

·综述·

免疫治疗相关的恶性肿瘤疗效评价标准纵览

蔡其君 尚靖杰 弓健 徐浩

暨南大学附属第一医院核医学科, 广州 510630

通信作者: 徐浩, Email: txh@jnu.edu.cn

【摘要】 免疫检查点抑制剂(ICIs)作为一种新型治疗药物,极大地丰富了癌症的治疗手段,但随之出现的免疫相关反应模式(如假性进展、延迟反应和超进展等)对现行的恶性肿瘤疗效评价标准提出了挑战。因此,研究者对相关的评价标准进行了一些修订,使其能够更客观准确地评价ICIs的治疗效果,以便更科学地指导临床治疗方案的制定。笔者就近年来提出的免疫治疗相关的恶性肿瘤疗效评价标准进行综述。

【关键词】 免疫疗法; 正电子发射断层显像术; 分子探针; 肿瘤疗效评价标准; 免疫检查点抑制剂; 假性进展

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201912002-00014

Overview of the immunotherapy-related response evaluation criteria in malignant tumors

Cai Qijun, Shang Jingjie, Gong Jian, Xu Hao

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China

Corresponding author: Xu Hao, Email: txh@jnu.edu.cn

【Abstract】 As a new type of therapeutic drug, immune checkpoint inhibitors (ICIs) has greatly enriched the cancer therapies. However, the subsequent emergence of immune-related response patterns, such as pseudoprogression, delayed response and hyperprogression have challenged the current response evaluation criteria in malignant tumors. Therefore, researchers have constantly revised the relevant evaluation criteria to enable them to assess the therapeutic effects more objectively and guide the formulation of clinical therapy more scientifically. This paper reviews the immunotherapy-related response evaluation criteria in malignant tumors proposed in recent years.

【Key words】 Immunotherapy; Positron-emission tomography; Molecular probes; Response evaluation criteria in tumors; Immune checkpoint inhibitors; Pseudoprogression

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201912002-00014

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)主要是通过减少肿瘤细胞对机体免疫系统的抑制作用来提高免疫细胞的活化、肿瘤抗原识别、转运、浸润和杀伤能力,进而增强体内的抗肿瘤免疫反应来发挥其抗肿瘤作用^[1-2]。不同于传统的肿瘤治疗方法(如手术、放疗和化疗等)直接杀灭肿瘤细胞而使肿瘤的体积缩小或代谢减慢,ICIs在治疗过程中会引起肿瘤浸润淋巴细胞增多,进而导致假性进展、超进展、延迟反应和肿瘤耀斑等特殊的反应模式^[3-5]。因此,现行的恶性肿瘤疗效评价标准不完全适用于评价ICIs的治疗效果。为此,研究者对免疫

治疗相关的恶性肿瘤疗效评价标准进行了修订,我们就此进行综述。

1 基于影像解剖学的免疫治疗相关疗效评价标准**1.1 免疫相关疗效评价标准 (immune-related response criteria, irRC)**

2009年, Wolchok等^[5]对使用细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4抑制剂伊匹单抗(Ipilimumab)治疗晚期黑色素瘤的多个临床试验研究进行总结,结果发现,根据WHO标准,部分表现为疾病进展的患者继续进行伊匹单抗治疗后出现客观缓解或疾病稳

定,由此可见,该标椎并不能很好地反映肿瘤对免疫治疗的特殊反应模式。为此,他们对 WHO 标准进行修订,提出了 irRC。irRC 的主要创新点在于其不再将患者出现新发病灶定义为疾病进展,而是将可测量的新发病灶($>5\text{ mm}\times 5\text{ mm}$)纳入肿瘤总负荷(total tumor burden, TTB)中,再与基线肿瘤负荷进行比较。TTB 的定义是所有靶病灶长径和与之垂直的短径的乘积之和。对于出现新发病灶的患者,当其 TTB 增加 $>25\%$ 时,方可判定为免疫相关疾病进展。即使患者被诊断为免疫相关疾病进展,若其临床表现无明显恶化,不建议立即停用 ICIs,而是在至少 4 周后再次进行扫描予以确认,方能决定是否更换治疗方案。irRC 作为首个免疫相关的疗效评价标准,重新定义了疾病进展和 TTB,是针对肿瘤免疫治疗的特殊反应模式制定相应疗效评价标准的一个新尝试,随后的相关研究结果也表明其具有一定的优越性^[6-7]。与实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)相比,irRC 的应用可使出现假性进展的患者免于过早地更改治疗方案,从而帮助其更好地从 ICIs 治疗中获益。然而,其采用的双垂直径测量方法存在可重复性差和反应模式误判可能性较高的缺陷。

1.2 免疫相关 RECIST (immune-related RECIST, irRECIST)

2013 年, Nishino 等^[8]在 irRC 的基础上,借鉴 RECIST 的单径测量法计算所有靶病灶(包括新发病灶)的最大长径之和及其变化率,并依据 RECIST 的评价要求,将最大长径之和增加 $>20\%$ 定义为疾病进展,最大长径之和减少 $>30\%$ 定义为客观缓解。2 种测量方法对比的研究结果显示,单径测量法的误差更小、操作简单且可重复性更强。单径 irRC 与随后出现的一些改良建议^[6,9-10]被统称为 irRECIST^[9]。然而,由于这些改良建议在一系列问题(如是否测量新病灶、测量病灶的数量和新病灶是否纳入 TTB 等)上并没有统一的标准,故其尚未得到业界的广泛应用。

1.3 实体瘤免疫疗效评价标准 (immune RECIST, iRECIST)

2017 年初, RECIST 工作组提出了 iRECIST^[11],旨在为肿瘤免疫治疗的临床试验提供一个共识指南以保证数据收集和分析的一致性,从而有利于不同临床试验之间数据的对比分析。

该标准提出了待证实免疫进展和已证实免疫进展的概念,其中,将患者经治疗后靶病灶最大长径之和增加 $>20\%$ 定义为待证实免疫进展。该标准将 RECIST 1.1 版^[12]中的疾病进展仅视为待证实免疫进展,并建议此类患者继续进行 ICIs 治疗,在 4-8 周后再次进行扫描评估。只有当患者的第 2 次显像结果满足以下 3 种情况之一,才能被认定为已证实免疫进展:①靶病灶和新靶病灶(≤ 5 个可测量病灶且 ≤ 2 个靶器官)的 TTB 增大,即最大长径之和增加 $>5\text{ mm}$;②非靶病灶的体积进一步增大;③新病灶的数目增加。而当患者出现 TTB 较基线缩小并满足相关标准时,其被认定为完全免疫缓解、部分免疫缓解或疾病免疫稳定。若患者均不满足上述情况,则仍被认定为待证实免疫进展,并应对其继续随访。至于认定为待证实免疫进展后,患者是否适宜继续服药,仍需综合考虑其疾病分型、临床分期和临床情况,以免低估 ICIs 的疗效,也避免真正进展的患者错过补救治疗的时间。该标准提出了一种反复循环的评价模式,能够在一定程度上捕捉到免疫治疗的特殊反应模式,从而更好地反映肿瘤免疫治疗的效果。

然而,基于影像解剖学的疗效评价标准存在固有的局限性。首先,此类标准仅根据肿瘤的解剖学结构变化进行评价,并不能反映肿瘤治疗的早期反应情况;其次,某些种类的肿瘤(如胃间质瘤^[13]和淋巴瘤^[14]等)即使在治疗有效的情况下,肿瘤体积也并没有明显改变,以至于此类疗效评价无法精准地体现 ICIs 的治疗效果。

2 基于¹⁸F-FDG PET 的实体瘤免疫治疗相关疗效评价标准

2.1 实体瘤 PET 疗效评价标准 (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)

PET 显像作为一种分子影像技术,对早期肿瘤反应的识别比形态学影像技术更为敏感,故其成为了评价肿瘤治疗效果的良好方式。1999 年,欧洲癌症研究和治疗组织 (European organization for research and treatment of cancer, EORTC)首次提出了基于¹⁸F-FDG PET 显像的肿瘤治疗评价标准,即 EORTC 标准^[15],该标准根据治疗前后 $\Sigma\text{SUV}_{\text{max}}$ 的变化将疗效类型分为 5 类并一直沿用至今。然而, EORTC 标准在实际应用中显现出许多不足^[16],如

未规定靶病灶的选取原则、未设定可供参考的本底以及总体重校正 SUV 的可重复性差等^[16]。10年后, Wahl 等^[17]提出了 PERCIST 1.0 版, 其以标准瘦体重摄取峰值 (peak standardized uptake value of lean body weight, SUL_{peak}) 和糖酵解总量为评价指标, 为实体瘤的疗效评价提出了规范化流程。以上 2 种评价标准已被用于肿瘤免疫治疗效果的评价。

Sachpekidis 等^[18]首次采用 EORTC 标准对 22 例经伊匹单抗治疗的晚期黑色素瘤患者进行了疗效评价, 分别在 ICIs 治疗早期和晚期对患者进行 ^{18}F -FDG PET 显像。与晚期评价结果相比, 在早期评价中, 13/15 (87%) 的代谢进展患者和 5/5 (100%) 的代谢稳定患者分类正确, 且 2 类患者的中位无进展生存期分别为 2.7 个月和 6.3 个月, 总生存期分别为 8.8 个月和 9.8 个月, 这表明应用 EORTC 标准进行早期疗效预测具有较高的准确率。此外, 他们还观察到 2 例假性进展患者因早期出现新病灶或靶病灶的平均 SUV 显著增加而导致其反应类型被误判。Tan 等^[19]对 104 例接受了程序性死亡受体 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂治疗的非进展性黑色素瘤患者进行了近 1 年的随访, 疗效评价结果显示, 采用 RECIST 评价可能会低估 ICIs 的疗效; 且相比于 CT, 延迟 PET 显像能更好地反映患者经 ICIs 治疗的远期预后情况。Cho 等^[20]基于影像解剖学和 PET 显像的疗效评价的比较研究结果发现, 结合形态学和代谢情况进行综合评估更为合理。在早期依据 RECIST 被评定为疾病稳定的患者中, 若其最大放射性摄取灶的 SUL_{peak} 较基线水平增加 $>15.5\%$, 则其更可能成为临床获益者。采用 SUL_{peak} 是否较基线水平增加 $>15.5\%$ 的标准来预测患者能否获益的方法的灵敏度、特异度和准确率均高于 2 类标准的单一评价, 其能更好地为临床提供治疗指引。此外, Kong 等^[21]对 27 例经长期 PD-1 抑制剂治疗的晚期黑色素瘤患者行 ^{18}F -FDG PET 显像, 结果显示, 仍有 15 例 (56%) 患者有较高的放射性摄取, 对其中 8 例患者进行组织病理学检查发现, 有 3 例患者仅为淋巴细胞浸润, 即为假性进展。虽然该研究纳入的样本较少, 但其仍提示免疫治疗后 ^{18}F -FDG 的高摄取可能是由免疫细胞浸润引起的。

上述研究结果表明, 患者接受 ICIs 治疗后, 在 ^{18}F -FDG PET 显像中出现不同程度靶病灶或非靶病

灶的非进展性代谢增高, 使得真性进展与免疫细胞浸润所致的假性进展鉴别困难。这无疑为 ^{18}F -FDG PET 显像应用于 ICIs 的疗效评价提出了挑战, 亦促使了对 PERCIST 进行改良以使其能更好地反映 ICIs 的相关反应模式。

2.2 实体瘤免疫治疗 PET 疗效评价标准 (immune PERCIST, iPERCIST)

2019 年, Goldfarb 等^[22]结合 PERCIST 1.0 版和 iRECIST 的特点, 提出了 iPERCIST。该标准借鉴 iRECIST 中待证实免疫进展和已证实免疫进展的概念, 提出了待证实代谢进展和已证实代谢进展的概念。若患者第 2 次显像 (约 4 周期治疗后) 的 SUL_{peak} 较基线水平增加 $>30\%$ 或出现新的高放射性摄取灶, 则被认定为待证实代谢进展, 需要在 4~8 周后进行第 3 次显像以明确反应类型。若患者在第 3 次显像中出现持续进展, 则被认定为已证实代谢进展。若患者经第 2 次显像评定为部分代谢缓解或代谢稳定, 但在第 3 次显像中出现进展, 则需重新设立基准并再次评价。而评定为待证实代谢进展的患者是否继续接受 ICIs 治疗, 仍需综合考虑其临床情况。研究者对经 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗 (Nivolumab) 治疗的 28 例非小细胞肺癌患者的临床资料进行回顾性分析, 结果显示, 免疫治疗应答患者的总生存期明显长于无应答患者 (19.9 个月 vs. 3.6 个月); 应答患者与无应答患者的 1 年生存率有显著差异, 分别为 94% 和 11%。与采用 iRECIST 评价相比, 39% (11/28) 的患者的反应类型不同, 其中 5 例疾病稳定的患者被重新划分为部分代谢缓解, 其生存时间 (520 d) 长于平均生存时间 (479 d)。这表明 iPERCIST 可有效鉴别出 ICIs 应答患者并预测其经 ICIs 治疗的预后情况, 从而帮助临床医师对免疫治疗的疗效进行监测。当然, 该标准仍需在更大型的临床研究中予以验证。

2.3 其他实体瘤免疫治疗相关疗效评价标准

Anwar 等^[23]在转移性黑色素瘤患者经伊匹单抗治疗的疗效评价研究中发现, 新出现的 ^{18}F -FDG 高摄取病灶数目比 SUV 变化更能有效预测伊匹单抗治疗黑色素瘤的效果, 并由此提出了 PET 免疫治疗疗效评价标准 (PET response evaluation criteria for immunotherapy, PERCIMT)。疾病进展的诊断标准包括以下 3 条, 满足其中 1 条即可: (1) 出现 ≥ 4 个新病灶, 即使功能长径 <1 cm; (2) 出现 3 个功能

长径 ≥ 1 cm的新病灶;(3)出现2个功能长径 ≥ 1.5 cm的新病灶。此3条诊断标准预测患者临床获益的灵敏度和特异度均 $>84\%$ 。

2019年, Ito等^[24]参考irRC, 提出了改良实体瘤免疫治疗PET评价标准(immunotherapy-modified PERCIST, imPERCIST)。该标准仅将SUL_{peak}总量增加 $>30\%$ 作为代谢进展的评价条件, 而将新病灶出现从诊断标准中移除。若新病灶的放射性摄取高于现有的靶病灶或原有靶病灶 <5 个, 则新病灶将纳入SUL_{peak}总量的计算中。该研究对60例转移性黑色素瘤患者在接受伊匹单抗治疗前后进行了PET显像疗效评价, 结果显示, 相比于新病灶的出现, 靶病灶SUL_{peak}总量的增加对疾病进展的诊断更为准确。虽然imPERCIST减少了代谢进展的过度诊断, 但在被判定为临床获益的11例患者中有6例(55%)患者被证实出现了新转移灶, 而非良性炎症反应灶。所以, 对于靶病灶稳定或减少但出现不确定新病灶的患者, 有必要在改变治疗手段前对其进行病灶活检。

2.4 淋巴瘤免疫治疗疗效评价标准 (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC)

2016年, 美国血液学会对Lugano疗效评价标准进行了调整, 提出了LYRIC^[25]。LYRIC提出了未确定反应(indeterminate response, IR)这一概念, 该概念的提出主要是为了适应ICIs治疗早期可能出现的延迟反应或肿瘤耀斑等特殊反应模式。IR的诊断标准有以下3条:(1)在早期12周的治疗内, TTB增加 $\geq 50\%$, 但无临床恶化;(2)治疗过程中任意时间出现新病灶或某靶病灶的长径和与之垂直的短径的乘积 $>50\%$, 但TTB增长 $<50\%$;(3)病灶对¹⁸F-FDG的摄取增加, 但病灶体积或数目的增加未达到疾病进展的诊断标准。对于上述任何一种类型的IR, 均必须在12周后再次行¹⁸F-FDG PET/CT显像以确认其反应类型, 若仍不满足进展或缓解条件, 则仍判定为IR。

Dercle等^[26]对16例复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤患者以3个月为周期进行了¹⁸F-FDG PET/CT显像, 结果显示, 治疗3个月前行¹⁸F-FDG PET/CT能较好地鉴别出获益者, 且采用LYRIC评价时, 发现7例患者出现IR, 其中5例证实为真性进展, 2例仅为暂时性进展。由此可见, IR可延缓反应类

型评价且能够鉴别出部分假性进展患者。但在该研究中IR的出现时间比标准中规定的12周更晚且均发生在治疗的第1年之后。然而, Castello等^[27]对43例霍奇金淋巴瘤患者进行的¹⁸F-FDG PET/CT显像结果显示, 采用LYRIC进行评价, 各组间差异无统计学意义。而Deauville评分能够显著鉴别应答患者(≤ 3 分)和无应答患者(≥ 4 分), 且应答患者的糖代谢水平和TTB均显著降低^[28]。

3 靶向免疫检查点的PET显像

虽然¹⁸F-FDG PET显像能够灵敏地反映出恶性肿瘤的糖代谢情况, 但¹⁸F-FDG的摄取情况与免疫检查点蛋白表达的相关性并不明确。Chen等^[29]探究¹⁸F-FDG摄取与PD-1/PD-L1配体(PD-1 ligand 1, PD-L1)表达相关性的结果显示, SUV_{max}预测PD-1和PD-L1表达水平的灵敏度和特异度均较高。此外, ¹⁸F-FDG摄取与PD-L1表达的关系可能反映了缺氧诱导因子1 α 通路的激活^[30], 但这仅是间接反映。许多研究者致力于靶向免疫检查点PET探针的研发以实时定量获取免疫检查点蛋白的表达水平等信息, 从而用于预测或评价ICIs在肿瘤治疗中的有效率和患者的临床获益率。PD-1/PD-L1靶点是PET探针研发的热点。2015年, Natarajan等^[31]研发出了首个靶向鼠PD-1的PET探针, 即⁶⁴Cu标记抗小鼠PD-1的免疫球蛋白G探针(⁶⁴Cu-DOTA-mPD-1 IgG tracer), 其可有效区分小鼠体内PD-1表达阳性和阴性的肿瘤, 且具有较好的靶向性。随后, 研究者相继研发出了多个抗体类PET探针, 它们源于已上市^[32-34]和进入临床试验^[35-37]的PD-1/PD-L1检查点抑制剂。虽然抗体类放射性探针能够高特异性地标记靶蛋白, 但其清除时间长且多采用半衰期较长的放射性同位素⁸⁹Zr(半衰期为78.4 h)进行标记, 导致图像质量较低。相对而言, 多肽类PET探针分子量小, 可较快地被代谢清除, 且采用半衰期较短的放射性同位素(如¹⁸F和⁶⁸Ga)进行标记, 具有较高的显像信噪比, 故其可更灵敏、动态地检测肿瘤微环境的变化^[38]。因此, 寻找稳定高效的新型多肽类放射性探针已成为研究趋势。

部分放射性探针已完成临床转化。2018年, Bensch等^[34]采用⁸⁹Zr对阿特珠单抗(Atezolizumab)进行标记得到了相应的PET探针, 并对22例肿瘤患者进行了治疗前PET/CT显像研究(涵盖的肿瘤

类型有膀胱癌、非小细胞肺癌和三阴乳腺癌), 结果表明, 其在患者炎症和肿瘤部位的显像灵敏度较高, 能够可视化 ICIs 的体内分布, 且可有效预测阿特珠单抗的临床疗效。同年, Niemeijer 等^[39]对 12 例非小细胞肺癌患者分别使用 PD-L1 抑制剂¹⁸F-BMS-986192^[40]和 PD-1 抑制剂⁸⁹Zr-Nivolumab^[32]进行了 PET/CT 显像, 两者的放射性摄取均与免疫组织化学结果中 PD-1 或 PD-L1 的表达水平呈正相关。然而, 他们也观察到部分患者肿瘤组织的免疫组织化学结果中显示 PD-L1 低表达, 但在¹⁸F-BMS-98619 显像中却有较高的放射性摄取, 这体现了肿瘤组织中 PD-L1 表达的异质性^[41], 少量的肿瘤组织无法准确反映肿瘤整体的 PD-L1 表达状态, 而这正是免疫 PET 显像的优势所在, 其可动态、全面且定量地反映 PD-1/PD-L1 的表达水平, 从而更好地挑选出适合 ICIs 治疗的人群, 让更多的患者从中获益, 同时, 其也能够早期筛选出 ICIs 治疗无效的患者, 从而减少医疗资源的浪费, 让此类患者及早选择其他合适的治疗方法, 延长其生存时间并提高生存质量^[42]。

4 小结与展望

综上, 合适的免疫治疗相关肿瘤疗效评价对于指导临床用药至关重要。学界对解剖学或功能学相关的疗效评价标准均作出了针对性的修订, 不再将单次肿瘤体积或功能代谢的增长作为疾病进展评价的条件似乎已成为共识, 2 次甚至多次评价方可明确判断患者的反应模式。但各种评价标准采用的参数有所不同, 挑选适宜的评价参数仍需大量的临床研究数据加以印证。总体来说, PET 显像在早期发现和判断肿块功能性质等方面具有不可或缺的作用。¹⁸F-FDG PET 显像虽然能较好地反映肿瘤的糖代谢情况, 但糖代谢与 PD-1/PD-L1 表达之间的关系并不明确, 故研发靶向性良好的免疫检查点 PET 探针将成为未来的趋势。免疫检查点靶向 PET 探针可动态且全面地反映肿瘤内免疫检查点的表达情况, 进而实现肿瘤的免疫靶向诊断。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 蔡其君负责综述的撰写与修订; 尚靖杰、弓健负责综述的审阅; 徐浩负责命题的提出、综述的审阅。

参 考 文 献

- [1] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313–326. DOI: [10.1016/j.cell.2018.09.035](https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.035).
- [2] Hughes PE, Caenepeel S, Wu LC. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(7): 462–476. DOI: [10.1016/j.it.2016.04.010](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.04.010).
- [3] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31): 3541–3543. DOI: [10.1200/JCO.2015.61.6870](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.6870).
- [4] Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(8): 1920–1928. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-16-1741](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741).
- [5] 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](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1624).
- [6] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13): 1510–1517. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.0391](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0391).
- [7] Kim HK, Heo MH, Lee HS, et al. Comparison of RECIST to immune-related response criteria in patients with non-small cell lung cancer treated with immune-checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(3): 591–598. DOI: [10.1007/s00280-017-3396-4](https://doi.org/10.1007/s00280-017-3396-4).
- [8] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(14): 3936–3943. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0895](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0895).
- [9] Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation and modification of the immune related response criteria (IRRC): irRECIST[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(15 Suppl): e22121. DOI: [10.1200/JCO.2014.32.15_suppl.e22121](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.32.15_suppl.e22121).
- [10] Jhawar SR, Silk AW, Goyal S. Pseudoprogression of a spinal metastasis after stereotactic ablative body radiation therapy and immune checkpoint therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(2): 109–112. DOI: [10.1016/j.prro.2016.11.006](https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.11.006).
- [11] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. irRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143–e152. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30074-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30074-8).
- [12] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response

- evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [13] Benjamin RS, Choi H, Macapinlac HA, et al. We should desist using RECIST, at least in GIST[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13): 1760–1764. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3411.
- [14] Jochelson M, Mauch P, Balikian J, et al. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*, 1985, 3(5): 637–640. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.5.637.
- [15] Young H, Baum R, Cremerius U, et al. Measurement of clinical and subclinical tumour response using ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European organization for research and treatment of cancer (EORTC) PET study group[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(13): 1773–1782. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00229-4.
- [16] Shang JJ, Ling XY, Zhang LY, et al. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(11): 1945–1953. DOI: 10.1007/s00259-016-3420-7.
- [17] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1): S122–150. DOI: 10.2967/jnumed.108.057307.
- [18] Sachpekidis C, Larrivere L, Pan L, et al. Predictive value of early ¹⁸F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(3): 386–396. DOI: 10.1007/s00259-014-2944-y.
- [19] Tan AC, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(10): 2115–2120. DOI: 10.1093/annonc/mdy330.
- [20] Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(9): 1421–1428. DOI: 10.2967/jnumed.116.188839.
- [21] Kong BY, Menzies AM, Saunders CA, et al. Residual FDG-PET metabolic activity in metastatic melanoma patients with prolonged response to anti-PD-1 therapy[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(5): 572–577. DOI: 10.1111/pcmr.12503.
- [22] Goldfarb L, Duchemann B, Chouahnia K, et al. Monitoring anti-PD-1-based immunotherapy in non-small cell lung cancer with FDG PET: introduction of iPERCIST[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 8[2019-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890907>. DOI: 10.1186/s13550-019-0473-1.
- [23] Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, et al. Absolute number of new lesions on ¹⁸F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(3): 376–383. DOI: 10.1007/s00259-017-3870-6.
- [24] Ito K, Teng R, Schöder H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 335–341. DOI: 10.2967/jnumed.118.213652.
- [25] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy[J]. *Blood*, 2016, 128(21): 2489–2496. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528.
- [26] Derclé L, Seban RD, Lazarovici J, et al. ¹⁸F-FDG PET and CT scans detect new imaging patterns of response and progression in patients with Hodgkin lymphoma treated by anti-programmed death 1 immune checkpoint inhibitor[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(1): 15–24. DOI: 10.2967/jnumed.117.193011.
- [27] Castello A, Grizzi F, Qehajaj D, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for response assessment in Hodgkin lymphoma undergoing immunotherapy with checkpoint inhibitors[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(2): 367–375. DOI: 10.1080/10428194.2018.1488254.
- [28] Meignan M, Gallamini A, Meignan M, et al. Report on the first international workshop on interim-PET-scan in lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(8): 1257–1260. DOI: 10.1080/10428190903040048.
- [29] Chen RH, Zhou X, Liu JJ, et al. Relationship between the expression of PD-1/PD-L1 and ¹⁸F-FDG uptake in bladder cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(4): 848–854. DOI: 10.1007/s00259-018-4208-8.
- [30] Noman MZ, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781–790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
- [31] Natarajan A, Mayer AT, Xu LY, et al. Novel radiotracer for immunoPET imaging of PD-1 checkpoint expression on tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Bioconjug Chem*, 2015, 26(10): 2062–2069. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00318.
- [32] Cole EL, Kim J, Donnelly DJ, et al. Radiosynthesis and preclinical PET evaluation of ⁸⁹Zr-nivolumab (BMS-936558) in healthy non-human primates[J]. *Bioorg Med Chem*, 2017, 25(20): 5407–5414. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.07.066.
- [33] Natarajan A, Patel CB, Habte F, et al. Dosimetry prediction for clinical translation of ⁶⁴Cu-pembrolizumab immunoPET targeting human PD-1 expression[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 633[2019-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5766550>. DOI: 10.1038/s41598-017-19123-x.
- [34] 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[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1852–1858. DOI: 10.1038/s41591-018-0255-8.
- [35] Maute RL, Gordon SR, Mayer AT, et al. Engineering high-

- affinity PD-1 variants for optimized immunotherapy and immuno-PET imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(47): E6506–E6514. DOI: 10.1073/pnas.1519623112.
- [36] Moroz A, Lee CY, Wang YH, et al. A preclinical assessment of ⁸⁹Zr-atezolizumab identifies a requirement for carrier added formulations not observed with ⁸⁹Zr-C4[J]. *Bioconjug Chem*, 2018, 29(10): 3476–3482. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00632.
- [37] Natarajan A, Patel CB, Ramakrishnan S, et al. A novel engineered small protein for positron emission tomography imaging of human programmed death ligand-1: validation in mouse models and human cancer tissues[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(6): 1774–1785. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1871.
- [38] Xing Y, Chand G, Liu CC, et al. Early phase I study of a 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.
- [39] 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/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4664[2019-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6220188>. DOI: 10.1038/s41467-018-07131-y.
- [40] Donnelly DJ, Smith RA, Morin P, et al. Synthesis and biologic evaluation of a novel ¹⁸F-labeled adnectin as a PET radioligand for imaging PD-L1 expression[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 529–535. DOI: 10.2967/jnumed.117.199596.
- [41] Gniadek TJ, Li QK, Tully E, et al. Heterogeneous expression of PD-L1 in pulmonary squamous cell carcinoma and adenocarcinoma: implications for assessment by small biopsy[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(4): 530–538. DOI: 10.1038/modpathol.2016.213.
- [42] 邢岩, 赵晋华. 靶向免疫检查点 PD-1/PD-L1 的肿瘤分子影像学研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(4): 356–360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.010.
- Xing Y, Zhao JH. Advances of molecular imaging of immune checkpoint targeting PD-1/PD-L1 in tumors[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(4): 356–360. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.010.

(收稿日期: 2019-12-02)

读者·作者·编者

关于论文中图的基本要求 (续)

(上接第98页)

5. 点图的横轴代表自变量, 纵轴代表因变量。纵轴和横轴尺度的起点不一定从“0”开始, 可根据资料情况来定。点图的点一般用大小相等的实心圆表示, 应注意核对图内画出的点数与图题中注明的总例(次数)相一致。

6. 图中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文中的使用一致。为保持图的自明性, 图中使用的缩略语应有注释。

7. 图中注释用的角码符号一律采用单个右上角码的形式, 按英文字母小写形式顺序选用: a、b、c、d……在图注中依先纵后横的顺序依次标出。图注栏要有“注:”字样, 上述符号仍为角码形式。

8. 照片图要求主要显示的部分轮廓清晰, 层次分明, 反差适中, 无杂乱的背景。人体照片只需显示必要部位, 但应能看出是人体的哪一部分。颜面或全身照片, 若不需显示眼部或阴部, 应加以遮盖。使用特定染色方法的显微照片应标明染色方法和放大倍数。显微照片中使用的符号、箭头或字母应该与背景有很好的对比度。涉及尺寸的照片应附有表示目的物尺寸大小的标度。

9. 图一般随正文, 先见文字后见图; 也可拼版制图后集中排列于正文的适当位置。拼版图应在图内排印表示图序的角码, 在图的下方依序排印图序、图标题。需要印在插页上的插图, 应在正文引用处标明图所在插页页码, 并在插页中图的上方标明文章的题名和所在页码。

10. 确保每张图都在正文中标明。

本刊编辑部