

·综述·

肿瘤免疫治疗的分子影像监测

郑雨婷 兰晓莉 张永学

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

通信作者: 张永学, zhyx1229@163.com

【摘要】 使用检查点抑制剂的生物免疫疗法已发展成为一种有前途的癌症治疗方法, 但免疫抑制剂治疗并非对所有患者都有效, 而且还普遍存在严重的免疫相关不良反应。分子影像可以从分子和细胞水平识别肿瘤微环境中免疫检查点(IC)的表达, 不仅有助于筛选出适合免疫疗法的患者, 还可以监测肿瘤的治疗反应。笔者综述了分子影像在靶向肿瘤 IC 治疗监测方面的现状和最新进展。

【关键词】 肿瘤; 分子影像; 免疫治疗; 免疫检查点

基金项目: 国家自然科学基金(81771863)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005003-00036](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005003-00036)

Molecular image monitoring of tumor immunotherapy

Zheng Yuting, Lan Xiaoli, Zhang Yongxue

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

Corresponding author: Zhang Yongxue, Email: zhyx1229@163.com

【Abstract】 Biological immunotherapy using checkpoint inhibitors has evolved into a promising therapy for cancer patients. Unfortunately, not all patients respond to the therapy while severe immune-related adverse effects are prevalent. Molecular imaging can detect the expression of immune checkpoint (IC) at the molecular and cellular level in tumor microenvironment. It can help in selecting patients who are suitable for immunotherapy, and also monitor the tumor response. This paper reviews the current status and latest progress of molecular imaging of IC targets.

【Key words】 Neoplasms; Molecular imaging; Immunotherapy; Immune checkpoint

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81771863)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202005003-00036](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202005003-00036)

生物治疗是继手术、化疗和放疗后癌症治疗的第4种主要方式。在过去60年中, 生物治疗在分子生物学、免疫学和病毒学方面都有了新的进展, 多种新的癌症治疗方法亦被建立, 如通过小分子抑制剂和(或)单克隆抗体进行的靶向治疗。近年来, 还出现了抗肿瘤疫苗和溶瘤病毒2种生物治疗技术。除此之外, 2种新型的免疫疗法对肿瘤学也产生了显著的影响, 即免疫检查点(immune checkpoint, IC)抑制剂和嵌合抗原受体修饰的T细胞(chimeric

antigen receptor T cell, CAR-T)治疗, 临床研究结果表明, 两者能够在多种癌症中产生持久的治疗效果^[1]。本文简要介绍分子影像在肿瘤免疫治疗监测中的作用及意义。

肿瘤免疫治疗的分子影像监测方法包括非特异性显像和特异性显像2类, 其中, 非特异性显像以临床上常用的¹⁸F-FDG PET/CT显像为代表, 此外, 还有正电子核素标记的蛋氨酸、胆碱和胸腺嘧啶核苷等作为显像剂的PET/CT显像也用于治疗反应的

监测；特异性显像主要是靶向 IC 的显像，大多处于临床前研究阶段。

1 ^{18}F -FDG PET/CT 显像

1.1 IC 抑制剂的疗效评价标准

^{18}F -FDG PET/CT 显像应用 ^{18}F -FDG 显示肿瘤和炎症部位细胞代谢的活跃程度，是肿瘤学中最常用的显像类型。目前，欧洲癌症治疗研究组织 (EORTC) 标准^[2]、PET 实体瘤疗效评价标准 (PET response criteria in solid tumors, PERCIST)^[3]、PET 免疫治疗疗效评价标准 (PERCIMT)^[4]、实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 版^[5] 和 PERCIST 联合应用与 PET 实体瘤免疫治疗疗效评价标准 (iPERCIST)^[6] 等多个国际标准被用于 ^{18}F -FDG PET/CT 的治疗反应评估，但用这些标准来预测 IC 抑制剂的治疗反应还需要更多的研究数据对其进行验证、改进和完善。

2017 年，有研究使用 RECIST 1.1 版、免疫相关疗效标准 irRC^[7]、PERCIST 和欧洲癌症研究和治疗组织标准在治疗后 21~28 d 的第 2 次显像后对黑色素瘤患者进行反应评估，结果显示，以上标准在治疗 ≥ 4 个月时预测最佳总体反应的准确率分别为 75%、70%、70%、65%。研究人员结合在治疗后 21~28 d 的第 2 次显像中获得的解剖学和功能影像数据，制定预测 IC 抑制剂最终反应的标准，其灵敏度为 100%、特异度为 93%、准确率为 95%，但该标准需要在较大的队列研究中进行验证^[8]。

2019 年，Goldfarb 等^[6] 为获得评估免疫治疗反应的可靠工具，引入了改良的 PERCIST 和实体瘤免疫疗效评价标准 (iRECIST)^[9] 中的实体瘤免疫治疗 PET 疗效标准分类的概念，根据 PERCIST 定义了完全代谢反应、部分代谢反应和疾病代谢稳定。此后，又根据实体瘤免疫反应评价标准定义了 2 个新的类别取代疾病代谢进展：未确认的疾病代谢进展 (unconfirmed progressive metabolic disease, UPMD) 和已确认的疾病代谢进展。他们对 28 例使用 Nivolumab (纳武单抗) [抗程序性细胞死亡受体 1 (programmed cell death 1 receptor, PD-1)] 进行治疗的非小细胞肺癌 (non small cell lung cancer, NSCLC) 患者的临床资料进行回顾性分析，所有患者在治疗前均行 PET 扫描 (开始治疗前显像)，2 个月 (4 个周期治疗) 后行再次扫描 (治疗后 21~28 d 显像)，

4 周后进行第 3 次扫描 (治疗后 4 个月显像)，以确认疾病进展情况，采用 Kaplan-Meier 法估计生存率。通过 Scan-2 的结果发现部分代谢反应患者 9 例、疾病代谢稳定 4 例、完全代谢反应 2 例、UPMD 13 例。13 例 UPMD 患者中有 4 例在第 3 次扫描时被归为有反应者 (部分代谢反应 1 例、疾病代谢稳定 3 例)，其余 9 例 UPMD 患者因临床症状恶化被归为无反应者，并停止治疗。有反应者的总生存期长于无反应者 (19.9 个月 vs. 3.6 个月，对数秩检验， $P=0.0003$)。有反应者 1 年生存率为 94%，无反应者为 11%。与实体瘤免疫治疗 PET 反应标准比较，其对 39% (11/28) 的患者进行了重新分类，并提供了其他相关的预后信息。实体瘤免疫治疗 PET 反应标准中的双时间点评估可能是评估抗 PD-1 免疫疗法的有效工具，它能够识别出从治疗中受益最大的患者，其预后价值应在大型前瞻性多中心研究中得到证实。

1.2 预测程序性细胞死亡受体配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 的表达状态

Jreige 等^[10] 发现， ^{18}F -FDG PET/CT 显像可以预测 PD-L1 在肿瘤中的表达，通过从 ^{18}F -FDG PET/CT 图像中获得的 SUV_{max} 、平均 SUV (SUV_{mean})、代谢肿瘤体积 (MTV) 和总病变糖酵解 (TLG) 计算代谢体积和形态体积比例 (metabolic-to-morphological volume ratio, MMVR) 及其与每个病灶中 PD-L1 表达的关系。结果发现，MMVR 高的肿瘤的 PD-L1 表达水平显著降低，而 MMVR 低的肿瘤 PD-L1 表达水平升高，MMVR 与肿瘤坏死和 PD-L1 表达水平均呈负相关。同时，PD-L1 作为生物标志物，可以预测 NSCLC 患者对 PD-1 阻断的反应。MMVR 与 PD-1 阻断反应呈负相关，故可通过计算 MMVR 预测肿瘤中 PD-L1 的表达，并观察阻断 PD-1 对治疗 NSCLC 的疗效。另有研究结果显示， ^{18}F -FDG PET/CT 有助于预测膀胱癌中 PD-1 和 (或) PD-L1 的状态并确定最佳的治疗策略^[11]。

目前，监测免疫治疗药物的治疗反应多使用常规的分子影像探针来完成，包括在抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (cytotoxic T lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) 治疗期间反映肿瘤细胞增殖的 ^{18}F -氟胸腺嘧啶脱氧核苷 (FLT) 显像和抗 PD-1 治疗后的 ^{18}F -FDG PET/CT 显像。虽然这些显像剂得到了广泛应用，但炎症、感染和部分恶性肿

瘤细胞对¹⁸F-FDG的摄取较低,因此,其应用可能受到限制。同时,接受免疫治疗患者淋巴细胞的浸润和免疫反应的重新激活会导致一些局部炎症,而这些显像剂很难区分治疗后的炎症反应和疾病进展^[12],因此,寻找特异性分子探针成为研究的热点。

2 靶向 IC 的分子影像探针

近年来,关于靶向 IC 的分子成像探针的研究较多,但大部分处于临床前阶段,主要的探针见表 1。

2.1 PD-1

Natarajan 等^[13]开发了⁶⁴Cu-Pembrolizumab(派姆单抗)分子影像探针,2018年,使用该探针对小鼠模型的人源 PD-1 进行显像,验证其对受体的靶向性,并进行人体剂量预测。PET 显像可无创地示踪和量化人源 PD-1 在肿瘤微环境中的表达,有助于筛选对抗 PD-1 免疫治疗有反应的癌症患者。2018年, Niemeijer 等^[14]在晚期 NSCLC 患者接受 Nivolumab 治疗前,采用¹⁸F-BMS-986192(PD-L1 抗体)和⁸⁹Zr-Nivolumab(PD-1 抗体)行全身 PET/CT 显像,以上 2 种显像剂都显示出良好的肿瘤与本底对比度,且证明其注射是安全的,没有发生等级 ≥ 3 的显像剂相关不良事件。该研究结果显示,

探针摄取显像剂的程度与免疫组化结果相关,标准化摄取峰值(SUV_{peak})在患者之间和患者体内不同肿瘤病灶间存在异质性,且肿瘤的显像剂摄取与 Nivolumab 治疗反应相关,¹⁸F-BMS-986192 在 Nivolumab 治疗 3 个月后有反应的患者肿瘤病灶活检中的摄取率高于无反应的患者,这说明¹⁸F-BMS-986192 和⁸⁹Zr-Nivolumab PET/CT 显像可无创定量地评估 PD-1 和 PD-L1 的表达。

2.2 PD-L1

近年来,随着 IC 治疗的兴起,关于 PD-L1 分子显像的研究也越来越多,主要包括 PET 和 SPECT 显像以及光学分子成像。

第一个 PD-L1 显像剂由 Heskamp 等^[15]开发,他们用¹¹¹In 标记单克隆抗体 PD-L1.3.1,在不同 PD-L1 表达水平的异种移植瘤模型上行 SPECT/CT 显像,结果发现其在 PD-L1 阳性肿瘤中特异性摄取,这证明无创性活体显像有反映 PD-L1 在肿瘤中表达的可行性。2018年, Bensch 等^[16]首次用⁸⁹Zr-Atezolizumab(阿特珠单抗)对患者行 PD-L1 显像,评估其分布并预测 PD-L1 反应,结果表明,其在淋巴组织、炎症部位以及肿瘤中均有较高摄取,不同患者及不同肿瘤间存在异质性,与基于免

表 1 用于免疫检查点显像的分子探针

Table 1 Molecular probes for imaging of immune checkpoint

| 免疫检查点 | 年份 | 分子探针 | 实验对象 | 显像方式 |
|------------|------|--------------------------------------|-------------|--------|
| PD-1 | 2015 | ⁶⁴ Cu-Pembrolizumab | 小鼠模型 | PET |
| | 2018 | ⁸⁹ Zr-Nivolumab | NSCLC 患者 | PET |
| PD-L1 | 2015 | ¹¹¹ In-PD-L1.3.1 | 小鼠模型 | SPECT |
| | 2018 | ⁸⁹ Zr-Atezolizumab | 肿瘤患者 | PET |
| | 2018 | ¹⁸ F-BMS-986192 | NSCLC 患者 | PET |
| | 2019 | ⁹⁹ Tc ^m -NM-01 | NSCLC 患者 | SPECT |
| | 2019 | ⁶⁴ Cu-WL12 | 小鼠模型 | PET |
| | 2016 | NIR-PD-L1-mAb | 乳腺癌小鼠模型 | 光学分子成像 |
| | 2019 | ErNPs | 结肠癌小鼠模型 | 光学分子成像 |
| 2018 | 纳米探针 | 乳腺癌小鼠模型 | 光学分子成像和 MRI | |
| CTLA-4 | 2018 | ⁶⁴ Cu-DOTA-Ipilimumab | NSCLC 小鼠模型 | PET |
| LAG-3 | 2019 | 纳米抗体 | 小鼠模型 | SPECT |
| OX40 | 2018 | ⁶⁴ Cu-DOTA-AbOX40 | 小鼠模型 | PET |
| Granzyme B | 2017 | ⁶⁸ Ga-NOTA-GZP | 小鼠模型 | PET |

注: PD-1 为程序性细胞死亡受体 1; PD-L1 为程序性细胞死亡受体配体 1; CTLA-4 为细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4; LAG-3 为淋巴细胞活化因子 3; OX40 为共刺激分子, 又称 CD134; BMS 为一种程序性细胞死亡配体; NM-01 为一种单域抗体; WL12 为一种抗 PD-L1 的抗体; NIR 为近红外; ErNPs 为铒基稀土纳米粒子; DOTA 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸; NOTA 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸; GZP: 高特异性肽 PET 颗粒酶 B 显像剂; NSCLC 为非小细胞肺癌; PET 为正电子发射断层显像术; SPECT 为单光子发射计算机断层显像术; MRI 为磁共振显像

疫组化结果或 RNA 序列的预测生物标志物相比, 患者的临床反应与 PET 预测的信息具有更好的相关性, 这表明 PET 分子显像在评估 PD-L1 表达水平和预测临床反应方面具有良好的应用前景。

2019年, Xing 等^[17]应用^{99m}Tc 标记的单域抗体^{99m}Tc-NM-01 行 SPECT 显像, 评估 NSCLC 患者的 PD-L1 表达。单域抗体是从骆驼类抗体中提取的最小的天然抗原结合片段, 在临床前和临床研究中都显示出巨大的分子显像潜力。该研究过程中没有发生因放射性药物引起的不良事件, 辐射剂量为 $(8.84 \times 10^{-3} \pm 9.33 \times 10^{-4})$ mSv/MBq [每例患者 (3.59 ± 0.74) mSv], 与临床上使用的其他 SPECT 药物相似, 这证明其具有用于显像的可能性。其快速的肾脏排泄可降低非特异性的血池和器官的本底放射活性, 并可在相对较短的时间内进行显像。注射后 2 h 的影像质量比注射后 1 h 更优, 肺和血池本底放射活性降低, NSCLC 原发灶和转移瘤的 SPECT 显像更清晰; 2 h 肿瘤与血池本底比值(T:BP)与 PD-L1 的免疫组化结果相关($r=0.68$, $P=0.014$)。PD-L1 表达 $\leq 1\%$ 的患者其 2 h 肿瘤与血池本底比值较 1 h 显著降低(平均值为 1.89 vs. 2.49, $P=0.048$)。在抗 PD-L1 免疫治疗期间监测 PD-L1 表达水平的变化方面, ^{99m}Tc-NM-01 SPECT/CT 具有潜在的应用价值。

另有一项研究在异种移植瘤模型中使用⁶⁴Cu-WL12 PET 显像, 结果显示, PD-L1 高亲和力结合肽 WL12 与单克隆抗体在 PD-L1 上有共同的作用位点。⁶⁴Cu-WL12 可用于评估抗体剂量和时间对肿瘤治疗后 PD-L1 未占有部分的影响, 并通过数学建模将该数据用于预测达到治疗有效占有率(>90%)所需的抗体剂量。该研究结果表明, 对小鼠模型行阿特珠单抗(Atezolizumab)治疗后, 肿瘤对⁶⁴Cu-WL12 的摄取减少。注射⁶⁴Cu-WL12 120 min 后, 肿瘤与正常组织呈现高对比, WL12 与 PD-L1 的结合亲和力比抗体低, 其显像剂的剂量甚微, 不会干扰抗 PD-L1 抗体的治疗效果^[18]。

光学分子成像是近年来发展起来的一种分子成像技术, 其利用特定的分子标记(如荧光素酶和荧光蛋白)对体内分子和细胞的活性进行定性或定量的观察和研究^[19]。近红外荧光染料(如 IRDye800CW)的非特异性吸收和自身荧光较低, 有利于活体动物的成像。采用近红外(波长 1500~1700 nm)荧光染

料偶联的 PD-L1 单克隆抗体(NIR-PD-L1-mAb)为探针, 可检测不同乳腺癌细胞中 PD-L1 的表达。Chatterjee 等^[20]利用荧光染料偶联的 PD-L1 单抗探针特异性地检测三阴乳腺癌中 PD-L1 的阳性表达, 发现其在肿瘤中存在特异和持续的高摄取, 表明荧光染料偶联的 PD-L1 单克隆抗体可非侵入性检测三阴乳腺癌中 PD-L1 的表达。

有研究结果显示, 超亮近红外 II b 探针与立方相(α 相)铈基稀土纳米粒子(ErNPs)具有生物相容性, 在波长 1600 nm 处显示出明亮的下转换发光, 可用于小鼠肿瘤免疫治疗的动态成像。在结肠癌小鼠模型中, 将铈基稀土纳米粒子与抗 PD-L1 抗体结合行 PD-L1 分子成像, 在 CT-26 结肠肿瘤中观察到肿瘤与正常组织的 PD-L1 信号比值较高者对抗 PD-L1 治疗有较好的反应, 而在对治疗无反应的小鼠中, 其 PD-L1 信号比值较低。同时, 由于铈基稀土纳米粒子的发光寿命长(约 4.6 ms), 在同一窗口(波长 1600 nm)发射的硫化铅量子点(PbS-QDs)(靶向 CD8⁺T 细胞)能够同时成像, 即可以同时观察肿瘤和脾脏中 CD⁺8 信号的改变^[21]。这种在体内对肿瘤细胞和免疫细胞无创性的生物分布评估可作为基于有创体外活检诊断方法的重要补充, 从而为免疫治疗反应提供更准确的预测信息。

Du 等^[22]对小鼠乳腺肿瘤中 PD-L1 的表达进行了双模 MRI 和荧光成像, 他们开发了一种新型的纳米探针, 将纳米颗粒与抗 PD-L1 抗体结合, 以实现特异性靶向, 并进行双重标记以实现近红外荧光和 MRI 成像。荧光成像结果显示, 4T1 肿瘤中 PD-L1 靶向纳米颗粒的荧光强度持续高于非靶向对照组。肿瘤显示出比本底高约 2 倍的 PD-L1 靶向荧光强度。同样, 与对照组相比, MRI 结果显示, 4T1 肿瘤的信号强度明显更高, 持续性更强。近红外荧光和 MRI 双模态成像可以提供高灵敏度、高空间分辨率和扩展有效成像窗口的解剖学参考图像。

2.3 靶向 CTLA-4 及其配体 CD80 和 (或) CD86 的显像

目前, 对免疫治疗靶点 CTLA-4 的分子影像研究较少。Ehlerding 等^[12]使用⁶⁴Cu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸伊普利单抗(⁶⁴Cu-DOTA-Ipilimumab) PET 显像评估 CTLA-4 在荷瘤小鼠体内的生物分布, 发现其在表达 CTLA-4 的肺癌异种移植瘤中呈持续高摄取。利用 CTLA-4 途径进行传

统的 IC 治疗并不依赖于肿瘤细胞中 CTLA-4 的表达, 且该研究探索的肿瘤细胞直接显像也不是对 IC 治疗的直接分析, 但 CTLA-4 显像剂有可能成为临床前开发新抗体和小分子药物的重要研究工具, 通过 CTLA-4 PET 显像可增加对 IC 阻断机制的了解, 并绘制 CTLA-4 在治疗环境中的生物分布图。肿瘤中 CD80 或 CD86 的表达在一定条件下可作为免疫刺激性或抑制性的指标并预测 CTLA-4 靶向治疗的反应。在 CD80 和(或)CD86 阴性肿瘤细胞中, 这些靶点的显像可用于非侵入性地监测抗原呈递细胞的浸润^[23]。

2.4 其他

目前, 对抗淋巴细胞活化因子 3 (lymphocyte activation gene-3, LAG-3) 抗体的研究较为广泛, 其在活化的 T 细胞表面表达, 与主要组织相容性复合体 II (MHC-II) 结合, 阻止 T 细胞受体与主要组织相容性复合体 II 的结合, 被认为是 T 细胞衰竭的标志^[24]。纳米抗体 (Nbs) 可以靶向小鼠 LAG-3, 作为 SPECT 显像探针行全身成像。靶向人 LAG-3 纳米抗体的研发使癌症患者的 LAG-3 显像成为可能, 可用于患者分层和预测 LAG-3 靶向癌症治疗的疗效。共刺激受体 [OX40 (也称 CD134)] 与其配体 (OX40L) 的结合可促进 T 细胞的活化。Alam 等^[25] 的研究结果表明, ⁶⁴Cu-DOTA-AbOX40 [⁶⁴Cu 标记共刺激分子 (OX40) 抗体] PET 可以对 OX40 进行无创纵向显像, 通过 OX40 介导的肿瘤浸润淋巴细胞显像可预测肝癌患者早期接种疫苗后的肿瘤反应。他们在小鼠模型中发现, OX40 显像能根据治疗后第 2 天肿瘤显像剂的摄取情况预测治疗后第 9 天的肿瘤反应, 其准确率高于解剖学和血液学指标。此外, 颗粒酶 B 是由细胞毒性 T 细胞释放的丝氨酸蛋白酶, 是显示免疫治疗早期反应的生物标志物。有研究通过新型探针 ⁶⁸Ga-NOTA-GZP (⁶⁸Ga 标记靶向颗粒酶 B 的特异性肽) PET 显像检测颗粒酶 B, 与单纯接受 IC 疗法和未经治疗的小鼠相比, 抗 CTLA-4 和抗 PD-1 联合治疗时, 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-颗粒酶 B 的放射性分布信号强度较高, 可以灵敏地区分无反应者和有反应者^[26]。颗粒酶 B 显像可以预测肿瘤对 IC 抑制剂的反应, 高摄取的肿瘤对治疗有反应, 其灵敏度和阴性预测值分别为 93% 和 94%, 但其临床研究尚未完成^[27]。

3 小结与展望

分子影像有助于阐明 IC 的动态表达和相互作用, 现已成为癌症药物早期开发的工具。一方面, 其有助于帮助临床医师和研究者更好地理解肿瘤免疫学, 进一步深入了解免疫治疗的机制, 另一方面, 其可以在行 IC 抑制剂治疗前对患者进行分层、在治疗期间进行监测, 为肿瘤治疗和干预提供方向, 防止对 IC 抑制剂治疗无反应者出现严重的不良反应。当一种新的 IC 抑制剂显示出良好的抗肿瘤作用时, 分子影像还可以获取多种组合治疗方案的临床前和临床试验数据, 最终为特定的肿瘤免疫表型设计出最合理的治疗方案。分子影像在免疫治疗应用中显示出了巨大的潜力, 将来可能成为监测免疫治疗的主要工具。此外, 为了在分子和细胞水平上更准确地识别 IC 的表达, 还需要开发一些新的、更具功能性的成像技术, 如磁粒子成像和光声成像, 同时将多种成像方法结合^[28-29]。

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 郑雨婷负责文献的检索、综述的撰写; 兰晓莉、张永学负责命题的提出、综述的审阅与修改。

参 考 文 献

- [1] Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: a review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (review)[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(2): 407-419. DOI: [10.3892/ijo.2018.4661](https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661).
- [2] 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](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(99)00229-4).
- [3] O JH, Lodge MA, Wahl RL. Practical PERCIST: a simplified guide to PET response criteria in solid tumors 1.0[J]. *Radiology*, 2016, 280(2): 576-584. DOI: [10.1148/radiol.2016142043](https://doi.org/10.1148/radiol.2016142043).
- [4] 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](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3870-6).
- [5] 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.
- [6] 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[2020-05-04]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0473-1>. DOI: 10.1186/s13550-019-0473-1.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: 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.
- [10] Jreige M, Letovanec I, Chaba K, et al. ¹⁸F-FDG PET metabolic-to-morphological volume ratio predicts PD-L1 tumour expression and response to PD-1 blockade in non-small-cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(9): 1859–1868. DOI: 10.1007/s00259-019-04348-x.
- [11] 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.
- [12] Ehlerding EB, England CG, Majewski RL, et al. ImmunoPET imaging of CTLA-4 expression in mouse models of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(5): 1782–1789. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.7b00056.
- [13] 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[2020-05-04]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-19123-x>. DOI: 10.1038/s41598-017-19123-x.
- [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/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4664 [2020-05-04]. <https://www.nature.com/articles/s41467-018-07131-y>. DOI: 10.1038/s41467-018-07131-y.
- [15] Heskamp S, Hobo W, Molkenboer-Kuening JD, et al. Noninvasive imaging of tumor PD-L1 expression using radiolabeled anti-PD-L1 antibodies[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(14): 2928–2936. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3477.
- [16] 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.
- [17] Xing Y, Chand G, Liu CC, 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.
- [18] Kumar D, Lisok A, Dahmane E, et al. Peptide-based PET quantifies target engagement of PD-L1 therapeutics[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2): 616–630. DOI: 10.1172/JCI122216.
- [19] Chen ZY, Wang YX, Yang F, et al. New researches and application progress of commonly used optical molecular imaging technology[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: article ID 429198[2020-05-04]. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/429198>. DOI: 10.1155/2014/429198.
- [20] Chatterjee S, Lesniak WG, Gabrielson M, et al. A humanized antibody for imaging immune checkpoint ligand PD-L1 expression in tumors[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10215–10227[2020-05-04]. <https://www.oncotarget.com/article/7143/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.7143.
- [21] Zhong YT, Ma ZR, Wang FF, et al. *In vivo* molecular imaging for immunotherapy using ultra-bright near-infrared-II b rare-earth nanoparticles[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(11): 1322–1331. DOI: 10.1038/s41587-019-0262-4.
- [22] Du Y, Liang XL, Li Y, et al. Liposomal nanohybrid cerasomes targeted to PD-L1 enable dual-modality imaging and improve antitumor treatments[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414: 230–238. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.11.019.
- [23] Zhao Y, Yang W, Huang Y, et al. Evolving roles for targeting CTLA-4 in cancer immunotherapy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 721–734. DOI: 10.1159/000490025.
- [24] Lecocq Q, Zeven K, De Vlaeminck Y, et al. Noninvasive imaging of the immune checkpoint LAG-3 using nanobodies, from development to pre-clinical use[J/OL]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 548[2020-05-04]. <https://www.mdpi.com/2218-273X/9/10/548>. DOI: 10.3390/biom9100548.
- [25] Alam IS, Mayer AT, Sagiv-Barfi I, et al. Imaging activated T cells predicts response to cancer vaccines[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2569–2580. DOI: 10.1172/JCI98509.
- [26] Larimer BM, Wehrenberg-Klee E, Dubois F, et al. Granzyme B PET imaging as a predictive biomarker of immunotherapy response[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(9): 2318–2327. DOI: 10.1158/0008-5472.can-16-3346.
- [27] Larimer BM, Bloch E, Nesti S, et al. The effectiveness of checkpoint inhibitor combinations and administration timing can be measured by granzyme B PET imaging[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(4): 1196–1205. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2407.
- [28] Du Y, Jin YH, Sun W, et al. Advances in molecular imaging of immune checkpoint targets in malignancies: current and future prospect[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4294–4302. DOI: 10.1007/s00330-018-5814-3.
- [29] 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.