

论 著

人工智能辅助诊断系统
预测肺腺癌表皮生长因子受体突变的应用价值*肖 兰¹ 闫思力¹ 许晓燕²
王彦龙³ 刘 宇^{1,*}

1.湖北省中医院放射科(湖北 武汉 430063)

2.新疆医科大学附属肿瘤医院影像中心
(新疆 乌鲁木齐 830011)3.甘肃省妇幼保健院医学影像中心
(甘肃 兰州 730050)

【摘要】目的 探讨人工智能辅助诊断系统基于CT图像预测肺腺癌表皮生长因子受体突变的价值,为临床诊断或决策提供支持。**方法** 回顾性分析2017至2019年就诊于我院经手术或穿刺活检病理证实为肺腺癌患者143例,根据基因检测结果将其分为EGFR突变组(n=68)和EGFR未突变组(n=75)。采用卡方检验或t检验比较两组患者临床病理特征及由AI系统测定三期CT图像所得参数(恶性概率预测值、最大径、3D体积、CT值、能量值)。利用二元Logistic回归分析相关变量,建立模型并获得联合预测因子,采用Hosmer-Lemeshow检验对该模型的拟合优度进行检验,对联合预测因子绘制ROC曲线,探讨AI联合临床病理特征预测肺腺癌表皮生长因子受体突变的诊断效能。**结果** 两组患者临床特征差异均无统计学意义($P>0.05$),AI系统测定三期CT图像所得参数在两组间差异均有统计学意义($P<0.001$)。联合预测因子鉴别结节良恶性的ROC曲线下面积AUC为0.957,灵敏度为0.880、特异度为0.880。Hosmer-Lemeshow检验结果表明该模型 $P>0.10$ (0.642),拟合效果较好。**结论** 基于人工智能肺结节辅助诊断系统预测肺腺癌表皮生长因子受体突变准确度高,有较好的临床应用价值

【关键词】 肺肿瘤;表皮生长因子;CT;人工智能**【中图分类号】** R445.3**【文献标识码】** A**【基金项目】** 2021年自治区创新环境(人才、基地)建设专项—自然科学基金(自然科学基金联合基金项目(2021D01C392))

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.03.038

Application Value of Artificial Intelligence-Assisted Diagnosis System in Predicting Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Adenocarcinoma*

XIAO Lan¹, YAN Si-li¹, XU Xiao-yan², WANG Yan-long³, LIU Yu^{1,*}.

1.Department of Radiology, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430063, Hubei Province, China

2.Imaging Center, Tumor Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China.

3.Medical Imaging Center, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Lanzhou 730050, Gansu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of an artificial intelligence-assisted diagnosis system based on CT images in predicting epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma, and to provide support for clinical diagnosis or decision-making. **Methods** Retrospective analysis was performed on 143 patients with lung adenocarcinoma confirmed by surgery or needle biopsy in our hospital from 2017 to 2019, and they were divided into EGFR mutation group (n=68) and EGFR non-mutation group (n=75) according to the results of genetic testing. A chi-square test or t-test was used to compare the clinicopathological features of the two groups and the parameters (malignant probability prediction value, maximum diameter, 3D volume, CT value, and energy value) obtained from the third-stage CT images determined by the AI system. The Hosmer-Lemeshow test was used to test the good fit of the model. The ROC curve of the combined predictors was drawn to explore the diagnostic efficacy of AI combined with clinicopathological features in predicting epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. Binary Logistic regression was used to analyze the relevant variables to establish a model and obtain joint predictive factors. The Hosmer-Lemeshow test was used to test the goodness of fit of the model. The ROC curve was drawn for the joint predictive factors, and the combination of AI and clinical pathological characteristics was used to predict lung glands. Diagnostic efficacy of epidermal growth factor receptor mutations in cancer. **Results** There was no statistically significant difference in clinical characteristics between the two groups of patients ($P>0.05$). The parameters obtained from the three-phase CT images measured by the AI system were statistically different between the two groups ($P<0.001$). The area under the ROC curve of the combined predictor for the identification of benign and malignant nodules was 0.957, the sensitivity was 0.880, and the specificity was 0.880. Hosmer-Lemeshow test results show that the model $P>0.10$ (0.642). The fitting effect is better. **Conclusion** Based on the artificial intelligence lung nodule diagnosis system, the accuracy of predicting the mutation of an epidermal growth factor receptor in lung adenocarcinoma is high, and it has good clinical application value.

Keywords: Lung Neoplasms; Epidermal Growth Factor Receptor; CT; Artificial Intelligence

2021年WHO全球癌症调查结果显示肺癌的发病率居全球第二、死亡率居全球首位,且呈逐年上升趋势^[1],非小细胞肺癌约占肺癌的85%,其中约50%为肺腺癌,且表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor,EGFR)基因突变是部分肺腺癌发生的驱动基因^[2]。如今有靶向治疗药物针对EGFR基因突变者能达到有效的治疗效果,然而有部分患者的活检病理结果无法获得准确的基因检测结果,且活检标本有时不能完全反映病灶的病理特征,因此寻找便捷、无创、准确的辅助方法检测EGFR突变有很重要的临床意义。研究表明^[3]EGFR基因突变与临床病理特征如CT表现有一定的联系,CT是迄今肺癌筛查、诊断、随访、疗效评估最常用的检查方法。人工智能通过分析各种医学图像,不仅可以提高诊断速度、准确率和报告质量等,还在基因表达中也有一定的预测价值^[4]。因此本研究就人工智能辅助诊断系统预测EGFR基因突变中的应用价值展开探讨,以期临床筛选EGFR突变提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料及纳入排除标准 收集2017年1月至2019年12月就诊于我院,都进行手术治疗且术后病理结果确诊为肺腺癌的患者143例,根据基因检测结果将其分为EGFR突变组(n=68)和EGFR未突变组(n=75),其中男16人,女59人,平均年龄(58.67±9.77)。

纳入标准: 经手术或穿刺病理结果证实为肺腺癌;CT图像及临床病理资料完整;已有EGFR基因检测结果;CT检查与活检或手术时间不超过三个月。排除标准:有其他恶性肿瘤病史;CT图像不清晰影响诊断结果;无CT薄层扫描图像。患者临床资料包括基本信息如性别、年龄、是否吸烟、临床资料如血清肿瘤标志物等。

1.2 血清肿瘤标志物 所有患者均在术前于本院采集清晨静脉血5mL,使用Modular PE生化免疫分析系统进行血清肿瘤标志物检测, TMs的阳性标准: CYFRA21-1>3.3ng/

【第一作者】肖 兰,女,住院医师,主要研究方向:肺癌。E-mail: 1078194627@qq.com

【通讯作者】刘 宇,男,主任医师,主要研究方向:肺癌。E-mail: 13971437326@163.com

mL、CEA>5ng/mL、SCC-AG>1.5ng/mL、CA125>35.0U/mL、Progrp-50pg/mL、NSE>16.3ng/mL。

1.3 检查方法 所有患者均行薄层CT平扫+增强扫描，采用GE Light Speed 128排螺旋CT机，患者取仰卧位，双手上举抱头，深吸后屏气扫描，依据标准检查模式进行扫描。扫描参数：层厚、层距2.5mm，扫描范围覆盖全肺。增强扫描：采用高压注射器经肘前静脉注射60%非离子型碘对比剂1.5mL/kg，注射速度3.0~3.5mL/s，延迟20s及50s扫描。

1.4 图像处理 将CT薄层扫描肺部的平扫期、动脉期、静脉期及重建图像导入深睿医疗Dr.Wise肺结节辅助诊断系统，由2名具有10年以上工作经验的放射诊断医师采用盲法分别选定目标结节并记录由AI系统测定的参数，包括肺结节的恶性概率预测值、最大径、3D体积、CT值、能量值。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0软件。用Kolmogorov-smirnov检验连续性变量，符合正态分布的数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两样本比较采用t检验；不符合正态分布的数据用中位数(上、下四分位数)表示，两样本比较采用非参数检验(Mann-Whitney U检验)，计数资料两样本比较采用卡方检验。以双侧P<0.05为差异有统计学意义。利用二元Logistic回归选择与鉴别效能相关的变量，建立模型并获得联合预测因子，采用Hosmer-Lemeshow检验对该模型的拟合优度进行检验。对模型绘制ROC曲线，探讨人工智能肺结节辅助诊断系统预测肺腺癌EGFR突变的诊断效能。

2 结果

2.1 EGFR突变组与EGFR未突变组的临床特征比较 术前两组患者临床特征包括年龄、性别、吸烟、六种血清肿瘤标志物(CYFRA21-1、CEA、CA125、SCC、Pro-GRP、NSE)差异均无统计学意义(P>0.05，详见表1)。两组患者CT征象中分叶、胸膜凹陷、支气管充气征差异有统计学意义(P<0.05，详见图1)。

2.2 原位腺癌组与良性病变组AI系统识别三期CT图像各参数比较 AI系统识别三期CT图像各参数中恶性概率预测值、最大

径、3D体积、CT值、能量值在两组间差异均有统计学意义(P均<0.001，详见表2)。

2.3 独立变量预测肺癌表皮生长因子受体突变的logistics回归分析 利用 Logistic回归，以术后病理分组为因变量，各参数为解释变量，筛选出与其相关的变量(详见表3)，得到模型为：Logit(P)= -0.963-0.468×平扫期最大径-0.084×动脉期恶性概率+0.131×静脉期恶性概率+0.004×动脉期体积+0.000×平扫期能量，计算出联合预测因子，得到其ROC曲线(详见图2)。Hosmer-Lemeshow检验表明，该模型P>0.10(0.642)，表明此模型预测值与观测值差异无统计学意义，拟合效果较好。

2.4 AI系统识别三期CT图像各参数、联合预测因子预测肺癌表皮生长因子受体突变的诊断效能 以平扫期最大径、动脉期恶性概率、静脉期恶性概率、动脉期体积、平扫能量为参数，术后病理为“金标准”，计算出各参数的AUC、灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比(详见表4)。

表1 两组患者术前临床特征比较

特征	EGFR突变组(n=68)	EGFR未突变组(n=75)	χ^2/t	P
年龄(岁)	63.5882±10.49554	65.88±10.78783	-1.285	0.201
性别 男	33(44.00%)	20(29.40%)	3.254	0.071
女	42(56.00%)	48(70.60%)		
吸烟 是	22(32.4)	25(33.3)	0.016	0.901
否	46(67.6)	50(66.7)		
CYFRA21-1(ng/mL)	3.41±3.44	3.38±1.56	0.08	0.937
CEA(ng/mL)	16.94±22.30	8.94±14.24	2.58	0.011
CA125(U/mL)	17.37±11.18	17.15±16.61	0.095	0.924
SCC(ng/mL)	0.99±1.20	0.83±0.41	1.162	0.247
ProGrp(pg/mL)	35.02±12.23	36.79±13.62	-0.813	0.418
NSE(ng/mL)	13.29±3.36	13.90±3.14	-1.122	0.264

表2 两组间AI系统识别三期CT图像参数比较

参数		EGFR突变型组(n=68)	EGFR野生型(n=75)	Z	P
恶性概率(%)	平扫期	84(26,89)	16(9,76)	-6.129	P<0.001
	动脉期	89(85,90)	79(23,89)	-7.308	P<0.001
	静脉期	89(87,90)	70(22,89)	-7.347	P<0.001
最大径(mm)	平扫期	21.98(16.82,28.03)	15.29(9.56,17.53)	-4.690	P<0.001
	动脉期	23.12(16.47,28.91)	13.76(10.07,16.47)	-4.879	P<0.001
	静脉期	23.52(17.04,30.1)	11.7(10.34,16.87)	-5.152	P<0.001
3D体积(mm³)	平扫期	3094.57(1564.26,6403.54)	839.85(337.39,1466.23)	-6.936	P<0.001
	动脉期	2781.98(1045,5164.22)	596.24(286.82,1001.13)	-7.736	P<0.001
	静脉期	2780.32(1097.57,5249.23)	487.75(299.08,1050.47)	-7.477	P<0.001
CT值(HU)	平扫期	-368.62(-502.03,-260.63)	-435.24(-621,-297.96)	-6.936	P<0.001
	动脉期	-276.15(-405.37,-148.64)	-161.56(-438.1,-11.8)	-7.736	P<0.001
	静脉期	-267.47(-417.52,-121.2)	-159.56(-454.91,-4.62)	-7.477	P<0.001
能量(×10 ¹⁴)	平扫期	17.01(8.40,49.01)	3.61(0.15,14.01)	-5.640	P<0.001
	动脉期	59.32(016.03,190.05)	9.02(0.44,16.05)	-7.164	P<0.001
	静脉期	57.22(23.76,200.35)	8.90(0.46,16.15)	-7.230	P<0.001

表3 logistic回归方程中的变量

变量	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
平扫期最大径	-0.468	0.216	4.699	0.030	0.626(0.41,0.956)
动脉期恶性概率	-0.084	0.040	4.401	0.036	0.919(0.85,0.994)
静脉期恶性概率	0.131	0.044	8.909	0.003	1.14(1.046,1.242)
动脉期体积	0.004	0.001	7.677	0.006	1.004(1.001,1.006)
平扫期能量	0.000	0.000	4.878	0.027	1.000(1.000,1.000)
常量	-0.963	1.983	0.236	0.627	0.382

3 讨论

人工智能(artificial intelligence,AI)在医学中尤其是医学影像领域有较好的研究和应用前景，其中应用AI技术智能检测肺结节是热点问题^[5]。EGFR在肺癌中扮演了重要的角色，其最终导致癌症的发生的最重要原理是因为EGFR基因突变会刺激细胞失去基因调控生长。在全球患有非小细胞性肺癌的病患中，EGFR基因的突变率达20%，酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)为^[6-7]很多肺癌患者带来福音。人工智能通过分析放射图像得到大量肉眼不能识别的影像特征，应用算法将兴趣区的影像数据转化为特征数据，然后筛选最有价值的特征来解析临床病理特征，若能通过影像特

表4 AI系统识别三期CT图像参数、联合预测参数的诊断效能

参数	Cut-off	AUC(95%CI)	Se	Sp	LR+	LR-	r
平扫期最大径	16.655	0.79(0.718,0.862)	0.760	0.720	2.714	0.333	0.480
动脉期恶性概率	88.5	0.727(0.646,0.809)	0.680	0.720	2.429	0.444	0.400
静脉期恶性概率	71.5	0.739(0.659,0.819)	0.880	0.560	2.000	0.214	0.440
动脉期体积	1407.09	0.866(0.807,0.925)	0.707	0.920	8.838	0.318	0.627
平扫能量	4.75E+14	0.767(0.692,0.842)	0.893	0.600	2.233	0.178	0.493
联合预测参数Y	0.463	0.957(0.93,0.98)	0.880	0.880	7.333	0.136	0.760

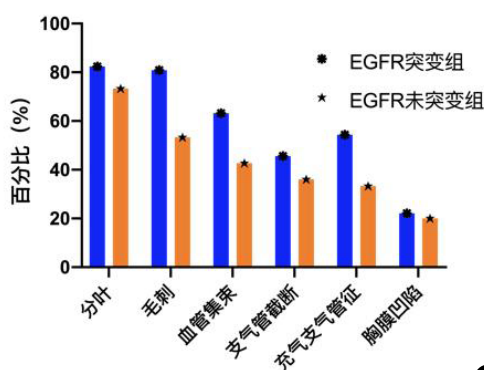
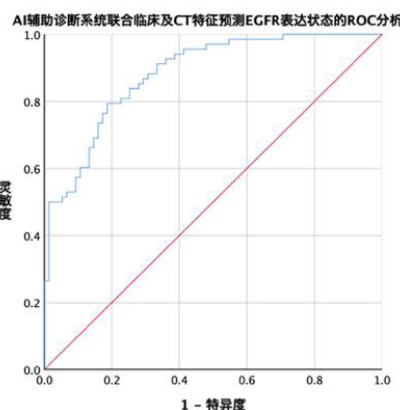


图1 两组患者CT征象比较。图2 AI辅助诊断系统联合临床及CT特征预测EGFR表达状态的ROC分析。



征去鉴别具有EGFR突变型的病人，将对指导临床诊断及治疗具有非常重要价值^[8]。本研究根据病理结果将143例肺腺癌分为EGFR突变型和良性病变组，术前两组患者临床特征包括年龄、性别分布、吸烟情况、六种血清肿瘤标志物(CYFRA21-1、CEA、CA125、SCC、Pro-GRP、NSE)、病变部位差异均无统计学意义($P>0.05$)，分析人工智能分析的影像特征与EGFR基因突变的相关性。

Hsu等^[9]研究认为EGFR突变与GGO成分呈负相关，即GGO成分越少则表明EGFR突变的概率越高。既往研究^[10]显示CT征象与EGFR突变有显著关系，如双肺多发转移、GGO成分、分叶征、血管集束等CT征象。Dai等^[11]研究表明空气支气管征是提示EGFR突变的一种潜在指标。Liu^[12]等研究表明CT特征结合临床变量可以很好的预测EGFR突变，其中毛刺、空气支气管征、支气管血管束、空泡征、胸膜凹陷征、明显不均匀强化等征象与EGFR突变有关。本研究表明CT征象中分叶、胸膜凹陷、支气管充气征差异在两组间差异有统计学意义($P<0.05$)，与上述结论相符合。尽管研究表明^[13]肺癌CT征象与肺癌的病理类型有着强相关性，不同的病理类型，不同的基因表达可以在CT上有迥然不同的表现，然而对于阅片医师来说只通过肉眼识别CT图像，信息量太少，主观性太强，而AI直接提取结节图像特征并对其各参数进行准确量化，准确性更高。

Rios等^[14]研究结果显示：人工智能提取特征与临床及病理特征结合建立综合模型，ROC曲线下面积为0.75，该研究表明人工智能在预测基因的突变状态方面是显著优于常规影像学指标，AI具有可以预测不同基因的突变状态，具有无创、可重复等优点。本研究结果与之类似，AI系统识别三期CT图像各参数中恶性概率预测值、最大径、3D体积、CT值、能量值在两组间差异均有统计学意义($P<0.001$)，利用 Logistic回归计算出联合预测因子，得到其ROC曲线下面积为0.957，且模型预测值与观测值差异无统计学意义($P>0.10$)，拟合效果较好。

CT图像能提供肿瘤形态、内部密度等特征间接反应肿瘤的异质性，CT平扫在诊断肺癌的主要作用是反映肿瘤中组织不同成分密度上的改变；而增强扫描则能反映肿瘤血供得特点^[15]。本研究为进一步明确不同时相的CT图像，影像组学特征对预测EGFR突变状态具有较高的诊断价值，联合CT各个时相影像特征的准确度最高，与既往研究略有差异^[16]，可能是本文只纳入了肺腺癌及EGFR单基因，没有对其他病理分型和基因做进一步探讨，有望后续进一步研究。

参考文献

- [1] WILD CP, WEIDERPASS E, STEWART B W. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020: 23-33.
- [2] Kadara H, Kabbout M, Wistuba I I. Pulmonary adenocarcinoma: a renewed entity in 2011[J]. Respirology, 2012, 17(1): 50-65.
- [3] 吕军, 张洪, 马静, 等. 肺腺癌中EGFR基因突变的肺部基础病变CT及临床特点[J]. 临床放射学杂志, 2017, 36(12): 1776-1780.
- [4] 郁义星, 王希明, 诗涛, 等. CT影像组学在预测肺癌表皮生长因子受体突变中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(9): 690-695.
- [5] Qin C, Yao D, Shi Y, et al. Computer-aided detection in chest radiography based on artificial intelligence: a survey[J]. BioMedical Engineering Online, 2018, 17(1): 1-23.
- [6] Lu Y, Liu Y, Oeck S, et al. Hypoxia induces resistance to EGFR inhibitors in lung cancer cells via upregulation of FGFR1 and the MAPK pathway[J]. Cancer Research, 2020, 80(21): 4655-4667.
- [7] Su K Y, Chen H Y, Li K C, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4): 433-440.
- [8] Kuo M D, Jamshidi N. Behind the numbers: decoding molecular phenotypes with radiogenomics—guiding principles and technical considerations[J]. Radiology, 2014, 270(2): 320-325.
- [9] Hsu K H, Chen K C, Yang T Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in stage I lung adenocarcinoma with different image patterns[J]. Journal of Thoracic Oncology, 2011, 6(6): 1066-1072.
- [10] 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]. Journal of Thoracic Oncology, 2016, 11(6): 819-826.
- [11] Dai J, Shi J, Soodeen-Laloo A K, et al. Air bronchogram: A potential indicator of epidermal growth factor receptor mutation in pulmonary subsolid nodules[J]. Lung cancer, 2016, 98: 22-28.
- [12] 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.
- [13] 王梅, 王梅玉, 姬宏莉, 等. 非小细胞肺癌患者凝血功能指标与肿瘤恶性程度的相关性[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(1): 36-38.
- [14] Velazquez E R, Parmar C, Liu Y, et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer[J]. Cancer research, 2017, 77(14): 3922-3930.
- [15] 刘寒冰, 赵杰, 胡春峰, 等. PET/CT纹理分析在预测非小细胞肺癌EGFR基因突变中的应用[J]. 临床放射学杂志, 2020, 39(9): 1759-1763.
- [16] 杨春生, 陈卫东, 巩贵忠, 等. CT影像组学特征预测晚期肺腺癌表皮生长因子受体突变状态及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗敏感性的效能[J]. 中华肿瘤杂志, 2019(4): 282-287.

(收稿日期: 2022-01-14)

(校对编辑: 孙晓晴)