· 综述 ·

免疫 PET 显像在肿瘤诊疗中的研究进展

张迪　陈虞梅　赵海涛　王成　魏伟军　刘建军
上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科,上海　200127
通信作者:刘建军, Email: nuclearj@163.com

【摘要】 免疫 PET 显像是一种新型分子影像模式,其有机结合了单克隆抗体的高特异性与 PET 显像的高灵敏度。近年来,免疫 PET 显像探针的临床转化应用日渐增多,其可实现对多种肿瘤的早期无创诊断、抗体治疗患者分层以及放射免疫治疗的精准剂量评估。该文对免疫 PET 显像在肿瘤诊疗方面的研究进展进行了总结。

【关键词】 抗体,单克隆;抗体;纳米技术;正电子发射断层显像术;发展趋势
基金项目:上海市青年科技启明星计划(20QA1406100)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00225

Recent advancement of clinical immunoPET imaging in tumor diagnosis and therapy

Zhang Di, Chen Yumei, Zhao Haitao, Wang Cheng, Wei Weijun, Liu Jianjun
Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

【Abstract】 ImmunoPET imaging, which combining the specificity of monoclonal antibody and high sensitivity of PET imaging, blazes new trails of molecular imaging modality. In recent years, clinical translation and application of immunoPET imaging strategies have been flourishing, as a result, facilitating early and non-invasive diagnosis of numerous human tumors, patient stratification before monoclonal antibody therapy and radiation dose estimation prior to radioimmunotherapy. Here, we summarize the most recent clinical evidence of immunoPET in tumor diagnosis and therapy.

【Key words】 Antibodies, monoclonal; Antibodies; Nanotechnology; Positron-emission tomography; Trends
Fund program: Shanghai Rising-Star Program (20QA1406100)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200608-00225

在肿瘤的诊疗策略中,分子靶向治疗如小分子抑制剂和单克隆抗体(简称单抗;monoclonal antibody, mAb)以及免疫治疗(如免疫检查点抑制剂)等正在改变多种实体肿瘤及血液系统肿瘤的治疗现状[1]。PET 具有高灵敏度、优良的空间分辨率和信噪比及精确的定量分析功能等优点。临床常用的^{18}F-FDG 为非特异性显像剂,主要反映肿瘤细胞的糖代谢水平,难以鉴别免疫疗法诱导的炎性反应与肿瘤残留、复发或转移。免疫 PET 显像(immunoPET)采用靶向肿瘤细胞及肿瘤微环境受体的探针,显像特异性明显提高。全长抗体探针在临床中的应用已日趋成熟[2],目前已开发多种放射性核素[^{89}Zr($T_{1/2}$=78.4 h)、^{64}Cu($T_{1/2}$=12.7 h)、^{124}I($T_{1/2}$=2 h)、^{68}Ga($T_{1/2}$=68 min)等]用于单抗标记,以及适配于金属放射性核素的螯合剂[去铁胺(desferrioxamine, DFO)、1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10- tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetra-acetic acid, DOTA)、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)等]与抗体形成稳定复合物[3]。基于循环时间更短的纳米抗体或亲和力更高的双特异性抗体的免疫 PET 显像也是研究热点。本文对肿瘤诊疗中靶向肿瘤细胞及肿瘤微环境免疫 PET 显像的临床应用进展予以综述,并对其未来发展进行展望。

一、靶向肿瘤细胞特异性免疫 PET 显像

开发免疫 PET 显像探针最常用的肿瘤细胞靶点主要包括受体酪氨酸激酶家族,如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor, HER)2、HER3 等,以及肿瘤特异性膜抗原如前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)[4]。

1. HER2。HER2 是 EGFR 家族成员的跨膜蛋白,其胞外区包含 4 个结构域(Ⅰ~Ⅳ),结构域Ⅱ和Ⅳ分别含有帕妥珠单抗(Pertuzumab)和曲妥珠单抗(Trastuzumab)结合位点。临床转化研究证实,^{89}Zr-Df-Trastuzumab 免疫 PET 显像具有无创诊断转移性乳腺癌的价值,并可在患者行曲妥珠单抗美坦新(Trastuzumab emtansine, T-DM1)抗体药物偶联靶向治疗前检测乳腺癌病灶 HER2 的异质性表达,有效预测治疗效果[5]。^{64}Cu-DOTA-Trastuzumab 探针也已成功转化至临床[6]。^{89}Zr-Df-Pertuzumab 探针显像除了能有效检测原发和转移性乳腺癌外,还能显示难以进行活组织检查(简称活检)的 HER2 阳性乳腺癌脑转移灶,并被组织学结果所证实。接下

来还将进行该探针在 HER2 阴性乳腺癌患者群体中的前瞻性临床研究,以辅助 HER2 的靶向治疗策略[7]。

单抗探针制备过程复杂、成本昂贵且需多次显像才能获得理想的显像靶本比(tumor-to-background ratio, TBR),这推动了更小的抗体片段探针的研发。重链抗体(heavy-chain-only antibodies, HCAbs)是骆驼科动物体内存在的天然抗体,由 1 个重链可变区(variable domain of the heavy chain, VHH)和 2 个重链恒定区组成。VHH 是最小的抗原结合抗体单位,相对分子质量约为 15×10^3、直径<4 nm,相比单抗,其肿瘤穿透能力更强、TBR 更高。VHH 是单域抗体(single domain antibody, sdAb)的典型代表。比利时 Ablynx 公司的注册商品名纳米抗体(Nanobody)即为 VHH。研究表明,纳米抗体和亲合体(affibody, $6\times10^3\sim7\times10^3$)是构建 HER2 特异性免疫 PET 显像探针的优良靶向载体[8]。2016 年,Keyaerts 等[9]开展 HER2 特异性纳米抗体探针^{68}Ga-HER2-Nanobody 的Ⅰ期临床转化研究,纳入 20 例患有原发性或转移性乳腺癌的患者,给药前后均无抗药物抗体产生,注射后 1 h 血液中仅存留 10%注射活性,证实了该探针的安全性和更快的血流动力学特性,显像结果亦显示其有良好的生物分布特异性,可无创揭示不同乳腺癌组织的 HER2 表达异质性。目前 1 项Ⅱ期临床转化研究正在招募局部晚期及转移性乳腺癌患者,以量化该探针在局部及转移病灶中的摄取、评估其诊断效能(NCT03924466)。亲合体是经过工程改造的支架肽,可通过重组表达或固相合成制备,适用于短半衰期核素标记,已广泛用于 HER2 特异性探针的构建。例如,MMA-DOTA-Cys61-ZHER2:2891-Cys(ABY-025)是靶向 HER2 的第 2 代亲合体分子,肝摄取较低,与 HER2 胞外结构域Ⅲ具有高亲和力,因此不与 Trastuzumab 和 Pertuzumab 竞争结合位点,可在 HER2 单抗治疗期间进行诊断显像。在Ⅰ/Ⅱ期临床转化研究中,已有^{111}In-ABY-025 SPECT 和^{68}Ga-ABY-025 PET 显像可通过定量方式区分 HER2 阴性和 HER2 阳性转移灶[10-11]。目前 1 项针对晚期 HER2 阳性乳腺癌患者的^{68}Ga-ABY-025 PET Ⅱ/Ⅲ期临床转化研究正在开展,用以探究该探针对于 HER2 的可视化表达与活检病理结果间的相关性(NCT03655353)。

2. EGFR。Lindenberg 等[12]报道了^{89}Zr-帕尼单抗(Panitumumab)免疫 PET 显像的临床安全性和可行性。西妥昔单抗(Cetuximab)是特异性靶向 EGFR 嵌合型单抗,不仅可竞争性结合 EGFR,阻止生长因子与 EGFR 结合,还可诱导受体内化,抑制受体酪氨酸激酶的活性。van Helden 等[13]在 RAS 突变阴性的晚期结直肠癌患者中开展^{89}Zr-Cetuximab 免疫 PET 显像发现,该探针不能通过肿瘤摄取预测患者的治疗获益。Burley 等[14]开发了基于亲合体的 EGFR 特异性探针^{89}Zr-DFO-$Z_{EGFR:03115}$和^{18}F-AlF-NOTA-$Z_{EGFR:03115}$,头颈部鳞状细胞癌小鼠模型研究显示,^{18}F-AlF-NOTA-$Z_{EGFR:03115}$可反映出不同 EGFR 表达水平(包括由 Cetuximab 治疗引起的 EGFR 下调),提示此类探针的临床转化可弥补 Cetuximab 显像探针的缺点。

3. PSMA。PSMA 属Ⅱ型整合膜蛋白,在大多数前列腺腺癌中高度表达。由于大多数前列腺癌生长缓慢且糖酵解速率低,常规^{18}F-FDG 或^{11}C-胆碱 PET 显像常出现假阴性或假阳性摄取。J591 是与 PSMA 的胞外域结合的人源化单抗,已用于临床显像和治疗。Fung 等[15]的研究表明,^{124}I-J591 和^{89}Zr-J591 在前列腺癌模型中具有较高的表面结合和内化率。Viola-Villegas 等[16]在 J591 基础上设计了相对分子质量 80×10^3 的微小抗体 IAB2M,由此制备探针^{89}Zr-Df-IAB2M 并在 18 例前列腺癌患者中开展免疫 PET 显像。研究结果表明,该探针可检出 17 例患者的前列腺癌转移灶,且对骨病变的检出优于^{99}Tc^{m}-亚甲基二膦酸盐和 CT,对淋巴结和(或)软组织转移的检出优于 MRI 及^{18}F-FDG PET[17]。已有研究显示,PSMA 在某些实体瘤的新生脉管系统内皮中有表达,而在肿瘤细胞或正常脉管系统中表达很低。Matsuda 等[18]对 3 例复发性高级别神经胶质瘤或转移性脑肿瘤患者行^{89}Zr-Df-IAB2M PET 显像发现,PSMA 在血管内皮中高表达;研究还对 83 个包含不同类型脑肿瘤组织标本行 PSMA 抗体的免疫组织化学染色分析,结果显示 PSMA 在高级别神经胶质瘤和转移性脑肿瘤的血管内皮中呈高表达,而在原发性中枢神经系统淋巴瘤和射线所致坏死脑肿瘤的血管内皮中呈低表达,提示^{89}Zr-Df-IAB2M PET 显像在高级别神经胶质瘤的鉴别诊断及预测贝伐单抗疗效评估方面具有潜在价值。

4. CD38。CD38 是相对分子质量 45×10^3 的跨膜糖蛋白,参与受体介导的黏附和信号转导,同时具有外切酶活性。CD38 在淋巴和髓样细胞及一些非造血来源的组织中表达水平较低,在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)和多种实体瘤细胞中显著高表达。目前已开发出几种 CD38 特异性单抗,如达雷妥尤单抗(Daratumumab)、伊沙妥昔单抗(Isatuximab)和 MOR202。Daratumumab 是首个被批准用于治疗 MM 的抗 CD38 免疫球蛋白 G1 亚型单抗。Nijhof 等[19]的研究证实,Daratumumab 诱导细胞死亡的效能与 MM 细胞上 CD38 表达水平呈正相关。使用^{64}Cu 和^{89}Zr 标记的 Daratumumab 均可检测到皮下和弥散性 MM[20-21]。近期,Ulaner 等[22]使用^{89}Zr-DFO-Daratumumab 首先开展了临床前研究,发现该显像剂在 CD38 过表达的 OPM2 小鼠骨髓瘤模型中有特异性摄取;在同时开展的^{89}Zr-DFO-Daratumumab 临床转化研究中,该探针可检出已知和未知的 MM 活性病灶。在开发小相对分子质量的免疫 PET 显像探针方面,Fumey 等[23]利用噬菌体展示技术筛选出 CD38 特异性单域抗体,并构建荧光显像探针用于早期检测 MM 和评估单抗疗效。其他恶性肿瘤(如肺癌和 B 细胞淋巴瘤)以及自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎)也高表达 CD38[24-25]。因此,CD38 特异性免疫 PET 显像或可优化肿瘤性疾病和非肿瘤性疾病的临床诊疗。

5.其他肿瘤细胞靶点。CD20 是 B 淋巴细胞表面表达的非糖基化磷酸蛋白,超过 90%的 B 细胞 NHL 表达 CD20,抗 CD20 免疫疗法及放射免疫疗法在一定程度上改变了 NHL 和其他血液系统恶性肿瘤的治疗现状。已有研究报道,^{64}Cu 和^{89}Zr 标记的利妥昔单抗(Rituximab)免疫 PET 可在人源化 NHL 小鼠模型中显示 CD20 表达阳性肿瘤。其中,^{89}Zr-Rituximab 已投入临床使用[2]。人源化阿妥珠单抗(Obinutuzumab, GA101)和完全人源化奥法木单抗(Ofatumumab)是另外 2 种靶向 CD20 的单抗,与 Rituximab 相比具有更高的活性[26]。Yoon 等[27]使用 PET/CT 显像在临床前小鼠 Burkitt 淋巴瘤模型中评估了^{89}Zr-Ofatumumab 和^{89}Zr-Obinituzumab 的显像特性,

并与 Rituximab 及托西莫单抗(Tositumomab)探针的显像结果进行对比。结果表明,上述探针的肿瘤摄取程度相似,但是^{89}Zr-Ofatumumab 在靶向性和特异性方面更具优势,若加以临床转化,此类探针有望实现对淋巴瘤的早期精准诊断,以及优化淋巴瘤的放射免疫治疗。

针对黑色素瘤细胞黏附分子(melanoma cell adhesion molecule, MCAM, CD146),England 等[28]制备了特异性鼠源单抗 YY146,并构建特异性单抗探针^{64}Cu-NOTA-YY146。研究表明,^{64}Cu-NOTA-YY146 免疫 PET 显像可精准诊断皮下和转移性非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。本课题组近期制备了 CD146 特异性分子影像诊疗体系,即^{89}Zr-Df-YY146 和 IR700-YY146,前者可用于黑色素瘤的早期靶点特异性诊断,后者可用于 CD146 阳性黑色素瘤的精准光免疫治疗[29]。本课题组的另一项近期研究表明,细胞间黏附分子 1 是黑色素瘤和未分化型甲状腺癌的肿瘤标志物,其特异性免疫 PET 显像可无创揭示上述 2 种恶性肿瘤的细胞间黏附分子 1 表达水平[30]。

二、靶向肿瘤微环境特异性免疫 PET 显像

肿瘤微环境由肿瘤细胞、间质细胞、细胞外基质、脉管系统及各种细胞因子组成,能促进肿瘤发生、发展、转移[31]。以下举例介绍肿瘤免疫微环境特异性免疫 PET 显像探针的研发和转化应用进展。

1.程序性死亡受体 1 (programmed death receptor 1, PD-1)/PD-1 配体(PD-1 ligand, PD-L1)。PD-1 是 T 细胞表面表达的 1 种重要免疫抑制跨膜蛋白,为 CD28 超家族成员。PD-1 有 2 个配体:PD-L1 和 PD-L2。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞能够表达 PD-L1 或 PD-L2。上述配体与 PD-1 结合降低 T 细胞反应(T cell response, TCR)通路的激活信号,并抑制细胞因子生成,抑制 PD-1 通路可加速和增强抗肿瘤免疫反应。目前批准上市的 PD-1 抗体有派姆单抗(Pembrolizumab,商品名 Keytruda)和纳武单抗(Nivolumab,商品名 Opdivo)[32-33]。在 1 项临床试验中,13 例 NSCLC 患者在 Nivolumab 治疗前接受^{89}Zr-Df-Nivolumab 免疫 PET 显像,结果显示^{89}Zr-Df-Nivolumab 摄取与免疫组织化学检查所揭示的 PD-1 表达水平间存在相关性[34]。Natarajan 等[35]使用^{89}Zr 和^{64}Cu 标记的 Pembrolizumab 在人源化 A375 黑色素瘤小鼠模型中对肿瘤浸润淋巴细胞进行显像发现,肿瘤组织与淋巴组织有特异性 PD-1 表达及显像剂特异性摄取,提示该探针在监测免疫检查点抑制剂疗效方面有一定价值。阿特珠单抗(Atezolizumab,商品名 Tecentriq)是目前已获批的 PD-L1 抗体。在 1 项纳入 22 例进展期膀胱癌、NSCLC 或三阴性乳腺癌患者的前瞻性临床试验中,Bensch 等[36]发现^{89}Zr-Atezolizumab 免疫 PET 显像可无创揭示 PD-L1 的异质性表达。此外,已有多项研究表明 PD-L1 特异性纳米抗体探针的临床前或临床应用价值。如 Xing 等[37]开展^{99}Tc^{m} 标记 PD-L1 单域抗体 NM-01 的临床试验,对招募的 16 例 NSCLC 患者行免疫 SPECT/CT 显像,2 h 后的肿瘤/血池比值(tumor-blood pool ratios, T∶BP)与 PD-L1 免疫组织化学结果有相关性($r = 0.68$, $P = 0.014$),表明了该探针的临床应用安全性及诊断有效性。

2.细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4)。CTLA-4 又名 CD152,表达于活化的 CD4^{+} 和 CD8^{+} T 细胞表面,与 T 细胞表面的协同刺激分子受体(CD28)有高度同源性。CTLA-4 通过调控 CD4^{+}、FoxP3^{-}、CD8^{+} T 细胞以及调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)实现其免疫抑制作用。CTLA-4 可中止激活的 TCR,并诱导 Treg 发挥其免疫抑制功能。目前,CTLA-4 抗体的作用机制主要是通过结合 CTLA-4,减少或清除 Treg,从而激活 TCR。H11 是靶向小鼠 CTLA-4 的纳米抗体,Ingram 等[38]的研究表明,^{89}Zr-H11-聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)免疫 PET 显像可清楚描绘肿瘤微环境中 CTLA-4 的表达。

3.其他肿瘤微环境靶点研究。免疫 PET 显像可通过动态观察整个人体的免疫反应来改善临床免疫疗法。例如,近期 1 项临床研究表明,靶向 CD8 特异性的^{89}Zr-IAB22M2C 免疫 PET 显像可有效显示 CD8^{+} T 细胞富集的组织和器官[39]。除了 PD-1/PD-L1、CTLA-4 等经典免疫检查点外,T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(T cell immunoglobulin and mucin domain-containing-3, TIM-3)、诱导性 T 细胞共刺激分子(inducible T cell costimulator, ICOS)等新型免疫检查点 PET 显像正在进一步优化恶性肿瘤的免疫治疗[40-41]。Gibson 等[42]最近用^{89}Zr 标记了靶向 γ 干扰素的大鼠单抗(AN-18),可检测到自发性肿瘤模型中 T 细胞的活化和衰竭。免疫 PET 显像在炎性反应研究方面也有一定的应用价值。赛妥珠单抗(certolizumab pegol, CZP)是 1 种用于控制类风湿关节炎症状的抗体类药物,^{89}Zr-DFO-CZP 免疫 PET 显像探针在表达人肿瘤坏死因子 α 转基因小鼠的患病关节中有较高的特异性[43]。此外,免疫 PET 显像在炎性肠炎、检测细菌、真菌或病毒感染等方面也可提供重要信息。

三、免疫 PET 显像探针的优缺点

单抗探针尽管稳定性、安全性和特异性均高,临床应用相对广泛,但其本身也存在不足。首先,单抗相对分子质量较大(约为 150×10^{3}),血流动力学较差,导致显像 TBR 较低,正常组织器官有非特异性摄取;其次,单抗空间结构复杂,需在哺乳动物细胞株表达,标记所用长半衰期核素需固体靶制备,导致成本相对较高昂;基于单抗探针的免疫 PET 显像一般需要 3~5 次显像才能达到理想 TBR,增加患者经济负担和相关人员所接受的辐射剂量[7]。上述不足在一定程度上限制了单抗探针多中心临床试验的开展及现阶段的临床应用。预靶向免疫 PET 显像可有效解决部分问题,但探针制备及显像流程较为复杂。

基于抗体片段或纳米抗体的免疫 PET 显像探针由于相对分子质量较小、肿瘤渗透及循环速度快,显像 TBR 更高;不易因高通透性和滞留效应导致假阳性结果;纳米抗体可经大肠杆菌等批量生产,制备成本显著降低;短半衰期核素(如^{18}F、^{68}Ga 等)标记的纳米抗体探针可在注射后 1~2 h 内完成显像,即当天显像(same-day imaging),操作可行性高,辐射剂量显著减低[44]。但是,此类探针相对分子质量通常小于肾小球滤过的截留相对分子质量(约为 60×10^{3}),经肾排泄、重吸收后会导致较高的肾内显像剂摄取或滞留,影响了对肾及周围可疑病灶的检出,或可能对肾造成一定的辐射损伤。目前,包括药物干预(如琥珀酰明胶和赖氨酸等)和探针修饰(PEG 修饰)等在内的多种方式可降低小相对分子质量探针的肾摄取,但其临床可行性和安全性有待进一步研究。

四、总结

免疫 PET 显像是分子显像的重要组成部分,建议在进行免疫治疗前开展免疫 PET 显像留取基线,帮助患者的精准分层。治疗后开展免疫 PET 显像有助于评估治疗反应及靶标的动态表达变化,尤其是对于无法通过重复活检来监测病情变化的患者[1]。本文主要概括了经典的免疫 PET 显像靶点及策略。除本文述及的靶点特异性探针外,尚有多种靶向其他肿瘤标志物的抗体探针已进入临床转化或应用阶段,建议读者阅读相关文献了解免疫 PET 显像领域的最新研究进展[1,4,45]。随着抗体药物研发领域的快速发展、医用回旋加速器和 PET/CT 显像新设备的广泛普及,以及新技术的不断更迭,相信免疫 PET 显像的深度和广度将迎来飞跃发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张迪:论文撰写;陈虞梅、赵海涛、王成:研究指导;魏伟军、刘建军:论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Wei W, Rosenkrans ZT, Liu J, et al. ImmunoPET: concept, design, and applications[J]. Chem Rev, 2020, 120(8): 3787-3851. DOI:10.1021/acs.chemrev.9b00738.

[2] Natarajan A, Gambhir SS. Radiation dosimetry study of [^{89}Zr]rituximab tracer for clinical translation of B cell nhl imaging using positron emission tomography[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 539-547. DOI:10.1007/s11307-014-0810-8.

[3] 程思源,洪浩,朱小华. ^{89}Zr 正电子显像剂的制备及进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(11): 733-737. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.
Cheng SY, Hong H, Zhu XH. Recent progress of ^{89}Zr tracers for PET imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(11): 733-737. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.11.016.

[4] Wei W, Ni D, Ehlerding EB, et al. PET imaging of receptor tyrosine kinases in cancer[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(8): 1625-1636. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-0087.

[5] Ulaner GA, Hyman DM, Lyashchenko SK, et al. ^{89}Zr-trastuzumab PET/CT for detection of human epidermal growth factor receptor 2-positive metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(12): 912-917. DOI:10.1097/RLU.0000000000001820.

[6] Mortimer JE, Bading JR, Park JM, et al. Tumor uptake of ^{64}Cu-DOTA-trastuzumab in patients with metastatic breast cancer[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 38-43. DOI: 10.2967/jnumed.117.193888.

[7] Ulaner GA, Lyashchenko SK, Riedl C, et al. First-in-human human epidermal growth factor receptor 2-targeted imaging using ^{89}Zr-pertuzumab PET/CT: dosimetry and clinical application in patients with breast cancer[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 900-906. DOI: 10.2967/jnumed.117.202010.

[8] Chakravarty R, Goel S, Cai W. Nanobody: the "magic bullet" for molecular imaging? [J]. Theranostics, 2014, 4(4): 386-398. DOI:10.7150/thno.8006.

[9] Keyaerts M, Xavier C, Heemskerk J, et al. Phase Ⅰ study of ^{68}Ga-HER2-nanobody for PET/CT assessment of HER2 expression in breast carcinoma[J]. J Nucl Med, 2016, 57(1): 27-33. DOI:10.2967/jnumed.115.162024.

[10] Sörensen J, Sandberg D, Sandström M, et al. First-in-human molecular imaging of HER2 expression in breast cancer metastases using the ^{111}In-ABY-025 affibody molecule[J]. J Nucl Med, 2014, 55(5): 730-735. DOI:10.2967/jnumed.113.131243.

[11] Sörensen J, Velikyan I, Sandberg D, et al. Measuring HER2-receptor expression in metastatic breast cancer using [^{68}Ga]ABY-025 affibody PET/CT[J]. Theranostics, 2016, 6(2): 262-271. DOI: 10.7150/thno.13502.

[12] Lindenberg L, Adler S, Turkbey IB, et al. Dosimetry and first human experience with ^{89}Zr-panitumumab[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 7(4): 195-203.

[13] van Helden EJ, Elias SG, Gerritse SL, et al. [^{89}Zr]Zr-cetuximab PET/CT as biomarker for cetuximab monotherapy in patients with RAS wild-type advanced colorectal cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 849-859. DOI: 10.1007/s00259-019-04555-6.

[14] Burley TA, Da Pieve C, Martins CD, et al. Affibody-based PET imaging to guide EGFR-targeted cancer therapy in head and neck squamous cell cancer models[J]. J Nucl Med, 2019, 60(3): 353-361. DOI:10.2967/jnumed.118.216069.

[15] Fung EK, Cheal SM, Fareedy SB, et al. Targeting of radiolabeled J591 antibody to PSMA-expressing tumors: optimization of imaging and therapy based on non-linear compartmental modeling[J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 7. DOI:10.1186/s13550-016-0164-0.

[16] Viola-Villegas NT, Sevak KK, Carlin SD, et al. Noninvasive imaging of PSMA in prostate tumors with ^{89}Zr-labeled huJ591 engineered antibody fragments: the faster alternatives[J]. Mol Pharm, 2014, 11(11): 3965-3973. DOI:10.1021/mp500164r.

[17] Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Ruan S, et al. First-in-human imaging with ^{89}Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody in patients with metastatic prostate cancer: pharmacokinetics, biodistribution, dosimetry, and lesion uptake[J]. J Nucl Med, 2016, 57(12): 1858-1864. DOI:10.2967/jnumed.116.176206.

[18] Matsuda M, Ishikawa E, Yamamoto T, et al. Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with ^{89}Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody[J]. J Neurooncol, 2018, 138(3): 581-589. DOI:10.1007/s11060-018-2825-5.

[19] Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab[J]. Leukemia, 2015, 29(10): 2039-2049. DOI:10.1038/leu.2015.123.

[20] Caserta E, Chea J, Minnix M, et al. Copper 64-labeled daratumumab as a PET/CT imaging tracer for multiple myeloma[J]. Blood, 2018, 131(7): 741-745. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807263.

[21] Ghai A, Maji D, Cho N, et al. Preclinical development of CD38-targeted [^{89}Zr]Zr-DFO-daratumumab for imaging multiple myeloma[J]. J Nucl Med, 2018, 59(2): 216-222. DOI:10.2967/jnumed.117.196063.

[22] Ulaner GA, Sobol NB, O'Donoghue JA, et al. CD38-targeted immuno-PET of multiple myeloma: from xenograft models to first-in-human imaging[J]. Radiology, 2020, 295(3): 606-615. DOI:10.1148/radiol.2020192621.

[23] Fumey W, Koenigsdorf J, Kunick V, et al. Nanobodies effectively modulate the enzymatic activity of CD38 and allow specific imaging of CD38$^+$ tumors in mouse models *in vivo*[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14289. DOI:10.1038/s41598-017-14112-6.

[24] Ehlerding EB, England CG, Jiang D, et al. CD38 as a PET imaging target in lung cancer[J]. Mol Pharm, 2017, 14(7): 2400-

2406. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00298.

[25] Kang L, Jiang D, England CG, et al. ImmunoPET imaging of CD38 in murine lymphoma models using ^{89}Zr-labeled daratumumab [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(8): 1372-1381. DOI:10.1007/s00259-018-3941-3.

[26] Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. Br J Haematol, 2018, 182(1): 29-45. DOI:10.1111/bjh.15232.

[27] Yoon JT, Longtine MS, Marquez-Nostra BV, et al. Evaluation of next-generation anti-CD20 antibodies labeled with ^{89}Zr in human lymphoma xenografts[J]. J Nucl Med, 2018, 59(8): 1219-1224. DOI:10.2967/jnumed.117.203299.

[28] England CG, Jiang D, Hernandez R, et al. ImmunoPET imaging of CD146 in murine models of intrapulmonary metastasis of non-small cell lung cancer[J]. Mol Pharm, 2017, 14(10): 3239-3247. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00216.

[29] Wei W, Jiang D, Ehlerding EB, et al. CD146-targeted multimodal image-guided photoimmunotherapy of melanoma[J]. Adv Sci (Weinh), 2019, 6(9): 1801237. DOI:10.1002/advs.201801237.

[30] Wei WJ, Jiang DW, Lee HJ, et al. Development and characterization of CD54-targeted immunoPET imaging in solid tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(12): 2765-2775. DOI:10.1007/s00259-020-04784-0.

[31] 李红岩,夏晓天,兰晓莉,等. PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 174-177. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
Li HY, Xia XT, Lan XL, et al. Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.

[32] Wei W, Jiang D, Ehlerding EB, et al. Noninvasive PET imaging of T cells[J]. Trends Cancer, 2018, 4(5): 359-373. DOI:10.1016/j.trecan.2018.03.009.

[33] 李丹,程思源,朱小华.靶向 PD-1/PD-L1 通路的肿瘤分子显像研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(12): 809-814. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.015.
Li D, Cheng SY, Zhu XH. The state of the art of tumor molecular imaging targeting PD-1/PD-L1 pathway[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(12): 809-814. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.12.015.

[34] 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[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4664. DOI:10.1038/s41467-018-07131-y.

[35] Natarajan A, Mayer AT, Reeves RE, et al. Development of novel immunoPET tracers to image human PD-1 checkpoint expression on tumor-infiltrating lymphocytes in a humanized mouse model[J]. Mol Imaging Biol, 2017, 19(6): 903-914. DOI:10.1007/s11307-017-1060-3.

[36] Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. ^{89}Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer[J]. Nat Med, 2018, 24(12): 1852-1858. DOI:10.1038/s41591-018-0255-8.

[37] Xing Y, Chand G, Liu C, et al. Early phase Ⅰ study of a ^{99m}Tc-labeled anti-programmed death ligand-1 (PD-L1) single-domain antibody in SPECT/CT assessment of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1213-1220. DOI:10.2967/jnumed.118.224170.

[38] Ingram JR, Blomberg OS, Rashidian M, et al. Anti-CTLA-4 therapy requires an Fc domain for efficacy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(15): 3912-3917. DOI:10.1073/pnas.1801524115.

[39] 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]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 512-519. DOI:10.2967/jnumed.119.229781.

[40] Wei WJ, Jiang DW, Lee HJ, et al. ImmunoPET imaging of TIM-3 in murine melanoma models[J]. Adv Ther, 2020, 3(7): 2000018. DOI:10.1002/adtp.202000018.

[41] Xiao Z, Mayer AT, Nobashi TW, et al. ICOS is an indicator of T-cell-mediated response to cancer immunotherapy[J]. Cancer Res, 2020, 80(14): 3023-3032. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3265.

[42] Gibson HM, McKnight BN, Malysa A, et al. IFNγ PET imaging as a predictive tool for monitoring response to tumor immunotherapy [J]. Cancer Res, 2018, 78(19): 5706-5717. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0253.

[43] Beckford-Vera DR, Gonzalez-Junca A, Janneck JS, et al. PET/CT imaging of human TNFα using [^{89}Zr]certolizumab pegol in a transgenic preclinical model of rheumatoid arthritis[J]. Mol Imaging Biol, 2020, 22(1): 105-114. DOI:10.1007/s11307-019-01363-0.

[44] Krasniqi A, D'Huyvetter M, Devoogdt N, et al. Same-day imaging using small proteins: clinical experience and translational prospects in oncology[J]. J Nucl Med, 2018, 59(6): 885-891. DOI:10.2967/jnumed.117.199901.

[45] Freise AC, Wu AM. In vivo imaging with antibodies and engineered fragments[J]. Mol Immunol, 2015, 67(2 Pt A): 142-152. DOI:10.1016/j.molimm.2015.04.001.

(收稿日期:2020-06-08)