

◁ 中枢神经影像学 ▷

基于脑 MRI 的机器学习预测非小细胞肺癌 T790M 突变

崔婀娜¹, 杨春娜², 王晓煜³, 沙宪政², 赵鹏³, 孙艺瑶²(1. 沈阳大学智能科学与工程学院, 辽宁 沈阳 110044; 2. 中国医科大学智能医学学院, 辽宁 沈阳 110122;
3. 辽宁省肿瘤医院医学影像科, 辽宁 沈阳 110801)

【摘要】 目的: 本研究基于脑部 T₁C 和 T₂W MRI 建立人工智能模型, 预测肺癌脑转移患者在靶向治疗中的耐药性 T790M 突变。方法: 本研究收集 80 例肺癌脑转移患者(2017 年 6 月—2019 年 12 月)的 T₁C 和 T₂W MRI 影像和临床数据进行回顾性分析(患者按照 2:1 的比例分成训练集和测试集)。采用无监督 k-means 算法将肿瘤区域划分为高亮度区域和低亮度区域, 提取不同区域的影像组学图像特征构建模型, 评估每个模型的诊断效果。绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算 ROC 曲线下面积(Area under curve, AUC)、特异性和敏感性作为模型评价指标, 分析模型的潜在临床应用价值。结果: 对 T₁C 和 T₂W MRI 和临床特征融合的统计计算表明, 本研究建立的模型对 T790M 突变具有良好的预测能力, 在训练集和测试集上的 AUC 分别为 0.899 和 0.818。结论: 本研究建立的计算机模型可以有效预测肺癌脑转移患者 T790M 突变, 具有潜在临床辅助诊断价值。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 脑肿瘤; 肿瘤转移; 磁共振成像**【中图分类号】** R734.2; R739.41; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-1062(2024)03-0153-07

DOI:10.12117/jccmi.2024.03.001

Machine learning prediction of T790M mutation in non-small cell lung cancer based on brain MRICUI E-nuo¹, YANG Chun-na², WANG Xiao-yu³, SHA Xian-zheng², ZHAO Peng³, SUN Yi-yao²

(1. School of Intelligent Science and Engineering, Shenyang University, Shenyang 110044, China;

2. School of Intelligent Medicine, China Medical University, Shenyang 110122, China;

3. Department of Medical Imaging, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110801, China)

Abstract: Objective: In this study, an artificial intelligence model was established based on contrast-enhanced T₁-weighted (T₁C) and T₂-weighted (T₂W) sequences of brain MRI to predict drug-resistant T790M mutations in lung cancer brain metastasis patients undergoing targeted therapy. **Methods:** In this study, T₁C and T₂W MRI imaging data and clinical data of 80 lung cancer brain metastasis patients(from June 2017 to December 2019) were collected for retrospective analysis(the data was divided into training and validation cohorts in a ratio of 2:1). The unsupervised k-means algorithm was used to segment the tumor region into high-brightness and low-brightness subregions, and the radiomics features of every subregion were extracted to establish a model to evaluate the diagnostic performance of every model. Receiver operating characteristic(ROC) curves were plotted, and the area under the curve (AUC), specificity and sensitivity were used as evaluation metrics to analyze the potential clinical application value of the model. **Results:** Statistical calculations combining T₁C and T₂W MRI and clinical features showed that the model established in this study had good predictive ability for T790M mutation, with AUCs of 0.899 and 0.818 in the training and testing sets, respectively. **Conclusion:** The computer model established in this study can effectively predict the T790M mutation in lung cancer brain metastasis patients and has potential clinical auxiliary diagnostic value.

Key words: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Brain Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Magnetic Resonance Imaging

肺癌是一种发病率和转移率都较高的疾病^[1]。肺癌发生脑转移的概率为 40%~65%^[2], 且肺癌脑转移的转移情况直接影响肿瘤的分期, 决定最终的治疗方案^[3]。脑转移是一种较为复杂的转移形式, 转移瘤会产生结构和性质上的变化, 这种现象被称为瘤内异质性(ITH), 此性质代表不同的生物学特征, 反

映肿瘤的进展情况^[4]。纳入研究的肺癌患者为非小细胞肺癌(NSCLC), 其发病机制为表皮生长因子受体(EGFR)基因突变, 且 NSCLC 患者发生脑转移大约占总体的 20%~40%^[5]。

对于 NSCLC 患者, 目前临床上使用奥希替尼(AZD9291)靶向药进行靶向治疗。临床实验证明, 此

【收稿日期】 2024-01-08**【作者简介】** 崔婀娜(1979-), 女, 辽宁沈阳人, 副教授。E-mail: 18502450245@163.com**【通信作者】** 孙艺瑶, 中国医科大学智能医学学院, 110122。E-mail: 570785158@qq.com**【基金项目】** 国家重点研发项目 BTIT(2022YFF1202803); 辽宁省教育厅面上项目(JYTMS20230132)。

款靶向药治疗有效,且能有效延长患者无进展生存期。然而,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)的疗效会因 790 位的次级氨基酸突变(T790M)而降低,产生新的耐药性^[6-7]。研究证明,大多数肺部肿瘤通常在开始治疗的 12 月内对 EGFR-TKI 产生耐药性,高达 60% 的肺部肿瘤会发生 T790M 耐药性突变^[8]。CT 检查可以反映颅内肿瘤的大小和形态,但在确定肿瘤的侵袭性时可能会出现假阳性特征^[9],影响临床判断。MRI 是目前临床上诊断脑部疾病常用的成像方式,具有分辨率高和对组织特征敏感的优点^[10]。

影像组学是一种新兴技术,可以定量计算和分析图像特征,为计算机辅助诊断和预后提供放射性表型分析^[11]。Xie 等^[12]建立了影像组学检测 T790M 突变的方法,但实验主要集中在胸部图像的原发病灶。Park 等^[13]进行了基于 CT 的影像组学研究,证明原发性肺腺癌的脑转移病灶也拥有与 EGFR 突变状态相关的判别信息。Ganeshan 等^[14]的实验证明,与整个肿瘤区域相比,肿瘤内的一些特定亚区蕴含了更多疾病信息,如水肿区域的脑瘤交界面,实验针对此类亚区建立机器学习模型,会大幅度提升模型的准确度与敏感度,挖掘病灶影像背后更多的潜在信息,

对于疾病的诊断更有价值。因此,本研究的目的是探索基于 MRI 的脑转移不同亚区放射学特征的潜在价值。

1 材料与方法

1.1 患者情况

本实验收集了来自辽宁省肿瘤医院的 80 例 EGFR 突变肺癌脑转移患者的 MRI 数据,进行回顾性研究,数据收集时间为 2017 年 1 月—2021 年 12 月。患者纳入标准:①在任何治疗(例如手术、放化疗或靶向治疗)之前提供高质量的脑部 MRI 数据;②完整的临床特征;③18 岁以上。排除标准:①患有其他肿瘤疾病;②MRI 数据不完整(例如缺少 T₁C 或 T₂W);③缺乏 T790M 突变状态的基因检测结果。最终纳入实验的患者 80 例,表 1 为患者的具体临床信息,其中有 33 例患者为 T790M 突变,即 T790M 阳性;47 例患者未发生 T790M 突变,被列为 T790M 阴性。将 80 例患者按照 2:1 的比例分为训练集和测试集,其中训练集 53 例,21 例为 T790M 阳性,32 例为 T790M 阴性;测试集 27 例,11 例为 T790M 阳性,16 例为 T790M 阴性。

1.2 MRI 影像扫描

表 1 本研究纳入患者的临床信息

	训练集(n=53)		P	测试集(n=27)		P
	T790M 阳性(n=21)	T790M 阴性(n=32)		T790M 阳性(n=11)	T790M 阴性(n=16)	
年龄	56.1±7.59	56.59±8.27	0.448	60.18±11.14	58.31±9.07	0.738
性别	男	7(33.3%)	0.080	5(45.5%)	4(25.0%)	0.799
	女	14(66.7%)		6(54.5%)	12(75.0%)	
吸烟(是/否)	是	6(28.6%)	0.063	4(36.6%)	3(18.8%)	0.532
	否	15(71.4%)		7(36.4%)	13(81.2%)	
PS 分数	0	6(28.6%)	0.553	2(18.2%)	4(25.0%)	0.645
	1	13(61.9%)		7(63.6%)	11(68.8%)	
	2	1(4.8%)		1(9.1%)	1(6.2%)	
	3	1(4.8%)		1(9.1%)	0(0.0%)	

注:PS:体能活动评分。

本实验所有 MRI 检查均使用 3.0T MRI 扫描仪(Siemens Magnetom Trio, Erlangen, Germany)进行。MRI 扫描参数:3.0T MR 对比增强 T₁ 加权(T₁C)快速自旋回波序列:TR 270 ms, TI 900 ms, 切片厚度 5 mm, FOV 194×230 mm, 翻转角度 150°, 基质尺寸 320×216;3.0T MR T₂ 加权(T₂W)快速自旋回波序列:TR 3 630 ms, TE 87 ms, 切片厚度 5 mm, FOV 194×230 mm, 基质尺寸 384×227 mm。造影剂为二亚乙基三胺五乙酸钆(Gd-DTPA, Bayer, Berlin, Germany), 注射剂量为 0.2 mL/kg、注射速度为 3 mL/s。注射对比剂后 5 min 获得 T₁C MRI 图像。肺癌脑转移患者的 MRI 图像数据以 DICOM 格式存储。

1.3 肿瘤区域勾画及瘤内亚区分割

由一位经验丰富的医生使用 ITK-SNAP 软件(3.6.0 版)勾画出肿瘤的目标区域,以 NII 文件格式保存。分别对 T₁C 和 T₂W 序列 MRI 图像的感兴趣区域(ROI)采用无监督 k-means 聚类算法进行分析,在评估聚类算法效果时常用轮廓系数进行衡量,可以反映聚类结果的紧密度和分离度。在 k-means 聚类时,通过调整聚类的簇数 k 来计算不同 k 值下的轮廓系数,选择轮廓系数最大的 k 值作为最优簇数,从而将 ROI 分割为两个子区域(S1 和 S2),采用欧氏距离作为距离度量。两个对象的距离越近,机器认定其相似性越大,从而聚类具有相似成像模式的肿瘤体素。在算法运行中,安装 Pandas、SimpleITK 以及 Numpy 封装包对患者数据进行计算机处理,将患

者病灶的不同区域对应生成程序像素点。图 1 所示为本研究采集的肿瘤患者双序列 MRI 影像及医生

手工勾画的 ROI, 绿线内部区域为瘤体组织, 红线为水肿边缘。

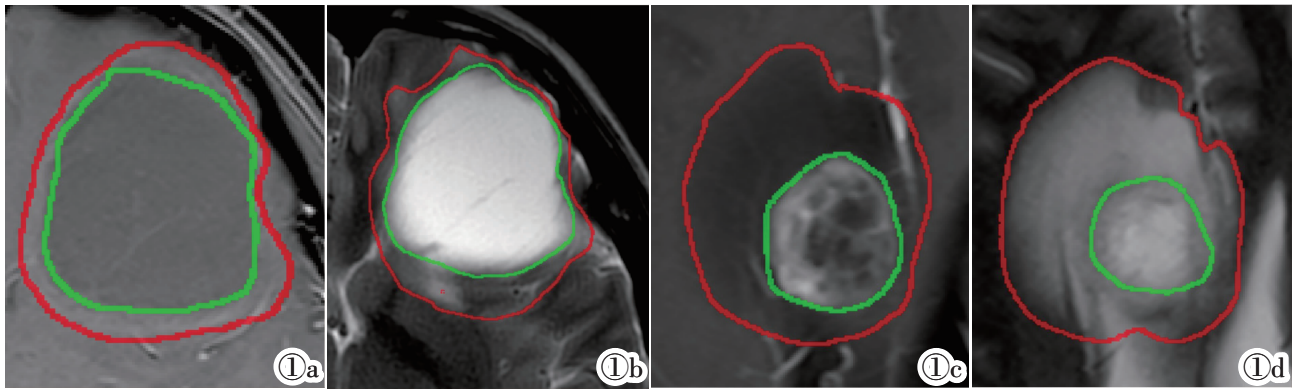


图 1 本研究收集的肺癌脑转移患者的 MRI 影像。图 1a: 一位 T790M 阴性肿瘤患者的 T₁C 序列影像; 图 1b: 与图 1a 中同一位患者的 T₂W 序列影像; 图 1c: 一位 T790M 阳性肿瘤患者的 T₁C 序列影像; 图 1d: 与图 1c 中同一位患者的 T₂W 序列影像。

Figure 1. MRI images of brain metastasis used in this study. Figure 1a: T₁C sequence image of a T790M-negative patient. Figure 1b: T₂W sequence image of the same patient as in figure 1a. Figure 1c: T₁C sequence image of a T790M-positive patient. Figure 1d: T₂W sequence image of the same patient as in figure 1c.

1.4 影像组学特征提取及筛选

本实验编程环境为 Python 3.8, 使用 Pyradiomics (<https://pyradiomics.readthedocs.io>) 开源封装包分别对 MRI 两个序列进行特征提取, 包括形态学特征、一阶统计量特征、纹理特征和滤波特征^[15]。使用 R Studio 中的 Glmnet 封装包及最大相关最小冗余 (Max-relevance and min-redundancy, mRMR) 算法对特征进行相关性排序和筛选。使用 Wilcoxon 秩和检验计算特征的 *P* 值。

1.5 影像组学模型的建立及验证

影像组学特征的提取, 通过设定 Label 数值来选定需要亚区的位置, 再对肺癌脑转移患者的 T₁C 和 T₂W MRI 进行识别 ROI 区域以及 S1 和 S2 的特征, 生成特征表格后进行下一步数据处理。将提取到的数据进行 *U* 检验, 保留 *P* < 0.05 的特征, 使用 LASSO (Least absolute shrinkage and selection operator) 算法对选取的特征进行筛选, 找到最优特征子集。再将得到的两个亚区的特征进行融合, 使用逻辑回归 AIC (Akaike information criterion) 对特征进一步筛选得到最终特征。数据通过 R 语言编程绘制受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 运用最大约登指数计算 ROC 曲线的最佳阈值, 计算 ROC 曲线下面积 (Area under curve, AUC)、敏感性、特异性、准确率作为模型的评价指标^[16]。全部算法运行的计算机平台硬件配置: 3.7 GHz Intel i7-8700 K CPU 和 64 GB 3000 MHz DDR4 RAM。

2 结果

2.1 瘤内亚区分割

为探讨该计算模型能否有效预测肺癌脑转移中的 T790M 突变, 本实验采用无监督的 *k*-means 聚类方法进行瘤内分割, 使用枚举法将 *k* 值设置在 2 到 9 之间。计算每个 *k* 值轮廓系数的平均值, 并最终选择轮廓系数为 2 的最大聚类数目 (图 2)。

对 T₁C 和 T₂W MRI 的整体 ROI、低亮度亚区和高亮度亚区分别进行影像特征提取和分析。图 3 所示为对脑转移瘤 T₁C MRI 和 T₂W MRI 进行瘤内分割的结果。图 4 为箱形图, 显示每个亚区的局部熵和 MRI 强度的分布, S1 和 S2 的各个序列相比, 无论是训练集还是测试集, 都是 S2 的 MRI 强度和局部熵较高, 这表明 S2 内的组织异质性程度更高。

2.2 MRI 影像组学特征分析

本实验将 T₁C 和 T₂W MRI 高亮度亚区和低亮度亚区提取的影像组学特征进行融合, 由逐步回归算法对融合特征进一步降维筛选得到 6 个特征, 包括 1 个 Wavelet 特征、1 个 Exponential 特征、2 个 Log 特征、2 个 Original 特征。表 2 列出了各特征单独预测的 AUC 及 *P* 值。图 5 为患者计算机预测瀑布图, T790M 阳性患者的多区域影像组学特征分数普遍高于 T790M 阴性患者, 表明多区域影像组学特征分数可以大致区分阴性或者阳性。

2.3 多序列影像组学特征融合预测模型

表 3 比较了 T₁C 和 T₂W MRI 中每个区域得出的影像组学特征的性能。对于每个 MRI 序列, 来自 Com 的融合影像组学特征在 AUC 方面总是优于其他子区域或整个肿瘤区域。来自 T₁C 和 T₂W MRI 的整个肿瘤区域的组合影像组学特征在训练集和测试集的 AUC 分别为 0.899 (敏感性 0.904、特异性 0.688)

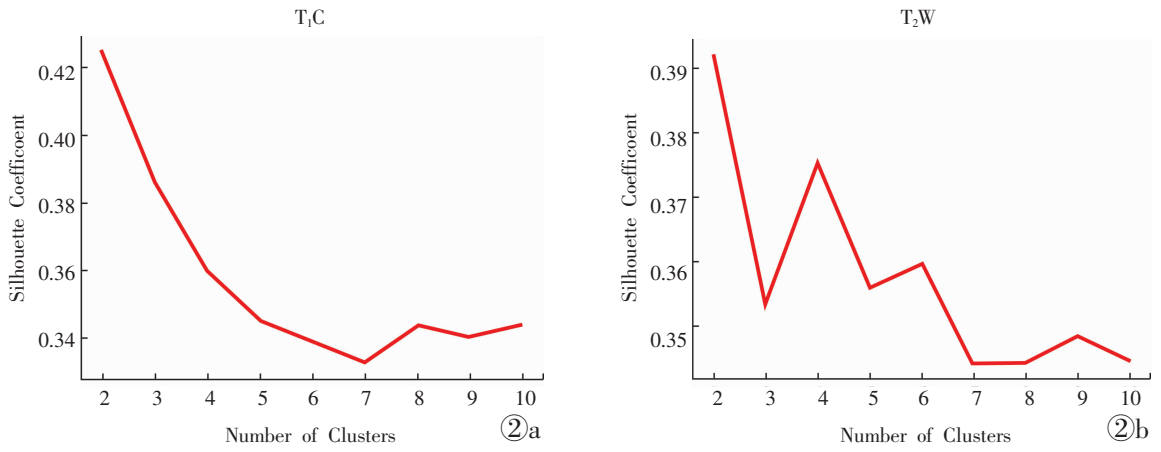


图 2 k-means 分割,不同 k 值对应的轮廓系数值。图 2a:为 T₁C 序列的轮廓系数折线图;图 2b:为 T₂W 序列的轮廓系数折线图。

Figure 2. k-means segmentation, silhouette coefficient values for different k values. Figure 2a: the line graph of silhouette coefficients for the T₁C sequence; Figure 2b: the line graph of silhouette coefficients for the T₂W sequence.

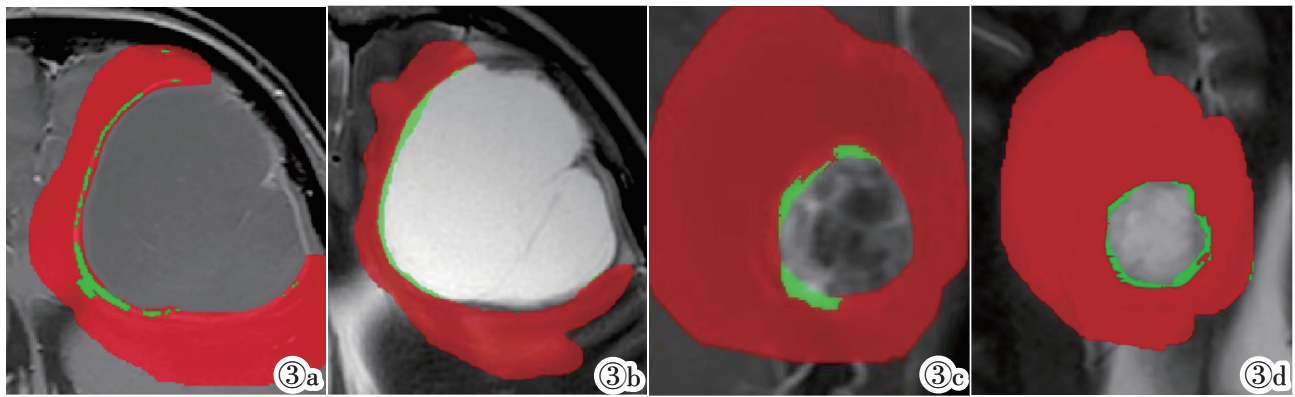


图 3 T₁C 序列和 T₂W 序列分割的结果示例。图 3a:一位 T790M 阴性肿瘤患者的 T₁C 序列影像瘤内分割结果;图 3b:与图 3a 中同一位患者的 T₂W 序列影像瘤内分割结果;图 3c:一位 T790M 阳性肿瘤患者的 T₁C 序列影像瘤内分割结果;图 3d:与图 3c 中同一位患者的 T₂W 序列影像瘤内分割结果。

Figure 3. Examples of segmentation results for T₁C and T₂W sequences. Figure 3a: Segmentation result of the T₁C sequence for a T790M-negative tumor patient; Figure 3b: Segmentation result of the T₂W sequence for the same patient as in figure 3a; Figure 3c: Segmentation result of the T₁C sequence for a T790M-positive patient; Figure 3d: Segmentation result of the T₂W sequence for the same patient as in figure 3c.

表 2 所选影像组学特征的性能

影像组学特征	区域	序列	数据集	Mean±SD		AUC	P
				T790M 阳性	T790M 阴性		
wavelet-HLH_glcM_Correlation(F1)	MBP	T ₂ W	训练集	0.21±0.36	0.17±0.35	0.763	0.001
			测试集	0.44±0.32	0.17±0.37	0.750	0.030
exponential_firstorder_Kurtosis(F2)	MBP	T ₁ C	训练集	92.82±120.31	58.57±74.02	0.677	0.030
			测试集	121.87±204.72	67.47±86.39	0.699	0.084
log-sigma-5-0-mm-3D_gldm_Large DependenceLowGrayLevelEmphasis(F3)	TAA	T ₁ C	训练集	22.90±15.35	42.79±38.13	0.685	0.024
			测试集	43.92±19.44	66.51±62.87	0.648	0.199
log-sigma-1-0-mm-3D_glcM_Id(F4)	TAA	T ₂ W	训练集	0.83±0.08	0.75±0.15	0.693	0.018
			测试集	0.87±0.10	0.74±0.23	0.665	0.152
original_firstorder_Skewness(F5)	TAA	T ₂ W	训练集	0.13±0.59	0.33±0.64	0.695	0.052
			测试集	0.25±0.62	0.67±0.85	0.676	0.126
original_glcM_InverseVariance(F6)	TAA	T ₁ C	训练集	0.29±0.09	0.33±0.13	0.686	0.023
			测试集	0.29±0.18	0.32±0.15	0.545	0.307

注:MBP:脑瘤交界面区域(S2);TAA:瘤内部分。

和 0.818(敏感性 0.818、特异性 0.813)。DeLong 测试产生的 P 值证明两个 MRI 序列中来自瘤内亚区和

整个肿瘤区域的每个影像组学特征之间存在差异。图 6 为本研究建立的基于 T₁C 和 T₂W 序列的影像

组学模型在训练集和测试集中的 ROC 曲线。

3 讨论

随着人工智能技术在图像分析领域的兴起,带动了人工智能在肿瘤图像分析方向的快速发展。在以往的实验中,对于肺癌 T790M 突变状态的评估一般只会集中在原发病灶的肿瘤位置,但实验证明脑

转移瘤拥有更多独特的表型特征。根据上述实验可知,原发性肺癌脑转移灶区域中存在着两个不同的亚区,且表现出不同的熵分布,这证明亚区内的熵分布与瘤内异质性有关^[14],证实了本实验在瘤脑界面内寻找的特征亚区具有很大的意义。瘤内异质性是恶性肿瘤的一个公认特征,反映了肿瘤的高密度细胞、坏死、出血和肌层变化^[17]。针对瘤脑交界面亚

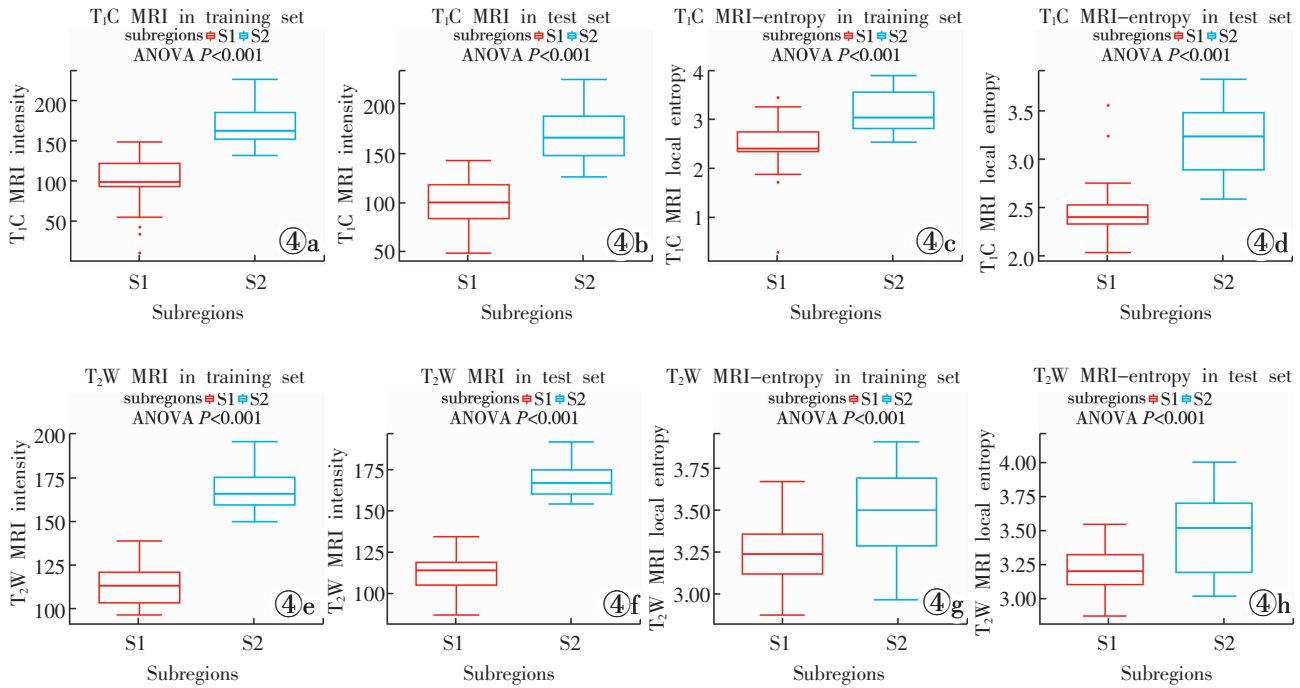


图 4 训练集与测试集 S1 亚区和 S2 亚区的箱形图展示。图 4a:为 T₁C 序列在训练集中 S1 亚区和 S2 亚区的强度展示;图 4b:为 T₁C 序列在训练集中 S1 亚区和 S2 亚区的强度展示;图 4c:为 T₁C 序列在测试集中 S1 亚区和 S2 亚区的熵值展示;图 4d:为 T₁C 序列在测试集中 S1 亚区和 S2 亚区的熵值展示;图 4e:为 T₂W 序列在训练集中 S1 亚区和 S2 亚区的强度展示;图 4f:为 T₂W 序列在训练集中 S1 亚区和 S2 亚区的强度展示;图 4g:为 T₂W 序列在测试集中 S1 亚区和 S2 亚区的熵值展示;图 4h:为 T₂W 序列在测试集中 S1 亚区和 S2 亚区的熵值展示。

Figure 4. Boxplot of subregions S1 and S2 in the training and testing sets. Figure 4a shows the intensity distribution in subregions S1 and S2 of the training set for the T₁C sequence; Figure 4b shows the intensity distribution in subregions S1 and S2 of the training set for the T₁C sequence; Figure 4c displays the entropy values in subregions S1 and S2 of the testing set for the T₁C sequence; Figure 4d: displays the entropy values in subregions S1 and S2 of the testing set for the T₁C sequence; Figure 4e: shows the intensity distribution in subregions S1 and S2 of the training set for the T₂W sequence; Figure 4f: shows the intensity distribution in subregions S1 and S2 of the training set for the T₂W sequence; Figure 4g: displays the entropy values in subregions S1 and S2 of the testing set for the T₂W sequence; Figure 4h: displays the entropy values in subregions S1 and S2 of the testing set for the T₂W sequence.

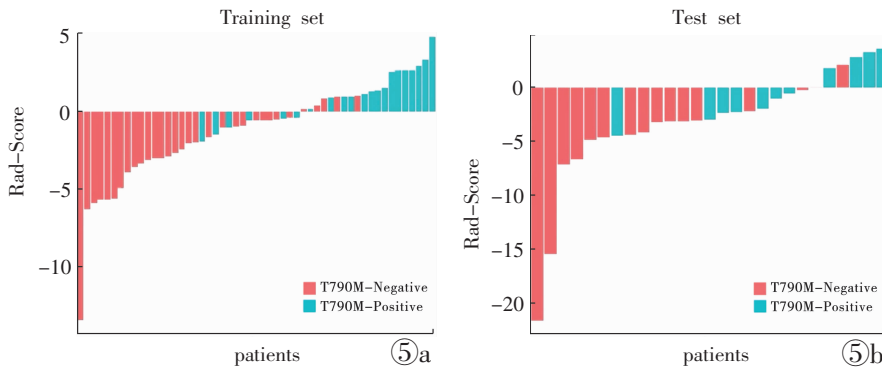


图 5 患者计算机预测瀑布图。图 5a:训练集中患者的数据分布;图 5b:测试集中患者的数据分布。红条表示 T790M 阴性患者,蓝条表示 T790M 发生突变的患者。假设结果显示在训练集和测试集中分别为 $P < 0.001$ 和 $P = 0.008$ 。

Figure 5. Computer predictions waterfall chart of patients. Figure 5a: Distribution of patient data in the training set; Figure 5b: Distribution of patient data in the testing set. The red bars represent

T790M-negative patients, and the blue bars represent patients with T790M mutation. The hypothesis results indicated $P < 0.001$ in the training set and $P = 0.008$ in the testing set.

表 3 评估 T₁C 和 T₂W 训练集中来自亚区和完整肿瘤区域的影像组学特征

RS	训练集				P	测试集				P
	AUC	准确性	敏感性	特异性		AUC	准确性	敏感性	特异性	
RS-T790M-MBP	0.826	0.689	0.761	0.719		0.790	0.519	0.727	0.781	
RS-T790M-TAA	0.860	0.660	0.905	0.689		0.784	0.778	0.909	0.906	
RS-T790M-Com	0.899	0.698	0.904	0.688		0.818	0.823	0.818	0.813	
RS-T790M-MBP vs. RS-T790M-TAA					0.637					0.963
RS-T790M-MBP vs. RS-T790M-Com					0.239					0.799
RS-T790M-MBP vs. RS-T790M-Com					0.150					0.328

注:RS-T790M-MBP,影像组学特征——选定亚区;RS-T790M-TAA,影像组学特征——肿瘤活动区;RS-T790M-Com,影像组学特征——组合。

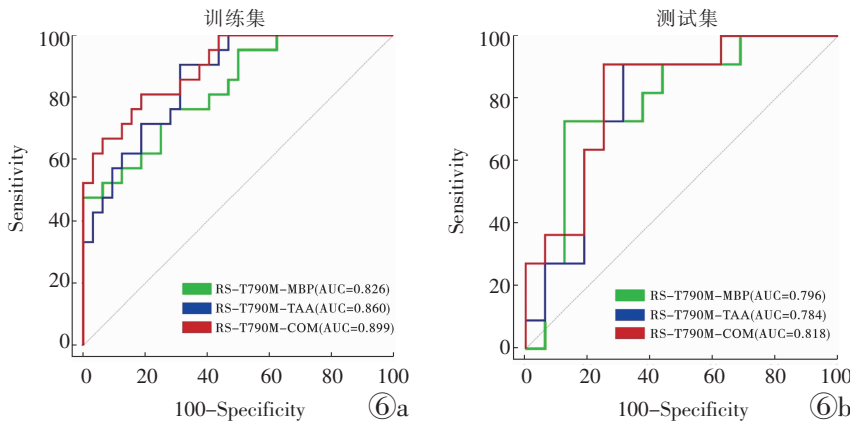


图 6 T₁C 和 T₂W 在训练集和测试集中的 ROC 曲线。图 6a:训练集中三组特征的预测结果;图 6b:测试集中三组特征的预测结果;RS-T790M-MBP,影像组学特征——选定亚区;RS-T790M-TAA,影像组学特征——肿瘤活动区;RS-T790M-Com,影像组学特征——组合。

Figure 6. ROC curves of T₁C and T₂W sequences in the training and test sets. Figure 6a: Predicted results of three feature sets in the training set; Figure 6b: Predicted results of three feature sets in the testing set; RS-T790M-MBP, radiomic features—selected sub-region; RS-T790M-TAA, radiomic features—tumor active area; RS-T790M-Com, radiomic features—combination.

区的影像组学分析是一个相对较新的领域,它可以更好地反映肿瘤的异质性,而不是把肿瘤作为一个统一的组织来分析。随着人们对肿瘤异质性的关注度越来越高,近年来,在乳腺癌^[18]、肺癌^[19]、肝癌^[20]和软组织肿瘤^[21]的计算机辅助分析中,瘤内分析逐渐被应用于影像组学研究,并显示出潜在的临床价值。此外,瘤内分析也可以从组织学研究中找到可靠的依据。最近的研究报道表明,通过病理分析可以确认瘤内亚区^[22]。人类癌症在大多数的表型特征中显示出大量的肿瘤内异质性,如细胞形态、基因表达、代谢、运动性以及血管生成、增殖、免疫和转移潜力^[23]。通过组织学图像,可以发现肿瘤内部会出现不同程度的癌化,不同的肿瘤亚区可能对应着不同类型细胞和癌化程度。这从组织学角度肯定了肿瘤内异质性的意义。

实验证明,在 T₁C 和 T₂W MRI 中,基于群体水平的聚类特征,脑转移灶可以被划分为 2 个表型亚区。在 T₁C 和 T₂W MRI 的 S2 亚区和 S1 亚区准确度的比较中,总是表现出最好的性能,根据熵图强度分布可知,S2 的生物侵袭性更强。熵是对纹理不规则性的衡量,而均匀性是对肿瘤内灰度等级分布的衡量。因此,一个异质性病变会显示出高熵和低均匀性^[24]。以前对各种癌症的研究表明,较高的熵和较低的均匀性可以预测出较差的生存率^[25-30]。最近的研究表

明,EGFR 突变阳性的 NSCLC 在原发性肺腺癌和脑转移的细胞水平上都具有高度的异质性^[31],这证明了本实验的可行性。

本研究存在一定局限性:①目前还没有一个对不同生物栖息地的瘤内分区参考标准,来反映不同肿瘤疾病内的异质性,因此在未来的研究中应进行更多的调查。②由于很难得到脑转移的病理切片,缺少在组织学层面上对肿瘤亚区的识别和分析。③在本研究中,肿瘤 ROI 的勾画是通过医生手工操作完成的,这一过程相对费时耗力。为了减少勾画的工作量,今后考虑引入深度学习自动分割技术,实现对肿瘤 ROI 的自动化分割。

综上,本研究基于肺癌脑转移患者的 T₁C 和 T₂W MRI 高强度和低强度瘤内亚区进行对比分析,并利用影像组学技术建立了融合模型。结果表明,基于瘤内区域分割的融合分析方法适用于医生预测肺癌脑转移患者的耐药突变,具有很高的临床应用潜力。

[参考文献]

[1]Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 1999, 49(1): 33-64.
 [2]刘凯. 磁共振 DWI 在肺癌脑转移瘤放疗联合中药治疗早期疗效评价的应用研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
 [3]Zhou L, Deng L, Lu Y. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer with Brain Metastasis:

- Can Up-Front Radiation Therapy Be Deferred or Withheld? [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1033–1035.
- [4]Wu J, Gscheider MF, Dong X, et al. Robust Intratumor Partitioning to Identify High-Risk Subregions in Lung Cancer: A Pilot Study [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(5): 1504–1512.
- [5]Brainard J, Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era [J]. *Mod Pathol*, 2019, 32 (Suppl 1): 16–26.
- [6]Gregorc V, Lazzari C, Karachaliou N, et al. Osimertinib in untreated epidermal growth factor receptor(EGFR)-mutated advanced non-small cell lung cancer [J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2018, 7 (Suppl 2): S165–S170.
- [7]Arbore KC, Riely GJ. Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review [J]. *JAMA*, 2019, 322(8): 764–774.
- [8]Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (20): 5130–5140.
- [9]Ortiz-Ramón R, Larroza A, Ruiz-España S, 等. 基于纹理分析的影像组学方法对不同原发灶的脑转移瘤进行分类的可行性研究 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(1): 117.
- [10]Wang S, Shi J, Ye Z, et al. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(3): 1800986.
- [11]Fan Y, Wang X, Yang C, et al. Brain-Tumor Interface-Based MRI Radiomics Models to Determine EGFR Mutation, Response to EGFR-TKI and T790M Resistance Mutation in Non-Small Cell Lung Carcinoma Brain Metastasis [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 58(6): 1838–1847.
- [12]Xie C, Yang P, Zhang X, et al. Sub-region based radiomics analysis for survival prediction in oesophageal tumours treated by definitive concurrent chemoradiotherapy [J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 289–297.
- [13]Park YW, Ahn SS, Choi D, et al. Radiomics Features Can Differentiate the Egfr Mutation Status of Brain Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Neuro-Oncology*, 2019, 21: 51.
- [14]Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, et al. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(2): 157–164.
- [15]邓慧媛, 杨军, 柯腾飞, 等. 颅内胶质瘤 MRI 影像组学评估颅内高级别与低级别胶质瘤 [J]. *放射学实践*, 2017, 32 (12): 1229–1233.
- [16]Sugimoto K, Shiraishi J, Tanaka H, et al. Computer-aided diagnosis for estimating the malignancy grade of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasound: an ROC observer study [J]. *Liver Int*, 2016, 36(7): 1026–1032.
- [17]Syed AK, Whisenant JG, Barnes SL, et al. Multiparametric Analysis of Longitudinal Quantitative MRI data to Identify Distinct Tumor Habitats in Preclinical Models of Breast Cancer [J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(6): 1682.
- [18]Fan M, Cheng H, Zhang P, et al. DCE-MRI texture analysis with tumor subregion partitioning for predicting Ki-67 status of estrogen receptor-positive breast cancers [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2018, 48(1): 237–247.
- [19]Xia W, Chen Y, Zhang R, et al. Radiogenomics of hepatocellular carcinoma multiregion analysis-based identification of prognostic imaging biomarkers by integrating gene data—a preliminary study [J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(3): 035044.
- [20]Fu JH, Chuang TC, Chung HW, et al. Discriminating pyogenic brain abscesses, necrotic glioblastomas, and necrotic metastatic brain tumors by means of susceptibility-weighted imaging [J]. *Eur Radiol*, 2015, 25(5): 1413–1420.
- [21]Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1805(1): 105–117.
- [22]Ng F, Kozarski R, Ganeshan B, et al. Assessment of tumor heterogeneity by CT texture analysis: can the largest cross-sectional area be used as an alternative to whole tumor analysis? [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 342–348.
- [23]Ganeshan B, Miles KA, Young RC, et al. Hepatic enhancement in colorectal cancer: texture analysis correlates with hepatic hemodynamics and patient survival [J]. *Acad Radiol*, 2007, 14 (12): 1520–1530.
- [24]Miles KA, Ganeshan B, Griffiths MR, et al. Colorectal cancer: texture analysis of portal phase hepatic CT images as a potential marker of survival [J]. *Radiology*, 2009, 250 (2): 444–452.
- [25]Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, et al. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage [J]. *Cancer Imaging*, 2010, 10(1): 137–143.
- [26]Fan Y, He L, Yang H, et al. Preoperative MRI-Based Radiomics of Brain Metastasis to Assess T790M Resistance Mutation After EGFR-TKI Treatment in NSCLC [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2023, 57(6): 1778–1787.
- [27]Ganeshan B, Skogen K, Pressney I, et al. Tumour heterogeneity in oesophageal cancer assessed by CT texture analysis: preliminary evidence of an association with tumour metabolism, stage, and survival [J]. *Clin Radiol*, 2012, 67(2): 157–164.
- [28]Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, et al. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(4): 796–802.
- [29]Kohsaka S, Petronczki M, Solca F, et al. Tumor clonality and resistance mechanisms in EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: implications for therapeutic sequencing [J]. *Future Oncol*, 2019, 15(6): 637–652.
- [30]Wang G, Wang B, Wang Z, et al. Radiomics signature of brain metastasis: prediction of EGFR mutation status [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 4538–4547.
- [31]Xu H, Lv W, Feng H, et al. Subregional Radiomics Analysis of PET/CT Imaging with Intratumor Partitioning: Application to Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(5): 1414–1426.