

论 著

基于CT影像组学对非小细胞肺癌免疫治疗疗效的预测研究*

孙泽恒^{1,2} 张旭胤¹ 陈 瑞¹
张 硕¹ 梁 挺¹ 杜永浩¹
牛 刚^{1,*}

1.西安交通大学第一附属医院影像科

(陕西 西安 710000)

2.西安市阎良区人民医院影像科

(陕西 西安 710089)

【摘要】目的 探讨CT影像组学预测非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效的价值。方法 分别回顾性连续纳入本院及外院二线PD-1/PD-L1单抗抑制剂免疫治疗患者114例和52例作为训练集和外验证集。根据首次免疫治疗后疗效分为有反应组及无反应组。基于治疗前增强CT提取影像组学特征,使用Logistic回归分别构建临床、影像组学及临床-组学预测模型,并评价模型的区分度、校准度及临床有效性。结果 在训练集中,反应组和无反应组分别为45及69例,外部验证集中,反应组和无反应组分别为22及30例。共12个影像组学特征纳入模型,临床特征中的肿瘤最大径(OR=2.547[1.092-5.941], P=0.031)及中性粒细胞计数(OR=3.642[1.303-10.179], P=0.014)对免疫治疗疗效有预测价值。临床模型、组学模型及临床-组学模型的AUC值依次为0.653(95%CI: 0.559-0.746)、0.856(95%CI: 0.784-0.926)、0.894(95%CI: 0.838-0.950),在外验证集中,临床模型、组学模型及临床-组学模型的AUC值依次为0.624(95%CI: 0.535-0.712)、0.794(95%CI: 0.715-0.871)、0.817(95%CI: 0.838-0.950)。结论 CT影像组学联合临床特征对预测非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效有较高的价值。

【关键词】非小细胞肺癌;影像组学;CT;疗效
【中图分类号】R563
【文献标识码】A
【基金项目】《多模态MRI评估非小细胞肺癌的肿瘤微环境预测免疫相关性肺炎分级的临床研究》(2022JQ-884)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.08.011

Immunotherapy Prediction of Non-small Cell Lung Cancer Based on CT Radiomics Model*

SUN Ze-heng^{1,2}, ZHANG Xu-yin¹, CHEN Rui¹, ZHANG Shuo¹, LIANG Ting¹, DU Yong-hao¹, NIU Gang^{1,*}

1.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, Shaanxi Province, China

2.Department of Radiology, Xi'an Yanliang District People's Hospital, Xi'an 710089, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the value of CT radiomics in predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy for non-small cell lung cancer. **Methods** A total of 114 and 52 patients who received second-line PD-1/PD-L1 monotherapy immunotherapy in our hospital and external hospitals were retrospectively included as the training set and external validation set, respectively. According to the efficacy of the first immunotherapy, patients were divided into a responsive group and a non-responsive group. Based on pre-treatment enhanced CT to extract radiomics features, logistic regression was used to construct clinical, radiomics, and clinical omics prediction models, and the discrimination, calibration, and clinical effectiveness of the models were evaluated. **Results** In the training set, there were 45 and 69 cases in the response group and 69 cases in the non-response group, respectively. In the external validation set, there were 22 and 30 cases in the response group and 30 cases in the non-response group, respectively. A total of 12 radiomics features were included in the model, and clinical features such as tumor maximum diameter (OR=2.547 [1.092-5.941], P=0.031) and neutrophil count (OR=3.642 [1.303-10.179], P=0.014) have predictive value for the efficacy of immunotherapy. The AUC values of the clinical model, omics model, and clinical omics model were 0.653 (95% CI: 0.559-0.746), 0.856 (95% CI: 0.784-0.926), and 0.894 (95% CI: 0.838-0.950), respectively. In the external validation group, the AUC values of the clinical model, omics model, and clinical omics model were 0.624 (95% CI: 0.535-0.712), 0.794 (95% CI: 0.715-0.871), and 0.817 (95% CI: 0.838-0.950), respectively. **Conclusion** The combination of CT imaging omics and clinical features has high value in predicting the efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy for non-small cell lung cancer.

Keywords: Non-small Cell Lung Cancer; Radiomics; CT; Curative Effect

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的85% 或者更高^[1-2]。目前对非小细胞肺癌的治疗普遍方式为手术、放疗、免疫检查点抑制剂治疗,针对不同分期的NSCLC给予不同的单药或联合方案^[3-6]。非小细胞肺癌一经发现常多为晚期,目前免疫检查点抑制剂已成为晚期非小细胞肺癌的普遍治疗方式^[7]。然而并非所有患者免疫治疗后都能有良好的效果^[8],因此能够早期对非小细胞肺癌的免疫治疗效果进行预测将有助于筛选受益人群。既往预测模型多联合影像学特征和实验室指标进行预测,但这些模型的效能及预测价值相对有限^[9-11]。影像组学可以高通量获取影像图像内部隐藏信息,而这些信息在很大程度上反映着肿瘤的异质性,目前众多相关研究表明基于影像组学的预测模型在反应肿瘤的治疗效果及预后中有着巨大的优势^[12-15]。本研究旨在开发基于CT影像组学的预测模型并评价其预测患者行免疫检查点抑制剂治疗疗效的效能,以期临床决策提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性连续纳入2020年1月至2023年6月于西安交通大学第一附属医院行二线PD-1/PD-L1单抗抑制剂免疫治疗的114例NSCLC患者。

纳入标准:(1)行二线PD-1/PD-L1单抗抑制剂免疫治疗的NSCLC患者;(2)可获取PD-1/PD-L1抑制剂治疗前的平扫CT图像的DICOM原始文件;(3)可获取治疗后的随访数据。排除标准:(1)CT图像质量差,干扰病灶分割;(2)临床资料不完整或无法获取。

随访患者首次免疫治疗的疗效,根据RECIST1.1标准,将疗效分为有反应组45例(包括CR、PR)、无反应组69例(包括PD、SD);另从外院收集验证组52例,其中有反应组22例,无反应组30例。本研究为回顾性研究,已豁免患者知情同意,并已获伦理委员会批准。

1.2 检查方法 本研究所使用的扫描设备均为飞利浦64层螺旋CT(Brilliance, Philips),图像厚和层间距均为5mm,管电压为120kV,管电流为350mA。**1.3 模型构建** 将CT增强1mm图像导入ITK-SNAP软件(V3.4.0)进行病灶分割。2名分别具备9年和13年诊断经验的医师在肺窗进行病灶轮廓的确定,并逐层勾画感兴趣区(region of interest, ROI)。2名医师在勾画ROI过程中对患者的临床资料未知且2人绘制ROI的全过程均相互独立。ROI涵盖病灶中的气管、出血、坏死、钙化等区域,但不包含淋巴结区域。采用Python(Version 3.6)提取影像组学特征,包含直方图特征、纹理特征、形状特征、高斯变换等。随机抽样选择30例患者图像,两名医师进行独立分

【第一作者】孙泽恒,男,主治医师,主要研究方向:胸部影像学。E-mail: 502584434@qq.com

【通讯作者】牛刚,男,主任医师,主要研究方向:胸部影像学。E-mail: niugang369@xjtu.edu.cn

割，将两次分割区域提取的病灶特征，进行观察者间相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)计算，选择ICC>0.75的特征进行U检验、Lasso回归进一步降维。基于筛选出的组学特征，分别使用逻辑回归(LR)、Lasso回归和支持向量机(SVM)进行组学模型建模。临床资料收集由另外两名医师完成，其对免疫治疗的疗效不知情。收集的资料包括：年龄、性别、吸烟史、肿瘤类型、病灶位置、病灶最大径(轴位CT 肺窗测量)、分叶征、毛刺征、胸膜凹陷、胸膜接触、空洞、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、嗜酸性粒细胞计数、SCC、CEA、CA125、CYFRA211、NSE。基于逻辑回归，分别构建临床模型、组学模型及临床-组学模型。比较不同模型的区分度以筛选最佳模型。模型的评价包括区分度(AUC值)、校准度(校准曲线)及临床有效性(DCA曲线)。使用Bootstrap(重复1000次)进行模型的内部验证，使用外院数据进行模型外部验证。

1.4 统计学分析 对于定性变量，使用Kappa值评价两名医师判断的一致性，并由两名医师共同协商决定了最终的影像学征象判读结果；对于定量变量，使用ICC评价两名医师测量的一致性，取两名医师测量结果的平均值作为最终测量值。Kappa值>0.80、ICC≥0.75说明一致性良好。基于约登指数计算病灶大小及中性粒细胞计数的最佳截断值。使用U检验及卡方检验进行单因素分析，使用logistic回归进行多因素分析。使用SPSS及RStudio软件进行统计学分析。使用“glmnet”包进行LASSO回归、“pROC”进行ROC曲线分析、“rms”包绘制校准曲线。

2 结 果

2.1 基线资料 本研究建模组共纳入114例NSCLC免疫治疗患者，77例男性患者和37例女性患者，年龄范围37-79岁，中位年龄62岁。免疫治疗有反应组共45人，免疫治疗无反应组共69人。本研究外验证组共纳入52例NSCLC免疫治疗患者，33例男性患者和19例女性患者，年龄范围35-73岁，中位年龄59岁。免疫治疗有反应组共22人，免疫治疗无反应组共30人。

2.2 单因素分析结果 两名医师对病灶有无分叶、毛刺、胸膜牵拉，胸膜接触、空洞影像学征象判断的结果一致性良好，Kappa值分别为：0.836、0.821、0.847、0.915、0.931。两名医师对病灶大小的测量具有良好的一致性，ICC为0.872。建模组单因素结果见表1所示：病灶位置、中性粒细胞计数在组间差异有统计学意义。

2.3 多因素分析结果 建模组多因素分析结果见表2所示，结果表明病灶大小、中性粒细胞计数是非小细胞肺癌免疫治疗疗效的独立预测因素。

2.4 组学特征选择 从病灶ROI中一共提取1037个定量特征，依次经ICC、U检验及Lasso回归降维后分别得到954、14、12个特征(图1、表3)。

2.5 预测模型构建 基于Lasso、LR、SVM建立的影像组学模型AUC值分别为0.780、0.784、0.856，故选择使用支持向量机(SVM)建立的组学模型作为最终组学模型(图2)。临床模型、组学模型及组合模型的AUC值依次为0.653(95%CI: 0.559-0.746)、0.856(95%CI: 0.784-0.926)、0.894(95%CI: 0.838-0.950)，故选择组合模型作为预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效的预测模型(Nomogram, 图3)。

2.6 预测模型区分度评价 在训练组中，临床模型、组学模型及组合模型的AUC值依次为0.653(95%CI: 0.559-0.746)、0.856(95%CI: 0.784-0.926)、0.894(95%CI: 0.838-0.950)；在内验证组中，临床模型、组学模型及组合模型的AUC值依次为0.641(95%CI: 0.552-0.732)、0.854(95%CI: 0.791-0.925)、0.882(95%CI: 0.826-0.974)；在外验证组中，临床模型、组学模型及组合模型的AUC值依次为0.624(95%CI: 0.535-0.712)、0.794(95%CI: 0.715-0.871)、0.817(95%CI: 0.838-0.950)；上述结果表明预测模型有较好的诊断效能(图4)。

2.7 预测模型校准度评价 预测模型的校准曲线见图5，结果显示在建模组和内、外验证组拟合曲线和参考线基本一致，表明我们的预测模型有较好的校准度。

表1 患者临床特征与免疫治疗疗效单因素分析

特征名称	无反应组 (n=69)	有反应组 (n=45)	P值
年龄(岁)	62±9	62±9	0.726
性别(%)			0.251
男	45(65.2%)	32(71.1%)	
女	24(34.8%)	13(28.9%)	
吸烟(%)			0.627
否	23 (33.3%)	17 (37.8%)	
是	46 (66.7%)	28 (62.2%)	
肿瘤类型(%)			0.457
腺鳞癌	1(1.5%)	0(0.0%)	
腺癌	35(50.7%)	19(42.2%)	
鳞癌	33(47.8%)	25(55.6%)	
小细胞癌	0(0.0%)	1(2.2%)	
肺(%)			0.031
右	49 (71.0%)	23 (51.1%)	
左	20 (29.0%)	22 (48.9%)	
病灶最大径			0.069
>47mm	30 (43.5%)	12 (26.7%)	
≤47mm	39 (56.5%)	33 (73.3%)	
分叶征(%)			0.742
否	27 (39.1%)	19 (42.2%)	
是	42 (60.9%)	26 (57.8%)	
毛刺征(%)			0.365
否	32 (46.4%)	17 (37.8%)	
是	37 (53.6%)	28 (62.2%)	
胸膜凹陷征(%)			0.651
否	29 (42.0%)	17 (37.8%)	
是	40 (58.0%)	28 (62.2%)	
胸膜接触(%)			0.149
否	34 (49.3%)	16 (35.6%)	
是	35 (50.7%)	29 (64.4%)	
空洞			0.199
否	60 (87.0%)	35 (77.8%)	
是	9 (13.0%)	10 (22.2%)	
白细胞计数(E+09/L)	7.34±3.57	8.06±2.62	0.563
血小板计数(E+09/L)	258±90	274±95	0.419
中性粒细胞计数(E+09/L)			0.025
≤3.85	22 (31.9%)	6 (13.3%)	
>3.85	47 (68.1%)	39 (86.7%)	
淋巴细胞计数(E+09/L)	1.78±2.47	2.20±4.88	0.761
嗜酸性粒细胞计数(E+09/L)	0.15±0.18	0.25±0.40	0.210
中性粒细胞计数/淋巴细胞计数	5.48±6.20	6.19±8.62	0.539
血小板计数/淋巴细胞计数	217±163	215±114	0.562
SCC	3.82±8.92	4.10±6.16	0.372
CEA	145±64	185±79	0.124
CA125	53.1±79.7	68.8±13.7	0.931
CYFRA211	14.4±37.6	19.7±60.4	0.812
NSE	23.5±17.7	23.8±16.9	0.700

表2 患者临床特征与免疫治疗疗效多因素分析

预测因素	OR(95%CI)	P
病灶最大径	2.547(1.092-5.941)	0.031
中性粒细胞计数	3.642(1.303-10.179)	0.014

表3 Lasso所筛选特征及统计信息

影像组学特征	系数
Intercept	-0.57124351
log.sigma.3.0.mm.3D_glszm_SmallAreaHighGrayLevelEmphasis	0.27347080
wavelet.LHL_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	-0.34514880
wavelet.LHH_glszm_GrayLevelNonUniformityNormalized	-0.46493625
wavelet.LHH_glszm_GrayLevelVariance	0.03627979
wavelet.HLH_ngtdm_Complexity	0.38576364
wavelet.HHL_firstorder_Mean	0.11835762
wavelet.HHH_glszm_GrayLevelNonUniformityNormalized	-0.21074807
wavelet.HHH_glszm_GrayLevelVariance	0.08324396
wavelet.HHH_glszm_HighGrayLevelZoneEmphasis	0.51171972
wavelet.HHH_glszm_LowGrayLevelZoneEmphasis	0.17615971
wavelet.HHH_glszm_SizeZoneNonUniformityNormalized	0.22981926
original_glszm_SizeZoneNonUniformity	-0.10087270

2.8 预测模型临床有效性评价 预测模型的DCA曲线见图6，结果表明模型在较大的阈概率范围内，患者的净获益均为正值，说明模型有较好的临床有效性。

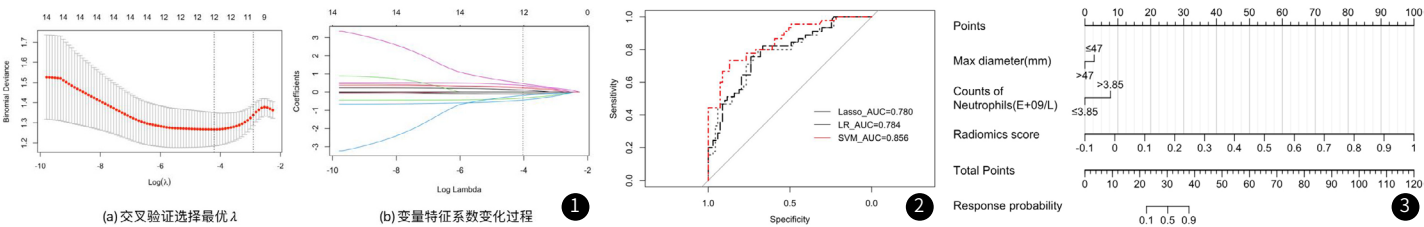


图1 R语言中Lasso算法的特征选择过程。(a)表示交叉验证结果，检验标准为均方误差，求解最优值。(b)代表每个特征的系数随着惩罚函数变化而变化，竖线处为最优log O 值对应的系数不为0的特征集合，为Lasso选择的最优特征子集。
图2 不同方法建模的组学模型的诊断效能。LR：Logistic Regression，SVM：Support Vector Machi。
图3 非小细胞肺癌免疫治疗疗效预测模型（诺模图）。

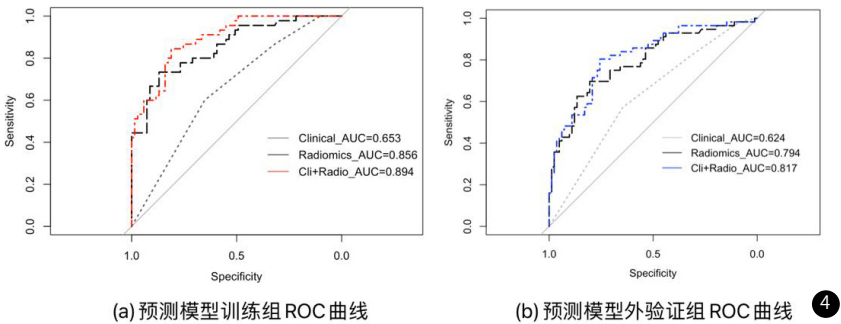


图4 临床模型、组学模型及组合模型预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效性ROC曲线图。

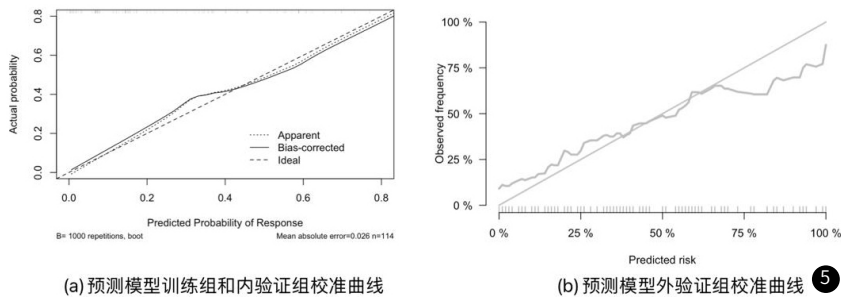


图5 预测模型在建模组、内外验证组的校准曲线。“Ideal”代表理想线，即预测概率和实际概率一致；“Apparent”、“Bias-corrected”分别代表建模组和内验证组预测模型的表现。

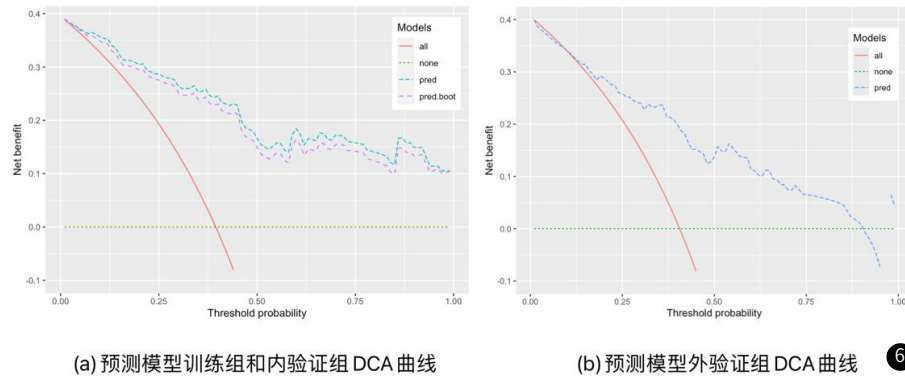


图6 预测模型的临床决策曲线。横坐标表示阈概率，纵坐标表示净获益。“pred”代表建模组预测模型的决策曲线；“pred.boot”代表内验证组的决策曲线；曲线表明该预测模型在很大范围内的阈概率中，患者的净获益均为正值。

3 讨论

本研究基于CT增强影像组学，通过联合影像组学特征及临床特征构建预测模型，该模型有较好的区分度、校准度及临床有效性，有助于临床筛选非小细胞肺癌免疫治疗优势人群。

本研究发现肿瘤大小和中性粒细胞计数是非小细胞肺癌免疫治疗疗效的独立预测因素，通常肿瘤越大，更容易侵犯周围的组织和血管，并通过发展出多种免疫逃逸机制及形成更复杂的肿瘤微环境抑制机体的抗肿瘤免疫反应抗肿瘤，导致较晚的临床分期及不良的预后；中性粒细胞计数的增高有助于发挥抗肿瘤作用，可能与其通过重塑肿瘤微环境从而激活抗肿瘤免疫反应有关^[16]。

既往Shen L^[17]等通过费希尔系数、互信息(MI)以及一分类错误概率(POE)+平均相关系数(ACC)方法提取的组学特征构建模型预测非小细胞肺癌疗效；Khorrami等^[18]、Liu等^[19]研究提示Delta影像组学特征可预测非小细胞肺癌免疫治疗疗效；Li B^[20]等通过开发深度神经网络(DNN)模型进行预测，但上述模型比较复杂，内部机制尚不明确，本研究提取的12个纹理特征从纹理的分布均匀性、波动性、复杂度等方面描述病灶的细微结构，能够体现肿瘤内部的异质性^[21]。朱振宸等^[22]构建的CT影像加权组学评分预测非小细胞肺癌的免疫治疗疗效模型，AUC达到0.85，而本研究而通过联合影像学特征及临床特征构建的预测模型，AUC为0.894，并在验证集中依旧有较好预测效能(内部验证AUC=0.882；外验证AUC=0.817)。

本研究的不足：(1)本研究为回顾性研究，可能受到潜在混杂因素的干扰；(2)本研究样本里相对较少，有待于扩充数据后进一步验证；(3)本研究后期应纳入更多外院数据进行模型验证，以更全面评价模型的泛化能力。

综上所述，基于CT影像组学有望通过对非小细胞肺癌免疫治疗疗效的预测从而优化临床决策。

参考文献

- [1]Lazzari C, Spagnolo C C, Ciappina G, et al. Immunotherapy in early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): current evidence and perspectives[J]. Current Oncology, 2023, 30(4): 3684-3696.
- [2]Arbour K C, Riely G J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review[J]. JAMA, 2019, 322(8): 764.
- [3]韩心怡, 邵玉, 杨燕. 免疫检查点抑制剂治疗小细胞肺癌疗效及预后生物标志物的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(6): 632-638.
- [4]郭亮, 贾明选, 马文杰, 等. 单孔电视胸腔镜手术与常规胸腔镜手术在非小细胞肺癌根治术中的应用价值[J]. 罕少疾病杂志, 2025, 32(1): 63-65.
- [5]Riely G J, Wood D E, Ettinger D S, et al. Non-small cell lung cancer, version 4. 2024[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2024, 22(4): 249-274.
- [6]钱宇清, 于俊才. PD-1、PD-L1、miRNA let-7a1及let-7c在非小细胞肺癌组织中表达意义分析[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(9): 40-41, 49.

- [7]周彩存, 王洁, 王宝成, 等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2020年版)[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(4): 217-235.
- [8]梁嘉欣, 张桂芳, 慕竹青, 等. 外周血液学指标与晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗疗效的关系[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(4): 652-658.
- [9]孟亚奇, 袁玉刚, 吴云慧, 等. 外周血预测非小细胞肺癌治疗疗效的研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2023, 43(8): 1133-1139.
- [10]谢霞霞, 李梦丹, 王小会, 等. (18)F-FDG PET/CT联合外周血炎症因子评估晚期非小细胞肺癌免疫治疗疗效的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(17): 3209-3215.
- [11]夏经纬, 陈羽中, 温少迪, 等. 外周血炎症指标作为预测性指标在晚期非小细胞肺癌免疫治疗中的应用[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(9): 632-645.
- [12]Yip S S F, Aerts H J W L. Applications and limitations of radiomics[J]. Physics in Medicine and Biology, 2016, 61(13): R150-R166.
- [13]Mayerhoefer M E, Materka A, Langs G, et al. Introduction to radiomics[J]. Journal of Nuclear Medicine, 2020, 61(4): 488-495.
- [14]Chetan M R, Gleeson F V. Radiomics in predicting treatment response in non-small-cell lung cancer: current status, challenges and future perspectives[J]. European Radiology, 2021, 31(2): 1049-1058.
- [15]刘宇婷, 赵磊, 刘拯师. 影像组学评估非小细胞肺癌疗效进展[J]. 放射学实践, 2024, 39(6): 825-829.
- [16]Zhao Y, He J, Zhou S, et al. The effect of PD-1 inhibitor combined with chemotherapy on the level of peripheral blood T lymphocytes among patients with non-small-cell lung cancer and its relationship with prognosis[J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022: 1-7.
- [17]Shen L, Fu H, Tao G, et al. Pre-Immunotherapy contrast-enhanced CT texture-based classification: a useful approach to non-small cell lung cancer immunotherapy efficacy prediction[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 591106.
- [18]Khorrami M, Prasanna P, Gupta A, et al. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Immunology Research, 2020, 8(1): 108-119.
- [19]Liu Y, Wu M, Zhang Y, et al. Imaging biomarkers to predict and evaluate the effectiveness of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 657615.
- [20]Li B, Yang L, Jiang C, et al. Integrated multi-dimensional deep neural network model improves prognosis prediction of advanced NSCLC patients receiving bevacizumab[J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13: 1052147.
- [21]张楚, 吴少虹, 段绍峰, 等. 基于CT影像组学预测肺癌患者化疗早期疗效的应用研究[J]. 临床放射学杂志, 2023, 42(12): 1895-1899.
- [22]朱振宸, 陈闯江, 宋兰, 等. CT影像加权组学评分预测非小细胞肺癌的免疫治疗疗效[J]. 中国医学科学院学报, 2023, 45(5): 794-802.

(收稿日期: 2025-04-09)

(校对编辑: 韩敏求、翁佳鸿)