正电子显像技术在肿瘤免疫治疗个体化用药中的研究进展

王燕，边诣聪，缪丽燕*

（苏州大学附属第一医院药学部临床药理研究室，江苏 苏州 215006）

[摘要] 肿瘤免疫治疗是近年来肿瘤治疗领域的重大突破，在多种恶性肿瘤中展示出显著的抗肿瘤效果。然而，临床使用提示不同患者对肿瘤免疫治疗的反应存在明显的个体差异，如何进行个体化治疗成为这类治疗的研究热点。正电子显像技术（PET）以其空间分辨率高、灵敏度高、不受内源性物质影响、定位定量准确等特点，有望在肿瘤免疫治疗个体化用药中发挥重要作用。PET 可在活体无创条件下实现肿瘤免疫治疗的患者筛选、剂量优化、早期疗效预测、药效评估及安全性评价等。综述近年来 PET 在肿瘤免疫个体化治疗方面的研究进展，以期为肿瘤免疫类药物的研发和临床精准用药提供参考。

[关键词] 正电子显像；肿瘤免疫治疗；个体化用药

[中图分类号] R730.51；R817　[文献标志码] A　[文章编号] 1001-5094（2021）02-0083-08

Advances of Research on Positron Emission Tomography in Personalized Medicine for Tumor Immunotherapy

WANG Yan, BIAN Yicong, MIAO Liyan

(Department of Clinical Pharmacology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

[Abstract] Tumor immunotherapy is a breakthrough in the treatment of cancer in recent years. It has shown remarkable anti-tumor effects on a variety of malignant tumors. However, clinical application has revealed significant individual differences in the response of different patients, so individualized treatment has become a research hotspot. Positron Emission Tomography (PET) imaging is expected to play an important role in personalized medicine for cancer immunotherapy due to its high spatial resolution and sensitivity, no impact from endogenous substances as well as accurate positioning and quantification. PET imaging may aid in patient screening, dose optimization, drug efficacy prediction and evaluation, and safety assessment of tumor immunotherapy under living and non-invasive conditions. This article reviews the recent research advances of PET imaging in the individualized application of tumor immunotherapy, in the hope of providing reference for the development of clinical precision medicines for tumor immunotherapy.

[Key words] positron emission tomography; tumor immunotherapy; personalized medicine

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命的重大疾病。国家癌症中心 2019 年发布的癌情监测报告显示，我国恶性肿瘤年发病例约 392.9 万例，年死亡病例约 233.8 万例 [1]。肿瘤免疫治疗是通过激活体内的免疫细胞和增强机体抗肿瘤免疫应答对肿瘤细胞进行清除的癌症治疗策略 [2]，主要包括免疫检查点抑制剂、细胞因子治疗、癌症疫苗和细胞治疗等 4 种 [3]，其治疗效果均得到了临床证明，尤其是免疫检查点抑制剂和嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）免疫疗法分别在治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌等实体瘤和血液恶性肿瘤等方面均取得了革命性进展 [3-4]。

接受日期：2020-06-11

项目资助：“重大新药创制”科技重大专项（No. 2017ZX-09304021）；中华医学会临床药学分会吴阶平医学基金会专项科研基金（No. 320.6750.19090-50）

* 通讯作者：缪丽燕，主任药师，教授，博士生导师；

研究方向：个体化药物治疗和临床药理研究，基于同位素示踪技术的物质平衡与影像学研究；

Tel：0512-67972858；E-mail：miaoliyan@suda.edu.cn

在肿瘤免疫治疗过程中，一方面因为遗传、营养、生活方式和环境等不同，每个病人的免疫系统反应存在差异；另一方面，由于肿瘤存在异质性，一种肿瘤免疫治疗策略并非适合所有患者，因此，在肿瘤免疫治疗中的个体化治疗十分重要 [5]。目前临床肿瘤免疫的个体化治疗主要结合病理标本免疫组织化学检测（immunohistochemistry，IHC）、血清药物浓度分析、电子计算机断层扫描（computed tomography，CT）等手段实现，但这些方法在全身病灶抗原表达检测和

疗效评估方面均存在一定的局限性。

核素示踪分子影像技术是利用放射性核素标记药物或特定前体化合物作为分子探针，实现对标记药物进行定性、定量和定位分析的先进技术手段。其中，正电子显像技术（positron emission tomography，PET）是利用正电子核素进行示踪的方法，也是目前较常用的分子影像技术之一，因具有空间分辨率高、灵敏度高、不受内源性物质影响等特点，可以在分子或细胞水平分析人类和其他生命体的生物学过程[6-7]。利用该技术可在活体无创的情况下对全身肿瘤的抗原表达实现分子水平上的动态监测，也可对免疫治疗后肿瘤细胞和免疫反应进行系统分析和精确定量，同时还可实现对肿瘤免疫治疗药物全身分布、代谢和排泄情况的定量和定位分析，是指导肿瘤免疫治疗个体化用药的有效方法[8-14]，近年来在肿瘤免疫治疗患者筛选、个体化治疗药物剂量优化、疗效预测和评估等方面得到了越来越多的应用。本文将综述近年来 PET 显像技术在肿瘤免疫治疗个体化用药中的研究进展。

1 PET 显像在肿瘤免疫治疗患者筛选中的应用

肿瘤或免疫细胞上的抗原表达与肿瘤免疫治疗的疗效密切相关[5]。目前临床常用肿瘤抗原 IHC 检测实现对适宜患者的筛选，但其在实际应用中具有一定的局限性[8, 15-16]。肿瘤的异质性导致同一肿瘤不同部位的抗原表达情况不同；同一患者在肿瘤进展及治疗过程中，肿瘤抗原表达情况也不同；原发灶和转移灶肿瘤抗原表达也会存在差异，因此局部的活检标本并不能真正代表机体完整的肿瘤抗原表达情况[16]。程序性死亡受体-1/程序性死亡受体-配体1（programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1，PD-1/PD-L1）是肿瘤免疫治疗的重要信号通路，T 细胞上的 PD-1 与肿瘤细胞上的 PD-L1 结合后会激活 PD-1/PD-L1 免疫抑制信号通路，抑制 T 细胞的增殖活化，下调细胞免疫功能，造成肿瘤的免疫逃逸[17]，而抗 PD-1/PD-L1 单抗可通过特异性阻断 PD-1/PD-L1 信号通路，恢复机体的免疫杀伤功能，发挥抗肿瘤作用。由 PD-1/PD-L1 单抗的作用机制可知，该类抗体药物的治疗敏感性与肿瘤 PD-L1 蛋白表达水平密切相关，检测肿瘤 PD-L1 的表达，对于用药前的患者筛选具有重要意义[18-19]。一项针对 16 个国家或地区的Ⅲ期临床试验统计分析发现，在应用派姆单抗治疗的 154 名肿瘤 IHC 检测 PD-L1 高表达的晚期非小细胞肺癌患者中，仅 69 名患者达到缓解，缓解率约为 45%[20]；而另一项在 31 个国家和地区的 194 个研究中心开展的Ⅲ期临床试验发现，肿瘤 IHC 检测 PD-L1 表达阴性的非小细胞肺癌患者在接受 PD-L1 抗体治疗后缓解率仍可达 10%[21]。由此可知 IHC 检测可能存在“假阳性”或“假阴性”的情况，因此，应用组织活检方法进行患者筛选具有一定的局限性[8, 15-16]。

PET 显像的方法可实现对肿瘤抗原的系统定量和动态监测，被越来越多的应用到肿瘤免疫治疗的适宜患者筛选中[22-27]。有研究表明，在 PD-L1 表达水平不同的 3 种非小细胞肺癌（H1703、H1993 和 HC827）动物模型和 2 种具有不同 PD-L1 表达水平的同基因型（CT26 和 B16F10）动物模型中，^{89}Zr-DFO-6E11 的 PET 显像可定量各肿瘤组织中 PD-L1 的表达情况，注射示踪剂 72 h 时，上述 5 种模型中每克肿瘤组织的摄取百分比（%ID/g）分别为：（1.35 ± 0.1）、（2.32 ± 0.2）、（5.1 ± 0.6）、（8.26 ± 0.6）和（10.78 ± 0.9），在不同 PD-L1 表达的 3 种非小细胞肺癌模型之间，以及 2 种同基因型的不同 PD-L1 表达的肿瘤模型之间 ^{89}Zr-DFO-6E11 在瘤组织摄取值均存在统计学差异，该结果同时得到体外组织分布、流式细胞术和免疫组织化学等检测方法的支持，提示 ^{89}Zr-DFO-6E11 有望作为无创工具用于特异性检测 PD-L1 表达及后续疾病诊断和预测[28]。Bensch 等[29] 首次利用 ^{89}Zr 标记抗 PD-L1 单抗（阿特珠单抗）开展临床肿瘤患者 PET/CT 显像研究，通过分析 22 例 3 种不同肿瘤类型的患者接受 PD-L1 抗体治疗前的 PET 扫描结果与治疗后的临床疗效发现，^{89}Zr 标记 PD-L1 抗体的 PET 显像结果相较于免疫组织化学和 RNA 基因测序，与患者预后具有更好的相关性，提示 PET 显像方法有望用于肿瘤免疫治疗中适宜患者的筛选。

2 PET 显像在肿瘤免疫治疗药物剂量优化中的应用

肿瘤免疫治疗药物通过与作用靶点结合发挥药

效，随着药物剂量的增加，靶点结合可能会出现饱和，而当靶点饱和后再增加剂量不会有更好的药效，反而会引发安全性问题，故临床试验中常采用“生物有效剂量”（biological effective dose，BED）作为肿瘤免疫治疗类抗体药物剂量选择的依据[30]。生物有效剂量的确定需要对靶点饱和程度进行评估，目前常采用的流式细胞术、酶联免疫吸附实验和质谱检测等方法均只能检测血液等循环系统中的抗体浓度，无法客观获得靶组织的结合情况[31-32]，而 PET 显像方法可以实现对药物靶标结合情况的动态监测。

GSK2849330 为抗人表皮生长因子受体 3（human epithelial growth factor receptor 3，HER3）单克隆抗体，Alsaid 等[33]利用 PET 扫描、近红外荧光（near-infrared fluorescence，NIRF）显像和核磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）等多模态显像方式在 HER3 阳性表达的荷瘤鼠模型中开展了临床前剂量依赖的靶组织受体占有情况研究，结果显示瘤组织的摄取与抗体剂量呈依赖性。进一步在 6 例 HER3 阳性肿瘤患者中利用 ^{89}Zr 标记 GSK2849330 进行 PET 扫描的临床研究结果显示，肿瘤组织中 ^{89}Zr-GSK2849330 的摄取与剂量呈依赖性抑制，进而推算出靶标介导的 90% 剂量（ID_{90}）为 18 mg·kg^{-1}，该饱和剂量显著低于利用传统方法确定的最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）（30 mg·kg^{-1}）[34]。事实上，利用传统 MTD 方法确定抗体类药物临床剂量并不理想，一项针对 82 种单抗首次临床实验（first-in-human，FIH）的调查显示，57%（47 项）的研究中未发现剂量限制性毒性（dose-limiting toxicity，DLT），仅 13 项（16%）试验达到了 MTD[30, 35]，而利用 PET 显像可以更好地实现抗体药物临床剂量的预测和优化。

双特异性抗体是目前肿瘤免疫治疗领域药物研发的热点。与单克隆抗体不同，双特异性抗体具有同时靶向 2 个不同表位的能力，并能起到药效协同作用，利用传统方法研究靶点饱和程度难度较大。Wang 等[36]利用剂量递增爬坡 ^{89}Zr 标记抗体 PET 显像的方法在肿瘤高表达 hCD47 和 hPD-L1 的人源化 B-hCD47 荷瘤鼠模型中，推算出 CD47/PD-L1 双特异抗体 IBI322 的靶点饱和剂量，该剂量的有效性也在后续药效学实验中得到了进一步的验证。

3 PET 显像在肿瘤免疫治疗早期疗效预测和药效监测中的应用

PET 显像技术在肿瘤免疫治疗的早期疗效预测和药效评估方面已有较多应用[8-9, 37]。

3.1 PET 显像在肿瘤免疫治疗早期疗效预测中的应用

氟代脱氧葡萄糖（^{18}F-flurodeoxyglucose，^{18}F-FDG）的 PET/CT 扫描是目前临床常用的肿瘤患者诊断方法，其体内分布情况可反映细胞对葡萄糖的摄取和代谢活性，因此常根据肿瘤患者治疗前后 ^{18}F-FDG PET 扫描时瘤组织摄取变化来评估疗效与疾病进展。瘤组织中 ^{18}F-FDG 的摄取与葡萄糖转运蛋白 1（glucose transporter 1，Glut1）有关，而 Glut1 的表达与肿瘤组织中缺氧诱导因子-1 复合物（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）及其上游信号转导通路磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（PI3k-Akt）通路参与调控的沃伯格效应（Warburg effect）有关[38]。深入研究进一步发现，缺氧可能是肿瘤细胞对杀伤性 T 细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）适应性免疫逃逸的新机制[39]。当人或小鼠癌细胞暴露于缺氧环境 24 h 后，免疫抑制分子 PD-L1（B7-H1）以依赖于中枢低氧诱导因子-1α（HIF-1α）的方式上调；体内研究也显示 HIF-1α 和 PD-L1 在肿瘤中的细胞共定位，低氧诱导的 PD-L1 在癌细胞中的表达增加了其对 CTL 介导的细胞毒效应的抵抗力；同时，临床研究也发现，在非小细胞肺癌中 PD-L1 的表达与缺氧相关信号通路中 HIF1-α 和 Glut1 等表达相关[40]。因此，^{18}F-FDG 也可用于如 PD-L1 等肿瘤免疫检查点治疗的早期疗效评价，并有望作为潜在的疗效预测的生物标志物[41-44]。一项针对接受纳武单抗治疗的 32 例转移性肺癌患者治疗前 ^{18}F-FDG 扫描的回顾性分析发现，免疫治疗无反应的患者瘤组织摄取值明显高于有反应的患者（中位数分别为 48.97 和 20.8，$P=0.002$）[41]，结果提示 ^{18}F-FDG 的 PET/CT 可以预测转移性肺癌患者对 PD-1 单抗免疫治疗的响应。

一项利用 ^{18}F 标记的 3′-氟-3′-脱氧胸苷（^{18}F-FLT）PET 对 14 例患有淋巴结转移的黑色素瘤患者淋巴结

节内注射抗原负载的树突状细胞（dendritic cells，DC）疫苗治疗的研究发现，初次接种疫苗后第 3 天即可在经过处理的结节中观察到 ^{18}F-FLT 信号的增加，并且可持续长达 3 周，而未经处理的对照淋巴结中未见明显 ^{18}F-FLT 摄取，利用 ^{111}In-oxine 和超顺磁氧化铁（superparamagnetic iron oxide，SPIO）标记对 DC 细胞共定位研究也证实 DC 分散到 T 细胞区域，并激活了 CD4$^+$ 和 CD8$^+$ T 细胞；进一步分析发现淋巴结中 ^{18}F-FLT 示踪剂摄取水平也与循环抗原特异性 IgG 抗体水平和外周血 T 细胞的抗原特异性增殖水平呈显著相关 [45]。提示 ^{18}F-FLT PET 扫描提供了灵敏的工具来研究免疫疫苗接种后淋巴细胞亚群的早期免疫反应情况，早期区分抗癌疫苗接种中无反应的患者，并帮助医生进行个性化决策。

与非特异性示踪剂 ^{18}F-FDG 和 ^{18}F-FLT 相比，利用放射性核素如 ^{64}Cu、^{89}Zr 或 ^{124}I 等对抗体标记后作为特异性示踪剂进行 PET 扫描评估肿瘤免疫治疗疗效更客观也更早期。一项利用 ^{89}Zr 标记贝伐单抗作为抑制血管内皮生长因子 A（vascular endothelial growth factor A，VEGF-A）的特异性示踪剂，对依维莫司治疗转移性肾细胞癌（metastatic renal cell carcinoma，mRCC）患者在治疗前、治疗后 2 周和 6 周进行 PET 显像的结果发现，治疗前入组的 13 例患者 94 个肿瘤病灶的最大标准摄取值（maximal standard uptake value，SUV_{max}）中位数为 7.3（范围 1.6~59.5），治疗 2 周后 SUV_{max} 中位数为 6.3（范围 1.7~62.3），平均下降 9.1%（P=0.000 1），除 3 例患者早期停用依维莫司外，治疗 6 周时，在其他 10 位患者的 70 个病灶处，SUV_{max} 与基线相比平均降低了 23.4%，SUV_{max} 中位数为 5.4（范围 1.1~49.4，P=0.000 1），传统 CT 扫描评价疗效结果也显示所有 10 例患者在治疗 3 个月时病情稳定，提示 ^{89}Zr 标记贝伐单抗PET扫描可预测依维莫司抗肿瘤疗效 [46]。

3.2 PET 显像在肿瘤免疫治疗疗效评估中的应用

^{18}F-FDG 也可以作为一种识别已获得初始良好反应但仍存在疾病复发风险患者的生物标志物。在一项针对免疫检查点抑制剂治疗 1 年后的 104 名黑色素瘤患者的回顾性分析发现，只有 28% 的患者用 CT 显像实体瘤的疗效评价标准 RECIST1.1 评估为完全缓解，而有 75% 的患者显示 ^{18}F-FDG 扫描具有完全的代谢反应。在CT显像获得部分反应的患者中，利用 ^{18}F-FDG PET 扫描能够进一步识别出疾病进展风险高的患者：对 ^{18}F-FDG 扫描无代谢反应的患者 5 年无进展生存率为 48%，而对 ^{18}F-FDG 扫描有代谢反应的患者 5 年无进展生存率为 93%，提示在免疫治疗后期通过 ^{18}F-FDG PET-CT 可更准确地评价患者的疾病进展和缓解情况，有助于临床进一步发现需要强化治疗的患者 [8]。

肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte，TIL）是肿瘤免疫应答中重要的效应细胞 [12, 47-48]，目前在临床前研究中已有多种特异性示踪剂用于肿瘤微环境中 CD8$^+$ [12]、CD4$^+$ [49] 和 CD3$^+$ [50-51] 等 T 细胞监测以评估患者接受肿瘤免疫治疗后的机体免疫情况。IAB22M2C 是与人 CD8 具有高亲和力的抗体片段，一项在 6 例实体瘤患者中进行的 ^{89}Zr-IAB22M2C 首次临床试验的结果显示，不同患者肿瘤组织中 ^{89}Zr-IAB22M2C 的摄取不同 [52]。2 例正在接受派姆单抗和纳武单抗治疗的患者（黑色素瘤和肝细胞癌），注射示踪剂 ^{89}Zr-IAB22M2C 后 2 h 时肿瘤病灶即可见明显放射性摄取，且随着时间延长摄取逐渐升高，提示 ^{89}Zr-IAB22M2C 在肿瘤病灶的高摄取可能与免疫治疗调节肿瘤浸润淋巴细胞引起的 CD8$^+$ T 细胞增加有关；而另外 4 例未接受过免疫治疗，或已停止免疫治疗较长时间的患者，肿瘤浸润淋巴细胞较低，瘤组织 ^{89}Zr-IAB22M2C 摄取均呈阴性，提示 ^{89}Zr-IAB22M2C 可实现 CD8$^+$ T 细胞特异性的无创活体成像，进而考察淋巴细胞是否在肿瘤部位发挥作用，并有望用于肿瘤免疫治疗的疗效预测与评价。

3.3 PET 显像在 CAR-T 细胞治疗中的应用

CAR-T 细胞疗法使用嵌合抗原受体基因改造过的 T 细胞作为治疗药物是细胞治疗的重要组成部分，CAR-T 细胞作为一种“活”的药物，输入体内后能够在体内靶抗原的刺激下大量扩增，识别并攻击自身的肿瘤细胞，靶向杀伤具有特定抗原表达的肿瘤细胞 [53]。在临床实践中发现，不同患者 CAR-T 细胞治疗后的疗效个体差异大 [54]，进一步研究表明，CAR-T 治疗效果与 CAR-T 细胞体内扩增

能力具有一定的相关性[55]，因此，通过对 CAR-T 细胞体内分布、迁移、归巢和增殖等监测，有望实现对 CAR-T 细胞治疗疗效的评估。对 CAR-T 细胞的理想监测应包括所有与疗效相关的必要步骤：跟踪 T 细胞迁移，与携带抗原的肿瘤细胞的结合，在肿瘤部位的增殖和持久性等[56]。目前临床监测回输后 CAR-T 细胞的方法主要有与 T 细胞活化相关的细胞因子的血清分析、外周血中肿瘤特异性 T 细胞的直接计数和肿瘤活组织检查等，但均无法实现对 CAR-T 细胞的体内分布、药物代谢动力学、药效学及安全性的系统评价，PET 显像的方法有望突破活细胞研究中的瓶颈问题[11, 56-59]。

Minn 等[57]利用基因工程技术将人前列腺特异性膜抗原（PSMA）转导至抗 CD19 CAR-T 细胞后，利用特异性示踪剂 2-（3-{1-羧基-5-[（6-[^{18}F] 氟-吡啶-3-羰基）-胺基]-戊基 }-脲基）-戊二酸（2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoropyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-penta-nedioic acid，^{18}F-DCFPyL）在急性淋巴细胞白血病 Nalm6 动物模型中实现对 CAR-T 细胞动态增殖和分布的 PET 显像。研究表明，无病变的小鼠模型在尾静脉注射 CD19-tPSMA（N9del）CAR-T 细胞后未能检测到 CAR-T 细胞，而荷瘤模型骨髓中可检测到较多的 CAR-T 细胞，并且随时间推移逐渐分布至肿瘤部位。光学显像结果显示，随着 CAR-T 细胞进入肿瘤组织，肿瘤细胞活性显著降低，而未经治疗的小鼠和注入模拟 T 细胞的小鼠的 PET 扫描均未检测到 CAR-T 细胞，提示 PET 信号特异性结合 CD19-tPSMA（N9del）的 CAR-T 细胞，免疫组织化学结果也进一步验证在 PET 显像呈阳性的肿瘤部分存在浸润的 CD19-tPSMA（N9del）CAR-T 细胞。该方法对 CD19-tPSMA（N9del）CAR-T 细胞进行活体示踪的特异性强，且灵敏度高（最低可检测到 2 000 个细胞），有望用于临床转化。

Keu 等[58]使用 9-（4-^{18}F-3-羟甲基丁基）鸟嘌呤（^{18}F-FHBG）作为特异性分子探针，考察经 *HSV1-tk* 报告基因修饰的 CAR-T 细胞输入脑胶质瘤患者后的动态增殖和分布情况，首次实现了 CAR-T 回输患者后的脑内动态监测。7 名患者接受细胞治疗后，肿瘤病灶中 ^{18}F-FHBG 总活性显著增加（P= 0.014），该方法可监测 CAR-T 细胞向肿瘤部位的迁移情况，有望应用于更多基于细胞治疗的临床研究。

4 PET 显像在肿瘤免疫治疗安全性评价中的应用

近年来免疫治疗取得了突破性进展[8]，但肿瘤免疫治疗药物亦存在非预期的体内分布和免疫系统过度激活等安全性问题。一项利用 CAR-T 细胞疗法治疗难治性多发性结肠癌患者的报道显示，患者在静脉注射 1 010 个 CAR-T 细胞后第 5 天出现死亡[60]，这可能与细胞治疗药物引发的细胞因子风暴有关。

抗体偶联药物（antibody-drug conjugate，ADC）是将高亲和力和特异性的抗体与细胞毒性药物结合，利用单抗作为载体将具有强细胞毒性的小分子药物靶向运输到目标细胞中起到抗肿瘤的作用。癌胚抗原相关细胞黏附分子 6（carcinoembryonic antigen-related cell adhesion 6，CEACAM6）是一种恶性肿瘤的潜在生物标志物和治疗靶标，在非人灵长类食蟹猴中的 ^{64}Cu-CEACAM6 PET 显像结果显示，骨髓中放射性物质摄取最高，在使用 ADC 进行治疗期间，所有食蟹猴中均出现贫血和血小板减少等症状，提示 ^{64}Cu-CEACAM6 PET 成像通过对 ADC 药物的体内分布的研究可以实现对药物不良反应的预测[61]。

CAR-T 治疗易引发细胞因子风暴和神经毒性等不良事件，研究表明在发生神经毒性的患者脑脊液中能检测到 CAR-T 细胞[62]，而应用 PET 显像可实现 CAR-T 细胞体内分布、代谢、迁移和归巢等过程的动态监测，有助于预测不良事件的发生，进而研究不良事件的发生机制。

需要注意的是，在安全性评价的过程中，由于给药方式及药物代谢的情况不同，放射性分子探针在体内各组织器官的摄取能力也会不同，这将导致部分非代谢器官的毒性评价困难，因此常需要结合更多的技术手段进行药物安全性的评价。

5 展望

近年来，PET 显像在肿瘤免疫治疗个体化用药中得到越来越广泛的应用，但目前仍存在一些挑战：

1）针对肿瘤患者诊断和疗效评估等，目前临床普遍使用的示踪剂为 ^{18}F-FDG，该示踪剂在炎性部位也有阳性摄取，而免疫治疗过程中肿瘤发生发展往往伴随炎性反应，临床使用中需要开发更特异性的分子探针 [8, 56]；2）目前临床尚无基于 PET 显像方法评估免疫治疗疗效的标准，现行标准有待结合免疫治疗的特性进一步优化；3）放射性核素可能会对人体产生额外的辐射，也限制了该技术更广泛的应用。然而，随着肿瘤治疗研究的深入和检测仪器的发展，微剂量的放射性核素即可满足示踪要求，在精准医疗的大背景下，PET 显像技术在个体化肿瘤免疫治疗中具有广阔的应用前景。

[参考文献]

[1] 郑荣寿，孙可欣，张思维，等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志，2019, 41(1): 19-28.

[2] Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(9): 3335-3337.

[3] Christofi T, Baritaki S, Falzone L, *et al*. Current perspectives in cancer immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10): 1472. Doi: 10.3390/cancers11101472.

[4] Kelly P N. The cancer immunotherapy revolution[J]. *Science*, 2018, 359(6382): 1344-1345.

[5] Wayteck L, Breckpot K, Demeester J, *et al*. A personalized view on cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2014, 352(1): 113-125.

[6] Mankoff D A. A definition of molecular imaging[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(6): 18N, 21N.

[7] Wu C, Zhu Z, Li F, *et al*. Molecular imaging: an important tool and a main route for translational medicine[J]. *Acta Bioph Sin*, 2011, 27(4): 327-334.

[8] Niemeijer A L, Hoekstra O S, Smit E F, *et al*. Imaging responses to immunotherapy with novel PET tracers[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(5): 641-642.

[9] Dromain C, Beigelman C, Pozzessere C, *et al*. Imaging of tumour response to immunotherapy[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 2-16.

[10] Alam I S, Mayer A T, Sagiv-Barfi I, *et al*. Imaging activated T cells predicts response to cancer vaccines[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2569-2580.

[11] Dasyam N, George P, Weinkove R. Chimeric antigen receptor T-cell therapies: optimising the dose[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(9): 1678-1689.

[12] Kristensen L K, Fröhlich C, Christensen C, *et al*. CD4$^+$ and CD8a$^+$ PET imaging predicts response to novel PD-1 checkpoint inhibitor: studies of Sym021 in syngeneic mouse cancer models[J]. *Theranostics*, 2019, 9(26): 8221-8238.

[13] Tavaré R, Escuin-Ordinas H, Mok S, *et al*. An effective immuno-PET imaging method to monitor CD8-dependent responses to immunotherapy[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(1): 73-82.

[14] Wang G X, Kurra V, Gainor J F, *et al*. Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: spectrum of imaging findings[J]. *Radiographics*, 2017, 37(7): 2132-2144.

[15] Ehlerding E B, England C G, McNeel D G, *et al*. Molecular imaging of immunotherapy targets in cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1487-1492.

[16] Heskamp S, Raavé R, Boerman O, *et al*. ^{89}Zr-immuno-positron emission tomography in oncology: state-of-the-art ^{89}Zr radiochemistry[J]. *Bioconjug Chem*, 2017, 28(9): 2211-2223.

[17] Herbst R S, Soria J C, Kowanetz M, *et al*. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients[J]. *Nature*, 2014, 515(7528): 563-567.

[18] Ohaegbulam K C, Assal A, Lazar-Molnar E, *et al*. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 pathway[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21(1): 24-33.

[19] Xu Y, Pan D, Zhu C, *et al*. Pilot study of a novel ^{18}F-labeled FSHR probe for tumor imaging[J]. *Mol Imaging Biol*, 2014, 16(4): 578-585.

[20] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson A G, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. *New Engl J Med*, 2016, 375(19): 1823-1833.

[21] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, *et al*. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10066): 255-265.

[22] Sugyo A, Aung W, Tsuji A B, *et al*. Anti-tissue factor antibody mediated immuno SPECT imaging of tissue factor expression in mouse models of pancreatic cancer[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4):

2371-2378.

[23] Broos K, Lecocq Q, Raes G, *et al*. Noninvasive imaging of the PD-1: PD-L1 immune checkpoint: embracing nuclear medicine for the benefit of personalized immunotherapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(13): 3559-3570.

[24] Chatterjee S, Lesniak W G, Nimmagadda S. Noninvasive imaging of immune checkpoint ligand PD-L1 in tumors and metastases for guiding immunotherapy[J]. *Mol Imaging*, 2017, 16: 1536012117718459. Doi: 10.1177/1536012117718459.

[25] Han S, Woo S, Kim Y J, *et al*. Impact of ^{68}Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(2): 179-190.

[26] Perera M, Papa N, Christidis D, *et al*. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ^{68}Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(6): 926-937.

[27] Carney B, Kossatz S, Lok B H, *et al*. Target engagement imaging of PARP inhibitors in small-cell lung cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 176-188.

[28] Christensen C, Kristensen L K, Alfsen M Z, *et al*. Quantitative PET imaging of PD-L1 expression in xenograft and syngeneic tumour models using a site-specifically labelled PD-L1 antibody[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1302-1313.

[29] Bensch F, van der Veen E L, Lub-de Hooge M N, *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.

[30] Reilly R M. ImmunoPET to optimize the dose of monoclonal antibodies for cancer therapy - how much is enough?[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 899-901.

[31] Liang M, Schwickart M, Schneider A K, *et al*. Receptor occupancy assessment by flow cytometry as a pharmacodynamic biomarker in biopharmaceutical development[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2016, 90(2): 117-127.

[32] Bringeland G H, Bader L, Blaser N, *et al*. Optimization of receptor occupancy assays in mass cytometry: standardization across channels with QSC beads[J]. *Cytometry A*, 2019, 95(3): 314-322.

[33] Alsaid H, Skedzielewski T, Rambo M V, *et al*. Non invasive imaging assessment of the biodistribution of GSK2849330, an ADCC and CDC optimized anti HER3 mAb, and its role in tumor macrophage recruitment in human tumor-bearing mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176075. Doi: 10.1371/journal.pone.0176075.

[34] Menke-van der Houven van Oordt C W, Mcgeoch A, Bergstrom M, *et al*. Immuno-PET imaging to assess target engagement: experience from ^{89}Zr-anti-HER3 mAb (GSK2849330) in patients with solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 902-909.

[35] Gebhart G, Lamberts L E, Wimana Z, *et al*. Molecular imaging as a tool to investigate heterogeneity of advanced HER2-positive breast cancer and to predict patient outcome under trastuzumab emtansine (T-DM1): the ZEPHIR trial[J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(4): 619-624.

[36] Wang Y, Pan D, Huang C, *et al*. Dose escalation PET imaging for safety and effective therapy dose optimization of a bispecific antibody[J]. *MAbs*, 2020, 12(1): 1748322. Doi: 10.1080/19420862.2020.1748322.

[37] Bu L, Sun Y, Han G, *et al*. Outcome prediction and evaluation by imaging the key elements of therapeutic responses to cancer immunotherapies using PET[J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(6): 675-687.

[38] Wong K K, Engelman J A, Cantley L C. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20(1): 87-90.

[39] Barsoum I B, Smallwood C A, Siemens D R, *et al*. A mechanism of hypoxia-mediated escape from adaptive immunity in cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(3): 665-674.

[40] Koh Y W, Lee S J, Han J H, *et al*. PD-L1 protein expression in non-small-cell lung cancer and its relationship with the hypoxia-related signaling pathways: a study based on immunohistochemistry and RNA sequencing data[J]. *Lung Cancer*, 2019, 129: 41-47.

[41] Evangelista L, Cuppari L, Menis J, *et al*. ^{18}F-FDG PET/CT in non-small-cell lung cancer patients: a potential predictive biomarker of response to immunotherapy[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40(8): 802-807.

[42] Kaira K, Higuchi T, Naruse I, *et al*. Metabolic activity by ^{18}F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 56-66.

[43] Dimitrakopoulou-Strauss A. Monitoring of patients with metastatic

melanoma treated with immune checkpoint inhibitors using PET-CT[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(5): 813-822.

[44] Koh Y W, Han J H, Park S Y, *et al*. GLUT1 as a prognostic factor for classical Hodgkin's lymphoma: correlation with PD-L1 and PD-L2 expression[J]. *J Pathol Transl Med*, 2017, 51(2): 152-158.

[45] Aarntzen E H, Srinivas M, De Wilt J H, *et al*. Early identification of antigen-specific immune responses *in vivo* by [^{18}F]-labeled 3′-fluoro-3′-deoxy-thymidine ([^{18}F]FLT) PET imaging[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(45): 18396-18399.

[46] van Es S C, Brouwers A H, Mahesh S V K, *et al*. ^{89}Zr-bevacizumab PET: potential early indicator of everolimus efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(6): 905-910.

[47] 王韦力，廖萍，许标波，等. 肿瘤免疫检查点抑制剂个体化用药策略研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2017, 22(2): 228-232.

[48] Joyce J A, Fearon D T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment[J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80.

[49] Freise A C, Zettlitz K A, Salazar F B, *et al*. ImmunoPET imaging of murine CD4^{+} T cells using anti-CD4 Cys-diabody: effects of protein dose on T cell function and imaging[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 19(4): 599-609.

[50] Larimer B M, Wehrenberg-Klee E, Caraballo A, *et al*. Quantitative CD3 PET imaging predicts tumor growth response to anti-CTLA-4 therapy[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(10): 1607-1611.

[51] Moek K L, Waaijer S J H, Kok I C, *et al*. ^{89}Zr-labeled bispecific T-cell engager AMG 211 PET shows AMG 211 accumulation in CD3-rich tissues and clear, heterogeneous tumor uptake[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3517-3527.

[52] Pandit-Taskar N, Postow M A, Hellmann M D, *et al*. First-in-humans imaging with ^{89}Zr-Df-IAB22M2C anti-CD8 minibody in patients with solid malignancies: preliminary pharmacokinetics, biodistribution, and lesion targeting[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 512-519.

[53] 黄迪，龚畅，宋尔卫，等. 从“个体化”到“精准化”的肿瘤免疫细胞治疗 [J]. *生命科学*, 2019, 31(7): 651-659.

[54] Li C, Zhang Y, Zhang C, *et al*. Comparation of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(17): e130195. Doi: 10.1172/jci.insight.130195.

[55] Neelapu S S, Locke F L, Bartlett N L, *et al*. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544.

[56] Krebs S, Ponomarev V, Slovin S, *et al*. Imaging of CAR T-cells in cancer patients: paving the way to treatment monitoring and outcome prediction[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 879-881.

[57] Minn I, Huss D J, Ahn H H, *et al*. Imaging CAR T cell therapy with PSMA-targeted positron emission tomography[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaaw5096. Doi: 10.1126/sciadv.aaw5096.

[58] Keu K V, Witney T H, Yaghoubi S, *et al*. Reporter gene imaging of targeted T cell immunotherapy in recurrent glioma[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373): eaag2196. Doi: 10.1126/scitranslmed.aag2196.

[59] Gawne P, Man F, Fonslet J, *et al*. Manganese-52: applications in cell radiolabelling and liposomal nanomedicine PET imaging using oxine (8-hydroxyquinoline) as an ionophore[J]. *Dalton Trans*, 2018, 47(28): 9283-9293.

[60] Morgan R A, Yang J C, Kitano M, *et al*. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2[J]. *Mol Ther*, 2010, 18(4): 843-851.

[61] Strickland L A, Ross J, Williams S, *et al*. Preclinical evaluation of carcinoembryonic cell adhesion molecule (CEACAM) 6 as potential therapy target for pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Pathol*, 2009, 218(3): 380-390.

[62] Norelli M, Casucci M, Bonini C, *et al*. Clinical pharmacology of CAR-T cells: linking cellular pharmacodynamics to pharmacokinetics and antitumor effects[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 90-100.