

# VLOGA RADIOMIKE V NAPOVEDOVANJU UČINKOVITOSTI ZDRAVLJENJA Z IMUNOTERAPIJO PRI BOLNIKI Z RAKOM PLJUČ

Martina Vrankar<sup>1</sup>, Damijan Valentinuzzi<sup>2,3</sup>, Nina Boc<sup>1</sup>, Mojca Unk<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Fakulteta za matematiko in fiziko, Univerza v Ljubljani, Jadranska ulica 19, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Institut Jožef Stefan, Jamova cesta 39, 1000 Ljubljana, Slovenija

---

## Izvleček

V raziskavi smo proučevali vlogo kvantitativnih lastnosti posnetkov <sup>18</sup>F-FDG PET in ugotovili, da je iRADIOMICS obetajoč slikovni biološki označevalec, ki bolje napove odgovor na zdravljenje s pembrolizumabom pri bolnikih z razsejanim nedrobnoceličnim rakom pljuč kot standardne metode.

---

## Uvod

Rak pljuč je tretji najpogostejši rak v Sloveniji in najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Leta 2017 je na novo zbolelo 1457 bolnikov; pri 80 % bolnikov smo potrdili nedrobnocelični rak pljuč (NDPR), 50 % bolnikov pa je imelo ob diagnozi razsejano bolezen (1). Pri bolnikih z razsejanim NDPR brez izraženih mutacij, se je v zadnjih letih v prvi liniji za učinkovito pokazala imunoterapija z zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) kot monoterapija ali pa v kombinaciji s kemoterapijo (2). Kljub temu, da molekularni označevalec PD-L1 ni napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje z ICI, nam njegova izraženost pomaga pri izboru bolnikov, ki bodo imeli največjo dobrobit od zdravljenja. Radiološki odziv na ICI je drugačen kot pri klasični sistemski terapiji, zato se trenutno uporablja kriterije iRECIST (immune response evaluation criteria in solid tumors) (3). Zaradi pomanjkljivosti se raziskuje druge neinvazivne slikovne biološke označevalce, s katerimi bi lahko zgodaj napovedali, kateri bolniki na zdravljenje ne bodo odgovorili. Hitro razvijajoče se področje analize medicinskih slik, tako imenovana "radiomika", je pristopila k problemu z računanjem številnih kvantitativnih lastnosti (t.i. teksturnih metrik) iz slik, pridobljenih z različnimi vrstami medicinskega slikanja (4). Radiomska analiza omogoča vpogled v skrite informacije o tumorju, ki navadno očem niso vidne, kot npr. informacijo o prostorski heterogenosti slikanih tumorjev. <sup>18</sup>F-fluorodeoksiglukoza pozitronska emisijska tomografija/računalniška tomografija (<sup>18</sup>F-FDG PET CT) je standardna preiskava v diagnostiki pljučnega raka, oceni odziva na terapijo in načrtovanju obsevanja. Z uporabo <sup>18</sup>F-FDG PET CT kot napovednega biomarkerja zdravljenja z ICI se raziskuje prostorska heterogenost, za katero se predpostavlja, da odgovarja dejanski biološki heterogenosti tumorja, kot je npr. heterogenost v tumorskem fenotipu in genotipu (5). Trenutno ni standardiziranih metod za izbiro radiomskih metrik z največjo napovedno močjo iz celotne skupine obstoječih, prav tako pa ni standardov za poročanje in ocenjevanje dobljenih rezultatov.

Namen naše raziskave je bilo proučiti, ali radiomske značilnosti slik <sup>18</sup>F-FDG PET pri bolnikih z razsejanim NDPR, ki jih zdravimo z ICI, napovedo odgovor na zdravljenje natančneje od trenutnih tumorskih označevalcev, ki jih uporabljamo v klinični praksi (7).

## Materiali in metode

Od januarja 2017 do marca 2019 smo vključili 30 bolnikov z razsejanim NDPR, ki so pričeli zdravljenje s pembrolizumabom. Vsi bolniki so imeli opravljen  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT pred začetkom zdravljenja ter en in štiri mesece po pričetku zdravljenja. Bolniki s celokupnim preživetjem (OS) > 14,9 meseca so bili opredeljeni kot odzivniki. Izbrani prag je bilo mediano preživetje v multicentrični raziskavi KEYNOTE-010 (podskupina bolnikov z NSCLC s PD-L1 > 50%, zdravljeni z odmerkom pembrolizumaba 2 mg/kg) (6). Analizirali smo povezave šestih robustnih radiomskih metrik (2 volumetrični in 4 teksturne) primarnih tumorjev z OS, za kar smo uporabili Mann-Whitney U-test, Coxovo regresijsko analizo in analizo krivulje ROC. iRADIOMICS smo oblikovali na podlagi univariatnega in multivariatnega logističnega modela z najbolj obetajočimi metrikami. Napovedno moč iRADIOMICS smo primerjali z napovedno močjo deleža tumorskih celic z izraženim PD-L1 ter s kriteriji iRECIST, za kar smo uporabili analizo krivulje ROC.

## Rezultati

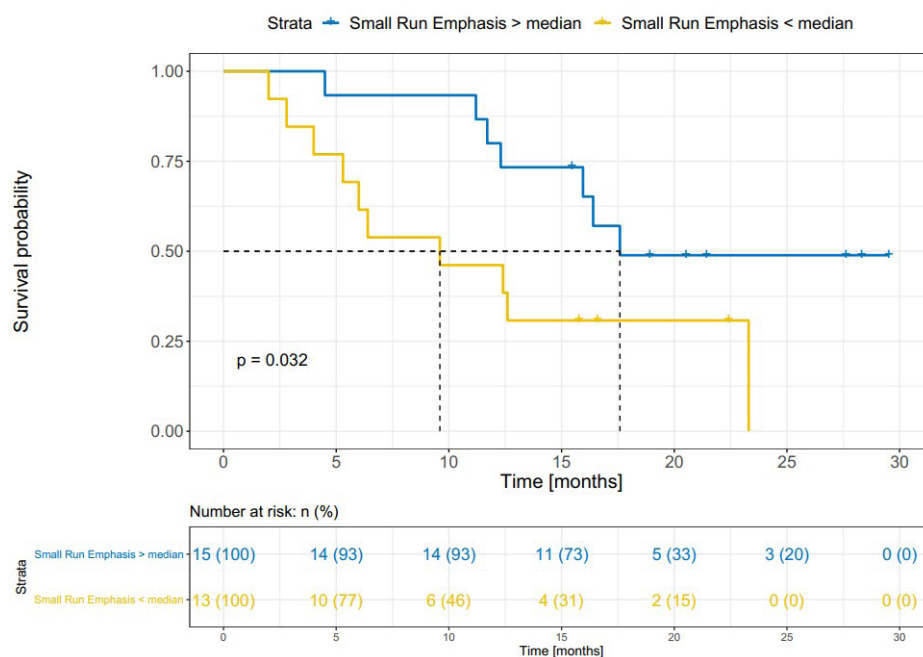
Demografske značilnosti bolnikov so navedene v Tabeli 1. Srednji OS vseh bolnikov je bil 15,9 meseca ob srednjem času spremljanja 21,4 mesecev. Največjo napovedno moč radiomskih metrik na  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT smo beležili pred zdravljenjem. Pred zdravljenjem sta se za značilno različne med odzivniki in ne-odzivniki pokazali teksturni metriki Entropy-GLCM ( $p = 0,046$ ) in Small Run Emphasis (SRE) ( $p = 0,001$ ). ROC krivulja je pokazala visoko napovedno vrednost za SRE (AUC = 0,85), medtem ko so bile napovedne vrednosti ostalih metrik zmerne ( $0,6 < \text{AUC} < 0,8$ ). En mesec po začetku zdravljenja je bil le volumen značilno različen med odzivniki in ne-odzivniki ( $p = 0,035$ , AUC = 0,75), pri 4 mesecih pa nobena metrika ni bila značilno različna. Za SRE, ki se je v vseh statističnih testih pokazal kot najbolj informativen, smo naredili krivuljo preživetja s Kaplan-Meier metodo med skupinama, ki sta bili oblikovani glede na mediano vrednostjo SRE. Srednji OS pri odzivnikih je bil 17,6 mesecev, pri ne-odzivnikih 9,6 mesecev ( $p = 0,032$ ) (Graf 1). Analizo preživetja v odvisnosti od radiomskih metrik smo opravili tudi s Coxovo regresijsko analizo, v kateri smo v univariantni analizi potrdili volumen tumorja, DE (angl. Difference Entropy) in SRE pred zdravljenjem kot napovedni dejavnik za preživetje, v multivariantni analizi sta se kot napovedni dejavnik pokazala DE in SRE ( $p = 0,006$ ).

Analizirali smo tudi napovedno moč iRADIOMICS (izhodni), iRECIST (prvi in četrti mesec) in PD-L1 (izhodni). Multivariatna analiza iRADIOMICS se je izkazala boljše od trenutnih standardov tako s stališča napovedne moči kot časovno, če primerjamo AUC (95 % CI) in natančnost napovedi (standardne deviacije): iRADIOMICS (pred zdravljenjem), 0,90 (0,78 - 1,00), 78 % (18 %); PD-L1 (pred terapijo) 0,60 (0,37 - 0,83), 53 % (18 %); iRECIST (1. mesec), 0,79 (0,62 - 0,95), 76 % (16 %); iRECIST (4. mesec), 0,86 (0,72 - 1,00), 76 % (17 %).

**Tabela 1. Značilnosti bolnikov**

	Vsi bolniki (razpon)	Odzivniki (OS>14,9 meseca) mediana (razpon)	Ne-odzivniki (OS>14,9 meseca) mediana (razpon)	p-vrednost
Število bolnikov	30	16	14	
Starost (leta)	65 (46 - 77)	67 (48 - 76)	61 (46 - 77)	0,298
PD-L1 (%)	75 (3 - 100)	77.5 (3 - 100)	75 (10 - 100)	0,933
<b>Spol</b>				<b>0,715</b>
Ženske	15	9	6	
Moški	15	7	8	
<b>Histologija</b>				<b>0,532</b>
Adenokarcinom	17	8	9	
Ploščatocelični karcinom	8	4	4	
Drugo	5	4	1	
<b>ECOG PS</b>				<b>0,162</b>
0	8	2	6	
1	18	12	6	
2	4	2	2	
<b>Linija zdravljenja</b>				<b>0,096</b>
1	15	10	5	
2	13	4	9	
3	2	2	0	
<b>Paliativna RT med imunoterapijo</b>				<b>0,657</b>
Ne	24	12	12	
Da	6	4	2	

Okrajšave: ECOG PS - stanje zmogljivosti, OS - preživetje



**Graf 1. Preživetje bolnikov glede na vrednost SRE, ki je bila najpomembnejša napovedna metrika.**

## Zaključek

iRADIOMICS se je pokazal kot obetajoč slikovni biološki označevalec, ki bi lahko bolje napovedal odgovor na zdravljenje z ICI pri bolnikih z razsejanim NDPR. Bolnikom, katerim bi iRADIOMICS napovedal, da najverjetneje ne bodo odgovorili na zdravljenje z ICI, bi lahko ponudili drugačno vrsto zdravljenja. Naše rezultate je potrebno potrditi na večjem vzorcu bolnikov z razsejanim NDPR.

## Zahvala

Raziskava je potekala v sodelovanju strokovnjakov različnih ved in specialnosti, ter osebja oddelka za nuklearno medicino Onkološkega inštituta Ljubljana, ki so vedno prijazno pomagali. Hvala, Robert Jeraj, Žiga Zupančič, Valentina Ahac, Ivana Žagar, Katja Škalič, Andrej Studen, Urban Simončič, Jens Eickhoff, in številni drugi.

## Literatura

1. Rak v Sloveniji 2017. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2020.
2. NCCN Guidelines. NSCLC version 4.2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (Accessed April 2021)
3. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143-52.
4. Thawani R, McLane M, Beig N, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician. *Lung Cancer* 2018; 115: 34-41.
5. Desseroit MC, Tixier F, Weber WA, et al. Reliability of PET/CT shape and heterogeneity features in functional and morphologic components of non-small cell lung cancer tumors: a repeatability analysis in a prospective multicenter cohort. *J Nucl Med* 2017; 58: 406-11.
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. PPembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027): 1540-50.
7. Valentinuzzi D, Vrankar M, Boc N, et al. [18F]FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab. *Radiol Oncol* 2020; 54(3): 285-94.

16