

· 肿瘤免疫治疗分子影像评估 ·

新型靶向 PD-L1 的 PET/CT 分子探针评估 非小细胞肺癌 PD-L1 表达及异质性的临床研究

赵亮¹ 戴雅青² 逢一臻¹ 陈健豪¹ 吴华¹ 孙龙¹ 林勤² 陈皓鋆¹

¹厦门大学附属第一医院核医学科及闽南 PET 中心, 厦门 361003; ²厦门大学附属第一医院放射治疗科, 厦门 361003

通信作者: 陈皓鋆, Email: leochen0821@foxmail.com

【摘要】 目的 探讨⁶⁸Ga 标记靶向程序性死亡受体配体 1 (PD-L1) 的新型 PET/CT 分子探针评估非小细胞肺癌 (NSCLC) 病灶 PD-L1 表达及异质性的可行性。方法 前瞻性纳入 2023 年 10 月至 2024 年 10 月间在厦门大学附属第一医院新近确诊的 NSCLC 患者 30 例 [男 21 例、女 9 例, 年龄 69 (58, 75) 岁]。患者经静脉注射⁶⁸Ga-1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸 (NOTA)-DK224 后 1 h 进行 PET/CT 显像, 计算 SUV_{max}。对患者活组织检查 (简称活检) 样本进行免疫组织化学染色, 计算 PD-L1 肿瘤阳性比例评分 (TPS)。采用 Mann-Whitney *U* 检验比较 2 组间 SUV_{max} 差异。结果 30 例患者共获得活检样本 31 个, 包括 24 个原发性灶样本、1 个淋巴结转移灶样本和 6 个内脏转移灶样本; 16 个 TPS < 1%, 9 个 1% ≤ TPS < 50%, 6 个 TPS ≥ 50%。PD-L1 阳性肿瘤对⁶⁸Ga-NOTA-DK224 表现出良好的摄取。TPS ≥ 1% 的病灶 SUV_{max} 显著高于 TPS < 1% 的 [6.9 (5.1, 7.7) 与 3.8 (3.1, 4.2); *Z* = -4.47, *P* < 0.001]; TPS ≥ 50% 的病灶 SUV_{max} 显著高于 TPS < 50% 的 [8.6 (7.3, 12.4) 与 4.2 (3.7, 5.3); *Z* = -3.65, *P* < 0.001]。30 例患者中有 24 例存在多发转移灶, 总共 212 个病灶, 同一患者不同病灶间 SUV_{max} 存在高度异质性, 中位倍数差异为 2.3 (范围: 1.4~6.0), 中位 CV 为 28.3% (范围: 11.7%~61.6%)。结论 ⁶⁸Ga-NOTA-DK224 PET/CT 显像能够准确、全面评估晚期 NSCLC 患者原发肿瘤和转移灶中 PD-L1 的表达及异质性情况。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 抗原, CD274; 同位素标记; 镓放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

基金项目: 国家自然科学基金 (82071961, 82422039)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241015-00350

Novel PD-L1-targeted PET/CT molecular probe for evaluation of PD-L1 expression and tumor heterogeneity in non-small cell lung cancer

Zhao Liang¹, Dai Yaqing², Pang Yizhen¹, Chen Jianhao¹, Wu Hua¹, Sun Long¹, Lin Qin², Chen Haojun¹

¹Department of Nuclear Medicine & Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ²Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Chen Haojun, Email: leochen0821@foxmail.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the feasibility of the novel programmed death-ligand 1 (PD-L1)-targeted PET/CT molecular probe for evaluating PD-L1 expression and tumor heterogeneity in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** From October 2023 to October 2024, 30 patients (21 males, 9 females; age 69 (58, 75) years) with newly diagnosed NSCLC at the First Affiliated Hospital of Xiamen University were prospectively enrolled. All patients underwent PET/CT imaging 1 h after intravenous administration of ⁶⁸Ga-1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid (NOTA)-DK224, and SUV_{max} was calculated. Immunohistochemical staining on biopsy samples of patients were performed and the PD-L1 tumor proportion score (TPS) was calculated. The differences of SUV_{max} between two groups were compared by using Mann-Whitney *U* test. **Results** Of 30 patients, 31 biopsy specimens were obtained including 24 primary lesion biopsies, 1 lymph node lesion biopsy, and 6 metastatic lesion biopsies, with 16 TPS < 1%, 9 1% ≤ TPS < 50% and 6 TPS ≥ 50%. PD-L1-positive tumors showed relatively high uptake of ⁶⁸Ga-NOTA-DK224. The SUV_{max} of TPS ≥ 1% group was significantly higher than that of TPS < 1% group (6.9 (5.1, 7.7) vs 3.8 (3.1, 4.2); *Z* = -4.47, *P* < 0.001), and SUV_{max} of TPS ≥ 50% group was significantly higher than that

of TPS<50% group (8.6(7.3,12.4) vs 4.2(3.7,5.3); $Z=-3.65$, $P<0.001$). Of 30 patients, 24 had multiple metastatic lesions with 212 lesions in total. The median fold difference was 2.3 (range: 1.4-6.0), and the median CV was 28.3% (range: 11.7%-61.6%). **Conclusion** ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT is able to accurately and comprehensively reflect PD-L1 expression and tumor heterogeneity in primary and metastatic NSCLC.

【Key words】 Carcinoma, non-small-cell lung; Antigens, CD274; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82071961, 82422039)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241015-00350

近年来,免疫治疗,尤其是针对程序性死亡受体 1(programmed death-1, PD-1)及程序性死亡受体配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的单克隆抗体(简称单抗)药物,如 pembrolizumab、cemiplimab 和 atezolizumab 等,为晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者提供了新的治疗选择,其相对于常规治疗能显著延长部分患者的生存期。多项临床试验结果表明,免疫治疗的疗效与肿瘤 PD-L1 的表达水平[肿瘤阳性比例评分(tumor proportion score, TPS)]密切相关^[1-6]。Ⅲ期临床试验结果表明,对于 PD-L1 阳性(TPS \geq 1%)和高表达(TPS \geq 50%)的转移性 NSCLC 患者,pembrolizumab 单药治疗比传统化疗在总生存(overall survival, OS)方面具有显著优势,尤其在 PD-L1 高表达组患者中治疗获益更为明显^[2-3]。

当前晚期 NSCLC 患者的 PD-L1 表达检测主要依赖于免疫组织化学染色,存在一定局限性。核医学分子影像技术可使用放射性显像剂标记靶向 PD-L1 的抗体或多肽,通过 PET/CT 和 SPECT/CT 显像实现体内 PD-L1 表达的可视化、定量和动态评估^[7-8]。本研究通过 ^{68}Ga 进行新型 PD-L1 环状多肽的放射性标记,构建一种靶向 PD-L1 的新型放射性多肽探针,探讨 PET/CT 显像评估 NSCLC 病灶 PD-L1 表达及异质性的可行性。

资料与方法

1.研究对象。前瞻性纳入 2023 年 10 月至 2024 年 10 月间在厦门大学附属第一医院就诊的 NSCLC 患者。纳入标准:(1)经病理确诊为初次诊断的 NSCLC 患者;(2)PET/CT 扫描前无任何肿瘤治疗史及其他肿瘤病史。排除标准:(1)妊娠期患者;(2)未提供书面知情同意者。本研究已经获得本院伦理审查委员会批准,伦理审查编号:[2023]科研伦理审字(129)号,所有患者签署书面知情同意书。最终纳入 30 例患者,男 21 例、女 9 例,年龄 69(58, 75)岁。

2.靶向 PD-L1 多肽探针的制备及标记。DK221

是一种 14 个氨基酸的环状肽,其序列为环-(Ac-Tyr-NMeAla-Asn-Pro-His-Glu-Hyp-Trp-Ser-Trp(羧甲基)-NMeNle-NMeNle-Lys-Cys)-Gly-NH₂^[9],将 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)作为螯合剂连接 DK221(命名为 NOTA-DK224),再用正电子核素 ^{68}Ga 标记。标记方法及标记后的产物质量控制参照文献[10]。最终产物符合药品生产管理规范标准。

3. PET/CT 显像。根据患者体质量静脉注射 ^{68}Ga -NOTA-DK224(1.8~2.2 MBq/kg),基于其他 ^{68}Ga 多肽探针的显像经验,静脉给药后 1 h,使用 PET/CT 扫描仪(Discovery MI,美国 GE Healthcare 公司)进行数据采集,所有扫描参照文献[11]进行。采集的数据被传输至 Advantage 工作站(版本 AW 4.7,美国 GE Healthcare 公司),使用贝叶斯惩罚似然重建算法进行数据重建,惩罚因子为 500,重建的图像进行配准并显示。

4.图像分析。由 2 位具有多年影像诊断经验的核医学医师进行互盲阅片,对病灶的 ROI 进行三维立体勾画,计算 SUV_{max}。当局部组织出现显像剂异常浓聚或摄取程度明显高于周围正常组织时,在排除炎性反应等良性病变后,影像诊断为肿瘤的原发灶或转移灶。此外,结合其他影像学表现(包括 ^{18}F -FDG PET/CT、增强 CT 等)及随访数据,对病灶进行综合判断。当 2 位医师对病灶判断出现分歧时,通过共同讨论以达成一致意见。

5.免疫组织化学染色。将石蜡包埋的肿瘤组织切片后,用 PD-L1 抗体(22C3,丹麦 Dako 公司)进行染色,按照说明书进行相应操作。PD-L1 染色阳性为肿瘤细胞膜染色;TPS 为肿瘤标本中 PD-L1 阳性肿瘤细胞数占所有肿瘤细胞的百分比,TPS<1%为 PD-L1 阴性表达,TPS \geq 1%为 PD-L1 阳性表达,TPS \geq 50%为 PD-L1 高表达^[2-3]。

6.统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件对数据进行统计学分析。不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示;2 组 SUV_{max} 的比较采用 Mann-Whitney U 检验,病灶大小与 SUV_{max} 的相关性

分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料。30 例患者中,鳞状细胞癌 11 例、腺癌 19 例;肿瘤 I ~ III 期 10 例、IV 期 20 例;有吸烟史 8 例、不吸烟 22 例。30 例患者共获得 31 个活组织检查(简称活检)标本,其中 NSCLC 原发灶标本 24 个、淋巴结转移灶标本 1 个、内脏转移灶标本 6 个(1 例患者完成原发及骨转移病灶的同步活检);PD-L1 表达情况为:16 个 TPS $< 1\%$, 9 个 $1\% \leq \text{TPS} < 50\%$, 6 个 TPS $\geq 50\%$ 。

2. NOTA-DK224 的制备和放射化学检测。成功合成靶向 PD-L1 环肽 NOTA-DK224,其相对分子质量为 2 241.5, ^{68}Ga 的标记产率大于 90%,摩尔活度为 47.1 GBq/ μmol ,放化纯大于 99%。将标记产物与磷酸盐缓冲液和胎牛血清在常温下共温育 2 h,放化纯仍大于 99%。

3. ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT 显像。PD-L1 阳性肿瘤对 ^{68}Ga -NOTA-DK224 表现出良好的摄取:TPS $\geq 1\%$ 的病灶 SUV_{max} 显著高于 TPS $< 1\%$ 的 [6.9 (5.1, 7.7) 与 3.8 (3.1, 4.2)]; $Z = -4.47, P < 0.001$];

TPS $\geq 50\%$ 的病灶 SUV_{max} 显著高于 TPS $< 50\%$ 的 [8.6 (7.3, 12.4) 与 4.2 (3.7, 5.3)]; $Z = -3.65, P < 0.001$]。典型病例图见图 1。

4. ^{68}Ga -NOTA-DK224 摄取在同一患者不同病灶中具有高度异质性。30 例患者共判读出 212 个肿瘤病灶(图 2),包括 31 个原发灶(其中 1 例患者为双原发肿瘤患者)、71 个淋巴结转移和 110 个远处转移灶, SUV_{max} 为 4.0 (2.6, 5.7)。相关分析表明,病灶大小与 SUV_{max} 无明显相关性 ($r_s = 0.08, P = 0.232$)。30 例患者中有 24 例存在多发病灶,同一患者不同病灶间 SUV_{max} 存在高度异质性,中位倍数差异为 2.3 (范围:1.4~6.0),中位 CV 为 28.3% (范围:11.7%~61.6%)。

讨 论

PD-1/PD-L1 抗体单药治疗或联合化疗的综合治疗已成为 NSCLC 治疗的重要基石。多项前瞻性临床试验表明,PD-L1 表达水平与 NSCLC 患者免疫治疗的疗效及预后呈正相关^[2-6]。PD-L1 TPS 的 1% 和 50% 是指导晚期 NSCLC 临床免疫治疗用药的重要临界值。本研究表明,无论是以 1% 还是 50% 为临界值,不同 PD-L1 表达的 NSCLC 病灶对 ^{68}Ga -NOTA-

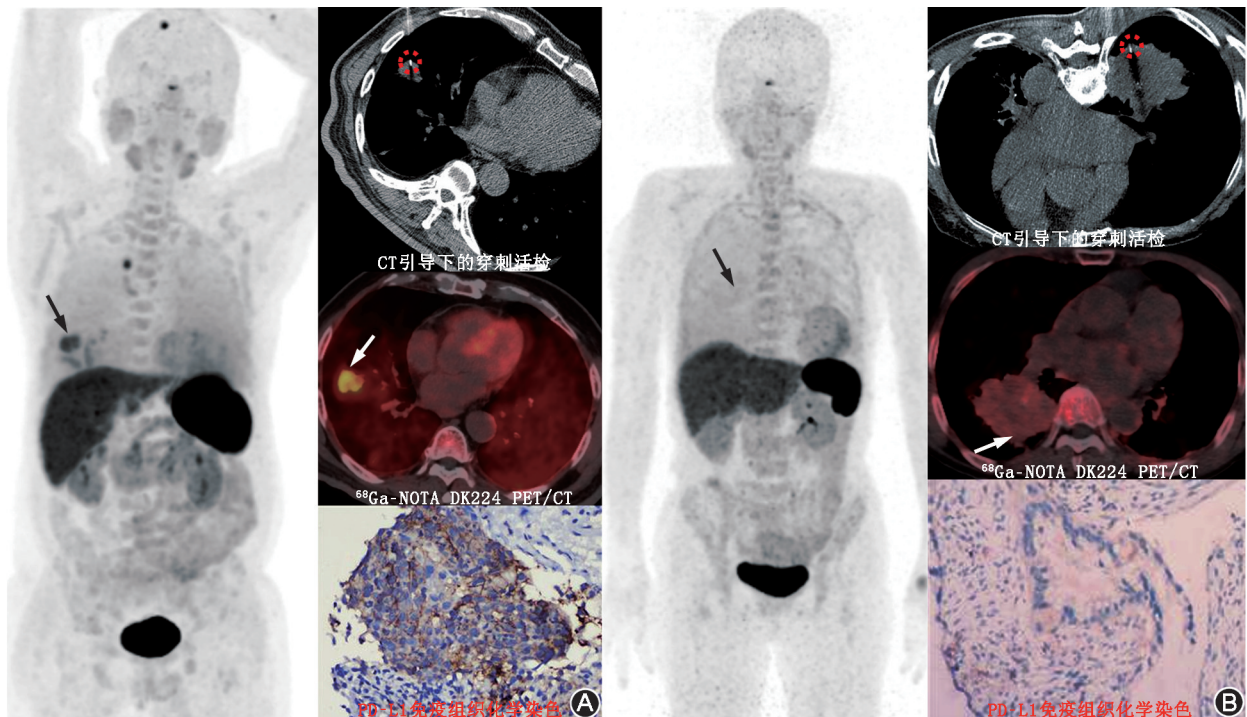


图 1 非小细胞肺癌患者 ^{68}Ga -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-DK224 PET/CT 显像图及程序性死亡受体配体 1(PD-L1)免疫组织化学染色图(EnVision 法 $\times 100$)。A. 右肺腺癌患者(女,75 岁), ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT 显像示原发灶(箭头示)对显像剂摄取较高, SUV_{max} = 7.4, CT 引导下穿刺活组织检查(简称活检;红色圆圈示)所取肿瘤组织经免疫组织化学染色证实为 PD-L1 高表达,肿瘤阳性比例评分(TPS) = 50%; B. 右下肺鳞状细胞癌患者(男,68 岁), ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT 显像示原发灶(箭头示)对显像剂摄取呈阴性, SUV_{max} = 3.0, CT 引导下穿刺活检(红色圆圈示)所取肿瘤组织经免疫组织化学染色证实为 PD-L1 低表达, TPS $< 1\%$

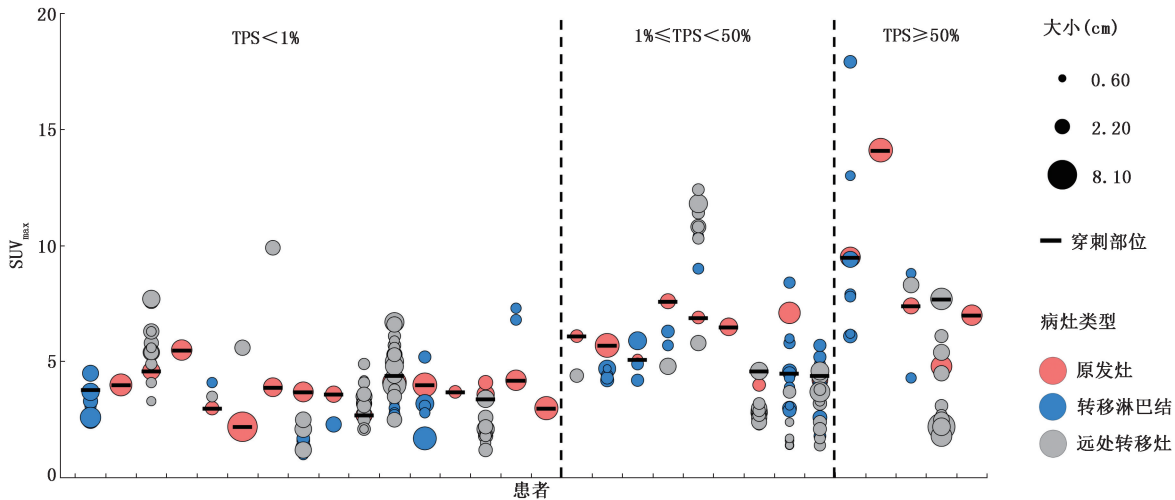


图 2 30 例非小细胞肺癌患者的 212 个病灶[包括 31 个原发灶(其中 1 例患者为双原发肿瘤患者)、71 个淋巴结转移和 110 个远处转移灶]对⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-DK224 摄取的定量分析图。TPS 为肿瘤阳性比例评分

DK224 的摄取差异均有统计学意义。因此,⁶⁸Ga-NOTA-DK224 PET/CT 在未来指导免疫治疗用药方面具有潜在的应用前景。

目前除了使用靶向 PD-L1 多肽的探针进行放射性核素标记显像,也有研究使用放射性标记的 PD-L1 单抗进行显像。例如,使用⁸⁹Zr 标记的 PD-L1 单抗(atezolizumab)的临床研究结果表明,⁸⁹Zr-atezolizumab 在患者体内具有良好分布,患者对 PD-L1 单抗的临床疗效与治疗前⁸⁹Zr-atezolizumab PET 的半定量参数具有显著相关性,其结果优于现有的免疫组织化学染色^[12]。尽管放射性核素标记单抗进行显像能够精准反映肿瘤分子靶点的表达情况,但是由于抗体相对分子质量较大(约 150×10³),在注射当天和第 2 天仍不能充分进入肿瘤,需使用长半衰期核素标记,并在注射后第 4~7 天才能获得最佳的 PET 显像效果^[12]。与传统的单抗相比,靶向 PD-L1 多肽的探针⁶⁸Ga-NOTA-DK224 在注射后 1 h 即可进行 PET/CT 显像,大幅度减少了患者的等待时间,提升了 PET/CT 检查便捷性,同时避免了长半衰期核素对正常脏器的额外辐射。此外,与其他靶向 PD-L1 的多肽探针相比,⁶⁸Ga-NOTA-DK224 在 PD-L1 阳性肿瘤中具有更高的摄取,如⁶⁸Ga-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-tetraacetic acid, DOTA)-WL12 在 PD-L1 TPS ≥ 50% 肿瘤病灶中 SUV_{max} 均普遍低于 4^[13],而⁶⁸Ga-NOTA-DK224 在 TPS ≥ 50% 肿瘤病灶中 SUV_{max} 高达 8.6(7.3, 12.4)。因此,⁶⁸Ga-NOTA-DK224 PET/CT 能够更好地显示 PD-L1 阳性肿瘤,图像具有更好的靶/本底比值,有利于临床医师对

PET/CT 的图像判读。

PD-L1 免疫组织化学染色目前仍是临床评估 PD-L1 表达的“金标准”。然而,该方法依赖于侵入性活检,部分患者因肿瘤位置或身体状况限制,难以获取足够的组织样本,且在不同治疗阶段无法反复进行肿瘤活检。肿瘤的时间和空间异质性决定了不同部位或不同治疗阶段的病灶可能具有不同的 PD-L1 表达水平,单一的组织活检往往无法全面反映患者整体的肿瘤 PD-L1 表达状态。本研究进一步对 24 例有多发转移灶的 NSCLC 患者进行了基于患者的病灶异质性分析,结果表明同一患者不同病灶间的 SUV_{max} 存在较大差异,中位倍数差异为 2.3,中位 CV 为 28.3%。这些差异进一步表明晚期 NSCLC 中 PD-L1 的表达具有高度异质性,单一病灶的活检不足以全面反映患者肿瘤的 PD-L1 表达状态。Bensch 等^[12]与 Niemeijer 等^[14]的研究同样证实了 NSCLC 中 PD-L1 的表达具有异质性。本研究结果还显示病灶对 PD-L1 探针的摄取与病灶大小无明显相关性,表明即便对较大的肿瘤病灶进行活检,可能也无法获得有代表性的 PD-L1 组织样本,难以全面评估晚期 NSCLC 患者 PD-L1 的整体表达。此外,既往小样本临床研究表明,单个病灶对免疫治疗的反应与该病灶对 PD-L1 探针的摄取程度密切相关,摄取越高可能预示其治疗响应越好^[12,14]。因此,通过靶向 PD-L1 的 PET/CT 显像能够更加全面地反映肿瘤整体的 PD-L1 表达情况,避免仅依据单一病灶活检结果进行临床决策,降低出现不恰当治疗决策的风险,对 PD-L1 治疗具有重要的临床指导意义。因此,基于⁶⁸Ga-NOTA-DK224 PET/CT 分子探针的进一步研

究有望为晚期 NSCLC 患者的免疫检查点治疗提供更加精准的筛选策略。

本研究尚有一些不足之处。首先,纳入的 30 例肺癌患者尽管涵盖了腺癌和鳞状细胞癌等常见 NSCLC 亚型,但仍存在样本量较小的问题,可能限制本研究结果的普适性;未来需要扩大样本量,并进一步验证其在更广泛人群中的适用性。其次, ^{68}Ga -NOTA-DK224 在肝脏中表现出较高的本底摄取,可能影响肺癌肝转移病灶中 PD-L1 表达的评估;未来需要通过优化探针结构降低正常脏器的生理摄取,改善探针的药代动力学性质。最后,本研究未进行 ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT 对 PD-L1 免疫治疗响应及预后预测的相关分析;本研究的重点是探讨新型 PD-L1 放射性多肽探针在患者中的安全性、可行性及其与免疫组织化学染色 PD-L1 表达的一致性,预测免疫治疗疗效是本研究的长期目标,有待将来前瞻性临床研究的进一步研究。

综上所述,本研究表明 ^{68}Ga -NOTA-DK224 PET/CT 显像能够准确、全面评估晚期 NSCLC 肿瘤原发和转移灶中 PD-L1 的表达情况及异质性。这不仅为临床 PD-L1 表达的可视化提供了准确的分子影像手段,更为 PD-L1 免疫检查点治疗的受益人群提供更加精准的筛选策略。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵亮:研究实施、论文撰写;戴雅青、逢一臻、陈健豪:研究实施、统计学分析;吴华、孙龙、林勤:研究指导;陈皓莹:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11): 1986-1991. DOI: 10.1200/JCO.21.02885.
- [2] Mok T, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
- [3] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774.
- [4] Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10274): 592-604. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2.
- [5] Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 383(14): 1328-1339. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346.
- [6] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(22): 2078-2092. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005.
- [7] 孙艳莎, 宋少莉. 核素标记的 PD-1 与 PD-L1 显像剂在肿瘤诊断中的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 108-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012. Sun YS, Song SL. Research progress of radionuclide labeled imaging agents targeting PD-1 and PD-L1 in the diagnosis of tumors [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 108-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.012.
- [8] 邢岩, 赵凌舟, 刘长存, 等. 基于 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记纳米抗体的 SPECT/CT 显像探测非小细胞肺癌 PD-L1 表达的研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 80-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211206-00434. Xing Y, Zhao LZ, Liu CC, et al. SPECT/CT imaging of PD-L1 expression in non-small cell lung cancer based on $^{99}\text{Tc}^m$ labeled anti-PD-L1 nanoantibodies [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 80-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211206-00434.
- [9] Mishra A, Kumar D, Gupta K, et al. Gallium-68-labeled peptide PET quantifies tumor exposure of PD-L1 therapeutics [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(3): 581-591. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-1931.
- [10] 赵亮, 陈健豪, 逢一臻, 等. 靶向成纤维细胞激活蛋白四聚体放射性探针的构建及其在荷瘤裸鼠中的诊疗一体化研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042. Zhao L, Chen JH, Pang YZ, et al. Development of radiolabeled tetramer that targeting fibroblast activation protein and theranostic research in tumor xenografts [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- [11] Zhao L, Pang Y, Fang J, et al. Design, preclinical evaluation, and clinical translation of ^{68}Ga -FAPI-LM3, a heterobivalent molecule for PET imaging of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Nucl Med, 2024, 65(3): 394-401. DOI: 10.2967/jnumed.123.266183.
- [12] 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.
- [13] Wu Y, Xu D, Gu Y, et al. Assessment of PD-L1 expression in non-small cell lung cancers using [^{68}Ga] Ga-DOTA-WL12 PET/CT [J]. Small Methods, 2024; e2400358. DOI: 10.1002/smt.202400358.
- [14] 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.

(收稿日期: 2024-10-15)