



· 专家述评 ·



陈跃，博士研究生导师。西南医科大学附属医院核医学科主任，西南医科大学核医学研究所所长，四川省核医学与分子影像重点实验室主任，四川省核医学科医疗质量控制中心主任，四川省医学会第七届核医学专业委员会主任委员，中国医师协会核医学医师分会常务委员，中国核学会核医学分会常务理事，中华医学会核医学分会委员，《中华核医学与分子影像杂志》编委，享受国务院政府特殊津贴，四川省学术和技术带头人。先后获得四川省科技系统先进个人、劳动模范等荣誉称号。主持国家自然科学基金区域创新重点项目、省部级课题等30余项，发表论文200余篇，获专利5项。致力于将核医学科打造成有区域重要影响力的专科，连续6年获复旦大学最佳专科排行榜西南区第2名。擅长甲亢、甲状腺癌、前列腺癌、

神经内分泌肿瘤、瘢痕等疾病的核素诊断与治疗，从事PET/CT、SPECT/CT分子影像、融合影像、靶向治疗研究。

PET/CT在非小细胞肺癌免疫治疗效果评价中的应用及进展

李林蔚^{1, 2, 3, 4}, 杨健^{1, 2, 3, 4}, 陈跃^{1, 2, 3, 4}

1. 西南医科大学附属医院核医学科，四川 泸州 646000；
2. 西南医科大学核医学研究所，四川 泸州 646000；
3. 四川省核医学与分子影像重点实验室，四川 泸州 646000；
4. 四川省核医学科医疗质量中心，四川 泸州 646000

[摘要] 肿瘤免疫治疗，尤其是免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor, ICI）的出现为晚期非小细胞肺癌的治疗提供了新思路。精准地评价治疗效果能指导临床决策，在肿瘤患者治疗过程中至关重要。正电子发射断层成像（positron emission tomography, PET）/计算机断层成像（computed tomography, CT）作为一种非侵入性、高安全性的全身影像学检查方法，能提供肿瘤原发灶的代谢情况、淋巴结转移和远处转移等信息，已被广泛用于肿瘤的诊断与疗效评价。与此同时，新型靶向显像剂正逐步进入临床试验阶段，将有利于对免疫治疗效果的精准评估。本文将对PET/CT评价肿瘤免疫治疗（以ICI为主）效果的临床应用和研究进展进行述评。

[关键词] 非小细胞肺癌；正电子发射断层成像/计算机断层成像；免疫检查点抑制剂；影像学评价

中图分类号：R734.2；R730.51；R445.6 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.02.003

Application and research progress of PET/CT in evaluation of immunotherapy for non-small cell lung cancer

LI Linwei^{1, 2, 3, 4}, YANG Jian^{1, 2, 3, 4}, CHEN Yue^{1, 2, 3, 4} (1. Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 2. Institute of Nuclear Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 3. Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Luzhou 646000, Sichuan Province, China; 4. Sichuan Province Quality Control Center of Nuclear Medicine, Luzhou 646000, Sichuan Province, China)

Correspondence to: CHEN Yue E-mail: chenye5523@126.com

基金项目：泸州市人民政府西南医科大学科技战略合作项目任务书（2021LZXNYD-P03）；四川省卫生健康委员会医学科技项目（21ZD005）

通信作者：陈跃 E-mail: chenye5523@126.com

[**Abstract**] The development of tumor immunotherapy, especially immune checkpoint inhibitors, has provided new ways for the treatment of advanced non-small cell lung cancer. Accurate evaluation of therapeutic efficacy can guide clinical decision making and is critical in the treatment of oncology patients. Positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT), as a non-invasive and high-safety whole-body imaging examination, can provide information on metabolism of primary lesions, lymph nodes and metastasis, and has been widely used in the diagnosis and evaluation of tumor treatment efficacy. Meanwhile, novel targeting agents are gradually entering the clinical trials, which will improve the accuracy of treatment evaluation. This review summarized the clinical application and research progress of PET/CT in evaluating the efficacy of immunotherapy (mainly ICI).

[**Key words**] Non-small cell lung cancer; Positron emission tomography/computed tomography; Immune checkpoint inhibitor; Imaging evaluation

肺癌是目前全球范围内发病率仅次于乳腺癌的恶性肿瘤^[1]。即使随着危险因素明确、早期筛查的普及和精准化医疗的发展,肺癌的死亡率仍然很高^[1-2]。美国癌症协会预计2023年美国将会新增癌症相关死亡人数609 820人,其中因肺癌死亡人数约占21%^[3],非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)约占肺癌所有病理学类型的80%~85%。肿瘤免疫治疗是一种利用宿主免疫细胞对肿瘤免疫性应答的新兴治疗方法。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)主要包括靶点为程序性死亡受体1(programmed death-1, PD-1)及其程序性死亡受体配体1(programmed death ligand-1, PD-L1)的抗体。ICI的出现为基因表达阴性或转移性NSCLC的治疗提供了新思路,较传统化疗可延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)^[4],也可作为新辅助治疗用于可切除NSCLC的围手术期,显著降低术后复发概率并延长OS^[5]。然而,并非所有PD-L1高表达患者使用ICI治疗后都能临床获益(clinical benefit, CB),精准地评价免疫治疗的效果在NSCLC患者的治疗过程中至关重要。正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)/计算机断层成像(computed tomography, CT)作为一种非侵入性、高安全性的全身影像学检查方法,能提供肿瘤原发灶的代谢情况、淋巴结转移和远处转移等信息,已被广泛用于肿瘤的诊断与疗效评价。多项研究^[6-9]证实¹⁸F-FDG PET/CT在评估不同放化疗方案疗效时,具有较高的应用价值。与此同时,新型靶向显像剂正逐步进入临床试验阶段,将利于对免疫

治疗效果的精准评估。本文将对PET/CT评价肿瘤免疫治疗(以ICI为主)效果的临床应用和研究进展进行述评。

1 实体瘤PET疗效评价标准(PET response criteria in solid tumor, PERCIST)在肿瘤免疫治疗中的应用与进展

使用¹⁸F-FDG PET/CT提供的肿瘤代谢信息进行疗效评价一直是研究热点。1999年,欧洲癌症研究与治疗组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)率先制订了基于¹⁸F-FDG PET/CT检查的肿瘤代谢性疗效评估标准^[10]。随后,PERCIST逐渐取代了EORTC,广泛应用于肿瘤治疗效果评价。PERCIST推荐使用治疗前后瘦体重标准摄取值峰值(peak standard uptake value of lean body weight, SUL_{peak})的变化来定义肿瘤的演变,并将肿瘤应答分为完全代谢缓解(complete metabolic response, CMR)、部分代谢缓解(partial metabolic response, PMR)、代谢稳定疾病(stable metabolic disease, SMD)和代谢进展疾病(progressive metabolic disease, PMD)^[11]。目前,部分研究探索了PERCIST和EORTC标准用于肿瘤免疫治疗时疗效评估的可行性。在一项针对24例NSCLC患者ICI治疗后效果评价的回顾性研究^[12]中,PERCIST与EORTC标准下CMR或PMR患者均表现为CB,14例PMD患者均未表现出CB,灵敏度为100%。然而2例SMD患者临床结局不同,需要进一步随访,表明PERCIST直接用于免疫治疗仍有不足。

肿瘤免疫治疗作用机制与免疫系统激活有关,而非直接作用于肿瘤细胞,这造成免疫治

疗后肿瘤不同的应答模式, 包括假进展、超进展和延迟进展, 而PERCIST不能很好地区分以上情况。尽管假进展的发生率并不高, 约为9%^[13], 但PET/CT评估疗效极大程度上影响着临床决策。因此, 更多学者完善了PET/CT针对免疫治疗的评价标准。免疫PERCIST (immune PERCIST, iPERCIST) 将PMD进一步划分为待确认的PMD (unconfirmed PMD, UPMD) 和4~8周后再次经PET/CT检查证实为确认的PMD (confirmed PMD, CPMD)。Goldfarb等^[14]将iPERCIST用于28例经ICI治疗的转移性或复发性NSCLC患者, 应答者 (CMR、PMR、SMD和无临床进展的UPMD) 与不应答者 (临床进展的UPMD或CPMD) 的1年生存率分别为90%和11%, OS分别为19.9个月和3.6个月 ($P=0.0003$)。免疫治疗PET评价标准 (PET response evaluation criteria for immunotherapy, PERCIMT)^[15]将PMD重新定义为2~4个新病灶的出现 (4个直径 $<1\text{ cm}$ 或3个直径为 $1.0\sim 1.5\text{ cm}$ 或2个直径 $>1.5\text{ cm}$ 的新病灶), 根据该标准分类的代谢缓解者与非缓解者的PFS差异有统计学意义 (11.0个月 vs 1.8个月, $P=0.045$)。免疫调整的PERCIST (immunotherapy modified PERCIST, imPERCIST), 将PMD定义为病灶治疗前后 SUV_{peak} 增加超过30%者^[16], 按此标准分类的转移性黑色素瘤患者, 应答和非应答者的2年生存率分别为66%和29% ($P=0.003$), 且该标准在多变量生存分析中有预后意义 ($HR=3.853$, 95% CI 1.498~9.911, $P=0.005$), 但目前imPERCIST尚未用于NSCLC患者的疗效评价。总之, 评价标准的精确化有利于正确地指导临床决策。

此外, CheckMate 017和057研究^[17]中评价治疗缓解的时间点为纳武利尤单抗注射后9周, 但ICI疗效评价的最佳时间点尚不清楚。这是因为肿瘤免疫治疗后早期, 由于免疫系统的激活或肿瘤病灶淋巴细胞浸润, 表现为正常淋巴结或病灶FDG摄取增加, 从而造成假阳

性。在1例转移性黑色素瘤的患者使用伊匹单抗 (ipilimumab) 联合尼沃单抗治疗后, PET/CT发现FDG高摄取的脾脏和多个新增淋巴结, 但活检提示无恶性肿瘤浸润且原发黑色素瘤病灶有所减少^[18]。尽管早期评价疗效能提前终止无效的治疗, 但FDG的高灵敏度让错误评价很容易发生。然而, 一些学者却认为免疫治疗后早期炎症反应证明免疫系统的激活, 提示预后更好。Cho等^[19]回顾并研究了20例晚期黑色素瘤患者治疗后21~28 d的PET/CT检查 (SCAN-2), 肿瘤代谢最高的病灶 SUV_{peak} 治疗前后增加超过15.5与CB相关, 阴性预测值为91.7% (95% CI 61.5%~98.6%), 灵敏度为80.0% (95% CI 28.8%~96.7%), 特异度为73.3% (95% CI 44.9%~92.0%), 准确度为75.0%。因此, 肿瘤病灶早期淋巴细胞浸润而表现为代谢增高, 可能是治疗有效的体现, 后续仍需更多研究来明确最佳复查时机。

2 多参数PET/CT在肿瘤免疫治疗中的应用与进展

肿瘤最大标准摄取值 (SUV_{max}) 和肿瘤平均标准摄取值 (SUV_{mean}) 是¹⁸F-FDG PET/CT中最常用的参数, 然而 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 的疗效预测价值仍存在争议^[20]。目前, 许多研究提出可采用不同参数来评价疗效, 基于病灶体积的代谢参数如肿瘤代谢体积 (metabolic tumor volume, MTV) 和病灶总糖酵解 (total lesion glycolysis, TLG) 逐渐受到青睐^[21]。MTV为高代谢肿瘤病灶的体积, 而TLG则定义为MTV与SUV之乘积。一项纳入57例ICI治疗晚期NSCLC患者的研究^[22]中, 基线扫描上MTV ($P=0.028$) 和TLG ($P=0.035$) 的增加与患者疾病进展相关, 而 SUV_{max} 却与治疗反应无相关性。Kaira等^[23]随访了24例使用尼沃单抗治疗的NSCLC患者, 结果显示, TLG有较高的疗效预测价值, 提示TLG可作为独立预后因素 ($HR=3.624$, 95% CI 1.728~9.557, $P<0.001$)。近期一篇系统评价^[24]也表明了MTV和TLG的潜在疗效预测价值。转移性NSCLC患者在ICI治疗前MTV和TLG

较高者的OS明显短于较低者，而治疗前SUV_{max}和SUV_{mean}较高者与较低者的OS无显著差异，基线图像上MTV、TLG、SUV_{max}和SUV_{mean}的HR值依次为2.10（95% CI 1.57~2.82）、1.58（95% CI 1.03~2.44）、0.88（95% CI 0.69~1.12）和0.79（95% CI 0.50~1.27）。亚组分析显示，仅接受一线免疫治疗的患者中，高MTV组的OS及PFS均短于低MTV组（HR=1.97，95% CI 1.39~2.79；HR=1.85，95% CI 1.28~2.68），这与Vekens等^[25]的研究相符，表明基线扫描时MTV和TLG值与免疫治疗的预后相关，可能较SUV_{max}更适合用于免疫治疗效果预测。

富淋巴器官（脾、骨髓）在治疗后早期的代谢增加也受到了关注。虽然一些学者^[26-27]观察到脾脏代谢增加的患者与CB无关，但另一项多中心研究^[28]对比了51例晚期NSCLC患者，使用免疫治疗后6周PET/CT上脾脏与肝脏的SUV_{max}之比作为炎症参数脾肝比（spleen-to-liver ratio, SLR），发现高SLR（>0.77）者1年PFS（HR=2.5，95% CI 1.1~6.0，*P*=0.03）和2年OS（HR=3.1，95% CI 1.0~9.7，*P*=0.04）明显延长。然而，贫血患者引起的髓外造血、感染等情况也能引起脾脏代谢摄取增加，这些合并症限制了该参数实际临床应用。

3 免疫相关不良事件（immune-related adverse event, irAE）与肿瘤免疫治疗效果评估

irAE是指经细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4（cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4）抗体或PD-1、PD-L1抗体治疗后，激活的T细胞不仅具有抗肿瘤活性，也能导致一些器官的炎症反应^[29]。irAE可能与T细胞激活、自身抗体及细胞因子的共同作用有关^[30]。报道最多者包括内分泌疾病（甲状腺功能减退4~8%，甲状腺功能亢进0~5%）和皮疹（5~11%），严重者包括肺炎（3~5%）和结肠炎（1~2%）^[27]。多数irAE可以在PET上发现^[31-34]，表现为相应器官显像剂摄取增高。包括近期Anand等^[35]报道了1例罕见ICI治疗后继发T细胞淋巴瘤，发病率约为0.02%，死亡率

17%，PET/CT上表现为全身多发淋巴结FDG摄取增加。这种ICI治疗后的T细胞淋巴瘤可能是由于PD-1抑制丧失，继而导致T细胞恶性增生。irAE的出现是否与疗效相关仍存争议。Ferrari等^[27]观察到5例NSCLC患者免疫治疗后出现甲状腺炎、结肠炎及肺炎，随访后发现这些患者免疫治疗的效果不尽相同（3例患者最终为CB），认为irAE与CB的相关性并无统计学意义。然而，有报道^[36]称发生任一irAE的患者的总体缓解率高于未发生者[52.3%（23/44）vs 27.9%（17/61）]，但该研究中的irAE多数为皮疹[32%（43/134）]，临床意义有限。Kotwal等^[37]提到免疫治疗相关甲状腺炎的患者OS更长（*P*=0.027），死亡率更低（HR=0.49，95% CI 0.25~0.99，*P*=0.034）。以上研究表明，不同部位、不同程度的irAE可能有着不同的疗效预测价值，甲状腺炎可能是有意义的一种，需要更多针对同一irAE的研究来指导疗效评价和临床决策。

4 PET/CT在评估PD-L1表达中的应用与进展

PD-L1是表达于肿瘤细胞的一种免疫抑制信号蛋白，它与T细胞、B细胞、树突状细胞和NKT细胞上表达的PD-1结合，从而导致肿瘤细胞免疫逃逸。肿瘤PD-L1高表达通常是筛选适合ICI患者的标准，也被认为与预后相关^[38-39]。免疫组织化学是评估肿瘤细胞PD-L1表达状态的金标准，但有文献^[40]报道了一些PD-L1表达阳性而ICI治疗无效或PD-L1表达阴性而ICI治疗有效的案例。一方面，这可能是由于活检只能代表穿刺部位，不能反映多处病灶的表达情况。另外，单次活检不能反映化疗药物对肿瘤微环境的改变^[41]。PET/CT的优势在于全身性、无创、分子层面和精准靶向，有望成为无创性评价PD-L1表达的重要辅助检查手段。

PD-L1高表达的同时伴随着缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor-1, HIF-1）的上调^[42]，并且有证据显示，HIF-1的上调可使肿瘤细胞摄取FDG增加，这可能是由于HIF-1也能增加葡萄糖转运蛋白1的表达^[43]。因此，PD-L1的表达可能与肿瘤的代谢高低相关，这与多数研

究^[44-46]的结论相符。理论上, 可以使用肿瘤的代谢情况来评估PD-L1的表达, 但这并不具有特异性。

新型显像剂的开发一直是核医学工作的重点和热点, 免疫PET/CT在过去5年飞速发展。多种新型显像剂在小鼠模型中取得进展。Truillet等^[47]使用DFO螯合抗PD-L1抗体和⁸⁹Zr, 合成了⁸⁹Zr标记的化合物C4, 具有良好的体内稳定性(5 d血清稳定性>98%)和放射化学纯度(>98.5%), 成功将其用于荷瘤鼠模型评价PD-L1表达, 可视化PD-L1表达在化疗药物治疗前后的变化。Niemeijer等^[48]首次将免疫PET/CT用于人体,¹⁸F-BMS-986192和⁸⁹Zr-nivolumab在NSCLC患者中有良好的稳定性, 靶/非靶比值高。作者证实了它们的SUV_{peak}与NSCLC患者免疫组织化学结果和ICI治疗后的PFS相关。随后, Bensch等^[49]用长半衰期核素标记的另一抗体atezolizumab得到了相同的结论。以上两项研究证实了以PD-L1为靶点的新型放射性药物的可行性与安全性, 但尚未对比肿瘤组织在治疗前后摄取新型显像剂的变化。近期的一项研究^[50]用长半衰期核素标记了抗PD-L1单克隆抗体durvalumab, 用于晚期NSCLC患者durvalumab治疗后效果预测, 作者观察到在基线免疫PET/CT上, 无疾病进展者的中位SUL_{peak}高于进展者(4.9 vs 2.4), SUL_{peak}大于3.0的患者PFS和OS均有延长趋势(PFS: 7.3个月 vs 5.5个月; OS: 18.4个月 vs 5.9个月), 但以上差异均无统计学意义($P=0.12$, $P=0.46$, $P=0.13$), 这可能是由于样本较少(13例)或随访时间不足(6周)。该药物未来的0/1期临床试验阶段^[51]将随访ICI治疗后肿瘤PD-L1的表达变化, 有望为该类药物在特异性疗效评价中的价值提供证据。

5 PET/CT影像组学在肿瘤免疫治疗中的应用

影像组学指从放射图像中提取定量影像学特征, 创建可挖掘数据库, 以揭示高通量影像学表现与医疗结局、临床决策或生物学特征之间的关系^[52]。影像组学的成功意味着放射影像从定性到定量的转变。提取PET/CT影像学特征的挑

战一方面在于注射药物、扫描流程及图像重建的标准化, 另一方面在于患者的血糖水平、呼吸力度及炎症等因素。严格遵守核医学协会和欧洲核医学协会的指南是PET/CT影像组学的先决条件^[52]。尽管缺乏高质量证据, 多数研究^[53]提取CT影像学特征用于ICI疗效预测仍取得了进展。同时, PET/CT影像组学也处于快速发展阶段。Polverari等^[54]选取形态特征、体素强度、代谢参数及纹理特征初步探索了其与治疗效果的关系, 结果显示, 肿瘤病灶越不对称(偏度异质性), 越不平坦(峰度异质性), 其ICI治疗后效果越差, 但差异有统计学意义的影像学特征多数来自CT图像, 这与Valentinuzzi等^[55]的研究相符, 均未能充分利用PET提供的代谢信息。然而, Mu等^[56-57]通过深度挖掘和筛选基线PET以及CT的影像学特征, 建立了预测NSCLC患者治疗后发生恶病质和irAE风险的模型。随后, 作者进一步建立深度学习模型预测其疗效^[58]。该模型不仅能特异性区分PD-L1表达阳性与阴性的患者(在训练集及验证集中曲线下面积分别为0.89和0.82), 还与预后相关。深度学习评分高组较评分低组PFS(9.30个月 vs 2.37个月, $P=0.038$)及OS(15.53个月 vs 4.93个月, $P=0.007$)明显延长, HR分别为0.35(95% CI 0.12~0.99, $P=0.047$)和0.23(95% CI 0.07~0.72, $P=0.020$)。该模型的临床实际应用仍需更大样本数据的验证。随着免疫PET/CT的发展, 未来有望通过反映PD-L1表达的影像学特征, 更精确地实现免疫治疗定量评价。

6 总结与展望

免疫治疗的出现颠覆了NSCLC患者非手术治疗的格局。早期、精准地评价免疫治疗的效果符合当今肿瘤治疗的发展趋势, 即个体化与精准化。PET/CT凭借其无创、靶向、全身的优势, 是疗效评价中重要的一环。首先, 更加适用于免疫治疗的评价标准和更为可靠的参数有助于为临床决策提供信心。另外, 新型靶向显像剂的出现符合现代核医学精准靶向的理念, 不仅能为临床特异性地筛选出免疫治疗受众人群, 还能提供准

确的疗效预测信息,未来的研究将着重于这些显像剂的临床转化。最后,影像组学仍是目前的研究重点,未来基于PET/CT影像学特征深入挖掘的多模态、多参数模型,有望实现ICI疗效的定量评价,进而指导临床决策。

【参 考 文 献】

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] BARTA J A, POWELL C A, WISNIVESKY J P. Global epidemiology of lung cancer [J] . Ann Glob Health, 2019, 85(1): 8.
- [3] SIEGEL R, MA J M, ZOU Z H, et al. Cancer statistics, 2014 [J] . CA A Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9–29.
- [4] HERBST R S, MORGENZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J] . Nature, 2018, 553(7689): 446–454.
- [5] CHIU L C, LIN S M, LO Y L, et al. Immunotherapy and vaccination in surgically resectable non-small cell lung cancer (NSCLC) [J] . Vaccines (Basel), 2021, 9(7): 689.
- [6] HICKS R J. Role of ¹⁸F-FDG PET in assessment of response in non-small cell lung cancer [J] . J Nucl Med, 2009, 50(Suppl 1): 31S–42S.
- [7] DE JONG E E C, VAN ELMPT W, LEIJENAAR R T H, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT-based response assessment of stage IV non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-carboplatin-bevacizumab with or without nitroglycerin patches [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(1): 8–16.
- [8] YOSSI S, KRHILI S, MURATET J P, et al. Early assessment of metabolic response by ¹⁸F-FDG PET during concomitant radiochemotherapy of non-small cell lung carcinoma is associated with survival: a retrospective single-center study [J] . Clin Nucl Med, 2015, 40(4): e215–e221.
- [9] ESCHMANN S M, FRIEDEL G, PAULSEN F, et al. ¹⁸F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(4): 463–471.
- [10] 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.
- [11] WAHL R L, 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): 122S–150S.
- [12] PARK S, LEE Y, KIM T S, et al. Response evaluation after immunotherapy in NSCLC: early response assessment using FDG PET/CT [J] . Medicine (Baltimore), 2020, 99(51): e23815.
- [13] DUDNIK E, MOSKOVITZ M, DAHER S, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in advanced non-small cell lung cancer: the real-life data [J] . Lung Cancer, 2018, 126: 217–223.
- [14] 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] . EJNMMI Res, 2019, 9(1): 8.
- [15] SACHPEKIDIS C, KOPP-SCHNEIDER A, PAN L Y, et al. Interim ¹⁸F-FDG PET/CT can predict response to anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma [J] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(6): 1932–1943.
- [16] 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.
- [17] BORGHAEI H, GETTINGER S, VOKES E E, et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer [J] . J Clin Oncol, 2021, 39(7): 723–733.
- [18] TSAI K K, PAMPALONI M H, HOPE C, et al. Increased FDG avidity in lymphoid tissue associated with response to combined immune checkpoint blockade [J] . J Immunother Cancer, 2016, 4: 58.
- [19] CHO S Y, LIPSON E J, IM H J, 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.
- [20] FERRARI C, SANTO G, MERENDA N, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC: ¹⁸F-FDG PET/CT as a troubleshooter in treatment response [J] . Diagnostics (Basel), 2021, 11(9): 1681.
- [21] MOON S H, HYUN S H, CHOI J Y. Prognostic significance of volume-based PET parameters in cancer patients [J] . Korean J Radiol, 2013, 14(1): 1–12.
- [22] POLVERARI G, CECI F, BERTAGLIA V, et al. ¹⁸F-FDG pet parameters and radiomics features analysis in advanced nsclc treated with immunotherapy as predictors of therapy response and survival [J] . Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1163.
- [23] KAIRA K, HIGUCHI T, NARUSE I, et al. Metabolic activity by ¹⁸F-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.
- [24] LING T, ZHANG L H, PENG R, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis [J] . Front

- Immunol, 2022, 13: 1014063.
- [25] VEKENS K, EVERAERT H, NEYNS B, et al. The value of ^{18}F -FDG PET/CT in predicting the response to PD-1 blocking immunotherapy in advanced NSCLC patients with high-level PD-L1 expression [J] . Clin Lung Cancer, 2021, 22(5): 432-440.
- [26] NOBASHI T, BARATTO L, REDDY S A, et al. Predicting response to immunotherapy by evaluating tumors, lymphoid cell-rich organs, and immune-related adverse events using FDG-PET/CT [J] . Clin Nucl Med, 2019, 44(4): e272-e279.
- [27] FERRARI C, SANTO G, MERENDA N, et al. Immune checkpoint inhibitors in advanced NSCLC: ^{18}F -FDG PET/CT as a troubleshooter in treatment response [J] . Diagnostics (Basel), 2021, 11(9): 1681.
- [28] SEBAN R D, ASSIÉ J B, GIROUX-LEPRIEUR E, et al. Prognostic value of inflammatory response biomarkers using peripheral blood and ^{18}F -FDG PET/CT in advanced NSCLC patients treated with first-line chemo- or immunotherapy [J] . Lung Cancer, 2021, 159: 45-55.
- [29] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity [J] . CA A Cancer J Clin, 2020, 70(2): 86-104.
- [30] POSTOW M A, SIDLOW R, HELLMANN M D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade [J] . N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168.
- [31] CHEN Y K, JIA Y J, LIU Q H, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review [J] . Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 8512-8517.
- [32] ALABED Y Z, AGHAYEV A, SAKELLIS C, et al. Pancreatitis secondary to anti-programmed death receptor 1 immunotherapy diagnosed by FDG PET/CT [J] . Clin Nucl Med, 2015, 40(11): e528-e529.
- [33] PONCE A, FRADE-SOSA B, SARMIENTO-MONROY J C, et al. Imaging findings in patients with immune checkpoint inhibitor-induced arthritis [J] . Diagnostics (Basel), 2022, 12(8): 1961.
- [34] MEKKI A, DERCLE L, LICHTENSTEIN P, et al. Detection of immune-related adverse events by medical imaging in patients treated with anti-programmed cell death 1 [J] . Eur J Cancer, 2018, 96: 91-104.
- [35] ANAND K, ENSOR J, PINGALI S R, et al. T-cell lymphoma secondary to checkpoint inhibitor therapy [J] . J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000104.
- [36] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer [J] . JAMA Oncol, 2018, 4(3): 374-378.
- [37] KOTWAL A, KOTTSCHADE L, RYDER M. PD-L1 inhibitor-induced thyroiditis is associated with better overall survival in cancer patients [J] . Thyroid, 2020, 30(2): 177-184.
- [38] YU Y F, ZENG D Q, OU Q Y, et al. Association of survival and immune-related biomarkers with immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis and individual patient-level analysis [J] . JAMA Netw Open, 2019, 2(7): e196879.
- [39] PATEL S P, KURZROCK R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy [J] . Mol Cancer Ther, 2015, 14(4): 847-856.
- [40] DAUD A I, WOLCHOK J D, ROBERT C, et al. Programmed death-ligand 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma [J] . J Clin Oncol, 2016, 34(34): 4102-4109.
- [41] PENG J, HAMANISHI J, MATSUMURA N, et al. Chemotherapy induces programmed cell death-ligand 1 overexpression via the nuclear factor- κB to foster an immunosuppressive tumor microenvironment in ovarian cancer [J] . Cancer Res, 2015, 75(23): 5034-5045.
- [42] CHEN J, JIANG C C, JIN L, et al. Regulation of PD-L1: a novel role of pro-survival signalling in cancer [J] . Ann Oncol, 2016, 27(3): 409-416.
- [43] KAIRA K, SERIZAWA M, KOH Y, et al. Biological significance of ^{18}F -FDG uptake on PET in patients with non-small cell lung cancer [J] . Lung Cancer, 2014, 83(2): 197-204.
- [44] ZHAO L, LIU J J, SHI J Y, et al. Relationship between SP142 PD-L1 expression and ^{18}F -FDG uptake in non-small cell lung cancer [J] . Contrast Media Mol Imaging, 2020, 2020: 2010924.
- [45] KAIRA K, KUJI I, KAGAMU H. Value of ^{18}F -FDG-PET to predict PD-L1 expression and outcomes of PD-1 inhibition therapy in human cancers [J] . Cancer Imaging, 2021, 21(1): 11.
- [46] CHOI Y J, JO K, HWANG S H, et al. Association between PD-L1 expression and ^{18}F -FDG uptake in ovarian cancer [J] . Ann Nucl Med, 2021, 35(4): 415-420.
- [47] TRUILLET C, OH H L J, YEO S P, et al. Imaging PD-L1 expression with ImmunoPET [J] . Bioconjug Chem, 2018, 29(1): 96-103.
- [48] 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] . Nat Commun, 2018, 9(1): 4664.
- [49] 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.
- [50] SMIT J, BORM F J, NIEMEIJER A N, et al. PD-L1 PET/CT imaging with radiolabeled durvalumab in patients with advanced-stage non-small cell lung cancer [J] . J Nucl Med, 2022, 63(5): 686-693.

- [51] HEGI-JOHNSON F, RUDD S E, WICHMANN C, et al. ImmunoPET: imaging of cancer immunotherapy targets with positron emission tomography: a phase 0/1 study characterising PD-L1 with ⁸⁹Zr-durvalumab (MEDI4736) PET/CT in stage III NSCLC patients receiving chemoradiation study protocol [J] . BMJ Open, 2022, 12(11): e056708.
- [52] KUMAR V, GU Y H, BASU S, et al. Radiomics: the process and the challenges [J] . Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248.
- [53] TER MAAT L S, VAN DUIN I A J, ELIAS S G, et al. Imaging to predict checkpoint inhibitor outcomes in cancer. A systematic review [J] . Eur J Cancer, 2022, 175: 60-76.
- [54] POLVERARI G, CECI F, BERTAGLIA V, et al. ¹⁸F-FDG pet parameters and radiomics features analysis in advanced nsclc treated with immunotherapy as predictors of therapy response and survival [J] . Cancers (Basel), 2020, 12(5): 1163.
- [55] VALENTINUZZI D, VRANKAR M, BOC N, et al. ¹⁸F] FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIOMICS) predicts response of non-small cell lung cancer patients treated with pembrolizumab [J] . Radiol Oncol, 2020, 54(3): 285-294.
- [56] MU W, TUNALI I, QI J, et al. Radiomics of ¹⁸F fluorodeoxyglucose PET/CT images predicts severe immune-related adverse events in patients with NSCLC [J] . Radiol Artif Intell, 2020, 2(1): e190063.
- [57] MU W, KATSOUKAKIS E, WHELAN C J, et al. Radiomics predicts risk of cachexia in advanced NSCLC patients treated with immune checkpoint inhibitors [J] . Br J Cancer, 2021, 125(2): 229-239.
- [58] MU W, JIANG L, SHI Y, et al. Non-invasive measurement of PD-L1 status and prediction of immunotherapy response using deep learning of PET/CT images [J] . J Immunother Cancer, 2021, 9(6): e002118.

(收稿日期: 2023-02-23 修回日期: 2023-03-15)

《肿瘤影像学》2023年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界欢迎, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊。杂志刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像专业医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期30元, 每年共180元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274

E - m a i l : zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网 址 : www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部