

Studi Asli

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Machine Learning di Paru-Paru Non-Sel Kecil Kanker

Giovanni Visona,¹Lisa M. Spiller,²Sophia Hahn,²Elke Hattingen,^{2,3,4,5}
Thomas J.Vogl,^{3,4,5,6}Gabriele Schweikert,⁷Katrin Bankov,⁸Melanie Demes,^{3,4,5,8}
Henning Reis,^{3,4,5,8}Peter Liar,^{3,4,5,8}Pia S.Zeiner,^{3,4,5,9}Fabian Acker,^{3,4,5,10}
Martin Sebastian,^{3,4,5,10}Katharina J. Wenger^{2,3,4,5}

Abstrak

Kami melatih dan memvalidasi model pembelajaran mesin untuk mengidentifikasi pasien kanker paru-paru non-sel kecil dengan a berisiko tinggi terkena metastasis otak, karena mereka berpotensi mendapat manfaat dari pengawasan pencitraan resonansi magnetik otak. Deteksi dini metastasis otak tanpa gejala sangat penting untuk meningkatkan prospek klinis. Jika diterapkan secara prospektif pada diagnosis awal, model tersebut dapat membantu memilih subkelompok berisiko tinggi.

Tujuan:Kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) menunjukkan tingginya insiden metastasis otak (BM). Deteksi dini sangat penting untuk meningkatkan prospek klinis. Kami melatih dan memvalidasi model pengklasifikasi untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi terkena BM, karena mereka berpotensi mendapatkan manfaat dari pengawasan otak MRI.**Metode:**Pasien berturut-turut dengan diagnosis awal NSCLC dari Januari 2011 hingga April 2019 dan CT scan dada (pementasan) di rumah direkrut secara retrospektif di pusat kanker paru-paru Jerman. Pencitraan otak dilakukan pada diagnosis awal dan jika terjadi gejala neurologis (tindak lanjut). Subjek yang mangkir atau masih hidup tanpa BM pada titik batas data (12/2020) dikeluarkan. Kovariat mencakup fitur klinis dan/atau radiomik 3D dari tumor primer dari penentuan stadium CT dada. Empat model pembelajaran mesin untuk prediksi (pelatihan 80/20) dibandingkan. Pentingnya Gini dan SHAP digunakan sebagai ukuran penting; sensitivitas, spesifisitas, area di bawah kurva presisi-recall, dan Koefisien Korelasi Matthew sebagai metrik evaluasi.

Hasil:Tiga ratus sembilan puluh lima pasien termasuk dalam kelompok klinis. Model prediktif berdasarkan gambaran klinis menawarkan kinerja terbaik (disesuaikan untuk memaksimalkan daya ingat: sensitivitas~70%, spesifisitas~60%). Fitur radiomik gagal memberikan informasi yang memadai, kemungkinan karena heterogenitas data pencitraan. Histologi adenokarsinoma, invasi kelenjar getah bening, dan derajat tumor histologis berkorelasi positif dengan prediksi BM, usia, dan histologi karsinoma sel skuamosa berkorelasi negatif. Analisis penemuan subkelompok mengidentifikasi 2 calon subpopulasi pasien yang tampaknya memiliki risiko BM lebih tinggi (pasien wanita + histologi adenokarsinoma, pasien adenokarsinoma + tidak ada metastasis jauh lainnya).**Kesimpulan:**Analisis pentingnya masukan

¹Inferensi Empiris, Institut Max-Planck untuk Sistem Cerdas, Tübingen, Jerman

²Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Institut Neuroradiologi, Frankfurt am Main, Jerman

³Pusat Kanker Universitas Frankfurt (UCT), Frankfurt am Main, Jerman

⁴Institut Kanker Frankfurt (FCI), Frankfurt am Main, Jerman

⁵Pusat Penelitian Kanker Jerman (DKFZ) Heidelberg, Jerman dan Konsorsium Kanker Jerman (DKTK), Situs Mitra Frankfurt, Mainz, Jerman

⁶Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Departemen Radiologi Diagnostik dan Intervensi, Frankfurt am Main, Jerman

⁷Divisi Biologi Komputasi, School of Life Sciences, University of Dundee, Dundee, Inggris

⁸Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Institut Patologi Dr. Senckenberg, Frankfurt am Main, Jerman

⁹Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Edinger Institute, Institut Neurologi, Frankfurt am Main, Jerman

¹⁰Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Departemen Kedokteran II, Hematologi/Onkologi, Frankfurt am Main, Jerman

Dikirim: 11 Januari 2023; Revisi: 24 Juli 2023; Diterima: 1 Agustus 2023; EPUB: xxx

Alamat korespondensi: Katharina J. Wenger, MD, MHBA, Goethe University Frankfurt, Rumah Sakit Universitas, Institut Neuroradiologi, Schleusenweg 2-16, Frankfurt am Main 60528, Jerman.

Kontak email:katharina.wenger@kgu.de

1525-7304/\$ - lihat materi depan © 2023 Penulis. Diterbitkan oleh Elsevier Inc. Ini adalah artikel

akses terbuka di bawah lisensi CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/bync-nd/4.0/>)

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

fitur menunjukkan bahwa model mempelajari hubungan yang relevan antara fitur klinis/perkembangan BM.

Jumlah sampel yang lebih banyak harus diprioritaskan untuk meningkatkan kinerja. Jika diterapkan secara prospektif pada diagnosis awal, model tersebut dapat membantu memilih subkelompok berisiko tinggi untuk pengawasan MRI otak.

Kanker Paru Klinis, jil. 000, No.xxx, 1–12 © 2023 Penulis. Diterbitkan oleh Elsevier Inc.

Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Kata kunci: NSCLC, Pembelajaran mesin yang dapat ditafsirkan, Model prediktif, Radiomik, Kanker otak sekunder

Perkenalan

Kanker paru-paru adalah salah satu kanker yang paling sering didiagnosis di seluruh dunia dengan perkiraan 2,2 juta kasus pada tahun 2020 saja dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker.¹ Sekitar 85% dari seluruh kanker paru-paru, Kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) merangkum kelompok histologi yang heterogen. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah mengklasifikasikan 3 jenis utama: karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar.² Pada 20% hingga 40% pasien NSCLC, kejadian metastasis otak (BM) merupakan salah satu sub tipe kanker tertinggi.³⁻⁷ Penyimpangan genetik tertentu tampaknya berhubungan dengan peningkatan risiko. Diperkirakan sekitar 30% hingga 70% pasien dengan mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR),^{6,8,9} 60% hingga 70% pasien dengan penataan ulang limfoma kinase anaplastik (ALK),¹⁰⁻¹² dan 30% hingga 40% pasien dengan penataan ulang proto-onkogen tirosin-protein kinase 1 (ROS1),^{12,13} mengembangkan BM dari perjalanan penyakitnya. Tingkat kejadian bervariasi menurut jenis penelitian, metode pemilihan pasien, dan interval tindak lanjut.

BM dikaitkan dengan tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi sehingga deteksi dini dan pengobatan yang dipersonalisasi menjadi tujuan klinis yang penting.^{7,14} Pedoman Masyarakat Onkologi Medis Eropa (ESMO) saat ini menyatakan bahwa jika tersedia, pencitraan otak dengan magnetic resonance imaging (MRI) atau computerized tomography (CT) harus dilakukan pada diagnosis awal, namun paling relevan pada pasien dengan gejala atau tanda neurologis.^{15,16} American College of Radiology (ACR) merekomendasikan MRI otak pada diagnosis awal pada setiap pasien dengan stadium klinis II, III, atau IV bahkan tanpa adanya gejala neurologis dan pada tahap mana pun jika ada gejala neurologis.¹⁷ Namun, pengawasan rutin MRI otak untuk pasien tanpa gejala neurologis tidak disarankan.^{15,18} Pemindaian otak pasien pada stadium klinis awal mengidentifikasi BM pada 3% hingga 10% pasien.¹⁹⁻²¹ Telah diketahui dengan baik bahwa terdapat sejumlah besar pasien dengan BM tanpa gejala pada gejala awal dan selama masa tindak lanjut.²²⁻²⁶ Meskipun pengobatan profilaksis iradiasi kranial (PCI) dapat mengurangi kejadian BM sekitar 50%, data saat ini menunjukkan bahwa pengobatan tersebut gagal meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan (OS) dan dapat menyebabkan penurunan kognitif.²⁷⁻²⁹ Oleh karena itu, deteksi dini BM sangat penting untuk memulai terapi lokal dan pengobatan sistemik dengan penetrasi sistem saraf pusat (SSP) secara tepat waktu. Pilihan terapi lokal untuk BM saat ini mencakup intervensi bedah, radioterapi stereotaktik, dan terapi radiasi seluruh otak (WBRT), tergantung pada ukuran dan jumlah lesi, lokasi, dan status kinerja pasien sebelum atau bersamaan.^{30,31}

Dalam pekerjaan ini, kami melatih dan memvalidasi model pengklasifikasi untuk mengidentifikasi pasien NSCLC dengan risiko tinggi terkena BM selama kursus.

penyakit mereka, karena mereka berpotensi mendapat manfaat dari pengawasan MRI otak. Model tersebut dilatih berdasarkan serangkaian fitur klinis tertentu seperti usia, jenis kelamin, atau stadium awal kanker, serta histologi tumor dan fitur genetik. Selain itu, kami memeriksa penggunaan fitur radiomik 3D dari tumor primer dari pementasan CT dada. Jalur segmentasi semi-otomatis diterapkan menggunakan solusi kecerdasan buatan (AI) ujung ke ujung untuk penelitian medis. Model prediksi yang dilatih menawarkan wawasan tentang tantangan yang ada dalam tugas klasifikasi yang dijelaskan. Tujuan utamanya adalah pengembangan model yang cukup kuat untuk mendukung penelitian prospektif dengan menyoroti pasien yang lebih mungkin mengembangkan BM. Sejauh pengetahuan kami, belum ada penelitian serupa yang dilakukan pada kelompok pasien NSCLC yang tidak dipilih.³²

Bahan dan metode

Pasien

Studi retrospektif ini disetujui oleh Institutional Review Board (IRB) dari Rumah Sakit Universitas secara buta (UCT-3-2018). Pasien berturut-turut dengan diagnosis awal NSCLC dari Januari 2011 hingga April 2019 dan CT scan dada (pementasan) di rumah diidentifikasi dalam daftar kanker klinis yang dibagikan. Dalam pengumpulan data terpusat ini, semua pasien kanker dari rumah sakit kami dan rumah sakit rujukan didokumentasikan secara lengkap sebagai pasien rawat inap dan rawat jalan, dengan dokumentasi riwayat penyakit, pemeriksaan diagnostik, dan informasi tindak lanjut. Dokumentasi tumor dilakukan oleh spesialis dokumentasi medis terlatih dan asisten dokumentasi. Pasien ditindaklanjuti hingga 20 Desember 2020 (batas data). Pasien menjalani pencitraan otak pada diagnosis awal (MRI dengan kontras; hanya jika terdapat kontraindikasi absolut, CT dengan kontras) dan jika terdapat gejala atau tanda neurologis selama masa tindak lanjut.

Ekstraksi Ciri Klinis dan Pemrosesan Data

Parameter klinis yang diambil dari registri kanker klinis dengan batas data pada 20 Desember 2020 tercantum di [Tabel 1](#). Indikasi pengujian mutasi pengemudi berubah selama masa perekrutan. Jika persetujuan pasien telah diberikan dan biomaterial (jaringan tumor) tersedia di Interdisciplinary Biobank and Database blinded (iBDF), pengujian telah selesai untuk penelitian ini.

Kami mengecualikan pasien tanpa BM yang mangkir atau masih hidup tanpa BM pada tanggal batas data (48/443). Pasien diklasifikasikan sebagai “hidup tanpa BM” jika mereka masih dalam pengawasan rutin di rumah sakit kami (interval/frekuensi dan modalitas pencitraan pengawasan tergantung pada stadium/pengobatan sebelumnya) tanpa gejala neurologis atau jika demikian dengan hasil pemindaian MRI negatif sesuai dengan pedoman rekomendasi.

Tabel 1 Parameter Klinis Diambil Dari Klinis Registri Kanker jika Tersedia

Karakteristik pasien
Usia saat diagnosis awal
Seks
Tanggal kematian (DOD)
Karakteristik tumor
Kategori UICC TNM pada diagnosis awal
Tahap UICC TNM pada diagnosis awal
Penilaian histologis pada diagnosis awal
BM pada diagnosis awal (ya/tidak)
BM selama perjalanan penyakit (ya/tidak)
Metastasis jauh lainnya pada diagnosis awal (ya/tidak)
Kode ICD-O pada diagnosis awal
Mutasi EGFR (bermutasi dengan Exon/tipe liar)
Mutasi BRAF (bermutasi/tipe liar)
Penataan ulang ALK (protein fusi EML4-ALK; positif/negatif)
Penataan ulang ROS 1 (positif/negatif)
Ekspresi PD-L1 (positif/negatif) ^A

Pada sekitar 20% kasus, tumor primer tidak dapat diopsi dan oleh karena itu, analisis jaringan dilakukan pada metastasis jauh.

^ABerkaitan dengan ekspresi PD-L1, skor proporsi tumor (TPS) didokumentasikan: Persentase sel tumor yang hidup yang menunjukkan pewarnaan membran sebagian atau seluruhnya pada intensitas apa pun, relatif terhadap semua sel tumor yang hidup; 0 = 0%-1%; 1 = 1- $<$ 5%; 2 = 5- $<$ 10%; 3 = 10- $<$ 25%; 4 = 25- $<$ 50%; 5 = $>$ 50%.⁷⁴Skor 1 atau lebih tinggi dianggap positif.

Pada langkah pertama pemrosesan data mentah, kami menghapus fitur-fitur yang tidak informatif, serta fitur-fitur yang hilang pada sejumlah besar pasien. Ini termasuk informasi tentang 4 dari 5 tanda mutasi/ekspresi gen yang dianalisis (EML4-ALK, PD-L1, ROS-1, BRAF), yang hilang pada lebih dari 75% pasien. Detail tentang imputasi nilai yang hilang untuk semua fitur diberikan di TambahanBerkas 3 dan TambahanTabel S1. Kami menghilangkan fitur-fitur yang langsung berisi informasi keberadaan BM untuk menghindari kebocoran informasi, seperti tahap UICC TNM atau kategori UICC TNM M. Untuk menjaga informasi yang tidak terkait dengan BM dari kategori M, indikator biner keberadaan metastasis jauh lainnya diperkenalkan. Untuk menghindari stratifikasi yang berlebihan, kami menetapkan setiap kode ICD-O ke kategori yang terdiri dari 3 digit pertama, yang merupakan indikasi histologi tumor. Informasi mengenai BM terdiri dari 2 ciri, yang menunjukkan adanya BM pada diagnosis pertama dan perkembangan BM selama perjalanan penyakit. Sebagai target klasifikasi, kami menggunakan fitur biner dengan nilai 1 jika pasien telah mengembangkan BM pada tahap penyakit apa pun, dan 0 jika tidak. Proses ini menghasilkan kumpulan data dengan 8 fitur klinis dan kumpulan label biner yang sesuai. Untuk analisis klasifikasi, fitur 3 digit ICD-O dikodekan 1-hot, yang menghasilkan substitusi fitur tersebut dengan 11 fitur biner. Kumpulan gambaran klinis terakhir terdiri dari 18 gambaran. Kami pertama kali melakukan analisis awal untuk mengkonfirmasi korelasi gambaran klinis yang telah ada sebelumnya dengan perkembangan BM.^{4,33-35} Untuk tujuan ini, kami mempertimbangkan 18 fitur ini dan menggunakan Pengujian Hipotesis Tau Kendall untuk perbandingan langsung dengan variabel biner yang menunjukkan keberadaan BM. Kami tidak menggunakan segala bentuk imputasi data

untuk analisis ini. Untuk mengoreksi pengujian hipotesis berganda, kami menggunakan metode Benjamini-Hochberg³⁶ diimplementasikan dalam paket Python berkembang biak.³⁷

Parameter Teknis untuk Akuisisi Gambar CT

Semua pasien menjalani CT scan dada dengan kontras, sebagian besar merupakan tambahan dari CT non-peningkatan sebagai pemeriksaan pencitraan lini pertama NSCLC. Pencitraan dilakukan di 2 institusi berbeda (Institut Radiologi Diagnostik dan Intervensi dan Institut Neuroradiologi, keduanya Rumah Sakit Universitas Frankfurt am Main, Jerman) pada 6 pemindai berbeda, karena perangkat keras dapat berubah seiring waktu. Wilayah yang diminati (ROI) mencakup volume tumor kotor pada jendela mediastinum dan paru-paru. Parameter teknis dirangkum dalam TambahanTabel S2.

Ekstraksi Fitur Radiomik dan Pemrosesan Data

Pipeline deteksi berbantuan komputer (CAD) untuk segmentasi otomatis terdiri dari 3 blok penyusun utama: (1) deteksi kandidat multithreshold, (2) ekstraksi fitur, dan (3) klasifikasi nodul berbasis pembelajaran. Mesin vektor dukungan hierarki (SVM) diterapkan untuk deteksi nodul. Detail tentang pengklasifikasi SVM berjenjang telah dipublikasikan sebelumnya.³⁸

Saluran pipa ini diterapkan menggunakan Philips IntelliSpace Discovery 3.0, solusi AI ujung ke ujung untuk penelitian medis (Philips Healthcare, Hamburg, Jerman). Identifikasi dan segmentasi ROI yang benar telah ditinjau oleh ahli radiologi klinis berpengalaman (KJW>8 tahun pengalaman dalam pencitraan onkologis). Jika terjadi kesalahan segmentasi otomatis, Simplicity digunakan untuk koreksi manual. Simplicity adalah seperangkat alat untuk segmentasi interaktif 3D yang dikembangkan di Philips Research Medisys oleh Jean-Michel Rouet. Penjelasan rinci dapat ditemukan di TambahanBerkas 1. Pyradiomics v3.0.1, paket python sumber terbuka untuk ekstraksi fitur radiomik dari pencitraan medis, digunakan untuk ekstraksi fitur radiomik.³⁹ Pasien dikeluarkan dari analisis radiomik jika kami tidak dapat membedakan jaringan tumor dari jaringan nontumor pada CT yang ditingkatkan bolus bahkan dengan pertimbangan simultan dari semua informasi tambahan yang tersedia (38/395). Fitur diekstraksi dari jendela paru-paru yang tidak disempurnakan jika tersedia (229/357). Segmentasi volume yang mencakup beberapa irisan diubah menjadi satu volume (NIFTI) sebelum mengekstraksi fitur. Deskriptor bentuk 3D diekstraksi dan nilai tunggal per fitur untuk wilayah yang diminati dihitung (berbasis segmen). File parameter untuk ekstraksi khusus (terstruktur yaml) disediakan di TambahanBerkas 2. Fitur-fitur ini difilter untuk menghilangkan fitur nonnumerik dan fitur dengan 0 varian, sehingga menghasilkan kumpulan 1231 fitur. Pada 128 pasien, jendela paru-paru direkonstruksi hanya dari data mentah yang diberi kontras IV saja, yang menghasilkan perubahan kovariat yang signifikan. Beberapa metode telah diusulkan untuk memperhitungkan pergeseran distribusi (seperti ComBat⁴⁰), namun mereka bergantung pada asumsi yang ketat mengenai jenis pergeseran distribusi. Tak satu pun dari metodologi yang diuji dapat memastikan bahwa pengklasifikasi terlatih akan benar-benar memprediksi variabel target, daripada mempelajari perbedaan antara 2 set kontras IV. Oleh karena itu kami menyaring data radiomik untuk hanya memasukkan pasien yang tidak menggunakan zat kontras IV (229 sampel). Selain itu, pengelompokan hierarki

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

Meja 2 Deskripsi Gambaran Klinis yang Dipilih

Fitur	Nomor Hilang	Keterangan
Metastasis jauh	0 (0)	Indikator biner adanya metastasis jauh lainnya (selain BM) pada diagnosis awal
Usia	0 (0)	Usia saat diagnosis pertama
Seks	0 (0)	Indikator biner untuk jenis kelamin pasien
Nilai	140 (151)	Penilaian histologis pada diagnosis awal
TNM_T	3 (3)	UICC TNM kategori T pada diagnosis awal yang menggambarkan lokasi dan ukuran tumor primer
TNM_N	6 (7)	UICC TNM kategori N pada diagnosis awal yang menggambarkan keterlibatan kelenjar getah bening regional
EGFR	170 (199)	Indikator biner adanya mutasi pada gen EGFR
ICD-O 3 digit	0 (0)	3 digit pertama kode ICD-O

Tanda kurung yang mengikuti jumlah nilai yang hilang untuk setiap fitur mewakili jumlah nilai yang hilang dalam kumpulan lengkap pasien sebelum pengangkatan 48 pasien dengan status metastasis otak yang tidak diketahui.

matriks korelasi fitur radiomik menunjukkan tingkat kolinearitas yang tinggi (Supplemental Gambar S1).

Klasifikasi BM Berbasis Pembelajaran Mesin

Untuk memverifikasi kelayakan tugas prediksi, kami melatih serangkaian pengklasifikasi biner dengan menggunakan kumpulan fitur klinis sebagai masukan (Meja 2), fitur radiomik, atau kombinasi keduanya. Karena fitur radiomik menunjukkan tingkat kolinearitas yang tinggi (sebagaimana dibuktikan dalam Supplemental Gambar S1), kami memprosesnya terlebih dahulu dengan standarisasi diikuti dengan PCA, memilih jumlah komponen untuk menangkap 90% varians dalam data (Tambahan Gambar S2). Model yang dipilih antara lain Logistic Regression (LR), Random Forests (RF),⁴¹GBM ringan,³⁸dan kerangka AutoML Autogluon.⁴²Gini Importance (GI) dan implementasi TreeExplainer dari SHapley Additive exPlanations (SHAP) digunakan sebagai ukuran pentingnya model RF. Pertimbangan mengenai pilihan model dan pentingnya fitur dirangkum dalam Tambahan Berkas 3. Untuk mengukur kinerja klasifikasi, kami memilih sensitivitas, spesifisitas, area di bawah kurva presisi-recall, dan Koefisien Korelasi Matthew (MCC) sebagai metrik evaluasi. Mengingat terbatasnya ukuran kumpulan data, kami mengevaluasi model kami menggunakan metodologi yang serupa dengan pendekatan validasi silang bertingkat atau pendekatan “silang ganda”.⁴³Secara khusus, kami melakukan 30 partisi acak data menjadi pelatihan 80/20 untuk menguji pemisahan. Jika diperlukan oleh model, set pelatihan digunakan untuk menyesuaikan K Nearest Neighbor (KNN; menggunakan 5 tetangga terdekat), yang kemudian digunakan untuk mengisi nilai yang hilang dalam kumpulan data lengkap. Dengan setiap set pelatihan, kami melakukan pencarian hyperparameter acak menggunakan validasi silang 5 kali lipat. Konfigurasi hasil terbaik dipilih untuk melatih model pada pemisahan pelatihan penuh, dan model ini selanjutnya digunakan untuk memprediksi label untuk set pengujian. Selain itu, pengaturan serupa telah diuji dengan kerangka AutoML Autogluon Tabular.⁴²Autogluon Tabular digunakan untuk data klinis, fitur radiomik, dan kombinasi keduanya.

Identifikasi Subpopulasi Pasien

Mengidentifikasi kelompok pasien NSCLC yang sangat rentan terhadap pengembangan BM sangat penting untuk meningkatkan perawatan klinis dan mengalokasikan sumber daya yang diperlukan dengan tepat. Secara lebih umum, tugas penambangan data ini disebut sebagai penemuan subkelompok, dimana banyak metodologi telah diusulkan.^{44,45}Kami menggunakan balok itu

algoritma pencarian diimplementasikan dalam pysubgroup paket Python⁴⁶ untuk mengidentifikasi kombinasi fitur yang menarik untuk ditautkan ke BM.

Hasil

Karakteristik Pasien

Pemilihan populasi penelitian digambarkan dalam Gambar 3. Dari 443 pasien yang terdaftar secara retrospektif, 48 pasien mangkir atau masih hidup tanpa BM pada titik batas data dan oleh karena itu dikeluarkan. Sisanya 395 pasien membahayakan kohort klinis kami (Tabel 3). Dari jumlah tersebut, 43 (11%) merupakan stadium I, 19 (5%) stadium II, 60 (15%) stadium III, dan terbanyak dengan 273 (69%) stadium IV. Sebagian besar pasien adalah laki-laki (63%). Usia minimum adalah 24 tahun, maksimum 89 tahun, dan rata-rata 65 tahun. Distribusi histologis mencakup 245 pasien (62%) dengan adenokarsinoma, 110 (28%) dengan neoplasia sel skuamosa, 18 (5%) dengan neoplasia epitel, dan 22 (6%) dengan histologi lain. Kebanyakan pasien tidak memiliki keterlibatan kelenjar getah bening (104) atau keterlibatan kelenjar getah bening regional (N2, 153). Sebanyak 40% pasien wanita dan 27% pasien pria mengalami BM pada saat diagnosis awal (32% secara keseluruhan) dan 45% pasien wanita dan 33% pasien pria menderita BM kapan saja selama perjalanan penyakit. Kolektif pasien sebagian besar adalah orang Kaukasia.

Karena heterogenitas data pencitraan yang ada, kohort radiomik hanya melibatkan 229 pasien. Alasan heterogenitas dibahas secara rinci di bagian keterbatasan.

Usia dan Histologi Berkorelasi Dengan BM

Memilih ambang batas tingkat penemuan palsu (FDR) sebesar 0,01, 3 dari 18 fitur menunjukkan ketergantungan yang signifikan secara statistik dengan kehadiran BM. Hasilnya dirangkum dalam Tambahan Tabel S3. Kode histologi ICD-O yang dimulai dengan 814 menunjukkan histologi adenokarsinoma dan berkorelasi positif dengan keberadaan BM pada setiap tahap penyakit.³³Kode histologi ICD-O yang dimulai dengan 807 menunjukkan histologi karsinoma sel skuamosa dan menunjukkan penurunan insiden BM dibandingkan tumor nonskuamosa.⁴ Terakhir, usia menunjukkan korelasi negatif dengan BM.³⁴Di dalam Gambar 1 Dan 2, kami memvisualisasikan perbedaan jumlah atau distribusi dalam 3 fitur ini untuk pasien yang dikelompokkan berdasarkan perkembangan BM.

Klasifikasi BM Berbasis Pembelajaran Mesin

Model klasifikasi yang hanya menggunakan fitur klinis sebagai masukan menunjukkan kinerja terbaik bila disesuaikan untuk memaksimalkan ingatan

Tabel 3 Karakteristik Pasien dari Kelompok Klinis (n = 395)

Karakteristik		n (Kecuali Dinyatakan Lain)
Usia		65 tahun (rata-rata; SD 10; kisaran 24-89)
Jenis kelamin	Pria	249 (63%)
	Perempuan	146 (37%)
Subtipe histologis	Adenokarsinoma	245 (62%) Wanita 104 (71% pasien wanita) Laki-laki 141 (57% pasien laki-laki)
	Neoplasia sel skuamosa	110 (28%) Perempuan 29 (20% pasien perempuan) Laki-laki 81 (33% pasien laki-laki)
	Neoplasia epitel	18 (5%)
	Lainnya	22 (6%)
Penilaian histologis pada diagnosis pertama	1	8
	2	167
	3	79
	4	1
	Tidak dikenal	140
Mutasi EGFR	Bermutasi	Jumlahnya 26 Perempuan 14 (10% pasien perempuan diuji mutasinya) Laki-laki 12 (5% pasien laki-laki diuji mutasinya) Exon 19 dengan frekuensi tertinggi
	Tipe liar	199
	Tidak dilakukan	170
UICC TNM kategori N pada diagnosis awal itu menggambarkan regional keterlibatan kelenjar getah bening	N0	104
	N1	48
	N2	153
	N3	84
	Tidak	6
Tahap UICC TNM di awal diagnosa	SAYA	43 (11%)
	II	19 (5%)
	AKU AKU AKU	60 (15%)
	IV	273 (69%)
BM pada diagnosis awal		Jumlah 127 (32%) Wanita: 59 (40% pasien wanita) Laki-laki: 68 (27% pasien laki-laki) Adenokarsinoma: 99 (78% pasien dengan BM pada diagnosis pertama)
BM kapan saja selama perjalanan penyakit		148 (38%) Wanita: 66 (45% pasien wanita) Laki-laki: 82 (33% pasien laki-laki) Adenokarsinoma: 114 (77% pasien dengan BM kapan saja)
Metastasis jauh lainnya pada diagnosis pertama (selain BM)		208 (47%)

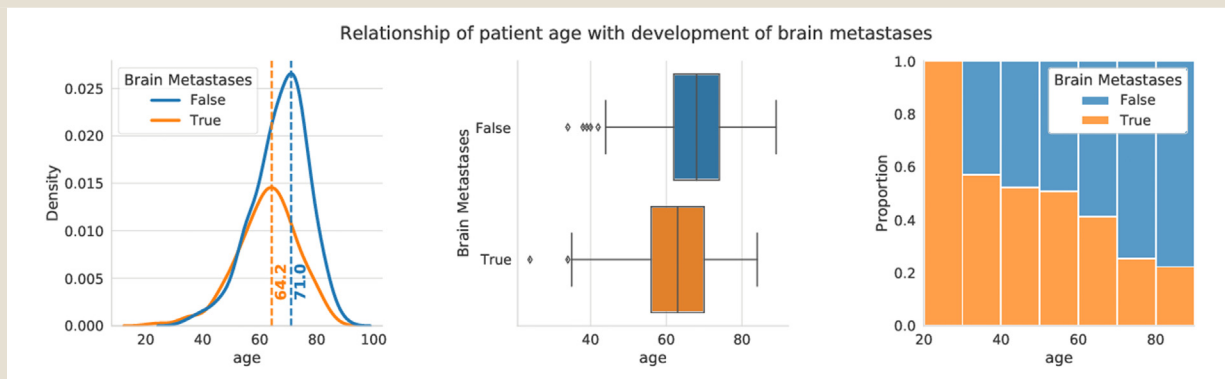
Dari 443 pasien yang terdaftar secara retrospektif, 48 pasien mangkir atau masih hidup tanpa BM pada titik batas data dan oleh karena itu dikeluarkan.

meningkatkan studi prospektif, mendapatkan sensitivitas terbaik~ 70% dan spesifisitas sedikit di atas 60%. Fitur radiomik tampil kurang optimal. Hasil tugas klasifikasi berbasis ML disajikan pada Gambar 4 Dan Tabel 4. Mereka menyoroti bagaimana penggunaan data klinis tampaknya jauh lebih informatif dibandingkan data klinis

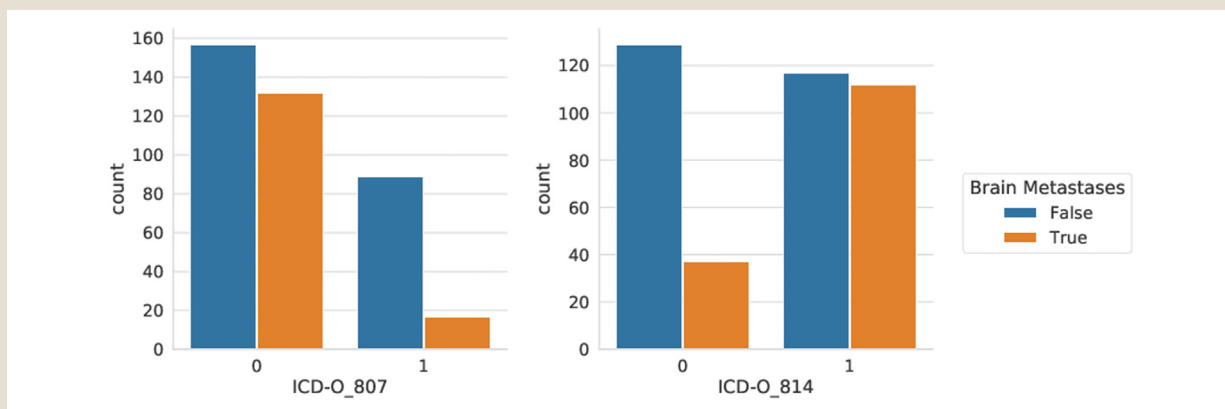
fitur radiomik tersedia. Namun pengamatan ini dipengaruhi oleh perbedaan jumlah sampel yang tersedia untuk 2 set (395 sampel dalam kumpulan data klinis vs. 229 sampel dalam kumpulan data radiomik karena heterogenitas data pencitraan yang ada). Memang benar, tidak ada pengklasifikasi yang dilatih berdasarkan data klinis untuk subkelompok pasien yang sama

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

Gambar 1 Hubungan antara usia pasien dan perkembangan BM. Terdapat perbedaan 6,8 tahun antara puncak-puncak tersebut distribusi pasien dengan dan tanpa BM.



Gambar 2 Hubungan 2 ciri diskrit yang menolak hipotesis nol uji Kendall's Tau dengan pengembangan dari metastasis otak. Karsinoma sel skuamosa (kiri), menunjukkan korelasi negatif dengan BM, sedangkan adenokarsinoma (kanan) menunjukkan perilaku sebaliknya.



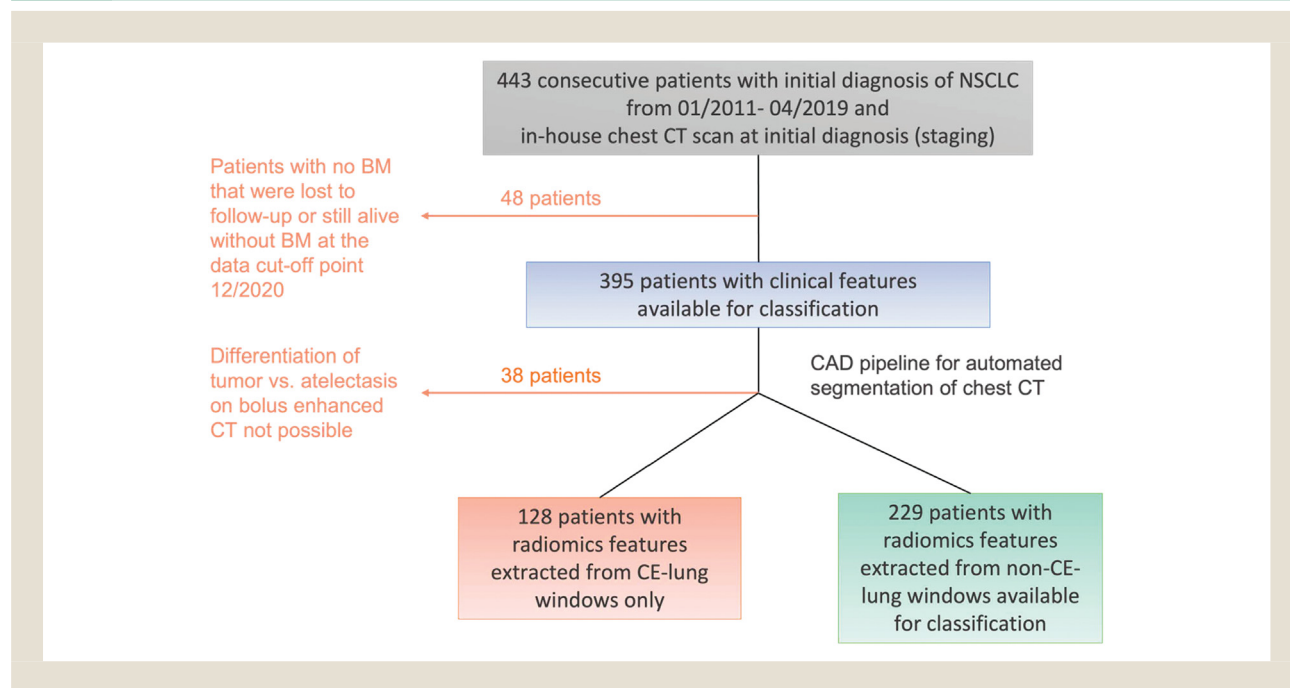
Tabel 4 Metrik Klasifikasi yang Dievaluasi untuk Berbagai Kumpulan Fitur

Data	Model	Kepekaan	Kekhususan	AUPRC	PKS
Klinis	autogluon	6.16E-01	0,611	0,476	0,219
	Reg	7.34E-01	0,572	0,513	0,293
	GBM ringan	0,646	0,647	0,513	0,28
	Federasi Rusia	0,741	0,567	0,511	0,295
Radiomik	autogluon	0,176	0,814	0,163	- 0,009
	Reg	0,514	0,48	0,145	- 0,004
	GBM ringan	0,052	0,935	0,167	- 0,012
	Federasi Rusia	0,236	0,776	0,179	0,010
Gabungan	autogluon	0,219	0,802	0,162	0,019
	Reg	0,467	0,614	0,179	0,061
	GBM ringan	0,232	0,801	0,191	0,032
	Federasi Rusia	0,267	0,788	0,208	0,042

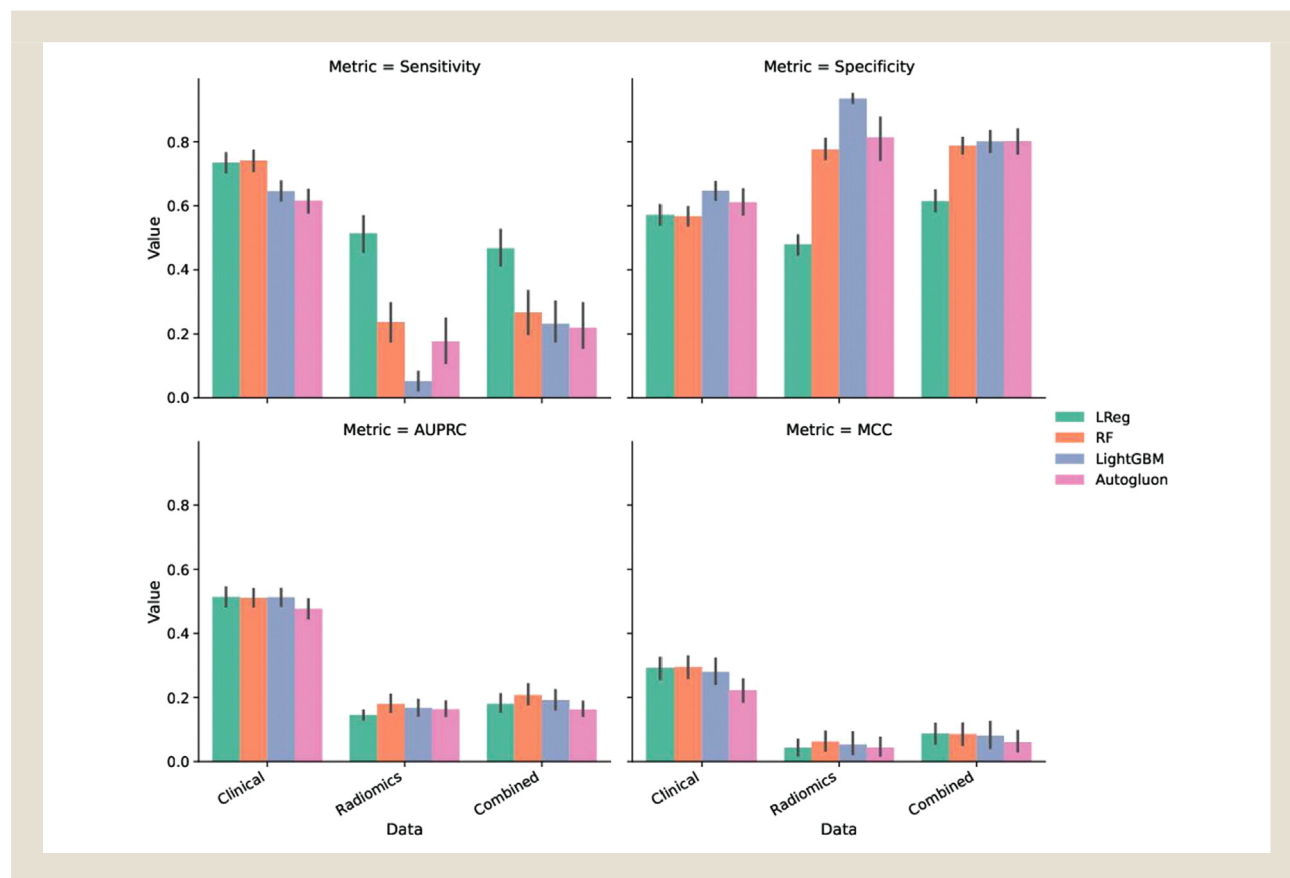
Area di bawah kurva presisi-recall (AUPRC) dihitung, bukan area di bawah karakteristik pengoperasian penerima (AUROC) karena ini merupakan metrik penting dalam permasalahan yang memerlukan pengklasifikasi positif secara tepat.

Nilai yang dicetak tebal menunjukkan nilai rata-rata terbaik untuk metrik yang relevan di antara model yang diuji pada kumpulan fitur yang sama.

Gambar 3 Diagram alir yang menunjukkan jumlah pasien yang terdaftar dalam studi kohort retrospektif, dikeluarkan dan dianalisis.



Gambar 4 Hasil klasifikasi untuk model yang berbeda dan fitur masukan yang berbeda.



Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

kombinasi fitur klinis dan radiomik untuk kelompok ini mencapai kinerja yang sebanding dengan penggunaan kumpulan data klinis lengkap. Metode pengambilan sampel ulang seperti Teknik Pengambilan Sampel Minoritas Sintetis (SMOTE)⁴⁷ telah diuji pada serangkaian fitur radiomik, tetapi tidak membawa kemajuan yang signifikan.

Pentingnya Gambaran Klinis

Menjelaskan prediksi model pembelajaran mesin sangat penting untuk mengadopsi pengklasifikasi tersebut dalam lingkungan klinis.⁴⁸ Meskipun kinerja pengklasifikasi menggunakan fitur klinis sebagai masukan terbatas, kami bertujuan untuk menganalisis fitur mana yang paling memengaruhi label yang diprediksi. Untuk tujuan ini, kami menggunakan 2 ukuran kepentingan fitur untuk membedakan cara kerja pengklasifikasi RF pada kumpulan data yang diperhitungkan KNN5. Model RF dipilih untuk analisis ini karena menunjukkan kinerja yang cukup kuat pada pemisahan pelatihan/pengujian secara acak (Tambahkan Gambar S3). Dalam pengaturan validasi silang bersarang yang sama yang disajikan untuk analisis kinerja klasifikasi, kami mengevaluasi pentingnya Gini, dan nilai SHAP untuk model terbaik yang dilatih di setiap pemisahan. Berdasarkan ukuran kepentingan ini, kami mengurutkan fitur berdasarkan tingkat kepentingannya dan menganalisis seberapa konsisten peringkat ini terhadap benih yang diacak. Hasilnya dirangkum dalam Gambar 5. 3 fitur yang menunjukkan korelasi signifikan dengan BM (usia, kode ICD-O 807 = histologi karsinoma sel skuamosa, dan kode ICD-O 814 = histologi adenokarsinoma) secara konsisten muncul sebagai peringkat tertinggi pada kedua metode evaluasi. Pentingnya Gini memberikan peringkat yang lebih tinggi pada usia pasien, konsisten dengan fakta bahwa GI diketahui bias terhadap variabel kontinu atau variabel dengan banyak kategori.⁴⁹ Meneliti korelasi antara nilai SHAP dan nilai fitur menawarkan wawasan tentang tren yang menghubungkan fitur tertentu dengan label BM (Tambahkan Gambar S4). Usia dan kode ICD-O 807 menunjukkan korelasi negatif dengan keberadaan BM, sedangkan kode ICD-O 814 berkorelasi positif, sesuai dengan hasil uji Kendall's Tau. Selain itu, tingkat tumor histologis dan adanya invasi kelenjar getah bening regional pada diagnosis awal tampaknya berkorelasi positif dengan prediksi BM.

Identifikasi Subpopulasi Pasien

Di antara subkelompok kandidat pertama, algoritme mengidentifikasi subkelompok pasien wanita dengan histologi adenokarsinoma (kode ICD-O 814), dan subkelompok pasien adenokarsinoma yang tidak memiliki metastasis jauh selain BM. Pada kedua kombinasi tersebut, kejadian BM terlihat lebih tinggi pada subkelompok terpilih dibandingkan dengan populasi lainnya.

Diskusi

Dalam karya ini, kami menyajikan analisis penggunaan model pembelajaran mesin yang diawasi untuk memprediksi perkembangan BM pada pasien NSCLC menggunakan fitur klinis dan radiomik.

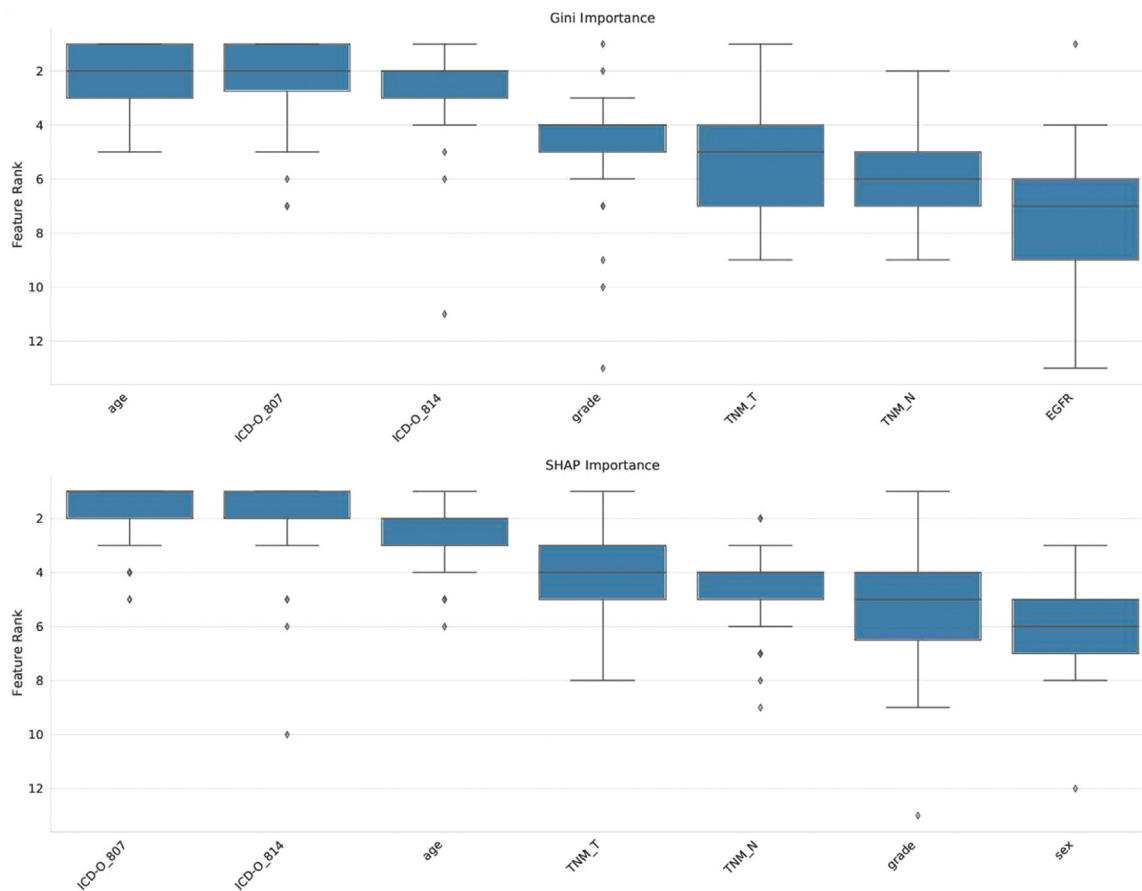
Dalam kohort kami, model klasifikasi yang hanya menggunakan fitur klinis sebagai masukan menunjukkan kinerja terbaik ketika disesuaikan untuk memaksimalkan daya ingat guna meningkatkan penelitian prospektif, memperoleh sensitivitas terbaik terhadap ~70% dan spesifisitas sedikit di atas 60%. Fitur radiomik bekerja secara kurang optimal; Namun, hasil ini kemungkinan besar akan terjadi

terbatasnya jumlah sampel untuk kumpulan data ini karena heterogenitas data pencitraan yang ada (229 sampel vs. 395 dalam kumpulan data klinis; Gambar 3). Dalam semua eksperimen yang dilakukan, ukuran kumpulan data ternyata menjadi elemen penting untuk performa prediktif model. Oleh karena itu, penilaian yang kuat mengenai pentingnya fitur radiomik untuk memprediksi perkembangan BM pada pasien NSCLC akan memerlukan pengumpulan data lebih lanjut. Model yang dilatih dioptimalkan untuk mencapai sensitivitas tinggi, karena ini akan menjadi metrik kinerja yang paling berharga ketika model digunakan untuk studi prospektif, di mana pengambilan data positif yang lebih tinggi mungkin lebih berharga daripada mengurangi hasil positif palsu. Aplikasi klinis alternatif memerlukan keseimbangan metrik kinerja yang lebih cermat.

Analisis pentingnya fitur masukan menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan literatur yang ada, menunjukkan bahwa model tersebut mempelajari hubungan yang relevan antara fitur klinis dan perkembangan BM. Usia dan kode ICD-O 807 (histologi karsinoma sel skuamosa) berkorelasi negatif dengan keberadaan BM, sedangkan kode ICD-O 814 (histologi adenokarsinoma) berkorelasi positif. Tingkat tumor histologis dan adanya invasi kelenjar getah bening regional pada diagnosis awal tampaknya berkorelasi positif dengan prediksi BM.^{4,34,50-54} Masih belum sepenuhnya dieksplorasi mengapa pasien yang lebih muda memiliki risiko BM yang lebih tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang lebih muda memiliki mutasi pemicu yang lebih dapat ditargetkan dibandingkan pasien yang lebih tua, termasuk tingkat perubahan gen EGFR dan ALK yang lebih tinggi. Perbedaan dalam prevalensi mutasi yang dapat ditargetkan dikombinasikan dengan status kinerja yang lebih baik pada pasien yang lebih muda dapat menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih lama secara keseluruhan – cukup lama untuk mengalami penyebaran ke intrakranial.^{55,56} Ada hipotesis lain, termasuk perbedaan lingkungan mikro angiogenik⁵⁷ atau ekspresi biomarker, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular, Ki-67, dan caspase-3 yang mungkin menciptakan lingkungan yang lebih menguntungkan untuk penyembuhan.⁵⁸ Dalam analisis kami, pasien wanita tampak lebih rentan terkena BM, yang tercermin dalam korelasi nilai SHAP dengan fitur tersebut. Hal ini berpotensi menimbulkan dampak tidak langsung, karena perempuan lebih mungkin teresang adenokarsinoma,^{59,60} dan jenis kelamin perempuan merupakan faktor prediktif mutasi EGFR,^{33,35} yang dengan sendirinya berkorelasi positif dengan perkembangan BM.^{33,61} Secara keseluruhan, analisis menunjukkan bahwa fitur-fitur berperingkat tinggi ini harus disertakan dalam model pembelajaran mesin apa pun yang bertujuan untuk memprediksi perkembangan BM dengan kuat. Beberapa prediktor yang diketahui, seperti adanya mutasi EGFR, tidak menunjukkan hasil yang signifikan secara statistik, kemungkinan karena ukuran kumpulan data yang kecil (hanya 12% pasien yang dites menunjukkan mutasi) yang tidak memberikan sinyal-ke-kemungkinan yang cukup tinggi. rasio kebisingan untuk mendeteksi fitur-fitur ini sebagai signifikan, ditambah dengan tingginya fraksi nilai yang hilang (analisis mutasi tidak dilakukan pada 43% pasien). Selain itu, angka tersebut diperkirakan akan sangat rendah pada populasi yang sebagian besar penduduknya berkulit putih, bahkan jika datanya lengkap.^{62,63}

Di antara kandidat subkelompok pertama, algoritme mengidentifikasi subkelompok pasien wanita dengan histologi adenokarsinoma (kode ICD-O 814), dan subkelompok pasien adenokarsinoma tanpa metastasis jauh lainnya. Pada kedua kombinasi tersebut, kejadian BM terlihat lebih tinggi pada subkelompok terpilih dibandingkan dengan populasi lainnya. Namun, tidak jelas apakah signifikansinya disebabkan oleh faktor klinis nyata atau hanya karena faktor seleksi.

Gambar 5 Pemeringkatan fitur berdasarkan 2 metode evaluasi berbeda pada 30 benih acak menggunakan model RF bagian sebelumnya. Kode ICD-O 807 = histologi karsinoma sel skuamosa; Kode ICD-O 814 = histologi adenokarsinoma; Meja 2 menggambarkan fitur individu.



bias. Dalam kasus pertama, misalnya, kami telah mencatat bagaimana pasien wanita lebih mungkin mengembangkan tumor dengan histologi adenokarsinoma,⁵⁹ yang berkorelasi langsung dengan perkembangan BM. Penelitian tambahan dengan lebih banyak data akan diperlukan untuk membuat kesimpulan yang kuat mengenai relevansi klinis subpopulasi pasien ini.

Selain ukuran sampel, batasan penting lainnya dari penelitian kolektif kami adalah kenyataan bahwa pengobatan sistemik dan pengujian mutasi pengemudi telah berubah total selama periode perekrutan. Oleh karena itu, jumlah sebenarnya pasien yang mengalami mutasi pengemudi dan kemungkinan dampaknya terhadap populasi masih belum jelas. Selain itu, pengenalan penghambat pos pemeriksaan di tengah periode perekrutan mungkin berdampak pada kelangsungan hidup secara keseluruhan.⁶⁴ yang, seperti disebutkan di atas, dapat memberikan waktu yang cukup untuk penyebaran ke intrakranial. Informasi mengenai terapi antikanker tidak didokumentasikan secara terstruktur dan oleh karena itu tidak tersedia untuk dianalisis.

Baru-baru ini, 956 pasien NSCLC stadium II hingga IV dari kumpulan data Konsorsium Biopharma Proyek GENIE AACR dianalisis untuk mengetahui

prediksi BM. Selain variabel yang kami pertimbangkan, informasi tentang ras, terapi antikanker, dan fitur pengurutan generasi berikutnya (NGS) juga tersedia. Dengan informasi yang lebih luas ini, area di bawah karakteristik pengoperasian penerima (AUROC) hingga 0,72 dapat dicapai pada set pengujian. Namun, dengan menggunakan model RF, hanya demografi yang dilakukan serta gabungan analisis demografi, pengobatan, dan genetik. Gambaran univariat yang terkait dengan BM dalam penelitian ini adalah pengobatan dengan etoposide, ras Asia, adanya metastasis tulang pada diagnosis NSCLC, mutasi pada TP53 dan EGFR, amplifikasi ERBB2 dan EGFR, dan penghapusan RB1, CDKN2A dan CDKN2B. Gambaran univariat yang berbanding terbalik dengan BM adalah usia yang lebih tua, pengobatan dengan nivolumab, vinorelbine, alectinib, pembrolizumab, atezolizumab, dan gemcitabine, serta mutasi pada NOTCH1, dan KRAS.⁶⁵

Pendekatan lain yang menjanjikan dalam identifikasi subkelompok risiko tinggi adalah kombinasi parameter klinis dengan tanda ekspresi gen (data sekuensing RNA) yang ditemukan pada tumor primer, yang terkait secara spesifik dengan BM dan tidak terkait dengan BM.

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

perkembangan metastasis ke situs lain atau sekadar kekambuhan penyakit. Khususnya, jalur fosforilasi oksidatif tampaknya sangat terkait dengan risiko BM.⁶⁶

Keterbatasan Sehubungan dengan Radiomik

Fitur radiomik pada akhirnya hanya dapat diperoleh dari ukuran sampel yang relatif kecil (229 sampel) dan oleh karena itu dilakukan secara kurang optimal. Ada 2 alasan untuk hal ini: Pertama, tumor bronkogenik sentral dapat menyebabkan pneumonia pasca obstruktif yang mengakibatkan hilangnya volume paru-paru yang dapat menyebabkan atelektasis.⁶⁷ CT dengan bolus enhanced berkinerja buruk dalam diferensiasi tumor dan atelektasis.⁶⁸ Sebagai konsekuensinya, pasien harus dikeluarkan dari analisis radiomik jika kami tidak dapat membedakan jaringan tumor dari jaringan nontumor pada CT yang ditingkatkan bolus bahkan dengan pertimbangan simultan dari semua informasi tambahan yang tersedia dari gambar PET/CT atau MRI. Alasan kedua terletak pada tantangan stabilitas fitur radiomik dalam menganalisis data dunia nyata. Meskipun tujuan keseluruhan studi radiomik adalah untuk menjaga homogenitas dalam perangkat keras dan protokol pemindaian gambar, kenyataan dari studi jangka panjang menghadirkan dilema bagi para pelakunya: mereka harus menerima bahwa pemindai dari pabrikan berbeda digunakan di institusi berbeda dan perangkat keras tersebut akan digunakan. ditingkatkan. Pencitraan untuk penelitian ini dilakukan pada 6 pemindai berbeda dengan parameter akuisisi yang bervariasi secara berurutan. Secara umum, fitur radiomik disebut dapat direproduksi jika fitur tersebut tetap sama ketika diekstraksi menggunakan peralatan berbeda, pengaturan akuisisi gambar berbeda, atau filter pasca pemrosesan berbeda.⁶⁹ Meskipun studi hantu menunjukkan bahwa arus tabung sinar-X yang bervariasi kemungkinan besar tidak mempunyai pengaruh besar pada fitur radiomik yang diekstraksi dari gambar CT objek bertekstur seperti tumor,⁷⁰ Perbedaan kernel konvolusi tampaknya berdampak besar pada ketahanan fitur radiomik dengan stabilitas intensitas, tekstur, dan fitur wavelet yang buruk.^{71,72} Membandingkan kontras dengan CT yang ditingkatkan tanpa kontras dalam kumpulan data pasien multisentris, terlihat adanya dampak yang tinggi pada ketahanan fitur radiomik.^{71,73} Pengaruh kontras IV dapat dikontrol dengan menggunakan pilihan gambar dengan kontras yang ditingkatkan atau tanpa kontras saja. Namun, seperti yang dikatakan Kakino dkk.⁷² melaporkan, beberapa fitur radiomik dalam gambar dengan kontras dipengaruhi oleh substrat itu sendiri dan sangat bergantung pada karakteristik pasien seperti berat badan pasien, usia, volume tumor, atau status kinerja. Meskipun semua gambar dalam penelitian kami direkonstruksi secara iteratif dengan kernel yang tajam (b60) dan ditampilkan dalam pengaturan jendela paru standar, gambar tersebut direkonstruksi dari data mentah yang ditingkatkan kontras IV atau dari data yang ditingkatkan tanpa kontras dan disimpan dalam pengarsipan gambar dan sistem komunikasi (PACS). Seperti yang biasa terjadi di sebagian besar rumah sakit, data mentah disimpan secara lokal pada pemindai dan dihapus setelah 1 hingga 2 minggu. Mayoritas pasien dengan gambar yang direkonstruksi dari data mentah yang ditingkatkan kontras IV telah diperiksa di institut Neuroradiologi tempat mereka dirawat dengan BM. Sebagai konsekuensinya, pemberian kontras IV sangat berkorelasi dengan keberadaan BM (P -nilai untuk uji kemandirian: 2×10^{-32}), dimasukkannya sampel IV positif dan IV negatif akan menyebabkan kebocoran informasi dalam tugas klasifikasi. Seperti disebutkan, metode pengambilan sampel ulang seperti SMOTE telah diuji pada serangkaian fitur radiomik, namun tidak membawa kemajuan yang signifikan. Pengamatan ini menunjukkan

bahwa, untuk penelitian selanjutnya yang meneliti tugas klasifikasi serupa, pengumpulan sampel dalam jumlah yang lebih banyak harus diprioritaskan.

Kesimpulan

Dalam karya ini, kami menyajikan analisis penggunaan model pembelajaran mesin yang diawasi untuk memprediksi perkembangan BM pada pasien NSCLC. Analisis pentingnya fitur masukan menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan literatur yang ada, menunjukkan bahwa model prediksi mempelajari hubungan yang relevan antara fitur klinis dan perkembangan BM. Untuk meningkatkan performa model, pengumpulan sampel dalam jumlah yang lebih banyak harus diprioritaskan. Jika diterapkan secara prospektif pada diagnosis awal, model tersebut dapat membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang mungkin mendapat manfaat dari pengawasan MRI otak untuk deteksi dini dan pengobatan BM tanpa gejala yang baru dikembangkan. Efektivitas biaya dari program surveilans untuk subkelompok berisiko tinggi harus diselidiki.

Poin Praktik Klinis

- Kanker Paru-Paru Non-Sel Kecil (NSCLC) merupakan salah satu subtype kanker dengan insiden metastasis otak (BM) tertinggi, yang berhubungan dengan peningkatan angka kematian.
- Deteksi dini BM sangat penting untuk meningkatkan prospek klinis pasien NSCLC. Meskipun MRI otak direkomendasikan pada diagnosis awal dan jika terjadi gejala neurologis selama masa tindak lanjut, pedoman tidak menyarankan pengawasan rutin MRI otak.
- Kami melatih dan memvalidasi model pengklasifikasi pada fitur klinis dan/atau 3D radiomik tumor primer mulai dari penentuan stadium CT dada untuk mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi terkena BM.
- Model prediktif berdasarkan gambaran klinis menawarkan kinerja terbaik (disesuaikan untuk memaksimalkan daya ingat: sensitivitas~70%, spesifisitas~60%). Fitur radiomik gagal memberikan informasi yang memadai, kemungkinan karena heterogenitas data pencitraan.
- Analisis pentingnya fitur masukan menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan literatur yang ada, menunjukkan bahwa model prediksi mempelajari hubungan yang relevan antara fitur klinis dan perkembangan BM.
- Untuk meningkatkan performa model, pengumpulan sampel dalam jumlah yang lebih banyak harus diprioritaskan. Jika diterapkan secara prospektif pada diagnosis awal, model tersebut dapat membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi yang mungkin mendapat manfaat dari pengawasan MRI otak untuk deteksi dini dan pengobatan BM tanpa gejala yang baru dikembangkan.

Penyingkapan

MS melaporkan dana penelitian kepada institusi (tetapi tidak untuk proyek khusus ini) dari Astra Zeneca, honorarium dewan penasihat dari Astra Zeneca, BMS, MSD/Merck, Roche, Pfizer, Novartis, Boehringer Ingelheim, Takeda, Abbvie, Johnson & Johnson, Amgen, Tesaro, Eli Lilly, honor kuliah pendidikan dari Astra Zeneca, BMS, Novartis, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Amgen dan Eli Lilly. Penulis tidak memiliki konflik kepentingan untuk dilaporkan sehubungan dengan proyek ini.

Pernyataan kontribusi kepenulisan CRediT

Giovanni Visonà:Konseptualisasi, Kurasi data, Analisis formal, Akuisisi pendanaan, Investigasi, Metodologi, Validasi, Visualisasi, Penulisan – draf asli, Penulisan – review & penyuntingan.**Lisa M. Spiller:**Kurasi data, Analisis formal, Investigasi, Penulisan – review & pengeditan.**Sophia Hahn:**Kurasi data, Analisis formal, Investigasi, Penulisan – review & pengeditan.**Elke Hattingen:**Sumber Daya, Penulisan – review & pengeditan.**Thomas J. Vogl:**Sumber Daya, Penulisan – review & pengeditan.**Gabriele Schweikert:**Menulis – mengulas & mengedit.**Katrin Bankov:**Kurasi data, Penulisan – review & pengeditan.**Melanie Demes:**Kurasi data, Penulisan – review & pengeditan.**Henning Reis:**Kurasi data, Penulisan – meninjau & mengedit.**Peter Liar:**Sumber Daya, Penulisan – review & pengeditan.**Pia S. Zeiner:**Validasi, Penulisan – review & pengeditan.**Fabian Acker:**Validasi, Penulisan – review & pengeditan.**Martin Sebastian:**Sumber Daya, Validasi, Penulisan – review & pengeditan.**Katharina J. Wenger:**Konseptualisasi, Kurasi data, Analisis formal, Akuisisi pendanaan, Investigasi, Metodologi, Administrasi proyek, Pengawasan, Validasi, Visualisasi, Penulisan – draf asli, Penulisan – review & editing.

Ketersediaan Data dan Materi

Data yang mendukung temuan penelitian ini tersedia dari penulis terkait, KW, berdasarkan permintaan yang masuk akal.

Persetujuan untuk Berpartisipasi

Persetujuan tertulis diabaikan oleh dewan peninjau kelembagaan dalam penelitian retrospektif ini.

Persetujuan untuk Publikasi

Persetujuan tertulis untuk publikasi diabaikan oleh dewan peninjau institusional dalam penelitian retrospektif ini.

Persetujuan Etika

Penelitian ini disetujui oleh komite etik Rumah Sakit Universitas Frankfurt (UCT-3-2018, Geschäfts-Nummer: 4/09) dan sesuai dengan Deklarasi Helsinki tahun 1964 dan amendemen selanjutnya.

Ucapan Terima Kasih

Pekerjaan ini didukung oleh Frankfurter Forschungs Förderung (FFF) dari Rumah Sakit Universitas Frankfurt. Selain itu, telah menerima pendanaan dari Framework Program for Research and Innovation Horizon 2020 Uni Eropa (2014-2020) berdasarkan Perjanjian Hibah Marie Skłodowska-Curie No. 813533-MSCA-ITN-2018.

Materi tambahan

Materi pelengkap yang terkait dengan artikel ini dapat ditemukan, dalam versi online, di [10.1016/j.clc.2023.08.002](https://doi.org/10.1016/j.clc.2023.08.002).

Referensi

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, dkk. Statistik Kanker Global 2020: GLOBOCAN memperkirakan kejadian dan kematian di seluruh dunia untuk 36 kanker di 185 negara. *CA A Kanker J Klinik*. 2021;71(3):209–249. doi:[10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, dkk. Klasifikasi tumor paru-paru Organisasi Kesehatan Dunia 2015. *J Onkol Toraks*. 2015;10(9):1243–1260. doi:[10.1097/JTO.0000000000000630](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630).
- Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Proporsi kejadian metastasis otak pada pasien yang didiagnosis (1973 hingga 2001) dalam sistem pengawasan kanker metropolitan detroit. *JCO*. 2004;22(14):2865–2872. doi:[10.1200/JCO.2004.12.149](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.12.149).
- Mujoomdar A, Austin JHM, Malhotra R, dkk. Prediktor klinis penyakit metastasis ke otak dari karsinoma paru non-sel kecil: ukuran tumor primer, jenis sel, dan metastasis kelenjar getah bening. *Radiologi*. 2007;242(3):882–888. doi:[10.1148/radiol.2423051707](https://doi.org/10.1148/radiol.2423051707).
- Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HAM, Twijnstra A. Insiden metastasis otak pada kelompok pasien karsinoma payudara, usus besar, ginjal, dan paru-paru serta melanoma. *Kanker*. 2002;94(10):2698–2705. doi:[10.1002/cncr.10541](https://doi.org/10.1002/cncr.10541).
- Iuchi T, Shingyoji M, Itakura M, dkk. Frekuensi metastasis otak pada kanker paru-paru non-sel kecil, dan hubungannya dengan mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal. *Int J Klinik Onkol*. 2015;20(4):674–679. doi:[10.1007/s10147-014-0760-9](https://doi.org/10.1007/s10147-014-0760-9).
- Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, dkk. Insiden dan prognosis pasien dengan metastasis otak pada diagnosis keganasan sistemik: studi berbasis populasi. *Neuro Onkol*. 2017;19(11):1511–1521. doi:[10.1093/neuonc/nox077](https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077).
- Ge M, Zhuang Y, Zhou X, Huang R, Liang X, Zhan Q. Kemungkinan dan frekuensi mutasi EGFR yang tinggi pada kanker paru-paru non-sel kecil dengan metastasis otak. *J Neuroonkol*. 2017;135(2):413–418. doi:[10.1007/s11060-017-2590-x](https://doi.org/10.1007/s11060-017-2590-x).
- Hsu F, De Caluwe A, Anderson D, Nichol A, Toriumi T, Ho C. Status mutasi EGFR pada metastasis otak dari kanker paru-paru non-sel kecil. *Kanker paru-paru*. 2016;96:101–107. doi:[10.1016/j.lungcan.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.04.004).
- Zhang I, Zaorsky NG, Palmer JD, Mehra R, Lu B. Menargetkan metastasis otak pada kanker paru-paru non-sel kecil yang ditata ulang ALK. *Lancet Onkol*. 2015;16(13):eS10–eS21. doi:[10.1016/S1470-2045\(15\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00013-3).
- Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, dkk. Metastasis otak pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil yang bermutasi EGFR atau diatur ulang ALK. *Kanker paru-paru*. 2015;88(1):108–111. doi:[10.1016/j.jlungcan.2015.01.020](https://doi.org/10.1016/j.jlungcan.2015.01.020).
- Gainor JF, Tseng D, Yoda S, dkk. Pola penyebaran metastasis dan mekanisme resistensi terhadap crizotinib pada kanker paru non-sel kecil positif ROS1. *JCO Precis Onkol*. 2017;1PO.17.00063. doi:[10.1200/PO.17.00063](https://doi.org/10.1200/PO.17.00063).
- Patil T, Smith DE, Bunn PA, dkk. Insiden metastasis otak pada kanker paru-paru non-sel kecil stadium IV yang diatur ulang ROS1 dan laju perkembangan sistem saraf pusat pada crizotinib. *J Onkol Toraks*. 2018;13(11):1717–1726. doi:[10.1016/j.jtho.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.07.001).
- Sperduto PW, Yang TJ, Beal K, dkk. Memperkirakan kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker paru-paru dan metastasis otak: pembaruan penilaian prognostik bertingkat untuk kanker paru-paru menggunakan penanda molekuler (Lung-molGPA). *JAMA Onkol*. 2017;3(6):827–831. doi:[10.1001/jamaoncol.2016.3834](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3834).
- Planchard D, Popat S, Kerr K, dkk. Kanker paru-paru non-sel kecil metastatik: Pedoman Praktek Klinis ESMO untuk diagnosis, pengobatan dan tindak lanjut. *Ann Onkol*. 2018;29(Lampiran 4):iv192–iv237. doi:[10.1093/annonc/mdy275](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275).
- Kuhn MJ, Hammer GM, Swenson LC, Youssef HT, Gleason TJ. Evaluasi MRI terhadap metastasis otak “soliter” dengan gadoteridol dosis tiga kali lipat: perbandingan dengan CT dengan kontras yang ditingkatkan dan studi MRI gadopentetate dimeglumine dosis konvensional pada pasien yang sama. *Grafik Pencitraan Med Komputasi*. 1994;18(5):391–399. doi:[10.1016/0895-6111\(94\)90011-6](https://doi.org/10.1016/0895-6111(94)90011-6).
- de Groot PM, Chung JH, dkk. Panel Pakar Pencitraan Toraks Kesesuaian ACR Kriteria® penentuan stadium klinis noninvasif kanker paru-paru primer. *J Am Coll Radiol*. 2019;16(5S):S184–S195. doi:[10.1016/j.jacr.2019.02.008](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2019.02.008).
- Schneider BJ, Ismaila N, Aerts J, dkk. Surveilans kanker paru-paru setelah terapi tujuan kuratif definitif: pedoman ASCO. *JCO*. 2020;38(7):753–766. doi:[10.1200/JCO.19.02748](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02748).
- Gavrilovic IT, Posner JB. Metastasis otak: epidemiologi dan patofisiologi. *J Neuroonkol*. 2005;75(1):5–14. doi:[10.1007/s11060-004-8093-6](https://doi.org/10.1007/s11060-004-8093-6).
- Jacobs L, Kinkel WR, Vincent RG. Metastasis otak diam-diam dari karsinoma paru ditentukan dengan computerized tomography. *Lengkuhan Neurol*. 1977;34(11):690–693. doi:[10.1001/archneur.1977.00500230060010](https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500230060010).
- Yokoi K, Kamiya N, Matsuguma H, dkk. Deteksi metastasis otak pada kanker paru-paru non-sel kecil yang berpotensi dapat dioperasi: perbandingan CT dan MRI. *Dada*. 1999;115(3):714–719. doi:[10.1378/dada.115.3.714](https://doi.org/10.1378/dada.115.3.714).
- Besse B, Le Moullec S, Mazières J, dkk. Bevacizumab pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil nonskuamosa dan metastasis otak (BRAIN) yang tidak menunjukkan gejala dan tidak diobati: studi fase II yang tidak acak. *Klinik Kanker Res*. 2015;21(8):1896–1903. doi:[10.1158/1078-0432.CCR-14-2082](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2082).
- Halaman S, Milner-Watts C, Perna M, dkk. Pengobatan sistemik metastasis otak pada kanker paru-paru non-sel kecil. *Kanker Eur J*. 2020;132:187–198. doi:[10.1016/j.ejca.03.006.2020](https://doi.org/10.1016/j.ejca.03.006.2020).
- Jena A, Taneja S, Talwar V, Sharma JB. Pola resonansi magnetik (MR) metastasis otak pada pasien kanker paru-paru: korelasi temuan pencitraan dengan gejala. *J Onkol Toraks*. 2008;3(2):140–144. doi:[10.1097/JTO.0b013e318161d775](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318161d775).
- Kim SY, Kim JS, Park HS, dkk. Skrining metastasis otak dengan pencitraan resonansi magnetik terbatas (MRI): implikasi klinis dari penggunaan otak terbatas

Prediksi Perkembangan Metastasis Otak dengan Bantuan Pembelajaran Mesin

- MRI selama penentuan stadium awal untuk pasien kanker paru-paru non-sel kecil. *J Ilmu Kedokteran Korea*. 2005;20(1):121. doi:10.3346/jkms.2005.20.1.121.
26. Kim M, Suh CH, Lee SM, dkk. Perkembangan metastasis otak pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil dan tidak ada metastasis otak pada evaluasi stadium awal: kejadian kumulatif dan analisis faktor risiko. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;217(5):1184–1193. doi:10.2214/AJR.21.25787.
 27. Pugh TJ, Gaspar LE. Iradiasi kranial profilaksis untuk pasien kanker paru-paru. *Klinik Kanker Paru-Paru*. 2007;8(6):365–368. doi:10.3816/CLC.2007.n.016.
 28. De Ruyscher D, Dingemans AMC, Praag J, dkk. Iradiasi kranial profilaksis versus observasi pada kanker paru non-sel kecil stadium III yang diobati secara radikal: studi acak fase III NVALT-11/DLCRG-02. *J Klinik Onkol*. 2018;36(23):2366–2377. doi:10.1200/JCO.2017.77.5817.
 29. Gore EM, Bae K, Wong SJ, dkk. Perbandingan fase III iradiasi kranial profilaksis versus observasi pada pasien dengan kanker paru non-sel kecil stadium lanjut lokal: analisis utama studi kelompok onkologi terapi radiasi RTOG 0214. *J Klinik Onkol*. 2011;29(3):272–278. doi:10.1200/JCO.2010.29.1609.
 30. Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA. Perawatan bertarget yang baru dan sedang berkembang pada kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut. *Lanset*. 2016;388(10048):1012–1024. doi:10.1016/S0140-6736(16)31473-8.
 31. Reck M, Rabe KF. Diagnosis dan pengobatan yang tepat untuk kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut. *N Engl J Med*. 2017;377(9):849–861. doi:10.1056/NEJMra1703413.
 32. Shi L, Dia Y, Yuan Z, dkk. Radiomik untuk penilaian respon dan hasil untuk kanker paru-paru non-sel kecil. *Pengobatan Kanker Technol*. 2018;17. doi:10.1177/1533033818782788.
 33. Burel-Vandenbos F, Ambrosetti D, Coutts M, status mutasi Pedeutour F. EGFR pada metastasis otak karsinoma paru-paru non-sel kecil. *J Neuroonkol*. 2013;111(1):1–10. doi:10.1007/s11060-012-0990-5.
 34. Waqar SN, Waqar SH, Trinkaus K, dkk. Metastasis otak pada pasien dengan kanker paru-paru non-sel kecil. *Apakah J Klinik Onkol*. 2018;41(1):36–40. doi:10.1097/COC.0000000000000230.
 35. Yawn BP, Wollan PC, Schroeder C, Gazzola L, Mehta M. Tren temporal dan terkait gender dalam metastasis otak akibat kanker paru-paru dan payudara. *Min Med*. 2003;86(12):32–37.
 36. Benjamini Y, Hochberg Y. Mengontrol tingkat penemuan palsu: pendekatan praktis dan kuat untuk beberapa pengujian. *J Royal Stat Soc: Seri B (Metodol)*. 1995;57(1):289–300. doi:10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x.
 37. Puolivali T, Palva S, Palva JM. Pengaruh pengujian hipotesis berganda terhadap reproduktifitas dalam penelitian neuroimaging: studi simulasi dan perangkat lunak berbasis Python. *J Metode Neurosci*. 2020;337. doi:10.1016/j.jneumeth.2020.108654.
 38. Ke G, Meng Q, Finley T, dkk. *Kemajuan dalam Sistem Pemrosesan Informasi Neural*. LightGBM: pohon keputusan peningkatan gradien yang sangat efisien. Long Beach, CA, AS: Curran Associates, Inc.; 2017 Jilid 30. <https://proceedings.neurips.cc/paper/2017/file/6449f44a102fde84869bdd9eb6b76fa-Paper.pdf>, Diakses 4 November 2022.
 39. van Griethuysen JJM, Fedorov A, Parmar C, dkk. Sistem radiomik komputasi untuk memecahkan kode fenotip radiografi. *Res Kanker*. 2017;77(21):e104–e107. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0339.
 40. Fortin JP, Cullen N, Sheline YI, dkk. Harmonisasi pengukuran ketebalan kortikal di seluruh pemindai dan situs. *gambaran saraf*. 2018;167:104–120. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.11.024.
 41. Breiman L. Hutan acak. *Pembelajaran mesin*. 2001;45(1):5–32. doi:10.1023/J:1010933404324.
 42. Erickson N, Mueller J, Shirkov A, dkk. AutoGluon-Tabular: AutoML yang kuat dan akurat untuk data terstruktur. Diakses 4 November 2022. <http://arxiv.org/abs/2003.06505>
 43. Cawley G, Talbot N. Tentang over-fitting dalam pemilihan model dan bias seleksi selanjutnya dalam evaluasi kinerja. *J Res Pembelajaran Mesin*. 2010;11:2079–2107. <http://jmlr.csail.mit.edu/papers/v11/cawley10a.html>. Diakses 4 November 2022.
 44. Atzmueller M. Penemuan subgrup: penemuan subgrup. *Penemuan Pengetahuan Penambangan Data WIREs*. 2015;5(1):35–49. doi:10.1002/lebar.1144.
 45. Algoritma penemuan subkelompok Helal S.: survei dan evaluasi empiris. *J Komputasi Sci Technol*. 2016;31(3):561–576. doi:10.1007/s11390-016-1647-1.
 46. Lemmerich F, Becker M, dkk. Pysubgroup: penemuan subgrup yang mudah digunakan dengan Python. Dalam: Brefeld U, Curry E, Daly E, dkk., eds. *Pembelajaran Mesin dan Penemuan Pengetahuan dalam Database*. Penerbitan Internasional Springer; 2019:658–662. doi:10.1007/978-3-030-10997-4_46.
 47. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: teknik pengambilan sampel berlebihan minoritas sintetik. 2011. doi:10.48550/ARXIV.1106.1813
 48. Tjoa E, Guan C. Sebuah survei tentang kecerdasan buatan yang dapat dijelaskan (XAI): menuju XAI medis. *Sistem Pembelajaran Jaringan Neural Trans IEEE*. 2021;32(11):4793–4813. doi:10.1109/TNNLS.2020.3027314.
 49. Strobl C, Boulesteix AL, Zeileis A, Hothorn T. Bias dalam ukuran penting variabel hutan acak: ilustrasi, sumber dan solusi. *BMC Bioinformasi*. 2007;8(1):25. doi:10.1186/1471-2105-8-25.
 50. Waqar SN, Samson PP, Robinson CG, dkk. Kanker paru-paru non-sel kecil dengan metastasis otak pada saat presentasi. *Klinik Kanker Paru-Paru*. 2018;19(4):e373–e379. doi:10.1016/j.clcc.2018.01.007.
 51. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, dkk. Metastasis otak pada karsinoma paru nonsel kecil stadium lanjut setelah pengobatan multimodalitas: analisis faktor risiko. *Kanker*. 2002;95(3):605–612. doi:10.1002/cncr.10687.
 52. Wang SY, X Ye, Ou W, Lin YB, Zhang BB, Yang H. Risiko metastasis otak untuk kanker paru-paru non-sel kecil stadium lanjut pasca operasi. *Kanker paru-paru*. 2009;64(2):238–243. doi:10.1016/j.lungcan.2008.08.012.
 53. Won YW, Joo J, Yun T, dkk. Sebuah nomogram untuk memprediksi metastasis otak sebagai kekambuhan pertama pada pasien kanker paru non-sel kecil yang direseksi secara kuratif. *Kanker paru-paru*. 2015;88(2):201–207. doi:10.1016/j.lungcan.2015.02.006.
 54. Lee H, Jeong SH, Jeong BH, dkk. Kejadian metastasis otak pada diagnosis awal karsinoma sel skuamosa paru berdasarkan stadium, tidak termasuk metastasis otak. *J Onkol Toraks*. 2016;11(3):426–431. doi:10.1016/j.jtho.2015.11.007.
 55. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, dkk. Ciri khas kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) pada usia muda: analisis pengawasan, epidemiologi, dan hasil akhir (SIER). *J Onkol Toraks*. 2010;5(1):23–28. doi:10.1097/JTO.0b013e3181c41e8d.
 56. Lara MS, Brunson A, Wun T, dkk. Prediktor kelangsungan hidup untuk pasien muda berusia kurang dari 50 tahun dengan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC): analisis California Cancer Registry. *Kanker paru-paru*. 2014;85(2):264–269. doi:10.1016/j.lungcan.2014.04.007.
 57. Fidler IJ, Yano S, Zhang RD, Fujimaki T, Bucana CD. Hipotesis benih dan tanah: vaskularisasi dan metastasis otak. *Lancet Oncol*. 2002;3(1):53–57. doi:10.1016/S1470-2045(01)00622-2.
 58. Saad AG, Yeap BY, Thunnissen FJM, dkk. Penanda imunohistokimia yang berhubungan dengan metastasis otak pada pasien dengan karsinoma paru bukan sel kecil. *Kanker*. 2008;113(8):2129–2138. doi:10.1002/cncr.23826.
 59. Barrera-Rodriguez R, Morales-Fuentes J. Kanker paru-paru pada wanita. *Kanker Paru-Paru (Auckl)*. 2012;3:79–89. doi:10.2147/LCTT.S37319.
 60. CM Utara, Christiani DC. Wanita dan kanker paru-paru: apa yang baru? *Bedah Kardiovaskular Semin Thorac*. 2013;25(2):87–94. doi:10.1053/j.semtcv.2013.05.002.
 61. Shin DY, Na II, Kim CH, Park S, Baek H, Yang SH. Mutasi EGFR dan metastasis otak pada adenokarsinoma paru. *J Thorac Oncol*. 2014;9(2):195–199. doi:10.1097/JTO.0000000000000069.
 62. Cortot AB, Italiano A, Burel-Vandenbos F, Martel-Planché G, status mutasi Hainaut P. KRAS pada kanker paru-paru bukan sel kecil primer dan metastasis yang cocok. *Kanker*. 2010;116(11):2682–2687. doi:10.1002/cncr.25014.
 63. Daniele L, Cassini P, Bacillo E, dkk. Gen reseptor faktor pertumbuhan epidermal pada tumor primer dan situs metastasis dari kanker paru-paru non-sel kecil. *J Thorac Oncol*. 2009;4(6):684–688. doi:10.1097/JTO.0b013e3181a52359.
 64. Neumann M, Murphy N, Seetharamu N. Perkembangan peran penghambatan PD-L1 pada kanker paru-paru non-sel kecil: tinjauan durvalumab dan avelumab. *Kanker Med J*. 2022;5(1):31–45.
 65. Rahman P, LeNoue-Newton M, Chaugai S, dkk. Prediktor klinis dan genom metastasis otak (BM) pada kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC): Analisis AACR Project GENIE. *JCO*. 2021;39(15_suppl) 2032-2032. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2032.
 66. Kamer I, Steuerma Y, Daniel-Meshulam I, dkk. Memprediksi metastasis otak pada pasien kanker paru-paru non-sel kecil stadium awal dengan profil ekspresi gen. *Terjemahan Kanker Paru-Paru Res*. 2020;9(3). <https://tlcr.amegroups.com/article/view/40177>. Diakses 11 November 2022.
 67. Yang RM, Li L, Wei XH, dkk. Diferensiasi kanker paru sentral dari ateletaksis: perbandingan MRI berbobot difusi dengan PET/CT. *PLoS Satu*. 2013;8(4):e60279. doi:10.1371/journal.pone.0060279.
 68. Qi LP, Zhang XP, Tang L, Li J, Sun YS, Zhu GY. Menggunakan pencitraan MR berbobot difusi untuk mendeteksi tumor di paru-paru yang kolaps: studi pendahuluan. *Radiol Euro*. 2009;19(2):333–341. doi:10.1007/s00330-008-1134-3.
 69. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, dkk. Pencitraan peta jalan biomarker untuk studi kanker. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(3):169–186. doi:10.1038/nrclinonc.2016.162.
 70. Mackin D, Ger R, Dodge C, dkk. Pengaruh arus tabung pada fitur radiomik tomografi komputer. *Perwakilan Sains*. 2018;8(1):2354. doi:10.1038/s41598-018-20713-6.
 71. Vuong D, Bogowicz M, Denzler S, dkk. Perbandingan model radiomik CT yang kuat dan standar untuk memprediksi kelangsungan hidup pasien kanker paru-paru non-sel kecil secara keseluruhan. *Kedokteran Fisika*. 2020;47(9):4045–4053. doi:10.1002/mp.14224.
 72. Kakino R, Nakamura M, Mitsuyoshi T, dkk. Perbandingan fitur radiomik pada gambar CT diagnostik dengan dan tanpa peningkatan kontras pada fase tertunda untuk pasien NSCLC. *Fisika Medica*. 2020;69:176–182. doi:10.1016/j.ejpm.2019.12.019.
 73. Jha AK, Mithun S, Jaiswar V, dkk. Studi pengulangan dan reproduktifitas fitur radiomik pada kohort hantu dan manusia. *Perwakilan Sains*. 2021;11(1):2055. doi:10.1038/s41598-021-81526-8.
 74. Scheel AH, Dietel M, Heukamp LC, dkk. [Imunohistokimia PD-L1 prediktif untuk kanker paru-paru non-sel kecil: seni terkini dan pengalaman studi harmonisasi pertama di Jerman]. *Patologi*. 2016;37(6):557–567. doi:10.1007/s00292-016-0189-1.