

使用 PET 对接免疫治疗的实体瘤患者疗效预测

顾章媛 莊志刚*

上海市第一妇婴保健院

DOI:10.12238/ffcr.v2i4.10377

[摘要] 在多种恶性肿瘤治疗中,检查点抑制剂已成为一线疗法,但仅部分患者受益,推动了生物标志物研究的发展。正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET)作为分子影像技术用于评估生物标志物。目前研究主要集中于常规的¹⁸F-FDG PET和针对PD-(L)1的专用PET示踪剂的预测能力,同时也在探索人工智能在预测治疗反应方面的潜力。但是由于检查点抑制剂的反应模式与传统化疗存在显著差异,使得评估治疗效果面临诸多挑战。而且PET技术为早期反应评估提供了重要信息,有助于区分完全反应与残留病变,从而指导治疗方案的调整。

[关键词] 免疫疗法; 正电子发射计算机断层扫描; 非小细胞肺癌; 黑色素瘤; 生物标志物

中图分类号: Q939.91 **文献标识码:** A

Prediction of efficacy using PET in patients with solid tumors receiving immunotherapy

Zhangyuan Gu Zhigang Zhuang*

SHANGHAI FIRST MATERNITY AND INFANT HOSPITAL

[Abstract] Checkpoint inhibitors have become first-line therapy in the treatment of various malignant tumors, but only some patients benefit, promoting the development of biomarker research. Positron Emission Tomography (PET) is used as a molecular imaging technique to evaluate biomarkers. At present, research is focused on the predictive ability of conventional ¹⁸F-FDG PET and specialized PET tracers targeting PD-(L)1, while also exploring the potential of artificial intelligence in predicting treatment response. Due to the significant differences in response patterns between checkpoint inhibitors and traditional chemotherapy, evaluating treatment efficacy faces many challenges. PET technology provides important information for early response assessment, helping to distinguish between complete response and residual lesions, thereby guiding the adjustment of treatment plans.

[Key words] immunotherapy; positron emission computed tomography; non-small cell lung cancer; melanoma; biomarker

前言

自从引入免疫疗法以来,许多晚期实体恶性肿瘤,尤其是非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)、肾细胞癌和黑色素瘤的治疗取得了巨大的进展。抗程序性细胞死亡蛋白1/程序性细胞死亡蛋白配体(Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1, PD-1/PD-L1)抗体,无论是单独使用还是与细胞毒性T淋巴细胞抗原4抗体、化疗和/或抗血管生成药物联合使用,目前在一线治疗中具有明确的作用,并且能够提高患者的总体生存率。

也正因为如此,生物标志物领域研究变得非常活跃,但是预测治疗反应仍然具有挑战性。PD-L1免疫组织化学(IHC)目前是最广泛使用,也是研究最为深入的生物标志物之一。然而,PD-L1并不是一个完美的生物标记物,一些肿瘤细胞没有PD-L1表达的

患者也能够对治疗产生积极反应,而表达PD-L1的患者也可能不会反应,说明它的表达水平并不与治疗效果呈正相关。预测价值有限的部分原因是由于PD-L1表达的异质性。其他生物标志物正在积极研究中,其中一个例子是来自血液或组织的肿瘤突变负荷(TMB)。该生物标志物能够预测治疗反应(无论PD-L1的表达如何),但尚未超越PD-L1IHC。

与基于组织的生物标志物相比,全身分子成像是一种非侵入性、无创技术,可以对全身目标进行定量评估,包括原发肿瘤和转移病灶。通过使用正电子发射断层扫描(PET),可以使用各种示踪剂对靶标的表达进行视觉检测和半定量量化,并监测药物分布。治疗期间的连续成像使得监测抗癌治疗引起的动态变化成为可能,这些变化可用于评估治疗反应。

目前,根据实体瘤疗效评估标准(RECIST) 1.1,通过计算机

断层扫描(CT)或核磁共振(MRI)来评估疗效。但是RECIST1.1标准仍然存在着一些不足之处。在接受免疫检查点抑制剂治疗的黑色素瘤和非小细胞肺癌患者中,分别有10%和0-5%的患者可能会出现所谓的假性进展(肿瘤最初因为大量的淋巴细胞浸润,在CT或MRI上表现为增大,随后随着肿瘤细胞大量死亡和凋亡,体积减小)。根据RECIST1.1,这些患者可能被误诊为疾病进展。正因为这一限制,目前在原有RECIST1.1版的基础上,有了免疫实体瘤疗效评估标准(iRECIST),旨在纠正“假性”进展的诊断。

根据这一标准,当患者在临床上体力状况良好,无明显恶化时,需要进行随后的CT或MRI扫描以确认肿瘤出现进展。由于免疫治疗期间基于CT或MRI的反应评估的局限性,分子成像提供了通过提供额外的分子数据来改进反应评估和预测的独特机会。

在本篇综述中,我们将探讨PET在接受免疫检查点抑制剂治疗的实体瘤患者中的价值。我们将重点关注18F-FDG-PET、免疫PET反应的预测和评估在预测方面的潜在价值。

1 使用各种示踪剂预测PET反应

1.1 (TF3型)F-FDG-PET-CT

氟-18-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, 18-FDG-PET)是一种广泛使用的常规程序,用于测量葡萄糖代谢。18-FDG-PET结合了PET和CT技术,可以结合代谢信息和形态学数据。

肿瘤中的18-FDG摄取与PD-L1 IHC的表达相关,而PD-L1阳性肿瘤通常具有更高的最大标准化摄取值(Maximum Standardized Uptake Value, SUVmax)。此外,18-FDG在巨噬细胞和年轻肉芽组织中的高积累表明18F-FDG-PET可用于评估免疫肿瘤微环境,进而预测免疫治疗反应。

多项研究探讨了不同18F-FDG-PET参数在预测免疫检查点抑制剂疗效中的作用。例如,一项研究显示,NSCLC患者在治疗8周后,SUVmax和SUVmean对疾病进展的敏感性高但特异性低^[1]。另一研究将NSCLC患者分为SUVmax高于和低于11.1的两组,结果表明,高SUVmax组的缓解率显著高于低组,提示SUVmax较高的18-FDG摄取可预测对免疫疗法的反应,这可能与PD-L1表达和18-FDG摄取的正相关性有关^[2]。

此外,通过18-FDG-PET评估恶性病变的大小和摄取的一种方法是确定总病变糖酵解(Total Lesion Glycolysis, TLG)或代谢肿瘤体积(Metabolic Tumor Volume, MTV)。MTV指的是肿瘤病灶的代谢活跃体积,而TLG是SUVmean和MTV的乘积,使用18-FDG-PET的体积和代谢信息来计算。

研究发现,总MTV与NSCLC患者的不良预后相关,尤其是肿瘤较大的患者。高MTV导致的高TLG也与使用检查点抑制剂治疗的患者结局较差有关^[3]。

虽然高SUVmax与肿瘤细胞上高PD-L1表达相关,但较大的代谢肿瘤体积可能是更强的负面预后指标。因此,18-FDG-PET-CT衍生参数在预后和预测方面展现了价值。由于18-FDG摄取受免疫细胞和肿瘤细胞影响,与肿瘤免疫学相关的PET示踪剂可能更具靶向性,更有助于预测免疫治疗反应。

1.2 PD-L1 PET

使用放射性标记的药物或药物靶标,通过PET来可视化和定量肿瘤病变中药物的生物分布和靶标表达,就像之前针对PD-1和PD-L1之外的靶标所证明的那样。研究发现,18-FES PET-CT与雌激素受体的表达强相关,且在雌激素受体阴性状态的一致性方面达到100%^[4]。另一项研究显示了依维莫司的作用机制,依维莫司是雷帕霉素抑制剂的机制靶点,可以减少血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)的数量。他们使用标记有锆-89(89Zr)的贝伐单抗,一种VEGF-A结合抗体示踪剂。在透明肾细胞癌患者中,使用89Zr-贝伐单抗进行PET成像后,观察到肿瘤对示踪剂的摄取显著减少^[5]。

在临床前研究中,18F-BMS-986192和89Zr-nivolumab成功可视化了PD-L1和PD-1在NSCLC患者肿瘤中的表达,且18F-BMS-986192摄取与PD-L1表达和治疗反应相关^[6]。

2 免疫检查点抑制剂治疗期间用PET进行早期反应评估

在免疫检查点抑制剂治疗中,因其独特的反应模式,PET用于早期反应评估已成为研究重点,并催生了新的评估标准,包括免疫相关反应评估标准(Immune-related Response Criteria, irRC)和免疫相关RECIST(Immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, iRECIST)。

为了解决这些新的反应模式,研究人员引入了改进的PET反应标准,即免疫治疗改良PET反应标准(Immunotherapy-modified PET Response Criteria, imPERCIST)。在imPERCIST中,新病变的出现只有当测量的病变的18F-FDG摄取强度增加至少30%时才被认为表明PMD。一项研究发现,在接受伊匹单抗治疗的黑色素瘤患者队列中,imPERCIST标准在PET反应评估中比PERCIST标准具有更高的相关性,并与患者的结果和生存率相关^[7]。

3 18F-FDG-PET在晚期反应/残留疾病评估中的价值

在治疗后评估残留疾病时,需确定CT上的残留病灶是否为存活肿瘤、疤痕组织或淋巴组织,以决定是否需要进行进一步治疗。

为预测长期疗效,研究者如Tan等人对接受纳武利尤单抗治疗的转移性黑色素瘤患者进行了回顾性分析^[8]。他们分析了治疗开始一年后进行的18F-FDG-PET和CT扫描,在所有CT上显示完全缓解(Complete Response, CR)的患者中,他们的18F-FDG-PET也显示了完全缓解,而这些患者在随访期间没有出现旧病复发。在69名CT上显示部分缓解(Partial Response, PR)的患者中,有47名患者的18F-FDG-PET显示出完全缓解。在稳定疾病(Stable Disease, SD)组中,有三分之二的患者也有完全缓解。随后的数据显示,完全缓解可以预测良好的治疗结果;所有完全缓解的患者在影像学检查后一年内没有出现疾病进展,而没有完全缓解的患者中,有57%出现了疾病进展。

另一项研究也发现残余代谢活性与临床结果存在相关性,并对残余或新发18-FDG亲和病灶进行了活检,结果显示其中8个病灶中4个为PD患者,3个为SD/PR,1个为CR。3例活检患者中,发

现了炎症浸润而非肿瘤细胞。较高的SUV_{max}与残余疾病活性相关,区别于假阳性患者^[9]。

18F-FDG-PET可通过区分纤维化与活性肿瘤,辅助有残留或新病灶患者的治疗决策,完全缓解时可停止治疗,但代谢活性仍在时需活检确认,且该方法在不同肿瘤类型中的适用性需谨慎验证。

4 结论

预测和评估免疫治疗反应是一项挑战。传统的RECIST标准可能低估对免疫检查点抑制剂的反应,尽管有改进的标准出现,但仍不理想。18F-FDG-PET在疗效评估,尤其是残留病灶的情况下,提供了显著的附加价值。然而,基于PET的评估标准仍需大规模验证,才能广泛应用于临床。检查点/免疫细胞PET已在部分研究中证明与治疗反应相关。未来研究应继续验证这些技术能否真正帮助临床决策,或在药物开发中发挥更大作用。

[课题]

PIPK1 γ 调节SWI/SNF染色质重塑酶构象促进三阴性乳腺癌转移的分子机制研究(21ZR1451000)。

[参考文献]

[1]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):1072-5.

[2]Takada K, Toyokawa G, Yoneshima Y, et al. 18F-FDG uptake in PET/CT is a potential predictive biomarker of response to anti-PD-1 antibody therapy in non-small cell lung cancer[J].Scientific reports,2019,9(1).

[3]Seban R D, Mezquita L, Berenbaum A, et al. Baseline metabolic tumor burden on FDG PET/CT scans predicts outcome in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors[J].European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2020,47(5):1147-57.

[4]Chae S Y, Ahn S H, Kim S B, et al. Diagnostic accuracy and safety of 16 α -[(18F)fluoro-17 β -oestradiol PET-CT for the assessment of oestrogen receptor status in recurrent or metastatic lesions in patients with breast cancer: a

prospective cohort study [J]. The Lancet Oncology, 2019, 20(4): 546-55.

[5]Na F, Wang J, Li C, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on F18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prediction value for survival and local control in non-small-cell lung cancer receiving radiotherapy:meta-analysis[J].Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer,2014,9(6):834-42.

[6]Niemeijer A N, Leung D, Huisman M C, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer[J].Nature communications, 2018,9(1):4664.

[7]Ito K, Teng R, Schöder H, et al. (18)F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma[J].Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine,2019,60(3):335-41.

[8]Tan A C, Emmett L, Lo S, et al. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma [J]. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology,2018,29(10):2115-20.

[9]Anwar H,Sachpekidis C, Winkler J, et al. Absolute number of new lesions on (18)F-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):376-83.

作者简介:

顾章媛(1995--),女,汉族,江苏扬中人,博士,上海市第一妇婴保健院,住院医师,研究方向:基于PET影像的免疫治疗疗效预测模型构建与优化。

*通讯作者:

莊志刚(1971--),男,汉族,上海人,主任医师,博士生导师,研究方向:基于PET影像的免疫治疗疗效早期评估与个性化治疗研究。