

· 专家述评 ·



叶兆祥，主任医师，教授，天津医科大学博士研究生导师，天津医科大学肿瘤医院放射科主任。擅长胸部疾病的影像学诊断、肿瘤功能成像及定量研究。兼任中国抗癌协会肿瘤影像专业委员会主任委员，中国医师协会放射医师分会委员，中华医学会放射学分会委员。近5年主持国家重点研发计划项目、国家自然科学基金面上项目4项。以第一完成人获天津市科技进步二等奖1项，主编专著1部，在SCI收录期刊上发表论文80余篇。获“天津名医”荣誉称号。

影像人工智能在肺癌疗效评估和预测中的应用进展

李倩^{1,2,3}，张宇威^{1,2,3}，叶兆祥^{1,2,3}

1. 天津医科大学肿瘤医院放射科，国家恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
2. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；
3. 天津市肿瘤防治重点实验室，天津 300060

[摘要] 外科手术切除、放化疗、靶向治疗和免疫治疗是当前肺癌治疗的主要手段。肺癌治疗方案的选择一般依赖于组织病理学分类、免疫组织化学指标、TNM分期和基因突变状态等，但即使临床特征相近的患者对同一治疗方案的应答亦存在明显的个体差异。早期评估和预测各项治疗方案的疗效对改善患者预后尤为重要。人工智能可以对影像进行全面、定量的分析，在肺癌诊疗中显示出重要价值和潜力。本文就影像人工智能在肺癌疗效评估和预测中的最新进展进行述评。

[关键词] 人工智能；肺癌；疗效评估；医学影像

中图分类号：R736.1；R445.1 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.01.001

Artificial intelligence in medical imaging: application progress in the therapeutic response evaluation and prediction of lung cancer LI Qian^{1,2,3}, ZHANG Yuwei^{1,2,3}, YE Zhaoxiang^{1,2,3} (1. Department of Radiology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 2. Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China; 3. Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: YE Zhaoxiang E-mail: yezhaoxiang@163.com

[Abstract] Surgery, radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy are the regular treatments for lung cancer. Considering individuals response differently even with the same histopathologic type, immunohistochemical index, TNM stage or mutation status, it is critical to find a robust biomarker to early predict therapeutic responses. Artificial intelligence could analyze medical images thoroughly and quantitatively and shows huge applicable potential in lung cancer diagnosis and prognosis. In this paper, the application of artificial intelligence in the therapeutic response evaluation and prediction of lung cancer were reviewed and discussed.

[Key words] Artificial intelligence; Lung cancer; Therapeutic response evaluation; Medical imaging

在中国,肺癌发病率在男性肿瘤中位居首位,女性中居第2位,死亡率位居恶性肿瘤首位。近年来,随着肺癌筛查的开展、诊断技术的进步、新型治疗方案的推广和应用,肺癌相关死亡率有所下降。早期诊断、准确分期、尽早治疗、早期疗效评估有助于改善患者的预后,延长生存期。

外科手术切除、放化疗是肺癌较为经典的治疗方案。近年来,随着分子生物学和基因组学的发展,靶向治疗、免疫治疗、新辅助治疗等在临床上的应用日益广泛,在一定程度上改善了患者的预后。肺癌治疗方案的选择一般依赖于组织病理学分类、免疫组织化学指标、TNM分期等,但临床特征相近的患者对同一治疗方案的应答亦存在明显的个体差异。早期评估和预测各项治疗方案的疗效尤为重要,有助于临床个体化诊疗方案的实施和调整。

影像学是肿瘤疗效评价的主要手段。实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST) 1.1是临床最常用的评估工具,但该标准仅以病灶径线作为评估依据,不能全面反映肿瘤对治疗的反应,亦不能在肿瘤早期预测患者的治疗效果。人工智能(artificial intelligence, AI)作为计算机科学的一个分支,近年来得到快速发展。AI在医学影像学领域,尤其是肿瘤影像中展现出巨大的应用潜能。AI能够处理大批量、高维度的数据,对影像进行全面、定量的分析,在肿瘤的检出、诊断、疗效评估等方面具有重要价值。本文就影像AI在肺癌常见的治疗方案效果评估和预测中的最新进展进行述评。

1 手术

手术切除是早期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的标准治疗方案。另外,局部晚期(ⅢA)伴可切除N₂或T₄期肿瘤不伴有转移的肺癌亦可采用根治性的手术切除治疗。但大约有1/3的NSCLC患者在术后出现复发,术后复发是影响患者生存及生活质量的主要因素。TNM分期、肿瘤组织学类型、吸烟史、淋巴管血管侵犯等是临床常用的评估疗效和预后的指标,影像AI可以用于NSCLC的术前评估及术

后疗效的早期预测。

在高度侵袭性的肺癌患者中,亚肺叶切除术会增加局部复发的风险。Yoshiyasu等^[1]对肿瘤的计算机体层成像(computed tomography, CT)图像进行直方图分析,结果显示肿瘤体积、实性部分百分比、偏度、熵水平与肿瘤侵袭性有关,有助于筛选早期肺腺癌适宜进行亚肺叶切除术的患者,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.90,灵敏度为85%,特异度为79%。Onozato等^[2]入组了873例接受肺叶或肺段切除的患者,在其术前正电子发射体层成像(positron emission tomography, PET)和CT图像上提取影像组学特征,比较了7种机器学习模型以及集成模型,将PET和CT特征相结合,所有模型预测肿瘤侵袭性的AUC均 ≥ 0.880 。而在测试集中,集成模型的平均AUC最高(0.880),标准差最小。另外,集成模型预测效能优于传统的评估肺癌侵袭性的指标(实性成分比例),AUC分别为0.882和0.730。AI影像学分析能够在术前对肿瘤进行评估,为患者术式的选择提供参考依据。

多项研究^[3-6]发现,影像组学特征优于TNM分期,能够更好地预测NSCLC术后疗效。Huang等^[5]基于术前肿瘤纹理特征构建影像组学分数(Rad-score),与临床病理学特征相结合构建诺模图,C指数达0.720。Akinci D'Antonoli等^[3]勾画了肿瘤、瘤周2 cm范围内的肺实质以及肿瘤所在肺叶,提取了94个影像组学特征,并基于影像组学特征建立预测模型,肿瘤及瘤周影像组学特征对总体复发率、局部复发和远处转移的预测效能均高于TNM分期,并能够有效提高TNM分期对患者复发风险的预测。通过预测模型将患者分为低危组和高危组,其中高危组患者复发风险是低危组患者的16倍。Christie等^[4]的研究也有相似发现,在术前CT、PET/CT图像上对肿瘤、瘤周、腰第3~5椎体区域进行分割并特征提取,用随机森林模型进行预测模型构建,结果显示肿瘤分期、3个wavelet纹理特征和3个wavelet一阶特征共同构建的模型预测效能高于肿瘤分期,C指数分别为0.78和0.67。Ahn等^[6]比较了5种机器学习算法预测NSCLC术后复发风险的表现,发

现随机森林模型表现最佳 (AUC为0.956), 可以预测NSCLC复发风险。多因素Cox分析显示特征contrast优于TNM分期, 是术后复发风险的独立预测因素, 能更好地对无病生存期 (disease-free survival, DFS) 进行分层。低contrast值 (<0.001) 组预后较差。Chen等^[7]利用卷积神经网络为基础的AI算法自动识别CT图像中的结节, 探讨了总的结节数目与I~III期NSCLC术后生存之间的关系, 中位随访时间为33个月。不同分期之间, 无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS) 和总生存期 (overall survival, OS) 差异有统计学意义, 但总的肺结节数目差异无统计学意义, 总的肺结节数目不是RFS和OS的独立预测因素。但是在III期肺癌中, 肺结节数目与生存期有关。以8为阈值, 分为少肺结节和多肺结节两组, 其中少肺结节是OS的独立预测因素 [风险比 (hazard ratio, HR) = 2.348, $P=0.002$]。作者进一步对AI发现的肺结节进行分类, 包括位置、类型、体积等, 发现上叶肺结节数目、同侧肺结节数目、对侧肺结节数目、实性结节数目、6 mm以下实性小结节数目与OS独立相关, 数量越少, OS越长。生存树分析显示, 与传统的III A和III B分类相比, 以AI发现的总的肺结节数目进行分类, 能够更好地预测患者的生存情况。

2 放化疗

2.1 疗效预测

立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT) 是不接受或不适合手术治疗的早期NSCLC患者的标准治疗方案, 其疗效与手术相当。既往研究^[8-10]显示, 其局部控制率可达85%~98%, 3年OS率为48%~65%, 但患者仍有局部复发和远处转移的风险。多项研究^[11-14]采用SBRT治疗前的CT图像进行影像组学分析, 发现部分特征可以作为SBRT效果的预测因素, 如偏度和均方根等, 影像组学模型预测局部肿瘤控制的AUC为0.789~0.830, 与临床特征相结合, 预测效能可以提高到0.911以上。Yang等^[15]的研究也发现, 影像组学特征可以预测SBRT治疗后的疾病进展, 训练集和验证集的

AUC分别为0.88和0.80, 但加入临床特征对模型的预测效能影响不大。Kakino等^[16]的研究则显示, 影像组学特征预测局部复发的效能不佳, 但能够对远处转移的危险度进行分层。Dissaux等^[17]采用的是治疗前的PET/CT图像, 其中采用1个PET特征 (Information correlation 2) 和1个CT特征 (Flatness) 构建预测模型预测局部复发的灵敏度达100%, 特异度为96%, 但该模型在测试集中差异无统计学意义; 另外, 影像组学特征在预测OS、肿瘤特异性生存率和远处转移中价值不大。Li等^[18]采用定位CT进行影像组学分析, 并与语义学特征和临床特征构建混合模型, 可以预测SBRT治疗后OS、RFS以及局部-区域RFS。Davey等^[19]采用的则是4D CT图像, 在各个期相的肿瘤内部和瘤周分别提取影像组学特征, 可以预测患者的远处复发, C指数为0.77。由此可见, 影像AI分析能够为SBRT效果预测提供有价值的信息, 但既往研究结果存在一定差异, 仍需要进一步的分析和验证。

对于不可手术的NSCLC患者, 放化疗是常规治疗方案。Luna等^[20]回顾并分析了110例III期NSCLC进行同步或序贯放化疗的患者, 在治疗前CT图像上勾画原发肿瘤, 提取107个特征并使用ComBat协调处理后, 影像组学特征能够提高基线临床特征 (年龄和美国东部肿瘤协作组评分) 预测OS的效能, C指数为0.69。该研究提示影像组学表型可以改善放化疗后III期NSCLC的OS预测效能。Yang等^[21]基于治疗前CT图像提取1 946个影像组学特征, 选用6个独立预测特征构建的影像组学模型预测治疗效果的AUC为0.746。但该研究中患者的治疗方案不一, 有一线化疗、靶向治疗或两者联合治疗。He等^[22]的研究中患者为IV期NSCLC, 采用铂类药物为基础的化疗, 选用16个特征构建影像组学预测模型, 能够对无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 进行危险分层, 与临床特征相结合预测PFS的C指数为0.772。Chang等^[23]则采用深度多示例学习 (deep multiple-instance learning, DMIL) 为基础的深度学习模型预测NSCLC的化疗效果, 并比较了5个网

络骨架和3个池化方法,最终DMIL联合视觉几何群网络16(Visual Geometry Group Network 16, VGG16)网络骨架和注意力机制池预测效能最好,准确度为0.883, AUC达0.982。肺癌磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的研究主要集中在肺癌脑转移的诊疗方面,有关原发性肺癌的研究相对较少。Mahon等^[24]前瞻性收集了15例NSCLC进行放疗(伴或不伴有同步化疗)的患者,所有患者在治疗前、治疗中和治疗后进行了MRI和CT扫描,并分别基于原发肿瘤提取59个纹理特征,结果显示MRI和CT的纹理特征预测患者12、18和24个月OS率的准确度相当。

同步放化疗是小细胞肺癌(small cell lung carcinoma, SCLC)的首选治疗方案。尽管SCLC对化疗敏感,但5年生存率仍较低,而且部分患者化疗效果较差或继发耐药。Jain等^[25]回顾并分析了153例采用标准一线化疗方案治疗的SCLC患者,完全缓解和部分缓解定义为化疗有效,疾病稳定和疾病进展为化疗无效。分别从肿瘤内及瘤周组织提取纹理特征,构建影像组学风险分数(radiomic risk score, RRS),结果显示RRS与OS和PFS显著相关,而且基于影像组学特征构建的预测模型可以预测患者化疗效果, AUC在训练集和测试集中分别为0.76、0.72。此外,影像组学特征与临床特征(性别、年龄、分期、吸烟状态)相结合可以预测OS,在训练集和测试集中的C指数分别为0.68和0.67。Wei等^[26]进行了相似的研究,结果显示影像组学模型优于临床病理学参数模型,预测化疗效果的效能更高, AUC分别为0.797和0.670。以上研究提示影像组学有助于在早期鉴别一线化疗耐药的SCLC患者,及早放疗或更换化疗方案可能有助于改善患者生存情况。

与常规CT只能提供CT值一种参数不同,双能量光谱CT的出现将CT带入了多参数成像时代。通过一次扫描,光谱CT可以得到碘浓度(iodine concentration, IC)、有效原子序数、能谱曲线等多个参数进行定性定量分析,拓宽了CT的临床应用。有研究^[27]发现,光谱CT的碘相关定量参数与PET/CT的代谢相关参数具有高

度相关性,而且在肺癌化疗或放化疗后各参数的变化方式也基本相似。Aoki等^[28-29]发现,平均IC与SBRT的局部控制有关,IC低、最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})高的肿瘤局部控制率较差。Fehrenbach等^[30]的研究显示,光谱CT参数能够预测晚期NSCLC放化疗后的复发。作者分别选取肿瘤最大层面和高碘值区域(热点分析)进行分析,并计算碘值差异(ΔIC),结果显示放化疗后出现进展的病灶IC明显高于稳定/部分缓解的病灶,随访中出现进展的患者基线光谱CT的热点区域IC及 ΔIC 明显高于稳定组,而且肿大淋巴结的IC明显低于正常大小的淋巴结。Baxa等^[31]也发现,肿大淋巴结与正常大小淋巴结的动脉强化分数(arterial enhancement fraction, AEF)存在明显差异,而且AEF与淋巴结的化疗效果也有相关性,化疗有效组AEF在化疗后下降,无效组化疗后上升。

2.2 放疗相关性肺损伤

肺癌放疗后常伴随有放射性肺炎和放射性肺纤维化,对患者的治疗和预后均有重要影响。Krafft等^[32]基于全肺提取影像组学特征,由临床特征和剂量学参数构建的预测模型预测3级以上肺炎的AUC为0.51,加入影像组学特征可以使预测模型的AUC提高至0.68。Kawahara等^[33]的研究中42%的患者发生了2级及以上放射性肺炎,除了采用全肺分割提取特征以外,研究者还采用了多区域分割的方法进行特征提取和影像组学分析,两种方法分别采用4个特征和13个特征构建模型预测发生2级及以上放射性肺炎的AUC分别为0.62和0.84。应用合成少数类过采样技术可以使模型的预测效能进一步提高。Bousabarah等^[34]提出将临床特征、剂量学参数和影像组学特征相结合,预测放射性肺纤维化的效能最高,在测试集中C指数为0.66。Qin等^[35]同时在定位CT和锥形束CT提取影像组学特征,发现2个定位CT特征和6个锥形束CT特征与放射性肺损伤有关,而且定位CT和锥形束CT影像组学特征结合预测肺损伤的AUC更高,为0.885。

3 靶向治疗

自从2002年,口服表皮生长因子受体

(epidermal growth factor receptor, EGFR)-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 被首先应用于临床并证实其有效性以来^[36], 靶向治疗在临床上应用日益广泛, 选择性基因突变患者的生存期有了明显提高。除EGFR外, 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 和Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因 (Kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS) 等也是常见的突变类型。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南中, 靶向治疗为晚期NSCLC患者的一线治疗方案。既往多项研究^[37-39]用AI的方法无创识别NSCLC患者的驱动基因以指导治疗方案的选择。但靶向治疗耐药率较高, 部分EGFR突变患者在TKI治疗9~15个月后出现疾病进展^[40]。既往研究^[41-42]认为, 肿瘤的高度异质性、突变亚型等与靶向治疗预后有关, 如EGFR外显子19缺失突变的患者TKI治疗预后最好, 其次是外显子21点突变, 而一些罕见突变类型 (如G719X等) 预后较差。但另有研究^[38]发现不同突变亚型患者间的RFS差异无统计学意义, 而同一突变亚型的患者预后差异有统计学意义。因此, 需要寻求新的可靠的标志物对患者治疗效果进行预测, AI为效果靶向治疗效果预测提供了新的方向和可能。

既往研究^[37, 43]显示, 肿瘤基线CT影像组学特征偏度和第10百分位数、肿瘤第一次随访CT影像组学特征灰度不均匀性和圆度等与EGFR-TKI一线治疗效果有关, 可以作为预测EGFR-TKI疗效的相关指标。Zhu等^[44]通过22种特征选择方法和8种分类器建立了176个预测模型, 比较这些模型预测TKI治疗晚期NSCLC患者复发风险的能力, 结果显示基尼系数降维与逻辑回归建模的组合性能最佳 (AUC=0.797)。Yousefi等^[45]则联合基线CT图像的影像组学特征、循环肿瘤DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 结果及临床特征共同构建COX回归模型, 预测OS和PFS的C指数分别为0.83和0.77。Cook等^[46]同时提取了基线和治疗6周后随访PET的一阶和高阶纹理特征, 并计算了差值, 结果显示基线和治疗6周后随访PET参数与治疗效果没有相关性,

但是部分差值特征与预后有相关性, 其中, 一阶特征熵的差值是厄洛替尼疗效的独立预测因素, 熵值下降越多, 有效性越高。而随访PET的高阶特征对比度与OS有关, 对比度每上升1个单位, 死亡风险提高80%。但该研究中部分患者为EGFR野生型。与上述研究不同, Tang等^[47]采用影像组学的方法预测第三代EGFR-TKI药物奥希替尼二线治疗转移性NSCLC的有效性, 结果显示CT增强图像的影像组学特征的预测能力优于CT平扫图像, 逐步回归模型中C指数为0.724, 而且与临床特征结合时, 预测性能进一步提升, C指数提高至0.755。由此可见, 影像组学特征在TKI疗效预测中有一定作用, AUC为0.7~0.8。但多数研究基于小样本、单中心的回顾性分析, 而提取的影像组学特征相对较多, 而且缺乏外部验证, 在临床上的应用受限。另外, 影像组学特征在一定程度上依赖于肿瘤分割结果, 而肿瘤勾画范围的准确性与肿瘤的位置、形态以及与周围结构的关系等有关。

Song等^[48]采用多中心数据, 并加入2个外部验证数据集, 最小绝对收缩与选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) Cox回归模型筛选出12个CT影像组学特征构建预测模型, 10个月、1年的PFS时间依赖性受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线的AUC分别为0.738、0.701, 并在外部验证数据集有相似结果。作者^[49]后来进一步采用自我监督训练的BigBiGAN模型自动提取120个高维语义学特征, 采用其中18个特征构建预后模型, 将患者分为低危组和高危组, 两组中位PFS存在明显差异 (分别为11.5个月和7.3个月), 高危组PFS缩短36.5%。同时, 与进行一线化疗的患者 (化疗组) 比较, 高危组与化疗组的PFS差异无统计学意义, 但低危组预后明显优于高危组和化疗组。BigBiGAN作为端到端的双向生成对抗网络, 免去了所有的人工干预, 而且预测EGFR-TKI的疗效优于影像组学。Deng等^[50]则基于EfficientNetV2卷积神经网络, 采用迁移学习的方式, 开发了生存获益预测系统 (EfficientNetV2-

based survival benefit prognosis system, ESBP), ESBP分数越高 (>0.2), EGFR-TKI靶向治疗的效果越好 ($HR=0.36$), 而且ESBP可以有效帮助临床医师提高诊断准确度。Wang等^[38]的研究共纳入18 232例患者, 不仅涵盖了国内多个中心的数据, 还包含了国外公共数据库的数据, 是目前入组患者数量最多的研究。该研究基于CT图像建立了全自动AI系统 (fully-automated AI system, FAIS)。与以往研究只分析肿瘤或瘤周区域不同, 该研究进行全肺分析。结果认为肺功能的变化和异常可能对治疗效果也有影响, 全肺分析能够提供更多的信息。结果显示FAIS分数不仅能够对EGFR突变进行预测, 而且在EGFR突变组中, 发现有29个深度学习特征与EGFR-TKI的PFS高度相关, 可将患者分为低危组和高危组 ($\log\text{-rank } P < 0.0001$)。作者进一步分析了这些特征与基因通路的相关性, 发现特征341和716分别与p53信号转导通路上调、ErbB信号转导通路上调有关, 特征118、113分别与细胞黏附分子信号转导通路、ECM受体相互作用信号转导通路有关, 而这些信号转导通路在肿瘤耐药性、转移、进展中发挥重要作用, 从而为AI预测靶向治疗效果机制的阐释提供了依据。

随着靶向治疗的广泛开展, AI预测靶向治疗效果的研究样本量不断扩大, 人工参与度逐渐下降。随着研究的不断深入和成熟, 相关结果有望逐步应用于临床, 有助于治疗方案的个体化和最优化。

4 免疫治疗

近年, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 为代表的免疫治疗已被证实可延长肺癌患者的生存期, 多种程序性死亡受体1 (programmed death 1, PD-1) 及其配体 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 单抗已获批上市并应用于晚期或局部晚期NSCLC和SCLC的治疗, 开启了肺癌治疗的新局面。然而, 免疫治疗的应答率个体差异较大, 只有约20%的NSCLC患者在免疫治疗后表现出持续临床获益。PD-L1表达、肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)、初始肿瘤体积等是目前常用的

预测指标。但PD-L1检测具有时空异质性, 检测方法至今仍未有统一标准, 高TMB的标准存在争议, 尚缺乏能够预测ICI治疗效果的强有力的可靠预测指标。影像学检查能够全面观察肿瘤病灶表型, 是肺癌患者免疫治疗效果评估的客观依据。虽然制订了专门针对免疫治疗效果评价的实体瘤免疫疗效评价标准 (RECIST 1.1 for immune-based therapeutics, iRECIST), 但该标准仍然采用单径测量方法, 仅能反映肿瘤大小的变化, 无法鉴别真正的肿瘤进展和假性进展, 亦不能前瞻性预测免疫治疗效果。目前, 以影像为基础的AI研究不仅应用于常规治疗反应模式的预测, 还可对免疫治疗的特殊反应模式及其不良反应进行预测。

4.1 常规治疗反应模式的预测

免疫治疗反应根据PFS是否超过6个月, 可分为持续临床获益 (durable clinical benefit, DCB) 和非持续临床获益 (non-durable clinical benefit, NDB)。

Sun等^[51]基于治疗前增强CT的影像组学特征构建预测模型, 结果显示, 免疫治疗6个月后客观有效患者组的影像组学评分显著高于疾病进展和疾病稳定组, 疾病稳定组显著高于疾病进展组, 较高的影像组学评分也与OS改善有关。另外, 影像组学特征还可预测CD8细胞的基因表达, 区分免疫浸润型和免疫荒漠型, 表明影像组学能够在一定程度上反映肿瘤及周围微环境的特征。该研究不仅证实了AI预测免疫治疗效果的可行性, 并提供了一定的生物学解释。但该研究样本量较小, 且涵盖了多个部位的肿瘤, 不同类型肿瘤自身差异对结果的影响不容忽视。

Trebeschi等^[52]回顾并收集了ICI治疗的80例晚期黑色素瘤和123例NSCLC患者, 针对治疗前增强CT图像上的原发灶和转移灶提取影像组学特征, 构建机器学习分类模型区分免疫治疗有无反应。模型在病灶水平预测治疗反应的AUC为0.83, 在个体水平预测治疗反应的AUC为0.76。另外, 该研究还发现影像组学特征与有丝分裂相关的通路存在显著相关性, 提示免疫治疗效果较好可能与增殖潜能的增加有关, 揭示了影像组学

特征潜在的生物学基础。

随着免疫治疗的开展,针对单一肿瘤类型的免疫治疗效果预测逐渐增多。多项研究^[53-56]证实晚期NSCLC中,基于CT或PET/CT的影像组学分析不仅可以有效鉴别DCB和NDB, AUC在0.8以上;还可以预测患者的PFS和OS, C指数差异稍大,范围在0.71~0.92。将影像组学特征与临床特征相结合,预测能力可以得到进一步提升。Yang等^[57]提出了多组学为基础的深度学习方法,开发了简单时间注意力(simple temporal attention, SimTA)模块的深度学习模型来分析影像组学特征和化验指标这些异步临床时间序列数据,利用多层感知器融合时间序列编码特征和静态临床信息,将CT影像组学特征、实验室检查数据和基线临床特征相结合,共同构建深度学习模型。SimTA预测免疫治疗60 d有效率的AUC为0.77, 90 d有效率的AUC为0.80,不仅优于单一组学数据模型,而且明显优于基线PD-L1表达的预测效能,为晚期NSCLC患者的风险分层提供一个较为实用的模型。

差值影像组学即通过动态观察影像,计算不同时间点(如治疗前和治疗后)影像组学特征的变化,并用这种变化分析治疗效果的相关性。Liu等^[58]和Gong等^[59]均发现差值影像组学模型优于基线影像组学模型,预测免疫治疗有无应答的效能更高, AUC为0.81~0.87,而且差值影像组学模型在腺癌中的预测效能优于鳞癌。Khorrami等^[60]的研究也显示,差值影像组学特征预测免疫治疗效果的AUC在0.80以上,而PD-L1表达与免疫治疗效果无显著相关性。在该研究中不仅分析了肿瘤内部的特征,而且对于瘤周区域也进行了分析。PD-L1评分和瘤周区域纹理特征Gabor Delta-RFs相结合,计算所得PD-L1_Rad score与OS显著相关(HR=0.26), PD-L1_Rad score分值低与分值高者的Kaplan-Meier生存曲线差异有统计学意义。该研究还发现瘤周区域纹理特征Gabor Delta-RFs与肿瘤浸润淋巴细胞密度显著相关,提示DelRADx与肿瘤免疫微环境可能存在映射关系。肿瘤免疫微环境所在的肿瘤癌旁区域在免疫治疗过程中有着重要作用,该研究提示我们

应该对瘤周区域的信息加以关注,进一步探索其与晚期NSCLC免疫治疗效果的关系。

另有部分研究^[61-63]通过预测PD-L1表达、TMB、RNA序列数据等间接预测免疫治疗效果。

4.2 免疫治疗特殊的反应模式

与传统治疗相比,由于特殊的生物学机制,免疫治疗可出现非典型的肿瘤反应模式,如超进展、假性进展、分离反应(或混合反应)等。

超进展即免疫治疗后出现肿瘤快速进展现象,这种肿瘤生长的反常加速与预后不良有关。Choi等^[64]的研究中,19.2%(15/78)的患者出现超进展。利用相关危险因素构建预测模型,包括年龄、肿瘤体积、转移到其他部位(对侧肺、肝、骨等)等,预测超进展的AUC高达0.955 6。Tunali等^[65]纳入了228例接受单药或双药免疫治疗的NSCLC患者,基于基线CT图像和临床信息,建立了临床-影像组学预测模型,其预测超进展的AUC为0.804~0.865。Vaidya等^[66]回顾并分析了109例接受PD-1/PD-L1免疫抑制剂单药治疗的晚期NSCLC患者的临床和影像数据,其中19例出现超进展。从基线CT影像中提取了198个反映瘤内和瘤周的纹理特征以及量化病灶周围血管迂曲程度(quantitative vessel tortuosity, QVT)的组学特征。采用随机森林方法筛选出可区分超进展与其他反应模式的3个影像组学特征(1个瘤周纹理特征和2个QVT特征),由这3个组学特征建立的预测模型在训练集和测试集上的AUC分别为0.85和0.96。Kaplan-Meier生存曲线显示该模型预测的超进展组与非超进展组的OS差异有统计学意义。由此可见,基线CT影像学特征能够在一定程度上预测接受免疫治疗的晚期NSCLC患者是否会出现超进展。

假性进展指在免疫治疗初期出现新病灶或原有病灶增大,后期病灶稳定或缩小,因此假性进展并非真正的疾病进展。Barabino等^[67]入组了33例晚期NSCLC患者,分别从基线和第一次随访CT提取影像组学特征,并计算相对差值,结果显示有9个差值影像组学特征能够鉴别肿瘤进展和假性进展,而且这些特征与鉴别肿瘤进展和缓

解的特征不尽相同,如短行程低灰度强调(short run low gray level emphasis, SRLGLE),在肿瘤进展患者中SRLGLE值升高,而在假性进展患者中SRLGLE值下降。

目前,对于免疫治疗特殊的反应模式的发生机制和定义还没有达成共识,相关研究的应用价值有待进一步探讨。

4.3 预测免疫相关不良事件

PD-1/PD-L1抑制剂常伴随着一系列因机体免疫系统功能恢复或增强而导致的特殊的自身免疫毒性反应,即免疫相关不良事件(immune-related adverse event, irAE)。目前irAE发生的确切机制尚未完全明确,通常涉及全身多个系统,最常发生于皮肤、消化道、肺部及内分泌腺体等。其中,免疫治疗相关性肺炎是胸部最常见的irAE。

Colen等^[68]在每例患者的基线CT图像上勾画18个感兴趣区,共提取1 860个影像组学特征,选取最佳的两个特征预测免疫治疗相关性肺炎的发生,准确度达到了100%,提示影像组学可以在治疗前对患者发生免疫治疗相关性肺炎的风险进行分层。但该研究中纳入的患者过少,仅有2例患者发生了免疫治疗相关性肺炎。Mu等^[69]入组了146例晚期NSCLC患者,其中21例发生irAE。从PET图像、CT图像和PET/CT融合图像中提取肿瘤病灶的影像组学特征,选取5个特征构建影像组学评分(radiomics score, RS),在训练组、验证组和测试组预测irAE的AUC分别为0.88、0.90和0.86。将RS与治疗类型和用药剂量结合能够进一步提高预测效能,AUC分别提升至0.92、0.92和0.88。RS较高,用药剂量大,不同抗体联合应用会增加irAE发生的风险。该研究中irAE样本量仍然相对较小,而且同时包含多种类型的irAE,不仅限于免疫治疗相关性肺炎。但研究结果总体表明影像组学特征与irAE有着密切关系,对后续研究具有指导意义。

在晚期NSCLC中,通常放化疗和免疫治疗联合应用,免疫治疗相关性肺炎和放射性肺炎均可发生,两者鉴别较为困难。Qiu等^[70]在肺窗图像上勾画肺损伤区域,提取93个影像组学特征,

LASSO二元回归模型进行特征筛选后,11个特征用于构建影像组学分数Rad-score,能够较好地地区分免疫治疗相关性肺炎和放射性肺炎,AUC为0.89;Rad-score与临床特征(双侧改变和锐利边界)结合,鉴别两种肺炎的AUC可达0.95以上。Cheng等^[71]的研究也有相似结果。

5 总结及展望

肺癌治疗效果评估和早期预测对改善患者预后至关重要,影像AI在肺癌效果评估和预测中显现出重要价值和潜力。AI相关研究逐步从粗放走向细致,设计逐渐更为严谨合理,样本量逐渐扩大,人工参与度逐渐下降,研究数据从单一模态逐渐转为多模态,为临床推广和应用提供了可能。同时,影像标志物潜在的生物学基础也逐渐开始探索,并在一定程度上进行了阐释。目前,各项研究多为回顾性研究,结果的可靠性、泛化性以及可应用性仍有待多中心、大数据、前瞻性研究进一步证实。数据是影像AI研究的基石。高质量、标准化数据库的建立有助于发挥数据的最大价值,有助于不同模型的比较、改进、优化和提升。随着影像数据的进一步积累和共享,多组学数据的进一步融合,算法的进一步提升,影像AI研究将不断深入,有望为临床个体化治疗方案的制订和选择提供强有力的支撑。

[参 考 文 献]

- [1] YOSHIYASU N, KOJIMA F, HAYASHI K, et al. Radiomics technology for identifying early-stage lung adenocarcinomas suitable for sublobar resection [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 162(2): 477-485.e1.
- [2] ONOZATO Y, IWATA T, UEMATSU Y, et al. Predicting pathological highly invasive lung cancer from preoperative ¹⁸F FDG PET/CT with multiple machine learning models [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(3): 715-726.
- [3] AKINCI D'ANTONOLI T, FARCHIONE A, LENKOWICZ J, et al. CT radiomics signature of tumor and peritumoral lung parenchyma to predict non-small cell lung cancer postsurgical recurrence risk [J]. Acad Radiol, 2020, 27(4): 497-507.
- [4] CHRISTIE J R, DAHER O, ABDELRAZEK M, et al. Predicting recurrence risks in lung cancer patients using multimodal radiomics and random survival forests [J]. J Med Imaging (Bellingham), 2022, 9(6): 066001.
- [5] HUANG Y Q, LIU Z Y, HE L, et al. Radiomics signature: a potential biomarker for the prediction of disease-free survival

- in early-stage (I or II) non-small cell lung cancer [J] . Radiology, 2016, 281(3): 947-957.
- [6] AHN H K, LEE H, KIM S G, et al. Pre-treatment ¹⁸F-FDG PET-based radiomics predict survival in resected non-small cell lung cancer [J] . Clin Radiol, 2019, 74(6): 467-473.
- [7] CHEN X Y, QI Q Y, SUN Z W, et al. Total nodule number as an independent prognostic factor in resected stage III non-small cell lung cancer: a deep learning-powered study [J] . Ann Transl Med, 2022, 10(2): 33.
- [8] SENTHI S, LAGERWAARD F J, HAASBEEK C J, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: a retrospective analysis [J] . Lancet Oncol, 2012, 13(8): 802-809.
- [9] CHANG J Y, LIU H, BALTER P, et al. Clinical outcome and predictors of survival and pneumonitis after stereotactic ablative radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer [J] . Radiat Oncol, 2012, 7: 152.
- [10] GRILLS I S, HOPE A J, GUCKENBERGER M, et al. A collaborative analysis of stereotactic lung radiotherapy outcomes for early-stage non-small cell lung cancer using daily online cone-beam computed tomography image-guided radiotherapy [J] . J Thorac Oncol, 2012, 7(9): 1382-1393.
- [11] KLEMENT R J, ALLGÄUER M, APPOLD S, et al. Support vector machine-based prediction of local tumor control after stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer [J] . Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2014, 88(3): 732-738.
- [12] LAFATA K J, HONG J C, GENG R Q, et al. Association of pre-treatment radiomic features with lung cancer recurrence following stereotactic body radiation therapy [J] . Phys Med Biol, 2019, 64(2): 025007.
- [13] LUO L M, HUANG B T, CHEN C Z, et al. A combined model to improve the prediction of local control for lung cancer patients undergoing stereotactic body radiotherapy based on radiomic signature plus clinical and dosimetric parameters [J] . Front Oncol, 2021, 11: 819047.
- [14] CHEUNG B M F, LAU K S, LEE V H F, et al. Computed tomography-based radiomic model predicts radiological response following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small cell lung cancer and pulmonary oligo-metastases [J] . Radiat Oncol J, 2021, 39(4): 254-264.
- [15] YANG H, WANG L, SHAO G L, et al. A combined predictive model based on radiomics features and clinical factors for disease progression in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy [J] . Front Oncol, 2022, 12: 967360.
- [16] KAKINO R, NAKAMURA M, MITSUYOSHI T, et al. Application and limitation of radiomics approach to prognostic prediction for lung stereotactic body radiotherapy using breath-hold CT images with random survival forest: a multi-institutional study [J] . Med Phys, 2020, 47(9): 4634-4643.
- [17] DISSAUX G, VISVIKIS D, DA-ANO R, et al. Pretreatment ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics predict local recurrence in patients treated with stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a multicentric study [J] . J Nucl Med, 2020, 61(6): 814-820.
- [18] LI Q, KIM J, BALAGURUNATHAN Y, et al. Imaging features from pretreatment CT scans are associated with clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy [J] . Med Phys, 2017, 44(8): 4341-4349.
- [19] DAVEY A, VAN HERK M, FAIVRE-FINN C, et al. Optimising use of 4D-CT phase information for radiomics analysis in lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy [J] . Phys Med Biol, 2021, 66(11): 115012.
- [20] LUNA J M, BARSKY A R, SHINOHARA R T, et al. Radiomic phenotypes for improving early prediction of survival in stage III non-small cell lung cancer adenocarcinoma after chemoradiation [J] . Cancers (Basel), 2022, 14(3): 700.
- [21] YANG F C, ZHANG J Y, 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.
- [22] HE L, LI Z H, CHEN X, et al. A radiomics prognostic scoring system for predicting progression-free survival in patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with platinum-based chemotherapy [J] . Chin J Cancer Res, 2021, 33(5): 592-605.
- [23] CHANG R S, QI S L, WU Y N, et al. Deep multiple instance learning for predicting chemotherapy response in non-small cell lung cancer using pretreatment CT images [J] . Sci Rep, 2022, 12(1): 19829.
- [24] MAHON R N, HUGO G D, WEISS E. Repeatability of texture features derived from magnetic resonance and computed tomography imaging and use in predictive models for non-small cell lung cancer outcome [J] . Phys Med Biol, 2019. [Online ahead of print]
- [25] JAIN P, KHORRAMI M, GUPTA A, et al. Novel non-invasive radiomic signature on CT scans predicts response to platinum-based chemotherapy and is prognostic of overall survival in small cell lung cancer [J] . Front Oncol, 2021, 11: 744724.
- [26] WEI H F, YANG F C, LIU Z, et al. Application of computed tomography-based radiomics signature analysis in the prediction of the response of small cell lung cancer patients to first-line chemotherapy [J] . Exp Ther Med, 2019, 17(5): 3621-3629.
- [27] REN Y P, JIAO Y X, GE W Q, et al. Dual-energy computed tomography-based iodine quantitation for response evaluation of lung cancers to chemoradiotherapy/radiotherapy: a comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography-based positron emission tomography/computed tomography response evaluation criterion in solid tumors [J] . J Comput Assist Tomogr, 2018, 42(4): 614-622.

- [28] AOKI M, HIROSE K, SATO M, et al. Prognostic impact of average iodine density assessed by dual-energy spectral imaging for predicting lung tumor recurrence after stereotactic body radiotherapy [J] . J Radiat Res, 2016, 57(4): 381–386.
- [29] AOKI M, AKIMOTO H, SATO M, et al. Impact of pretreatment whole-tumor perfusion computed tomography and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography measurements on local control of non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy [J] . J Radiat Res, 2016, 57(5): 533–540.
- [30] FEHRENBACH U, FELDHAUS F, KAHN J, et al. Tumour response in non-small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy – can spectral CT predict recurrence? [J] . J Med Imaging Radiat Oncol, 2019, 63(5): 641–649.
- [31] BAXA J, VONDRÁKOVÁ A, MATOUŠKOVÁ T, et al. Dual-phase dual-energy CT in patients with lung cancer: assessment of the additional value of iodine quantification in lymph node therapy response [J] . Eur Radiol, 2014, 24(8): 1981–1988.
- [32] KRAFFT S P, RAO A, STINGO F, et al. The utility of quantitative CT radiomics features for improved prediction of radiation pneumonitis [J] . Med Phys, 2018, 45(11): 5317–5324.
- [33] KAWAHARA D, IMANO N, NISHIOKA R, et al. Prediction of radiation pneumonitis after definitive radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer using multi-region radiomics analysis [J] . Sci Rep, 2021, 11(1): 16232.
- [34] BOUSABARAH K, BLANCK O, TEMMING S, et al. Radiomics for prediction of radiation-induced lung injury and oncologic outcome after robotic stereotactic body radiotherapy of lung cancer: results from two independent institutions [J] . Radiat Oncol, 2021, 16(1): 74.
- [35] QIN Q J, SHI A H, ZHANG R, et al. Cone-beam CT radiomics features might improve the prediction of lung toxicity after SBRT in stage I NSCLC patients [J] . Thorac Cancer, 2020, 11(4): 964–972.
- [36] RANSON M, HAMMOND L A, FERRY D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial [J] . J Clin Oncol, 2002, 20(9): 2240–2250.
- [37] JIANG M L, YANG P, LI J, et al. Computed tomography-based radiomics quantification predicts epidermal growth factor receptor mutation status and efficacy of first-line targeted therapy in lung adenocarcinoma [J] . Front Oncol, 2022, 12: 985284.
- [38] WANG S, YU H, GAN Y C, et al. Mining whole-lung information by artificial intelligence for predicting EGFR genotype and targeted therapy response in lung cancer: a multicohort study [J] . Lancet Digit Health, 2022, 4(5): e309–e319.
- [39] WANG S, SHI J Y, YE Z X, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning [J] . Eur Respir J, 2019, 53(3): 1800986.
- [40] RECONDO G, FACCHINETTI F, OLAUSSEN K A, et al. Making the first move in EGFR-driven or ALK-driven NSCLC: first-generation or next-generation TKI? [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(11): 694–708.
- [41] TAKAMOCHI K, OH S, MATSUNAGA T, et al. Prognostic impacts of EGFR mutation status and subtype in patients with surgically resected lung adenocarcinoma [J] . J Thorac Cardiovasc Surg, 2017, 154(5): 1768–1774.e1.
- [42] SUTIMAN N, TAN S W, TAN E H, et al. EGFR mutation subtypes influence survival outcomes following first-line gefitinib therapy in advanced Asian NSCLC patients [J] . J Thorac Oncol, 2017, 12(3): 529–538.
- [43] KIM H, PARK C M, KEAM B, et al. The prognostic value of CT radiomic features for patients with pulmonary adenocarcinoma treated with EGFR tyrosine kinase inhibitors [J] . PLoS One, 2017, 12(11): e0187500.
- [44] ZHU J M, SUN L, WANG L J, et al. Radiomics combined with clinical characteristics predicted the progression-free survival time in first-line targeted therapy for advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation [J] . BMC Res Notes, 2022, 15(1): 140.
- [45] YOUSEFI B, LARIVIERE M J, COHEN E A, et al. Combining radiomic phenotypes of non-small cell lung cancer with liquid biopsy data may improve prediction of response to EGFR inhibitors [J] . Sci Rep, 2021, 11(1): 9984.
- [46] COOK G J, O'BRIEN M E, SIDDIQUE M, et al. Non-small cell lung cancer treated with erlotinib: heterogeneity of ¹⁸F-FDG uptake at PET-association with treatment response and prognosis [J] . Radiology, 2015, 276(3): 883–893.
- [47] TANG X, LI Y, YAN W F, 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.
- [48] SONG J D, SHI J Y, 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.
- [49] SONG J D, WANG L, NG N N, et al. Development and validation of a machine learning model to explore tyrosine kinase inhibitor response in patients with stage IV EGFR variant-positive non-small cell lung cancer [J] . JAMA Netw Open, 2020, 3(12): e2030442.
- [50] DENG K X, WANG L, LIU Y C, et al. A deep learning-based system for survival benefit prediction of tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors in stage IV non-small cell lung cancer patients: a multicenter, prognostic study [J] . EClinicalMedicine, 2022, 51: 101541.
- [51] SUN R, LIMKIN E J, VAKALOPOULOU M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging

- biomarker, retrospective multicohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1180–1191.
- [52] TREBESCHI S, DRAGO S G, BIRKBAK N J, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6): 998–1004.
- [53] MU W, TUNALI I, GRAY J E, et al. Radiomics of ¹⁸F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1168–1182.
- [54] YANG B, ZHOU L, ZHONG J, et al. Combination of computed tomography imaging-based radiomics and clinicopathological characteristics for predicting the clinical benefits of immune checkpoint inhibitors in lung cancer [J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 189.
- [55] LIU C, GONG J, YU H, et al. A CT-based radiomics approach to predict nivolumab response in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 544339.
- [56] VALENTINUZZI D, VRANKAR M, BOC N, et al. ¹⁸F-FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab [J]. *Radiol Oncol*, 2020, 54(3): 285–294.
- [57] YANG Y, YANG J C, SHEN L, et al. A multi-omics-based serial deep learning approach to predict clinical outcomes of single-agent anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy in advanced stage non-small cell lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(2): 743–756.
- [58] LIU Y, WU M H, ZHANG Y W, et al. Imaging biomarkers to predict and evaluate the effectiveness of immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 657615.
- [59] GONG J, BAO X, WANG T, et al. A short-term follow-up CT based radiomics approach to predict response to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2022, 11(1): 2028962.
- [60] KHORRAMI M, PRASANNA P, GUPTA A, et al. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(1): 108–119.
- [61] MU W, JIANG L, SHI Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002118.
- [62] HE B X, DONG D, SHE Y L, et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000550.
- [63] PARK C, NA K J, CHOI H, et al. Tumor immune profiles noninvasively estimated by FDG PET with deep learning correlate with immunotherapy response in lung adenocarcinoma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(23): 10838–10848.
- [64] CHOI Y J, KIM T, KIM E Y, et al. Prediction model for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(10): 2793–2803.
- [65] TUNALI I, GRAY J E, QI J, et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: an early report [J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 75–79.
- [66] VAIDYA P, BERA K, PATIL P D, et al. Novel, non-invasive imaging approach to identify patients with advanced non-small cell lung cancer at risk of hyperprogressive disease with immune checkpoint blockade [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001343.
- [67] BARABINO E, ROSSI G, PAMPARINO S, et al. Exploring response to immunotherapy in non-small cell lung cancer using delta-radiomics [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(2): 350.
- [68] COLEN R R, FUJ II T, BILEN M A, et al. Radiomics to predict immunotherapy-induced pneumonitis: proof of concept [J]. *Invest New Drugs*, 2018, 36(4): 601–607.
- [69] MU W, TUNALI I, QI J, et al. Radiomics of ¹⁸F fluorodeoxyglucose PET/CT images predicts severe immune-related adverse events in patients with NSCLC [J]. *Radiol Artif Intell*, 2020, 2(1): e190063.
- [70] QIU Q T, XING L G, WANG Y, et al. Development and validation of a radiomics nomogram using computed tomography for differentiating immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis from radiation pneumonitis for patients with non-small cell lung cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 870842.
- [71] CHENG J, PAN Y, HUANG W, et al. Differentiation between immune checkpoint inhibitor-related and radiation pneumonitis in lung cancer by CT radiomics and machine learning [J]. *Med Phys*, 2022, 49(3): 1547–1558.

(收稿日期: 2023-01-28 修回日期: 2023-02-10)