

肺癌免疫治疗疗效预测的影像学研究进展

何金涛, 丁莹莹

【摘要】 肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,预后差,这与肺癌患者就诊时多为晚期有关。免疫治疗是目前晚期肺癌新兴的治疗手段,但即使相同分期的晚期肺癌患者免疫治疗疗效差异很大,部分患者治疗无效。因此,晚期肺癌免疫治疗的疗效预测至关重要,其有助于临床医生制定个体化的治疗方案。国内外学者已尝试多种影像学方法预测肺癌免疫治疗疗效,并取得了一定进展。本文就影像学在晚期肺癌免疫治疗疗效预测研究领域的进展进行综述,以便读者全面认识现有影像学方法的优势和局限性,为今后更好地开展肺癌免疫治疗疗效预测相关研究提供思路。

【关键词】 肺肿瘤; 免疫治疗; 疗效预测; 体层摄影术, X 线计算机; 磁共振成像; PET-CT

【中图分类号】 R734.2; R814.42; R445.2 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2022)01-0115-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.01.021

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



肺癌是全球最常见的恶性肿瘤,2018 年全球新发肺癌病例 210 万例,约占全部新发肿瘤病例的 11.6%。此外,肺癌死亡率高,预后差,五年生存率不足 20%,这与大多数患者就诊时为晚期肺癌有关^[1,2]。免疫治疗是目前晚期肺癌治疗的新兴手段,主要包括程序性死亡受体-1(programmed cell death-1, PD-1)、程序性死亡受体配体-1(programmed cell death 1 ligand-1, PD-L1)及细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)等单克隆抗体的免疫治疗,其已被证实具有良好的临床疗效^[3]。但即使是相同分期的晚期肺癌患者,免疫治疗疗效也会差异很大。因此,晚期肺癌免疫治疗的疗效预测至关重要,提前预测其疗效有助于临床医生制定个体化的治疗方案^[4]。为此,国内外学者已尝试基于 CT、MRI、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)等多种影像学方法预测肺癌免疫治疗疗效,并取得了一定进展。本文就肺癌免疫治疗疗效预测的影像学研究进展进行综述,以便读者全面认识现有方法的优势和局限性,为今后更好地开展新型肺癌免疫治疗疗效相关研究提供思路。

晚期肺癌免疫治疗疗效预测的意义和重要性

目前,采用 PD-1/PD-L1 抑制剂作用于免疫检查点的新型治疗方案逐渐应用于临床,尤其是针对晚期

肺癌患者的治疗,已取得较好疗效^[5-9];但免疫治疗的治疗费用较高,且会合并一些并发症,如免疫性肺炎、肝炎、皮肤炎等^[10],其中免疫性肺炎(Checkpoint inhibitor pneumonitis, CIP)的发病率高达 19%,经皮质类固醇激素治疗后患者的症状虽有好转,但免疫性肺炎的发展会导致肺癌患者的总生存率降低。同时,免疫治疗相关性肺炎可引起患者机体缺氧耐受性差,患者常因氧饱和度降低造成其他器官衰竭^[11,12]。此外,不同患者对于免疫治疗的治疗反应也有所不同,部分患者经免疫治疗后出现病情进展、不能从免疫治疗中获益^[13]。因此,治疗前准确预测晚期肺癌患者的免疫治疗疗效,将有助于临床医生为患者制定个体化的治疗方案。对于免疫治疗反应不良或无效的患者应给予其它治疗方式,从而避免不必要的免疫治疗副作用,最终改善患者的预后,延长生存时间,同时降低患者和社会的经济负担。

影像学在晚期肺癌免疫治疗疗效预测中的进展

近年来,随着影像学及人工智能等计算机科学技术的发展,功能影像不断成熟,特别是机器学习和影像组学的不断研究与应用^[14],影像学在临床上的应用正逐渐由形态学转向功能学,为肿瘤治疗疗效预测提供了新方法。由于其无创性、客观性和全面性等优点,影像学在精准医学中发挥着越来越重要的作用,有潜力成为晚期肺癌免疫治疗疗效预测的有效方法^[15]。

1. CT

CT 具有密度分辨率高等优势,是肺部肿瘤最常用的检查方法,目前是国内外学者预测肺癌免疫治疗疗效方面最常用的检查方法。Ladwa 等^[16]研究了经

作者单位:650118 昆明,昆明医科大学第三附属医院,云南省肿瘤医院放射科

作者简介:何金涛(1995-),男,云南玉溪人,硕士研究生,主要从事胸部影像诊断工作。

通讯作者:丁莹莹, E-mail: d_yying@hotmail.com

基金项目:云南省生物资源数字化开发应用(项目号:202002AA100007)

免疫检查点抑制剂 (Immune checkpoint inhibitor, ICI) 治疗的非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的肿瘤病灶 CT 图像特征与该疾病预后的相关性; 该研究纳入 47 例晚期 NSCLC 患者, 随访最后发现 9 例患者较其余 38 例患者生存时间相对较长, 并发现这 9 例经纳武利尤单抗治疗获得相对较好疗效的患者在 CT 扫描肿瘤病灶后显示出相对均质的较高密度影。该研究提示根据定量 CT 测量的肿瘤内异质性的差异与 NSCLC 患者中免疫检查点抑制的疗效改善相关, 表明 CT 对肺癌患者免疫治疗的疗效评估及预测有一定价值。还有学者通过 CT 的影像学特征来预测 NSCLC 患者的免疫治疗疗效, 发现基于肿瘤结节 CT 的放射线纹理变化 ("delta" in the radiomic texture, DelRADx) 可预测 NSCLC 患者免疫治疗后的总生存期 (over survival, OS)^[17]。该研究收集了 139 例 NSCLC 患者的 CT 扫描数据, 通过一系列图像处理 and 计算发现影像组学风险评分 (delta-radiomic risk-score, DRS) 与 OS 相关联, 受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.88 ± 0.08 , 该研究提示基于 CT 的影像组学特征对肺癌患者免疫治疗的疗效预测有一定价值。Yoon 等^[18] 纳入 153 例晚期 (Ⅲ—Ⅳ期) 肺腺癌患者, 发现 Rad 评分 (放射学评分) 可预测 PD-L1 阳性的 AUC 为 0.661 (95% CI: 0.580 ~ 0.735), 根据 ROC 曲线计算得出的最佳临界值为 0.715 (灵敏度 52.8%, 特异度 76.0%), 该研究表明基于 CT 的影像组学特征可帮助预测晚期肺腺癌患者中 PD-L1 的表达, 这也有助于帮助指导晚期肺癌患者的临床用药, 预测晚期肺癌患者的 OS; 但该研究仅从具有 PD-L1 检测结果的肺癌患者中识别出 PD-L1 阳性的肿瘤患者, 这可能导致选择偏倚, 研究结果还需后续更多高质量的外部研究来验证。

上述研究证实了基于 CT 的定量分析可用于肺癌免疫治疗疗效的预测, 但未来还需更多的研究进行验证和完善, 以此发现更具优势的对肺癌免疫治疗疗效预测的生物标志物。针对免疫治疗疗效不佳的晚期肺癌患者, 这有助于临床医生帮助他们选择其他有效的治疗方式, 提高患者的生存质量, 延长生存时间。

2. MRI

MRI 无放射损伤且具有较高的软组织分辨率, 可提供组织血流灌注信息等优势, 是人体内追踪免疫细胞和评估免疫治疗效果的一种理想成像方法^[19], 有望用于评价及预测肿瘤的免疫治疗疗效。

MRI 目前能应用于肿瘤疗效评价及预测的技术包括扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和动态增强磁共振成像 (dynamic contrast-en-

hanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)^[20]。DCE-MRI 能提供组织血流灌注、微血管表面通透性及肿瘤内异质性等方面的信息, 对肿瘤疗效的评价及预测有很大帮助, 但目前对于晚期肺癌免疫治疗的疗效预测研究很少。DWI 不仅可以反映活体组织内水分子的扩散运动, 也可反映组织的解剖形态、细胞代谢及血流等功能信息, 根据表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值的变化来评价肿瘤治疗的疗效。相关研究结果表明经治疗后肿瘤的 ADC 值升高, 表明治疗有效^[21,22]。DWI 不仅可用于头颈部肿瘤、宫颈癌等恶性肿瘤治疗的疗效监测^[23,24], 也可用于肺癌的疗效预测。

Karayama 等^[25] 采用体素不相干运动磁共振成像 (IVIM-MRI) 来开展肺癌患者免疫治疗的疗效预测研究, 该研究纳入 20 例晚期 (TNM 分期为 ⅢB—Ⅳ期) 肺癌患者, 晚期肺癌患者在治疗前及治疗后 2、4、8 周行胸部 IVIM-MRI 检查, 结果显示经 ICI 治疗后 8 周 ADC 值升高, 根据 ADC 绝对值及 ADC 的变化值 (Δ ADC) 对肺癌进行疗效评价, 结果表明治疗后肿瘤 ADC 值升高, 治疗有效, 同时发现 ADC 峰度和 ADC 峰度的降低与客观反应和更长的无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 相关, 表明 ADC 直方图有助于预测肺癌患者免疫治疗的长期预后, 但该研究纳入的患者数量有限, 需要对更多不同类型的肺癌患者进行更深入的研究以验证结果。

以上研究提示 MRI 对肺癌免疫治疗的疗效预测有一定价值, 但胸部 MRI 检查具有局限性, 由于血管搏动伪影及呼吸运动的影响, MRI 对钙化不敏感, 胸部 MRI 的空间分辨率不如 CT, 且 MRI 检查时间较长; 另外, 幽闭恐惧症及危重患者常不能配合检查, 使得胸部 MRI 检查的普及性不如 CT。

3. PET-CT

PET-CT 目前已成为肿瘤分期和疗效评价、预测的一种常用的影像学检查手段^[26], 近年来已逐步应用于肺癌治疗疗效的评价及预测中, 已取得一定成效。

2019 年, Mu 等^[27] 尝试基于 PET-CT 的影像组学预测 ⅢB—Ⅳ期 NSCLC 患者的免疫治疗疗效, 该研究纳入 194 例 NSCLC 患者, 研究结果显示基于 PET-CT 多参数特征的影像组学标签可预测 NSCLC 患者免疫治疗后是否会持久临床收益 (durable clinical benefit, DCB), AUC 为 0.83 ~ 0.86, 同时还发现基于影像组学标签的模型亦可准确预测接受免疫治疗的 NSCLC 患者预后, 预测无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS) 的一致性指数 (C 指数) 分别为 0.74、0.83; 该研究提示基于 PET-CT 的影像组学有指导临床制定个体化 NSCLC 患者免疫治疗策略的潜力。上述前瞻

性研究得到了相似的验证结果,但 PET-CT 存在检查费用高、设备普及性有限等局限性。

此外,PET-CT 还有可能为肺癌免疫治疗提供有效的临床指导实践方案。相关研究显示肺癌患者的 PD-L1 表达水平超过 1% 时,免疫检查点抑制剂的治疗就可使一线化疗失败的患者获益,当患者的 PD-L1 表达水平超过 50% 时,ICI 甚至可以作为肺癌患者的首选治疗药物^[5,28,29]。Jiang 等^[30]纳入 399 例 I—IV 期非小细胞肺癌患者,并根据其与 PD-L1 表达状态的相关性,创建了具有 PET-CT 图像的预测模型,来区分特定状态下 PD-L1 的表达状态,计算并得到对于 PD-L1(SP-142)表达超过 1% 和超过 50% 时预测的 PET-CT 图像模型的 AUC 分别为 0.97 和 0.77,得到对于 PD-L1(28-8)表达超过 1% 和超过 50% 时预测的 PET-CT 图像模型的 AUC 分别为 0.85 和 0.88,通过 PET-CT 的放射学特征来评价肺癌患者的 PD-L1 表达水平,将有可能为肺癌患者提供有效的临床诊疗方案,有助于指导肿瘤患者临床上的免疫治疗,对改善患者预后有很大帮助。

另外,免疫 PET 显像也是一项先进的分子成像技术,可监控肿瘤患者免疫治疗后的免疫细胞转运和治疗效果。近年来,一些新的 PET 成像试剂被科学家们开发出来,并在一些疾病模型的免疫治疗研究中得到应用。如 Maute 等^[31]发明了 6 种 PET 放射性标记的 PD-1 变体,即编码一致的高亲和力细胞死亡蛋白(HAC-PD1)示踪剂,用于实现对 PD-L1 表达的成像,而 PD-L1 与癌症的免疫检查点相关,这使得肿瘤的早期检测成为可能,同时也为筛选 PD-L1 抗体治疗肺癌患者提供了一种新的影像学方法。

未来挑战及展望

作为晚期肺癌患者的新兴治疗手段,免疫治疗为晚期肺癌患者提供了新的选择,但免疫治疗成本高、副作用发生率高且不易治疗,不同患者的免疫治疗疗效差异大。如何预测肿瘤患者对免疫治疗的治疗反应是目前临床面临的难题。上述诸多研究结果显示影像学对于肺癌免疫治疗疗效的预测具有较高价值^[32,33],但还有一定局限性。开发新型的、高效的影像学标志物是肺癌免疫治疗疗效预测领域的一个挑战;此外,影像学检查手段多样,各有优势,如何合理使用影像学检查预测肺癌免疫治疗疗效是另一个挑战。相信随着计算机图文处理技术和人工智能的发展^[34],影像学在不久的将来有望实现精准预测肺癌免疫治疗疗效。

参考文献:

[1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-

wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.

[2] 郑莹,周昌明.综合防治,抗击癌症的必由之路——美国癌症数据的启示[J].中华结直肠疾病电子杂志,2018,7(2):102-108.

[3] Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, et al. Monitoring immune-checkpoint blockade; response evaluation and biomarker development[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(11):655-668.

[4] 徐丹,王聪聪,韩昱晨,等. PD-L1 与 TIL 在免疫治疗中的预测作用及临床意义[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(13):1654-1657.

[5] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2):123-135.

[6] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(3):257-265.

[7] Hida T. Nivolumab for the treatment of Japanese patients with advanced metastatic non-small cell lung cancer: a review of clinical trial evidence for efficacy and safety[J]. Ther Adv Respir Dis, 2018, 12:1753466618801167.

[8] Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 387(10027):1540-1550.

[9] 安乐.晚期肺癌一线免疫检查点抑制剂联合方案疗效及安全性评价的网状 meta 分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.

[10] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. Eur J Cancer, 2016, 54(2):139-148.

[11] Suresh K, Voong KR, Shankar B, et al. Pneumonitis in non-small cell lung cancer patients receiving immune checkpoint immunotherapy: incidence and risk factors[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(12):1930-1939.

[12] Suresh K, Psoter KJ, Voong KR, et al. Impact of checkpoint inhibitor pneumonitis on survival in NSCLC patients receiving immune checkpoint immunotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(3):494-502.

[13] Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung cancer staging and prognosis[J]. Cancer Treat Res, 2016, 170(1):47-75.

[14] Depeursinge A, Foncubierta-Rodriguez A, Van De Ville D, et al. Three-dimensional solid texture analysis in biomedical imaging: review and opportunities[J]. Med Image Anal, 2014, 18(1):176-196.

[15] 杨舒一,单飞,施裕新,等.晚期肺癌免疫治疗现状及影像学疗效评价和预测[J].中国临床医学,2019,26(4):641-646.

[16] Ladwa R, Roberts KE, O'Leary C, et al. Computed tomography texture analysis of response to second-line nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer Manag, 2020, 9(3):38.

[17] 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.

[18] Yoon J, Suh YJ, Han K, et al. Utility of CT radiomics for predic-

- tion of PD-L1 expression in advanced lung adenocarcinomas[J]. Thorac Cancer, 2020, 11(4): 993-1004.
- [19] Mahmoudi M, Hosseinkhani H, Hosseinkhani M, et al. Magnetic resonance imaging tracking of stem cells in vivo using iron oxide nanoparticles as a tool for the advancement of clinical regenerative medicine[J]. Chem Rev, 2011, 111(2): 253-280.
- [20] 张全彬, 张书旭, 林生趣. 磁共振成像技术应用于肿瘤放射治疗的进展[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(4): 316-320.
- [21] Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 188(6): 1622-1635.
- [22] Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations[J]. Neoplasia, 2009, 11(2): 102-125.
- [23] Fong D, Bhatia KS, Yeung D, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging for nasopharyngeal carcinoma, head and neck lymphoma and squamous cell carcinoma at the primary site[J]. Oral Oncol, 2010, 46(8): 603-606.
- [24] McVeigh PZ, Syed AM, Milosevic M, et al. Diffusion-weighted MRI in cervical cancer[J]. Eur Radiol, 2008, 18(5): 1058-1064.
- [25] Karayama M, Yoshizawa N, Sugiyama M, et al. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging for predicting the long-term efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2020, 143(5): 47-54.
- [26] 孙涛, 韩善清, 汪家旺. PET/CT 成像原理、优势及临床应用[J]. 中国医学物理学杂志, 2010, 27(1): 1581-1582.
- [27] Mu W, Tunali I, Gray JE, et al. Radiomics of ^{18}F -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.
- [28] Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line nivolumab in Stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(25): 2415-2426.
- [29] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.
- [30] Jiang M, Sun D, Guo Y, et al. Assessing PD-L1 expression level by radiomic features from PET/CT in nonsmall cell lung cancer patients: an initial result[J]. Acad Radiol, 2020, 27(2): 171-179.
- [31] Maute RL, Gordon SR, Mayer AT, et al. Engineering high-affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(47): 6506-6514.
- [32] Calandri M, Solitro F, Angelino V, et al. The role of radiology in the evaluation of the immunotherapy efficacy[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(Suppl 13): S1438-S1446.
- [33] Gorospe L, Pacios-Blanco RE, Garrido-López P. The importance of imaging studies in the assessment of response to immunotherapy in lung cancer[J]. Arch Bronconeumol (Engl Ed), 2020, 56(6): 380-389.
- [34] 朱文珍, 胡琼洁. 人工智能与医学影像融合发展: 机遇与挑战[J]. 放射学实践, 2019, 34(9): 938-941.

(收稿日期: 2020-12-17 修回日期: 2021-02-27)