

基于¹⁸F-FDG PET/CT影像组学的非小细胞肺癌病理亚型分类

戴倩¹, 王梦¹, 黄钢²

1. 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093; 2. 上海健康医学院上海分子影像学重点实验室, 上海 201318

【摘要】目的:旨在建立一种基于¹⁸F-FDG PET/CT的临床—影像组学相结合的综合模型用于区分非小细胞肺癌中的腺癌和鳞癌。**方法:**回顾性收集上海交通大学附属胸科医院120例经病理学验证为腺癌(65例)和鳞癌(55例)的患者,从预处理的CT图像和PET图像中分别提取1218、108个影像组学特征,并纳入10个临床特征因素;卡方检验和Wilcoxon检验用于对临床特征进行筛选,并使用Relief算法和最小绝对收缩和选择算子(LASSO)对影像组学特征进行筛选;通过6种机器学习分类器分别建立临床、影像组学、综合模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)来评价模型分类能力。**结果:**综合模型在训练集和测试集中均表现出最高的AUC值和准确率,其中随机森林(RF)和Bagging分类器表现出的分类效果最佳。经五折交叉验证后,训练集中RF和Bagging的AUC值和准确率分别为0.92±0.03、0.86±0.06和0.92±0.02、0.83±0.02;测试集中RF和Bagging的AUC值和准确率分别为0.92、0.81和0.91、0.86。**结论:**结合¹⁸F-FDG PET/CT临床特征和影像组学特征的分类预测模型可以很好地区分腺癌、鳞癌。

【关键词】影像组学;非小细胞肺癌;¹⁸F-FDG PET/CT;病理亚型;机器学习

【中图分类号】R318;R734.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)04-0416-07

Classification of pathological subtypes of non-small-cell lung cancer based on ¹⁸F-FDG PET/CT radiomics

DAI Qian¹, WANG Meng¹, HUANG Gang²

1. School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Molecular Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: Objective To establish a comprehensive clinical-radiomics model based on ¹⁸F-FDG PET/CT for differentiating adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in non-small-cell lung cancer. **Methods** A total of 120 cases of pathologically verified adenocarcinoma ($n=65$) and squamous cell carcinoma ($n=55$) from Shanghai Chest Hospital were collected retrospectively. In addition to 1 218 and 108 radiomics signatures extracted from the preprocessed CT images and PET images, 10 clinical features were included. Chi-square test and Wilcoxon test were used to screen clinical features, and radiomic signatures were screened using Relief algorithm and least absolute shrinkage and selection operator. Six machine learning classifiers were used to build clinical, radiomics, and comprehensive models. The classification ability of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve and area under curve (AUC). **Results** The comprehensive model exhibited the highest AUC and accuracy in both training and test sets, with random forest (RF) and Bagging classifiers showing the best classification results. After 5-fold cross-validation, the AUC and accuracy of RF in the training set were 0.92±0.03, 0.86±0.06, while those of Bagging were 0.92±0.02, 0.83±0.02. In the test set, RF and Bagging also had the optimal classification performances (RF: AUC=0.92, accuracy=0.81; Bagging: AUC=0.91, accuracy=0.86). **Conclusion** The classification prediction model combining ¹⁸F-FDG PET/CT clinical features and radiomics signatures can be well used to distinguish adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.

Keywords: radiomics; non-small-cell lung cancer; ¹⁸F-FDG PET/CT; pathological subtype; machine learning

【收稿日期】2022-11-08

【基金项目】国家自然科学基金(82127807);上海市分子影像学重点实验室建设项目(18DZ2260400)

【作者简介】戴倩, 硕士, 研究方向:医学图像处理, E-mail: 763336113@qq.com

【通信作者】黄钢, 博士, 研究方向:核医学分子影像, E-mail: huang-gang@sumhs.cn

前言

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,2020年全球最新癌症调查数据显示,肿瘤死亡率与以往相比,肺癌依旧处在第1位^[1]。在肺癌中非小细胞肺癌约占85%^[2],最常见的非小细胞肺癌病理亚型包括鳞

状细胞癌、腺癌。研究表明,腺癌和鳞癌在肿瘤发生和发展过程中的遗传和表观遗传学特征存在显著差异^[3]。因此,如果能够正确识别非小细胞肺癌病理亚型,就可以进行精确的治疗和预后预测。临床上认为使用活检和手术切除术是确定肺癌病理学亚型的金标准,但是该方法是具有侵袭性的,需要随机抽取肿瘤碎片来确定亚型,这在一定程度上对病人的身体会产生伤害^[4]。影像组学是由Lambin等^[5]在2012年正式提出的,这种非入侵的方式不仅可以减少活检和手术切除带来的疼痛,也在一定程度上提高医生的工作效率,为患者提供更健康和安全的途径^[6]。

目前,用于预测非小细胞肺癌病理亚型的研究大多数基于CT图像,而使用PET/CT图像对于亚型预测的研究较少^[7-8]。PET/CT已经成为肺癌评估的主要影像学方法,它可用于检测和定位原发肿瘤、确定疾病分期或评估治疗效果^[9]。因此,本研究旨在探究¹⁸F-FDG PET/CT在鉴别非小细胞肺癌病理亚型的价值,并提高预测模型的分类能力,为临床诊断、预后评估等决策提供更好的帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性研究2016年8月至2017年12月在上海交通大学附属胸科医院接受治疗前行¹⁸F-FDG PET/CT检查的非小细胞肺癌患者,所有患者均经过病理检查证实。共纳入非小细胞肺癌患者120例,其中腺癌患者65例,鳞癌患者55例。按照7:3比例将纳入人群分为训练集($n=84$)和测试集($n=36$)。纳入标准:(1)病理证实为腺癌或鳞癌;(2)术前30 d内行常规标准全身PET/CT。排除标准:(1)PET/CT检查前行抗肿瘤治疗;(2)既往其他恶性肿瘤史;(3)肿瘤尺寸太小,无法进行准确勾画。

1.2 ¹⁸F-FDG PET/CT扫描过程

所有患者均在西门子PET/CT(Biograph mCT-S)设备上检查,扫描条件和参数设置一致。显像剂¹⁸F-FDG由上海原子科欣医药有限公司提供,pH值约为7.0,放射化学纯度大于95%。检查前空腹6 h以上。对于血糖高的患者,注射胰岛素使其血糖小于7.8 mmol/L,根据患者体质量静脉注射¹⁸F-FDG,以0.10~0.15 mCi/kg为标准,安静休息45~60 min后行全身PET/CT扫描,范围从头顶到股骨上端1/3处,扫描5~6个床位,大约2 min/床位。CT扫描参数:管电压120 kV,管电流根据CARE剂量情况调整,层厚5.0 mm。用CT扫描数据对PET图像进行衰减校正,PET和CT常规扫描后,另外加层厚1.0 mm薄层高分辨率CT(HRCT)扫描肺,扫描时保持屏气。CT图像重建使用常规算法,PET图像重

建使用有序子集最大期望值迭代法重建,将得到的图像进行多平面重建,最后将PET和CT图像融合后传至后处理工作站。

1.3 感兴趣区域(ROI)勾画

将所有患者5 mm的PET和1 mm HRCT图像从PACS工作站以DICOM格式导入ITK-SNAP软件(Version 3.8.0-beta, www.itksnap.org),分别勾画原发病灶的横断面、矢状面、冠状面,最终完成三维勾画。ROI由两名15年以上工作经验的核医学科医生完成,且均不知道患者的临床、放射学和病理学信息结果。对于CT图像的勾画,观察病灶的窗宽和窗位分别为1 600、-600 HU,然后使用半自动方法勾画出原发病灶的轮廓,再手动进行调整。对于PET图像的勾画,参照CT图像的勾画,SUV阈值被设置为40%来定义目标的轮廓边缘。

1.4 特征提取

本研究使用两种方法分别提取PET图像和CT图像的影像组学特征。(1)对于PET图像特征的提取:首先对ROI中包含的SUV值进行相对重采样得到64个不同的值,目的是降低噪声并且使图像归一化。然后使用Matlab(版本2016a, MathWorks, Natick, MA, USA)的CGITA(Chang-Gung Image Texture Analysis)软件对PET图像自动计算并提取影像组学特征^[10],最终提取PET图像影像组学特征108个。(2)对于CT图像特征的提取:应用LoG(高斯滤波器的拉普拉斯算子)和小波滤波器对原始图像进行预处理,然后对原始图像和预处理的图像进行影像组学特征提取,提取的特征分为以下几类:一阶统计量、形状特征、灰度共生矩阵、灰度游程矩阵、灰度大小区域矩阵、灰度依赖矩阵、领域灰度差矩阵。以上所有步骤均使用PyRadiomics工具进行^[11],最终提取CT图像影像组学1218个。

1.5 特征选择和模型建立

使用训练集构建临床模型、影像组学模型和临床结合影像组学的综合模型。(1)临床模型:对分类变量(性别、肿瘤位置、糖尿病、吸烟史)进行卡方检验;对连续变量[年龄、术前癌胚抗原(Carcinoembryonic Antigen, CEA)水平、术前细胞角蛋白19片段(Cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)水平、术前鳞状上皮细胞癌抗原(Squamous Cell Carcinoma Antigen, SCCA)水平、术前神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)水平、术前糖类抗原125(Carbohydrate Antigen 125, CA125)水平]进行Wilcoxon检验。挑选出 $P<0.05$ 的变量作为最终的临床特征。(2)影像组学模型:通过Relief算法和LASSO算法进行特征选择(包括108个PET特征、

1218个CT特征),达到消除冗余信息、避免多重共线性、简化模型的目的。首先,利用Relief算法,选择权重值排前100的特征作为下一步使用LASSO算法的候选特征,LASSO算法最终挑选出来的特征用来构建模型。(3)综合模型:使用筛选出来的临床特征和影像组学特征作为综合模型的特征。采用决策树(Decision Tree, DT)、随机森林(Random Forest, RF)、自适应增强(Adaptive Boosting, AdaBoost)、引导聚集(Bootstrap aggregating, Bagging)、极度梯度提升(eXtreme Gradient Boosting, XGBoost)、梯度提升树(Gradient Boosting Decision Tree, GBDT)6种分类器,使用五折交叉验证的方法进行模型训练,并在测试集上使用同样的6种分类器对3种模型进行分类效能的评估。

1.6 统计学方法

本研究采用SPSS 26.0 (IBM Corporation, NY, USA)统计学软件进行统计学分析。符合正态性分

布的计量资料用均数±标准差表示,采用 t 检验方法;不符合正态分布的计量资料采用 $M(Q1, Q3)$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验方法。采用卡方检验和Wilcoxon检验比较训练集中两组患者间年龄、性别、肿瘤位置、糖尿病史、吸烟史、CEA、CYFRA21-1、SCCA、NSE和CA125的差异是否显著,筛选出作为临床模型的独立因子。并通过ROC曲线分析计算模型判别非小细胞肺癌病理亚型的AUC值、精确率、召回率、F1值、准确率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基本资料比较

入组患者训练集和测试集的临床资料比较如表1所示。在训练集和测试集中,患者的年龄、性别、肿瘤位置、糖尿病史、吸烟史、CEA、CYFRA21-1、SCCA、NSE和CA125的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 入组患者训练集和测试集的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between training set and test set of enrolled patients

临床特征	训练集 ($n=84$)	测试集 ($n=36$)	$t, Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	63.9±8.22	63.6±8.56	0.177	0.860
性别			0.066	0.797
女	26(31.0)	12(33.3)		
男	58(69.0)	24(66.7)		
肿瘤位置			0.230	0.632
右边	46(54.8)	18(50.0)		
左边	38(45.2)	18(50.0)		
糖尿病史			0.280	0.597
有	7(8.3)	2(5.6)		
无	77(91.7)	34(94.4)		
吸烟史			0.163	0.686
有	50(59.5)	20(55.6)		
无	34(40.5)	16(44.4)		
CEA/ng·mL ⁻¹	7.05(0.35, 65.24)	6.35(0.63, 35.43)	-0.349	0.727
CYFRA21-1/ng·mL ⁻¹	4.93(0.38, 29.12)	4.10(1.15, 13.32)	-1.165	0.244
SCCA/ μ g·L ⁻¹	2.06(0.30, 28.20)	1.44(0.30, 10.50)	-1.448	0.147
NSE/ μ g·L ⁻¹	18.51(5.49, 40.44)	19.04(9.55, 36.16)	-0.518	0.604
CA125/U·mL ⁻¹	20.78(6.10, 141.12)	18.48(5.58, 69.62)	-0.200	0.841

2.2 特征筛选和模型建立

根据临床模型和影像组学模型分别进行特征筛选。

(1)临床特征:本研究一共收集了10个临床特征。通过对训练集临床特征经过卡方检验(分类变量)和Wilcoxon检验(连续变量)分析,发现性别、吸烟史、CEA、

CYFRA21-1、SCCA对区分腺癌和鳞癌具有统计学意义($P<0.05$),如表2所示。(2)影像组学特征:首先利用Relief算法,从1326个影像组学特征中提取100个特征,然后利用LASSO算法进行进一步的特征提取。在LASSO算法筛选特征中,当 λ 等于0.087时表现出最佳的性能,

基于此挑选出6个影像组学特征:4个PET影像组学特征(PET_SUVmean_prod_asphericity、PET_Surface mean SUV 1、PET_Mean SUV、PET_Surface total SUV 3)和两个CT影像组学特征(CT_log-sigma-3-0-mm-3D_glem_Imc1、UniformityCT_original_glszm_SizeZoneNonNormalized)。(3)综合特征:使用挑选出的5个临床特征和6个影像组学特征作为综合模型的特征。

2.3 模型的性能比较

使用6种分类器分别在训练集和测试集中对3种模型进行比较评估,发现无论在训练集中还是测试集中,综合模型都表现出比影像组学模型和临床模型更好的性能(更高的AUC值和准确率)。将筛选出来的特征输入6种分类器中,并使用五折交叉验证的方法进行模型的训练和评估,6种分类器的平均性能指标见表3。从表3可以看出在训练集中,6种分类器中综合模型的AUC值和准确率都是最高的。其中RF和Bagging的分类性能最好(RF:AUC=0.92±0.03、准确率=0.86±0.06;Bagging:AUC=0.92±0.02、准确率=0.83±0.02);AdaBoost、GBDT、XGBoost次之,AUC

表2 10个临床特征的差异性分析
Table 2 Difference analysis on 10 clinical features

临床特征	P值
年龄	0.358
性别	0.001
肿瘤位置	0.551
糖尿病史	0.553
吸烟史	<0.001
CEA	0.012
CYFRA21-1	<0.001
SCCA	<0.001
NSE	0.845
CA125	0.112

值分别为0.91±0.02、0.91±0.05、0.89±0.04;DT表现最差,AUC值为0.76±0.11。图1展示了综合模型中6种分类器在五折交叉验证下的ROC曲线。

表4和图2是测试集的结果,同样可以看出综合模型表现出比其他两个模型更好的分类性能,其中

表3 训练集模型比较
Table 3 Model comparison in the training set

模型	AUC值	精确率	召回率	F1值	准确率
DT					
临床模型	0.70±0.10	0.66±0.18	0.70±0.09	0.70±0.06	0.73±0.06
影像组学模型	0.73±0.06	0.71±0.10	0.74±0.16	0.69±0.14	0.70±0.10
综合模型	0.76±0.11	0.76±0.22	0.75±0.06	0.74±0.11	0.75±0.11
RF					
临床模型	0.86±0.07	0.79±0.18	0.76±0.09	0.75±0.09	0.77±0.07
影像组学模型	0.86±0.07	0.77±0.10	0.73±0.08	0.76±0.06	0.79±0.06
综合模型	0.92±0.03	0.87±0.14	0.82±0.05	0.84±0.07	0.86±0.06
AdaBoost					
临床模型	0.89±0.06	0.81±0.19	0.73±0.17	0.75±0.13	0.78±0.10
影像组学模型	0.84±0.05	0.73±0.09	0.70±0.08	0.71±0.06	0.74±0.06
综合模型	0.91±0.02	0.80±0.18	0.79±0.07	0.80±0.11	0.82±0.08
Bagging					
临床模型	0.89±0.05	0.81±0.18	0.79±0.12	0.78±0.10	0.81±0.07
影像组学模型	0.87±0.05	0.82±0.12	0.74±0.09	0.77±0.07	0.79±0.08
综合模型	0.92±0.02	0.86±0.09	0.78±0.05	0.81±0.02	0.83±0.02
XGBoost					
临床模型	0.85±0.07	0.80±0.19	0.75±0.12	0.76±0.13	0.79±0.11
影像组学模型	0.81±0.07	0.72±0.13	0.76±0.09	0.72±0.05	0.74±0.05
综合模型	0.89±0.04	0.78±0.20	0.80±0.03	0.78±0.10	0.79±0.09
GBDT					
临床模型	0.81±0.10	0.71±0.19	0.72±0.17	0.71±0.08	0.74±0.08
影像组学模型	0.83±0.04	0.74±0.10	0.71±0.13	0.70±0.14	0.74±0.10
综合模型	0.91±0.05	0.75±0.14	0.66±0.08	0.72±0.10	0.78±0.07

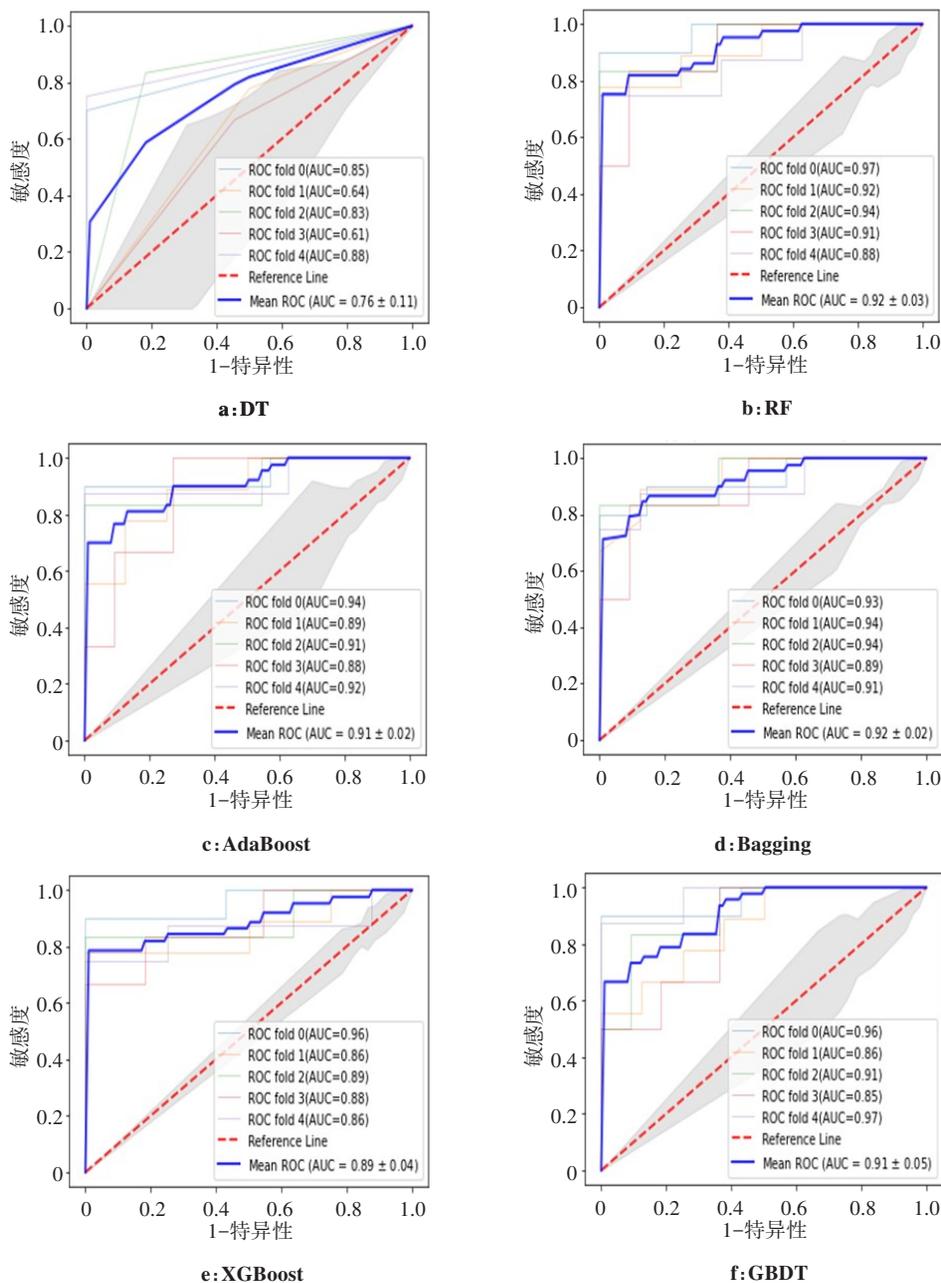


图1 6种分类器在五折交叉验证下的ROC曲线

Figure 1 ROC curves of 6 classifiers in 5-fold cross-validation

图中灰色区域为与平均ROC一个标准差的范围

RF和Bagging分类器和在训练集中一样,表现出最优的分类效果(RF:AUC=0.92、准确率=0.81;Bagging:AUC=0.91、准确率=0.86),图3展示了RF和Bagging在综合模型中分类结果的混淆矩阵;XGBoost和GBDT次之,AUC值均为0.86;DT和AdaBoost的效果最差,AUC值均为0.76。

3 讨论

本研究建立一种用于区分非小细胞肺癌中腺癌和鳞癌的综合模型,该模型结合了影像组学特征和临床特征。首先,对10个临床特征和¹⁸F-FDG PET/

CT中的108个PET图像特征和1218个CT图像特征进行特征筛选,分别筛选出5个临床特征和6个影像组学特征。应用上述的临床特征和影像组学特征构建临床模型、影像组学模型和临床结合影像组学特征的综合模型,对分类结果进行评估,结果表明,使用综合模型比单独使用影像组学模型和临床模型具有更高的分类能力,可以成为临床医生用于区分腺癌和鳞癌的“好帮手”。

对于临床特征,本研究发现性别、吸烟、CEA、CYFRA21-1、SCCA对于区分腺癌和鳞癌具有统计学差异。性别和吸烟史可以作为区别腺癌和鳞癌的临

表4 测试集模型比较
Table 4 Model comparison in the test set

模型	AUC 值	精确率	召回率	F1 值	准确率
DT					
临床模型	0.76	0.79	0.75	0.77	0.75
影像组学模型	0.71	0.71	0.85	0.77	0.72
综合模型	0.76	0.75	0.90	0.82	0.78
RF					
临床模型	0.79	0.78	0.70	0.74	0.72
影像组学模型	0.71	0.70	0.95	0.81	0.75
综合模型	0.92	0.78	0.90	0.84	0.81
AdaBoost					
临床模型	0.72	0.86	0.60	0.71	0.72
影像组学模型	0.60	0.65	0.65	0.65	0.61
综合模型	0.76	0.74	0.85	0.79	0.75
Bagging					
临床模型	0.87	0.75	1.00	0.82	0.78
影像组学模型	0.65	0.71	0.90	0.83	0.78
综合模型	0.91	0.86	0.90	0.88	0.86
XGBoost					
临床模型	0.85	0.68	0.85	0.76	0.69
影像组学模型	0.67	0.68	0.85	0.76	0.69
综合模型	0.86	0.82	0.90	0.86	0.83
GBDT					
临床模型	0.85	0.61	0.95	0.64	0.64
影像组学模型	0.60	0.68	0.75	0.67	0.64
综合模型	0.86	0.83	0.75	0.79	0.78

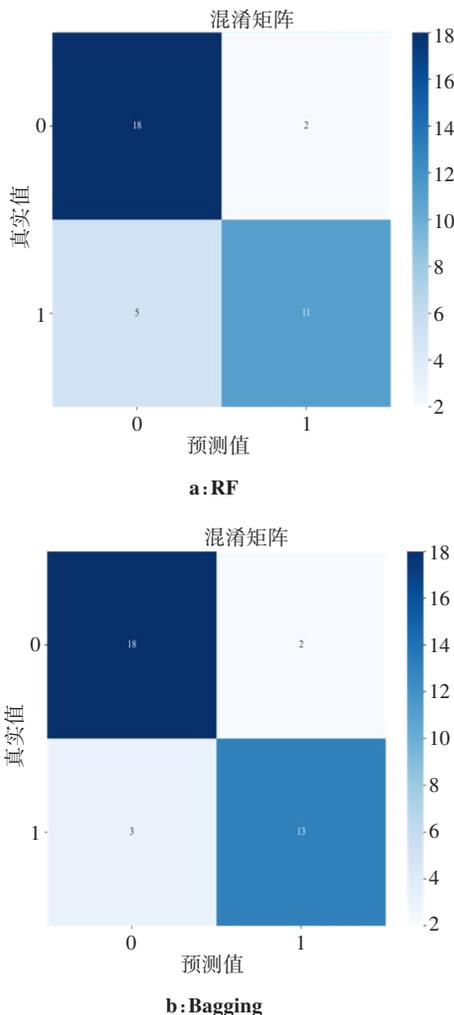


图3 RF和Bagging在测试集中的混淆矩阵

Figure 3 Confusion matrix for random forest and Bagging in the test set

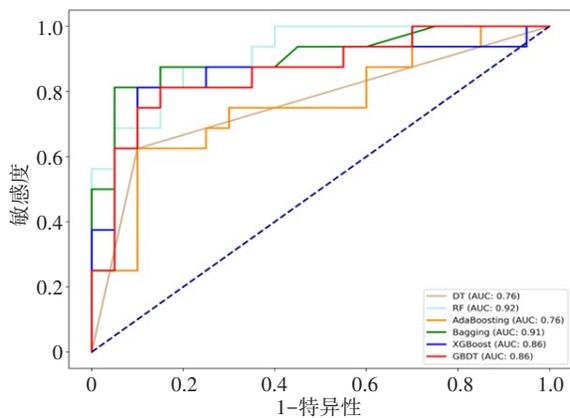


图2 6种分类器在测试集中的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of the 6 classifiers in the test set

床特征在许多研究中也得到验证, Koh等^[12]针对PET特征在不同性别和组织学亚型研究中发现, 患有肺癌的女性与患有腺癌或者鳞癌的男性的肿瘤异质性的不同, 提出肺腺癌和鳞癌可能需要结合性别进行影像组学方法的测定。吸烟史是大多数癌症发生的

既定风险因素, 这其中也包括了肺癌, Yang等^[13]分析发现戒烟是鳞癌总生存率的独立保护因素。研究表明CEA、CYFRA21-1和SCCA是临床上常用于辅助诊断肺癌的血清标志物, 这是由于CEA在腺癌中的阳性表达率明显高于鳞癌, 因此认定CEA可以作为腺癌的血清标志物^[14]。对于CYFRA21-1和SCCA来说, 先前有相关的研究报道鳞癌在血清CYFRA21-1和SCCA方面水平平均高于腺癌^[15-16]。这一点与本研究筛选出的血清标志物一致, 同时印证了血清CEA、CYFRA21-1和SCCA是区分腺癌和鳞癌的重要特征。

本研究除了对临床特征进行分析, 还结合了CT图像和PET图像的影像组学特征。影像组学可以挖掘蕴含于图像里临床医生肉眼不能发现的深层特征、定量肿瘤的异质性和用于解析临床信息^[17]。沙雪等^[18]通过从¹⁸F-FDG PET/CT图像的GTV中提取出的肿瘤代谢参数和纹理参数进行相关性计算, 选取了8个相关性较高的特征作为区分腺癌和鳞癌的

预测因子,结果发现基于8个特征的AUC值均大于0.7,但是表现最佳预测性能的特征只能达到0.768。本研究的创新点在于不仅针对于PET和CT图像进行特征提取,还加入了临床因素,使得模型信息更加丰富。Hyun等^[19]结合临床特征和PET图像的影像组学特征,使用基尼系数作为特征筛选的方法,将排序前五的特征作为最佳预测因子,同时比较和验证了5种分类器的AUC值,最终确定的Logistic回归模型(AUC=0.859)为最佳分类器。本研究不仅针对特征筛选进行改进(采用Relief算法结合LASSO算法),而且在选择分类器时使用6种基于集成学习方法的分类器,集成学习目前在医疗辅助诊断领域取得了有目共睹的成绩,可以有效提高机器学习的准确率,而且本研究效果最佳的模型AUC值可以达到0.92,相比之下分类效果更佳^[20-21]。本研究结合以上的特点,与以往的非小细胞肺癌病理亚型分类研究相比在分类效果上有所提高,因此提出了更为精准的分类模型^[22-23]。

本研究虽然在分类结果上达到了不错的效果,但是还存在着很多局限性:①首先本研究的数据样本数量较少,以后可以扩充数据量;②其次,本研究是基于单中心研究的,只有训练集和测试集,后续可以增加多中心验证集来巩固实验方法的可用性;③最后,本研究所采用的分类方法为机器学习方法,今后可以尝试加入深度学习方法(例如卷积神经网络、深度残差网络等)优化分类模型。综上所述,本研究建立的一个结合临床因素和PET/CT的影像组学特征的综合模型,可以作为无创性地区分非小细胞肺癌病理亚型的有效方法,为患者的治疗和预后带来更好的帮助,同时辅助医生做好临床决策。

【参考文献】

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. *Cancer J Clin*, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 张家豪,张亚杰,王洁,等. 2021年V1版《NCCN非小细胞肺癌临床诊治指南》更新解读[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2021, 28(3): 271-277.
- [3] Zhang JH, Zhang YJ, Wang J, et al. Interpretation of the updated version of the 2021 V1 《NCCN Guidelines for the Clinical Diagnosis and Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer》[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2021, 28(3): 271-277.
- [4] Takamochi K, Ohmiya H, Itoh M, et al. Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 1-10.
- [5] Haga A, Takahashi W, Aoki S, et al. Classification of early stage non-small cell lung cancers on computed tomographic images into histological types using radiomic features: interobserver delineation variability analysis[J]. *Radiol Phys Technol*, 2018, 11(1): 27-35.
- [6] 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.
- [7] 李嘉威,李夏东,陈雪琴,等. CT影像组学在肺癌诊治中应用的研究进展和问题探索[J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(10): 904-908.
- [8] Li JW, Li XD, Chen XQ, et al. Research progress and problem exploration of radiomics in the diagnosis and treatment of lung cancer[J]. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 2020, 23(10): 904-908.
- [9] 张利文,方梦捷,臧亚丽,等. 影像组学的发展与应用[J]. *中华放射学杂志*, 2017, 51(1): 75-77.
- [10] Zhang LW, Fang MJ, Zang YL, et al. The development and application of radiomics[J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2017, 51(1): 75-77.
- [11] Digumarthy SR, Padole AM, Gullo RL, et al. Can CT radiomic analysis in NSCLC predict histology and EGFR mutation status?[J]. *Medicine*, 2019, 98(1): e13963.
- [12] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Ne*, 2017, 15(4): 504-535.
- [13] Fang YH, Lin CY, Shih MJ, et al. Development and evaluation of an open-source software package "CGITA" for quantifying tumor heterogeneity with molecular images[J]. *Biomed Res Int*, 2014(5): 248505.
- [14] Van Griethuysen JJ, Fedorov A, Parmar C, et al. Computational radiomics system to decode the radiographic phenotype[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e104-e107.
- [15] Koh YW, Lee D, Lee SJ. Intratumoral heterogeneity as measured using the tumor-stroma ratio and PET texture analyses in females with lung adenocarcinomas differs from that of males with lung adenocarcinomas or squamous cell carcinomas[J]. *Medicine*, 2019, 98(11): e14876.
- [16] Yang S, Liu T, Liang G. The benefits of smoking cessation on survival in cancer patients by integrative analysis of multi-omics data[J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(9): 2069-2080.
- [17] Kataoka Y, Hirano K, Narabayashi T, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictive biomarker of response to Nivolumab in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 559-563.
- [18] Ren H, Hu Y, Xie T, et al. Effect of gefitinib on serum EGFR and CYFRA21-1 in patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4167-4175.
- [19] Poirier N, Vanhove B. Dynamic human immune and tumour cells cross-talk in PDX-humanised mice warrants checkpoint inhibitor cancer immunotherapies assessment[J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1753-1754.
- [20] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. *Radiology*, 2016, 278(2): 563-577.
- [21] 沙雪,巩贯忠,邓红彬,等. ¹⁸F-FDG PET/CT影像组学预测非小细胞肺癌亚型的研究[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(3): 311-315.
- [22] Sha X, Gong GZ, Deng HB, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT radiomic features for predicting the subtypes of non-small-cell lung cancer[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2019, 36(3): 311-315.
- [23] Hyun SH, Ahn MS, Koh YW, et al. A machine-learning approach using PET-based radiomics to predict the histological subtypes of lung cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(12): 956-960.
- [24] Issac B, Israr N. Case studies in intelligent computing: achievements and trends[M]. Boca Raton: CRC Press, 2014.
- [25] Subramanian D, Subramanian V, Deswal A, et al. New predictive models of heart failure mortality using time-series measurements and ensemble models[J]. *Circ Heart Fail*, 2011, 4(4): 456-462.
- [26] Zhu X, Dong D, Chen Z, et al. Radiomic signature as a diagnostic factor for histologic subtype classification of non-small cell lung cancer[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(7): 2772-2778.
- [27] Khodabakhshi Z, Mostafaei S, Arabi H, et al. Non-small cell lung carcinoma histopathological subtype phenotyping using high-dimensional multinomial multiclass CT radiomics signature[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 136: 104752.

(编辑:陈丽霞)