

^{18}F -FDG PET/CT 影像组学预测非小细胞肺癌生存预后的价值

赵翊含 赵新明 崔静晨 赵晓倩

河北医科大学第四医院核医学科, 石家庄 050011

通信作者: 赵新明, Email: xinm_zhao@163.com

【摘要】目的 探究非小细胞肺癌(NSCLC)患者治疗前基线 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像的影像组学特征对其生存预后的预测价值。**方法** 回顾性分析2016年1月至2018年8月于河北医科大学第四医院行治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT显像的孤立性NSCLC患者300例[男189例、女111例,年龄(62.3±9.0)岁];采用R语言将300例患者以7:3比例随机分为训练组210例,验证组90例。采用LIFEx软件包提取300例患者NSCLC原发灶的PET和CT影像组学特征,在训练组中以最小绝对收缩和选择算子(LASSO)算法结合Cox比例风险回归模型筛选预测总生存(OS)和无进展生存(PFS)的影像组学特征和临床特征,分别建立影像组学模型、临床模型及两者结合的复杂预测模型,计算每例患者影像组学得分(Rad-score)、临床得分及复杂得分。在验证组中验证训练模型。通过一致性指数(C-index)评估各模型预测NSCLC患者预后效能,并基于最佳预测模型开发可视化列线图。**结果** 在训练组中,影像组学模型预测NSCLC患者OS、PFS的C-index分别为0.762和0.724,临床模型对应指标分别为0.834和0.780,复杂模型对应指标分别为0.842和0.787。Cox多因素分析结果显示,Rad-score和复杂得分均是影响OS[风险比(HR)值:1.804、9.996,95%CI:1.023~3.184、4.582~21.808,均 $P<0.05$]和PFS(HR值:1.771、5.627,95%CI:1.138~2.756、3.429~9.234,均 $P<0.05$)的独立预后因素。**结论** 治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT影像组学能够预测NSCLC患者OS和PFS;基于影像组学与临床模型结合的复杂模型预测NSCLC患者预后效能较高,由此得到的列线图对于辅助临床决策简单便捷。

【关键词】 癌,非小细胞肺;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:河北省医学适用技术跟踪项目(GL2011-52)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210322-00082

Value of ^{18}F -FDG PET/CT radiomics in predicting the prognosis of non-small cell lung cancer

Zhao Yihan, Zhao Xinming, Cui Jingchen, Zhao Xiaolian

Department of Nuclear Medicine, Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China

Corresponding author: Zhao Xinming, Email: xinm_zhao@163.com

【Abstract】Objective To investigate the value of baseline ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT radiomics features in predicting the prognosis of non-small cell lung cancer (NSCLC) before treatment. **Methods** From January 2016 to August 2018, a total of 300 patients with solitary NSCLC (189 males, 111 females, age (62.3±9.0) years) who underwent ^{18}F -FDG PET/CT imaging before treatment in Fourth Hospital of Hebei Medical University were retrospectively analyzed. According to the ratio of 7:3 (R language), 300 patients were randomly divided into training group ($n=210$) and validation group ($n=90$). LIFEx software package was used to extract the PET and CT radiomics features of primary focus in 300 NSCLC patients. The least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) algorithm combined with Cox proportional hazard regression model were used to select radiomics features and clinical features for predicting overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in training group. Then radiomics model, clinical model and complex model which integrated the two were established and the radiomics score (Rad-score), clinical score and complex score of each patient were calculated. Data of validation group was used to validate each training model. Efficiencies of each model in predicting the prognosis of patients with NSCLC were further evaluated by the concordance index (C-index), and a nomogram was developed based on the best prediction model. **Results** In training group, the C-indices of predicting OS and PFS in NSCLC patients of radiomics model were 0.762 and 0.724 respectively, which were 0.834 and 0.780 respectively in clinical model, and were 0.842 and 0.787 respectively in complex model. Cox multivariate analysis showed that both Rad-score and complex score were independent prognostic factors for OS (hazard ratio (HR): 1.804, 9.996, 95% CI: 1.023-3.184, 4.582-21.808, both $P<0.05$) and PFS (HR: 1.771, 5.627, 95% CI:

1.138-2.756, 3.429-9.234, both $P < 0.05$). **Conclusions** Pre-treatment ^{18}F -FDG PET/CT radiomics can predict OS and PFS of NSCLC patients. The complex model based on the combination of radiomics and clinical model is effective in predicting the prognosis of NSCLC patients, and the nomogram of complex model is simple and convenient to assist clinical decision-making.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Forecasting

Fund program: Hebei Medical Applicable Technology Tracking Project (GL2011-52)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210322-00082

近年来,原发性支气管肺癌发病率和死亡率快速增长^[1]。肺癌包括非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)和小细胞肺癌,前者约占 80%~85%。由于早期缺乏特异性症状,大部分患者在确诊时已进入中晚期,IV 期患者的 5 年生存率降至 4%^[2]。目前,针对 NSCLC 的第 8 版 TNM 分期对预后预测有重要价值^[3],但相同阶段的患者个体差异很大,生存时间也截然不同。因此,寻找预测 NSCLC 预后模型至关重要。影像组学可以对肿瘤病灶进行特征提取和定量分析,基于筛选的特征开发预后模型,支持个性化决策与诊疗^[4-6]。本研究拟应用基于 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 的影像组学方法预测 NSCLC 患者的生存预后,并构建预测模型。

资料与方法

1.研究对象。回顾性分析 2016 年 1 月至 2018 年 8 月于河北医科大学第四医院行治疗前 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的 NSCLC 患者 300 例,其中男 189 例、女 111 例,年龄(62.3 ± 9.0)岁。收集患者的临床资料和影像学资料,临床资料包括性别、年龄、吸烟史、原发部位、确诊时间及方式、TNM 分期、病理分型和治疗方式等。采用 R 语言“set.seed()函数”生成可再生随机数进行分组,按照 7:3 的比例将患者分为训练组 210 例[男 132 例、女 78 例,年龄(62.4 ± 9.1)岁]和验证组 90 例[男 57 例、女 33 例,年龄(62.1 ± 8.9)岁]。本研究经本院医学伦理委员会批准(2019MEC031),研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。

纳入标准:(1)经手术或穿刺病理证实为 NSCLC;(2)在病理确诊后 1 个月内且于治疗前完成 ^{18}F -FDG PET/CT 显像;(3)无其他恶性肿瘤病史;(4)临床资料完整。排除标准:(1)PET/CT 检查前接受过抗肿瘤治疗或手术切除;(2)多原发灶肺癌;(3)合并其他恶性肿瘤病史;(4)PET/CT 图像上病灶未见 FDG 摄取增高(视觉分析低于肺本底)。

2. ^{18}F -FDG PET/CT 显像。应用荷兰 Philips 公司 GEMINI GXL16 PET/CT 仪进行全身检查, ^{18}F -

FDG 由南京江原安迪科正电子研究发展有限公司燕郊分公司提供,放化纯 $> 95\%$ 。据患者体质量静脉注射 ^{18}F -FDG 3.7~5.5 MBq/kg,60 min 后行 PET/CT 显像。先行透射扫描,扫描参数:电压 120 kV,电流 160 mA,球管单圈旋转时间 5 s,螺距 0.813,CT 图像采用标准重建法,重建层厚 5 mm。PET 采用三维采集,矩阵 512×512 ,层厚 4 mm,采集 2.5 min/床位,共采集 8~10 个床位。利用 CT 数据对 PET 图像进行衰减校正,将校正后 PET 图像与 CT 图像融合,得到横断面、冠状面及矢状面的融合图像。将 PET 和 CT 图像传至 Philips SERVICE 工作站,通过 syntegra 软件对 2 种图像进行对位融合,利用光盘刻录图像数据。

3.图像分割及影像组学特征提取。由 2 位经验丰富的核医学医师利用 LIFEEx version 6.20(<https://www.lifexsoft.org/>)软件在图像横断面上逐层勾画病灶感兴趣区(region of interest, ROI),使 ROI 覆盖整个肿瘤区域,以最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{\max})的 40% 作为优化阈值。所有患者在 PET 和 CT 图像上的空间重采样间隔 x 、 y 和 z 均设置为 2 mm,进行图像归一化。由于 PET 和 CT 图像匹配良好,每勾画 1 例患者病灶,可从该 ROI 中提取 CT 和 PET 图像的影像组学特征。若呼吸运动导致 2 种图像不匹配,可手动调整。

4.特征筛选与模型构建。在训练组中,通过最小绝对收缩与选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)算法结合 Cox 比例风险回归模型从获得的影像组学特征中筛选出二项式偏差最小的特征集合,按各自系数权重进行线性拟合,计算每例患者影像组学得分(radiomics score, Rad-score)用于构建影像组学模型;同法选出最佳临床变量构建临床模型;另外,将影像组学模型与最佳临床变量相结合,得到复杂模型。在验证组中,对各训练模型进行验证,初步判定模型性能。采用一致性指数(concordance index, C-index)评估 3 种模型的准确性及预测效能,基于最佳预测模型建立列线图,绘制校准曲线,评估其精度与可重复性。

5. 患者随访。结合患者门诊复查资料或进行电话随访,随访时间自患者第 1 次由手术或穿刺病理确诊为 NSCLC 起,至 2020 年 11 月 30 日(最后 1 次随访日期)止。无进展生存 (progression-free survival, PFS) 定义为患者第 1 次由手术或穿刺病理确诊为 NSCLC 至出现肿瘤进展、死亡或随访截止日期的时间;总生存 (overall survival, OS) 定义为患者第 1 次由手术或穿刺病理确诊为 NSCLC 至死亡或随访截止日期的时间。其中 OS 为本研究的主要研究终点, PFS 为次要研究终点。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS 26.0 和 R 3.6.3 软件包分析数据。对定量资料行正态分布 K-S 检验和方差齐性检验,服从近似正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,否则以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用 Mann-Whitney *U* 检验对比 2 组间的差异;采用 Wilcoxon 符号秩和检验比较同一预测模型中不同风险得分的预后结局的分布差异;采用 χ^2 检验比较定性资料的组间差异。将连续变量转化为二分类变量进一步行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 曲线行生存分析, log-rank 检验行单因素生存分析,利用 Cox 比例风险回归模型对有意义的影响因素行多因素预后分析,并估计风险比 (hazard ratio, HR) 及其 95% CI。采用 Mann-Whitney *U* 检验从训练组中初步筛选与结局相关的影像组学特征,通过 LASSO 算法结合 Cox 回归进行参数筛选和降维,并建立能较直观反映各项参数权重及其与生存结局之间关系的公式。计算模型的 C-index,绘制列线图 and 校准曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访结果。300 例患者中,54.7% (164/300) 疾病进展,36.7% (110/300) 死亡。训练组 210 例患者中,51.4% (108/210) 疾病进展,35.7% (75/210) 死亡,中位 OS 和 PFS 分别为 31 和 27 个月。验证组 90 例患者中,61.1% (55/90) 疾病进展,38.9% (35/90) 死亡,中位 OS 和 PFS 分别为 31.5 和 21.5 个月。

2. 训练组与验证组临床资料的比较。根据 2019.V2 版 NSCLC 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南,肿瘤最大径 > 4 cm 是患者的高危因素,分别将训练组和验证组患者以肿瘤最大径 4 cm 为界、年龄以训练组中位数 63 岁为界进行划分。训练组与验证组患者临床特征如性别 (男/女;132/78 例与 57/33 例)、年龄 (≤ 63 岁/ > 63 岁;106/104 例与 47/43 例)、吸烟史 (无/有;

107/103 例与 43/47 例)、TNM 分期 (I/II/III/IV 期;79/25/50/56 例与 31/11/26/22 例)、肿瘤最大径 (≤ 4 cm/ > 4 cm;158/52 例与 63/27 例)、淋巴结转移 (无/有;112/98 例与 44/46 例)、远处转移 (无/有;154/56 例与 68/22 例)、病理分型 (腺癌/鳞状细胞癌/腺鳞癌/大细胞癌;157/42/9/2 例与 65/21/3/1 例) 和治疗方式 (手术综合治疗/非手术综合治疗;120/90 例与 51/39 例) 及随访时间 [37.0 (32.0, 47.3) 与 38.5 (30.0, 44.3) 个月] 的差异均无统计学意义 (χ^2 值:0.006~2.962, $Z = -0.930$, 均 $P > 0.05$)。

3. 预后影响因素的 Cox 分析。以 OS 为研究终点, Kaplan-Meier 单因素分析显示,性别、吸烟史、TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移、病理分型、治疗方式是患者 OS 的影响因素 (均 $P < 0.05$); Cox 多因素分析显示,性别 (HR = 0.432, 95% CI: 0.234~0.800)、TNM 分期 (HR 值:2.689 和 3.664, 95% CI:1.325~5.456 和 1.789~7.504) 和治疗方式 (HR = 4.388, 95% CI:2.516~7.652) 是影响 OS 的独立预后因素 (均 $P < 0.05$)。以 PFS 为研究终点, Kaplan-Meier 单因素分析显示,性别、吸烟史、TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移、病理分型、治疗方式是患者 PFS 的影响因素 (均 $P < 0.05$); Cox 多因素分析显示,吸烟史 (HR = 2.077, 95% CI: 1.513~2.851)、TNM 分期 (II~IV 期;HR 值:2.339、4.378、5.298, 95% CI:1.204~4.545、2.522~7.602、2.944~9.535) 和治疗方式 (HR = 2.532, 95% CI: 1.651~3.884) 是影响 PFS 的独立预后因素 (均 $P < 0.05$)。

4. 影像组学特征的筛选与模型构建。通过 LIFEx 6.20 软件从每例患者图像中提取 96 个影像组学特征,包括 49 个 PET 特征和 47 个 CT 特征。提取的特征分为 3 种类型:一阶统计特征、形状特征和纹理特征。一阶统计特征共 22 个 (12 个 PET 和 10 个 CT 特征),形状特征共 10 个,纹理特征共 64 个 [包括灰度共生矩阵 (gray level co-occurrence matrix, GLCM) 的 14 个特征、灰度游程长度矩阵 (gray level run length matrix, GLRLM) 的 22 个特征、灰度区域长度矩阵 (gray level zone length matrix, GLZLM) 的 22 个特征、相邻灰度差异矩阵 (neighborhood grey level different matrix, NGLDM) 的 6 个特征]。

经计算,共筛选出与 OS 相关的特征 10 个、与 PFS 相关的特征 6 个。与 OS 相关的 10 个最佳影像组学特征分别为直方图_偏度 (PET)、形状_球形度 (PET)、GLCM_同质性 (PET)、GLRLM_短行程因子 (PET)、GLRLM_短行程低灰度级因子 (PET)、GLZLM_

区域百分比 (PET)、直方图_熵_log10(CT)、直方图_熵_log2(CT)、GLRLM_短行程低灰度级因子(CT)和 GLZLM_长区域低灰度级因子(CT)。与 PFS 相关的 6 个最佳影像组学特征分别是直方图_熵_log10(PET)、直方图_能量(PET)、形状_球形度(PET)、直方图_熵_log10(CT)、直方图_熵_log2(CT)和形状_球形度(CT)。利用公式 1 和 2 计算每例患者 Rad-score,即预测 NSCLC 患者预后的影像组学模型:

$$\text{Rad-score(OS)} = -0.037 \times \text{直方图_偏度} - 5.207 \times \text{形状_球形度} - 1.791 \times \text{GLCM_同质性} + 0.991 \times \text{GLRLM_短行程因子} - 1.027 \times \text{GLRLM_短行程低灰度级因子} + 0.073 \times \text{GLZLM_区域百分比} - 0.008 \times \text{直方图_熵_log10} - 0.082 \times \text{直方图_熵_log2} + 6.468 \times \text{GLRLM_短行程低灰度级因子} + 0.192 \times \text{GLZLM_长区域低灰度级因子}$$

..... 公式 1

$$\text{Rad-score(PFS)} = 0.108 \times \text{直方图_熵_log10} - 3.268 \times \text{直方图_能量} - 2.683 \times \text{形状_球形度} - 0.832 \times \text{直方图_熵_log10} - 5.902 \times \text{EXP}(-8) \times \text{直方图_熵_log2} - 0.559 \times \text{形状_球形度}$$

..... 公式 2

影像组学模型在训练组和验证组中预测 NSCLC 患者 OS 与 PFS 的 C-index 结果见表 1。

5.预测 NSCLC 预后临床模型和复杂模型的构建。(1)临床预测模型。共纳入 9 种(性别、年龄、吸烟史、TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移、远处转移、病理分型和治疗方式)可能与 NSCLC 预后相关的临床特征,最终筛选出 5 个(性别、吸烟史、TNM 分期、肿瘤最大径和治疗方式)与 OS 相关的特征、6 个(性别、吸烟史、TNM 分期、肿瘤最大径、淋巴结转移和治疗方式)与 PFS 相关的特征。利用公式 3 和 4 计算每例患者临床特征得分 (clinical score, 简写作 CS1),即预测 NSCLC 患者预后的临床模型:

$$\text{CS1(OS)} = -0.952 \times \text{性别} + 0.566 \times \text{吸烟史} + 0.407 \times \text{TNM 分期} + 0.239 \times \text{肿瘤最大径} + 1.175 \times \text{治疗方式}$$

..... 公式 3

$$\text{CS1(PFS)} = -0.388 \times \text{性别} + 0.486 \times \text{吸烟史} + 0.393 \times \text{TNM 分期} + 0.260 \times \text{肿瘤最大径} + 0.318 \times \text{淋巴结转移} + 0.805 \times \text{治疗方式}$$

..... 公式 4

临床模型在训练组和验证组中预测 NSCLC 患者 OS 与 PFS 的 C-index 结果见表 1。

(2)复杂预测模型证。将 Rad-score 与 LASSO 筛选得到的临床因素结合,利用公式 5 和 6 计算每

例患者综合得分 (complex score, 简写作 CS2),即预测 NSCLC 患者预后的复杂模型:

$$\text{CS2(OS)} = -0.952 \times \text{性别} + 0.703 \times \text{吸烟史} + 0.412 \times \text{TNM 分期} + 0.054 \times \text{肿瘤最大径} + 1.203 \times \text{治疗方式} + 0.609 \times \text{Rad-score(OS)}$$

..... 公式 5

$$\text{CS2(PFS)} = -0.387 \times \text{性别} + 0.554 \times \text{吸烟史} + 0.378 \times \text{TNM 分期} + 0.066 \times \text{肿瘤最大径} + 0.387 \times \text{淋巴结转移} + 0.816 \times \text{治疗方式} + 0.526 \times \text{Rad-score(PFS)}$$

..... 公式 6

复杂模型在训练组和验证组中预测 NSCLC 患者 OS 与 PFS 的 C-index 结果见表 1。

6.基于最优预测模型列线图的开发与验证。分别选取训练组患者 Rad-score、CS1 和 CS2 中位数作为得分阈值,将患者分为 2 组,≤中位数者划为低风险组,>中位数者划为高风险组。将 3 组风险等级作为自变量,结局和生存时间作为因变量,依次纳入 Kaplan-Meier 曲线进行单因素生存分析,log-rank 检验结果示 Rad-score、CS1 和 CS2 均是 NSCLC 患者 OS(χ^2 值: 35.754, 75.815, 77.942)及 PFS(χ^2 值: 38.730, 76.367, 92.844)的影响因素(均 $P < 0.05$); Cox 多因素分析示, Rad-score 和 CS2 是影响 OS(HR 值: 1.804, 9.996, 95% CI : 1.023 ~ 3.184, 4.582 ~ 21.808, 均 $P < 0.05$)和 PFS(HR 值: 1.771, 5.627, 95% CI : 1.138 ~ 2.756, 3.429 ~ 9.234, 均 $P < 0.05$)的独立预后因素,但 CS1 不是影响 OS($P = 0.339$)和 PFS($P = 0.112$)的独立预后因素,即影像组学模型和复杂模型对 NSCLC 患者预后具有良好的预测效能。根据风险等级与预后结局的关系绘制的箱式图显示,影像组学模型与复杂模型中不同风险得分的预后结局分布有所不同(OS: Z 值: -5.259 和 -7.554; PFS: Z 值: -5.515 和 -7.239, 均 $P < 0.05$)。综合 C-index 结果,复杂模型在 NSCLC 患者预后中的预测准确性及效能较高。基于其构建 NSCLC 患者的 OS 及 PFS 的预测列线图见图 1, 2。

本研究中,基于患者 3 年生存率预测结果绘制的列线图校准曲线表明,训练组与验证组 1、2、3 年生存率校准曲线吻合度良好,提示列线图对 NSCLC 患者预后较好的预测效果。列线图预测患者 OS

表 1 非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者预后预测模型的一致性指数 (C-index) 及其 95% CI

模型	预测 OS		预测 PFS	
	训练组 (210 例)	验证组 (90 例)	训练组 (210 例)	验证组 (90 例)
影像组学模型	0.762 (0.737~0.788)	0.762 (0.719~0.804)	0.724 (0.700~0.749)	0.689 (0.655~0.723)
临床模型	0.834 (0.814~0.854)	0.770 (0.729~0.810)	0.780 (0.760~0.801)	0.777 (0.747~0.807)
复杂模型	0.842 (0.822~0.861)	0.778 (0.738~0.818)	0.787 (0.767~0.806)	0.775 (0.745~0.805)

注: OS 为总生存, PFS 为无进展生存

的 C-index 在训练组中为 0.855, 在验证组中为 0.776, 预测 PFS 的 C-index 在训练组中为 0.797, 在验证组中为 0.789, 同样提示其预测效能较高。

讨 论

目前, 肺癌仍是全球癌症相关死亡的主要原因^[2]。NSCLC 患者的生存个体差异大, 生存预后受多种因素影响。有研究者发现, 性别、年龄、病理分型、淋巴结状态和 TNM 分期与 NSCLC 患者预后相关^[7]。Chansky 等^[8]评估了经手术治疗的 NSCLC 患者, 发现病理 TNM 分期、年龄和性别均是 NSCLC 的独立预后因素。Choe 等^[9]进行的基于无病生存期与 OS 的 Cox 多因素分析显示, 分期和病理类型是预测疾病复发的独立因素, 分期和年龄是预测死亡的独立因素。本研究针对临床病理特征进行 Cox 多因素分析, 结果显示性别、TNM 分期和治疗方式是影响 OS 的独立预后因素, 吸烟史、TNM 分期和治疗方式是影响 PFS 的独立预后因素, 与多数研究结果相差不大。

影像组学可从常规影像检查的患者图像中获取信息, 已用于多种癌症的诊断、反应评估和生存预测^[10]。现阶段, PET/CT 影像组学常用特征主要分为 4 类: (1) 基于标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 直方图信息的一阶统计特征: 最大值、

最小值、均值、标准差、偏度、峰度和熵等; (2) 基于形状的特征: 球形度、容量、肿瘤代谢体积、病灶糖酵解总量等; (3) 基于纹理结构的特征: GLCM、GLRLM、GLZLM 和 NGLDM 等; (4) 基于小波变换的特征^[11-12]。笔者参考现有的研究模式, 使用特征选择算法筛选与患者预后相关的特征, 综合了影像组学特征和临床预后因素, 构建了基于¹⁸F-FDG PET/CT 预测 NSCLC 预后效能的最优模型。

目前, 国内外关于影像组学预测 NSCLC 预后的研究较少。有报道称影像组学特征是 NSCLC 的独立预后因素, 且与多种临床终点相关^[9,13]。Huang 等^[14]探讨早期 NSCLC 患者影像组学特征与无病生存期间的关联探索发现, 影像组学特征是独立于临床病理危险因素的 NSCLC 预后标志物, 将两者结合可提高预测准确性。其他研究同样表明, 影像组学特征与 NSCLC 患者的生存时间相关, 相较于单独应用临床因素, 最佳影像组学特征与临床预测因素相结合构建的列线图能进一步改善预测 NSCLC 患者预后的准确性^[15-17]。本研究 Cox 多因素分析结果证实, NSCLC 患者 Rad-score 是独立于 TNM 分期与传统临床危险因素的预后指标, 结合 Rad-score 和临床因素的复杂模型能更准确地预测 NSCLC 患者的生存预后。此外, Yang 等^[16]研究进一步表明, GLRLM 及小波特征与 NSCLC 的生存期有关; Arshad 等^[18]

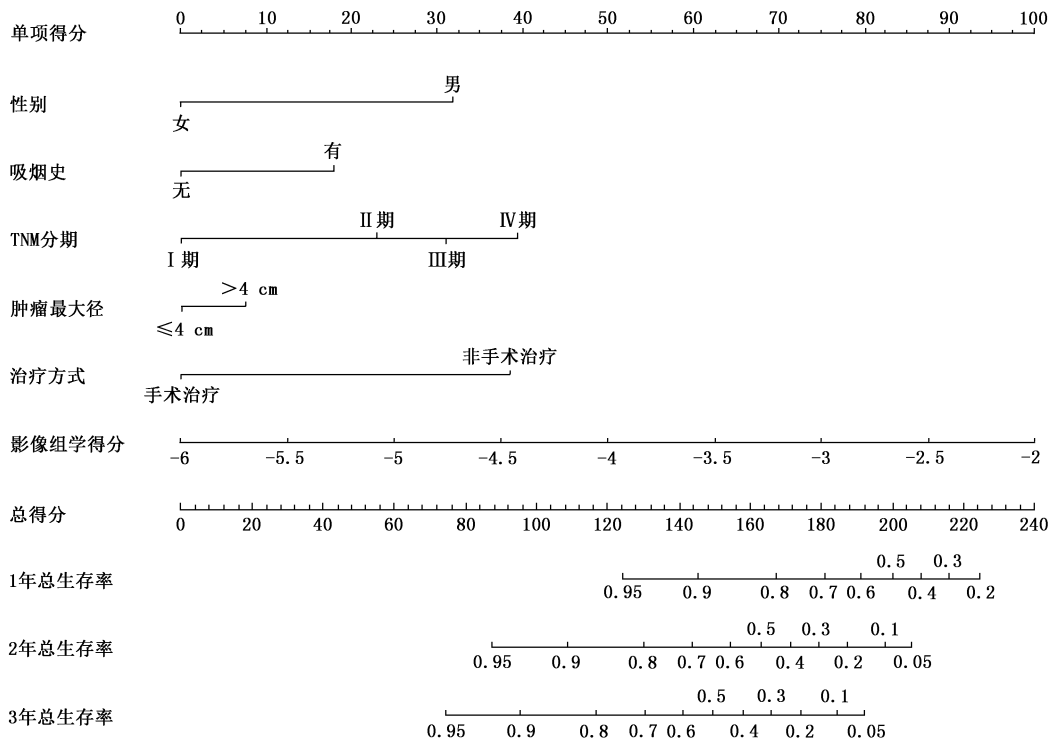


图 1 预测非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者总生存 (OS) 的列线图

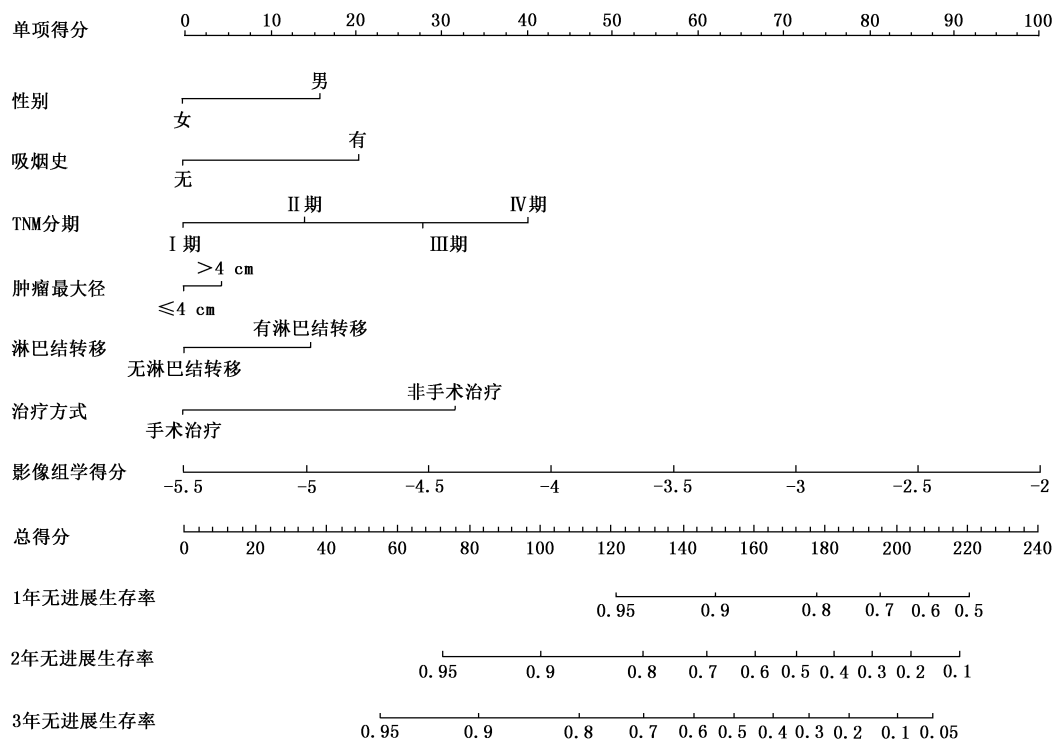


图2 预测非小细胞肺癌(NSCLC)患者无进展生存(PFS)的列线图

报道,基于PET/CT的灰度区域大小矩阵和NGLDM与放疗后NSCLC的OS有关,而临床常用PET/CT参数 SUV_{max} 、平均SUV(mean SUV, SUV_{mean})和SUV峰值(peak of SUV, SUV_{peak})等则无法预测生存期,本研究也得出同样结论,针对此问题还需进一步的探讨。

有研究报道,影像组学模型预测NSCLC预后的C-index通常为0.60~0.67,结合临床等特征后可提高至0.72以上^[13]。在本研究训练组中,影像组学模型预测OS和PFS的C-index分别为0.762、0.724,加入分期和治疗方式等临床特征后的复杂模型预测OS和PFS的C-index提高至0.842、0.787,提示复杂模型是预测NSCLC生存预后的最佳模型。

目前,影像组学的研究还处于起步阶段,且大多以回顾性小样本研究为主,尚存在诸多问题。文献报道,仅因为部分体积效应、ROI大小和形状就可导致SUV变化率达50%,因此用SUV阈值勾画的肿瘤体积造成的差异可能会干扰影像组学特征的提取^[19]。有研究者发现,不同SUV阈值对影像组学特征提取的影响存在较大差异,特征稳定性与SUV的选取具有相关性^[20]。另有学者得出,以40% SUV_{max} 为阈值勾画头颈部肿瘤病灶提取特征,其一致性较以50%~60% SUV_{max} 为阈值时差^[21]。笔者认为,当提取肿瘤原发灶ROI的影像组学特征时,勾画体积偏大或偏小都有可能改变提取的参数值,

若肿瘤周边存在炎症反应FDG的摄取,部分不具有肿瘤特异性的炎症反应参数也会受到影响,造成预测结果的误差。因此,还需要大数据多中心的前瞻性研究,以得到准确性和可重复性高的影像组学特征。

综上,本研究通过影像组学方法,筛选出对NSCLC患者预后具有预测意义的特征参数,构建并验证了预测模型。本研究发现,影像组学与临床因素结合的复杂模型对OS和PFS预测效果较好,基于其开发的列线图预测患者OS和PFS有很好的预测效果,能提高传统临床参数对NSCLC预后的评估效能,辅助NSCLC患者的预后判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385. DOI:10.3322/caac.21565.
- [3] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(1): 39-51. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- [4] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: ex-

- tracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4): 441-446. DOI:10.1016/j.ejca.2011.11.036.
- [5] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9): 1234-1248. DOI:10.1016/j.mri.2012.06.010.
- [6] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577. DOI:10.1148/radiol.2015151169.
- [7] Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(8): 861-869. DOI:10.1200/JCO.2014.56.6661.
- [8] Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2009, 4(7): 792-801. DOI:10.1097/JTO.0b013e3181a7716e.
- [9] Choe J, Lee SM, Do KH, et al. Outcome prediction in resectable lung adenocarcinoma patients: value of CT radiomics[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(9): 4952-4963. DOI:10.1007/s00330-020-06872-z.
- [10] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(12): 749-762. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.141.
- [11] Hu Y, Zhao X, Zhang J, et al. Value of ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features to distinguish solitary lung adenocarcinoma from tuberculosis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 231-240. DOI:10.1007/s00259-020-04924-6.
- [12] Zhang J, Zhao X, Zhao Y, et al. Value of pre-therapy ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics in predicting EGFR mutation status in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1137-1146. DOI:10.1007/s00259-019-04592-1.
- [13] Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer[J]. *Elife*, 2017, 6: e23421. DOI:10.7554/eLife.23421.
- [14] Huang Y, Liu Z, 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. DOI:10.1148/radiol.2016152234.
- [15] Wang L, Dong T, Xin B, et al. Integrative nomogram of CT imaging, clinical, and hematological features for survival prediction of patients with locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 2958-2967. DOI:10.1007/s00330-018-5949-2.
- [16] Yang L, Yang J, Zhou X, 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. DOI:10.1007/s00330-018-5770-y.
- [17] Fried DV, Mawlawi O, Zhang L, et al. Stage III non-small cell lung cancer: prognostic value of FDG PET quantitative imaging features combined with clinical prognostic factors[J]. *Radiology*, 2016, 278(1): 214-222. DOI:10.1148/radiol.2015142920.
- [18] Arshad MA, Thornton A, Lu H, et al. Discovery of pre-therapy 2-deoxy-2-¹⁸F-fluoro-D-glucose positron emission tomography-based radiomics classifiers of survival outcome in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 455-466. DOI:10.1007/s00259-018-4139-4.
- [19] Pavic M, Bogowicz M, Würms X, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(8): 1070-1074. DOI:10.1080/0284186X.2018.1445283.
- [20] 刘陈路, 马长升, 陈进琥, 等. PET-CT SUV 阈值对非小细胞肺癌靶区勾画体积及对影像组学指标的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(22): 1815-1820. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2020.22.07.
- Liu CL, Ma CS, Chen JH, et al. Study on the impact of PET-CT SUV threshold on the target volume and radiomic feature extraction of lung cancer[J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2020, 27(22): 1815-1820. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2020.22.07.
- [21] Belli ML, Mori M, Broggi S, et al. Quantifying the robustness of [¹⁸F]FDG-PET/CT radiomic features with respect to tumor delineation in head and neck and pancreatic cancer patients[J]. *Phys Med*, 2018, 49: 105-111. DOI:10.1016/j.ejmp.2018.05.013.

(收稿日期:2021-03-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊有关文章涉及课题基金项目的标注要求

论文所涉及的课题如取得国家或部、省级以上基金或属攻关项目,应列出(双语著录)。中英文基金项目分别置于中文关键词、英文 Key words 下方,如“基金项目:国家自然科学基金(39570835)”、“Fund program: National Natural Science Foundation of China (39570835)”,并附基金证书复印件。

本刊编辑部