

NAPOVEDOVANJE NEŽELENIH UČINKOV PRI IMUNOTERAPIJI METASTATSKEGA MELANOMA NA PODLAGI SLIK FDG-PET

Katja Strašek¹, Martina Reberšek^{2,3}

¹ Fakulteta za matematiko in fiziko UL, Oddelek za fiziko, Jadranska 19, 1000 Ljubljana

² Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor za internistično onkologijo, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

³ Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Povzetek

Imunoterapija je preoblikovala zdravljenje metastatskih rakov, saj je izboljšala preživetje in kakovost življenja bolnikov. Kljub temu povzroča imunske pogojene neželene učinke, ki zahtevajo prekinitve zdravljenja. Njihovo zgodnje odkrivanje je zato ključnega pomena, njihova diagnoza pa temelji predvsem na kliničnih simptomih in laboratorijskih izvidih. Razmah razvoja umetne inteligence v preteklih letih je omogočil bolj kvantitativno analizo ¹⁸F-FDG PET/CT slik. Prvi korak, kjer umetna inteligenca pripomore k hitrejši diagnozi imunske pogojenih neželenih učinkov, so nevronske mreže, razvite za segmentacijo organov na CT-slikah. Uporaba takšnih avtomatskih orodij za segmentacijo organov je hitrejša in bolj natančna v primerjavi z ročno segmentacijo. Omogoča tudi razvoj kvantitativnih slikovnih bioloških označevalcev, izvečenih iz PET-slik s pomočjo pridobljenih segmentacij, kar je pripomoglo tudi k razmahu razvoja napovednih modelov. V retrospektivni raziskavi, ki je vključevala 58 bolnikov z metastatskim melanomom, so se percentili porazdelitve FDG v ščitnici, črevesju in pljučih izkazali kot orodje za ločevanje med bolniki, ki bodo razvili imunske pogojene neželene učinke, in tistimi, ki jih ne bodo. Validacija teh kvantitativnih slikovnih bioloških označevalcev (angl. Quantitative Imaging Biomarkers, QIB) za napovedovanje imunske pogojenih neželenih učinkov trenutno poteka v prospektivni neinterventni klinični raziskavi na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Prvi izsledki kažejo, da so razviti označevalci v pomoč klinikom pri zgodnji diagnozi imunske pogojenih neželenih učinkov, kar omogoči hitrejšo ukrepanje pred razvojem kliničnih simptomov, a včasih tudi lažno napovedo možen razvoj neželenih učinkov. Naslednji koraki so razvoj modela za napoved časa razvoja imunske pogojenih neželenih učinkov, a je za razvoj takšnih modelov potrebno večje število podatkov, za kar so potrebne multicentrične klinične raziskave.

Ključne besede: imunoterapija, neželeni učinki, kvantifikacija, FDG-PET/CT, napovedovanje neželenih učinkov, kvantitativni slikovni biološki označevalci

Uvod

Imunoterapija je močno spremenila način zdravljenja metastatskih rakov, saj je močno izboljšala preživetje posameznikov z metastatskim rakom in izboljšala kakovost njihovega življenja. Pri bolnikih z metastatskim melanomom se je z uvedbo te terapije izboljšalo povprečno preživetje na 32 ali celo 72 mesecev pri zdravljenju z monoterapijo ali kombinacijo imunoterapij. Kljub izboljšanju preživetja pa imunoterapija zaradi načina delovanja povzroča imunske pogojene neželene učinke, ki se lahko pojavijo v katerem koli organu. Kar pri 85 % posameznikov, zdravljenih z monoimunoterapijo, in 96 % posameznikov, zdravljenih s kombinacijo imunoterapij, se razvije neželeni učinek, težava pa je, da ima 24-60 % posameznikov neželeni učinek višje stopnje (3 ali 4), ki zahteva prekinitve zdravljenja z imunoterapijo pri 8-31 % posameznikov z imunske pogojenimi neželenimi učinki. Zgodnje odkrivanje neželenih učinkov je zato kritičnega pomena, saj bi s hitrim zdravljenjem preprečili prekinitve zdravljenja pri posameznikih, pri katerih zdravljenje učinkuje.

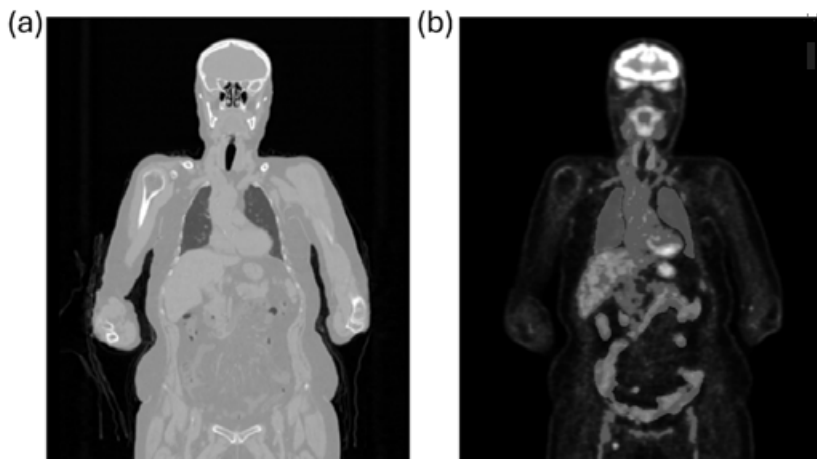
Diagnoza neželenih učinkov

V vsakodnevni klinični praksi so imunske pogojeni neželeni učinki diagnosticirani na podlagi kliničnih simptomov in laboratorijskih izvidov, lahko pa so vidni tudi na 18F-FDG PET/CT slikah pred pojavom kliničnih simptomov. Razvoj različnih pristopov umetne inteligence v preteklih letih je omogočil bolj kvantitativno analizo medicinskih slik, kar lahko izkoristimo tako za analizo odgovora bolezni na zdravljenje kot tudi za diagnozo in napovedovanje pojava neželenih učinkov.

Analiza 18F-FDG PET/CT slik

Prvi korak pri uporabi kvantitativnih informacij o imunske pogojenih neželenih učinkih iz slik bolnika je segmentacija organov na CT-slikah. Ročna segmentacija vsake posamezne slike je zamudna in močno odvisna od posameznika, ki jo opravlja. V primerjavi z ročno segmentacijo organov so avtomatske segmentacije s konvolucijskimi nevronskimi mrežami, kot sta nnUNet in DeepMedic, veliko hitrejše in natančnejše.

Slika 1a prikazuje segmentacijo ščitnice, črevesja in pljuč na CT-sliki s pomočjo mreže nnUNet.



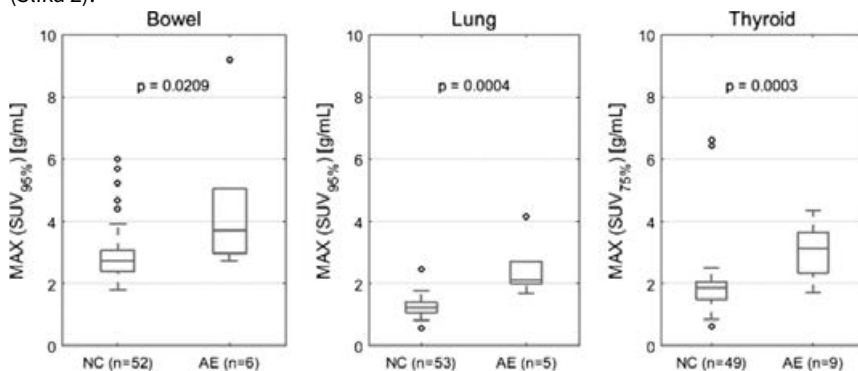
Slika 1: Segmentacija organov z nnUNet na ^{18}F -FDG PET/CT posameznika z metastatskim melanomom: (a) rezina CT-slike s segmentacijo ščitnice, pljuč in črevesja ter (b) pripadajoča PET rezina s segmentacijo istih organov.

Za kvantifikacijo privzema glukoze v organih, kar bi lahko kazalo razvoj neželenega učinka, je potrebno pridobljene segmentacije nato prenesti na PET-sliko (slika 1b), kjer je privzem glukoze karakteriziran v enotah standardizirane vrednosti vnosa (angl. Standardized Uptake Value, SUV). Iz segmentacije se nato izvleče kvantitativne metrike, poimenovane kvantitativni slikovni biološki označevalci (angl. Quantitative Imaging Biomarkers, QIB). Ta postopek imenujemo radiomska analiza slike in je v zadnjih letih pogost pristop predvsem pri napovedovanju odziva na zdravljenje in oceni odziva limfatičnih organov na imunoterapijo.

Napovedovanje neželenih učinkov

Po pridobitvi QIB iz medicinskih slik lahko s spremljanjem in modeliranjem le-teh napovemo, ali bo posameznik v prihodnosti razvil neželeni učinek. Za napovedovanje in modeliranje se lahko uporabljajo različni pristopi, v zadnjih letih so tudi na tem področju vedno bolj popularni pristopi z uporabo umetne inteligence. Hribernik in sodelavci so v retrospektivni pilotni raziskavi, ki je vključevala 58 posameznikov z

metastatskim melanomom, zdravljenih z imunoterapijo, razvili percentile SUV porazdelitve (SUV %) v črevesju, pljučih in ščitnici kot možne QIB za diagnozo imunsko pogojenih neželenih učinkov v omenjenih organih. S statističnim pristopom in uporabo karakteristične krivulje (angl. Receiver Operating Characteristic – ROC) so identificirali SUV_{95%} v pljučih in črevesju ter SUV_{75%} v ščitnici kot optimalne percentile za ločevanje med posamezniki, ki so doživeli imunsko pogojen neželeni učinek, in tistimi, ki ga niso (Slika 2).



Slika 2: Maksimalna vrednost SUV % bolnika, ločena glede na status imunsko pogojenih neželenih učinkov posameznika (NC - normalne kontrole, AE - neželeni učinek). Maksimalna vrednost SUV % je vzeta za vsakega bolnika iz vseh PET-slik, ki so na voljo. p - vrednost - Wicoxon rank-sum test. Povzeto po Hribernik et al.

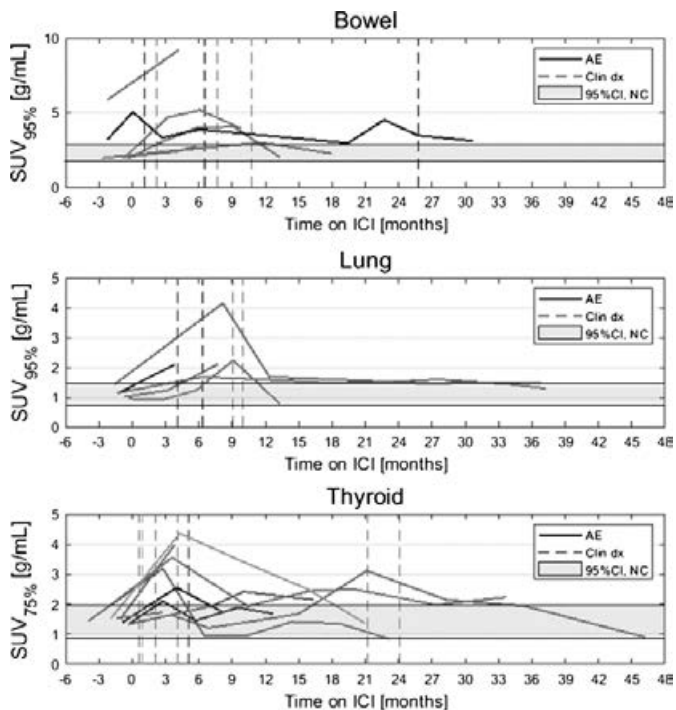
Rezultati so nakazali tudi, da se lahko s pomočjo spremljanja teh percentilov med zdravljenjem bolnika imunsko pogojene neželenih učinke diagnosticira pred nastopom kliničnih simptomov in klinično diagnozo neželenih učinkov (Slika 3).

Rezultati retrospektivne so obetavni, a jih je potrebno validirati in testirati vpliv različnih segmentacijskih metod na njihovo uspešnost. Na Onkološkem inštitutu Ljubljana prav v ta namen poteka prospektivna neinterventna raziskava.

Pogled klinika na uporabo umetne inteligence za diagnozo imunsko pogojenih neželenih učinkov

Namen prospektivne klinične raziskave, ki še poteka, je, da lahko kliniki s pomočjo umetne inteligence, ki omogoča kvantitativno analizo PET/CT slik, prepoznajo imunsko pogojen neželeni učinek pred razvojem klinične slike, ko je bolnik še asimptomatski. Naše izkušnje kažejo, da pri nekaterih bolnikih z uporabo SUV percentilov lahko pravočasno prepoznamo imunsko pogojene neželene učinke, posledično pa lahko

opravimo še dodatne preiskave in bolniku prilagodimo nadaljnje zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih pa se kljub jasno opisanemu neželenemu učinku s pomočjo QIB iz PET/CT slik le-ta pri bolniku klinično ne razvije, bolnik je anamnestično brez težav, ob ponovnem PET/CT slikanju pa predhodno opisan neželeni učinek izzveni. Orodja umetne inteligence nam na ta način lahko pripomorejo pri zgodnji ukrepanju, a nikakor ne nadomeščajo znanja in ugotovitev klinikov.



Slika 3: Časovni potek percentilov SUV porazdelitve pri posameznikih diagnosticiranih z imunsko pogojenimi neželenimi učinki v črevesju, pljučih in ščitnici. Klinična diagnoza je označena s črtkano črto, sivo območje nakazuje normalno vrednost percentilov SUV pri posameznikih brez neželenih učinkov. Povzeto po Hribernik et al.

Zaključek

Umetna inteligenca je omogočila bolj kvantitativno in hitrejšo analizo medicinskih slik, kar je omogočilo razmah napovednih modelov, ki se jih lahko uporabi tudi za diagnozo in napovedovanje razvoja neželenih učinkov zdravljenja. Za bolj celovito oceno odziva posameznika na zdravljenje pa bo potrebno to analizo razširiti na vse organe, v katerih se lahko razvije imunsko pogojen neželeni učinek, in pa na analizo odgovora same bolezni. Kljub temu imajo QIB za napovedovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov velik potencial za uporabo v vsakodnevni klinični praksi, a je potrebna njihova validacija. Naslednji koraki so tudi napovedovanje časa razvoja imunsko pogojene neželene učinke, za kar pa bo potrebnih več podatkov, ki jih je možno pridobiti le v večcentričnih raziskavah.

Literatura

1. Aide, N., Iravani, A., Prigent, K., et al (2022). PET/CT variants and pitfalls in malignant melanoma. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40644-021-00440-4>
2. Hansen, C. R., Johansen, J., Samsøe, E., et al (2018). Consequences of introducing geometric GTV to CTV margin expansion in DAHANCA contouring guidelines for head and neck radiotherapy. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 126(1), 43–47. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.019>
3. Hribernik, N., Boc, M., Ocvirk, J., et al (2020). Retrospective analysis of treatment-naive Slovenian patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab - real-world experience. *Radiology and oncology*, 54(1), 119–127. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0003>
4. Hribernik, N., Huff, D. T., Studen, A., et al (2022). Quantitative imaging biomarkers of immune-related adverse events in immune-checkpoint blockade-treated metastatic melanoma patients: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 49(6), 1857–1869. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05650-3>
5. Huff, D. T., Ferjancic, P., Namías, M., et al. (2021). Image intensity histograms as imaging biomarkers: application to immune-related colitis. *Biomedical physics & engineering express*, 7(6), 10.1088/2057-1976/ac27c3. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ac27c3>

6. Kudura, K., Dimitriou, F., Basler, L., et al (2021). Prediction of Early Response to Immune Checkpoint Inhibition Using FDG-PET/CT in Melanoma Patients. *Cancers*, 13(15), 3830. <https://doi.org/10.3390/cancers13153830>
7. Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *The New England journal of medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703>
8. Strašek K, Hribernik N, Doma A, et al. Heterogeneous response to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma patients: assessment of lesion-level response with [^{sup}18 F-FDG PET/CT. Abstract book of the ESMO Immuno-Oncology Congress 2023: 6-8 December 2023 [Internet]. 2023;14. Dostopno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590018823001661>
9. Strašek K, Huff DT, Hribernik N, et al. Assessing the impact of CNN architectures for whole organ segmentation on predictive models of organ toxicity. APS March Meeting 2024 [Internet]. 2024; Dostopno na: <https://meetings.aps.org/Meeting/MAR24/Session/Z18.3>
10. Topp, B. G., Thiagarajan, K., De Alwis, D. P., Snyder, A., & Hellmann, M. D. (2021). Lesion-level heterogeneity of radiologic progression in patients treated with pembrolizumab. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 32(12), 1618–1625. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.006>
11. Vaassen, F., Hazelaar, C., Vaniqui, A., et al (2019). Evaluation of measures for assessing time-saving of automatic organ-at-risk segmentation in radiotherapy. *Physics and imaging in radiation oncology*, 13, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2019.12.001>
12. Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., et al (2022). Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(2), 127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>
13. Wong, A., Callahan, J., Keyaerts, M., et al (2020). ¹⁸F-FDG PET/CT based spleen to liver ratio associates with clinical outcome to ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 20(1), 36. <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00313-2>