

影像组学在非小细胞肺癌 EGFR 突变诊疗中的研究进展

徐鑫,李继会,周夜夜,葛书山,曹津铭,桑士标,邓胜明

【摘要】 影像组学是通过图像采集、肿瘤勾画、特征提取和建立模型等方式,将影像图像转化为更高级的信息进行研究的一种新兴技术。影像组学旨在视觉图像基础上挖掘肉眼无法识别的特征,提供更详尽的生物学信息,广泛应用于疾病的辅助诊断、分级、疗效评价和预后评估。本文将对影像组学在非小细胞肺癌 EGFR 突变诊疗中的研究进展进行综述。

【关键词】 影像组学;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体

【中图分类号】 R-05;R734.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)07-0894-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.07.018

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肺癌是世界上发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,其中 80% 为非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)^[1]。根据美国国立卫生研究院的一项调查显示^[2]:超过 60% 的 NSCLC 患者表达表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。尽管现代医学治疗方法逐渐精细化、个体化,NSCLC 患者的预后生存仍不理想^[3]。近年来,随着分子生物学的发展,针对 EGFR 突变的靶向治疗也逐渐发挥重要作用,并被证实能够有效改善 EGFR 突变患者的预后生存^[4]。因此,EGFR 突变状态是确定个性化治疗策略的重要生物标志物。影像组学能够从计算机断层扫描(computed tomography, CT)和正电子发射扫描成像(positron emission tomography, PET)等图像中提取特征来描述肿瘤的生物学特性。本文旨在展示影像组学在非小细胞肺癌 EGFR 突变诊疗中的价值。

影像组学特征鉴别非小细胞肺癌 EGFR 突变

1. 鉴别 EGFR 突变与 EGFR 野生型

影像组学不可能完全取代组织活检,但可以提供额外的生物学信息,如肿瘤内部的异质性^[5]。NSCLC 与大多数实体肿瘤一样,也表现出广泛的分子异质性,因肿瘤代谢、氧化作用及基因突变产生的区域异质性也被证实^[6]。标准取样方法获得的肿瘤组织随机样本不能完全反映肿瘤的异质性,也不能提供完整的肿瘤基因型信息^[7]。因此,应用影像组学特征来预测非小

细胞肺癌 EGFR 突变的可行性被广泛研究。

Sacconi 等^[8]对比 68 例ⅢB 或Ⅳ期肺腺癌患者的影像组学特征,多因素分析表明均值、标准差、偏度与 EGFR 突变明显相关。Agazzi 等^[9]的研究也得出类似结果,他们将 84 例转移性肺腺癌分为 EGFR 突变、ALK 重排及野生型三个亚组,发现组间偏度的差异显著,其中 EGFR 突变组偏度最高,ALK 重排组偏度最低。Digumarthy 等^[10]分析 25 例 EGFR 突变与 44 例野生型肺腺癌的影像组学特征,多因素分析表明峰度是 EGFR 突变的独立预测因素。Sacconi 等^[8]和 Agazzi 等^[9]的研究均认为偏度能够预测 EGFR 突变,峰度则不能,原因可能是他们的研究样本均为晚期,而 Digumarthy 等^[10]的纳入标准无临床分期的限制。

上述研究中,影像组学特征的提取均在抗肿瘤治疗前完成,避免因治疗引起的肿瘤生物学改变影响定量特征的数值。与之相反,Aerts 等^[11]分析 47 例早期 NSCLC 患者的图像资料,发现吉非替尼治疗前后, Gabor Energy 的变化能够预测 EGFR 突变。Huang 等^[12]纳入 50 例早期(I 或 II 期)NSCLC 病例,发现吉非替尼治疗三周前后紧凑系数和强度均值的差值也能预测 EGFR 突变。

目前,常用的影像组学分析软件主要为矩阵实验室或计算机编程语言,少部分研究应用其他软件进行分析,提取的特征较为新颖,但其诊断效能有待大规模研究进一步证实。Clay 等^[13]使用计算机辅助结节评估与风险收益(the computer-aided nodule assessment and risk yield, CANARY)工具分析 129 例 I 期肺腺癌病灶的纹理特征,并以颜色为编码,分别为:紫(V)、靛蓝(I)、蓝色(B)、绿色(G)、黄色(Y)、橙色(O)、红色(R)、青色(C)和粉红色(P),通过颜色符号的组合来表示病灶的纹理分布。研究发现肿瘤中 V-I-R-O 成分越多或 Y-P 成分越少(Y-P 与 V-I-R-O 呈负相关,相

作者单位: 215006 江苏,苏州大学附属第一医院核医学科(徐鑫、李继会、周夜夜、葛书山、曹津铭、桑士标、邓胜明); 215123 江苏,苏州大学放射医学与辐射防护国家重点实验室(邓胜明)

作者简介: 徐鑫(1993-),男,江苏苏州人,硕士研究生,住院医师,主要从事肿瘤核医学影像诊断工作。

通讯作者: 邓胜明, E-mail: dshming@163.com

基金项目: 江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016749); 姑苏卫生青年拔尖人才项目(2020080); 苏州市民生科技计划(SYS2019038); 放射医学与辐射防护国家重点实验室资助项目(GZK1202127)

关系数为 -0.78), EGFR 突变几率越低, 即 V-I-R-O 成分每减少 10% , EGFR 突变几率增加 23% 。当 V-I-R-O 成分 $\leq 71\%$ 肿瘤体积时, 鉴别 EGFR 突变的敏感度为 80% , 特异度为 52% ; 当 Y-P 成分 $\geq 23.5\%$ 肿瘤体积时, 鉴别 EGFR 突变的敏感度为 80% , 特异度为 53% 。多因素分析表明: Y 和 G 是 EGFR 突变的独立预测因素, Y 和 G 在纹理分布中占比越大, EGFR 突变几率越高。Li 等^[14]使用双能谱计算机层析成像工作站 Viewer 软件(GE Healthcare)提取定量特征, Logistic 回归分析表明吸烟史与标准化碘浓度(normalized iodine concentration, NIC)是 EGFR 突变的独立预测因素。Viewer 软件不支持肿瘤的三维体积分析, 特征提取来源于二维图像, 不能反映肿瘤整体生物学特征, 这也是该研究的局限性。

上述研究表明影像组学特征能够有效鉴别 EGFR 突变, 在患者拒绝活检或活检无法取得有效的肿瘤组织时为靶向治疗的选择提供参考。此外, 靶向治疗前后影像组学特征的变化也能预测 EGFR 突变。

2. 鉴别 EGFR 突变亚型

90% 的 EGFR 突变表现为 19 外显子缺失和 21 外显子 L858R 点突变, 少部分为 18 和 20 外显子突变^[15]。部分研究侧重 EGFR 整体突变状态, 没有进一步探讨与突变亚型的关系。研究表明肺癌对靶向治疗的敏感性因 EGFR 突变亚型的不同而有所差异, 19 外显子突变相较于 21 外显子突变具有更好的治疗效果和更长的生存期^[16]。因此, 为适应个体化治疗的需要, 基于影像组学特征预测 EGFR 突变亚型的可行性被广泛研究。

Ozkan 等^[17]分析 46 例 EGFR 突变(25 例 19 外显子突变、21 例 21 外显子突变)及 20 例 EGFR 野生型的灰度纹理特征(gray-level texture feature), 结果显示 EGFR 突变组与 EGFR 野生组的对比度(contrast)、相关性(correlation)和逆差矩(inverse difference moment)差异有统计学意义($P < 0.05$); 在亚组分析中, 逆差矩能进一步区分 19 外显子突变体与 21 外显子突变体, 差异有统计学显著意义($P < 0.05$), 而对比度、相关性差异无明显统计学意义($P > 0.05$), 表明逆差矩不仅能够识别 EGFR 整体突变, 也能进一步区分突变亚型。与 Ozkan 等^[17]研究不同, Rossi 等^[18]对比 9 例 19 外显子缺失和 7 例 21 外显子 L858R 点突变的影像资料, 发现两种突变亚型的影像组学特征差异无明显统计学意义($P > 0.05$), 原因可能是该研究样本量较小。

Mei 等^[19]分析 296 例肺腺癌患者的影像资料, 多因素分析表明女性、无吸烟史和一种灰度区域大小矩阵特征(size zone non uniformity normalized)是 EG-

FR 整体突变的独立预测因素; 在 66 例 19 外显子突变和 78 例 21 外显子突变的亚组分析中, 多因素分析表明年龄较小和一种灰度共生矩阵特征(grey level non uniformity normalized)是 19 外显子突变的独立预测因素; 年龄较大、女性和一种形态特征(maximum 2D diameter column)是 21 外显子突变的独立预测因素。Li 等^[20]分析 75 例 19 外显子突变与 97 例 21 外显子 L858R 点突变的临床资料, 多因素分析表明: 偏度、Gabor's MTR variance、Gabor's PTR entropy 和女性是预测 19 外显子突变的独立预测因素; 偏度、球度、女性和吸烟史是预测 21 外显子突变的独立预测因素。

Clay 等^[13]应用 CANARY 软件提取的影像组学特征也能预测突变亚型。在亚组分析中, 他们对比了 6 例 L858R 点突变、9 例 EGFR 其他突变及 103 例野生型影像组学特征分布, 发现 L858R 点突变组的 V-I-R-O 成分占比低于 EGFR 其他突变组(17.6% vs 49.1%), 差异无统计学意义($P > 0.05$); L858R 点突变组的 V-I-R-O 成分占比明显低于野生型(17.6% vs 73.0%), 差异有统计学意义($P = 0.02$)。

上述研究表明影像组学特征不仅能够预测 EGFR 整体突变, 也能预测其突变亚型, 为临床个体化治疗提供帮助, 进一步改善患者的预后生存。此外, 由于 18 和 20 外显子突变几率较低, 上述研究中两者的病例数均不足, 未纳入统计学分析, 影像组学特征对其预测价值有待后续大样本研究进一步证实。

不同图像的影像组学特征鉴别 EGFR 突变的对比分析

CT 和 PET 图像均能提取影像组学特征。由于两者成像方式不同, 各自特征也表达了不同的临床意义: 基于 CT 图像的影像组学特征代表组织密度的分布规律, 基于 PET 图像的影像组学特征代表肿瘤代谢的差异性。

Li 等^[21]纳入 64 例 EGFR 突变和 51 例 EGFR 野生型病例, 分别从¹⁸F-FDG PET、CT 和 PET/CT 图像中提取特征, 建立模型预测 EGFR 突变。结果显示基于 PET 图像的特征模型预测效能显著优于 CT($P < 0.05$); 基于 PET/CT 图像的特征模型预测效能最佳, 曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.805 , 诊断 EGFR 突变的符合率、敏感度、特异度分别为 80.80% 、 82.6% 、 78.3% 。与 Li 等^[21]研究结果相近。Nair 等^[22]回顾性分析 50 例 NSCLC 患者的影像资料, 分别从增强 CT 及¹⁸F-FDG PET 图像中提取特征, 建立模型, 结果表明无论是识别 EGFR 整体突变, 还是区分突变亚型, 基于 PET 图像的特征模型预测效能的 AUC 均高于 CT(0.87 vs 0.83 ; 0.86 vs 0.75), 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

Li 等^[21]进一步研究表明 PET 影像组学特征预测 EGFR 突变效能优于平均标准摄取值(SUV_{mean})、最大标准摄取值(SUV_{max})和标准摄取峰值(SUV_{peak})等传统 PET 代谢参数。Yip 等^[23]分析 348 例 NSCLC 患者¹⁸F-FDG PET 影像组学特征,结果显示 InvDiffmomnor(一种影像组学特征)预测 EGFR 突变效能明显优于肿瘤代谢体积(tumor metabolic volume, MTV),差异有统计学意义($P<0.05$);在腺癌的亚组分析中,InvDiffmomnor 预测 EGFR 突变效能明显优于 MTV 和 SUV_{max}($P<0.05$)。

上述研究表明基于¹⁸F-FDG PET 图像的影像组学特征预测 EGFR 突变效能优于 CT。原因可能是 EGFR 突变通过激活 AKT(蛋白激酶 B)信号通路诱导糖酵解增加,促进葡萄糖消耗^[24],这些糖代谢的改变可被 PET 成像捕捉,而 CT 则不能。

影像组学特征联合临床特征、传统影像学特征鉴别 EGFR 突变

研究表明部分临床特征也能预测 EGFR 突变,如吸烟史、女性^[10,14,19-20]等。Yang 等^[25]分析 788 例肺腺癌的影像资料,多因素分析显示:磨玻璃密度的体积、肿瘤直径与肿瘤实质部分的体积均为 EGFR 突变的独立预测因素。Liu 等^[26]分析 385 例肺腺癌的影像资料,多因素分析显示吸烟史、肿瘤体积、胸膜凹陷及强化特征均为 EGFR 突变的独立预测因素。他们进一步研究发现:临床和传统影像特征的联合模型预测 EGFR 突变效能明显优于单独的临床特征(AUC: 0.778 vs 0.690, $P<0.05$)。两项研究表明临床特征和传统影像学特征均能预测 EGFR 突变,且两者联合预测效能更佳。在此基础上,影像组学的加入能否进一步改善预测效能被广泛研究。

多数研究表明影像组学特征联合临床特征鉴别 EGFR 突变能力优于单独特征^[14,20,27-32],差异有统计学意义($P<0.05$)。影像组学特征联合传统影像特征鉴别 EGFR 突变能力优于单独特征^[33]($P<0.05$)。Digumarthi 等^[10]和 Tu 等^[34]联合影像组学、临床及传统影像特征鉴别 EGFR 突变效能同样优于单独特征($P<0.05$)。Yang 等^[35]和 Li 等^[36]研究则认为临床因素的加入并不能改善影像组学特征对 EGFR 突变的预测效能,两项研究均显示联合特征与影像组学特征的预测效能差异无统计学意义($P>0.05$),与大多数学者的观点不符,有待更多研究进一步证实(表 1)。

上述研究表明影像组学特征能够预测 EGFR 突变,但不足以代表 NSCLC 的总体异质性,结合临床特征和传统影像组学特征可以显著提高 EGFR 突变的

预测效能。

表 1 影像组学特征联合临床、传统影像特征预测 EGFR 突变的受试者工作特征曲线下面积

文献	传统影像特征 AUC	临床特征 AUC	影像组学特征 AUC	联合特征模型 AUC	P 值
Digumarthi ^[10]	0.553	0.794	0.725	0.863	<0.05
Li ^[14]	—	—	0.650	0.702	<0.05
Li ^[20]	—	0.628	0.722	0.806	<0.05
Nishio ^[27]	—	—	0.770	0.850	<0.05
Liu ^[28]	—	0.667	0.647	0.709	<0.05
Rios ^[29]	—	0.700	0.690	0.750	<0.05
Zhang ^[30]	—	0.508	0.759	0.872	<0.05
Zhang ^[31]	—	0.750	0.790	0.860	<0.05
Wu ^[32]	—	0.834	0.882	0.972	<0.05
Jiang ^[33]	0.784	—	0.866	0.955	<0.05
Tu ^[34]	0.529	0.610	0.775	0.818	—
Yang ^[35]	—	0.687	0.831	0.826	>0.05
Li ^[36]	—	0.686	0.704	0.758	>0.05

注: $P<0.05$ 为差异具有统计学意义

评估 EGFR 突变患者靶向治疗的预后生存

针对 EGFR 突变的靶向治疗药物主要有吉非替尼和厄洛替尼,通过阻断酪氨酸激酶磷酸化抑制癌细胞的增殖、转移及血管形成^[37],属于酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)。近年来,应用影像组学评估 EGFR-TKI 治疗的预后生存价值也逐渐被广泛研究。

Song 等^[38]纳入 370 例 IV 期 EGFR 突变 NSCLC 患者,分为 TKI 治疗组和一线化疗组。从增强 CT 图像中提取出 1032 个表型特征,使用 LASSO Cox 回归模型筛选出 12 个影像组学特征。根据这些特征将 TKI 治疗组分为缓慢进展组和快速进展组。生存分析显示:快速进展组与一线化疗组的无进展生存时间(progress free survival, PFS)差异无统计学意义($P>0.05$),缓慢进展组的 PFS 与快速进展组和一线化疗组差异均有统计学意义($P<0.05$),表明影像组学特征能够进行风险分层,识别可能快速进展的高风险 EGFR 突变患者。该作者的另一项研究^[39]纳入 80 例 EGFR 突变 NSCLC 病例,从增强 CT 图像中提取 30 个影像组学特征,行 EGFR-TKI 治疗后,生存分析显示其中两个特征是 PFS 的独立预测因素,分别是从病程矩阵中提取的特征(short run high gray level emphasis of run length)和从灰度共生矩阵中提取的特征(cluster prominence of gray level co-occurrence)。

上述研究表明影像组学特征不仅能够评估 EGFR 突变患者 TKI 治疗的预后生存,还能进行风险分层,识别高风险患者,实现 EGFR-TKI 治疗的个体化^[40]。

挑战与展望

影像组学仍存在一些局限性:①采集参数的差异: Li 等^[41]对比 1 mm 和 5 mm 两种 CT 扫描层厚的影像

组学特征预测 EGFR 突变能力,发现前者的预测效能优于后者。He 等^[42]应用影像组学特征鉴别孤立性肺结节的良恶性,对比 1.25 mm 和 5 mm 两种 CT 扫描层厚的预测效能,前者同样优于后者。上述研究均证实采集参数的差异影响影像组学特征的诊断效能,需要进一步研究确定最佳参数^[43]。②肿瘤勾画的差异: Huang 等^[12]分别让三位放射科医师独立勾画肺癌轮廓,分别提取影像组学特征。结果显示:三组特征中能够预测 EGFR 突变的影像组学特征不尽相同,且预测效能差异有统计学意义($P < 0.05$),表明观察者间的差异也会引起 EGFR 预测效能的改变,需要统一勾画标准。③算法的差异:建立模型的算法不同也可能影响诊断效能。常用的机器学习算法主要有随机森林(random forest, RF)、支持向量机(support vector machine, SVM)等。Koyasu 等^[44]对比梯度渐近树(gradient tree boosting)、贝叶斯优化(Bayesian optimization)与 RF 算法建立模型预测 EGFR 突变的效能,发现前两者均优于后者,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明随着计算机技术的不断发展,算法也需要不断优化以适应精准医疗的需求。

综上,我们回顾了影像组学在肺癌 EGFR 突变诊疗中的应用。影像组学不仅能够预测 EGFR 突变及其突变亚型,结合临床、传统影像特征还能进一步提高预测效能,更加全面的评估肺癌的异质性和靶向治疗的预后生存,实现个体化诊疗,具备广阔的临床应用前景。

参考文献:

- [1] Hsu WH, Yang JC, Mok TS, et al. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (suppl 1): i3-i9.
- [2] da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. EGFR mutations and lung cancer[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 49-69.
- [3] Valente IR, Cortez PC, Neto EC, et al. Automatic 3D pulmonary nodule detection in CT images: A survey[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2016, 124: 91-107.
- [4] An N, Zhang Y, Niu H, et al. EGFR-TKIs versus taxanes agents in therapy for nonsmall-cell lung cancer patients: A PRISMA-compliant systematic review with meta-analysis and meta-regression[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(50): e5601.
- [5] Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, et al. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12 (13): 3908-3914.
- [6] Devarakonda S, Morgensztern D, Govindan R. Genomic alterations in lung adenocarcinoma[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(7): e342-e351.
- [7] Jamal-Hanjani M, Wilson GA, Mc Granahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(22): 2109-2121.
- [8] Sacconi B, Anzidei M, Leonardi A, et al. Analysis of CT features and quantitative texture analysis in patients with lung adenocarcinoma: a correlation with EGFR mutations and survival rates[J]. *Clin Radiol*, 2017, 72(6): 443-450.
- [9] Agazzi GM, Ravanelli M, Roca E, et al. CT texture analysis for prediction of EGFR mutational status and ALK rearrangement in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Radiol Med*, 2021, 126 (6): 786-794.
- [10] Digumarthy SR, Padole AM, Gullo RL, et al. Can CT radiomic analysis in NSCLC predict histology and EGFR mutation status? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(1): e13963.
- [11] Aerts HJ, Grossmann P, Tan Y, et al. Defining a radiomic response phenotype: A pilot study using targeted therapy in NSCLC[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33860.
- [12] Huang Q, Lu L, Dercle L, et al. Interobserver variability in tumor contouring affects the use of radiomics to predict mutational status[J]. *J Med Imaging (Bellingham)*, 2018, 5(1): 011005.
- [13] Clay R, Kipp BR, Jenkins S, et al. Computer-Aided Nodule Assessment and Risk Yield (CANARY) may facilitate non-invasive prediction of EGFR mutation status in lung adenocarcinomas[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17620.
- [14] Li M, Zhang L, Tang W, et al. Identification of epidermal growth factor receptor mutations in pulmonary adenocarcinoma using dual-energy spectral computed tomography[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6): 2989-2997.
- [15] Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 587-595.
- [16] Zhu JQ, Zhong WZ, Zhang GC, et al. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals[J]. *Cancer Lett*, 2008, 265(2): 307-317.
- [17] Ozkan E, West A, Dedelow JA, et al. CT gray-level texture analysis as a quantitative imaging biomarker of epidermal growth factor receptor mutation status in adenocarcinoma of the lung[J]. *AJR*, 2015, 205(5): 1016-1025.
- [18] Rossi G, Barabino E, Fedeli A, et al. Radiomic detection of EGFR mutations in NSCLC[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(3): 724-731.
- [19] Mei D, Luo Y, Wang Y, Gong J. CT texture analysis of lung adenocarcinoma: can Radiomic features be surrogate biomarkers for EGFR mutation statuses[J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1): 52.
- [20] Li S, Ding C, Zhang H, et al. Radiomics for the prediction of EGFR mutation subtypes in non-small cell lung cancer[J]. *Med Phys*, 2019, 46(10): 4545-4552.
- [21] Li X, Yin G, Zhang Y, et al. Predictive power of a radiomic signature based on ¹⁸F-FDG PET/CT images for EGFR mutational status in NSCLC[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1062.
- [22] Nair JKR, Saeed UA, McDougall CC, et al. Radiogenomic models using machine learning techniques to predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Can Assoc Radiol J*, 2021, 72(1): 109-119.
- [23] 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.
- [24] Gan Y, Shi C, Inge L, et al. Differential roles of ERK and Akt

- pathways in regulation of EGFR-mediated signaling and motility in prostate cancer cells[J]. *Oncogene*, 2010, 29(35):4947-4958.
- [25] Yang Y, Yang Y, Zhou X, et al. EGFR L858R mutation is associated with lung adenocarcinoma patients with dominant ground-glass opacity[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(3):272-277.
- [26] Liu Y, Kim J, Qu F, et al. CT features associated with epidermal growth factor receptor mutation status in patients with lung adenocarcinoma[J]. *Radiology*, 2016, 280(1):271-280.
- [27] Nishio M, Nishizawa M, Sugiyama O, et al. Computer-aided diagnosis of lung nodule using gradient tree boosting and Bayesian optimization[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0195875.
- [28] Liu Y, Kim J, Balagurunathan Y, et al. Radiomic features are associated with EGFR mutation status in lung adenocarcinomas[J]. *Clin Lung Cancer*, 2016, 17(5):441-448.
- [29] Rios Velazquez E, Parmar C, Liu Y, et al. Somatic mutations drive distinct imaging phenotypes in lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(14):3922-3930.
- [30] Zhang L, Chen B, Liu X, et al. Quantitative biomarkers for prediction of epidermal growth factor receptor mutation in non-small cell lung cancer[J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(1):94-101.
- [31] 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.
- [32] Wu S, Shen G, Mao J, et al. CT radiomics in predicting EGFR mutation in non-small cell lung cancer: A single institutional study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:542957.
- [33] Jiang M, Zhang Y, Xu J, et al. Assessing EGFR gene mutation status in non-small cell lung cancer with imaging features from PET/CT[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(8):842-849.
- [34] Tu W, Sun G, Fan L, et al. Radiomics signature: a potential and incremental predictor for EGFR mutation status in NSCLC patients, comparison with CT morphology[J]. *Lung Cancer*, 2019, 132:28-35.
- [35] Yang X, Dong X, Wang J, et al. Computed tomography-based radiomics signature: A potential indicator of epidermal growth factor receptor mutation in pulmonary adenocarcinoma appearing as a subsolid nodule[J]. *Oncologist*, 2019, 24(11):e1156-e1164.
- [36] Li XY, Xiong JF, Jia TY, et al. Detection of epithelial growth factor receptor (EGFR) mutations on CT images of patients with lung adenocarcinoma using radiomics and/or multi-level residual convolutionary neural networks[J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(12):6624-6635.
- [37] Garassino MC, Borgonovo K, Rossi A, et al. Biological and clinical features in predicting efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7):2691-2701.
- [38] Song J, Shi J, 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.
- [39] Song J, Dong D, Huang Y, et al. Association between tumor heterogeneity and progression-free survival in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations undergoing tyrosine kinase inhibitors therapy[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 2016:1268-1271.
- [40] 周舒畅, 王玉锦, 胡琼洁, 等. 2017 RSNA 胸部影像学[J]. *放射学实践*, 2018, 33(3):229-237.
- [41] Li Y, Lu L, Xiao M, et al. CT slice thickness and convolution kernel affect performance of a radiomic model for predicting EGFR status in non-small cell lung cancer: A preliminary study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17913.
- [42] He L, Huang Y, Ma Z, et al. Effects of contrast-enhancement, reconstruction slice thickness and convolution kernel on the diagnostic performance of radiomics signature in solitary pulmonary nodule[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:34921.
- [43] 史张, 刘崎. 影像组学技术方法的研究及挑战[J]. *放射学实践*, 2018, 33(6):633-636.
- [44] Koyasu S, Nishio M, Isoda H, et al. Usefulness of gradient tree boosting for predicting histological subtype and EGFR mutation status of non-small cell lung cancer on ¹⁸F-FDG-PET/CT[J]. *Ann Nucl Med*, 2020, 34(1):49-57.

(收稿日期:2021-04-28 修回日期:2021-11-25)