

影像组学在晚期非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗中的应用研究进展

刘 娜, 石 磊

(中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院), 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022)

摘 要:近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)越来越多地应用于晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)的临床治疗中,给患者带来显著的生存获益。影像组学在晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗中的研究主要集中在疗效评估相关的三个方面,包括免疫微环境评估、疗效相关生物标志物评估和 ICIs 治疗疗效预测。此外,在免疫相关不良事件(immune related adverse events, irAEs)风险预测方面也有一定应用。全文围绕影像组学在晚期 NSCLC 患者 ICIs 治疗领域的热点研究方向进行综述。

主题词:免疫检查点抑制剂;非小细胞肺癌;影像组学

中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2022)03-0167-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2022.03.B002

Research Progress on Radiomics in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Immune Checkpoint Inhibitors Therapy

LIU Na, SHI Lei

(The Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Institute of Basic Medicine and Cancer(IBM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China)

Abstract: Currently, immune checkpoint inhibitors(ICIs) have been increasingly used in the clinical treatment of advanced non-small cell lung cancer(NSCLC), which have brought significant survival benefits to patients. The research of radiomics in advanced NSCLC patients undergoing ICIs therapy is mainly focused on three aspects: immune microenvironment assessment, efficacy-related biomarker evaluation and ICIs efficacy prediction. In addition, it is also used for risk prediction of immune-related adverse events (irAEs). This article reviews the hot research topics of radiomics applied in the field of ICIs treatment for patients with advanced NSCLC.

Subject words: immune checkpoint inhibitors; non-small cell lung cancer; radiomics

近十年,肿瘤免疫治疗领域取得了革命性的进展,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)改善了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存获益^[1],使晚期 NSCLC 的治疗策略迅速演变。尤其是以细胞程序性死亡受体-1(programmed death-1 receptor, PD-1)/程序性死亡配体-1(programmed death-1 ligand 1, PD-L1)信号通路为靶点的 ICIs,已成为驱动基因阴性晚期

NSCLC 的治疗指南推荐用药^[2]。据研究报道,ICIs 单药治疗在晚期 NSCLC 的非选择人群中的客观缓解率(objective response rate, ORR)仅有 20%^[3]。一些患者因为免疫相关不良事件(immune related adverse events, irAEs)而受到限制^[4]。因此,临床需要能够筛选免疫治疗的有效人群及 irAEs 风险人群的方法,从而在临床实践中帮助指导药物的合理应用。

影像组学分析通过自动化的特征提取方法将影像转化为高维的定量数据,以无创性的方式获取肿瘤的生物学特征,并纵向评估肿瘤进展情况,有助于精确诊断、疗效评价和预后预测,从而辅助临床决策^[5]。影像组学不仅在晚期 NSCLC 靶向治疗领域已成功

基金项目:浙江省自然科学基金项目(Y22H227294);浙江省医药卫生科技计划面上项目(2022KY097);浙江省医药卫生科技计划青年创新人才项目(2022RC114)

通信作者:石磊, E-mail: shilei@zjcc.org.cn

收稿日期:2022-01-23; **修回日期:**2022-02-27

地应用于预测肺癌驱动基因的突变状态^[6]、预测靶向治疗的预后^[7]等方面,近些年在免疫治疗方面也涌现了一些热点研究,主要包括疗效评估及 irAEs 预测两大方面,对临床治疗具有指导意义。

1 影像组学在晚期 NSCLC 患者 ICI 治疗疗效评估中的应用

影像组学在晚期 NSCLC 患者 ICI 治疗疗效评估的应用主要包括以下三个方面:评估肿瘤免疫微环境、评估免疫疗效相关生物标志物和预测 ICI 治疗疗效。

1.1 影像组学评估免疫微环境的研究

肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 是肿瘤微环境中直接对抗肿瘤的免疫细胞,以 CD8⁺T 细胞为主。肿瘤免疫微环境的复杂性与多样性对免疫治疗产生重要影响。研究表明,肿瘤存在三种免疫表型:免疫炎症型、免疫豁免型和免疫沙漠型^[8]。免疫炎症型肿瘤表现为弥漫的功能性 CD8⁺T 细胞浸润,这一类型的肿瘤对免疫治疗敏感;免疫豁免型和免疫沙漠型肿瘤是非炎症型肿瘤,CD8⁺T 细胞稀少,表现为高增殖的肿瘤细胞,这种类型肿瘤对免疫治疗反应较差。

2018 年 Sun 等^[9]通过影像组学特征评估肿瘤的 CD8⁺T 细胞浸润情况,并评价其与免疫微环境表型及免疫治疗效果的相关性。该研究通过 RNA 测序数据预估肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞的丰度,对相应肿瘤活检标本的基线增强 CT 影像进行影像组学分析,区分 CD8⁺T 细胞浸润丰度高低的预测模型工作特征性曲线下面积 (area under the receiver operating characteristic curve, AUC) 为 0.74。研究不仅在其他队列中发现免疫炎症型肿瘤的影像组学评分高于免疫沙漠型肿瘤,而且发现疗效评价为可控疾病 (稳定、部分缓解和完全缓解) 患者的影像组学评分显著性高于肿瘤进展的患者,影像组学评分高的患者总生存期 (overall survival, OS) 更长。虽然研究结果分别来自不同队列,但是能够间接地证实免疫微环境表型与治疗反应有一定的关系。该研究纳入包括 NSCLC 在内的多种实体瘤,虽然未考虑到不同肿瘤微环境中免疫细胞种类和功能的异质性,但为影像组学特征评估肿瘤免疫微环境提供了一个有价值的

概念验证。

1.2 影像组学评估免疫疗效相关生物标志物的研究

目前,临床实践中常用的免疫疗效相关生物标志物主要有 PD-L1 和肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 等,在指导晚期 NSCLC 患者免疫治疗中变得越来越重要。PD-L1 是目前唯一被批准用于 NSCLC 患者免疫治疗的预测生物标志物,并已证明与 NSCLC 的免疫治疗的疗效有关^[10]。肿瘤细胞表达的 PD-L1 与 T 淋巴细胞上的 PD-1 结合,触发 T 细胞受体的抑制性信号传导,从而达到免疫逃逸。理论上,PD-L1 表达水平越高获益往往越大。TMB 是另一个重要的疗效预测因子,是指外显子区域上每兆 (Mb) 碱基出现的体细胞突变总数,具有高水平 TMB 的肿瘤细胞更容易被免疫系统识别,因此可能对 ICI 有更强的免疫应答^[11]。但是,PD-L1 与 TMB 作为有效的生物标志物应用于临床中会面临一些挑战^[12-13],这些标志物都需要高质量的肿瘤组织,多数晚期 NSCLC 患者无法获得充足的肿瘤活检标本,会受到肿瘤组织异质性的影响;另外,PD-L1 检测也会因检测平台、评分系统和阳性阈值标准不统一而受到限制。

影像组学分析能够以非侵入性方式提供医学图像内整个肿瘤的全面视图,获取整个肿瘤负荷的信息,已有一些研究证实基线影像组学分析能够较好地预测 PD-L1 表达水平及 TMB 状态。Tian 等^[14]对 939 例 III~IV 期 NSCLC 患者的 ICI 治疗前 CT 进行影像组学分析构建模型评估 PD-L1 表达水平。在训练集、验证集及测试集中,该模型预测 PD-L1 高水平表达 ($\geq 50\%$) AUC 值分别为 0.78、0.71 和 0.76,有助于识别最容易从免疫治疗中获益的 NSCLC 人群。He 等^[15]在已知 TMB 状态的 327 例 NSCLC 数据集中,以每 Mb 碱基 10 个突变数为临界值将患者分为 TMB 高、低组,建立能够区分 TMB 高低分组的 TMB 影像学生物标志物 (TMB radiomic biomarker, TMBRB), TMBRB 在训练集和测试集中的 AUC 值分别为 0.85 和 0.81。然后研究通过 123 例经 ICI 治疗的晚期 NSCLC 患者验证 TMBRB 对疗效的预测价值, TMBRB 将患者分为高风险组和低风险组,两组的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和 OS 均显著性不同;当 TMBRB 与体能评分相结合时,模型对 PFS 和 OS 的预测能力更好。不过,该研

究中构建 TMBRB 使用的是一组具有术后病理的早期 NSCLC 患者,因而在鉴别晚期 NSCLC 患者 TMB 水平方面的价值有待进一步研究。后续,Wen 等^[16]的研究纳入 120 例晚期 NSCLC 患者,采用临床因素和 CT 形态学特征及基线影像组学特征联合建立 PD-L1 表达和 TMB 状态的多模态预测模型,其效能优于单纯影像组学预测模型,预测 PD-L1 表达的 AUC 值在训练集及测试集中分别为 0.839 和 0.793,训练集及测试集中预测 TMB 状态的 AUC 值分别为 0.818 和 0.786。

1.3 影像组学预测 ICI 治疗疗效

1.3.1 基于治疗前基线影像组学预测疗效

Trebeschi 等^[17]回顾性收集了经 ICI 治疗的 80 例晚期恶性黑色素瘤和 123 例 NSCLC 患者,选取包括原发灶及转移灶在内共 1 055 个病灶,对治疗前增强 CT 图像上的每个病灶提取影像组学特征,构建机器学习分类模型区分免疫治疗有无反应。模型在 NSCLC 病灶水平预测治疗反应的 AUC 值为 0.83,在个体水平上模型预测免疫治疗反应的 AUC 值达 0.76,所区分的免疫治疗有无反应的患者 1 年生存率相差 24%。另外,为明确影像标志物的生物学基础,研究还发现与影像组学特征显著相关的基因与细胞周期进展和有丝分裂有关,表明肿瘤增殖潜能增加与对免疫治疗的优先反应之间可能存在联系。

免疫治疗反应根据 PFS 是否超过 6 个月,可分为持续临床获益(durable clinical benefit,DCB)和非持续临床获益(no durable benefit,NDB)。Mu 等^[18]研究纳入 194 例晚期 NSCLC 患者,从基线 PET/CT 和 PET/CT 融合图像中提取肺癌原发病灶的多参数影像组学特征构建模型区分 DCB 和 NDB,模型在训练集、回顾性测试集及前瞻性测试集中的 AUC 值分别为 0.86、0.83 和 0.81。研究结合了一些可能与预后不良相关的临床变量,如体能评分、远处转移等,模型预测治疗反应的 AUC 值在三个队列中分别提升为 0.89、0.86 和 0.86,决策曲线显示临床特征与影像特征组合使用的总体净收益最大。生存分析结果显示,影像组学评分较高的患者具有较长的 PFS 和 OS。

虽然 ICI 治疗使晚期 NSCLC 患者的生存结果得到明显改善,但仍有小部分患者免疫治疗后疾病进展异常迅速,这种现象称为超进展(hyperprogressive disease,HPD),并且与预后不良相关^[19]。因此,

早期筛选出 HPD 风险人群至关重要。Tunali 等^[20]回顾性收集 228 例 NSCLC 患者,根据肿瘤进展时间和生长速率定义肿瘤是否出现 HPD,基于肿瘤内部及瘤周区域的影像组学特征构建 HPD 预测模型,AUC 值为 0.843。研究最终筛选出与 HPD 相关的临床变量,包括肝转移、骨转移、前线治疗以及中性粒细胞与淋巴细胞的比值(neutrophil-lymphocyte ratio,NLR),基于此构建的影像—临床多模态模型将 AUC 值提高至 0.865。Vaidya 等^[21]同样以勾画肿瘤内部及瘤周区域的方式对 109 例 NSCLC 患者进行基线影像组学分析,HPD 预测模型在训练集及测试集中的 AUC 值分别为 0.85 和 0.96,进一步验证了基线影像组学标志物有助于识别具有 HPD 风险的患者。

1.3.2 基于治疗前后差值影像组学预测疗效

研究结果均提示,治疗前的基线影像组学特征在预测 ICI 疗效方面有一定潜力,但基线影像无法反映治疗前后病灶纵向变化的信息。既往肿瘤治疗反应评估是基于实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST),关注肿瘤大小的变化,但未考虑肿瘤异质性的变化。从治疗前和治疗后图像中获得的影像组学特征差值可以作为 RECIST 的补充,用于监测治疗反应,揭示肿瘤在大小或体积变化之前的细微变化^[22]。

Khorrami 等^[23]通过量化 139 例晚期 NSCLC 患者在 ICI 治疗前与治疗 4~6 周肿瘤病灶内部及瘤周区域的影像组学特征的变化值(delta in the radiomic texture,DelRADx),来评估晚期 NSCLC 患者对 ICI 单药治疗的反应。基于 DelRADx 构建免疫治疗有无反应的预测模型在训练集和两个验证集中 AUC 值分别为 0.88、0.85 和 0.81。研究对 36 例患者肿瘤活检标本图像进行定量分析,发现瘤周区域影像组学特征的 DelRADx 与肿瘤浸润淋巴细胞密度相关,前者与 PD-L1 评分相结合得到的综合评分与生存期显著性相关。Liu 等^[24]后续也进行了类似的研究,结果显示,Delta 影像组学特征较基线影像组学特征对免疫治疗有无应答具有更好的预测性能。结合差值影像组学特征和临床远处转移因素构建的预测模型能更好地预测免疫治疗反应,在训练集及测试集中 AUC 值分别为 0.83 和 0.81。同时,差值影像组学模型比单独 PD-L1 表达状态显示出对治疗

反应更高的预测准确性($P<0.001$)。该研究证实了差值影像组学分析方法对于预测疗效的可行性,对于早期治疗反应评估具有优势,有助于筛选早期能从免疫疗法中受益的患者。

2 预测免疫相关不良事件

ICIs 通过解除肿瘤细胞的免疫耐受状态,激活 T 细胞对抗肿瘤,过度激活的免疫状态可能会攻击正常的组织细胞,由此产生 irAEs。irAEs 可累及皮肤、内分泌、肺、肝脏和消化系统等。研究报道经 ICIs 治疗的患者中约 24% 出现单系统 irAEs, 9.3% 出现多系统 irAEs, 其对患者生活质量及治疗依从性有很大影响,严重的甚至威胁患者生命^[25]。免疫治疗开始之前识别有 irAEs 风险的患者,可以优化患者管理和治疗计划,并通过早期干预减少并发症。

Colen 等^[26]在 2018 年报道影像组学在预测免疫治疗相关性肺炎方面的应用。研究者考虑到目前缺乏免疫性肺炎好发区域的信息,在两肺选取 18 个感兴趣区用来提取影像组学特征,预测免疫治疗相关性肺炎准确率为 100% ($P<0.001$)。尽管研究纳入的患者数量很少,但展示了影像组学在治疗开始之前对患者进行免疫性肺炎风险分层的潜力。Mu 等^[27]从 PET 图像、CT 图像和 PET/CT 融合图像中提取肿瘤病灶的影像组学特征,计算每例患者的影像组学评分(radiomics score, RS),发生 irAEs 和未发生 irAEs 患者之间 RS 具有显著性差异($P<0.001$),高 RS 是 irAEs 发生的重要危险因素。同时纳入免疫治疗药物类型和剂量的危险因素的列线图模型能够较好地预测 irAEs,在训练队列、测试队列和前瞻性队列中的 AUC 值分别为 0.92、0.92 和 0.88。该研究中 irAEs 样本量所占比例较小,并且包含的 irAEs 种类多,不同器官系统受到免疫系统影响不一致,可能影响模型预测具体某一种 irAEs 的结果;但研究结果总体表明影像组学特征与 irAEs 有着密切关系,对后续研究具有指导意义。

3 小结及展望

基于人工智能的影像组学分析是一个高效、无创的评估方法,虽然在 NSCLC 免疫治疗领域已经有了显著的研究成果,但距离临床实际应用还存在距

离。当下面临的问题主要有:(1)多数研究围绕特定医学问题,能够纳入的样本量相对较少;(2)影像特征受图像质量差异影响较大;(3)图像标注、分割的可重复性较差;(4)影像特征提取方法尚未建立统一标准;(5)研究结果可解释性较差等。这些问题的解决,既需要多中心、大样本数据,也需要开展更多前瞻性研究,还可以采用结果稳定性、预测效能及外部泛化能力更佳的深度学习方法替代传统的机器学习方法。相信影像组学在 NSCLC 免疫治疗方面有更广阔的前景,未来在指导个体化及精准治疗上能发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, et al. Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC—an update from the PACIFIC trial[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(5):860–867.
- [2] Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, et al. Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer without driver alterations: ASCO and OH(CCO) joint guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(14):1608–1632.
- [3] Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(7):723–733.
- [4] Sullivan RJ, Weber JS. Immune-related toxicities of checkpoint inhibitors: mechanisms and mitigation strategies[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, Jul 27. [Epub ahead of print] doi:10.1038/s41573-021-00259-5.
- [5] Guiot J, Vaidyanathan A, Deprez L, et al. A review in radiomics: making personalized medicine a reality via routine imaging[J]. Med Res Rev, 2022, 42(1):426–440.
- [6] Rossi G, Barabino E, Fedeli A, et al. Radiomic detection of EGFR mutations in NSCLC[J]. Cancer Res, 2021, 81(3):724–731.
- [7] Mu W, Jiang L, Zhang J, et al. Non-invasive decision support for NSCLC treatment using PET/CT radiomics[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):5228.
- [8] Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature, 2017, 541(7637):321–330.
- [9] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an

- imaging biomarker,retrospective multicohort study[J]. *Lancet Oncol*,2018,19(9):1180–1191.
- [10] Reck M,Rodríguez-Abreu D,Robinson AG,et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 [J]. *J Clin Oncol*,2021,39(21):2339–2349.
- [11] Pan D,Hu AY,Antonia SJ,et al. A gene mutation signature predicting immunotherapy benefits in patients with NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*,2021,16(3):419–427.
- [12] Hong L,Negrao MV,Dibaj SS,et al. Programmed death-ligand 1 heterogeneity and its impact on benefit from immune checkpoint inhibitors in NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*,2020,15(9):1449–1459.
- [13] Hurkmans DP,Kuipers ME,Smit J,et al. Tumor mutational load,CD8⁺ T cells,expression of PD-L1 and HLA class I to guide immunotherapy decisions in NSCLC patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*,2020,69(5):771–777.
- [14] Tian P,He B,Mu W,et al. Assessing PD-L1 expression in non-small cell lung cancer and predicting responses to immune checkpoint inhibitors using deep learning on computed tomography images [J]. *Theranostics*,2021,11(5):2098–2107.
- [15] He B,Dong D,She Y,et al. Predicting response to immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer using tumor mutational burden radiomic biomarker[J]. *J Immunother Cancer*,2020,8(2):e000550.
- [16] Wen Q,Yang Z,Dai H,et al. Radiomics study for predicting the expression of PD-L1 and tumor mutation burden in non-small cell lung cancer based on CT images and clinicopathological features[J]. *Front Oncol*,2021,11:620246.
- [17] Trebeschi S,Drago SG,Birkbak NJ,et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers[J]. *Ann Oncol*,2019,30(6):998–1004.
- [18] Mu W,Tunali I,Gray JE,et al. Radiomics of ¹⁸F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2020,47(5):1168–1182.
- [19] Kas B,Talbot H,Ferrara R,et al. Clarification of definitions of hyperprogressive disease during immunotherapy for non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*,2020,6(7):1039–1046.
- [20] Tunali I,Gray JE,Qi J,et al. Novel clinical and radiomic predictors of rapid disease progression phenotypes among lung cancer patients treated with immunotherapy: an early report[J]. *Lung Cancer*,2019,129:75–79.
- [21] Vaidya P,Bera K,Patil PD,et al. Novel,non-invasive imaging approach to identify patients with advanced non-small cell lung cancer at risk of hyperprogressive disease with immune checkpoint blockade[J]. *J Immunother Cancer*,2020,8(2):e001343.
- [22] Peeken JC,Asadpour R,Specht K,et al. MRI-based delta-radiomics predicts pathologic complete response in high-grade soft-tissue sarcoma patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Radiother Oncol*,2021,164:73–82.
- [23] Khorrami M,Prasanna P,Gupta A,et al. Changes in CT radiomic features associated with lymphocyte distribution predict overall survival and response to immunotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Res*,2020,8(1):108–119.
- [24] Liu Y,Wu M,Zhang Y,et al. Imaging biomarkers to predict and evaluate the effectiveness of immunotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. *Front Oncol*,2021,11:657615.
- [25] Shankar B,Zhang J,Naqash AR,et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*,2020,6(12):1952–1956.
- [26] Colen RR,Fujii T,Bilen MA,et al. Radiomics to predict immunotherapy-induced pneumonitis: proof of concept[J]. *Invest New Drugs*,2018,36(4):601–607.
- [27] Mu W,Tunali I,Qi J,et al. Radiomics of ¹⁸F fluorodeoxyglucose PET/CT images predicts severe immune-related adverse events in patients with NSCLC[J]. *Radiol Artif Intell*,2020,2(1):e190063.