

免疫检查点抑制剂相关性肺炎的影像学研究

陈熙来 综述 邓宇 审核

【摘要】 近年来免疫治疗在肿瘤治疗方兴未艾,而免疫检查点抑制剂相关性肺炎(CIP)是肺部最常见的免疫相关不良事件。CIP 影像学对临床诊疗有重要指导意义。本文重点就 CIP 的常见影像表现、影像组学及人工智能影像学的研究进展进行综述。

【关键词】 免疫检查点抑制剂;肺炎;体层摄影术,X 线计算机;影像组学;人工智能;深度学习

【中图分类号】 R979.5;R563.1;R814.42;R-05;R-056 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)06-0820-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.06.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



近年来,免疫治疗作为一种全新肿瘤治疗方法出现,以 T 细胞上的免疫检查点如程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)和细胞毒 T 细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4)或肿瘤细胞的 PD-1 受体配体(programmed cell death protein 1, PD-L1)为靶标,是肿瘤治疗领域内的又一里程碑式进展,为众多肿瘤患者带来新的希望^[1-3]。对比传统化疗药物,免疫检查点抑制剂(immune-checkpoint inhibitors, ICIs)几乎不引起恶心、骨髓抑制、脱发、呕吐等反应,但 ICI 不仅加强了肿瘤免疫反应,也加强了正常免疫反应,即被激活的 T 细胞袭击肿瘤细胞的同时,也会攻击含交叉抗原的正常细胞,从而导致免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)。全身众多组织器官均可发生 irAEs,包括皮肤、肝、心、肺、神经组织、结肠、甲状腺、肾、肾上腺、胰腺及关节等^[4,5]。肺部 irAEs 中最常见的不良反应是免疫检查点抑制剂相关性肺炎(checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)。虽然 CIP 患病率在临床研究中不到 5%,但在真实世界里可能发生率高达 19%,发病严重时往往需要终止治疗,而病情严重时甚至死亡^[6]。CIP 症状多样且无特异性,所以易漏诊、误诊,影像学有助于 CIP 的检出以及分型,因而对 CIP 患者的及时治疗、防止疾病加重和死亡起到至关重要的作用。本文就 CIP 的影像学特征及人工智能研究进展作一综述,以期提高对 CIP 的临床

诊治水平。

CIP 发病时间

不同 ICIs 引起 CIP 的发病时间没有差异,CIP 通常发生于启动免疫治疗后的前 6 个月^[7],为 2~24 个月不等,中位发病时间为 2.8 个月^[4],即往往好发于行免疫治疗后的前 2~4 个疗程。ICIs 联合治疗的患者发病时间早于单药治疗,中位发病时间分别为 2.7 个月和 4.6 个月^[8]。但目前并未见有研究探索 CIP 的发病时间与 ICIs 剂量的关系。

CIP 影像学表现与分类

胸部 X 片通常显示主要受累部位为肺下叶,75% 的患者有全部肺叶受累^[9,10]。胸部 X 片可用于初步筛查 CIP,但对于早期的轻度肺炎易漏诊^[11,12]。胸部高分辨率 CT(high resolution CT, HRCT)能较好观察肺部细微变化,对区分其他的炎症类型起到帮助。胸部 CT 基本病变包括磨玻璃影(76.2%)、实变影(54.8%)、牵拉型支扩(33.3%),网格影(28.6%),小叶中心结节(11.9%),小叶间隔增厚(9.5%)^[13]。

目前国际上普遍认可的 CIP 分类:机化性肺炎型(organizing pneumonia, OP)、非特异性间质性肺炎型(non-specific interstitial pneumonia, NSIP)、过敏性肺炎型(hypersensitivity pneumonitis, HP)、急性间质性肺炎/弥漫性肺泡损伤型(acute interstitial pneumonia-acute respiratory distress syndrome, AIP-ARDS)、细支气管炎型、放疗记忆性肺炎(radiation recall pneumonitis, RRP)、肺结节病样肉芽肿性反应型(sarcoidosis like reaction, SLR)、急性嗜酸粒细胞性肺炎型(acute eosinophilic pneumonia, AEP)^[4,12,14,15]。

OP 型:无论是在 ICI 单一治疗还是联合治疗中 OP 型都是最常见的一类,与中度毒性作用相关(CT-

作者单位:510120 广州,广州医科大学附属第一医院放射科

作者简介:陈熙来(1999-),男,广东茂名人,硕士研究生在读,主要从事胸部影像学的研究。

通讯作者:邓宇, E-mail: dengyu@gzhmu.edu.cn

基金项目:呼吸疾病国家重点实验室开放课题(SKLRD-OP-201906);广东省医学科研基金(C2022102);广州医科大学附属第一医院成果转化项目(ZH201807);2023 年度广州市科学技术局基础研究计划市校(院)联合资助重点项目(2023A03J0359)。

CAE 平均为 2 级)^[5]。OP 型的病理学基础为肉芽组织在肺泡管及肺泡内增生,从而构成 Masson 小体。OP 型影像上大部分表现为双肺斑片影,以中下肺最多见,主要分布于支气管和血管周围、胸膜下及周围肺组织(图 1a)。该型较特异的影像学表现为“反晕征”或“环礁征”,即环状、新月状的致密阴影包绕着磨玻璃阴影区称^[16]。此外,OP 型还可表现为多分布于支气管血管周围的小结节影(<10 mm),部分病例呈肿块状,边缘有毛刺,类似于恶性肿瘤^[5]。所以该型诊断除了要进一步排除感染如侵袭性曲霉病等,也要与潜在的肿瘤进展鉴别。

NSIP 型: NSIP 型是 CIP 中仅次于 OP 型的炎症表型,与低度毒性作用相关(CTCAE 平均为 1 级)^[5,10]。NSIP 表型最常见的表现为以下叶为主、对称性的网格状和磨玻璃样影,多见于胸膜下及肺下叶基底部分,实变、牵拉型支扩、肺容积缩小等则相对少见,可鉴别于 OP 型^[5](图 1b)。NSIP 型需与不典型感染及结缔组织病相关性间质性肺炎鉴别。

HP 型: HP 型是较为罕见的一种类型,与 NSIP 型较类似^[5]。该型与低度毒性作用相关(CTCAE 平均为 1 级)^[5,10],影像学特征与亚急性过敏性肺炎类似,主要表现小叶中央型磨玻璃结节,分布以上叶为主,也可呈弥漫性分布,可伴空气潴留,而慢性 HP 表现如牵拉型支扩、肺容积缩小、上叶纤维化相对少见(图 1c)。

AIP-ARDS 型: 肺的受累程度和临床症状最为严重,且与高度毒性作用相关(CTCAE 平均为 3 级)^[5,10],与重度肺炎之间存在相关性^[17],其影像学特点是累及大部分肺组织(以下叶常见)的地图样分布的实变或磨玻璃样阴影,严重者甚至可累及全肺,但也可有部分肺小叶不受累(图 1d)。其他表现还有小叶间隔及小叶内间隔增厚,呈“铺路石”样表现^[5]。该型表现主要鉴别于肺水肿、重症感染等,以及胰腺炎、休克、败血症、输血反应等肺外原因所致的 ARDS。

细支气管炎型: 该型很少见^[5,14]。影像表现为小叶中心性结节,常伴有树芽征,邻近支气管壁常有增厚,也可合并局灶性磨玻璃影及实变影(图 1e)。该型应与吸入及感染鉴别,前者多见于肺的下垂部位,气道内可见液体及软组织充填,后者则依据临床病史、实验室检查结果、对适当治疗的反应可资鉴别^[5]。也有闭塞性细支气管炎(bronchiolitis obliterans, BO)的个案报道,影像学肺实质内有边缘锐利的局灶性空气潴留区,于呼气相时更明显^[18]。

RRP 型: 研究^[17]发现免疫治疗与放疗相结合会增加 CIP 的发病率。该型是用药后于原放射野内出现均匀的磨玻璃影或斑片状实变影,病灶与周边正常

肺组织之间分界明显(图 1f)。该型机制未清,可能是肺部之前受到照射所导致肺损伤,进而引起炎症因子低水平持续释放,而 ICI 则促进了炎症因子水平上升。该型应与感染鉴别,鉴别依据包括病变影与原放射野无关,临床病史,实验室检查结果,以及对适当治疗的反应等^[5]。

SLR 型: 多见于伊匹单抗治疗或黑色素瘤的患者,可能的发生机制为 T 细胞功能上调后的自身免疫反应,导致肉芽肿形成。组织病理学特征为肉芽肿中央以多核巨细胞、非干酪上皮样巨细胞为主,周围散在浸润有淋巴细胞。这些与结节病相同,即非干酪性肉芽肿^[5]。SLR 的典型 CT 影像学表现为沿淋巴管周围分布、以上中肺野分布为主的粟粒样结节,并可伴双侧肺门、纵隔淋巴结增大^[19](图 1g)。除了肺部,皮肤较常受累^[5]。一般情况下该型患者临床症状不明显、生活质量相对不错,通常无需治疗^[14]。

AEP 型: 近年来,因 ICIs 治疗诱发的嗜酸性粒细胞性肺炎也逐渐进入临床医生的视野,该型 CT 影像学表现主要是双肺多发磨玻璃斑片影,可伴实变,有时见小叶间隔增厚、胸腔积液^[14](图 1h)。Hara 等^[20]首次报道了因接受纳武单抗及伊匹单抗联合治疗而出现 AEP 的 CIP 患者,高分辨率 CT 显示双肺散在的实变影且周围伴磨玻璃影,以及支气管血管束增厚。虽然绝大多数有嗜酸性粒细胞组织浸润的 irAEs 对激素治疗有良好疗效,且不会影响 ICI 治疗的进程,但对激素治疗并不敏感的患者可有不良后果如嗜酸性粒细胞组织浸润所致的肝损伤,故该型也需要引起临床上的重视与思考^[21]。因此,临床医生应严密关注 ICIs 治疗期间影像上新出现的磨玻璃阴影,定期监测外周血嗜酸性粒细胞计数,警惕患者发生嗜酸性肺炎的风险。

Nishino^[10]指出在单一治疗和联合治疗之间以及不同肿瘤类型之间的放射学类型没有显著差异。有研究指出部分患者为两种或者两种以上的炎症表型同时存在^[15],同时也存在部分患者无特定表型^[11,12,15]。

以上的 CIP 分型方法为目前普遍采用的方法,但王锋等^[22]学者认为在影像学特征上以上的方法相对复杂、难以辨别,且就各型的预后、激素疗效来说也尚不明确,故其提出将 CIP 分为斑片影型、磨玻璃阴影型、网格影型,其中斑片影型包括肺实变型、多发斑片型、散在斑片型。他们认为这种分型方法相对于主流的分类法来说比较简便,临床上方便操作,较适用于临床。王畅等^[23]应用该分型方法进行研究,但样本量较少,这种临床分型的适用性仍需要在更广泛人群中证实。Min 等学者^[24]认为按 CT 表现可分为急性、亚急性和慢性 3 种类型。急性包括临床严重程度截然相反的 AIP-ARDS 型及 AEP 型;亚急性包括 OP 型、HP

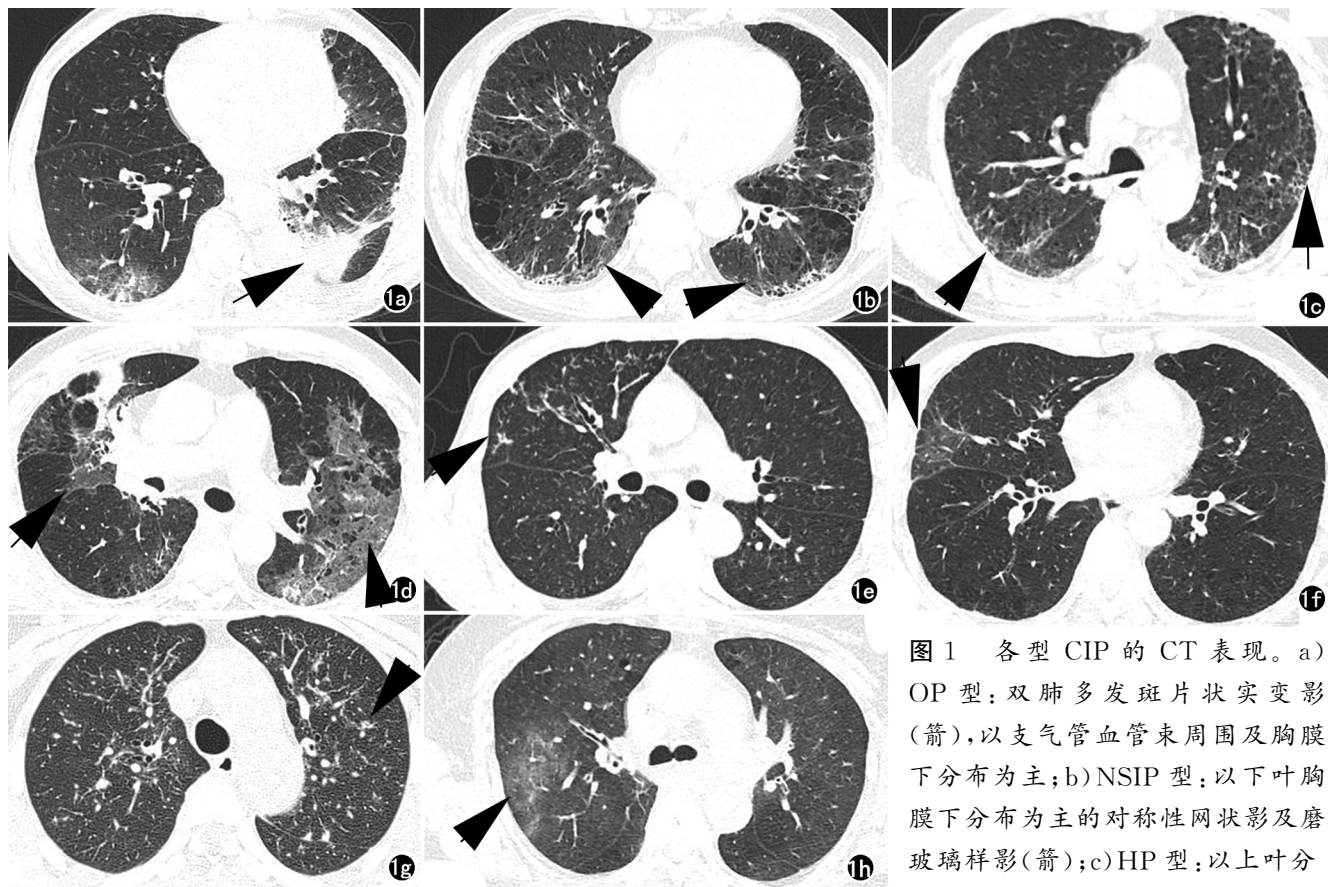


图 1 各型 CIP 的 CT 表现。a) OP 型: 双肺多发斑片状实变影(箭), 以支气管血管束周围及胸膜下分布为主; b) NSIP 型: 以下叶胸膜下分布为主的对称性网状影及磨玻璃样影(箭); c) HP 型: 以上叶分布为主的磨玻璃及网状影(箭); d) AIP-ARDS 型: 弥漫分布的磨玻璃影(箭); e) 细支气管炎型: 小叶中心性结节, 常伴有树芽征(箭); f) RRP 型: 原放射野内出现的片状磨玻璃影(箭); g) SLR 型: 沿淋巴管周围分布的粟粒样结节; h) AEP 型: 双肺散在斑片状磨玻璃影(箭)。

布为主的磨玻璃及网状影(箭); d) AIP-ARDS 型: 弥漫分布的磨玻璃影(箭); e) 细支气管炎型: 小叶中心性结节, 常伴有树芽征(箭); f) RRP 型: 原放射野内出现的片状磨玻璃影(箭); g) SLR 型: 沿淋巴管周围分布的粟粒样结节; h) AEP 型: 双肺散在斑片状磨玻璃影(箭)。

型;慢性包括 NSIP 型及潜在的肺纤维化进展。

人工智能及放射组学的应用

CIP 影像学表现不典型, 故其影像学诊断具有挑战性^[11], 近年人工智能 (artificial intelligence, AI) 在医学影像领域中取得了许多重大突破^[25-27], 给 CIP 的影像诊断带来了新的希望。AI 包括机器学习^[28] 而机器学习分为强化学习、无监督学习、监督学习, 最具代表性的是卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN)。CNN 为深度学习 (deep learning, DL) 下的机器学习模型^[29], 以监督学习为主^[29] 并利用特定卷积核对输入图像逐层卷积运算、量化加权并提取相应特征^[26], 通过一定比例的训练集、测试集、验证集进行学习, 以 LeNet、Alexnet、VGG、GoogleNet、ResNet、U-Net、YOLO 等网络为代表。近年来 AI 在胸部影像方面开展了较多的研究, 包括肺结节评估、肺结节核与肺炎检测、弥漫性肺部疾病的量化等。Wang 等^[30] 在基于 12 层主干网络 (12l-CNN) 的 PSCNN (patchShuffle convolutional neural network) 网络检出新冠肺炎的研究中, 发现该模型包括灵敏度、特异度

及精确度等多项诊断效能指标均超过了 95%。He 等^[31] 认为常用的 U-Net、U-Net++ 在新冠肺炎的图像处理上仍存在欠分割, 从而提出了结合肺叶分割及多任务多实例的协同学习框架 M2UNET, 该网络弥补了前者不足, 可较好地评估新冠肺炎的严重程度。另一方面相比于单模态图像研究, Ibrahim 等^[32] 发现胸片联合 CT 的 VGG19+CNN 能更出色地诊断新冠肺炎, 其准确率、特异度及阴性预测值等多数诊断指标均超过 98%。此外模型开发除了要准确也要高效, 而影像分割便是关键一环, 其过程包含找到疑似病灶及剔除假阳性病灶^[33,34]。吴优等^[35] 运用 2D U-Net 初筛和 3D MGI-CNN 剔除假阳性病灶, 同时解决了 2D 模型空间信息缺少而准确性低的缺点和 3D 模型学习参数多、对设备性能要求高而影响检测速度等问题, 达到兼具检测速度快和准确率高的优点。尽管 AI 在 CIP 领域内研究不多, 但基于 CIP 和新冠肺炎有相似的临床和放射学特征, 且两者均可在症状出现之前通过 CT 发现^[11], 故可借鉴新冠肺炎的 AI 算法来推动 CIP 的 AI 研发。Mallio 等^[36] 研究发现基于 U-Net 的 CNN 新冠肺炎算法同样适用于 CIP 的诊断上, 其特异

度、敏感度分别达到了 100%、85.7%，但该算法不能很好的鉴别 CIP 和新冠肺炎。总之，CIP 的 AI 算法研发可参考 PSCNN、U-Net、M2UNET、胸片联合 CT 的 VGG19+CNN 等优秀网络的开发过程，并可将 2D 及 3D 模型联合，从而研发出高敏感度、高特异度、高效率的算法模型。

放射组学可从识别勾画的感兴趣区 (region of interest, ROI) 中提取定量特征或分析整个图像及图像序列^[26]。前者常称为“传统”放射组学，即从 ROI 中提取定量图像特征进行分析，而后者常由深度学习 (DL) 所驱动，即不总是依赖于 ROI 分割。不同于深度学习，放射组学通常需要相对较少的数据集^[28,37]，因此可能更适合于 CIP 研究，并且反映的图像属性更易解释。近些年有学者指出放射组学能很好鉴别 CIP 和放射性肺炎^[38,39]，也有研究探索放射组学与临床及实验室数据之间的关系^[40,41]。此外，把放射组学特征与临床信息、生物标记物 (如 KL-6、PD-1/PD-L1、CD8 细胞、肿瘤突变负荷等)^[16,28,42,43] 等生物信息关联将有助于放射组学的泛化而推动其临床应用^[28,42]，比如联合放射组学及 RNA 测序推断免疫治疗患者的肿瘤内 CD8 细胞浸润情况及治疗响应^[42]，研究发现放射组学标记物与肿瘤细胞周期进程及有丝分裂相关，可提示肿瘤的高增殖性及免疫治疗反应^[43]，但尚未见应用于 CIP 的相关报道。

目前基于 AI 及放射组学的 CIP 研究还存在许多问题：一是 CIP 缺乏特异性且图像数据相对缺乏^[28]，容易产生过拟合，标注要求高且 AI 算法开发难度大，未来需要多中心合作及图像数据标化，以减少噪声及提供可重复性；二是 AI 输入的图像常为医学图像，其相比于自然图像有所损失^[29]，Hosny 等^[25] 认为在未来 AI 数据采集很大可能会由处理后的医学图像转向未受损的原始数据，Bi 等^[1] 指出 AI 可能会挖掘到人类视觉无法检测的图像信息，所以无监督学习能充分利用大量未标记数据，可能使 AI 输出结果更精确，故适用于影像特异性较差的 CIP 诊断中。但此技术难度较大，且其中图像的可解释性相对较低，而对于人工智能而言提高可解释性是必须重视的挑战之一^[1,37]。现阶段由于放射组学所需数据相对较少，可能比 AI 更有优势，长期来看基于大数据的 AI 联合放射组学必将成为未来 CIP 影像研究的趋势^[28,44]。

尽管 ICI 已被批准为肿瘤的一线 and 二线治疗，但仍存在许多问题，其中 CIP 是常见的免疫相关不良反应。CIP 的临床特征缺乏特异性，严重时可致死，因而早期诊断、治疗十分有必要。因此针对 CIP 的 AI 算法开发是非常有必要、有希望的^[28]。

参考文献：

- [1] Bi WL, Hosny A, Schabath MB, et al. Artificial intelligence in cancer imaging: clinical challenges and applications[J]. CA Cancer J Clin. 2019, 69(2): 127-157. DOI: 10.3322/caac.21552.
- [2] Cortiula F, Reymen B, Peters S, et al. Immunotherapy in unresectable stage III non-small-cell lung cancer: state of the art and novel therapeutic approaches[J]. Ann Oncol. 2022, 33(9): 893-908. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.06.013.
- [3] 何金涛, 丁莹莹. 肺癌免疫治疗疗效预测的影像学研究进展[J]. 放射学实践, 2022, 37(1): 115-118. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.01.021.
- [4] Huang A, Xu Y, Zang X, et al. Radiographic features and prognosis of early- and late-onset non-small cell lung cancer immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 634. DOI: 10.1186/s12885-021-08353-y.
- [5] Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis: patterns and management[J]. Radiographics, 2019, 39(7): 1923-1937. DOI: 10.1148/rg.2019190036.
- [6] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12): 1930-1939. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.08.2035.
- [7] Zhai X, Zhang J, Tian Y, et al. The mechanism and risk factors for immune checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer patients[J]. Cancer Biol Med, 2020, 17(3): 599-611. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0102.
- [8] Sun YM, Li W, Chen ZY, et al. Risk of pneumonitis associated with immune checkpoint inhibitors in melanoma: a systematic review and Network meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11(651553): 1-8. DOI: 10.3389/fonc.2021.651553.
- [9] Fishman JA, Hogan JI, Maus MV. Inflammatory and infectious syndromes associated with cancer immunotherapies[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(6): 909-920. DOI: 10.1093/cid/ciy1025.
- [10] Nishino M, Ramaiya NH, Awad MM, et al. PD-1 inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients: radiographic patterns and clinical course[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(24): 6051-6060. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1320.
- [11] Pozzessere C, Lazor R, Jumeau R, et al. Imaging features of pulmonary immune-related adverse events[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(9): 1449-1460. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.017.
- [12] Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709-717. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.2005.
- [13] Wang H, Zhao Y, Zhang X, et al. Clinical characteristics and management of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis: a single-institution retrospective study[J]. Cancer Med, 2021, 10(1): 188-198. DOI: 10.1002/cam4.3600.
- [14] 高鹏云, 武志峰. 免疫检查点抑制剂相关肺炎的临床与影像研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2): 238-242. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210712-00487.
- [15] Delaunay M, Cadranel J, Lusque A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients[J]. Eur Respir J, 2017, 50(2): 1700050. DOI: 10.1183/13993003.00050-2017.

- [16] Nobashi TW, Nishimoto Y, Kawata Y, et al. Clinical and radiological features of immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer and non-lung cancers[J]. *Br J Radiol*, 2020, 93(1115):20200409. DOI: 10.1259/bjr.20200409.
- [17] Lin X, Deng H, Chen L, et al. Clinical types of checkpoint inhibitor-related pneumonitis in lung cancer patients: a multicenter experience[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1):415-429. DOI: 10.21037/tlcr-20-1258.
- [18] Blanchard A, Bouchard N. Pembrolizumab-induced obstructive bronchiolitis in a patient with stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(4):e571-e573. DOI: 10.3747/co.26.4859.
- [19] Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: increased rate and mimicker of metastasis[J]. *Eur J Cancer*, 2020, 131:18-26. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.02.024.
- [20] Hara K, Yamasaki K, Tahara M, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced eosinophilic pneumonia: A case report[J]. *Thorac Cancer*, 2021, 12(5):720-724. DOI: 10.1111/1759-7714.13848.
- [21] 兰芬, 李周杨, 李雯. 免疫检查点抑制剂治疗相关的嗜酸性粒细胞组织浸润的现状和展望[J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(5):359-362. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20210502.
- [22] 王锋, 秦叔逵, 华海清, 等. 免疫检查点抑制剂相关性肺炎的临床特点及分型研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2021, 26(6):541-549. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2021.06.011.
- [23] 王畅, 徐凯旋, 李晓宇, 等. CT 用于免疫检查点抑制剂相关性肺炎[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2022, 19(7):411-414. DOI: 10.13929/j.issn.1672-8475.2022.07.007.
- [24] Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5):1099-1109. DOI: 10.1007/s00280-011-1737-2.
- [25] Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, et al. Artificial intelligence in radiology[J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(8):500-510. DOI: 10.1038/s41568-018-0016-5.
- [26] Wagner MW, Namdar K, Biswas A, et al. Radiomics, machine learning, and artificial intelligence-what the neuroradiologist needs to know[J]. *Neuroradiology*, 2021, 63(12):1957-1967. DOI: 10.1007/s00234-021-02813-9.
- [27] 田琪, 冯峰. 非小细胞肺癌免疫治疗的影像学研究进展[J]. *放射学实践*, 2023, 38(2):230-234. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.02.021.
- [28] Derclé L, McGale J, Sun S, et al. Artificial intelligence and radiomics: fundamentals, applications, and challenges in immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(9):e005292. DOI: 10.1136/jitc-2022-005292.
- [29] 田娟秀, 刘国才, 谷珊珊, 等. 医学图像分析深度学习研究方法研究与挑战[J]. *自动化学报*, 2018, 44(3):401-424. DOI: 10.16383/j.aas.2018.c170153.
- [30] Wang SH, Zhu Z, Zhang YD. PSCNN: patchShuffle convolutional neural Network for COVID-19 explainable diagnosis[J]. *Front Public Health*, 2021, 9(768278):1-15. DOI: 10.3389/fpubh.2021.768278.
- [31] He K, Zhao W, Xie X, et al. Synergistic learning of lung lobe segmentation and hierarchical multi-instance classification for automated severity assessment of COVID-19 in CT images[J]. *Pattern Recognit*, 2021, 113(1):1-12. DOI: 10.1016/j.patcog.2021.107828.
- [32] Ibrahim DM, Elshennawy NM, Sarhan AM. Deep-chest: multi-classification deep learning model for diagnosing COVID-19, pneumonia, and lung cancer chest diseases[J]. *Comput Biol Med*, 2021, 132(2):1-13. DOI: 10.1016/j.combiomed.2021.104348.
- [33] Zlocha M, Dou Q, Glocker B. Improving retinaNet for CT lesion detection with dense masks from weak RECIST labels[J]. *OL*. MICCAI, 2019, 11769:402-410.
- [34] Lin TY, Goyal P, Girshick R, et al. Focal loss for dense object detection[J]. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*, 2020, 42(2):318-327. DOI: 10.1109/TPAMI.2018.2858826.
- [35] 吴优, 张睿, 张文强. 肺部 CT 图像多病种自动检测及分类[J]. *应用科技*, 2022, 49(2):27-32. DOI: 10.11991/yykj.202105007.
- [36] Mallio CA, Napolitano A, Castiello G, et al. Deep learning algorithm trained with COVID-19 pneumonia also identifies immune checkpoint inhibitor therapy-related pneumonitis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):652. DOI: 10.3390/cancers13040652.
- [37] Bera K, Braman N, Gupta A, et al. Predicting cancer outcomes with radiomics and artificial intelligence in radiology[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(2):132-146. DOI: 10.1038/s41571-021-00560-7.
- [38] Qiu Q, Xing L, Wang Y, et al. Development and validation of a radiomics nomogram using computed tomography for differentiating immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis from radiation pneumonitis for patients with non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(870842):1-11. DOI: 10.3389/fimmu.2022.870842.
- [39] Cheng J, Pan Y, Huang W, et al. Differentiation between immune checkpoint inhibitor-related and radiation pneumonitis in lung cancer by CT radiomics and machine learning[J]. *Med Phys*, 2022, 49(3):1547-1558. DOI: 10.1002/mp.15451.
- [40] Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, et al. Non-small cell lung cancer: histopathologic correlates for texture parameters at CT[J]. *Radiology*, 2013, 266(1):326-336. DOI: 10.1148/radiol.12112428.
- [41] Grossmann P, Stringfield O, El-Hachem N, et al. Defining the biological basis of radiomic phenotypes in lung cancer[J]. *Elife*, 2017, 6(e23421):1-22. DOI: 10.7554/eLife.23421.
- [42] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9):1180-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
- [43] Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ, et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(6):998-1004. DOI: 10.1093/annonc/mdz108.
- [44] Wang H, Wang L, Lee EH, et al. Decoding COVID-19 pneumonia: comparison of deep learning and radiomics CT image signatures[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5):1478-1486. DOI: 10.1007/s00259-020-05075-4.