

影像组学在 EGFR 突变型非小细胞肺癌的研究

刘昊沅, 艾和平, 赵俊革, 李红

【摘要】 非小细胞肺癌(NSCLC)发生率呈上升趋势,NSCLC 的发生与多种基因有关,其中最常见的是 EGFR 基因突变导致的 NSCLC。靶向治疗已成为 EGFR 突变型 NSCLC 的一线治疗方案,但特异性靶向治疗依赖于准确的分子分型。肿瘤的异质性决定了活检取材无法全面准确的反映出病灶的完整信息。影像组学基于大量医学影像数据,通过深度挖掘图像的某些成像特征,直观反映出肿瘤的分子表型与影像特征之间的相关性,在疾病的早期诊断、制定个性化治疗方案、疗效评估及预后预测中具有重要价值。本文基于影像组学在 EGFR 突变型非小细胞肺癌中的研究进行综述。

【关键词】 癌,非小细胞肺;影像组学;精准医学;基因突变

【中图分类号】 R730.26; R459.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)10-1318-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.10.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肺癌是世界癌症相关死亡的主要原因,尽管低剂量 CT 在体检中的广泛开展有助于早期筛查,但仍有部分患者就诊时病情已处于进展期^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占所有肺癌病例的 80% 左右^[2]。NSCLC 的发生、发展、侵袭和转移涉及多种基因,目前最常研究的 NSCLC 驱动基因包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR),克尔斯滕大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)和间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)。过去数十年,针对基因激活通路的靶向治疗为非小细胞肺癌患者的治疗带来革命性变化,尤其是针对 EGFR 突变的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。与标准一线化疗方案相比,EGFR-TKI 靶向治疗的 EGFR 突变敏感型患者拥有更长的无进展生存期(progression free survival, PFS)和更高的客观缓解率(objective remission rate, ORR),而 EGFR 野生型肺癌患者若接受 EGFR-TKI 药物治疗,其 PFS 将会明显缩短^[3],早期准确诊断患者肿瘤基因突变状态将对临床诊疗意义重大。常规分子突变状态的检测依赖于术后基因测序或扩增阻碍突变系统(ARMS),但肿瘤内部存在异质性,病理活检可能会出现操作不佳、活检标本较小及取样伪影等情况,最终结果可能无法完全反映肿瘤的整体情况。CT 扫描常作为肺癌患者的常规影像检查,具有无创、经济、方便等特点。随着大数据时代的来临及人工智能的发展,影像组学(Radiomics)已成为肿瘤

分子影像学中的研究热点。通过分析影像学相关特征与肿瘤分子表型之间的关系,揭示肿瘤内部异质性及生物学相关特征,极大的提高了临床诊断客观性及诊断效能,对患者个体化治疗及管理意义重大。本文就影像组学在非小细胞肺癌中 EGFR 突变状态的早期诊断、EGFR-TKI 疗效评价、预后风险分层及转移等方面的研究现状及前景展开综述。

影像组学的概述

影像组学(Radiomics)^[4]指从医学影像中高通量地提取定量成像特征,可深度挖掘图像所包含的信息,为临床诊疗及预后预测等提供有效信息。一般包括 4 个步骤。①高质量图像的获取及重建:根据研究目的获取相关图像,通常需要对图像进行标准化处理,从而减少不同扫描协议及重建参数差异带来的误差。②图像分割:即感兴趣区(region of interest, ROI)的分割,ROI 分割直接影响到特征提取,精确分割是进行影像组学研究的前提。一般有手动、半自动和全自动等 3 种方式,其中以手动分割最为准确,但任务繁重,需耗费大量时间与人力;半自动及全自动分割方法高效且可重复性高,故目前多采用自动勾画后由人工辅助修改边缘的方式^[5,6]。③特征提取及筛选:特征提取是关键步骤,一般包括形态学特征、一阶灰度直方图特征、二阶与高阶纹理特征、小波特征等;大量特征可提高事物描述的准确度,但当样本量过小而特征维度较大时,会导致模型出现过拟合影响其泛化能力,必须对提取的特征进行筛选及降维处理,找出最佳特征,从而提高模型准确性及鲁棒性,常用的选择方法有 Lasso-Cox 回归模型、最大相关最小冗余(mRMR)、RELIEF 和 PCA 法等。④模型构建及分析:常用模型有逻辑回

作者单位: 三峡大学附属仁和医院放射科(刘昊沅、赵俊革、李红);湖北省宜昌市妇幼保健医院放射科(艾和平)

作者简介: 刘昊沅(1998—),女,湖北随州人,研究生在读,主要从事影像医学与核医学工作。

通讯作者: 李红, E-mail: 1741433022@qq.com

归(logistic regression)模型^[7]、随机森林算法(radom forest)^[8]、决策树(decision tree)、支持向量机(SVM)模型^[9]和人工神经网络(artificial neural network, ANN)^[10]等,选取最适合的数据模型,然后对模型进行训练及验证。可采用受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)、灵敏度和特异度等评估模型的诊断效能。目前,影像组学在肺部疾病的诊疗中应用广泛,如鉴别磨玻璃结节的良恶性^[11]、预测肺腺癌的病理分级^[12]及预后预测^[13]。

EGFR 基因突变与非小细胞肺癌的发生

EGFR 突变在亚洲人群中突变率较高,约为 50%,好发于不吸烟的女性患者中^[14]。EGFR 突变位点主要位于酪氨酸激酶功能区的 18~21 外显子,其中外显子 19 缺失(EGFR 19Del)和外显子 21 L858R 点突变(EGFR 21L858R)对 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的治疗表现出更好的客观反应率^[15]。部分患者在 EGFR-TKI 治疗过程中会出现继发性耐药而导致病情进展,约 60%的继发性耐药与外显子 20 的 T790M 位点突变相关^[16]。

影像组学在 EGFR 突变型非小细胞肺癌早期诊断中的应用

既往研究^[17-19]指出 EGFR 突变与不吸烟、病灶小、空气支气管征、胸膜回缩等征象有关,含有 GGO 成分的肿瘤更易发生 EGFR 突变。Shi 等^[20]发现 19 外显子缺失相关的影像特征包括女性、肿瘤最大直径较小、胸膜凹陷、无纤维化,而 21 外显子突变与无吸烟史、毛刺、亚实性病灶有关。Zhou 等^[21]指出具有明显增强异质性或空洞的肿瘤可能与 19 外显子的缺失有关。这些研究主要依赖于传统形态学征象,主观性较强,且图像易受扫描条件和重建算法等因素的影响,导致结果可重复性差,各中心无法形成统一共识。

影像组学能对图像中像素与空间分布关系进行定量分析及充分挖掘,补充传统形态学成像特征,可作为早期预测非小细胞肺癌患者 EGFR 基因突变有用的影像诊断工具^[22]。Wu 等^[23]基于术前增强 CT 图像,提取了 849 个组学特征,LASSO 回归分析后显示 10 个影像组学特征与 EGFR 突变相关,加入临床特征后模型取得了较好的检测效能(AUC=0.97),显著高于单一影像组学模型(AUC=0.88)及单一临床模型(AUC=0.84)。周建忠等^[24]利用双能 CT 静脉期的组学特征建立模型,多因素分析后指出,肺腺癌 EGFR 基因突变状态与 DECT 定量参数 λ HU(能谱曲线斜率)存在显著的相关性($P=0.004$),理论上不同物质

有其独特的 λ HU,这在一定程度上反映出肿瘤的异型性。唐兴等^[25]基于多序列 MRI 影像组学来预测 EGFR 突变,分别在 T₂WI、DWI 序列及 ADC 图中提取出 404 个特征,经过 SVM-RFE 方法筛选后,保留 16 个最优特征,包括 4 个 GLCM、9 个 GLRLM、1 个 NGDTM 和 2 个 GLSZM,其预测 EGFR 突变型的敏感度 53.1%,特异度 92.9%,准确度 75.7%,AUC 0.826;联合性别因素构建模型,预测准确率可提升至 78.9%,且 DWI 序列较 ADC 更有价值。MRI 扫描过去常因易受呼吸伪影影响及价格较高等特点,在肺部疾病诊断中应用并不广泛,但 MRI 有着较高的软组织分辨率及多序列成像等独特优势,未来随着呼吸门控技术的进一步发展,基于 MRI 的影像组学在肺部疾病的诊断也将有良好的应用前景^[26]。

此外,有学者对 EGFR 突变型非小细胞肺癌相关纹理特征展开研究。纹理分析是对图像灰度空间排布位置及规律的定量分析,肿瘤内部异质性会导致灰度排列空间性出现微小差异。Sacconi 等^[27]指出均值(mean)、SD 值、偏度(skewness)等一阶统计参数与 EGFR 基因突变密切相关,其 AUC 值分别为 0.751、0.749、0.641。吕昌生等^[28]在肺腺癌 EGFR 突变状态与 CT 纹理灰度共生矩阵相关性的研究中指出 EGFR 野生组的对比度均值明显高于 EGFR 突变组,且突变组与野生组在对比度、逆差距、相关性之间的差异具有统计学意义($P<0.05$),这代表着 EGFR 突变型肺癌图像纹理沟纹浅、视觉效果模糊。Li 等^[29]在研究中对比发现 EGFR 19Del CT 图像中包含 4 个纹理相关特征,而这些特征在 EGFR 21L858R 中不存在;在用于预测 EGFR 19Del 特征中具有最大 AUC 的特征是偏度(AUC=0.722),而 EGFR 21L858R 中具有最大 AUC 的特征是球形(AUC=0.727),这表明 EGFR 19Del 肿瘤在内部纹理特征上表现出差异,而 EGFR 21L858R 肿瘤则在形状上表现出不同。这可能为开发针对突变亚型的靶向 NSCLC 药物提供基础,为患者带来更好的治疗效果。

影像组学在 EGFR-TKI 疗效评价中的应用现状

杨春生等^[30]及 Song 等^[31]基于影像组学特征成功筛选出 EGFR-TKIs 治疗优势人群,并能快速区分进展和缓慢进展的 EGFR-TKI 治疗的患者,列线图在训练集及两个独立验证集的 C 指数分别为 0.743(95%CI: 0.700~0.786)、0.718(95%CI: 0.669~0.767)、0.720(95%CI: 0.676~0.764)。AERTS 等^[32]对比观察了 47 例早期 EGFR 突变型 NSCLC 患者使用吉非替尼治疗前后的 CT 图像,发现治疗后影像组学特征 Gabor_Energy-dir135-w3 的增加与 EGFR-

TKI 疗效较好相关($AUC=0.74$)。这些可能代表着肿瘤对 EGFR-TKI 敏感性差异可以表现在图像中,利用影像组学的相关特征可以帮助临床早期筛选出 EGFR-TKI 治疗优势人群。Hyun 等^[33]研究 144 名 TKI 靶向治疗后因 T790M 突变造成耐药的患者,发现空气支气管征与 T790M 突变阳性有关($P=0.06$)。目前上市的第三代 EGFR-TKI 药物(奥希替尼)对 EGFR-TKI 获得性耐药的患者有较好的疗效。因此,影像组学对于 EGFR 突变型 NSCLC 患者耐药突变位点的深入研究将会为患者提供更加个性化和精确的治疗选择。

影像组学在 EGFR 突变型非小细胞肺癌预后及转移预测中的进展

非小细胞肺癌的预后与多种因素相关如个体差异、病理分型、肿瘤原发灶-淋巴结-转移(tumor-node-metastasis, TNM)分期等。计算机通过量化相关特征可将预后因素可视化,从而更好的辅助临床决策。Wang 等^[8]以 3 年生存期作为界限,回顾性分析了 173 例非小细胞肺癌患者的 CT 图像及临床资料,提取了 23 个特征建立模型,其模型预测准确率可达 79.6%,其中灰度共生矩阵(GLCM)中的逆差矩及角二阶矩与肺癌患者的生存期最相关。晚期非小细胞肺癌患者常发生远处转移,提示预后不良,患者 5 年生存率较低。肺门及纵隔淋巴结转移是肺癌较早的转移途径,与肺癌 TNM 分期中的 N 分期高度相关,TNM 分期对治疗方式与预后评价有重要意义^[34]。从梦迪等^[35]基于增强 CT 成功预测了 IA 期非小细胞肺癌淋巴结转移,这将会帮助避免病理活检等有创检查,为下一步治疗提供有利证据。脑也是肺癌远处转移的常见靶器官,约 10%~36% 的肺癌会发生脑转移,导致进行性神经功能缺损,给患者带来极大的危害。Chen 等^[36]研究 75 位 EGFR 突变型非小细胞肺癌脑转移患者的 MRI 图像,发现瘤周水肿程度特征(edema_intensity_squareroot_intensity_median)与患者的生存时间密切相关,同时,基于 T_1WI+C 及 T_2FLAIR 等序列建立影像组学模型可预测脑转移瘤发生风险,其 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.977、0.960、0.940。一般来说能够穿过血脑屏障的肿瘤细胞更具侵袭性和转移性,而肿瘤内部及癌周的差异能在影像学表现出细微变化并被检测出来^[37],这表明影像组学可在疾病早期对脑转移发生进行预测及风险评估,提示临床制定最合适的诊疗方案,极大改善患者的预后。

问题与展望

当前,精准医疗对临床诊疗提出了更高的标准,影

像组学作为新兴技术,其多参数的定量分析在疾病诊疗中具有巨大的优势,其在肺部疾病诊疗中已展现出巨大的潜能。将分子生物特性与影像学特征相结合也是未来肿瘤诊疗的发展趋势。但影像组学研究尚处于初始探索阶段,仍然存在许多问题需要解决:①大部分为回顾性研究,缺乏前瞻性研究,这可能会导致数据过拟合,模型泛化能力不足。②各研究间样本量相差较大,同类型研究入选标准未达成一致,且部分研究为单中心小样本研究,缺乏外部独立验证,这就需要多中心合作,建立庞大的数据库,提高模型的准确率。③扫描设备及扫描参数难以标准化,ROI 的勾画方式未达成一致,这会在一定程度上影响实验的客观性及可重复性。目前已有团队提出了生物标志物标准化倡议(image biomarker standardization initiative, IB-SI)^[38],对图像质量、特征提取及预处理模式提出统一标准,这将增加实验的可重复性,尽可能地减少误差。

未来,随着影像组学的进一步成熟,研究队列的多样化,大样本、多中心数据库的完善、机器学习算法的更新,上述问题可以得到有效解决,影像组学也将在肺癌分子诊断与治疗中拥有更广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363-385.
- [2] Lin L, Yan L, Liu Y, et al. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 96.
- [3] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.
- [4] 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.
- [5] Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in non-small cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2016, 119(3): 480-486.
- [6] Qiu Q, Duan J, Duan Z, et al. Reproducibility and non-redundancy of radiomic features extracted from arterial phase CT scans in hepatocellular carcinoma patients: impact of tumor segmentation variability[J]. Quant Imaging Med Surg, 2019, 9(3): 453-464.
- [7] Huang YQ, Liang CH, He L, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(18): 2157-2164.
- [8] Wang X, Duan H, Li X, et al. A prognostic analysis method for non-small cell lung cancer based on the computed tomography radiomics[J]. Phys Med Biol, 2020, 65(4): 045006. DOI: 10.1088/1361-6560/ab6e51.

- [9] Liu Z, Zhang XY, Shi YJ, et al. Radiomics analysis for evaluation of pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(23):7253-7262.
- [10] Chae HD, Park CM, Park SJ, et al. Computerized texture analysis of persistent part-solid ground-glass nodules: differentiation of preinvasive lesions from invasive pulmonary adenocarcinomas[J]. Radiology, 2014, 273(1):285-293.
- [11] Sun Q, Huang Y, Wang J, et al. Applying CT texture analysis to determine the prognostic value of subsolid nodules detected during low-dose CT screening[J]. Clin Radiol, 2019, 74(1):59-66.
- [12] Xia X, Gong J, Hao W, et al. Comparison and fusion of deep learning and radiomics features of ground-glass nodules to predict the invasiveness risk of stage-I lung adenocarcinomas in CT scan[J]. Front Oncol, 2020, 10: 418. DOI: 10.3389/fonc.2020.00418.
- [13] Chen A, Lu L, Pu X, et al. CT-based radiomics model for predicting brain metastasis in category T₁ lung adenocarcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2019, 213(1):134-139.
- [14] Abdallah SM, Hirsh V. Irreversible tyrosine kinase inhibition of epidermal growth factor receptor with afatinib in EGFR activating mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer[J]. Curr Oncol, 2018, 25(Suppl 1):S9-S17.
- [15] Carey KD, Garton AJ, Romero MS, et al. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib[J]. Cancer Res, 2006, 66(16):8163-8171.
- [16] Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(8):2240-2247.
- [17] Rizzo S, Raimondi S, de Jong EEC, et al. Genomics of non-small cell lung cancer (NSCLC): association between CT-based imaging features and EGFR and K-RAS mutations in 122 patients-An external validation[J]. Eur J Radiol, 2019, 110:148-155. DOI: 10.1016/j.ejrad.2018.11.032.
- [18] 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.
- [19] Zhang H, Cai W, Wang Y, et al. CT and clinical characteristics that predict risk of EGFR mutation in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Oncol, 2019, 24(6):649-659.
- [20] Shi Z, Zheng X, Shi R, et al. Radiological and clinical features associated with epidermal growth factor receptor mutation status of exon 19 and 21 in lung adenocarcinoma[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):364.
- [21] Zhao FN, Zhao YQ, Han LZ, et al. Clinicoradiological features associated with epidermal growth factor receptor exon 19 and 21 mutation in lung adenocarcinoma[J]. Clin Radiol, 2019, 74(1):e7-80. DOI: 10.1016/j.crad.2018.10.001.
- [22] 李双双, 侯震, 刘娟, 等. 影像组学分析与建模工具综述[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(9):1043-1049.
- [23] 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. DOI: 10.3389/fonc.2020.542957.
- [24] 周建忠, 付雪林, 邹红烨, 等. 基于静脉期双能 CT 的影像组学模型预测肺腺癌 EGFR 基因突变状态[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(8):1516-1520.
- [25] 唐兴, 白国艳, 王虹, 等. 基于多序列 MRI 影像组学预测肺腺癌 EGFR 基因表型[J]. 放射学实践, 2021, 36(8):1010-1015.
- [26] 冯会, 时高峰, 刘辉, 等. 自由呼吸 Star-VIBE 序列动态增强 MRI 联合 DWI 在孤立性肺结节诊断中的应用[J]. 放射学实践, 2020, 35(7):855-859.
- [27] 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.
- [28] 吕昌生, 王金, 徐智杰, 等. 肺腺癌 EGFR 突变状态与 CT 纹理灰度共生矩阵的相关性研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28(9):624-627.
- [29] 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.
- [30] 杨春生, 陈卫东, 巩贯忠, 等. CT 影像组学特征预测晚期肺腺癌表皮生长因子受体突变状态及表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗敏感性的效能[J]. 中华肿瘤杂志, 2019(4):282-287.
- [31] 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.
- [32] 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. DOI: 10.1038/srep33860.
- [33] Koo HJ, Kim MY, Park S, et al. Non-small cell lung cancer with resistance to EGFR-TKI therapy: CT characteristics of T790M mutation-positive cancer[J]. Radiology, 2018, 289(1):227-237.
- [34] 段超, 邢飞. III A 期非小细胞肺癌患者预后的单中心回顾性分析[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(9):785-788.
- [35] 丛梦迪, 丛力宁, 张延伟, 等. 基于 CT 影像组学预测临床 I A 期老年非小细胞肺癌淋巴结转移[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(2):95-99.
- [36] Chen BT, Jin TH, Ye NR, et al. Predicting survival duration with MRI radiomics of brain metastases from non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 621088. DOI: 10.3389/fonc.2021.621088.
- [37] Koay EJ, Lee Y, Cristini V, et al. A visually apparent and quantifiable CT imaging feature identifies biophysical subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(23):5883-5894.
- [38] Ibrahim A, Primakov S, Beuque M, et al. Radiomics for precision medicine: current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework[J]. Methods, 2021, 188: 20-29. DOI: 10.1016/j.ymeth.2020.05.022.

(收稿日期:2021-07-26 修回日期:2022-01-17)