

本文引用格式:李小英,杨朝凤,李杨.基于CT影像组学在非小细胞肺癌靶向治疗及免疫治疗的研究进展[J].

安徽医学,2024,45(3):389-393.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.025

基于CT影像组学在非小细胞肺癌靶向治疗及免疫治疗的研究进展

李小英 杨朝凤 李 杨

[摘要] 近年来,分子靶向治疗及免疫治疗成为肺癌治疗的研究热点。与传统放化疗相比,靶向治疗及免疫治疗安全性更高、毒副作用更小、疗效更确切,彻底改变了非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗模式。影像组学高通量地提取定量影像数据,捕捉人眼无法识别的潜在信息,全面反映肿瘤内部的异质性以无创预测肿瘤的分子分型及其微环境改变,对NSCLC靶向治疗及免疫治疗选择优势人群、评估治疗效果、判断预后意义重大。本文就影像组学在NSCLC靶向治疗及免疫治疗的研究进展进行综述。

[关键词] 非小细胞肺癌;靶向治疗;免疫治疗;影像组学;计算机断层扫描

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.03.025

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,尽管低剂量螺旋CT(low-dose computed tomography, LDCT)筛查肺癌高危人群可使死亡率下降20%,但仍然是全球癌症相关死亡的首要原因^[1]。最新统计数据显示,2020年全球新增肺癌患者约220万例,由肺癌导致的死亡人数约180万例,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占其中的85%^[2]。根治性手术切除是NSCLC的首选治疗方式,但大多数患者在确诊时处于疾病晚期,错过手术切除的最佳时机^[3]。近年来,靶向治疗及免疫治疗在恶性肿瘤治疗领域取得重大突破,与传统放化疗相比,前者治疗安全性更高、毒副作用更小、疗效更确切,能显著控制肿瘤进展、延长患者生存时间并改善患者生活质量。

靶向治疗及免疫治疗发挥治疗作用的前提和关键在于肿瘤的分子分型及其微环境改变。活组织检查是识别肿瘤分子分型及其微环境改变的金标准。然而,活组织检查具有侵入性、高成本、重复性差、转移等缺点,同时由于肿瘤内部存在异质性注定活组织检查无法全面、准确反映病灶的完整信息,以致在临床应用中受到一定限制。影像组学作为一种无创、可重复且节约成本的方法,通过深度挖掘医学图像信息并将其转化为定量数据,可以全面反映肿瘤内部的异质性,进而预测肿瘤的分子特性及其微环境改变,对NSCLC靶向治疗及免疫治疗方案制定意义重大。本文就CT影像组学在NSCLC靶向治疗及免疫治疗的研究进展进行综述。

1 影像组学的概念及研究流程

影像组学最早在2012年由荷兰学者Lambin等^[4]提出,指从医学图像中高通量地提取定量影像特征,并将其转换为高维数据,最终用于疾病诊疗及预后预测。影像组学的研究流程一

般分为5个步骤:①高质量医学图像的获取,高质量的医学图像是影像组学数据准确和稳定的前提。依据研究目的获取原始医学图像,并对其进行预处理,如配准、标准化等,以确保图像质量和一致性。②图像分割:指将二维感兴趣区域(region of interest, ROI)或三维感兴趣体积(volume of interest, VOI)从背景中分割出来的过程。精准的图像分割是影像组学研究的重要步骤,一般有人工、半自动或全自动3种分割方式,其中手动分割精度最高,但效率低,主观性强,半自动或全自动分割效率高、可重复性高,但对边界勾画可能存在误差^[5]。③特征提取:影像组学特征包括形状特征、一阶特征、二阶特征和高阶特征。形状特征是感兴趣区域的几何属性;一阶特征是单个像素值/体素值的分布,不涉及空间关系;二阶特征又称纹理特征,反映相邻像素值/体素值的空间关系;高阶特征是应用滤波器或数学变换后生成。常用的特征提取软件如PyRadiomics、LIFEX、3D Slicer Radiomics、ITK、Definiens Developer、MaZda、MATLAB Radiomics、IBEX等^[6]。④特征筛选:从感兴趣区域/体积提取的组学特征之间高度相关且存在大量冗余信息,常导致模型出现过拟合,影响其泛化能力,因此需要对提取的特征进行筛选及降维处理。常用的特征筛选方法有ICC相关性分析、Pearson/Spearman相关性分析、最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)、最大相关最小冗余(maximum relevance minimum redundancy, MRMR)和主成分分析(principal component analysis, PCA)等^[7]。⑤模型建立与评估:稳定性和可重复性是模型建立的关键。常用的模型有逻辑回归(logistic regression, LR)、支持向量机(support vector machine, SVM)、随机森林(random forest, RF)、决策树(decision tree)和卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)等,可从受试者工作特征(receiver

基金项目:南充市校科技战略合作项目(编号:22SXQT0294),川北医学院一流学科建设项目(编号:2023BME007),医学影像四川省重点实验室(编号:MIKLSP2021010)

作者单位:637000 四川南充 川北医学院附属医院放射科

通信作者:李杨,552410618@qq.com

characteristic operating curve, ROC) 曲线的曲线下面积 (area under the curve, AUC)、精确度、灵敏度、特异度、校准度及临床效用等方面评估模型性能,并对模型进行测试和验证^[8]。目前,影像组学广泛应用于 NSCLC 的早期诊断、病理分级、表型分析及预后预测等^[9-12]。

2 靶向治疗

随着对肺癌驱动基因研究的不断深入,肺癌进入了靶向治疗时代。靶向治疗是在细胞分子水平上,针对已经明确的致癌位点,设计相应的靶向药物特异性杀伤肿瘤细胞而不损伤周围正常组织的治疗新方式。影像组学近年来发展迅速,使无创、精准预测肺癌驱动基因状态成为可能。

2.1 表皮生长因子受体 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜受体酪氨酸激酶,与特异性配体结合后发生自磷酸化,随后激活下游信号传导通路,参与调控细胞增殖、分化和凋亡,调控失调与肺癌形成、侵袭、远处转移和血管生成有关。目前 EGFR 是研究最深入且具有明确治疗效果的肺癌分子靶点之一^[13]。与 EGFR 野生型相比,EGFR 突变型对酪氨酸激酶抑制(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)治疗敏感、反应率高,患者生存状况明显改善^[14]。研究表明,影像组学可准确预测 NSCLC 患者 EGFR 突变状态^[15-16]。此外,影像组学在鉴别 EGFR 突变亚型方面也取得了重大进展。一项多中心研究旨在预测 EGFR 最常见的两种突变亚型(Del-19 突变与 L858R 突变),结果显示 CT 组学模型可以有效鉴别 Del-19 突变与 L858R 突变、Del-19 突变型与野生型及 L858R 突变型与野生型^[17]。NSCLC 患者 EGFR-TKIs 治疗期间 T790M 突变是多数患者获得性耐药的主要原因,常常导致治疗失败。Rossi 等^[18]及 Yang 等^[19]研究表明,增强 CT 影像组学模型可以准确预测肺腺癌患者在接受第一代或第二代 EGFR-TKIs 治疗后肿瘤进展是否发生获得性 T790M 突变,且加入临床因素构建的诺莫图预测 T790M 突变性能更高同时对患者的生存情况具有一定的评估价值。以上表明,无创影像组学在预测 EGFR 突变及突变亚型、监测疾病进展方面具有重要价值。

2.2 间变性淋巴瘤激酶 由于 2 号染色体短臂的微小倒置,间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)基因与棘皮动物微管相关蛋白样 4(echinoderm micro-tubule-associated protein-like 4, EML4)基因发生重排,形成 EML4-ALK 融合基因,其编码的 EML4-ALK 融合蛋白可以在不接受配体及组织信号的情况下,异常激活下游信号传导通路如 RAS-RAF-MEK-ERK,最终导致癌症形成^[20]。NSCLC 中 ALK 重排发生率仅 2%~7%,但其已成为继 EGFR 突变的又一重要突变基因,针对 ALK 重排的靶向治疗药物克唑替尼较标准化疗可明显延长晚期 NSCLC 患者的无进展生存期^[21]。影像组学为预测 ALK 重排及对 ALK-TKIs 治疗后反应提供了一种新的定量分析方法^[22]。Song 等^[23]回顾性分析 335 例肺腺癌患者,筛选出 3 个(Original_Firstorder_90Percentile、Original_Firstorder_Maximum 和 Wavelet_LHH_GLDM_LDHGLE)与 ALK 重排显著相关的组学特征,所构建的 CT 组学模型可以有效区分 ALK 重排与 ALK 野生型肺腺癌,且上述特征还进一步提示 ALK 重排的肿瘤更易表现为实性肿块。Hao 等^[24]评估了支持向量机、极限梯度提升树、

自适应增强、决策树和逻辑回归 5 种机器学习模型,以寻找预测 ALK 重排 NSCLC 患者的最佳预测模型,其中基于支持向量机算法的机器学习模型性能最高,表明影像组学模型可以作为传统、有创 ALK 重排状态检测实用且经济的替代方法。除此以外,ALK 重排的 NSCLC 患者脑转移发生率较高,同时也是治疗失败最常见的原因。研究表明,影像组学模型和基于影像组学的诺莫图是预测 ALK 重排的晚期 NSCLC 患者发生脑转移风险的重要手段^[25-26]。

2.3 Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因 大鼠肉瘤病毒癌基因(rat sarcoma viral oncogene, RAS)是第一个被发现的人类肿瘤基因, RAS 蛋白是一类鸟嘌呤核苷酸结合蛋白,当其 GTP 结合时处于活化状态,与 GDP 结合时处于失活状态。当 RAS 蛋白发生突变后,机体失去 GTP 水解酶活性,将持续激活下游信号传导通路,导致肿瘤发生。Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因(kirsten rat sarcoma viral oncogene, KRAS)是 RAS 家族中最重要的基因类型^[27]。多年来,针对 KRAS 突变的药物研发一直是研究难点,突变的 KRAS 蛋白有“不可成药靶点”之称,且与 NSCLC 患者 EGFR-TKIs 耐药相关,常提示预后不良。在 KRAS G12C 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 患者中,索托雷塞显示出较好的抗癌作用,并成为全球首个靶向 KRAS 蛋白的抗肿瘤药物^[28]。目前,基于 CT 影像组学预测 KRAS 突变的研究较少,这可能与长期缺乏相应的靶向药物有关。Weiss 等^[29]认为精细纹理的正偏度和粗糙纹理的较低峰度与 KRAS 突变相关,且较低的峰度值与 NSCLC 患者较短的生存时间相关。Rios Velazquez 等^[30]基于 CT 影像组学的一项多中心研究显示,影像组学模型可以预测 KRAS 突变状态但效能有限,且结合临床因素并不能提高 KRAS 突变的预测准确性,但影像组学模型以及联合模型在区分 EGFR 突变和 KRAS 突变方面具有较高价值。总的来说,影像组学特征对预测肺腺癌 KRAS 突变仍有价值。

2.4 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1 鼠类肉瘤病毒癌基因同源物 B1(v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1, BRAF)基因位于 7 号染色体上,负责编码 RAF 激酶家族中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。BRAF 突变后 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路(即 MAPK/ERK 信号通路)传导异常,ERK 被持续激活,继而发生肿瘤细胞增殖和转移^[31]。V600E 突变是 NSCLC 中 BRAF 最常见的突变类型,达拉非尼联合曲美替尼已作为晚期 NSCLC 患者 BRAF V600E 突变的一线治疗方案写入 NCCN 指南^[32]。Shao 等^[33]基于 1096 例 NSCLC 患者的 CT 图像开发出一个多标签多任务深度学习模型,该模型在评估 BRAF 在内的 8 个基因突变状态方面均表现优异,其中识别 BRAF 突变的曲线下面积(area under the curve, AUC)在训练集及验证集分别为 0.834、0.793。Padole 等^[34]对 62 例存在 BRAF 突变的 NSCLC 患者分析发现,影像组学特征在 TNM 各期间存在差异,其中 IV 期和 I 期差异最为显著,表明影像组学有望成为肺癌患者 TNM 分期的无创替代工具,以减少患者活检的痛苦。

2.5 其他罕见突变 由于突变率低或缺乏相应的靶向药物,RET (rearranged during transfection)重排、C-ROS 原癌基因 1(c-ros oncogene 1, ROS1)重排、间质上皮细胞转化因子(mesenchymal epithelial transition factor, MET)扩增及人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)突变等影像组

学研究较少。Yoon 等^[35]从 539 例肺腺癌患者 CT 和正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)图像上提取组学特征并结合传统影像学特征、临床特征,所构建的模型能够准确区分 RET 重排与 RET 野生型以及 ROS1 重排与 ROS1 野生型肺腺癌。Shao 等^[33]开发的多标签多任务深度学习模型在识别 RET 重排、ROS1 重排、MET 基因扩增及 HER2 突变方面表现优异(AUC 分别为 0.85、0.91、0.92、0.89)。

3 免疫治疗

免疫治疗是指通过激活自身免疫系统、解除免疫细胞抑制状态、加强免疫应答反应从而发挥抗肿瘤作用。免疫检查点抑制剂可特异性阻断抑制性受体如程序性死亡 1(programmed cell death-1, PD-1)/程序性死亡配体 1(programmed cell death-ligand 1, PD-L1)以及细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4),以恢复抗肿瘤反应。影像组学可以对 NSCLC 免疫检查点表达情况及肿瘤微环境组成情况进行准确预测并实时监测免疫治疗效果,是一种简单、省时的无创检查方法。

3.1 程序性死亡 1/程序性死亡配体 1 PD-1 作为一种免疫抑制分子,表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞等细胞表面;PD-L1 是 PD-1 的主要配体,在肿瘤细胞中广泛表达;两者特异性结合致使 T 细胞受体信号转导和 CD28 共刺激下调,降低 CD8⁺T 细胞增殖能力,从而抑制免疫应答反应,是肿瘤细胞免疫逃逸的重要机制^[36]。PD-L1 高表达与肿瘤侵袭性行为及预后不良显著相关,PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合化疗、靶向治疗等治疗方案可使肺癌患者生存获益^[37-38]。相继有研究报道影像组学无创、动态评估 PD-L1 在 NSCLC 中的表达情况同时预测免疫治疗效果的可行性^[39-41]。Bracci 等^[39]研究表明,基于 CT 纹理分析的影像组学评分可用于预测局部晚期或转移性 NSCLC 患者的 PD-L1 表达。Wang 等^[40]及 Tian 等^[41]训练的深度学习模型较纹理分析可以更好区分 NSCLC 中 PD-L1 表达 <1%、1%~49% 以及 ≥50% 的患者并能准确评估患者对免疫治疗后的反应。此外,深度学习模型联合临床模型对 NSCLC 患者有更好的分层能力,以指导治疗方案的选择。

3.2 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 CTLA-4 是免疫球蛋白超家族成员,主要表达在活化 T 细胞表面。CTLA-4 通过与共刺激性受体 CD28 竞争性结合抗原呈递细胞上的 B7 配体,向活化 T 细胞传递抑制信号,促进肿瘤免疫逃逸。此外,T 调节细胞上的组成型 CTLA-4 表达可进一步降低 B7 配体的水平,抑制免疫反应^[42]。CTLA-4 已被证实是多种肿瘤预后不良的独立预测因子,针对 CTLA-4 的抗体-伊匹单抗可显著提高包括肺癌在内的癌症患者的总生存期及无进展生存期^[43]。已有研究表明 PET-CT 可对 ⁶⁴Cu-DOTA-伊匹单抗进行成像以无创监测 NSCLC 中 CTLA-4 表达情况^[44]。影像组学可以预测肿瘤 CTLA-4 表达及生存情况,但在肺癌中鲜有报道^[45-46]。CTLA-4 作为肺癌重要免疫检查点之一,值得进一步探索影像组学特征与其之间的关系以更好地指导临床。

3.3 白细胞分化抗原 8 CD8 是部分 T 细胞表面的一种跨膜糖蛋白,主要作用是辅助 T 细胞受体与 MHC I 类分子所提呈的抗原特异性结合并参与 T 细胞活化。活化的 CD8⁺T 细胞又名细胞

毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)释放大量细胞毒素或介导免疫发挥抗肿瘤作用。免疫治疗的主要机制之一就是促进 CTL 增殖并向肿瘤部位浸润从而达到杀伤肿瘤细胞的目的。因此,CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞(CD8⁺ tumour-infiltrating lymphocytes, CD8⁺ TILs)的浸润程度成为了评价免疫治疗效果、患者预后的可靠指标^[47]。Chen 等^[48]研究显示术前 CT 影像组学评分与 NSCLC 中 CD8⁺ TILs 丰度高度相关,其中灰度共生矩阵中的依赖非均匀性归一化对预测 NSCLC 中 CD8⁺ TILs 丰度贡献最大。放疗是肺癌的常见治疗方式之一,不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,还能增强免疫治疗的抗肿瘤反应。Sun 等^[49]通过建立影像组学特征与 CD8⁺ TILs 浸润程度之间的关系,准确评估了免疫治疗联合放疗的肺癌患者预后情况,为 NSCLC 免疫治疗及联合治疗选择治疗优势人群提供了有力证据。

4 小结与展望

明确 NSCLC 驱动基因突变状态、免疫检查点表达情况以及肿瘤微环境组成情况显然已成为 NSCLC 精准化、个体化治疗的关键。影像组学可以无创、全面地反映肿瘤分子表型及其微环境改变,有利于选择 NSCLC 靶向治疗及免疫治疗优势人群、制定个性化治疗方案以及评估患者预后。但目前影像组学在临床并未得到有效利用,主要存在以下问题:①大多数研究为回顾性、单中心研究,且样本量较小,模型的泛化能力与稳定性不佳;②现有的特征选择方法众多,最优处理方法仍不清楚;③不同设备之间采集参数的差异影响特征值的稳定和再现;④影像组学特征与肿瘤表型之间的关系缺乏共识,给医师对特征的解读带来挑战。但影像组学仍然显示出光明的前景,未来可开展多中心、大样本的研究,并建立可重复、标准的影像组学特征以实现肺癌患者的分层管理,最终实现精准医疗。

参考文献

- [1] 中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2022版)[J].中华肿瘤杂志,2022,44(6):457-490.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] 国家卫生健康委办公厅.原发性肺癌诊疗指南(2022年版)[J].协和医学杂志,2022,13(4):549-570.
- [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] LIU Z, WANG S, DONG D, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges[J]. Theranostics, 2019, 9(5): 1303-1322.
- [6] MAYERHOEFER M E, MATERKA A, LANGS G, et al. Introduction to radiomics[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 488-495.

- [7] GE G, ZHANG J. Feature selection methods and predictive models in CT lung cancer radiomics[J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2023, 24(1):e13869.
- [8] MCCAGUE C, RAMLEE S, REINIUS M, et al. Introduction to radiomics for a clinical audience[J]. *Clin Radiol*, 2023, 78(2): 83–98.
- [9] ZHOU J, HU B, FENG W, et al. An ensemble deep learning model for risk stratification of invasive lung adenocarcinoma using thin-slice CT[J]. *NPJ Digit Med*, 2023, 6(1):119.
- [10] DONG H, YIN L, CHEN L, et al. Establishment and validation of a radiological-radiomics model for predicting high-grade patterns of lung adenocarcinoma less than or equal to 3 cm[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:964322.
- [11] PAN F, FENG L, LIU B, et al. Application of radiomics in diagnosis and treatment of lung cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1295511.
- [12] YANG F, ZHANG J, ZHOU L, et al. CT-based radiomics signatures can predict the tumor response of non-small cell lung cancer patients treated with first-line chemotherapy and targeted therapy[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(3):1538–1547.
- [13] GENOVA C, ROSSI G, TAGLIAMENTO M, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2020, 14(4): 367–383.
- [14] LIAO D, YU L, SHANGGUAN D, et al. Recent advancements of monotherapy, combination, and sequential treatment of EGFR/ALK-TKIs and ICIs in non-small cell lung cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13(6): 905947.
- [15] CHENG B, DENG H, ZHAO Y, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma presenting as ground-glass opacity: utilizing radiomics model in clinical translation [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(9): 5869–5879.
- [16] AGAZZI G M, 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.
- [17] ZHANG G, DENG L, ZHANG J, et al. Development of a nomogram based on 3D CT radiomics signature to predict the mutation status of EGFR molecular subtypes in lung adenocarcinoma: a multicenter study[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(29): 889293.
- [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] YANG X, FANG C, LI C, et al. Can CT radiomics detect acquired T790M mutation and predict prognosis in advanced lung adenocarcinoma with progression after first- or second-generation EGFR TKIs? [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(6): 904983.
- [20] SODA M, CHOI Y L, ENOMOTO M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer[J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 561–566.
- [21] GOLDING B, LUU A, JONES R, et al. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 52.
- [22] SONG Z, LIU T, SHI L, et al. The deep learning model combining CT image and clinicopathological information for predicting ALK fusion status and response to ALK-TKI therapy in non-small cell lung cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 361–371.
- [23] SONG L, ZHU Z, MAO L, et al. Clinical, conventional CT and radiomic feature-based machine learning models for predicting ALK rearrangement status in lung adenocarcinoma patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(20): 369.
- [24] HAO P, DENG B Y, HUANG C T, et al. Predicting anaplastic lymphoma kinase rearrangement status in patients with non-small cell lung cancer using a machine learning algorithm that combines clinical features and CT images[J]. *Front Oncol*, 2022, 12(20): 994285.
- [25] WANG H, CHEN Y Z, LI W H, et al. Pretreatment thoracic CT radiomic features to predict brain metastases in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13(25): 772090.
- [26] JIANG Y, WANG Y, FU S, et al. A CT-based radiomics model to predict subsequent brain metastasis in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer undergoing crizotinib treatment[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(11): 1558–1569.
- [27] HUANG L, GUO Z, WANG F, et al. KRAS mutation: from undruggable to druggable in cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 386.
- [28] SKOULIDIS F, LI B T, DY G K, et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p.G12C mutation[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2371–2381.
- [29] WEISS G J, GANESHAN B, MILES K A, et al. Noninvasive image texture analysis differentiates K-ras mutation from pan-wildtype NSCLC and is prognostic[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100244.
- [30] 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.
- [31] SFORZA V, PALUMBO G, CASCETTA P, et al. BRAF inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4863.
- [32] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*,

- 2022, 20(5): 497–530.
- [33] SHAO J, MA J, ZHANG S, et al. Radiogenomic system for non-invasive identification of multiple actionable mutations and PD-L1 expression in non-small cell lung cancer based on CT images[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4823.
- [34] PADOLE A, SINGH R, ZHANG E W, et al. Radiomic features of primary tumor by lung cancer stage: analysis in BRAF mutated non-small cell lung cancer[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2020, 9(4): 1441–1451.
- [35] YOON H J, SOHN I, CHO J H, et al. Decoding tumor phenotypes for ALK, ROS1, and RET fusions in lung adenocarcinoma using a radiomics approach[J]. *Medicine*, 2015, 94(41): e1753.
- [36] MAKUKU R, KHALILI N, RAZI S, et al. Current and future perspectives of PD-1/PDL-1 blockade in cancer immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021(22): 6661406.
- [37] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10183): 1819–1830.
- [38] YU Y, ZENG D, OU Q, et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and individual patient-level analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(7): e196879.
- [39] BRACCI S, DOLCIAMI M, TROBIANI C, et al. Quantitative CT texture analysis in predicting PD-L1 expression in locally advanced or metastatic NSCLC patients[J]. *Radiol Med*, 2021, 126(11): 1425–1433.
- [40] WANG C, MA J, SHAO J, et al. Non-invasive measurement using deep learning algorithm based on multi-source features fusion to predict PD-L1 expression and survival in NSCLC[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(7): 828560.
- [41] TIAN P, HE B, MU W, et al. Assessing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and predicting responses to immune checkpoint inhibitors using deep learning on computed tomography images[J]. *Theranostics*, 2021, 11(5): 2098–2107.
- [42] GOUGH S C, WALKER L S, SANSOM D M. CTLA4 gene polymorphism and autoimmunity[J]. *Immunol Rev*, 2005, 204: 102–115.
- [43] LIU J N, KONG X S, HUANG T, et al. Clinical implications of aberrant PD-1 and CTLA4 expression for cancer immunity and prognosis: a pan-cancer study[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(10): 2048.
- [44] EHLENDING E B, ENGLAND C G, MAJEWSKI R L, et al. Immuno PET imaging of CTLA-4 expression in mouse models of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(5): 1782–1789.
- [45] HE H, JIN Z, DAI J, et al. Computed tomography-based radiomics prediction of CTLA4 expression and prognosis in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2022, 12(6): 7627–7638.
- [46] WANG Z L, MAO L L, ZHOU Z G, et al. Pilot study of CT-based radiomics model for early evaluation of response to immunotherapy in patients with metastatic melanoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10(25): 1524–1531.
- [47] CASTOLDI A, LEE J, DE SIQUEIRA CARVALHO D, et al. CD8⁺ T cell metabolic changes in breast cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(1): 166565.
- [48] CHEN Y, XU T, JIANG C, et al. CT-based radiomics signature to predict CD8⁺ tumor infiltrating lymphocytes in non-small-cell lung cancer[J]. *Acta Radiol*, 2022, 64(4): 1390–1399.
- [49] SUN R, SUNDAHL N, HECHT M, et al. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of patients with cancer treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001429.

(2023-06-03收稿)
(本文编校:朱岚,张迪)