Modern Practical Medicine, July 2025, Vol.37, No.7

·临床研究·

CT影像组学特征联合术前肿瘤标志物在预测进展期非小细胞肺癌术后脑转移中的应用

包杰，朱晓晓，施强，戴琦

【摘要】目的　探讨基于CT影像组学特征联合术前肿瘤标志物的预测模型在进展期非小细胞肺癌（NSCLC）术后脑转移中的预测效能。方法　回顾性纳入2019年1月至2023年12月期间在宁波市第二医院接受根治性手术且病理分期为ⅡB～ⅢB期（AJCC第8版分期标准）的NSCLC患者212例。收集患者术前CT影像数据、病理资料、人口学特征、术前肿瘤标志物及随访信息。按7∶3比例将患者随机分配至训练组（148例）和验证组（64例）。应用计算机辅助半自动分割技术获取肿瘤感兴趣体积（VOI），提取多维度影像学定量参数，通过最小绝对值收缩选择算子（LASSO）回归进行特征降维筛选。基于筛选得到的影像组学特征和术前肿瘤标志物数据，分别构建单一影像组学预测模型和综合预测模型，并评估比较两种模型的预测效能。结果　两种预测模型均能有效预测NSCLC术后脑转移，影像组学模型在训练集中曲线下面积（*AUC*）为0.93（95%*CI*：0.89～0.97），敏感度78%，特异度97%；在验证集中*AUC*为0.82（95%*CI*：0.71～0.93），敏感度61%，特异度97%。影像组学联合肿瘤标志物模型在训练集中*AUC*为0.94（95%*CI*：0.89～0.98），敏感度90%，特异度88%；在验证集中*AUC*为0.84（95%*CI*：0.75～0.94），敏感度73%，特异度78%。结论　基于CT影像组学特征联合术前肿瘤标志物的预测模型对NSCLC术后脑转移具有良好的预测效能，其中联合模型表现更为优越，可为NSCLC进展期患者术后个体化治疗方案的制定及脑转移高风险患者的早期干预提供可靠的决策支持。

【关键词】非小细胞肺癌；影像组学；CT；脑转移瘤
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.07.011
【中图分类号】R734.2　【文献标志码】A　【文章编号】1671-0800(2025)07-0702-05

肺癌作为全球发病及死亡率居首位的恶性肿瘤，据统计每年新增确诊人数达209万，病死约176万[1]。非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是肺癌最常见的病理类型，约占全部肺癌的85%[2]。大多数NSCLC患者在初诊时即为局部进展期甚至是晚期转移性疾病，预后极差，其中局部进展期非小细胞肺癌（locally advanced non-small cell lung cancer，LA-NSCLC）的5年生存率为15%～25%，且高达35%～55%的患者会伴发脑转移[3-4]，严重影响患者的生活质量。因此，越来越多的医学专家探索运用预防性脑照射（prophylactic cranial irradiation，PCI）来减少脑转移的发生[5]。然而PCI的使用既要正确识别高危的患者，还要精准把握介入的时间，因此早期预测LA-NSCLC高风险患者脑转移的发生就显得尤为关键。国内外多项研究表明年龄、肿瘤分期、病理类型、肿瘤标志物、肿瘤基因等均为NSCLC患者脑转移的危险因素及预测标志物[6-8]。然而，这些单个预测标志物在临床应用中存在局限性。影像组学能从常规影像学检查中提取大量定量特征，捕捉肿瘤的空间异质性信息，与传统临床危险因素和肿瘤标志物相结合，能构建更为全面的预测模型，提高预测的灵敏度和特异度[9]。基于此，本研究运用影像组学的方法挖掘LA-NSCLC病变CT图像的深层特征，并联合术前肿瘤标志物，构建基于CT影像组学的脑转移预测模型，为临床早期进行PCI治疗提供可靠依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　回顾性收集2019年1月至2023年12月在宁波市第二医院（原中国科学院大学宁波华美医院）接受肺癌根治性切除术的NSCLC患者，记录术前影像检查数据、病理诊断、一般临床信息、实

基金项目：浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY1119、2023KY280）

作者单位：315010 宁波，宁波市第二医院
通信作者：戴琦，Email：yxdaiqi@163.com

验室肿瘤标志物检查结果以及术后随访信息。所有影像及临床资料从PACS系统及病例系统中获取。纳入标准：(1)接受原发肿瘤手术切除，有明确病理诊断并且病理分期符合ⅡB～ⅢB(根据美国癌症联合委员会第8版TNM分期标准)；(2)术前两周内进行胸部CT检查；(3)术后脑转移为单一部位转移，且脑转移患者均经颅脑MRI检查证实；(4)病历及随访资料完整。排除标准：(1)小细胞肺癌；(2)手术切缘阳性；(3)多中心肺癌；(4)合并其他恶性肿瘤或有恶性肿瘤病史；(5)术前已发现有远处转移者；(6)缺乏随访资料。本研究获得中国科学院大学宁波华美医院人体研究伦理委员会批准，豁免/免除知情同意。

1.2　检查方法　患者在吸气后屏气状态下采用64排螺旋CT扫描仪(Definition AS+，西门子SOMATOM)进行胸部CT扫描，扫描范围自肺尖至肋膈角下2 cm，所得到的肺窗图像进行1 mm薄层重建。扫描参数设置如下：管电压120 kV，管电流200～300 mAs，矩阵512×512；扫描野(FOV)：450 mm；层厚5 mm；层距5 mm。

1.3　影像组学方法　将符合要求的薄层CT图像以DICOM格式导入3D Slicer软件(4.13.0版本)进行处理。由1名具有8年以上工作经验的影像医师在肺窗条件下(窗宽1 600 HU，窗位−600 HU)对病灶进行半自动分割，获取三维感兴趣区域(3D-ROI)；另一名具有15年以上影像诊断经验的医师对所有3D-ROI独立审核，必要时进行修改。通过Radiomics扩展模块提取组学特征851个，主要包括形态特征、一阶统计特征、纹理特征(灰度共生矩阵GLCM、灰度游程矩阵GLRLM、灰度区域大小矩阵GLSZM、邻域灰度差异矩阵NGTDM)及各特征经小波变换后的衍生特征。对提取的组学特征数据进行标准化预处理，并使用R软件(4.3.3版本)中的最小绝对值收缩选择算子(LASSO)回归方法结合十折交叉验证进行降维筛选，选取均方误差最小时的最优λ值，确定最具预测价值的特征子集。

1.4　统计方法　采用SPSS 25.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均值±标准差表示，采用t检验；非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示，采用Mann-Whitney U检验比较。计数资料采用χ^2检验。通过多变量回归分析评估潜在的独立临床预测因子，并基于筛选后的影像组学特征建立Logistic回归预测模型，同时整合临床预测因子构建综合预测模型并绘制列线图。通过受试者工作特性曲线(ROC)分析评估模型性能，计算曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度及95%置信区间(CI)。P＜0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　临床资料　本研究共纳入212例NSCLC术后患者，其中107例发生术后脑转移，105例未发生术后脑转移。两组术前2周内糖抗原(CA)125、癌胚抗原差异均有统计学意义(均P＜0.05)，两组性别、年龄及术前2周内的铁蛋白、细胞角蛋白19片段、CA724、CA50、CA242、CA199、神经元特异性烯醇化酶、甲胎蛋白、鳞状细胞癌差异均无统计学意义(均P＞0.05)，见表1。

表1　临床基线资料比较

指标		未转移组(n=105)	转移组(n=107)	$Z(\chi^2)[t]$值	P值
性别[例(%)]	男	52(49.52)	60(56.07)	(0.91)	＞0.05
	女	53(50.48)	47(43.93)		
年龄(岁)		61.5±10.1	61.5±10.5	[0.04]	＞0.05
铁蛋白(ng/ml)		127.00(74.00，259.60)	165.00(102.75，305.60)	1.61	＞0.05
细胞角蛋白19片段(ng/ml)		2.05(1.27，2.98)	2.31(1.40，3.70)	1.39	＞0.05
糖类抗原724(U/ml)		1.61(1.00，2.67)	1.97(1.00，3.54)	1.09	＞0.05
糖类抗原50(U/ml)		8.39(5.47，12.20)	7.69(5.01，12.56)	0.57	＞0.05
糖类抗原242(U/ml)		6.29(3.50，9.86)	7.56(3.43，11.16)	0.72	＞0.05
糖类抗原199(U/ml)		9.30(4.99，15.87)	11.49(7.15，18.05)	1.60	＞0.05
糖类抗原125(U/ml)		7.90(5.50，10.90)	11.20(7.55，18.22)	3.71	＜0.05
神经元特异性烯醇化酶(ng/ml)		8.60(6.46，10.84)	8.21(5.83，10.50)	0.85	＞0.05
癌胚抗原(ng/ml)		1.50(0.87，2.53)	2.98(1.58，6.45)	4.98	＜0.05
甲胎蛋白(ng/ml)		2.80(2.00，4.00)	2.40(1.80，3.75)	1.67	＞0.05
鳞状细胞癌抗原(ng/ml)		0.56(0.40，0.90)	0.68(0.45，1.00)	1.71	＞0.05

Modern Practical Medicine, July 2025, Vol. 37, No. 7

2.2 特征筛选和模型构建 按7∶3比例随机分为训练集148例（术后发生转移81例，未发生转移67例）及验证集64例（术后发生转移26例，未发生转移38例）。将训练组中患者CT影像上提取的851个组学特征进行标准差标准化，采用LASSO回归进行降维，用十折交叉法验证并确定最佳λ值，最终筛选出8个影像组学特征，见图1～2、表2。术前2周肿瘤指标Logistic回归分析显示CA199、CEA为影响因素（均$P<0.05$），见表3。

2.3 影像组学模型的预测效能 ROC曲线显示，影像组学预测模型在训练集中*AUC*值为0.93（95%*CI*：0.89～0.97），敏感度和特异度分别为78%和97%，在验证集中*AUC*值为0.82（95%*CI*：0.71～0.93），敏感度和特异度分别为61%和97%。影像组学联合术前临床肿瘤指标预测模型在训练集中*AUC*值为0.94（95%*CI*：0.89～0.98），敏感度和特异度分别为90%和88%，在验证集中*AUC*值为0.84（95%*CI*：0.75～0.94），敏感度和特异度分别为73%和78%，

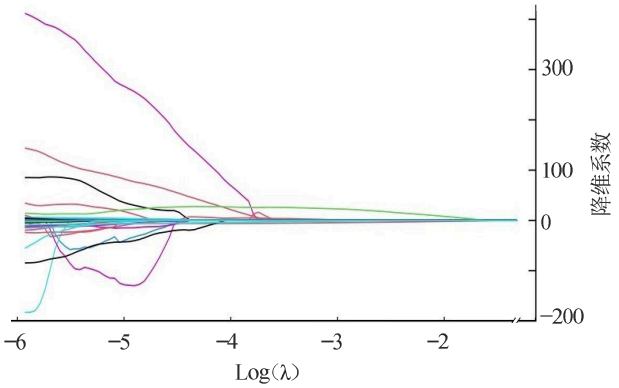


图1 CT影像组学特征LASSO降维系数变化曲线

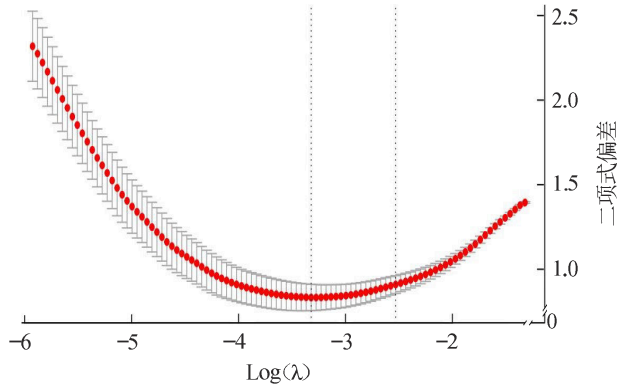


图2 二项式偏差与最优调整参数λ及变量数目对应走势示意图

表2 筛选出影像组学特征的Logistic分析

影像组学特征	单因素					多因素				
	*β*值	*SE*值	*Z*值	*P*值	*OR*值（95%*CI*）	*β*值	*SE*值	*Z*值	*P*值	*OR*值（95%*CI*）
Sum Squares	−0.05	0.01	6.33	＜0.05	0.95（0.94～0.97）	0.00	0.02	0.01	＞0.05	1.00（0.96～1.04）
Sphericity	−9.65	1.48	6.54	＜0.05	0.00	−9.01	1.96	4.60	＜0.05	0.00（0.00～0.01）
Size Zone Non Uniformity Normalized	−5.33	1.44	3.71	＜0.05	0.00（0.00～0.08）	−6.65	3.26	2.04	＜0.05	0.00（0.00～0.77）
Root Mean Squared	−0.01	0.00	5.92	＜0.05	0.99（0.98～0.99）	−0.01	0.00	−1.47	＞0.05	0.99（0.99～1.00）
Minimum	0.01	0.00	6.46	＜0.05	1.01（1.01～1.01）	0.01	0.00	2.57	＜0.05	1.01（1.01～1.01）
Total Energy	0.01	0.00	2.34	＜0.05	1.01（1.01～1.01）	0.00	0.00	0.46	＞0.05	1.00（1.00～1.00）
Difference Average	−0.25	0.06	3.91	＜0.05	0.78（0.68～0.88）	0.14	0.21	0.66	＞0.05	1.15（0.77～1.72）
Contrast	−0.04	0.01	6.04	＜0.05	0.96（0.95～0.97）	−0.02	0.02	1.17	＞0.05	0.98（0.95～1.01）

表3 术前肿瘤指标的Logistic分析

类别	单因素					多因素				
	*β*值	*SE*值	*Z*值	*P*值	*OR*值（95%*CI*）	*β*值	*SE*值	*Z*值	*P*值	*OR*值（95%*CI*）
性别 男					1.00（Reference）					
女	−0.36	0.33	1.07	＞0.05	0.70（0.36～1.34）					
年龄	0.00	0.02	0.09	＞0.05	1.00（0.97～1.03）					
铁蛋白	0.00	0.00	1.32	＞0.05	1.00（1.00～1.00）					
细胞角蛋白19片段	0.03	0.06	0.58	＞0.05	1.03（0.92～1.16）					
糖类抗原724	−0.02	0.04	−0.49	＞0.05	0.98（0.91～1.06）					
糖类抗原50	0.01	0.02	0.60	＞0.05	1.01（0.97～1.05）					
糖类抗原242	0.02	0.02	0.89	＞0.05	1.02（0.98～1.06）					
糖类抗原199	0.03	0.02	1.97	＜0.05	1.03（1.01～1.07）	0.03	0.02	1.79	＞0.05	1.03（1.00～1.07）
糖类抗原125	0.00	0.01	0.08	＞0.05	1.00（0.99～1.01）					
神经元特异性烯醇化酶	−0.04	0.04	−0.96	＞0.05	0.96（0.89～1.04）					
癌胚抗原	0.13	0.05	2.35	＜0.05	1.14（1.02～1.27）	0.11	0.05	2.08	＜0.05	1.11（1.01～1.23）
甲胎蛋白	0.02	0.05	0.53	＞0.05	1.02（0.94～1.12）					
鳞状细胞癌抗原	−0.04	0.18	−0.20	＞0.05	0.96（0.67～1.38）					

影像组学联合术前临床肿瘤指标模型预测效能高于影像组学预测模型，且敏感度和特异度均较高，见图 3。联合模型列线图见图 4。

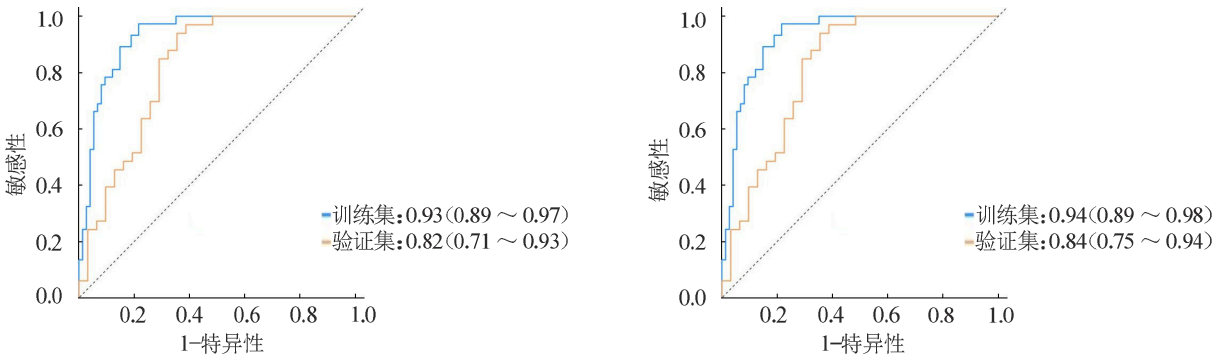
3　讨论

本研究构建基于 CT 影像组学特征联合术前肿瘤标志物的预测模型，结果显示联合模型较单纯影像组学模型展现出更优的预测性能，尤其在敏感度方面实现了显著提升（验证集从 61%提高至 73%），与既往研究结果相一致[10]。Li 等[11]同样报道了将血清肿瘤标志物与影像学特征结合可显著提高预测模型的敏感度，这与本研究结果高度吻合。本研究的创新之处在于率先将术前肿瘤标志物与高维度 CT 影像组学特征相结合，针对 AJCC 第 8 版分期标准下的ⅡB～ⅢB 期患者群体构建预测模型，为临床识别脑转移高风险人群提供了新的无创性工具，可指导术后随访策略优化和预防性治疗的精准实施。

目前多项影像组学研究表明其在手术预后及远处转移预测方面表现出巨大潜力。Wang 等[12]研究发现逆差矩、ASM 能量及病变外形等特征与肿瘤异质性及侵袭性密切相关，能较好预测 NSCLC 患者的生存期。这些特征反映了肿瘤内部的不均一性和组织学特点，为预测肿瘤生物学行为提供了可量化的指标。Aerts 等[13]从 1 019 例肺癌或头颈部恶性肿瘤患者的影像数据中提取了 440 个特征进行影像组学分析，结果发现大量影像组学特征具有预测预后及远侧转移的能力，且这些特征与肿瘤的基因表达谱存在显著相关性，为影像组学与基因组学的结合研究奠定了基础。

针对转移预测的特定应用，Zhong 等[14]于治疗前 CT 影像构建的组学特征模型成功预测了肺腺癌隐匿性淋巴结转移风险，其预测能力优于传统临床病理信息模型，为术前个体化评估提供了新方法。值得注意的是，Dou 等[15]从创新角度出发，分析了肺腺癌周边组织的影像组学特征与远处转移的关系，发现瘤周组织的影像特征在预测远处转移方面的一致性指数（0.64）高于肿瘤本身区域（0.59），强调了肿瘤微环境在转移过程中的关键作用。

在多模态联合应用方面，Zhou 等[16]建立了结合临床信息、实验室检查、PET 和 CT 的影像组学特征的模型来预测体部立体定向放疗后早期发生远处转移的风险，最高敏感度达 76%，特异度达 94%



注：A 为单纯影像组学模型；B 为影像组学联合术前肿瘤指标模型

图 3　影像组学模型的预测效能

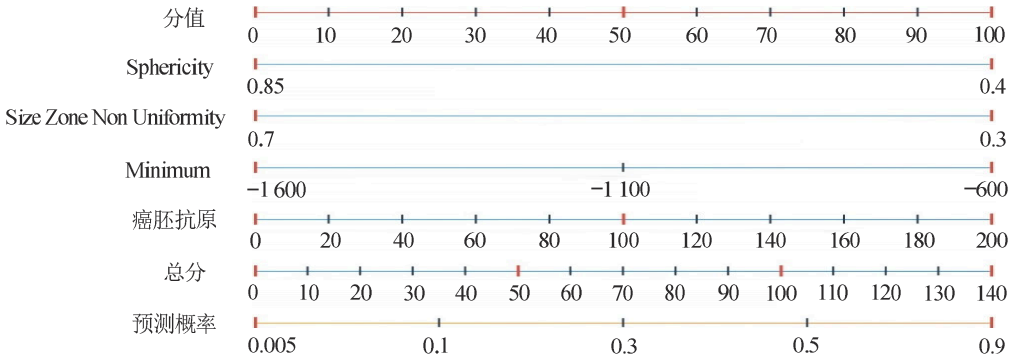


图 4　影像组学联合术前肿瘤指标模型的列线图

（*AUC*=0.83）。这种多模态、多参数融合的方法充分利用了不同检查手段的优势，提高了预测模型的整体性能。Yang 等[17]进一步证实 GLRLM 及小波特征与肺癌生存期显著相关，采用 LASSO 降维构建的组学特征模型较传统临床信息模型表现出更高的生存预测一致性指数，两者结合可进一步提高预测准确性。

本研究尚存在局限：（1）本研究数据来源于单一中心且样本数不够大，未来需扩大样本并进行外部验证；（2）病灶的影像勾画均来源于放射科医师的半自动分割及手动调整，因而获取的 VOI 可能存在一定的异质性，对模型的结果产生一定影响；（3）收集的非小细胞肺癌患者的临床资料较少，后续可加入术前术后辅助治疗史，基因检测等资料。

综上所述，基于术前 CT 影像组学联合临床肿瘤指标预测模型可有效预测 NSCLC 术后脑转移的早期风险，尤其是联合模型较单纯影像组学模型显著提高了敏感度，为临床识别脑转移高风险患者提供了重要工具。未来研究应着重解决上述局限性，并探索将本模型整合入临床决策支持系统的可行性，以促进精准医疗在进展期 NSCLC 患者管理中的应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 包杰：论文撰写、统计分析、经费支持；朱晓晓、施强：数据整理；戴琦：论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer[J]. Nature, 2018, 553(7689): 446-454.

[3] STUSCHKE M, EBERHARDT W, POTTGEN C, et al. Prophylactic cranial irradiation in locally advanced non-small-cell lung cancer after multimodality treatment: Long-term follow-up and investigations of late neuropsychologic effects[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(9): 2700-2709.

[4] MAMON H J, YEAP B Y, JANNE P A, et al. High risk of brain metastases in surgically staged IIIA non-small-cell lung cancer patients treated with surgery, chemotherapy, and radiation[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7): 1530-1537.

[5] DE RUYSSCHER D, DINGEMANS A C, PRAAG J, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in radically treated stage III non-small-cell lung cancer: A randomized phase III NVALT-11/DLCRG-02 study[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(23): 2366-2377.

[6] GASPAR L E, CHANSKY K, ALBAIN K S, et al. Time from treatment to subsequent diagnosis of brain metastases in stage III non-small-cell lung cancer: A retrospective review by the Southwest Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(13): 2955-2961.

[7] CERESOLI G L, RENI M, CHIESA G, et al. Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: Risk factors analysis[J]. Cancer, 2002, 95(3): 605-612.

[8] SCHOUTEN L J, RUTTEN J, HUVENEERS H A M, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma[J]. Cancer, 2002, 94 (10): 2698-2705.

[9] 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.

[10] NGUYEN H S, HO D K N, NGUYEN N N, et al. Predicting EGFR mutation status in non-small cell lung cancer using artificial intelligence: A systematic review and meta-analysis[J]. Acad Radiol, 2024, 31 (2): 660-683.

[11] LI R, PENG H, XUE T, et al. Prediction and verification of survival in patients with non-small-cell lung cancer based on an integrated radiomics nomogram[J]. Clin Radiol, 2022, 77(3): e222-e230.

[12] WANG X, DUAN H H, LI X B, et al. A prognostic analysis method for non-small cell lung cancer based on the computed tomography radiomics[J]. Phys Med Biol, 2020, 65(4): 045006.

[13] AERTS H J W L, VELAZQUEZ E R, LEIJENAAR R T H, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach[J]. Nat Commun, 2014, 5: 4006.

[14] ZHONG Y, YUAN M, ZHANG T, et al. Radiomics approach to prediction of occult mediastinal lymph node metastasis of lung adenocarcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 211(1): 109-113.

[15] DOU T H, COROLLER T P, VAN GRIETHUYSEN J J M, et al. Peritumoral radiomics features predict distant metastasis in locally advanced NSCLC[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206108.

[16] ZHOU Z G, FOLKERT M, IYENGAR P, et al. Multi-objective radiomics model for predicting distant failure in lung SBRT[J]. Phys Med Biol, 2017, 62(11): 4460-4478.

[17] YANG L F, YANG J B, ZHOU X B, et al. Development of a radiomics nomogram based on the 2D and 3D CT features to predict the survival of non-small cell lung cancer patients[J]. Eur Radiol, 2019, 29(5): 2196-2206.

收稿日期：2025-05-12

（本文编辑：吴迪汉）