论文

利用组学数据建立针对四种女性癌症的基于机器学习方法的生存预测模型

桑浩凯¹, 郭树理², 曲红^{3*}, 赵敏^{4*}, 曲大成^{1*}

1. 北京理工大学计算机学院, 北京 100081;

2. 北京理工大学自动化学院, 北京理工大学复杂系统智能控制与决策教育重点实验室, 北京 100081;

3. 北京大学生命科学学院, 生物信息中心, 蛋白质与植物基因研究国家重点实验室, 北京 100871;

4. School of Engineering, Faculty of Science, Health, Education and Engineering, University of the Sunshine Coast, Maroochydore DC, Queensland 4558, Australia

* 联系人, E-mail: quh@mail.cbi.pku.edu.cn; mzhao@usc.edu.au; qudc@bit.edu.cn

收稿日期: 2019-01-14; 接受日期: 2019-03-19; 网络版发表日期: 2019-05-16

国家自然科学基金(批准号: 31671375)、国家重点研发计划(批准号: 2017YFC1201200, 2017YFF0207400)和澳大利亚阳光海岸大学研究启动基金资助

摘要 乳腺癌、宫颈鳞状细胞癌、子宫内膜癌、卵巢癌是女性常见的癌症. 由于癌症的恶性发展并缺乏有效的早期诊疗手段, 这些癌症已成为当今世界女性患者的头号杀手. 为了探索高通量组学数据能否促进癌症患者的预后, 本研究利用美国癌症基因组图谱项目中四种女性癌症的1861个样本的临床数据和多维组学数据(包括DNA甲基化、mRNA表达、miRNA表达和基于芯片的蛋白表达组学数据), 建立了Cox比例风险模型和随机生存森林模型用来回顾性地预测患者的生存率. 本研究发现, 在宫颈鳞状细胞癌中, 通过整合临床与DNA甲基化及miRNA表达组学数据建立的模型, 生存预测能力显著高于仅使用临床数据的模型(一致性指数c-index中位数提高了8.73%~15.03%). 本研究虽然验证了有些组学数据对特定癌症生存模型的预测能力有提升作用, 但也存在着相对于临床数据, 组学数据对模型的预测能力无显著提升的情况. 这些结果为系统地开展基于癌症基因组学的生存预测研究及提升临床生存分析的预测准确性提供了有用经验.

关键词 癌症基因组学, 生存分析, Cox比例风险模型, 随机生存森林模型, LASSO回归

女性常发的癌症有乳腺癌、宫颈鳞状细胞癌(宫颈癌)、子宫内膜癌和卵巢癌等. 乳腺癌是最常见的女性恶性肿瘤, 同时也是造成女性癌症患者死亡的第二大原因. 乳腺癌在20~39岁之间最常见, 在不发达国家, 被诊断患有乳腺癌时的妇女的平均年龄比发达国家小约10年. 有证据表明, 年轻女性乳腺癌的发病率正在增

加^[1~3]. 宫颈癌也是世界各地主要的女性癌症类型和癌症患者死亡的主要原因. 全世界每年有近50万妇女患上这种疾病, 其中大约有三分之二的患者被诊断为局部晚期宫颈癌^[4,5]. 几乎所有的病例都是持续感染了15种致癌性人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)基因型之一. HPV的每种基因型都是独立感染, 有着

引用格式: 桑浩凯, 郭树理, 曲红, 等. 利用组学数据建立针对四种女性癌症的基于机器学习方法的生存预测模型. 中国科学: 生命科学, 2019, 49: 738–748
Sang H K, Guo S L, Qu H, et al. Development of omics data based survival models for four female cancers using machine learning approaches (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2019, 49: 738–748, doi: 10.1360/N052018-00265

不同的致癌风险^[6]。子宫内膜癌是发达国家女性生殖道最常见的恶性肿瘤,子宫内膜癌主要影响绝经后妇女。15%~25%的病例在绝经前可以被诊断^[7]。尽管辅助以积极的治疗,但是晚期患者5年生存率仍然低于20%。卵巢癌是世界女性中第五大常见肿瘤^[7],其发病率逐年上升,死亡率在妇科肿瘤中名列第一。近年来卵巢癌的发生亦呈现年轻化的趋势^[8~10]。

使用生存分析研究时间-事件结果关系有重要的临床和统计学意义^[11]。通常生存分析是利用各类临床数据预测病人一定时间后的生存率。生存分析的主要目标是找到能够影响特定临床情况下患者存活率的因素。Cox比例风险模型(Cox's proportional hazards regression model)是生存分析最重要也是最常用的预测模型,是一种半参数模型,该模型由英国统计学家Cox^[12]提出,主要用于肿瘤和其他慢性病的预后分析,它还可以用于群组研究中的病因探索。其主要的优点有采用多因素分析方法,不需要考虑生存时间分布,可以利用截尾数据。

随机生存森林(random survival forest, RSF)模型也是进行生存预测分析较为常用的一个模型。RSF是一种集成生存树的方法,继承了随机森林抗噪声、防止过拟合、可处理非线性相关等优点,可用于高维数据分析和变量筛选^[13]。

尽管临床数据是进行生存分析的基础,但是由于临床数据中患者相关的数据属性有限,往往并不能全面反映病患生存预后的情况。大量的研究探讨了通过加入各类基因组、转录组数据来提高临床数据的生存预测能力。例如, Gómez-Rueda等人^[14]选用三种不同算法用于建立预测模型,分别对乳腺癌、胶质母细胞癌、肺鳞状细胞癌和卵巢癌患者的mRNA表达、miRNA表达、拷贝数变异(copy number variation, CNV)、DNA体细胞变异数据进行整合,得到了性能提高的模型; Lezcano-Valverde等人^[15]使用机器学习的RSF方法根据来自马德里的两个独立数据集建立并验证了类风湿性关节炎死亡概率预测模型。Zhu等人^[16]进行了泛癌预后评估,提出了基于多组学的机器学习方法,以系统地量化高通量基因组、表观基因组和转录组特征对预测性能的影响。Yuan等人^[17]使用Cox与RSF方法分别对肾透明细胞癌、胶质母细胞癌、卵巢浆液性囊腺癌和肺鳞状细胞癌样本构建模型,对表现良好的模型进行深入分析,以获得重要的对生存有影

响的生物分子。

本研究通过整合妇科常见的乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌等四种癌症患者的临床和多维组学数据,分别构建了基于LASSO+Cox方法(简称Cox方法)和RSF方法的生存预测模型,并构建了基于两模型的集成模型,以期在充分整合临床与基因组、转录组数据的基础上,找到具有更好预测性能的模式。

1 方法

1.1 数据的获取

对于乳腺癌(BRCA)、宫颈癌(宫颈鳞状细胞癌(CESC))、子宫内膜癌(UCEC)和卵巢癌(OV)四种癌症,我们从TCGA数据门户(<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>)分别获取了四种癌症患者的临床数据。从firehose网站(<http://firebrowse.org>)分别获取了四种癌症样本相关的DNA甲基化(methylation)、miRNA表达、mRNA表达和反相蛋白质芯片(reverse phase protein array, RPPA)数据,生成这些数据的平台如表1所示。

对于每种癌症,我们根据患者样本获取临床数据和每种分子数据,以构造用于建立生存预测模型的每种类型数据的数据集。

1.2 用于模型建立的临床数据与分子数据的预处理

从firehose中获得的样本的DNA甲基化和RPPA数据已经进行了标准化处理,因此我们对mRNA和miRNA表达数据使用Z-score方法进行了标准化处理。对组学数据全部使用标准化的连续型数值表示。如针对乳腺癌患者的某一种miRNA,使用Z-score标准化的方法对该miRNA表达数据进行处理。Z-score公式如式(1)所示:

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}, \quad (1)$$

其中 x 是特征原始的数据, μ 是所有样本中该特征的均值,分母 σ 为所有样本中该特征的标准差。

我们发现在组学数据中存在少量的缺失值,因此使用中值填补的方法进行缺失值弥补。针对DNA甲基化,miRNA, mRNA, RPPA数据特征列中存在的缺失值,用该列的中值填补。DNA甲基化、miRNA表达、

表 1 各组学数据的来源平台

Table 1 Platforms for generating omics data

癌症	分子数据	平台
乳腺癌	DNA methylation	Illumina Infinium Human DNA Methylation 450K
	miRNA	Illumina Genome Analyzer/HiSeq 2000 miRNA sequencing platform
	mRNA	Illumina HiSeq 2000 RNA Sequencing V2
	RPPA	MD Anderson Reverse Phase Protein Array (RPPA) Core platform
宫颈癌	DNA methylation	Illumina Infinium Human DNA Methylation 450K
	miRNA	Illumina Genome Analyzer/HiSeq 2000 miRNA sequencing platform
	mRNA	Illumina HiSeq 2000 RNA Sequencing V2
子宫内膜癌	DNA methylation	Illumina Infinium Human DNA Methylation 450K
	miRNA	Illumina Genome Analyzer/HiSeq 2000 miRNA sequencing platform
	mRNA	Illumina HiSeq 2000 RNA Sequencing V2
	RPPA	MD Anderson Reverse Phase Protein Array (RPPA) Core platform
卵巢癌	DNA methylation	Illumina Infinium Human DNA Methylation 27K
	miRNA	Agilent 8 × 15K Human miRNA-specific microarray platform
	mRNA	Agilent 244K Custom Gene Expression G4502A
	RPPA	MD Anderson Reverse Phase Protein Array (RPPA) Core platform

mRNA表达、RPPA数据的特征维度信息(其中宫颈癌只有三种分子数据)如表2所示. 这些分子数据经过标准化和缺失值弥补后, 用于模型的建立. 对于临床数据中字符串类型的特征, 如肿瘤分期, 由于其分期存在先后顺序, 因此我们使用标签编码的方式对特征列进行编码. 对于其中的缺失值, 我们用特定的标签进行表示.

癌症样本的临床数据包含年龄、TNM分期、肿瘤分级、治疗手段、出生日期等, 但不是每一个样本都包含全部的特征信息, 且由于分期和分级等特征常用于评估恶性肿瘤的生物学行为和预后, 因此我们综合选取年龄、TNM分期、肿瘤分级信息作为临床数据的特征.

1.3 Cox和RSF模型的建立

四种癌症下包含生存数据的临床样本数、四种组学分子数据相关的样本数(其中宫颈癌只有三种分子数据)及最终用于建立各种模型的样本数列于表3. 用于建立模型的样本数是通过整合四种癌症组学分子数据相关的样本数得到的, 其中乳腺癌包含620个样本、宫颈癌包含291个样本、子宫内膜癌包含425个样本、卵巢癌包含527个样本.

在模型建立过程中, 对于每个数据集, 我们使用5倍交叉验证方法, 然后使用Cox和RSF方法进行模型的训练. 首先, 将样本随机分为两组数据, 分别为训练数据和测试数据, 训练数据占样本的80%, 测试数据占20%. 对于临床数据, 我们选取临床样本数据中的年龄、TNM分期、肿瘤分级信息作为特征, 分别使用R语言“survival”包中的coxph函数和“randomForestSRC”包对数据进行训练, 构建仅使用临床变量的Cox和RSF模型.

对于分子数据, 由于Cox方法没有特征选择的功能, 因此在建立Cox模型之前, 使用LASSO回归对分子数据进行特征选取, 将特征选择的结果作为新的自变量用于建立仅使用分子数据的Cox模型. 具体的操作是首先调取R语言中的“glmnet”包, 利用其中的lasso函数进行特征选择, 然后使用“survival”包中的coxph函数对数据进行训练得到Cox模型. 在对RSF模型的建立中, 由于RSF继承了随机森林的特性, 即在模型构建过程中会自动执行特征选择, 因此我们直接将分子数据作为自变量, 使用R语言中的“randomForestSRC”包对数据进行训练, 得到仅使用分子数据的RSF模型.

除了仅使用临床变量或者仅使用分子数据建立模型外, 我们还将患者的临床变量分别与DNA甲基化、

表 2 四种癌症的四种组学数据维度信息

Table 2 Number of each feature related with the four types of omics data of the four cancers

癌症	Methyl	miRNA	mRNA	RPPA
乳腺癌	16476	1047	20532	227
宫颈癌	16295	1047	20532	—
子宫内膜癌	16603	1047	16384	209
卵巢癌	27579	822	17815	209

表 3 四种癌症下样本数总览

Table 3 Overview of the number of samples related to the four cancers

癌症	包含生存数据的 临床样本数	与DNA甲基化数据 相关的样本数	与miRNA表达数据 相关的样本数	与mRNA表达数据 相关的样本数	与RPPA数据相关 的样本数	用于建立各种模型 的样本数
乳腺癌	1081	791	1079	1093	887	620
宫颈癌	294	307	307	304	—	291
子宫内膜癌	544	444	550	557	440	425
卵巢癌	577	592	578	547	426	527

miRNA, mRNA和RPPA数据进行整合, 用于建立整合了临床变量与分子特征的生存预测模型. 在建立Cox模型之前, 将临床变量构建模型的残差作为响应变量, 使用lasso函数对分子数据进行特征选择, 然后将特征选择的结果与临床变量并列作为新的自变量用于建立整合数据下的Cox模型. 而对于RSF模型, 直接将分子数据与临床数据并列作为新的自变量用于建立RSF模型.

在获得生存预测模型后, 使用测试数据对这些模型进行测试, 并计算得到各模型的一致性指数(c-index)^[18], 利用c-index值的大小来衡量模型的预测能力. 对于每个数据集, 都进行了100次的模型训练和测试, 并根据每次的测试计算得到一个c-index值. Wilcoxon符号秩检验用于计算P值以比较每种模型下c-index中位数之间的差异. c-index的取值在0.5~1之间, c-index等于0.5表示模型没有预测能力, c-index为1表示模型具有完全的预测能力^[19].

1.4 基于Cox和RSF模型的集成模型的建立

借鉴机器学习模型集成的思想, 对上述两种模型赋予不同的权重, 构建集成模型:

$$\text{CoxRSF} = \alpha * \text{Cox} + (1 - \alpha) * \text{RSF}, \quad (2)$$

其中的CoxRSF是集成模型, α 表示0到1之间的数, Cox

和RSF分别表示同一数据的Cox比例风险模型和RSF模型, α 和 $(1-\alpha)$ 分别表示Cox模型和RSF模型的权重. 程序由python语言与R语言混合编写, 源代码见网络版附录.

建立生存预测模型的实验流程如图1所示.

2 结果

2.1 整合临床变量与组学数据构建的模型与仅使用临床数据或仅使用分子数据构建的模型间的比较

为了研究基因组、转录组和蛋白质组数据对生存预测模型的预测能力的影响, 利用LASSO+Cox和RSF方法分别建立了乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌四种癌症下根据样本临床变量、分子特征、整合临床变量与分子特征的生存预测模型. 通过对每种模型进行测试, 得到衡量模型预测能力的一致性指数c-index的评估结果. 每种模型的c-index值的分布如图2所示.

除了仅使用临床变量和仅使用分子数据建立模型之外, 我们还将临床数据分别与每种组学数据进行整合构建模型. 根据各种模型的c-index值的分布, 可以看出乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌中仅使用临床变量建立的模型的预测能力均高于使用其他数据构建的模型. 例如, 乳腺癌中临床数据的Cox和RSF模型的c-in-

图1 整体实验流程(网络版彩图)

Figure 1 Flow of constructing survival prediction models (color online)

dex中位数都为0.745; 子宫内膜癌中临床数据的Cox和RSF模型的c-index中位数分别为0.783和0.771; 卵巢癌中临床数据的Cox和RSF模型的c-index中位数都为0.620。列出的这些c-index中位数都高于其他模型的c-index中位数。

而在宫颈癌中, 由整合数据建立的模型比仅使用临床变量建立的模型具有更高的预测能力。例如, 与仅使用临床数据构建的Cox模型相比, 由DNA甲基化+临床数据构建的Cox模型的c-index中位数提高了8.73%(0.612对0.562, WilCoxon符号秩和检验的 P 值为 1.95×10^{-4}); 由miRNA+临床数据构建的Cox模型的c-index中位数提高了15.03%(0.647对0.562, WilCoxon符号秩和检验的 P 值为 3.536×10^{-10}); 由mRNA+临床数据构建的Cox模型的c-index中位数提高了16.6%(0.656对0.562, WilCoxon符号秩检验的 P 值为 4.506×10^{-10})。与仅使用临床数据构建的RSF模型相比, 由miRNA+临床数据构建的RSF模型的c-index中位数增加了11.3%(0.695对比0.625, WilCoxon符号秩检验的 P 值为 1.913×10^{-9}); 由mRNA+临床数据构建的RSF模型的c-index中位数增加了5.9%(0.662对0.625, WilCoxon符号秩检验的 P 值为0.001019)。

以上结果说明, 在不同的癌症中, 组学数据对模型预测能力的影响不相同, 宫颈癌中DNA甲基化、miRNA表达、mRNA表达数据对Cox和RSF模型的预测能

力均有一定程度的提高, 而在乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌中, 组学数据没有对模型的预测能力起到提升的效果。

与仅使用分子数据构建的模型相比, 整合了临床变量与分子组学数据的模型的性能更好。最显著的是子宫内膜癌, 整合数据模型的c-index中位数分别显著增加了5.4%~17.8%。

2.2 良好预测模型中的重要生物分子识别

在宫颈癌中, 由于DNA甲基化、miRNA表达、mRNA表达数据对模型的预测能力有一定程度的提升, 因此我们可以进一步地根据预测模型找到对模型预测能力有显著影响的重要生物分子。其中临床+miRNA数据建立的Cox模型在宫颈癌中的预测能力显著高于单独的临床变量模型, 在该模型中具有高预测能力的重要影响因子列于表4。通过文献调研, 发现这些模型中的重要miRNA分子都在宫颈癌中起重要的调节作用。如针对miR-142的研究发现miR-142的表达与FIGO分期和淋巴转移呈负相关($P < 0.001$), miR-142通过直接靶向HMGB1, 直接影响HMGB1的表达, 进而影响宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力, 增强细胞凋亡^[20]; 有研究表明miR-100在宫颈癌患者样品中下调($P = 0.019$)^[21], miR-100, miR-99a的下调使得其靶标在宫颈癌发生过程中功能丧失^[21~23]; miR-204在原发肿

图 2 每种生存预测模型的c-index值的分布. 纵坐标表示c-index值. 图中灰色和橙色分别表示Cox和RSF方法建立的模型的c-index分布. 横坐标上Clinical代表仅使用临床变量构建的模型; methyl, mRNA, miRNA, RPPA分别代表仅使用DNA甲基化、mRNA表达、miRNA表达、RPPA数据构建的模型; +methyl, +mRNA, +miRNA, +RPPA分别代表通过整合临床变量与分子数据构建的模型. 在建立每一个模型时, 将80%的样本用于训练模型, 剩下的20%作为测试集并用于计算c-index值

Figure 2 Distribution of c-index values for each constructed survival prediction model. The y-axis represents the c-index values. Gray and orange in the figures represent the c-index distribution of the models constructed by Cox and RSF methods, respectively. The “Clinical” on the x-axis represents the models constructed using only clinical features; “methyl”, “mRNA”, “miRNA” and “RPPA” represent the models constructed using only DNA methylation, mRNA expression, microRNAs expression and RPPA data, respectively; “+methyl”, “+mRNA”, “+microRNAs” and “+RPPA” represent the four types of models constructed by integrating clinical variables and molecular data, respectively. When constructing each model, 80% of the samples were used to train the model, and the remaining 20% were used as test sets and used to calculate the c-index values

瘤组织中的表达明显低于邻近非癌组织($P=0.008$), miR-204通过靶向TCF12, 在宫颈癌的迁移和侵袭中发挥重要作用^[24].

另外在临床+mRNA的Cox模型中, 具有高预测能力的重要影响因子如表5所示. 研究表明外基质基因

ANGPTL4在宫颈癌细胞中表达水平显著降低($P<0.05$)^[25]; 由PPP1R13L编码的蛋白质iASPP被认为不仅抑制下游p53的转录活性, 而且还通过p53非依赖性机制促进癌发生^[26]; 宫颈癌中HPV感染与基因PTPN11编码的SHP-2的表达存在显著相关性($P<0.05$)^[27].

表 4 宫颈癌中对基于临床+miRNA数据所建立的RSF模型的预测能力有重要影响的因子

Table 4 Important factors on the predictive performance of the RSF model constructed based on integrated clinical and miRNA data of cervical and endocervical cancer

miRNAs	Hazard ratio	Wald's test <i>P</i> value
hsa-mir-142	0.4780	0.0014
hsa-mir-100	1.2208	0.0567
hsa-mir-147b	1.3600	0.0022
hsa-mir-99a	0.6320	0.0465
hsa-mir-204	1.2800	0.0486
hsa-mir-3074	0.4940	0.0681

表 5 宫颈鳞状细胞癌中基于临床+mRNA所建立模型中重要影响因子

Table 5 Important factors on the predictive performance of the model constructed based on integrated clinical and mRNA data of cervical and endocervical cancer

mRNAs Gene ID	Hazard ratio	Wald's test <i>P</i> value
ANGPTL4 51129	1.5531	0.0017
PPP1R13L 10848	1.3423	0.0934
PTPN11 5781	1.5154	0.0030
FAM23A 653567	1.2057	0.0369
ERGIC3 51614	1.3537	0.0978

由此可见, 这些重要影响因子之所以能够对模型预测能力有显著影响, 是因为它们与宫颈癌发生、发展过程中的功能机制紧密相关.

2.3 Cox与RSF模型的集成

为了进一步从模型角度探索是否能对模型的预测能力进一步提升, 我们将每一个数据集的Cox模型和RSF模型进行集成, 集成的方法请见方法1.3部分. 我们发现集成模型的性能整体上比Cox模型和RSF模型有明显提升. 以乳腺癌为例, 利用乳腺癌的临床+RPPA数据训练的三种模型的c-index分布如图3所示. 发现相对于Cox和RSF模型, 集成模型的c-index中位数都有显著提升. 集成模型和Cox模型的c-index中位数分别为0.730和0.713, WilCoxon符号秩检验的*P*值为 1.258×10^{-6} ; 集成模型和RSF模型的中位数分别为0.730和0.695, WilCoxon符号秩检验的*P*值为 4.473×10^{-11} .

在对Cox模型和RSF模型进行集成后, 集成模型的预测能力都有显著的提升, 因此在模型层面, 可以考虑使用模型集成的方法提升性能.

图 3 根据乳腺癌的临床+RPPA数据得到的Cox模型、RSF模型和集成模型中的c-index值的分布. 纵坐标表示c-index值. 图中蓝色、绿色和紫色分别表示RSF、Cox和集成模型

Figure 3 Distribution of c-index values for the three models constructed based on the integrated clinical and RPPA data of breast cancer. The c-index values are shown on the y-axis. Blue, green and purple in the figure represent the models constructed by RSF, Cox and integrated Cox and RSF methods, respectively

3 讨论

在本研究中, 我们系统地收集了TCGA中四种女性癌症临床样本及相关的组学数据, 如DNA甲基化、miRNA表达、mRNA表达、RPPA蛋白质组学数据, 分别采用LASSO+Cox和RSF方法建立了生存预测模型进行生存预测分析, 并使用c-index指数检验模型的预测能力. C-index是AUC(Area Under Curve)的扩展, 通常在处理二分类数据的情况下使用AUC作为评价指标, 但它在评估和比较删失的生存数据方面具有局限性, 因为事件发生的时间通常是连续的而不是二元的, 因此我们选用c-index作为关键评价指标. 我们期望建立良好的生存预测模型, 同时找到影响模型性能的重要生物因子, 为临床实践提供依据. 与之前由单一癌症类型或单一数据类型驱动的研究相比, 我们系统地

评估了基于不同分子数据类型的四种癌症患者的生存预测模型, 并且提取了在性能良好模型中潜在的重要生物因子进行功能分析, 证明由模型中提取的这些潜在重要因子确实与相关的癌症有关, 这些重要因子的发现有助于临床应用研究.

通过建立女性人群中常见的癌症(包括乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌和卵巢癌)的不同分子数据类型的生存预测模型, 发现乳腺癌、子宫内膜癌和卵巢癌中, 临床+分子模型通常比仅使用分子数据的模型具有更好的预测能力, 这是因为临床数据中包括了如年龄、性别、癌症分期等信息, 这些信息都是患者自身各种指标的综合体现, 是更高阶的特征. 使用这些包含综合信息的特征建立的模型, 其性能要比使用某一种分子数据建立的模型更能很好地反映患者的情况并具有更好的生存预测的准确性. 因此通过与临床数据

图 4 膀胱癌、胶质瘤、肺腺癌三种癌症下各生存预测模型的c-index值的分布(图中的标注与图2的意义一致)

Figure 4 Distribution of c-index values for the constructed survival prediction models of bladder cancer, glioma and lung adenocarcinoma (The labels in the figures correspond to those in Figure 2)

的整合, 模型会产生更好的性能。

同时还发现, 当仅使用分子数据构建模型的时候, RSF的性能通常高于Cox模型。而使用整合数据构建模型时, RSF的性能一般低于Cox模型。这是因为RSF模型本身继承随机森林的特点, 对建立模型时的特征选择具有随机性。当仅使用分子数据时, 不需要将分子数据与临床数据进行相关性选择, 此时RSF方法比LASSO+Cox方法有优势。而在使用临床和分子的整合数据情况下, LASSO+Cox方法中是先通过LASSO回归选取特征, 那些与临床数据相关的分子数据更倾向于被选中用于之后的模型建立, 而RSF方法则会随机选择一些特征来建立模型。因此在整合数据情况下LASSO+Cox比RSF方法更加有优势。

通过对那些具有更好性能的LASSO+Cox模型的进一步分析, 并从中提取了对模型预测性能有重要影响的因子。通过文献调研, 发现这些重要影响因子都参与了癌症相关的重要生物过程, 这表明构建模型过程中所使用的数据特征是有意义的信息。通过鉴定这些重要影响因子, 可能为转移性或局部疾病患者提供个性化的治疗方案。在本研究的最后我们将Cox和RSF两种模型进行了集成, 发现集成模型的性能有显著提升, 表明可以通过对模型的进一步处理以提高模型的预测能力。

为了与女性癌症的生存预测模型的结论进行比较, 进一步获取了膀胱癌(BLCA, 样本量为325)、胶质瘤(GBMLGG, 样本量为418)、肺腺癌(LUAD, 样本量为294)的相关数据, 利用同样的方法构建了Cox和RSF模型, 以便于进一步考察组学数据对模型预测性能的影响。这三种癌症下的模型预测性能结果如图4所示。根据图4中的c-index分布可以看到, 在这三种癌症中使用临床+分子数据的模型的性能也高于仅使用分子数据模型的结论。当仅使用分子数据构建模型的时候, RSF模型的性能也高于Cox模型。这些结论与在四种女性癌症中的模型性能比较结果是一致的。在使用临床+分子数据构建模型时, 膀胱癌中的RSF模型的性能高于Cox模型, 在胶质瘤和肺腺癌中RSF的性能与Cox模型不相上下。

尽管本研究为将生物学数据进行的生存预测结果转化为临床应用方面提供了借鉴, 但它依然存在一些局限性。首先, 我们单纯地采用数据挖掘的方法进行建模, 而没有充分利用由先验知识驱动获得的候选特征; 其次, 由于大规模生物数据存在广泛的共线性, 有效地结合多种类型的分子数据仍然存在挑战。未来研究方向要建立有效融合多种类型数据的预测模型; 最后, 为了进行全面的预测分析, 所使用的患者样本来源于多种处理途径, 这可能会引起异质性。

参考文献

- 1 Ghiasvand R, Adami H O, Harirchi I, et al. Higher incidence of premenopausal breast cancer in less developed countries; myth or truth? *BMC Cancer*, 2014, 14: 343
- 2 Merlo D F, Ceppi M, Filiberti R, et al. Breast cancer incidence trends in European women aged 20–39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 134: 363–370
- 3 Peccatori F A, Lambertini M, Scarfone G, et al. Biology, staging, and treatment of breast cancer during pregnancy: Reassessing the evidences. *Cancer Biol Med*, 2018, 15: 6
- 4 Marquina G, Manzano A, Casado A. Targeted agents in cervical cancer: Beyond bevacizumab. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20: 40
- 5 Waggoner S E. Cervical cancer. *Lancet*, 2003, 361: 2217–2225
- 6 Sales K J. Human papillomavirus and cervical cancer. In: *Cancer and Inflammation Mechanisms: Chemical, Biological, and Clinical Aspects*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2014. 165–180
- 7 Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA A Cancer J Clin*, 2014, 64: 9–29
- 8 Kim K, Zang R, Choi S C, et al. Current status of gynecological cancer in China. *J Gynecol Oncol*, 2009, 20: 72–76
- 9 Lee J Y, Kim E Y, Jung K W, et al. Trends in gynecologic cancer mortality in East Asian regions. *J Gynecol Oncol*, 2014, 25: 174–182
- 10 Wu Q J, Vogtmann E, Zhang W, et al. Cancer incidence among adolescents and young adults in urban Shanghai, 1973–2005. *PLoS ONE*, 2012, 7: e42607
- 11 Feng S Y. Survival analysis (II) (in Chinese). *J Math Prac Theory*, 1982, 3: 72–80 [冯士雍. 生存分析(II). 数学的实践与认识, 1982, 3: 72–80]
- 12 Cox D R. *Regression Models and Life-Tables*. Breakthroughs in Statistics. New York: Springer, 1992

- 13 Ishwaran H, Kogalur U B, Blackstone E H, et al. Random survival forests. *Ann Appl Stat*, 2008, 2: 841–860
- 14 Gómez-Rueda H, Martínez-Ledesma E, Martínez-Torteya A, et al. Integration and comparison of different genomic data for outcome prediction in cancer. *Biodata Min*, 2015, 8: 32
- 15 Lezcano-Valverde J M, Salazar F, León L, et al. Development and validation of a multivariate predictive model for rheumatoid arthritis mortality using a machine learning approach. *Sci Rep*, 2017, 7: 10189
- 16 Zhu B, Song N, Shen R, et al. Integrating clinical and multiple omics data for prognostic assessment across human cancers. *Sci Rep*, 2017, 7: 16954
- 17 Yuan Y, Van Allen E M, Omberg L, et al. Assessing the clinical utility of cancer genomic and proteomic data across tumor types. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 644–652
- 18 Harrell F E, Pryor D B, Lee K L, et al. Evaluating the yield of medical tests. *JAMA*, 1982, 247: 2543–2546
- 19 Harrell F E, Lee K L, Mark D B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Statist Med*, 1996, 15: 361–387
- 20 Jiang D, Wang H, Li Z, et al. MiR-142 inhibits the development of cervical cancer by targeting HMGB1. *Oncotarget*, 2017, 8: 4001
- 21 Jiménez-Wences H, Peralta-Zaragoza O, Fernández-Tilapa G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncol Rep*, 2014, 31: 2467–2476
- 22 Chen D, Chen Z, Jin Y, et al. MicroRNA-99 family members suppress Homeobox A1 expression in epithelial cells. *PLoS ONE*, 2013, 8: e80625
- 23 Granados-López A J, Ruiz-Carrillo J L, Servín-González L S, et al. Use of mature miRNA strand selection in miRNAs families in cervical cancer development. *Inter J Mol Sci*, 2017, 18: 407
- 24 Shu L, Zhang Z, Cai Y. MicroRNA-204 inhibits cell migration and invasion in human cervical cancer by regulating transcription factor 12. *Oncol Lett*, 2018, 15: 161–166
- 25 Zhang R, Lu H, Lyu Y Y, et al. E6/E7-P53-POU2F1-CTHRC1 axis promotes cervical cancer metastasis and activates Wnt/PCP pathway. *Sci Rep*, 2017, 7: 44744
- 26 Dong P, Ihira K, Hamada J, et al. Reactivating p53 functions by suppressing its novel inhibitor iASPP: A potential therapeutic opportunity in p53 wild-type tumors. *Oncotarget*, 2015, 6: 19968
- 27 Tao X, Shen J, Pan W, et al. Significance of SHP-1 and SHP-2 expression in human papillomavirus infected Condyloma acuminatum and cervical cancer. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14: 365–371

Development of omics data based survival models for four female cancers using machine learning approaches

SANG HaoKai¹, GUO ShuLi², QU Hong³, ZHAO Min⁴ & QU DaCheng¹

1 School of Computer Science & Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

2 State Key Laboratory of Intelligent Control and Decision of Complex Systems, School of Automatic Control, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China;

3 Center for Bioinformatics, State Key Laboratory of Protein and Plant Gene Research, College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China;

4 School of Engineering, Faculty of Science, Health, Education and Engineering, University of the Sunshine Coast, Maroochydore DC, Queensland 4558, Australia

Breast cancer, cervical and endocervical cancer, endometrial cancer and ovarian cancer are common cancers in women. Due to the malignant development of cancer and the lack of effective early diagnosis and prognosis monitor, these cancers are the top diseases causing death among female patients. To explore whether high-throughput omics data can contribute to the prognosis of cancer patients, this study used clinical data and multidimensional omics data (including DNA methylation, mRNA expression, miRNA expression and chip-based protein expression data) of 1861 samples of four female cancers in the Cancer Genome Atlas project to construct Cox proportional hazards models and random survival forest models for retrospective prediction of patient survival. Our systematic integration found that DNA methylation and miRNA expression data could significantly improve the survival predictability in patients with cervical and endometrial cancers compared with clinical data alone (the prediction efficiency increased by 8.73%–15.03%). Although some omics data contribute to the performance improvement of survival prediction models for specific cancer patients, it does not improve the predictive performance of models in other cancers. In conclusion, our study provide the insights into the omics-based survival predictions, which may have important contributions to improving the predictive accuracy of clinical survival analysis.

cancer genomics, survival analysis, Cox proportional hazards model, random survival forest, LASSO regression

doi: [10.1360/N052018-00265](https://doi.org/10.1360/N052018-00265)