

肿瘤免疫环境及肿瘤免疫治疗反应成像(第 2 部分): 新型 PET 药物的应用

刘玫汐 杨子仪 李拓 石敏希(译) 霍力(审校)

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(11): 1153-1159

Imaging the cancer immune environment and its response to pharmacologic intervention, part 2: the role of novel PET agents

Amir Irvani^{1,2,3}, Rodney J. Hicks^{1,2}

¹Cancer Imaging, Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia; ²Sir Peter MacCallum Department of Oncology, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ³Mallinckrodt Institute of Radiology, School of Medicine, Washington University in St. Louis, Missouri

Corresponding author: Rodney J. Hicks, Email: rod.hicks@petermac.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.120.248823

【摘要】 目前¹⁸F-FDG PET/CT 广泛应用于肿瘤免疫治疗过程,包括监测免疫治疗反应,识别免疫相关不良事件,但在监测早期治疗反应、筛选适合免疫治疗患者方面,仍然存在局限性和挑战。随着对免疫微环境结构的深入了解,发现了更多适合 PET 显像的靶点;与此同时,多种放射性药物合成方法迅速发展,在免疫疗法患者筛选和疗效监测中,这些靶向新靶点的药物可能代替¹⁸F-FDG 或弥补其不足。显像方法包括:对免疫细胞浸润的特异性特征显像或已知与先天性和获得性免疫抑制相关的肿瘤微环境方面的显像。该文讨论的放射性药物,均已完成大量临床前验证并进入早期临床研究阶段,临床应用前景明确;但这些药物如何用于日常临床工作,该文提出的理论方案尚需在临床实践中验证其有效性。

【关键词】 肿瘤学;黑色素瘤;放射性药物;分子显像;PET;免疫检查点

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211202-00430

肿瘤免疫反应的产生需要很多必要步骤^[1],包括从肿瘤细胞中释放抗原,并被抗原呈递细胞(特别是树突状细胞)识别,随后 T 细胞启动、活化,然后转运并浸润肿瘤组织,进而识别和杀死肿瘤细胞。在 T 细胞介导的肿瘤细胞杀伤作用中,T 细胞受体与肿瘤细胞膜上的 I 类主要组织相容性复合体多肽结合后,CD8+ 细胞释放穿孔素和颗粒酶,或启动死亡受体-配体相互作用。以上过程可能会以多种方式失败,从而导致肿瘤免疫逃逸和进展。虽然现代肿瘤学最令人振奋的方向之一就是重新激活免疫过程杀伤肿瘤细胞,但遗憾的是,目前仅有少数肿瘤对现有的免疫治疗有反应,许多患者对免疫治疗要么完全没有反应,要么反应不完全而产生耐药性。

从病理水平上预测各种免疫治疗的效果是研究热点^[2],然而无论从疾病自然病程还是从治疗干预选择压力的角度,均需要考虑肿瘤异质性的存在,这种肿瘤异质性与肿瘤转移沉积部位及发展阶段有关,而病理检测依据标本进行,可能无法准确反映肿瘤异质性。虽然不是所有的肿瘤异质性都可以通过分子影像探针检测出来,但有一些异质性可以通过这种影像方式显示出来,包括直接显示肿瘤免疫相关因子表达上调,或间接显示某些肿瘤免疫抵抗因子缺失或过度表达。针对这些免疫相关靶点进行显像的 PET 技术即为免疫 PET,其优势体现在全身病变评估及治疗过程中的可重复性,可以为目前广泛使用的¹⁸F-FDG PET/CT 检查提供替代或补

充信息,特别是弥补了¹⁸F-FDG PET/CT 存在的一些公认的缺陷^[3]。

一、免疫细胞的显像

1. 效应 CD8+ T 淋巴细胞显像。CD8+ 肿瘤浸润性 T 淋巴细胞(tumor-infiltrating lymphocytes, TILs)对于肿瘤免疫疗效的重要性已被较多研究证实^[4]。目前,根据 CD8+ TILs 浸润情况可将免疫微环境分为 3 种表型:沙漠型、豁免型和炎性反应型^[2]。错配修复途径在肿瘤免疫原性中扮演了重要角色^[5]。DNA 错配修复蛋白缺陷直接导致肿瘤细胞出现高度不稳定性重复序列 DNA(微卫星 DNA),随后,肿瘤突变量增加并产生新抗原,刺激 CD8+ TILs 大量浸润,通过抗程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)与其配体(PD-1 ligand, PD-L1)结合^[6],导致持久的抗肿瘤免疫反应。免疫沙漠型的特征是肿瘤中 CD8+ TILs 浸润少,最终导致免疫逃逸,这与肿瘤免疫原性低,树突状细胞成熟过程受损及 T 细胞活化不良有关,而 T 细胞活化及运输可被细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA-4)抑制,使用抗 CTLA-4 单克隆抗体(简称单抗)治疗可消除其抑制作用,伊匹单抗(Ipilimumab)是此类药物中研究最广泛的一种,目前已作为单药治疗或与其他免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)联合使用^[7]。因此,CD8+ T 细胞显像被认为是早期识别免疫监视功能是否失效

最有效的手段,与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像联合使用,有助于筛选从免疫治疗方案(包括抗 CTLA-4 药物)获益最多的患者。

肿瘤组织代谢活动增强(^{18}F -FDG 摄取增高)是多种因素综合作用的结果,这其中就包括肿瘤细胞与免疫细胞糖酵解的相互制衡,因此 ^{18}F -FDG 无法反映肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)组成特点以及发现免疫治疗过程中 TME 组成的阶段性变化^[8]。有文献报道,在肺癌和膀胱癌中,肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 增高与病灶内 CD8+ TILs 增多及 PD-L1 高表达相关,可预测肿瘤对 ICI 免疫治疗的反应^[9-10]。但最近 1 篇评估口腔鳞状细胞癌(简称鳞癌)患者预后的研究认为,肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 增高与病灶内 CD8+ TILs 减少及 PD-L1 低表达相关,同时提示预后不佳^[11]。这 2 个矛盾的研究结果提示,单纯根据肿瘤摄取 ^{18}F -FDG 的 SUV 无法鉴别不同免疫表型的肿瘤,因为不同免疫表型间 ^{18}F -FDG PET 表现有明显重叠,CD8+ T 淋巴细胞显像更适合识别免疫沙漠型肿瘤。 ^{89}Zr -DIAB22M2C 是一种 CD8 微型抗体显像剂(保留抗体亲和力的肽),Pandit-Taskar 等^[12]首次利用这种显像剂进行临床研究,结果示该显像剂可显示肿瘤内是否存在 CD8+ T 细胞明显浸润,因此有可能从原来被归类为免疫沙漠型的肿瘤中,识别出免疫炎性反应型或免疫豁免型肿瘤。另 1 个类似的临床前动物模型显像研究使用的是 ^{89}Zr -聚乙二醇化 VHH-X118 显像剂(聚乙二醇连接的单域抗体片段),该显像剂在正常器官(包括肾)中摄取极低^[13],这项研究强调了 T 细胞显像预测 ICI 疗效的潜力,因为在 PET 图像中,如果显示模型鼠肿瘤内 CD8+ T 细胞均匀摄取显像剂,则抗 CTLA-4 药物治疗有效;反之,若 CD8+ T 细胞更多异质性浸润,则反应不良。此类显像剂的应用可能帮助选择伊匹单抗作为单药治疗或与其他 ICI 药物联合使用的患者。

在免疫治疗后期,有些免疫豁免型或免疫炎性反应型肿瘤内即使有 T 细胞积聚但仍无法杀死肿瘤细胞,为识别出这些患者,期望通过活组织检查(简称活检)分析 CD8+ TILs 数量或通过影像学显示 TME 内的 CD8+ T 细胞,因此,利用显像方法判断所有肿瘤病灶内 T 细胞数量,不仅对预后评估有价值,同时有助于优化治疗策略。临床前动物模型研究已证实,CD8+ TILs 显像可以伴随免疫治疗过程动态评估治疗诱导下 TME 中免疫细胞组成和 CD8+ TILs 动态变化,这也是 CD8+ TILs 显像的突出优势之一^[14]。

除上述,还需要重视免疫疗法之外其他治疗干预措施对免疫环境的影响。例如,越来越多的放疗与免疫治疗联用发现,放疗有可能通过改善 TME 来增强免疫细胞杀伤能力^[15],即便处于放疗野远端区域的病变也可以产生这种所谓的远端效应。损伤相关的分子模式(损伤相关分子基团包括钙网蛋白、热休克蛋白和细胞膜磷脂等)的发展是放疗增强免疫疗效的基础。损伤相关的分子模式是决定免疫原性细胞死亡而不是免疫耐受性细胞死亡的关键,目前开展了很多 ICI 联合各种致 DNA 损伤反应-修饰性药物的研究以揭示其机制^[16]。从理论上讲,放疗对免疫疗效的增益最重要的是使肿瘤相关抗原呈递增加,启动、活化 T 细胞进入放疗野外的其他肿瘤病变部位发挥作用,因此显示放疗野外病灶内 CD8+ T 细胞数量增加,有利于揭示诱导远端效应的原因。与仅有有限数目病灶接受放疗外照射相比,放射性核素治疗

中由于多个病变部位同时受到照射,所产生的肿瘤相关抗原的种类可能更多,同时放射性核素治疗本身也可能改变免疫细胞浸润表型。放射性核素治疗和免疫治疗顺序孰先孰后,CD8+ T 细胞显像可提供优化信息。

2. T 细胞功能显像。CD8+ TILs 存在于肿瘤组织中,并不代表其具有功能,也不代表其在免疫豁免型环境中只局限在肿瘤基质内,免疫逃逸的 1 个突出特征就是 T 细胞耗竭,因此反映 T 细胞活性的示踪剂可为进一步了解免疫反应提供更多信息。抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 单抗可以使耗竭的 T 细胞再活化^[17]。研究表明,T 细胞的活化与核苷酸转运及磷酸化有关,因此有一种评估 T 细胞活化程度的 PET 显像剂氟化核苷酸[2'-脱氧-2'- ^{18}F -氟代-9- β -D-阿糖呋喃鸟嘌呤(2'-deoxy-2'- ^{18}F -fluoro-9- β -D-arabinofuranosylguanine, ^{18}F -Ara-G)] 目前正在进入临床研究阶段^[18]。另一种 PET 显像方法是使用 ^{68}Ga 标记多肽靶向颗粒酶 B(丝氨酸蛋白酶),该酶由 CD8+ T 细胞和参与 T 细胞介导肿瘤细胞死亡过程的自然杀伤细胞分泌^[19]。ICI 治疗早期出现 ^{18}F -FDG 摄取增加时,这 2 种显像剂都可能有助于鉴别假进展和超进展(图 1 和 2)。

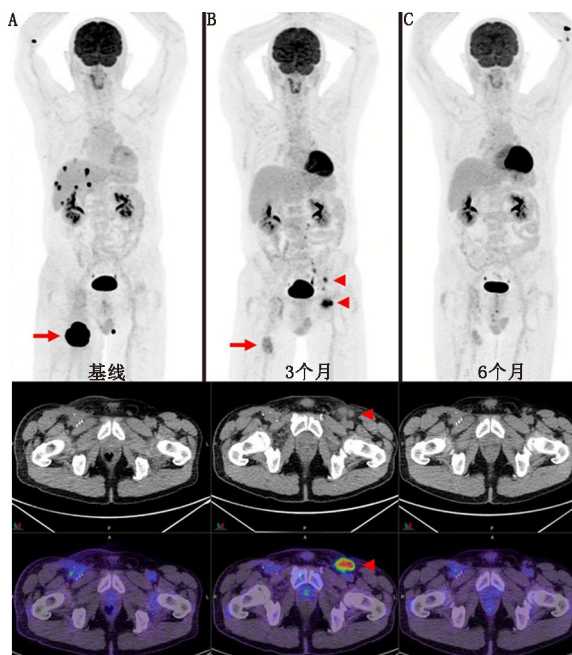


图 1 骨转移灶缓解,引流区域出现新发淋巴结。基线时的转移性黑色素瘤患者(A,箭头示)在 4 个周期伊匹单抗联合治疗(简称单抗)和纳武单抗联合治疗后,右股病变明显缓解以及肝和肾上腺多发转移完全代谢缓解(B,箭头示),然而在左腹股沟和髂骨区域出现新的 ^{18}F -FDG 代谢增高淋巴结(B;三角示);这些淋巴结活组织检查提示反应性 T 细胞,并在后续扫描图像中消失(C)。右股病变对侧短暂出现反应性淋巴结,可能是由于右侧腹股沟清扫导致淋巴异常引流至对侧淋巴结所致。针对 CD8+ T 细胞的免疫 PET,如 2'-脱氧-2'- ^{18}F -氟代-9- β -D-阿糖呋喃鸟嘌呤(^{18}F -Ara-G)/颗粒酶 B,或许能够对这些疑似假进展的病例进行无创性鉴定

3. 其他免疫细胞群的显像。临床前研究表明,CD8+ T 淋巴细胞不是唯一与 ICI 治疗反应呈正相关的细胞类型,至少在某些类型肿瘤中,2 组固有淋巴细胞群也很重要,可以作为

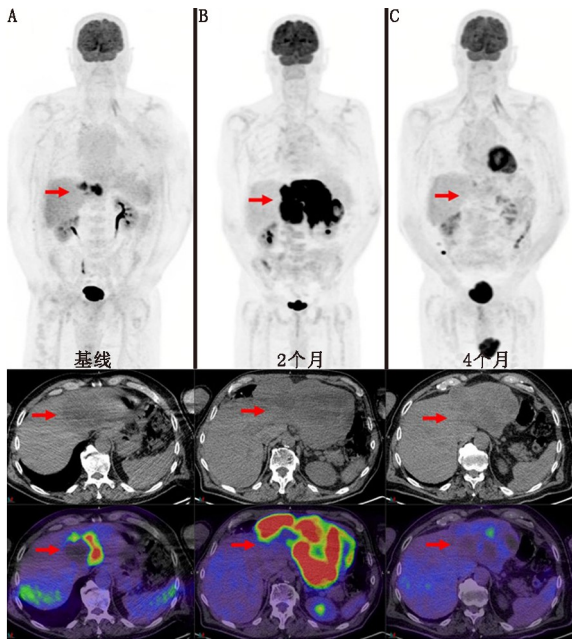


图 2 超进展与假进展。基线时的转移性黑色素瘤患者(A, 箭头示)在伊匹单抗(简称单抗)和纳武单抗联合治疗 2 个月, 肝转移明显进展(B, 箭头示); 由于患者临床情况良好, 继续免疫治疗, 4 个月后再进一步随访时, 肝脏病变明显改善(C, 箭头示)。针对 CD8⁺ T 细胞的免疫 PET, 如 2'-脱氧-2'-¹⁸F-氟代-9-β-D-阿糖呋喃鸟嘌呤(¹⁸F-Ara-G)/颗粒酶 B, 可能有助于区分疑难病例中假进展与超进展

预测因子评估抗 PD-1 药物反应^[20]。因此, 仅对 1 种细胞群进行显像并不一定能预测药物反应。

尽管目前影像学的焦点主要集中在肿瘤免疫反应效应器, 但仍需关注免疫抑制因子(骨髓源性抑制细胞、M2 巨噬细胞和调节型 T 细胞), 其是肿瘤发展、持续存在和转移的重要因素。目前尚不确定这些细胞表面更加特异的标志物是否有助于识别那些对于当前 ICI 治疗无法获益的患者, 有些病理学标志物因其在细胞核中表达而不适合显像, 如调节性 T 细胞标志物 FOXP3。另外有待研究的问题还包括: 分泌免疫抑制因子的细胞靶点特异性不足(许多细胞表面抗原是数个淋巴细胞株所共有)、抑制性免疫调节效应细胞数量以及细胞表面抗原特异性是否足以使其在当前的 PET 显像技术条件下被检测出来。

4. 显示 PD-1/PD-L1 表达情况。PD-1/PD-L1 表达上调是抑制免疫炎症反应型肿瘤细胞杀伤过程的关键因素之一, 因此, 理论上可作为显像靶点来筛选那些最有可能对单一抗 PD-1/PD-L1 药物产生反应的患者^[21]。病理免疫组织化学法可以识别肿瘤内 PD-L1 的表达情况, 但仍然存在诸多弊端^[22], 而 PET/CT 分子显像技术有可能作为一种无创手段, 在全身范围内显示 PD-L1 及其他免疫相关靶点表达情况。与免疫组织化学法类似, 对 PD-1/PD-L1 生物标志物进行显像的目的是筛选那些可能对 ICI 治疗有反应的患者, 它的优势是随 ICI 治疗过程动态观察全身所有病变部位肿瘤内及肿瘤间 PD-1/PD-L1 表达的异质性, 而不受病理活检部位的限制。如前所述, 尽管¹⁸F-FDG PET/CT 预测患者对于抗 PD-1/PD-L1 药物反应方面的能力尚未明确^[9-11], 但诸多研究一致

认为在抗 CTLA-4 和抗 PD-1/PD-L1 单抗治疗中, 根据¹⁸F-FDG PET/CT 图像测量的患者体内肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)具有预后价值^[23-24]。这一发现进一步表明, 使用¹⁸F-FDG PET/CT 测量全身病灶 MTV 可作为预后指标的理论基础, 且在 PD-1/PD-L1 显像中具有使用价值。

目前, 临床上用作治疗药物的多种抗 PD-1/PD-L1 单抗能被不同的放射性核素标记, 部分已进入临床试验阶段^[25]。Niemeijer 等^[26]在非小细胞肺癌患者中进行了首项人体研究, 使用¹⁸F 标记的抗 PD-L1 adnectin(¹⁸F-BMS-986192)和⁸⁹Zr 标记的抗 PD-1 单抗[⁸⁹Zr-纳武单抗(Nivolumab)]进行显像, 在单个患者体内和不同患者之间均观察到了肿瘤摄取的异质性^[26]。Bensch 等^[27]使用抗 PD-L1 单抗⁸⁹Zr-阿特殊单抗(Atezolizumab)对肿瘤内和肿瘤间异质性进行了类似的研究, 同时针对不同肿瘤类型之间的差异也进行了探索。此外, 与免疫组织化学法和 RNA 测序生物标志物法相比, 他们还发现患者对阿特殊单抗治疗的反应与抗 PD-L1 PET 摄取程度的相关性更强, 如⁶⁸Ga 标记的单域抗体[⁶⁸Ga-1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸(1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid, NOTA)-Nb109], 其血液清除速率快且与肿瘤结合性强, 可能在诊断应用上更具优势^[28]。

然而, PD-1/PD-L1 固有的一些局限性使其难以成为一种完美的预测性生物标志物。近期在人类受试者中进行的比较研究发现, 由于 PD-L1 还在多种免疫抑制细胞(包括髓源性抑制细胞和调节性 T 细胞^[29])表达, 无论是使用小靶点结合蛋白, 如¹⁸F-adnectin, 还是放射性标记的单抗^[26], PD-L1 显像方法的潜在阳性预测价值都受到限制。此外, 由于 PD-1/PD-L1 只是免疫逃逸的众多机制之一, 一些患者尽管处于免疫炎症反应型 TME, 其对于抗 PD-1/PD-L1 的 ICI 治疗也无法产生反应。因此, PD-1/PD-L1 显像或免疫组织化学不一定能完全预测患者对治疗产生的反应。如何通过免疫环境的病理特征指导影像学^[30], 以及其他生物标志物如何与影像学互补, 仍有待进一步探索。

5. 显示其他免疫靶点。放射性化学和生物分子设计技术的进步, 以及对肿瘤免疫更深一步的了解, 推动了免疫 PET 领域的迅速发展^[31]。除了 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 之外, 使肿瘤逃避免疫监视还涉及了其他因素, 其中包括免疫抑制靶点, 如淋巴细胞激活基因 3、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白受体 3 和吡啶胺-2, 3-双加氧酶 1, 它们可能会通过影响 T 细胞对新抗原的识别从而抑制免疫反应的产生^[32]。事实上, T 细胞免疫球蛋白黏蛋白受体 3 表达上调已在抗 PD-1 耐药性肿瘤中得到证实^[33]。另一例子是 CD276(也称为 B7-H3, 其是 B7 共刺激分子, 与 PD-1/PD-L1 属于同一家族, 在双信号 T 细胞激活中发挥作用), 在某些癌症中, B7-H3 的过度表达可能使其逃避 CD8⁺ T 细胞介导的免疫监视, 使肿瘤更具侵袭性^[34]。抗 B7-H3 药物联合抗 PD-1/PD-L1 ICI 是治疗表达 B7-H3 癌症的潜在可行方案, 临床前研究发现, 用人源化抗 B7-H3 单抗(⁸⁹Zr 标记的 5573a)对 CD276 进行显像具有很高的特异性, 为后续进一步的临床研究提供了支持^[35]。上述的显像靶点可用来预测患者对当前免疫治疗方案的反应, 从而有助于规避无效的治疗, 还可为针对这些靶点的联合疗法提供指导。

6.通过已知免疫抑制相关因素显示 TME。TME 会对免疫功能产生影响,利用分子显像探针获得 TME 的间接信息也可能用于预测 ICI 疗效,并为治疗方案的制定提供参考。例如,有研究认为缺氧会导致免疫抑制^[36],为降低缺氧带来的不利影响,在制订免疫治疗新策略时,已纳入多种缺氧相关显像剂^[37]。碳酸酐酶 IX 表达上调是缺氧的众多特征之一,它本身也可以通过增加免疫抑制性调节 T 细胞数量来影响肿瘤免疫^[38]。近期已研究出表达碳酸酐酶 IX 病变的显像方法^[39],除可将碳酸酐酶 IX 作为潜在的诊疗靶点之外,还可以用其识别对 ICI 难以产生治疗反应的患者。肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)及肿瘤间质增生也是许多肿瘤的不良预后因素^[40]。近期研究表明,CAF 可诱导髓源性抑制细胞对免疫监视产生不良影响^[41]。CAF 表达的成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)可以作为显像靶点,通过使用 FAP 抑制剂(FAP inhibitors, FAPIs)进行显像^[42],但 FAPIs 的摄取程度是否能够预测 ICI 治疗的失败,仍有待进一步评估。

其他临床已经使用的 PET 显像剂也可老药新用鉴别肿瘤的生物特征。例如,增殖标志物(如 3'-¹⁸F-氟-3'-脱氧胸腺嘧啶等)可能在区分肿瘤超进展和假进展中发挥作用。超进展在肿瘤部位表现为高信号,而假进展表现为引流区淋巴结和脾脏中的 T 细胞增殖导致代谢增高(图 3)。1 项使用抗 CTLA-4 药物曲美木单抗(Tremelimumab)治疗转移性黑色素瘤患者的小样本研究,比较了¹⁸F-FDG 和 3'-¹⁸F-氟-3'-脱氧胸腺嘧啶 PET/CT 表现,结果示治疗后脾脏部位的摄取明显增加^[43]。

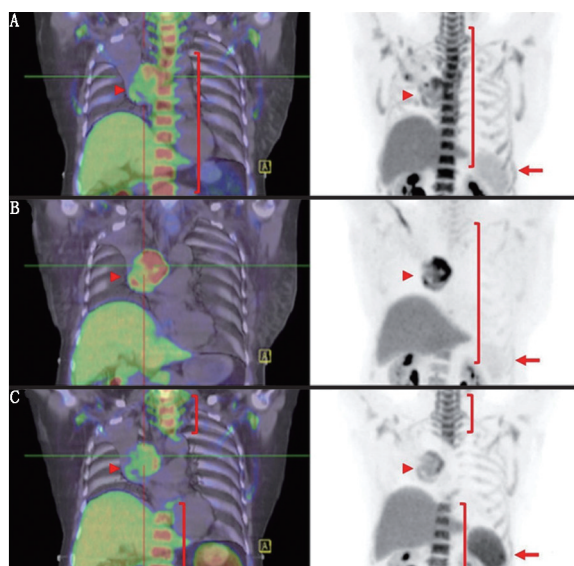


图 3 非小细胞肺癌化疗前后 3'-¹⁸F-氟-3'-脱氧胸腺嘧啶 PET/CT 系列显像图。A.基线时脾脏(箭头示)作为免疫细胞的储存库摄取较低,而增殖性骨髓(括号示)和右肺门的肿瘤(三角示)摄取较高;B.治疗早期可以观察到骨髓摄取降低(括号示),特别是在放疗野内,但脾脏低摄取(箭头示)和肿瘤高摄取(三角示)持续存在;C.放疗 3 个月后,放疗野以外(括号示)的骨髓增殖已经恢复,但脾脏摄取增加(箭头示),肿瘤摄取减少(三角示)。这一现象潜在反映了免疫细胞的增殖,代表了对肿瘤相关抗原释放的免疫反应

二、新型示踪剂在临床显像中的应用

在选择合适的治疗方案时,最直接的方法是标记该治疗药物以评估其理论靶点的表达情况。由于目前大多数 ICI 使用的是完整的单抗,其血液清除动力学特性需要匹配使用较长半衰期的放射性核素(如⁸⁹Zr 或⁶⁴Cu)进行标记^[44],这些药物进入患者体内较长时间之后才能进行显像,这对患者来说是很不方便的,而且辐射剂量的影响限制了给药剂量,从而也可能会影响显像质量,因此,开发小分子示踪剂已迫在眉睫。目前研究显示,¹⁸F 标记的靶向 PD-L1 adnectin(由连接不同类型分子的纤维结合蛋白组成,形状类似于抗体与靶部位结合部分)前景广阔^[26]。

如何将新型示踪剂整合到临床实践中,目前尚无明确方法。鉴于免疫环境的复杂性,任何一种示踪剂都不太可能很快取代¹⁸F-FDG 作为诊断或治疗监测的手段,尤其是新型示踪剂还面对药品监管问题。尽管如此,由于 ICI 的较大花费和潜在毒性,更有效的治疗选择和监测方法不仅可以改善患者的预后,还可以降低医疗费用。鉴于肿瘤医师需要对现有 ICI 治疗做出关键决策,出现的新型联合显像方法缺乏确切临床证据,笔者提出了一种可能的诊断流程,综合利用¹⁸F-FDG PET/CT 和免疫 PET 来帮助医师进行治疗决策(图 4)。这一假想流程认为 PET 可以与其他已有的组织学生物标志物互补,可能使用“免疫评分”等技术^[45]。该流程仍将¹⁸F-FDG PET/CT 列为评估疾病进展程度和监测治疗反应的主要技术,在需要对免疫环境进行更加精确描述时,使用特定的示踪剂用于治疗方案选择,还可以解决系列显像评估导致不能及时终止无效治疗或发现药物毒性的窘境。流程中选择已经进入临床试验的显像药物,但随着大量临床前动物研究阶段的药物以及新型免疫治疗药物辅助诊断试剂的开发,流程中的药物很可能会被其他新型示踪剂取代。鉴于临床治疗方案的快速发展和越来越多联合疗法的临床应用,流程中的药物临床验证过程可能会充满挑战,但笔者仍建议将预期较好的分子影像技术纳入患者基线评估和治疗反应评估中,从而增加对诊断药物使用和免疫治疗耐药机制的理解,以期改变现阶段免疫治疗往往面临失败的常态。

流程中没有纳入目前发展迅速的免疫细胞输入疗法,如嵌合抗原 T 细胞疗法等^[46]。正如 Mayer 和 Gambhir^[47]总结的那样,为示踪免疫细胞,人们付出了大量的努力寻找稳定的显像方法(如使用报告基因等),这些方法也为积累大量探针构成的多种免疫显像方法提供了补充。

三、结论

随着对免疫环境中极其复杂的调节因子的日益了解,相关显像靶点不断被确定,探针生产所使用的精妙合成技术保证了靶向这些调节因子的分子探针开发,分子影像学的实力和弱点同时展示出来。新型放射核素治疗药物的批准和报销面临严格监管,为评估最有效、最具临床指导意义的显示免疫微环境的影像技术,临床对比研究需付出高昂研究成本,除临床试验外,医学界似乎不太可能很快获得精准医学评估工具,因此,核医学界可能需要参考基本临床原则和临床研究中有希望的线索,首先专注开发少数几种药物(如基于已有的临床路径和治疗方式的药物),并与常规影像学检查结合。在免疫治疗期间,如果¹⁸F-FDG PET/CT 图像上可以

表 1 ^{18}F -FDG 和新型示踪剂免疫系统显像的学习要点以及未来方向设想

| 要点 | 内容 |
|-----|---|
| 1 | 免疫检查点抑制剂(ICIs)对假进展的发生率有影响,据报道抗程序性死亡受体 1(PD-1)及其配体(PD-L1)的免疫治疗假进展发生率低于抗细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(CTLA-4) |
| 2 | 肿瘤类型不同,假进展发生率存在差异,据报道黑色素瘤发生率最高,其也是治疗缓解率最高的肿瘤之一 |
| 3 | ICIs 治疗早期,形态学影像检查提示病灶稳定的患者, ^{18}F -FDG PET/CT 代谢参数的变化能够预测疗效 |
| 4 | 尽管假进展一般发生在 ICIs 开始的 12 周以内,但有大约 1/3 可能发生在 12 周以后,因此,初次随访扫描的时机非常重要 |
| 5 | 无论伴有或不伴有形态学缓解,早期明显的代谢缓解一般都意味着长期缓解 |
| 6 | 为监测治疗反应进行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查时,应当仔细审查有无免疫相关不良事件的表现 |
| 7 | ^{18}F -FDG PET/CT 显示新发病变的数目和体积可能是鉴别真进展与假进展非常重要的因素 |
| 8 | 基线和治疗期间 ^{18}F -FDG PET/CT 显像中全身肿瘤代谢体积是非常有意义的代谢参数,与基线时相比,全身肿瘤代谢体积升高与疾病快速进展相关,并提示总生存率的下降 |
| 9 | 形态影像学检查提示部分缓解的患者, ^{18}F -FDG PET/CT 可进一步进行危险度分层,并进一步指导免疫治疗疗程 |
| 10 | 形态影像学检查提示不缓解或可疑缓解的患者, ^{18}F -FDG PET/CT 可指导继续免疫治疗,同时对进展病灶进行局部治疗也具指导意义 |
| 11a | 在形态学或 ^{18}F -FDG PET/CT 标准提示肿瘤进展的情况下,是否继续免疫治疗应经过慎重考虑,选择患者时,需考虑那些没有出现严重药物毒性,且肿瘤相关症状好转或稳定的患者 |
| 11b | 如果继续进行免疫治疗,或对影像学结果有所怀疑,可通过对影像中明确进展部位进行活组织检查,或短期内(4 周)复查扫描以确认是否存在转移,或考虑针对活化 CD8+ T 细胞免疫 PET,如 2'-脱氧-2'- ^{18}F -氟代-9- β -D-阿糖呋喃鸟嘌呤(^{18}F -Ara-G)或 ^{68}Ga -颗粒酶 B;3'- ^{18}F -氟-3'-脱氧胸腺嘧啶 PET/CT 可用于鉴别假进展和超进展 |
| 13 | 针对 CD8+ T 细胞的靶向 PET 能够将免疫沙漠型与免疫炎症反应型肿瘤区分开来,有助于合理选择 ICIs 治疗或 ICIs 联合治疗 |
| 14 | ^{18}F -Ara-G 或者 ^{68}Ga -颗粒酶 B 有望成为鉴别活化 CD8+ T 细胞与耗竭 CD8+ T 细胞的示踪剂 |
| 15 | 在药物干预或放射治疗后,针对 CD8+ T 细胞的多次免疫 PET 显像(如 ^{18}F -Ara-G 或者 ^{68}Ga -颗粒酶 B),能够监测肿瘤部位内的 T 细胞转运 |
| 16 | 靶向 PD-1/PD-L1 的示踪剂能够显示肿瘤免疫检查点在患者之间和患者体内的异质性,有望成为 ICIs 治疗反应预测因子,但仍受制于 PD-1/PD-L1 作为预测性生物标志物的固有局限 |

参 考 文 献

- [1] Kim JM, Chen DS. Immune escape to PD-L1/PD-1 blockade: seven steps to success (or failure). *Ann Oncol*. 2016;27:1492-1504.
- [2] Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:133-150.
- [3] Wong ANM, McArthur GA, Hofman MS, Hicks RJ. The advantages and challenges of using FDG PET/CT for response assessment in melanoma in the era of targeted agents and immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:67-77.
- [4] Fridman WH, Pages F, Sautes-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:298-306.
- [5] Zhao P, Li L, Jiang X, Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *J Hematol Oncol*. 2019;12:54.
- [6] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
- [7] Nikanjam M, Patel H, Kurzrock R. Dosing immunotherapy combinations: analysis of 3,526 patients for toxicity and response patterns. *Oncol Immunology*. 2017;6:e1338997.
- [8] Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic instruction of immunity. *Cell*. 2017;169:570-586.
- [9] Lopci E, Toschi L, Grizzi F, et al. Correlation of metabolic information on FDG-PET with tissue expression of immune markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) who are candidates for upfront surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1954-1961.
- [10] Chen R, Zhou X, Liu J, Huang G. Relationship between the expression of PD-1/PD-L1 and ^{18}F -FDG uptake in bladder cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:848-854.
- [11] Togo M, Yokobori T, Shimizu K, et al. Diagnostic value of ^{18}F -FDG-PET to predict the tumour immune status defined by tumoural PD-L1 and CD8 (1) tumour-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2020;122:1686-1694.
- [12] Pandit-Taskar N, Postow MA, Hellmann MD, et al. First-in-humans imaging with ^{89}Zr -Df-IAB22M2C anti-CD8 minibody in patients with solid malignancies: preliminary pharmacokinetics, biodistribution, and lesion targeting. *J Nucl Med*. 2020;61:512-519.
- [13] Rashidian M, Ingram JR, Dougan M, et al. Predicting the response to CTLA-4 blockade by longitudinal noninvasive monitoring of CD8 T cells. *J Exp Med*. 2017;214:2243-2255.
- [14] Tavaré R, Escuin-Ordinas H, Mok S, et al. An effective immunopET imaging method to monitor CD8-dependent responses to immunotherapy. *Cancer Res*. 2016;76:73-82.
- [15] Van Limbergen EJ, De Ruyscher DK, Olivo Pimentel V, et al. Combining radiotherapy with immunotherapy: the past, the present and the future. *Br J Radiol*. 2017;90:20170157.
- [16] McLaughlin M, Patin EC, Pedersen M, et al. Inflammatory microenvironment remodelling by tumour cells after radiotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:203-217.
- [17] Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*. 2015;27:450-461.
- [18] Ronald JA, Kim B-S, Gowrishankar G, et al. A PET imaging strategy to visualize activated T cells in acute graft-versus-host disease elicited by allogeneic hematopoietic cell transplant. *Cancer Res*. 2017;77:2893-2902.
- [19] Larimer BM, Bloch E, Nesti S, et al. The effectiveness of checkpoint inhibitor combinations and administration timing can be measured by granzyme B PET imaging. *Clin Cancer Res*. 2019;25:1196-

- 1205.
- [20] Moral JA, Leung J, Rojas LA, et al. ILC2s amplify PD-1 blockade by activating tissue-specific cancer immunity. *Nature*. 2020;579:130-135.
- [21] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515:568-571.
- [22] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16:275-287.
- [23] Seban RD, Nemer JS, Marabelle A, et al. Prognostic and theranostic ¹⁸F-FDG PET biomarkers for anti-PD1 immunotherapy in metastatic melanoma; association with outcome and transcriptomics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46: 2298-2310.
- [24] Ito K, Schoder H, Teng R, et al. Prognostic value of baseline metabolic tumor volume measured on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in melanoma patients treated with ipilimumab therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:930-939.
- [25] Verhoeff SR, van den Heuvel MM, van Herpen CML, Piet B, Aarntzen E, Heskamp S. Programmed cell death-1/ligand-1 PET imaging; a novel tool to optimize immunotherapy? *PET Clin*. 2020; 15:35-43.
- [26] Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun*. 2018;9:4664.
- [27] Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. ⁸⁹Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med*. 2018; 24:1852-1858.
- [28] Lv G, Sun X, Qiu L, et al. PET imaging of tumor PD-L1 expression with a highly specific nonblocking single-domain antibody. *J Nucl Med*. 2020;61:117-122.
- [29] Togashi Y, Shitara K, Nishikawa H. Regulatory T cells in cancer immunosuppression; implications for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16:356-371.
- [30] Fridman WH, Zitvogel L, Sautès-Fridman C, Kroemer G. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:717-734.
- [31] Mayer AT, Natarajan A, Gordon SR, et al. Practical immuno-PET radiotracer design considerations for human immune checkpoint imaging. *J Nucl Med*. 2017;58:538-546.
- [32] Yarchoan M, Johnson BA, Lutz ER, Laheru DA, Jaffee EM. Targeting neoantigens to augment antitumour immunity. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:569.
- [33] Koyama S, Akbay EA, Li YY, et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun*. 2016;7:10501.
- [34] Yonesaka K, Haratani K, Takamura S, et al. B7-H3 negatively modulates CTL-mediated cancer immunity. *Clin Cancer Res*. 2018; 24:2653-2664.
- [35] Burvenich IJG, Parakh S, Lee FT, et al. Molecular imaging of T cell co-regulator factor B7-H3 with ⁸⁹Zr-DS-5573a. *Theranostics*. 2018;8:4199-4209.
- [36] Jeong H, Kim S, Hong BJ, et al. Tumor-associated macrophages enhance tumor hypoxia and aerobic glycolysis. *Cancer Res*. 2019; 79:795-806.
- [37] Hicks RJ. Learning from failure; hypoxia is an evil foe. *J Nucl Med*. 2017;58: 1043-1044.
- [38] Giatromanolaki A, Harris AL, Banham AH, Contrafouris CA, Koukourakis MI. Carbonic anhydrase 9 (CA9) expression in non-small-cell lung cancer; correlation with regulatory FOXP3⁺ cell tumour stroma infiltration. *Br J Cancer*. 2020;122:1205-1210.
- [39] Verhoeff SR, van Es SC, Boon E, et al. Lesion detection by [⁸⁹Zr]-Zr-DFO-girentuximab and [¹⁸F]-FDG-PET/CT in patients with newly diagnosed metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1931-1939.
- [40] Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16:582-598.
- [41] Xiang H, Ramil CP, Hai J, et al. Cancer-associated fibroblasts promote immunosuppression by inducing ROS-generating monocytic MDSCs in lung squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2020;8:436-450.
- [42] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT; tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med*. 2019;60: 801-805.
- [43] Ribas A, Benz MR, Allen-Auerbach MS, et al. Imaging of CTLA4 blockade-induced cell replication with ¹⁸F-FLT PET in patients with advanced melanoma treated with tremelimumab. *J Nucl Med*. 2010; 51:340-346.
- [44] Wierstra P, Sandker G, Aarntzen E, et al. Tracers for non-invasive radionuclide imaging of immune checkpoint expression in cancer. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019;4:29.
- [45] Galon J, Mlecnik B, Bindea G, et al. Towards the introduction of the 'Immunoscore' in the classification of malignant tumours. *J Pathol*. 2014;232:199-209.
- [46] Singh AK, McGuirk JP. CAR T cells; continuation in a revolution of immunotherapy. *Lancet Oncol*. 2020;21:e168-e178.
- [47] Mayer AT, Gambhir SS. The immunoimaging toolbox. *J Nucl Med*. 2018;59:1174-1182.

(收稿日期:2021-12-02)