



· 专家述评 ·



刘昭飞，北京大学基础医学院放射医学系教授，北京大学第三医院核医学科特聘教授，北京大学肿瘤医院核医学科兼职教授。长期从事核医学分子影像学研究，围绕肿瘤发生及演进过程中的关键生物标志物，研制了一系列用于肿瘤精确显像诊断及指导精准治疗的特异性核医学分子影像探针。相关研究工作以通信作者在 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*、*Journal of Clinical Investigation*、*Cancer Research*、*Nature Communications* 等权威期刊发表，获得授权发明专利6项。担任中国核学会放射性药物分会常务理事、中国生物物理学会分子影像学分会委员、中华医学会核医学分会实验学组委员、中国抗癌协会整合肿瘤学分会委员等。担任 *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*、*Biophysical Reports* 等期刊编委。曾获美国核医学与分子影像学会 Berson-Yalow 奖；指导硕士研究生多次获美国核医学与分子影像学会 Alavi-Mandell 奖、中美核医学与分子影像学会青年学者奖等。作为课题负责人承担国家自然科学基金委重点国际合作项目、优秀青年科学基金及北京市杰出青年科学基金等10余项。

T细胞效应功能核医学显像：迈向精准肿瘤免疫治疗

周昊毅¹，刘昭飞^{1, 2, 3}

1. 北京大学基础医学院放射医学系医学同位素研究中心，北京 100191；
2. 北京大学第三医院核医学科，北京 100191；
3. 北京大学肿瘤医院核医学科，北京 100142

〔摘要〕 免疫治疗在肿瘤治疗领域取得了突破性的进展。然而，单一免疫疗法的患者响应率低等不足仍然限制着其广泛应用。如何在早期精确预测肿瘤患者对免疫治疗的响应仍是目前临床所面临的挑战。因此，迫切需要一种可靠的在体可视化方法，能够准确反映肿瘤在治疗过程中的关键免疫细胞/分子信息的变化，进而预测免疫治疗效果及优化免疫治疗策略。核医学分子影像能够在体、无创、定量可视化关键免疫相关生物标志物，为解析肿瘤免疫微环境提供了有效的技术手段。本文对目前已应用于肿瘤免疫治疗效果监测的核医学分子影像学研究动态与进展进行了简要述评。

〔关键词〕 核医学；分子影像；免疫治疗；T细胞显像；疗效预测

中图分类号：R730.51；R445.6 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.02.002

Nuclear medicine and molecular imaging of T cell effector function: toward precision immunotherapy of cancer
ZHOU Haoyi¹, LIU Zhaofei^{1, 2, 3} (1. Medical Isotopes Research Center, Department of Radiation Medicine, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China)

Correspondence to: LIU Zhaofei E-mail: liuzf@bjmu.edu.cn

〔Abstract〕 Immunotherapy has achieved remarkable clinical success in the field of cancer therapy. However, the relatively small fraction of patients who benefit from immunotherapy limits its widespread applications. Accurately identifying patients who would respond to immunotherapy at early stages remains clinically challenging. Therefore, an *in vivo* method that can noninvasively

基金项目：国家自然科学基金委重点国际合作项目（81920108020）

通信作者：刘昭飞 E-mail: liuzf@bjmu.edu.cn

capture information about immune cell/molecule function during immunotherapy and assist in the optimization of immunotherapy strategies is highly desirable. Nuclear medicine and molecular imaging provide a robust tool for the annotation of cancer immune microenvironment through noninvasive visualization of key immune-related biomarkers *in vivo* in a quantitative manner. This article concisely reviewed the current progresses in nuclear medicine and molecular imaging-guided treatment monitoring for cancer immunotherapy.

[**Key words**] Nuclear medicine; Molecular imaging; Immunotherapy; T cell imaging; Response prediction

自从2013年美国*The New York Times*、*Science*将肿瘤免疫治疗评为肿瘤研究领域的“重大突破”以来，免疫治疗的热度不断攀升，被认为是目前有可能根治肿瘤的治疗方法之一^[1]。免疫治疗通过调动人体自身的免疫系统来对抗肿瘤，在T细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞、树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞的联合作用下，对肿瘤细胞进行监视和清除^[2]。除了对原发肿瘤的有效抑制，多项临床试验^[3]结果表明，激活的免疫系统也能够有效地清除微小的转移病灶。因此，免疫治疗是重要的治疗肿瘤及防止肿瘤转移和复发的方式之一。

目前，以免疫检查点如程序性死亡受体1（programmed death-1, PD-1）、程序性死亡受体配体1（programmed death ligand-1, PD-L1）以及细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）阻断性抗体为代表的肿瘤免疫治疗在肿瘤治疗领域取得了突破性进展^[4-6]。迄今为止，已经有多种针对免疫检查点的单克隆抗体获批上市用于不可切除或转移性黑色素瘤^[7]、非小细胞肺癌^[8]、肝癌^[9]等的治疗。

尽管免疫检查点阻断疗法在临床上实现了阶段性成功（部分肿瘤患者的客观缓解率、无进展生存期及总体生存率均显著提高），但其有效性仍然有限。临床数据显示，在使用CTLA-4抗体进行治疗的肿瘤患者中，缓解率仅有15%^[10]；而使用PD-1/PD-L1抗体治疗的患者响应率也仅能达到30%^[11-12]。此外，由于免疫检查点阻断疗法对免疫系统的激活作用是全身性的，因此在给药方案不恰当的情况下，激活的免疫细胞在杀伤肿瘤的同时也会对正常的组织或器官造成损伤，进而出现免疫相关不良事件（immune-related adverse event, irAE），如免疫性心肌炎、肺

炎、结肠炎等^[13-14]。因此，如何提高肿瘤免疫治疗的响应率和有效性，以及在免疫治疗早期对患者的响应情况进行精准监测是目前亟待解决的关键问题。

基于传统的计算机断层成像（computed tomography, CT）和磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）的实体瘤临床疗效评价标准（response evaluation criteria in solid tumor, RECIST）及实体瘤免疫疗效评价标准（immune response evaluation criteria in solid tumor, iRECIST）是目前评估肿瘤患者预后的通用临床标准。RECIST和iRECIST与基于创伤性的活检和只能提供有限信息的血液学指标相比，具有无创、实时动态和可连续监测的优点。然而，两者在评价肿瘤的免疫治疗时均存在局限性。首先，基于CT和MRI的显像方法只能从解剖学的角度判断肿瘤的体积大小改变，很难判断大量淋巴细胞浸润（通常预示着良好的预后）导致的肿瘤体积暂时增大（肿瘤假性进展），并且无法提供在肿瘤免疫应答中更为关键的分子水平的信息^[15]。其次，基于以上标准的疗效评价通常需要在治疗4周以后才能确认疾病是否进展，将导致患者治疗有效性的信息获取存在严重的滞后性并可能错过最佳的调整治疗策略窗口期^[16-17]。因此，迫切需要一种在体、无创、实时动态、精准可靠的手段，能够准确地监测免疫治疗过程并精准地预测治疗效果，从而在治疗的早期准确筛选可能的获益群体，指导临床医师及时调整给药方案。

作为精准医学的重要组成部分，以正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）为代表的核医学分子影像能够在分子水平上对疾病的关键分子进行实时、动态和定量的监测，从而为疾病的早期精确诊断、治疗精准监

测、复发和转移预警以及指导个体化治疗提供崭新的技术手段, 因此在肿瘤的精准诊治及患者分层中发挥着不可替代的作用^[18]。本文将对目前应用于肿瘤免疫治疗效果评价的核医学分子影像研究动态及进展进行述评。

1 ¹⁸F-FDG PET在免疫疗效评价中的局限性

¹⁸F-FDG是目前临床上应用最广泛的PET显像剂。作为一种葡萄糖类似物, ¹⁸F-FDG能够被糖代谢旺盛的肿瘤细胞摄取, 可根据¹⁸F-FDG的摄取变化分析肿瘤的进展状况^[19]。虽然¹⁸F-FDG在肿瘤治疗监测领域得到了非常广泛的应用, 但其在免疫治疗评价方面却存在着局限性, 即¹⁸F-FDG的摄取并非肿瘤特异性, 无法区分肿瘤细胞和在免疫治疗中糖代谢同样旺盛的免疫细胞^[19]。因此, 无法准确判断肿瘤部位¹⁸F-FDG摄取增高是由于肿瘤细胞持续增殖引起的肿瘤进展, 还是由于免疫治疗后大量免疫细胞在肿瘤部位的浸润引起的假性进展^[20], 这无疑会妨碍精准评估患者对免疫治疗的实际响应状况。因此, 针对免疫治疗过程中肿瘤微环境关键免疫相关生物标志物设计构建特异性核医学探针, 通过在体动态可视化显像免疫治疗过程中关键免疫细胞或分子的变化, 将使免疫治疗的精准监测及疗效判断成为可能。

2 基于免疫相关生物标志物的核医学分子影像

为了特异性地捕捉肿瘤免疫微环境的信息变化, 基于免疫相关生物标志物的PET被陆续应用于肿瘤免疫治疗的效果监测中。这些显像所关注的靶点大体可分为两类: 第一类是关键免疫检查点, 本文将PD-1/PD-L1为例进行介绍; 第二类是T淋巴细胞相关的生物标志物, 如CD8、可诱导共刺激分子(ICOS)、颗粒酶B等。

2.1 针对PD-1/PD-L1的显像策略

荷兰de Vries课题组于2018年首次在*Nature Medicine*上报了将⁸⁹Zr标记的抗PD-L1抗体用于预测抗PD-L1疗法对患者的治疗效果, 结果显示, 治疗前的显像探针摄取与患者生存率密切相关^[21]。随后, 该课题组也报道了免疫治疗前PD-1靶向PET对于患者抗PD-1治疗效果的预测价值^[22]。这些相关的研究开创了通过核医学在

体显像肿瘤免疫相关分子标志物以动态监测临床免疫治疗效果的先河。然而, 越来越多的证据表明, 肿瘤内PD-1/PD-L1的表达具有异质性和不稳定性特点, 因此通过其表达水平来对PD-1/PD-L1阻断疗法进行疗效有效性的预测仅局限在部分患者中, 并非所有患者肿瘤中PD-1/PD-L1的表达量均与后续的治疗效果相关^[23]。

2.2 针对CD8⁺T细胞数量的显像策略

由于目前多数免疫治疗策略最终发挥抗肿瘤作用依赖于CD8⁺T细胞在肿瘤内的浸润和发挥效应功能^[24], 因此动态监测肿瘤微环境中CD8⁺T细胞的浸润对于预测免疫治疗的效果具有重要意义。近年来, 国内外陆续开展了CD8⁺T细胞特异性显像的研究, 如采用放射性核素标记的CD8抗体片段^[25]、小分子抗体^[26-27]、纳米抗体^[28-30]等进行的核医学显像。其中最具代表性的工作同样由de Vries课题组于2022年在*Nature Medicine*上发表, 该工作使用⁸⁹Zr标记的抗CD8单臂抗体, 用于预测肿瘤患者的免疫治疗效果^[31]。相比于PD-1/PD-L1, 针对CD8分子的在体显像可以更加直观地观察免疫治疗后CD8⁺T细胞在肿瘤微环境中的数量变化。然而, 该策略存在两点局限性: 一是无法区分CD8⁺T细胞的来源。有研究^[32]表明, 肿瘤固有的和从外周浸润来的CD8⁺T细胞在抗肿瘤免疫过程中发挥的作用并不相同, 免疫检查点阻断疗法往往依赖于外周T细胞在肿瘤内的浸润, 而非肿瘤内固有的T细胞。因此, 这种对所有来源CD8⁺T细胞数量的显像策略显然不够精准; 二是CD8靶向显像无法判断CD8⁺T细胞的激活状态。肿瘤内的CD8⁺T细胞包含多种亚群, 如初始CD8⁺T细胞、旁观者CD8⁺T细胞、功能失调CD8⁺T细胞、激活CD8⁺T细胞等^[33]; 只有经过抗原提呈细胞(如树突状细胞)呈递肿瘤抗原并激活后的CD8⁺T细胞才具有杀伤肿瘤细胞的能力。因此, 单纯地显像CD8⁺T细胞的数量无法区分这类激活的CD8⁺T细胞亚群。基于CD8分子的显像策略仅能够从CD8⁺T细胞的数量出发进行疗效评价, 而无法对CD8⁺T细胞的功能进行更精准的评估。一项对于TCGA数据库的回顾性分析^[34]也指出, 单纯的CD8表达

水平与患者生存率之间并没有显著相关性。这些前期的研究工作表明,尚需进一步发掘CD8⁺ T细胞在肿瘤免疫应答中的新靶点,实现对活化后发挥效应功能的CD8⁺ T细胞的精准显像。

2.3 针对T细胞激活相关标志物的显像策略

ICOS和OX40等在激活型T细胞上呈现特异性高表达,为激活型T细胞的核医学显像探针的制备提供了重要靶点。近年来,已有研究将放射性核素标记的ICOS抗体和OX40抗体用于显像激活的T细胞,进而监测免疫检查点阻断^[35]、嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor T, CAR)-T细胞疗法^[36]、肿瘤疫苗^[37]等多种免疫疗法的治疗效果。上述策略成功实现了对激活型T细胞的在体可视化,然而,这些分子例如ICOS在激活后的免疫抑制性T细胞(如调节性T细胞, Treg)同样呈现高表达^[38]。因此,无法通过PET对免疫抑制性T细胞的激活或细胞毒性T细胞(CD8⁺ T细胞)的激活进行有效区分,从而使免疫治疗早期效果的判断变得困难。同时,OX40通常高表达在CD4⁺ T细胞上^[37],因此以OX40为靶点的PET对于以CD8⁺ T细胞发挥主导作用的免疫治疗策略的监测价值有限。此外,目前靶向ICOS和OX40的核医学显像探针均为放射性核素标记的抗体,其在体内的清除时间较慢,往往需要多天才能达到最佳的靶/非靶比,严重限制了其临床应用。

2.4 针对CD8⁺ T细胞效应功能的显像策略

初始CD8⁺ T细胞在经过抗原提呈细胞的抗原提呈刺激后激活,通过分泌颗粒酶B、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等效应分子来杀伤肿瘤细胞。这类效应分子的分泌代表了多重免疫调控通路下的最终信号,因此对它们的显像可以更直接地反映激活型CD8⁺ T细胞的杀伤能力,从而更准确地评估免疫治疗的效果。已有研究^[39]探索了以IFN- γ 为靶点的PET在肿瘤免疫应答过程中发挥的作用。该研究将放射性标记的抗IFN- γ 抗体用于肿瘤疫苗疗效的预测。而针对颗粒酶B的PET策略首次于2017年提出, Mahmood课题组基于鼠颗粒酶B底物线性多肽序列研制了PET显像探针⁶⁸Ga-NOTA-GZP,并在动物实验中证实了其在免

疫治疗效果预测中的价值^[40-41],由于线性多肽在体内的不稳定性,目前尚未有⁶⁸Ga-NOTA-GZP在临床上进一步应用的报道。2022年,我们团队基于人颗粒酶B底物序列设计并优化出新型小分子PET显像探针⁶⁸Ga-grazytracer,其相比于⁶⁸Ga-NOTA-GZP具有更好的体内稳定性,且在临床患者中实现了对CD8⁺ T细胞效应功能的在体可视化显像^[20]。然而,由于颗粒酶B作为分泌蛋白的固有特性,仅有细胞外的颗粒酶B才能够被PET显像探针捕获^[42],这意味着尚需大量的临床试验来明确颗粒酶B PET在患者免疫治疗后的最佳窗口期。

3 总结与展望

相较于传统的¹⁸F-FDG PET,靶向直接发挥抗肿瘤效应的CD8⁺ T细胞的在体可视化核医学分子影像能够更加精准地预测和评价包括免疫检查点阻断疗法、CAR-T细胞疗法等CD8⁺ T细胞所介导的免疫治疗的效果。同时,亦能为肿瘤免疫学的基础研究提供基于在体动态可视化的新视角。基于CD8⁺ T细胞数量的核医学显像由于无法有效区分免疫细胞的效应功能,在直接判断免疫治疗效果方面具有一定的局限性。然而,其在免疫治疗之前通过在体剖析CD8⁺ T细胞在肿瘤的浸润状况或许在区分免疫“冷”肿瘤或“热”肿瘤方面具有一定的临床价值。相较于基于CD8⁺ T细胞数量的在体显像,基于CD8⁺ T细胞效应功能的核医学分子影像在理论上能够更加精准有效地判断免疫治疗的抗肿瘤效果。然而,目前能够应用于临床的CD8⁺ T细胞效应功能显像探针的种类有限。对现有CD8⁺ T细胞效应功能核医学显像探针的优化,以及基于前瞻性临床试验明确显像窗口期和治疗监测效果,将会进一步验证其临床价值。另外,通过加强对肿瘤免疫的基础研究,基于新靶点的发掘从源头和底层设计面向T细胞激活及发挥效应功能的创新性核医学分子影像探针,将会为肿瘤精准免疫治疗带来新的机遇。经临床验证有效的基于在体核医学分子影像的肿瘤免疫治疗监测手段将会为免疫治疗的精准引导、及早提示更换治疗策略、制订新型联合治疗方案、指导肿瘤患者分层及临床决策提供有力的支撑。

[参 考 文 献]

- [1] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade [J] . Cell, 2022, 185(3): 576.
- [2] KHALIL D N, SMITH E L, BRENTJENS R J, et al. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2016, 13(6): 394.
- [3] WEBER J, MANDALA M, DEL VECCHIO M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma [J] . N Engl J Med, 2017, 377(19): 1824–1835.
- [4] PARDOLL D M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J] . Nat Rev Cancer, 2012, 12(4): 252–264.
- [5] LIM W A, JUNE C H. The principles of engineering immune cells to treat cancer [J] . Cell, 2017, 168(4): 724–740.
- [6] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J] . Science, 2018, 359(6382): 1350–1355.
- [7] PATTON E E, MUELLER K L, ADAMS D J, et al. Melanoma models for the next generation of therapies [J] . Cancer Cell, 2021, 39(5): 610–631.
- [8] GUO Y J, CAO R, ZHANG X Y, et al. Recent progress in rare oncogenic drivers and targeted therapy for non-small cell lung cancer [J] . Onco Targets Ther, 2019, 12: 10343–10360.
- [9] LLOVET J M, CASTET F, HEIKENWALDER M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(3): 151–172.
- [10] O' DAY S J, MCDERMOTT D F, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J] . N Engl J Med, 2010, 363(8): 711–723.
- [11] BRAHMER J R, TYKODI S S, CHOW L Q, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer [J] . N Engl J Med, 2012, 366(26): 2455–2465.
- [12] HAMID O, ROBERT C, DAUD A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma [J] . N Engl J Med, 2013, 369(2): 134–144.
- [13] WANG D Y, SALEM J E, COHEN J V, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J] . JAMA Oncol, 2018, 4(12): 1721–1728.
- [14] JOHNSON D B, REYNOLDS K L, SULLIVAN R J, et al. Immune checkpoint inhibitor toxicities: systems-based approaches to improve patient care and research [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(8): e398–e404.
- [15] WOLCHOK J D, 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.
- [16] YU S D, BRENDER J R, YAMAMOTO K, et al. Multimodal molecular imaging detects early responses to immune checkpoint blockade [J] . Cancer Res, 2021, 81(13): 3693–3705.
- [17] BILLAN S, KAIDAR-PERSON O, GIL Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy [J] . Lancet Oncol, 2020, 21(10): e463–e476.
- [18] JAMES M L, GAMBHIR S S. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications [J] . Physiol Rev, 2012, 92(2): 897–965.
- [19] TAGLIABUE L, DEL SOLE A. Appropriate use of positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for staging of oncology patients [J] . Eur J Intern Med, 2014, 25(1): 6–11.
- [20] ZHOU H Y, WANG Y P, XU H C, et al. Noninvasive interrogation of CD8⁺ T cell effector function for monitoring early tumor responses to immunotherapy [J] . J Clin Invest, 2022, 132(16): e161065.
- [21] BENSCH F, VAN DER VEEN E L, LUB-DE HOOGE M N, 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.
- [22] KOK I C, HOOVELD J S, VAN DE DONK P P, et al. ⁸⁹Zr-pembrolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-1 blockade in cancer [J] . Ann Oncol, 2022, 33(1): 80–88.
- [23] DAVIS A A, PATEL V G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors [J] . J immunotherapy cancer, 2019, 7(1): 278.
- [24] KRAEHENBUEHL L, WENG C H, EGHBALI S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways [J] . Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 37–50.
- [25] YU X H, GAO D, GAO L Q, et al. Inhibiting metastasis and preventing tumor relapse by triggering host immunity with tumor-targeted photodynamic therapy using photosensitizer-loaded functional nanographenes [J] . ACS Nano, 2017, 11(10): 10147–10158.
- [26] TAVARÉ R, MCCracken M N, ZETTLITZ K A, et al. Engineered antibody fragments for immuno-PET imaging of endogenous CD8⁺ T cells *in vivo* [J] . Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(3): 1108–1113.
- [27] SEO J W, TAVARÉ R, MAHAKIAN L M, et al. CD8⁺ T-cell density imaging with ⁶⁴Cu-labeled cys-diabody informs immunotherapy protocols [J] . Clin Cancer Res, 2018, 24(20): 4976–4987.
- [28] ZHAO H T, WANG C, YANG Y L, et al. Immuno-PET imaging of human CD8⁺ T cells with novel ⁶⁸Ga-labeled nanobody companion diagnostic agents [J] . J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 42.
- [29] RASHIDIAN M, INGRAM J R, DOUGAN M, et al. Predicting the response to CTLA-4 blockade by longitudinal noninvasive monitoring of CD8 T cells [J] . J Exp Med, 2017, 214(8): 2243–2255.
- [30] WOODHAM A W, ZEIGLER S H, ZEYANG E L, et al. *In vivo* detection of antigen-specific CD8⁺ T cells by immuno-positron emission tomography [J] . Nat Methods, 2020, 17(10): 1025–1032.
- [31] KIST DE RUIJTER L, VAN DE DONK P P, HOOVELD-

- NOEKEN J S, et al. Whole-body CD8⁺ T cell visualization before and during cancer immunotherapy: a phase 1/2 trial [J]. Nat Med, 2022, 28(12): 2601–2610.
- [32] YOST K E, CHANG H Y, SATPATHY A T. Recruiting T cells in cancer immunotherapy [J]. Science, 2021, 372(6538): 130–131.
- [33] SPEISER D E, HO P C, VERDEIL G. Regulatory circuits of T cell function in cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2016, 16(10): 599–611.
- [34] CRISTESCU R, AURORA-GARG D, ALBRIGHT A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors [J]. J Immunother Cancer, 2022, 10(1): e003091.
- [35] XIAO Z Y, MAYER A T, NOBASHI T W, et al. ICOS is an indicator of T-cell-mediated response to cancer immunotherapy [J]. Cancer Res, 2020, 80(14): 3023–3032.
- [36] SIMONETTA F, ALAM I S, LOHMEYER J K, et al. Molecular imaging of chimeric antigen receptor T cells by ICOS-ImmunoPET [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1058–1068.
- [37] 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.
- [38] CHOYKE P L. Can molecular imaging measure T-cell activation? [J]. Cancer Res, 2020, 80(14): 2975–2976.
- [39] GIBSON H M, MCKNIGHT B N, MALYSA A, et al. IFN γ PET imaging as a predictive tool for monitoring response to tumor immunotherapy [J]. Cancer Res, 2018, 78(19): 5706–5717.
- [40] LARIMER B M, 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.
- [41] LARIMER B M, 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.
- [42] THIERY J, KEEFE D, BOULANT S, et al. Perforin pores in the endosomal membrane trigger the release of endocytosed granzyme B into the cytosol of target cells [J]. Nat Immunol, 2011, 12(8): 770–777.

(收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-04-06)

2023年《肿瘤影像学》专刊计划

《肿瘤影像学》计划于2023年出版以下栏目专刊, 欢迎涉及以下方面研究的作者来稿、读者关注。

刊期	出版时间	主题	内容
2023年第1期	2月28日	人工智能	影像人工智能在肿瘤诊断、疗效预测及预后中的价值
2023年第2期	4月28日	免疫治疗评价	影像学在免疫治疗评价中的应用
2023年第3期	6月28日	精准诊疗、诊疗一体化	分子影像精准诊疗、诊疗一体化的研究与应用
2023年第4期	8月28日	肝脏超声	肝脏弥漫性病变弹性超声研究

另外影像学最新指南及指南解读, 诊断规范性、进展类文章不限刊期, 欢迎赐稿。

请登陆《肿瘤影像学》网站www.zhongliuyingxiangxue.com线上投稿, 投稿时请选择相应的专刊栏目或在附言中备注。

投稿指南(稿约)见www.zhongliuyingxiangxue.com/CN/column/column24.shtml。

联系方式: 上海市徐汇区东安路270号10号楼415室《肿瘤影像学》编辑部; 邮编: 200032;

电话: (021)64188274; E-mail: zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com。

《肿瘤影像学》编辑部