

恶性肿瘤免疫治疗的分子影像评估： 把握机遇 扬帆起航

兰晓莉

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科、湖北省分子影像重点实验室, 武汉 430022

Email: hzslxl@163.com

基金项目: 国家自然科学基金 (82030052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250204-00028

Molecular imaging shed light on tumor immunotherapy: opportunities and challenges

Lan Xiaoli

Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology; Hubei Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China

Email: hzslxl@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82030052)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20250204-00028

恶性肿瘤严重威胁人类健康, 以免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 为代表的免疫治疗, 通过调动机体自身免疫系统功能, 起到杀伤肿瘤的作用, 改变了恶性肿瘤的治疗现状。根据《中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2024》^[1], 国家药品监督管理局批准了 17 种 ICIs, 用于非小细胞肺癌、恶性黑色素瘤、肾癌、膀胱癌等 19 种恶性肿瘤的治疗。大量临床研究和临床试验证实, 免疫治疗能够持续激活机体免疫系统, 产生长期持续的抗肿瘤效果, 可显著提高患者总生存 (overall survival, OS) 和无进展生存 (progression-free survival, PFS)^[2-3]。

免疫治疗具有独特的作用机制, 其有效性取决于多个免疫反应步骤, 包括抗原呈递给树突状细胞, 导致效应 T 细胞活化, 运输并浸润到肿瘤微环境中增殖等多个环节^[1]。由于与化疗和靶向治疗机制完全不同, 免疫治疗的广泛应用给恶性肿瘤全流程管理带来了新的挑战, 包括如何筛选和预测可能从免疫治疗获益的人群、如何早期精准评估免疫治疗的疗效、如何诊断和应对免疫相关不良事件 (immune-related adverse events, irAEs) 等^[3], 相关的临床前和临床研究方兴未艾。

免疫治疗筛选和预测疗效的生物标志物包括程序性死亡受体配体-1 (programmed death-ligand 1, PD-L1)、错配修复 (mismatch repair, MMR) 和微卫星不稳定性 (microsatellite instability, MSI)、肿瘤突

变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA) 等^[1]。PD-L1 表达是目前临床应用最广泛的免疫治疗生物标志物, 系列临床研究证实肿瘤细胞和 (或) 肿瘤相关免疫细胞的 PD-L1 表达水平与免疫治疗疗效和患者预后密切相关^[1]; 但目前 PD-L1 检测主要基于免疫组织化学染色方法, 存在一定的局限性。本期重点号中, 赵亮等^[4]研发了一种新型靶向 PD-L1 的环状多肽分子探针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)-DK224, 在 30 例非小细胞肺癌患者的原发病灶、淋巴结转移病灶和内脏转移病灶样本中, 显示 PD-L1 阳性肿瘤有良好的显像剂摄取, 且与 PD-L1 表达量有较好的相关性; 进一步通过对 212 个病灶的显像发现, 同一患者不同病灶之间显像剂摄取有高度异质性。因此, ⁶⁸Ga-NOTA-DK224 PET 显像能够更全面反映肿瘤原发灶和转移灶 PD-L1 表达和异质性情况, 避免仅依据单一病灶活组织检查 (简称活检) 结果进行临床决策, 有望为 ICIs 治疗患者提供更加精准的无创筛选策略。自程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1)/PD-L1 抑制剂应用于临床以来, 已经有多个应用放射性核素标记相应抗体、抗体片段或单域抗体、多肽等进行显像的临床前研究和临床试验^[5-6]。与现有的“金标准”免疫组织化学比较, 核素显像可以无创评估 PD-1 和 PD-L1 表达, 可能在筛选免疫治疗患者和预测疗效中有一

定的价值;但理化特性优异,且结合力高、特异性强的分子影像探针的研发与转化仍是攻关难题。

常规应用实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)评价化疗和靶向治疗疗效,然而免疫治疗的非典型反应特征给疗效评估带来巨大挑战。免疫治疗的有效性取决于宿主免疫细胞成功激活免疫循环的多个步骤,由于需要一定时间才能建立起免疫应答,免疫治疗开始起效的时间个体差异较大,部分患者表现“延迟反应”。免疫治疗中,可能出现肿瘤暂时性增大,甚至出现新的病灶,之后影像学评估肿瘤病灶缩小,治疗期间不伴有临床症状恶化,被称为“假进展”,其机制是免疫激活引起炎性细胞浸润或水肿,而非真正的肿瘤细胞增殖。另外,部分患者接受免疫治疗后,不同位置的病灶可能表现出不同的治疗响应,部分增大、部分缩小,这种现象被称为“分离反应”,其机制与肿瘤异质性相关。还有一部分患者在接受免疫治疗后非但没有获益,反而出现肿瘤快速进展、肿瘤负荷短期明显增加,被称为“超进展”。目前缺乏“超进展”的预测标志物,因此在免疫治疗后的动态评估非常重要,以便及时停止免疫治疗,减少药物暴露时间,并更换其他治疗策略^[1,7]。

2009年,基于RECIST提出了免疫治疗RECIST(immunotherapy RECIST, iRECIST)^[8],其仍是基于肿瘤大小变化评估疗效,并没有考虑免疫治疗特殊的细胞反应和动力学变化^[7]。《中国临床肿瘤学会(CSCO)免疫检查点抑制剂临床应用指南2024》明确指出,iRECIST只是一个国际上认可的评价标准共识,还不能评价真实世界中免疫治疗的疗效^[1]。¹⁸F-FDG PET显像基于肿瘤细胞有氧糖酵解的机制,可用于恶性肿瘤免疫治疗的评估。2022年,基于临床经验,欧洲核医学学会(European Association of Nuclear Medicine, EANM)/美国核医学与分子影像学会(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI)/澳大利亚和新西兰核医学学会(Australia and New Zealand Society of Nuclear Medicine, ANZSNM)联合发布实体瘤免疫治疗期间应用¹⁸F-FDG PET/CT显像的实践指南/操作规范,明确了¹⁸F-FDG PET/CT在肿瘤免疫治疗非典型反应评估和irAEs诊断中的价值^[7]。

本期重点号中,包俊杰等^[9]回顾性分析了112例接受PD-1抑制剂治疗的晚期鼻咽癌患者治疗前¹⁸F-FDG PET/CT显像,在85例临床获益和27例非临床获益患者中,治疗前多个¹⁸F-FDG PET代谢参数

与预后相关,肿瘤负荷越重,免疫治疗效果越差。该研究进一步构建了肿瘤代谢体积(metabolic tumor volume, MTV)联合是否肺转移的简单预测模型,发现MTV低且不伴肺转移的患者更能从PD-1抑制剂治疗中获益,而MTV高和(或)肺转移患者获益有限,需要联合靶向治疗或姑息放疗。该研究结果提示,¹⁸F-FDG PET的多种代谢参数可能为免疫治疗提供更多的预后信息。Huang等^[10]的纳入22项临床研究、1363例非小细胞肺癌患者的荟萃分析显示,治疗前基线¹⁸F-FDG PET/CT的MTV对免疫治疗后PFS和OS有较好的预后价值。Gui等^[11]在一项纳入35例患者、平均随访时间为18.2个月的回顾性研究中,分析治疗前和治疗后1个月¹⁸F-FDG PET显像评估嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)治疗难治/复发型弥漫性大B细胞淋巴瘤的疗效,发现CAR-T治疗后1个月¹⁸F-FDG PET显像的SUV_{max}是预测PFS和OS的独立预后因子,而治疗前SUV_{max}与CAR-T治疗细胞因子释放综合征的严重程度相关,为CAR-T的临床决策提供了有效方案。

然而,癌细胞和肿瘤浸润效应T细胞都具有高亲和力的葡萄糖转运蛋白1,可促进糖酵解^[12];免疫激活引起的炎症反应也可能导致¹⁸F-FDG摄取增高^[13],这些均给¹⁸F-FDG PET评估免疫治疗疗效带来挑战。在IMCISION临床试验中(NCT03003637),32例分期为II~IVb的头颈部鳞状细胞癌患者接受新辅助免疫治疗,并在治疗前和治疗后手术前接受¹⁸F-FDG PET/CT显像。该研究显示,基于治疗前后¹⁸F-FDG PET中MTV和病灶糖酵解总量(total lesion glycolysis, TLG)的变化(Δ MTV和 Δ TLG)可以预测免疫治疗的病理反应,但是在颈部淋巴结出现“假进展”^[14]。在一项2期开放标签随机临床试验中(NCT02919683),纳入未经治疗的口腔鳞状上皮癌患者进行术前新辅助免疫治疗,并连续进行¹⁸F-FDG PET/CT显像,结果发现治疗前和治疗后术前肿瘤原发病灶的SUV_{max}与病理反应之间没有相关性,与肿瘤CD8⁺T细胞数量之间亦没有相关性;在27例受试者中,13例在治疗后出现新的¹⁸F-FDG阳性淋巴结,但病理为阴性^[15]。这些研究显示,¹⁸F-FDG PET/CT在早期评估免疫治疗的病理反应方面可能还存在局限性,临床上亟需开发新的显像剂和评估方案。

本期重点号中,张晓等^[16]应用⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibi-

tor, FAPI)-04 PET/MR 预测胃肠道肿瘤新辅助免疫治疗病理完全缓解 (pathological complete response, pCR)。该研究纳入 35 例胃肠道恶性肿瘤患者,经新辅助免疫治疗达 pCR 14 例(40%),术前 PET 定量评估显示,当 FAPI 阳性肿瘤体积小于 1.925 cm^3 时,对 pCR 预测的准确性达到 82.86% (29/35)。精准预测 pCR 可能避免术后干预,采取更为谨慎的“等待-观察”治疗策略,对于临床实践具有重要的价值。同一团队在进展期直肠癌患者免疫联合短程放疗和化疗的综合新辅助治疗中(UNION 方案),应用 ^{68}Ga -FAPI-04 PET、 ^{18}F -FDG PET、增强 MR 与手术病理进行头对头比较,结果发现 ^{68}Ga -FAPI-04 PET 定量指标[治疗前后瘦体质量标准化 SUV 峰值 (peak of SUV normalized by lean body mass, SUL_{peak}) 变化率 ($\Delta\text{SUL}_{\text{peak}}\%$)]可预测 pCR,灵敏度为 77.78%,特异性达 100%^[17]。以上研究提示,靶向肿瘤微环境的新型显像剂 ^{68}Ga -FAPI 可避免免疫治疗后炎症反应对显像的影响,对新辅助免疫治疗及联合治疗的疗效评估具有重要价值,值得进一步开展前瞻性、多中心、扩大样本量的临床研究。

免疫治疗开启了肿瘤治疗的新时代,也开启了对免疫治疗患者筛选、疗效预测和评估、不良反应甄别的分子影像无创精准诊断的新篇章。一方面,可扩展应用 ^{18}F -FDG PET 显像的诊断效能,深入挖掘图像定量指标、动态摄取特征,结合人工智能、影像组学等方法,在开展设计完善的临床研究基础上,规范操作流程、细化数据分析,最大发挥成熟显像剂的应用价值。另一方面,积极探索影响免疫治疗的因素、挖掘免疫效应机制、重视相应靶点的探寻、积极研发新型分子探针,发挥核医学分子影像无创可视化疾病发生发展生物学变化特征的优势。

在肿瘤免疫治疗中,针对 ICIs 的分子探针,如靶向 PD-1/PD-L1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 等,可能对于免疫治疗患者的筛选、预测疗效有一定作用^[18]。针对免疫效应细胞(如 CD8^+ 、 CD4^+ 、 CD3^+ T 细胞等)或其效应功能的无创可视,可预测免疫治疗疗效、鉴别“假进展”和“超进展”。Liu 等^[19]构建了靶向效应 T 细胞分泌的颗粒酶 B 的新型分子影像探针 ^{68}Ga -NOTA-GSI,在 40 例 III~IV 期胃癌患者免疫治疗的评估中发现,原发灶肿瘤摄取预测肿瘤免疫治疗疗效的灵敏度和特异性分别达 81.0% 和 84.2%。Shen 等^[20]开展应用 ^{68}Ga -grazytracer PET 显像的 1/2 期临床试验(NCT05000372)发现, ^{68}Ga -grazytracer PET 显像对实体肿瘤和淋巴瘤免疫治疗

的短期预后和 PFS 的预测价值优于传统评估标准 [RECIST 1.1 和实体瘤疗效 PET 评价标准 (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)],并可以鉴别免疫“沙漠型”和“非沙漠型”患者,为免疫治疗评估、患者分层和治疗计划提供了创新方案。针对影响免疫疗效的肿瘤微环境,如肿瘤相关成纤维细胞、乏氧、血管生成等均可成为显像靶点,应积极探索其影响和评估免疫治疗的价值^[21-22]。

免疫治疗的临床应用重构了肿瘤治疗的传统体系,为肿瘤患者带来了革新性的治疗选择。然而,新型治疗策略在患者筛选、疗效评估和预后判断等方面呈现出显著的时空异质性,对分子影像技术提出了多维度的挑战:一方面需要突破传统解剖影像的评估局限,另一方面亟需构建能够动态解析免疫微环境生物学特征的精准评估体系。面向未来,贯穿“筛查-治疗-随访”全链条的精准管理路径,核医学分子影像正从传统的诊断工具进化为免疫微环境的“可视化导航”,有望实现从“精确诊断”到“指导治疗”的升华。抓住机遇,扬帆起航,核医学分子影像将开启肿瘤免疫精准诊疗全流程精准化管理的新纪元!

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 兰晓莉:述评撰写及修改

参 考 文 献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 免疫检查点抑制剂临床应用指南 2024 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2024: 1-245.
Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Working Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) immune checkpoint inhibitor clinical practice [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2024: 1-245.
- [2] Hazim AZ, Leventakos K, Ermani V. Evolving field of immunotherapy: pioneering new paths in small-cell lung cancer [J]. JCO Oncol Pract, 2025; OP2400862. DOI:10.1200/OP-24-00862.
- [3] Sergeeva OV, Luo L, Guiseppi-Elie A. Cancer theragnostics: closing the loop for advanced personalized cancer treatment through the platform integration of therapeutics and diagnostics [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2024, 12:1499474. DOI:10.3389/fbioe.2024.1499474.
- [4] 赵亮,戴雅青,逢一臻,等. 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 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2025, 45 (3): 133-137. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241015-00350.
Zhao L, Dai YQ, Pang YZ, et al. Novel PD-L1-targeted PET/CT molecular probe for evaluation of PD-L1 expression and tumor heterogeneity in non-small cell lung cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 45 (3): 133-137. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241015-00350.
- [5] Badenhorst M, Windhorst AD, Beaino W. Navigating the landscape of PD-1/PD-L1 imaging tracers: from challenges to opportunities [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1401515. DOI:10.3389/fmed.2024.1401515.

- [6] Verhoeff SR, van den Heuvel MM, van Herpen C, et al. Programmed cell death-1/ligand-1 PET imaging: a novel tool to optimize immunotherapy? [J]. *PET Clin*, 2020, 15 (1): 35-43. DOI:10.1016/j.cpet.2019.08.008.
- [7] Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [¹⁸F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49 (7): 2323-2341. DOI:10.1007/s00259-022-05780-2.
- [8] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors; immune-related response criteria [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (23): 7412-7420. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
- [9] 包俊杰, 刘立志, 樊卫, 等. 晚期鼻咽癌患者基线¹⁸F-FDG PET/CT 代谢参数预测免疫治疗效果及预后的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45 (3): 138-143. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240320-00109.
Bao JJ, Liu LZ, Fan W, et al. Predictive value of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters for immunotherapy response and prognosis in advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45 (3): 138-143. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240320-00109.
- [10] Huang M, Zou Y, Wang W, et al. The role of baseline ¹⁸F-FDG PET/CT for survival prognosis in NSCLC patients undergoing immunotherapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2024, 16: 17588359241293364. DOI: 10.1177/17588359241293364.
- [11] Gui J, Li M, Xu J, et al. [¹⁸F]FDG PET/CT for prognosis and toxicity prediction of diffuse large B-cell lymphoma patients with chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51 (8): 2308-2319. DOI:10.1007/s00259-024-06667-0.
- [12] Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 1. DOI:10.3389/fimmu.2015.00001.
- [13] Grizzi F, Castello A, Lopci E. Is it time to change our vision of tumor metabolism prior to immunotherapy? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45 (6): 1072-1075. DOI:10.1007/s00259-018-3988-1.
- [14] Vos JL, Zuur CL, Smit LA, et al. [¹⁸F]FDG-PET accurately identifies pathological response early upon neoadjuvant immune checkpoint blockade in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49 (6): 2010-2022. DOI:10.1007/s00259-021-05610-x.
- [15] Shah H, Wang Y, Cheng SC, et al. Use of fluoro-[¹⁸F]-deoxy-2-D-glucose positron emission tomography/computed tomography to predict immunotherapy treatment response in patients with squamous cell oral cavity cancers [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148 (3): 268-276. DOI:10.1001/jamaoto.2021.4052.
- [16] 张晓, 冯源, 覃春霞, 等. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/MR 预测新辅助免疫综合治疗后的胃肠道恶性肿瘤病理完全缓解 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45 (3): 144-148. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241021-00357.
Zhang X, Feng Y, Qin CX, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/MR for predicting pathological complete response to neoadjuvant immunotherapy in patients with gastrointestinal cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45 (3): 144-148. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20241021-00357.
- [17] Zhang X, Lin Z, Feng Y, et al. Predicting pathologic complete response in locally advanced rectal cancer with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET, [¹⁸F]FDG PET, and contrast-enhanced MRI: lesion-to-lesion comparison with pathology [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65 (10): 1548-1556. DOI:10.2967/jnumed.124.267581.
- [18] Dev ID, Puranik AD, Singh B, et al. Current and future perspectives of PDL1 PET and SPECT Imaging [J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54 (6): 966-975. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2024.09.008.
- [19] Liu Q, Xu X, Yang Z, et al. Granzyme B PET/CT imaging evaluates early response to immunotherapy in gastric cancer [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65 (11): 1695-1701. DOI:10.2967/jnumed.124.267529.
- [20] Shen X, Zhou H, Zhou X, et al. ⁶⁸Ga-grazytracer PET for noninvasive assessment of response to immunotherapy in solid tumors and lymphomas: a phase 1/2 clinical trial [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 8791. DOI:10.1038/s41467-024-53197-2.
- [21] Liu N, Yang X, Gao C, et al. Noninvasively deciphering the immunosuppressive tumor microenvironment using galectin-1 PET to inform immunotherapy responses [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65 (5): 728-734. DOI:10.2967/jnumed.123.266888.
- [22] Hughes DJ, Subesinghe M, Taylor B, et al. ¹⁸F FDG PET/CT and novel molecular imaging for directing immunotherapy in cancer [J]. *Radiology*, 2022, 304 (2): 246-264. DOI:10.1148/radiol.212481.

(收稿日期:2025-02-04)