

^{18}F -FDG PET/CT 影像组学对肺腺癌患者 PD-L1 表达水平的预测价值

张慧媛 孟祥溪 谢馥芯 宋宇飞 周欣 王磊 李因

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室 100142

通信作者:李因, Email: rainbow6283@sina.com

【摘要】 目的 探究 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT影像组学特征预测肺腺癌患者程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1)表达水平的临床应用价值。方法 回顾性纳入2017年1月至2019年1月间北京大学肿瘤医院核医学科101例病理确诊且治疗前行 ^{18}F -FDG PET/CT检查的肺腺癌患者(男43例、女58例,中位年龄60岁)。免疫组织化学检测PD-L1表达阳性44例,阴性57例;分为训练组(71例)和验证组(30例)。分别提取患者临床病理资料、PET/CT影像组学特征、PET传统代谢参数、CT征象,将其纳入模型,使用过滤法和嵌入法进行特征选择。基于logistic回归、随机森林、XGBoost与轻量梯度提升机(LightGBM),分别进行训练并评估预测效果,优化得出预测PD-L1水平的最佳模型参数及相应受试者工作特征曲线下面积(AUC)。结果 对于PD-L1表达,各模型均有一定的预测效果,以LightGBM模型最优,其对阳性和阴性的预测精确率分别为0.85和0.76。将临床资料+CT信息纳入LightGBM,精确率、召回率、F1指数在阳性组和阴性组中分别为0.71、0.67、0.69和0.69、0.73、0.72,准确性为0.70,AUC为0.79;相应地,临床资料+PET预测模型的精确率、召回率、F1指数在阳性组和阴性组中分别为0.79、0.73、0.76和0.75、0.80、0.77,准确性为0.77,AUC为0.80;临床资料+CT+PET预测模型的精确率、召回率、F1指数在阳性组和阴性组中分别为0.85、0.73、0.79和0.76、0.87、0.81,准确性为0.80,AUC为0.83。从最佳预测模型(临床资料+CT+PET)中筛选出的重要特征包括最大标准摄取值(SUV_{max})、标准摄取峰值(SUV_{peak})、CT特征_二维最大径、PET特征_形状伸长、PET特征_灰度共生矩阵相关等。结论 联合临床资料、PET/CT影像组学特征、传统代谢参数可以有效预测PD-L1表达水平,辅助临床筛选免疫治疗获益人群。

【关键词】 肺肿瘤;腺癌;程序性细胞死亡受体1;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X线计算机;脱氧葡萄糖;预测

基金项目:国家自然科学基金(81871387);北京市自然科学基金(7202027)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210304-00058

Predictive value of ^{18}F -FDG PET/CT radiomics for the PD-L1 expression level in lung adenocarcinoma patients

Zhang Huiyuan, Meng Xiangxi, Xie Fuxin, Song Yufei, Zhou Xin, Wang Lei, Li Nan

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Li Nan, Email: rainbow6283@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT radiomics for the programmed death ligand-1 (PD-L1) expression level in lung adenocarcinoma patients.

Methods A total of 101 patients (43 males, 58 females; median age 60 years) with histologically confirmed lung adenocarcinoma who received pre-treatment ^{18}F -FDG PET/CT from January 2017 to January 2019 in Peking University Cancer Hospital were included retrospectively. There were 44 patients with positive PD-L1 by immunohistochemical assays, and 57 with PD-L1 negative. Patients were assigned to a training set ($n=71$) and a validation set ($n=30$). Clinical data, PET/CT radiomics parameters, conventional metabolic parameters, and observed CT characteristics of these patients were included in the models. The filter method and embedded method were used in feature selection. Models based on logistic regression, random forest, XGBoost and Light Gradient Boosting Machine (LightGBM) were trained and evaluated, and the optimal parameters to predict the PD-L1 expression as well as the area under curve (AUC) were attained.

Results All models had predictive ability in the prediction of PD-L1 expression, while LightGBM was

more powerful than the others, with the precision for positive and negative predictions of 0.85 and 0.76, respectively. Incorporating clinical data and data derived from thin-section CT images (clinical data+CT) into the LightGBM, the precision, recall and F1-score for positive and negative patients were 0.71, 0.67, 0.69 and 0.69, 0.73, 0.72, respectively, with the accuracy of 0.70 and the AUC of 0.79. As for clinical data+PET, the precision, recall and F1-score for positive and negative patients were 0.79, 0.73, 0.76 and 0.75, 0.80, 0.77, respectively, with the accuracy of 0.77 and the AUC of 0.80. As for clinical data+CT+PET, the precision, recall and F1-score for positive and negative patients were 0.85, 0.73, 0.79 and 0.76, 0.87, 0.81, respectively, with the accuracy of 0.80 and the AUC of 0.83. Features with significant importance in the model (clinical data+CT+PET) were as follows: maximum standardized uptake value (SUV_{max}), peak of standardized uptake value (SUV_{peak}), CT_shape_Maximum2DDiameterSlice, PET_shape_Elongation, PET_gray level co-occurrence matrix (GLCM)_Correlation, etc. **Conclusions** Incorporating clinical data, PET/CT radiomics features and conventional metabolic parameters, the PD-L1 expression can be effectively predicted, which help to assist the selection of patients who may benefit from the immunotherapy.

【Key words】 Lung neoplasms; Adenocarcinoma; Programmed cell death 1 receptor; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Forecasting

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871387); Beijing Natural Science Foundation (7202027)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210304-00058

肺癌是死亡率最高的恶性肿瘤,5 年生存率仅为 19%^[1],腺癌是其最常见的病理类型^[2]。近年来,针对程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 及其配体 1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 的免疫治疗在非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者中显示出良好的效果,尤其是在 PD-L1 高表达的个体中^[3-4]。目前,PD-L1 表达水平主要通过免疫组织化学检测获得,但存在有创、耗时、无法动态监测等缺点。因此,寻找预测 PD-L1 表达水平的新方法在临床实践中至关重要。

有研究利用 PET/CT 影像组学预测表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突变、病理类型及评估预后,取得了较为理想的结果^[5-8]。目前已有研究利用 CT 影像组学预测 PD-L1 表达水平,但利用 PET/CT 影像组学预测肺癌中 PD-L1 表达水平鲜有报道。本研究分析了¹⁸F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 影像组学特征在预测肺腺癌患者中 PD-L1 表达水平的价值。

资料与方法

1.临床资料及分组。本研究为回顾性研究。收集 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于北京大学肿瘤医院核医学科行¹⁸F-FDG PET/CT 检查,并经病理证实的肺腺癌患者 101 例,男 43 例、女 58 例,中位年龄 60 岁,范围 34~76 岁。PD-L1 表达阳性 44 例,阴性 57 例。

入组标准:(1)患者均行 PD-L1 免疫组织化学检测;(2)治疗前均行¹⁸F-FDG PET/CT 检查;(3)有完整的临床病理数据。排除标准:(1)术前行新辅助化疗;(2)既往有恶性肿瘤病史;(3)图像质量较差。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

在 101 例中,在保证样本大体均衡的前提下选 71 例作为训练组,30 例作为验证组。训练组用于构建预测模型,验证组用于检验模型预测效能。本研究流程图见图 1。

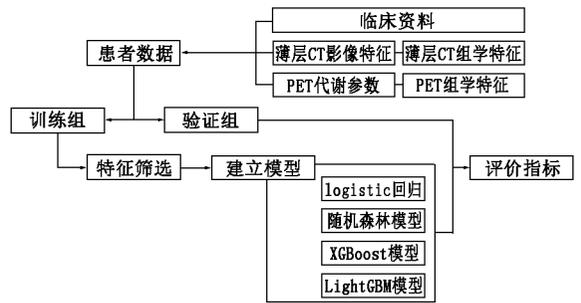


图 1 PET/CT 影像组学流程图。LightGBM 为轻量梯度提升机

2. PD-L1 表达水平检测及判读。将 4 μm 厚石蜡包埋的肺癌组织切片用 Envision 二步法进行检测 [德国 Dako22C3 公司鼠单克隆一抗 (稀释度为 1:50),二抗为即用型],按照说明书进行操作。设置空白对照 (磷酸盐缓冲液代替一抗) 和阳性对照。由 2 位病理科医师双盲独立完成结果读取,意见不一致时由第 3 位老年资病理科医师辅助判读。PD-L1 染色阳性为肿瘤细胞膜着色,细胞质阳性着色忽略不计。阳性表达率为整张切片中肿瘤阳性细胞数占所有肿瘤细胞的百分比,<1% 为 PD-L1 阴性表达,≥1% 为 PD-L1 阳性表达。

3. PET/CT 图像获取及重建。显像前患者禁食至少 4 h,根据患者体质量静脉注射¹⁸F-FDG (本单位自行生产,放化纯>95%)3.7 MBq/kg 后 1 h,从颅骨顶部至大腿中部进行扫描。采用仪器为荷兰 Philips 公司 Gemini TF 16 PET/CT 仪。CT 扫描电压 120 kV,电流

100 mA。采集时间为 1 min/床位,采集方式为三维模式。采集薄层 CT 时嘱患者屏气,采用肺部扫描模式,范围从肺尖到肺底,层厚 5 mm,层间距 5 mm,重建层厚 1.5 mm。应用 CT 数据进行衰减校正,迭代法重建,获得全身 PET、CT 图像及 PET/CT 融合图像。

4. 图像判读。由 1 位核医学科医师在 Philips 工作站判读 PET 图像,1 位高年资核医学科医师审核,意见不一致时由第 3 位高年资核医学医师辅助判读。3 位医师对 PD-L1 检测结果均不知情。PET 图像判读采用感兴趣区(region of interest, ROI)技术,三维方式测量肺癌原发灶传统代谢参数,包括最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})、平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})、标准摄取峰值(peak of standardized uptake value, SUV_{peak})、肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)、病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)及相应的瘦体质量标准摄取值(standardized uptake value of lean body mass, SUL): SUL_{max} 、 SUL_{mean} 、 SUL_{peak} 、 TLG_{lean} 。MTV 采用 SUV_{max} 的 40% 阈值法获得^[9]。 $TLG = SUV_{mean} \times MTV$ 。薄层 CT 征象包括原发病灶短径、长径、均径(长径与短径之和的 1/2)、毛刺征、分叶征、胸膜牵拉征、结节类型、病灶位置(左右肺)、周围型肺癌/中央型肺癌。

5. 图像分割与特征提取。由 1 位核医学科医师使用 ITK-SNAP 软件分别在薄层 CT 和 PET 图像上手动描绘 ROI,只标记原发肿瘤,由另 1 位高年资核医学医师审核,意见不一致时由第 3 位高年资核医学医师辅助描绘。

采用 Python 3.6 处理标注后的 PET 和 CT 图像获得图像特征,主要包含一阶统计量特征、基于二维形状特征、基于三维形状特征、灰度共生矩阵特征、灰度级运行长度矩阵类特征、灰度相关矩阵特征、相邻灰度差矩阵特征、弧度区域大小矩阵等 7 类。如一阶统计量特征有:能量、熵、均方根、偏度等;灰度共生矩阵特征有自相关等来表征纹理精细度和粗糙度。医学影像组学特征值提取采用工具包 Pyradiomics 2.2.0。

6. 特征选择与预测模型的建立。经过数据提取和预处理,纳入的分析数据包括临床资料、薄层 CT 征象和影像组学特征、PET 传统代谢参数和影像组学特征。(1) 筛选特征。采用过滤法和嵌入法对输入模型特征进行筛选。过滤法:通过计算特征间相关性以及特征与目标变量的相关性进行筛选,求出

特征互相关系数,初步滤除特征;嵌入法:使用树模型或加入正则,在使用的模型中,尤其是轻量梯度提升机(Light Gradient Boosting Machine, LightGBM),根据公式推导,使用了 L1 和 L2 正则,其降维过程蕴含于模型目标函数中。(2) 训练及验证模型。提取特征后,在训练组和验证组上,基于 logistic 回归、随机森林、XGBoost 与 LightGBM,分别在 4 种模型上进行训练并评估预测效果。对训练组采用五折交叉验证,利用验证组计算各项参数。

7. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 软件,不符合正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用常用指标精确率、召回率、F1 指数、准确性、受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(area under curve, AUC)等评估分类方法性能。精确率指模型预测为阳性/阴性结果中预测正确的比例;召回率指被预测正确的样本占实际总样本的比例; $F1 = \text{精确率} \times \text{召回率} \times 2 / (\text{精确率} + \text{召回率})$;准确性指全部样本中预测正确的数量占总数量的比例。

结 果

1. 患者临床及病理特征。101 例患者中,训练组 71 例(PD-L1 阳性 29 例,阴性 42 例),验证组 30 例(PD-L1 阳性 15 例,阴性 15 例)。2 组患者临床病理特征见表 1。

2. 预测模型的构建。将训练组患者的临床资料、薄层 CT 征象+影像组学特征、PET 的传统代谢参数影像组学特征纳入 logistic 回归、随机森林、XGBoost 和 LightGBM,采用验证组进行评估,结果见表 2。对于 PD-L1 表达,各模型均有一定的预测效果,但 LightGBM 的效果更优,选择其作为后续研究的参考模型。

将患者信息分为临床资料、薄层 CT 征象+影像组学特征(CT)、PET 传统代谢参数+影像组学特征(PET)3 组。在相同的训练组和验证组中,分别采用临床资料+CT、临床资料+PET、临床资料+CT+PET 构建训练数据集,训练模型得到最优参数,在验证组中的评估结果见表 3。临床资料+CT+PET 对验证组 PD-L1 的预测精确率最高,分别为 0.76 和 0.85;临床资料+PET 也较临床资料+CT 有一定的效果提升,预测精确率分别为 0.75 和 0.79。

ROC 曲线分析示,将临床资料+CT 纳入模型时的 AUC 为 0.79,将临床资料+PET 纳入模型时的 AUC 为 0.80,将临床资料+CT+PET 共 241 个特征纳

表 1 训练组与验证组肺腺癌患者的临床病理特征

组别	例数	年龄		男/女	吸烟史		肿瘤长径		临床分期			
		≥60 岁	<60 岁		有	无	>2 cm	≤2 cm	I 期	II 期	III 期	IV 期
		训练组										
PD-L1+	29	17	12	16/13	11	18	12	17	24	1	4	0
PD-L1-	42	19	23	12/30	5	37	10	32	41	1	0	0
验证组												
PD-L1+	15	8	7	9/6	8	7	11	4	13	1	0	1
PD-L1-	15	7	8	6/9	3	12	5	10	15	0	0	0
合计	101	51	50	43/58	27	74	38	63	93	3	4	1

注:PD-L1 为程序性细胞死亡蛋白配体 1;+为阳性,-为阴性

表 2 不同模型对验证组 30 例肺腺癌患者 PD-L1 表达的预测效果

分类器	PD-L1 表达	精确率	召回率	F1 指数	准确性
logistic 回归	-	0.65	0.87	0.74	0.70
	+	0.80	0.53	0.64	
随机森林	-	0.82	0.60	0.69	0.73
	+	0.68	0.87	0.76	
XGBoost	-	0.65	0.87	0.74	0.70
	+	0.80	0.53	0.64	
LightGBM	-	0.76	0.87	0.81	0.80
	+	0.85	0.73	0.79	

注:LightGBM 为轻量梯度提升机

表 3 联合不同特征对验证组 30 例肺腺癌患者 PD-L1 表达的预测结果

纳入模型特征	PD-L1 表达	精确率	召回率	F1 指数	准确性
临床资料+CT	-	0.69	0.73	0.72	0.70
	+	0.71	0.67	0.69	
临床资料+PET	-	0.75	0.80	0.77	0.77
	+	0.79	0.73	0.76	
临床资料+CT+PET	-	0.76	0.87	0.81	0.80
	+	0.85	0.73	0.79	

注:CT 指联合薄层 CT 征象和影像组学特征,PET 指联合 PET 传统代谢参数和影像组学特征

入模型时的 AUC 为 0.83。临床资料+CT+PET 中筛选出的前 10 位重要特征及其相关性见图 2。

讨 论

免疫治疗作为一种新的治疗手段,在 NSCLC 治疗中的地位日益提升。与化疗相比,免疫治疗可显著延长患者的无进展生存时间和总生存时间^[10-12]。因此,通过预测肿瘤 PD-L1 表达水平从而筛选出获益人群是非常必要的。影像组学分析可以反映肿瘤潜在空间变异、内部体素强度和示踪剂摄取的异质性,更好地表征肿瘤。CT 作为一种解剖成像方法,能提供密度、边缘、形态、纤维化等结构信息,PET 可提供肿瘤的代谢信息,糖代谢与缺氧、血管生成等有关^[13],PET 影像组学特征及传统代谢参数能够反映

肿瘤摄取示踪剂的空间分布及异质性。

本研究联合临床资料、PET/CT 影像组学特征、传统代谢参数对 PD-L1 表达水平进行了预测,初步得到以下结论:相较于其他机器学习模型(logistic 回归、随机森林、XGBoost),使用 LightGBM 可更加准确地预测肺腺癌患者 PD-L1 表达水平,准确性达 0.80,且 SUV_{max} 、 SUV_{peak} 传统代谢参数在模型中发挥着重要作用。

有研究显示,CT 影像组学特征与肺癌中 PD-L1 表达水平相关。在 Sun 等^[14]的研究中,CT 影像组学联合临床病理特征预测肺癌中 PD-L1 表达水平的准确性最高,在训练组和验证组中的 AUC 分别为 0.829 和 0.848,并筛选出 9 个影像组学特征。Yoon 等^[15]的研究证实了该观点。但 2 项研究均未纳入 PET 组学特征,未探究 PET 组学特征及传统代谢参数在预测 PD-L1 表达水平中的作用。有研究表明,综合机器学习方法结合不同来源的信息(如 PET 和实验室数据)比单一来源的方法更可取^[16]。因此,利用 PET/CT 影像组学特征及临床病理资料特征进行机器学习,可能会构建出更可靠的预测模型。但关于 PET/CT 影像组学特征与肺癌中 PD-L1 表达水平关系的研究鲜有报道。Jiang 等^[17]报道了 PET/CT 影像组学特征预测 NSCLC 患者的 PD-L1 表达状态,结果显示 CT 组学特征建立的预测模型较 PET 组学特征更有效。但该研究未纳入患者的临床病理特征及传统代谢参数,忽视了两者在预测模型中可能发挥的重要作用。而且,Jiang 等^[17]进行图像分割时,在 CT 上进行图像勾画后与 PET 相对应,可能会导致图像匹配不准确,影响 PET 图像的分割。另外,全身低剂量 CT 分辨率较低,所得肺部图像质量欠佳,许多纹理特征信息可能会被隐藏。

本研究利用 PET/CT 影像组学、PET 传统代谢参数、薄层 CT 征象及临床资料,建立了预测 PD-L1 表达水平的模型。从准确性和 AUC 等指标判断,模

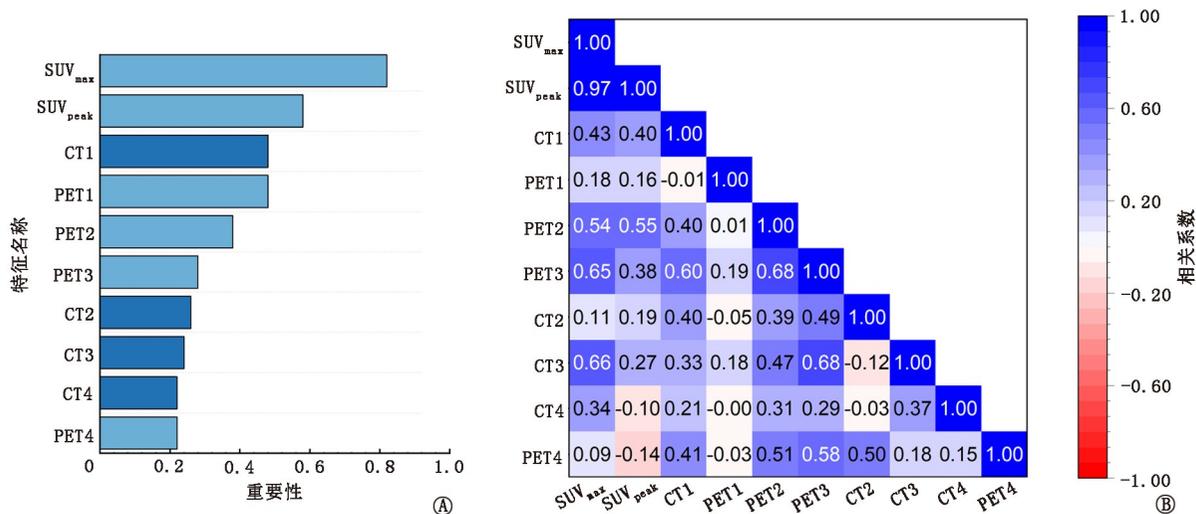


图2 临床资料+CT+PET纳入预测肺腺癌患者程序性细胞死亡蛋白配体1(PD-L1)表达水平模型时前10位重要特征及其相关性。CT1为CT特征_二维最大径(CT_shape_Maximum2DDiameterSlice),CT2为CT特征_直方图总能量(CT_firstorder_TotalEnergy),CT3为CT特征_直方图十分位数(CT_firstorder_10Percentile),CT4为CT特征_象毛刺征(CT_SpiculeSign),PET1为PET特征_形状伸长(PET_shape_Elongation),PET2为PET特征_灰度共生矩阵相关(PET_GLCM_Correlation),PET3为PET特征_短轴长(PET_shape_MinorAxisLength),PET4为PET特征_灰度共生矩阵相关信息测度1(PET_GLCM_Imc1),SUV_{max}为最大标准摄取值,SUV_{peak}为标准摄取峰值

型具有较高的预测效能,准确性达0.80,AUC为0.83。本研究采用薄层CT,相较于低剂量全身CT,其图像分辨率更高,可提供更多的影像信息(包括体积、形态、边缘、密度、纹理等)。在进行图像分割时,在薄层CT和PET图像上分别进行描绘,克服了配准可能导致的误差,具有较高的准确性。

本研究比较了4种机器学习模型。Logistic回归作为一种回归分析,拟合能力有限;随机森林结构简单,参数较少,虽有一定的拟合能力,但在噪声较大的分类或回归问题上会过拟合;XGBoost在很多场景中表现出较好的性能,但LightGBM在其基础上进行了优化,还有利于对缺失值的处理。作为一种梯度提升决策树模型的实现方式,LightGBM不仅能够有效利用输入信息,也表现出更高的运行效率^[18]。本研究中,LightGBM与其他模型相比,具有更高的准确性。

在构建最佳预测模型时选出的重要特征中,PET传统代谢参数SUV_{max}、SUV_{peak}占据重要地位。Yip等^[19]在PET影像组学特征预测EGFR突变状态的研究中,也证实SUV_{max}等传统代谢参数是预测模型的重要特征。研究发现,PD-L1的表达与肿瘤细胞的糖酵解相关,阻断PD-L1可抑制肿瘤中的糖酵解^[20]。Takada等^[21]的研究表明,PD-L1水平较高的肿瘤往往具有较高的糖酵解代谢,SUV_{max}是NSCLC患者PD-L1蛋白表达的预测因子。Grizzi等^[22]发现组织PD-L1与SUV_{max}间存在一定程度的

正相关。SUV_{max}、SUV_{peak}虽不能反映肿瘤的整体情况,但可高度提示肿瘤代谢异常,进而对PD-L1表达情况有一定的提示作用,两者同时测量可提高诊断的准确性^[23-24]。

本研究存在一些局限性:(1)本研究为回顾性研究,入组样本量偏小,尚需进行大样本、多中心研究;(2)为保证较好的鲁棒性和准确性,采用手动勾画ROI和手动分割图像的方法,但可重复性相对较差,且耗时耗力,对操作者的技术要求较高;(3)纳入患者均为早期肺腺癌患者,病理类型和分期相对单一,尚需进行多种病理类型和分期的研究;(4)尚需要病例数较多的独立外部验证集来验证结果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21590.
 - [2] Bodor JN, Kasireddy V, Borghaei H. First-line therapies for metastatic lung adenocarcinoma without a driver mutation[J]. J Oncol Pract, 2018, 14(9): 529-535. DOI:10.1200/JOP.18.00250.
 - [3] D'Incecco A, Andreozzi M, Ludovini V, et al. PD-1 and PD-L1 expression in molecularly selected non-small-cell lung cancer patients[J]. Br J Cancer, 2015, 112(1): 95-102. DOI:10.1038/bjc.2014.555.
 - [4] 李浩洋,秦娜,俞孟军,等. PD-L1高表达晚期非小细胞肺癌患者单纯免疫治疗与免疫联合化疗疗效比较[J].中国肺癌杂志, 2021, 24(3): 161-166. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2021.103.02.
- Li HY, Qin N, Yu MJ, et al. Evaluation of response to immune checkpoint inhibitor monotherapy or combination with chemothera-

- py for patients with advanced non-small cell lung cancer and high PD-L1 expression[J]. *Chin J Lung Cancer*, 2021, 24(3): 161-166. DOI:10.3779/j.issn.1009-3419.2021.103.02.
- [5] Mu W, Jiang L, Zhang J, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5228. DOI:10.1038/s41467-020-19116-x.
- [6] 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.
- [7] 周见远, 朱小华. 基于 ^{18}F -FDG PET 影像组学预测非小细胞肺癌病理亚型[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(5): 268-274. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200725-00294.
- Zhou JY, Zhu XH. Histological subtypes classification of non-small cell lung cancers using ^{18}F -FDG PET-based radiomics[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(5): 268-274. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200725-00294.
- [8] 袁清玉, 江玉明, 吕闻冰, 等. 基于 ^{18}F -FDG PET/CT 图像的影像组学列线图对胃癌术后的预后评估[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.002.
- Yuan QY, Jiang YM, Lyu WB, et al. Predictive value of radiomics nomogram based on ^{18}F -FDG PET/CT for the prognosis of patients with postoperative gastric carcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(1): 2-5. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.002.
- [9] Van de Wiele C, Kruse V, Smeets P, et al. Predictive and prognostic value of metabolic tumour volume and total lesion glycolysis in solid tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(2): 290-301. DOI:10.1007/s00259-012-2280-z.
- [10] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(17): 1627-1639. DOI:10.1056/NEJMoa1507643.
- [11] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(2): 123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627.
- [12] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI:10.1056/NEJMoa1606774.
- [13] Kaira K, Serizawa M, Koh Y, et al. Biological significance of ^{18}F -FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 197-204. DOI:10.1016/j.lungcan.2013.11.025.
- [14] Sun Z, Hu S, Ge Y, et al. Radiomics study for predicting the expression of PD-L1 in non-small cell lung cancer based on CT images and clinicopathologic features[J]. *J Xray Sci Technol*, 2020, 28(3): 449-459. DOI:10.3233/XST-200642.
- [15] Yoon J, Suh YJ, Han K, et al. Utility of CT radiomics for prediction of PD-L1 expression in advanced lung adenocarcinomas[J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 993-1004. DOI: 10.1111/1759-7714.13352.
- [16] Mayerhoefer ME, Riedl CC, Kumar A, et al. [^{18}F]FDG-PET/CT radiomics for prediction of bone marrow involvement in mantle cell lymphoma: a retrospective study in 97 patients[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(5): 1138. DOI:10.3390/cancers12051138.
- [17] Jiang M, Sun D, Guo Y, et al. Assessing PD-L1 expression level by radiomic features from PET/CT in nonsmall cell lung cancer patients: an initial result[J]. *Acad Radiol*, 2020, 27(2): 171-179. DOI:10.1016/j.acra.2019.04.016.
- [18] Zhang D, Gong Y. The comparison of LightGBM and XGBoost coupling factor analysis and prediagnosis of acute liver failure [J]. *IEEE Access*, 2020, 8: 220990-221003. DOI: 10.1109/ACCESS.2020.3042848.
- [19] Yip SS, Kim J, Coroller TP, et al. Associations between somatic mutations and metabolic imaging phenotypes in non-small cell lung cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(4): 569-576. DOI:10.2967/jnumed.116.181826.
- [20] Chang CH, Qiu J, O'Sullivan D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.016.
- [21] Takada K, Toyokawa G, Okamoto T, et al. Metabolic characteristics of programmed cell death-ligand 1-expressing lung cancer on ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(11): 2552-2561. DOI:10.1002/cam4.1215.
- [22] Grizzi F, Castello A, Qehajaj D, et al. Independent expression of circulating and tissue levels of PD-L1: correlation of clusters with tumor metabolism and outcome in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(9): 1537-1545. DOI:10.1007/s00262-019-02387-9.
- [23] Akamatsu G, Ikari Y, Nishida H, et al. Influence of statistical fluctuation on reproducibility and accuracy of SUV_{max} and SUV_{peak} : a phantom study[J]. *J Nucl Med Technol*, 2015, 43(3): 222-226. DOI:10.2967/jnmt.115.161745.
- [24] Vanderhoek M, Perlman SB, Jeraj R. Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(1): 4-11. DOI:10.2967/jnumed.111.093443.

(收稿日期:2021-03-04)