subcentimeter pulmonary adenocarcinomas[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(24): 6881-6889. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-0696.
- [16] Naimi AI, Balzer LB. Stacked generalization: an introduction to super learning[J]. *Eur J Epidemiol*, 2018, 33(5): 459-464. DOI:10.1007/s10654-018-0390-z.
- [17] Mahajan P, Uddin S, Hajati F, et al. Ensemble learning for disease prediction: a review [J]. *Healthcare (Basel)*, 2023, 11(12): 1808. DOI:10.3390/healthcare11121808.
- [18] 杨天红, 张胤, 李淑仪, 等. ^{18}F -FDG PET/CT 影像组学在预测肺腺癌患者 EGFR 突变中的价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255.
- Yang TH, Zhang Y, Li SY, et al. Ability of ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features to differentiate EGFR mutation status in patients with lung adenocarcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(2): 65-70. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191108-00255.
- [19] Chang C, Zhou S, Yu H, et al. A clinically practical radiomics-clinical combined model based on PET/CT data and nomogram predicts EGFR mutation in lung adenocarcinoma [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(8): 6259-6268. DOI:10.1007/s00330-020-07676-x.
- [20] Wang K, Tian J, Zheng C, et al. Interpretable prediction of 3-year all-cause mortality in patients with heart failure caused by coronary heart disease based on machine learning and SHAP [J]. *Comput Biol Med*, 2021, 137: 104813. DOI:10.1016/j.compbimed.2021.104813.
- [21] Zhao HY, Su YX, Zhang LH, et al. Prediction model based on ^{18}F -FDG PET/CT radiomic features and clinical factors of EGFR mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Neoplasma*, 2022, 69(1): 233-241. DOI:10.4149/neo_2021_201222N1388.
- [22] Li X, Yin G, Zhang Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on ^{18}F -FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1062. DOI:10.3389/fonc.2019.01062.
- [23] Guo Y, Zhu H, Chen C, et al. A nomogram based on ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT and clinical features to predict epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(11): 5239-5250. DOI:10.21037/qims-22-248.
- [24] 霍继文, 李琦, 罗天友, 等. 肺腺癌表皮生长因子受体基因外显子 19 及 21 突变的临床、病理及 CT 特征分析[J]. *中华放射学杂志*, 2023, 57(2): 142-149. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20220126-00078.
- Huo JW, Li Q, Luo TY, et al. Analysis of clinical, pathological and CT features of epidermal growth factor receptor exon 19 and 21 mutations in lung adenocarcinoma[J]. *Chin J Radiol*, 2023, 57(2): 142-149. DOI:10.3760/cma.j.cn112149-20220126-00078.

(收稿日期:2024-08-15)