· 述评 ·

免疫 PET/SPECT 显像:精准医学时代伴随诊断新范式

魏伟军　黄钢　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
基金项目:国家重点研发计划(2020YFA0909000, 2021YFA0910000);国家自然科学基金(82001878)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220106-00004

ImmunoPET/SPECT: modal companion diagnostics in precision medicine

Wei Weijun, Huang Gang, Liu Jianjun
Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China
Corresponding authors: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com
Fund program: National Key Research and Development Program of China (2020YFA0909000, 2021YFA0910000); National Natural Science Foundation of China (82001878)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220106-00004

1987 年王世真和施绪保[1]撰文指出:“当前核医学有两个最重要的前沿性科学研究新方向,一个是正电子发射断层技术,另一个是放射免疫显像和治疗。”几十年来,随着单克隆抗体(简称单抗)工程化制备技术的成熟,全球大量单抗药物的快速发展和临床应用,以及 PET 和 SPECT 等高灵敏显像技术的广泛应用和普及,放射免疫显像已被赋予新的内涵和功能。基于放射性核素标记单抗及其衍生物探针的免疫 PET 显像和免疫 SPECT 显像(ImmunoPET/SPECT)等分子显像技术,可以无创可视化抗体药物在肿瘤组织中的特异性摄取和在正常组织中的分布,发现同一患者不同区域病灶或同一病灶内部靶点的异质性表达,预测和评估靶向治疗或免疫治疗方案的有效性及毒性和不良反应[2]。目前,大量 ImmunoPET/SPECT 显像技术已经完成探针制备与临床前评估等研究,有待或已逐步进入临床实践,成为前沿性科学研究和临床转化的热点。

制备基于单抗 ImmunoPET/SPECT 显像探针一般采用已用于临床的单抗,具有无需二次研发、免疫安全性保证、来源丰富、易于临床转化等优势。美国食品与药品监督管理局批准了多种抗体类药物进入临床,尚有大量的抗体药物在临床研发与评估中。基于这些已获临床验证单抗的 ImmunoPET/SPECT 显像探针的临床转化研究快速增多,部分探针已经进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验。例如,研究表明,人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)特异性免疫 PET 显像在 HER2 可视化及乳腺癌的无创诊断中发挥了重要作用,并且可以精准诊断乳腺癌脑转移灶[3-5];碳酸酐酶Ⅸ(carbonic anhydrase Ⅸ, CAⅨ)特异性免疫 PET 显像无创诊断肾细胞肾癌的效能优异[6];CD38 特异性免疫 PET 显像可精准、全面地评估多发性骨髓瘤髓内浸润及髓外侵犯,且其诊断效能明显优于传统的^{18}F-FDG PET/CT 显像[7];靶向 CD8^{+} T 细胞的免疫 PET 探针已进行Ⅰ期临床试验[8]。笔者认为,基于单抗 ImmunoPET/SPECT 显像的临床应用研究即将进入一个迅猛发展阶段,并在指导抗体药物早期研发、优化抗体药物临床应用方面发挥重要的作用。

由于我国生产长半衰期放射性核素的设备及技术限制,ImmunoPET/SPECT 显像起步相对晚。本期“重点号”组织了 3 篇 ImmunoPET/SPECT 显像论文[9-11],既为了报道近期部分核医学工作者在该领域的研究成果,也期望促进大家的交流和探讨,加快我国 ImmunoPET/SPECT 显像前进的步伐。赵海涛等[9]采用低能回旋加速器固体靶技术生产^{89}Zr,并成功制备^{89}Zr-去铁胺(desferrioxamine, DFO)-达雷妥尤单抗(Daratumumab),然后针对该探针进行了多发性骨髓瘤显像诊断的临床前评价研究,验证了该方法的可行性,为 ImmunoPET/SPECT 显像技术进入临床转化奠定了坚实的前期准备工作,也意味着我国学者开始追逐 ImmunoPET/SPECT 显像技术的国际先进性。苑陆杰等[10]报道了基于点击化学预靶向免疫 PET 显像新技术,荷瘤裸鼠实验证实,注射西妥昔单抗(Cetuximab)-反式环辛烯(*Trans-*

cyclooctene, TCO)后 36 h 再注射^{68}Ga-2,2′-((6-氨基-1-(4,7-双(羧甲基)-1,4,7-三氮烷-1-基)己烷-2-基)氮杂二酰基)二乙酸[2,2′-((6-amino-1-(4,7-bis-(carboxymethyl)-1,4,7-triazonan-1-yl)hexan-2-yl)azanediyl)-diacetic acid, L-NETA]-四嗪(Tetrazine, Tz),表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性乳腺癌显像效果佳。该预定位方法有望进一步提高显像质量、降低辐射损伤、优化临床转化应用流程。

近年来,高亲和力工程化抗体衍生物或抗体片段也逐步应用于构建 ImmunoPET/SPECT 显像探针,主要有纳米抗体、微型抗体、单链可变区片段(single chain fragment variable, scFv)、亲合体(affibody)及其纤连蛋白衍生物(fibronectin)等[2]。多种靶点特异性纳米抗体探针已成功转化至临床[12]。纳米抗体相较于单抗,具有分子量小、溶解性好、稳定性高、组织穿透能力强且可快速从血液中清除并经肾脏排泄等优点,成为 ImmunoPET/SPECT 显像技术发展的热点。已涌现出多种针对不同分子靶标的纳米抗体分子影像探针[13],并在肿瘤早期靶点特异性诊断方面发挥了重要作用。所涉及靶点主要包括但不限于:EGFR、HER2、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、细胞分化抗原、程序性死亡受体 1(programmed death receptor 1, PD-1)、PD-1 配体(PD-1 ligand, PD-L1)、淋巴细胞激活基因-3(lymphocyte-activation gene 3, LAG-3)。部分纳米抗体探针已经进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验[12,14]。目前,标记纳米抗体的核素以^{68}Ga、^{99}Tc^{m} 等短半衰期核素为主。此类标记探针当天内可以完成显像,并且辐射剂量更小,患者接受度更高,具有更适合的临床应用前景。我国学者在基于纳米抗体 ImmunoPET/SPECT 显像领域的研究与国际基本同步,并已获得丰硕成果[14-18]。本期邢岩等[11]报道了^{99}Tc^{m} 标记 PD-L1 特异性纳米抗体探针(^{99}Tc^{m}-NM-01)的临床应用研究,结果示该探针可显示非小细胞肺癌原发灶和转移灶的 PD-L1 表达水平,这意味着在 ImmunoPET/SPECT 显像技术方面,我国在后来居上的探索中不断前进。

综上所述,ImmunoPET/SPECT 显像已经成为实现恶性肿瘤精准诊疗的关键手段,并正进入临床实践。定点、定量、快速、高通量或自动化标记新策略、新方法研发无疑是 ImmunoPET/SPECT 显像技术的重点发展方向。基于单抗和纳米抗体的 ImmunoPET/SPECT 显像技术均各有优缺点。单抗分子量大、不易穿透肿瘤组织、无法达到整体可视化、生物半衰期长、需长半衰期核素标记,当天不能完成显像过程;纳米抗体分子可能存在免疫原性,与抗体药物靶向抗原表位的一致性存在差异,肾脏可持久高摄取等。但正是这些关键技术和科学问题的提出,推动着 ImmunoPET/SPECT 显像技术朝临床实践的终极目标迈进。基于预靶向技术,进一步研发预靶向放射免疫治疗探针,有望为恶性肿瘤的精准诊疗提供新思路和新方法[19]。此外,探索基于新的抗体如双特异性抗体、双价抗体及多价抗体的免疫显像探针,开发新核素(如^{86}Y、^{52}Mn、^{44}Sc 等)标记的应用优势,开发^{18}F 标记纳米抗体的新方法等[16],势必加快 ImmunoPET/SPECT 显像技术的发展。相信随着我国抗体药物研发和产业化的迅速崛起,自主生产长半衰期放射性核素设备及技术的不断突破,我国学者在 ImmunoPET/SPECT 显像技术的基础研发与临床转化方面将会取得更多成果。在 ImmunoPET/SPECT 显像技术指导下,开展特异性靶向治疗或免疫治疗临床决策,犹如给靶向或免疫治疗药物“魔弹”武器装备制导装置,达到精准诊疗的目的,其势必成为未来临床实践的标准模式。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 魏伟军:论文撰写;刘建军:论文撰写、经费支持;黄钢:论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] 王世真,施绪保.放射免疫显像与治疗的历史、现状及展望[J]. 核科学与工程, 1987, 7(Z1): 266-280.
Wang SZ, Shi XB. The past, present and future of radioimmunoimaging and radioimmunotherapy[J]. Nucl Sci Eng, 1987, 7(Z1): 266-280.

[2] 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.

[3] Mortimer JE, Bading JR, Frankel PH, et al. Use of ^{64}Cu-DOTA-Trastuzumab PET to predict response and outcome of patients receiving trastuzumab emtansine (T-DM1) for metastatic breast cancer: a pilot study[J]. J Nucl Med, 2021, in press. DOI: 10.2967/jnumed.121.262940.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Merkx R, Lobeek D, Konijnenberg M, et al. Phase Ⅰ study to assess safety, biodistribution and radiation dosimetry for ^{89}Zr-giren-

tuximab in patients with renal cell carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(10): 3277-3285. DOI:10.1007/s00259-021-05271-w.

[7] 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.

[8] Farwell MD, Gamache RF, Babazada H, et al. CD8-targeted PET imaging of tumor infiltrating T cells in patients with cancer: a phase Ⅰ first-in-human study of ^{89}Zr-Df-IAB22M2C, a radiolabeled anti-CD8 minibody[J]. J Nucl Med, 2021, in press. DOI:10.2967/jnumed.121.262485.

[9] 赵海涛,李梁华,魏伟军,等. ^{89}Zr 标记达雷妥尤单克隆抗体用于多发性骨髓瘤显像诊断的临床前评价[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 68-73. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211116-00404.

Zhao HT, Li LH, Wei WJ, et al. Preclinical evaluation of ^{89}Zr labeled Daratumumab for imaging diagnosis of multiple myeloma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 68-73. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211116-00404.

[10] 苑陆杰,李慧玲,盖永康,等.靶向表皮生长因子受体单克隆抗体预定位免疫 PET 显像的实验研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(2): 74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211124-00418.

Yuan LJ, Li HL, Gai YK, et al. Pretargeted immunoPET imaging with epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in mouse models[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(2): 74-79. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211124-00418.

[11] 邢岩,赵凌舟,刘长存,等.基于^{99}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}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.

[12] 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.

[13] Verhaar ER, Woodham AW, Ploegh HL. Nanobodies in cancer [J]. Semin Immunol, 2021, 52: 101425. DOI:10.1016/j.smim.2020.101425.

[14] 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.

[15] Wang C, Chen Y, Hou YN, et al. ImmunoPET imaging of multiple myeloma with [^{68}Ga]Ga-NOTA-Nb1053[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(9): 2749-2760. DOI:10.1007/s00259-021-05218-1.

[16] Wei W, Zhang D, Wang C, et al. Annotating CD38 expression in multiple myeloma with [^{18}F]F-Nb1053[J]. Mol Pharm, 2021, in press. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.1c00733.

[17] Wei W, Zhang Y, Zhang D, et al. Annotating BCMA expression in multiple myelomas[J]. Mol Pharm, 2021, in press. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00628.

[18] Zhao H, Wang C, Yang Y, et al. ImmunoPET imaging of human CD8^{+} T cells with novel ^{68}Ga-labeled nanobody companion diagnostic agents[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 42. DOI:10.1186/s12951-021-00785-9.

[19] Larson SM, Carrasquillo JA, Cheung NK, et al. Radioimmunotherapy of human tumours[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(6): 347-360. DOI:10.1038/nrc3925.

(收稿日期:2022-01-06)