

¹⁸F-FDG PET/CT 在非小细胞肺癌免疫治疗疗效和预后评估中的研究进展

张倩,陶秀丽,吴宁

(国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

摘要:免疫治疗显著改善了晚期非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者的生存,但至今仍缺乏有效的生物标志物预测免疫治疗的疗效和预后。¹⁸氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET/CT作为一种无创的功能成像,能够表征全身肿瘤的糖代谢水平,在肿瘤免疫治疗的临床应用展现出巨大潜力。全文就¹⁸F-FDG PET/CT在NSCLC免疫治疗疗效和预后评估中的研究进展进行综述。

关键词:非小细胞肺癌;¹⁸F-FDG;正电子发射断层显像术;体层摄影术;X射线计算机;免疫治疗
中图分类号:R734.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2024)03-0247-07
doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A012

Advances of ¹⁸F-FDG PET/CT in Immunotherapy Response Assessment and Outcome Prediction for Non-Small Cell Lung Cancer Patients

ZHANG Qian, TAO Xiuli, WU Ning

(National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract: Immunotherapy has significantly improved the survival of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, there have not been reliable biomarkers to assess the efficacy and predict the outcome of immunotherapy. As a non-invasive functional imaging, ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) PET/CT reflects glucose metabolism of tumors throughout the body, and has shown potential in clinical applications of immunotherapy. This paper reviews the progress of ¹⁸F-FDG PET/CT in immunotherapy efficacy assessment and outcome prediction for NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; ¹⁸F-FDG; positron-emission tomography; tomography, X-ray computer; immunotherapy

非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是全球最常见的恶性肿瘤之一,其死亡率高居恶性肿瘤首位,约65%的患者确诊时已处于进展期^[1-2]。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)开启了恶性肿瘤免疫治疗的新时代。ICIs显著改善了晚期患者的预后和生存,特别是PD-1/PD-L1抑制剂已获批成为晚期驱动基因阴性NSCLC推荐的一线治疗。然而,由于ICIs独特的作用机制,出现了与化疗和靶向治疗传统应答模式不同的特殊应

答模式,包括延迟应答、假性进展、超进展和分离反应等,对临床治疗决策和疗效评价带来极大的困难和挑战。除此之外,并不是所有患者都能从免疫治疗中获益。对未经筛选的NSCLC患者,ICIs单药治疗的有效率不到20%^[3]。即使对PD-L1表达大于50%的患者有效率也不到50%^[4]。在免疫治疗之前筛选潜在的获益人群是临床面对的主要挑战,目前缺乏有效的免疫治疗疗效预测生物标志物。¹⁸氟-2-脱氧-D-葡萄糖(¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose, ¹⁸F-FDG)PET/CT是临床上最常用、最成熟的分子成像技术,多种代谢指标如标准摄取值(standardized uptake

收稿日期:2023-06-26;修回日期:2023-08-20

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82001870)

通信作者:吴宁, E-mail: cjr.wuning@vip.163.com

value, SUV)、基于瘦体重的标准摄取值(standardized uptake value normalized by lean body mass, SUL)、代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)和肿瘤总糖酵解(total lesion glycolysis, TLG)表征肿瘤的糖代谢水平,在免疫治疗疗效评价和预后预测方面都显示出重要的价值。基于此,本文对¹⁸F-FDG PET/CT在NSCLC免疫治疗疗效和预后评估中的研究进展进行综述。

1 PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤糖代谢之间的关系

人体抗肿瘤过程是由一系列共刺激和共抑制受体与配体通过调节抗原特异性T细胞的数量和功能实现的,其中PD-1/PD-L1信号通路是免疫治疗的主要作用机制之一。PD-1是一种关键的检查点抑制受体,主要在活化的T细胞、B细胞、单核细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞表面表达。PD-L1是PD-1的配体,主要在肿瘤细胞、巨噬细胞和树突状细胞等细胞表面表达。PD-1与PD-L1结合产生负性调控信号,抑制T细胞的活化增殖,启动T细胞程序性死亡,使肿瘤获得免疫逃逸^[5]。很多研究都表明肿瘤糖代谢水平与PD-L1表达显著相关,Seol等^[6]对6项研究(共1739例患者)进行荟萃分析显示,SUV_{max}对预测NSCLC患者PD-L1表达的整体敏感度、特异度分别为0.72和0.69,受试者工作特征曲线下面积(the area under the receiver operating characteristic curve, AUC)为0.74。Wu等^[7]研究表明,PD-L1阳性患者的SUV_{max}和TLG显著高于PD-L1阴性患者,且SUV_{max}是PD-L1表达的独立预测因子。PET/CT影像学也被用于探索构建PD-L1表达的预测模型^[8]。

PD-1/PD-L1信号通路与肿瘤糖代谢之间的分子机制尚不清楚。Chang等^[9]研究发现,肿瘤细胞和免疫细胞之间存在代谢竞争,肿瘤的葡萄糖代谢会抑制T细胞的活化和增殖,使T细胞糖酵解能力和干扰素 γ 的产生受到抑制,应用PD-1/PD-L1抑制剂后可以恢复肿瘤微环境中免疫细胞的葡萄糖代谢。该研究还发现PD-L1可能通过调控蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路及糖酵解相关酶的转录和翻译,调节肿瘤的糖酵解水

平。也有研究证实了Akt/mTOR信号通路上相关分子的表达与肺癌PET/CT摄取值显著相关^[10],且Akt/mTOR通路的激活可以增加肺癌中PD-L1的表达^[11]。这些发现表明肿瘤糖代谢与PD-L1之间的相关性可能与Akt/mTOR通路的激活有关。另外,肿瘤细胞缺氧微环境下表达的乏氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)可能是糖代谢与PD-L1之间相关性的另一个解释。研究证实糖酵解水平升高与HIF-1 α 高表达显著相关,HIF-1 α 通过诱导葡萄糖转运蛋白1的表达,增加¹⁸F-FDG的转运进而促进肿瘤的糖酵解^[10]。PD-L1是HIF-1 α 的靶基因,HIF-1 α 通过直接结合PD-L1基因近端启动子选择性上调PD-L1的表达^[12]。因此,HIF-1 α 可以上调肿瘤细胞的PD-L1表达和¹⁸F-FDG摄取。

综上所述,PD-1/PD-L1信号通路与肿瘤糖代谢之间的内在联系可能与Akt/mTOR通路的激活和HIF-1 α 的表达相关,分子机制的不断探索对¹⁸F-FDG PET/CT预测肿瘤PD-1/PD-L1表达、指导肿瘤免疫治疗疗效和预后评价提供了基础理论支持。

2 免疫治疗的非常规反应模式与PET/CT评价

不同于传统的化疗、靶向治疗通过直接杀灭肿瘤细胞使病灶缩小,免疫治疗通过激活免疫细胞、增强免疫浸润、维持病灶局部有效的免疫反应达到杀伤肿瘤细胞的目的^[5]。其独特的作用机制使肿瘤出现了不同于传统应答模式的特殊应答模式,即非常规反应模式^[13-15],包括延迟应答、假性进展、超进展、分离反应等,对临床治疗决策的制定和疗效评价带来困难和挑战。由于非常规反应模式的出现,以实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)为代表且基于传统CT成像的形态学评价方法已不能准确评价肿瘤免疫治疗的临床疗效和生存获益,而PET/CT对评价肿瘤免疫治疗反应有巨大优势^[16]。PET/CT代谢指标可以在一定程度上弥补传统CT形态学指标的不足,更准确地识别非常规反应模式。

(1)延迟应答:指免疫治疗进行一段时间甚至停止治疗后才观察到病灶缩小。这是因为免疫细胞的激活和浸润、特异性免疫反应的持续发生通常需要

数周或数月的时间。随着免疫应答的不断扩大,免疫记忆细胞可以使抗肿瘤免疫持续发生,即使中断治疗,仍可观察到肿瘤缩小或消退,最终表现为临床上长期的获益。PET/CT 可以观察到原发肿瘤的早期代谢改变(免疫治疗后 2 个周期),较基于形态学的常规影像检查更早、更敏感地监测到肿瘤对 ICI 的治疗反应^[16]。PET/CT 还可以在随访中观察到延迟应答和长期持续的抗肿瘤反应。Yilmaz 等^[17]报告了 2 例 NSCLC 患者接受二线 Nivolumab 治疗,由于社会经济原因治疗分别持续了 9 个月和 5 个月后就中断了,但在后续的随访中仍能观察到病灶对 ICI 的治疗反应,表现为原发灶的摄取减低和转移灶的摄取消失。延迟应答的发生使免疫治疗最佳持续时间这一问题引起临床医生关注,但因患者的治疗反应多样且复杂,尚未达成共识,也缺乏相应的临床研究,何时停止免疫治疗应由医生结合患者的病情和治疗反应综合判断。

(2)假性进展:指免疫治疗初期原有病灶增大或出现新病灶,后期病灶缩小或稳定的现象。假性进展并不是真正的肿瘤进展,组织病理学证实免疫治疗期间肿瘤内免疫细胞浸润、水肿和坏死是肿瘤形态增大的原因,延迟应答使肿瘤在免疫系统尚未被充分激活期间继续生长也可能是导致肿瘤假性进展的原因^[18]。假性进展是罕见的,在 NSCLC 患者中发生率为 0.6%~5.8%^[18],这表明在绝大多数情况下,形态成像上看到的进展是真实的进展,只有当患者的临床状况同时改善时,才应考虑假性进展的可能。正确识别假性进展可以避免患者过早终止免疫治疗,有重要的临床意义,然而目前尚无有效的方法区分真性进展和假性进展。Tao 等^[19]报道了 1 例假性进展患者在 PD-1 抑制剂治疗 2 个周期后 PET/CT 显示肿瘤明显增大(4.1 cm vs 5.7 cm),原发肿瘤 $\Delta\text{SUL}_{\text{peak}}\%$ (32.1%)明显升高,但 $\Delta\text{MTV}\%$ (-60.1%)和 $\Delta\text{TLG}\%$ (-50%)明显下降,术后病理显示原发肿瘤病理消退 60%,表现为大量的巨噬细胞和淋巴细胞浸润。这一发现提示 PET/CT 代谢指标的变化(例如, $\Delta\text{SUL}_{\text{peak}}\%$ 增高, $\Delta\text{MTV}\%$ 和 $\Delta\text{TLG}\%$ 减少)可能有助于鉴别肿瘤假性进展和真性进展。Akhoundova 等^[20]报道 ^{18}F -FET PET 正确识别了 11 例 NSCLC 患者中 9 例患者(81.8%)脑转移瘤的假性进展,提示新型 PET/CT 显像剂可能有助于区分假性进展和真性进展。

(3)超进展:指免疫治疗后出现肿瘤加速生长或出现新病灶的现象。超进展患者肿瘤的急剧进展使病情加速恶化,严重者甚至出现全身多处转移。早期识别和预测超进展对临床医生及时调整治疗方案有重要意义。晚期 NSCLC 超进展的发生率为 13.8%,患者生存时间更短且预后更差,中位生存时间仅为 3.4 个月^[21]。目前,关于超进展的标准尚无共识,不同的研究使用不同的定义,一般认为超进展可定义为^[22]:免疫治疗中肿瘤进展时间小于 2 个月,与治疗前基线相比肿瘤负荷增加超过 50%且肿瘤生长率增加大于 2 倍。目前临床也没有有效的生物标志物预测超进展。Kim 等^[23]荟萃分析报道乳酸脱氢酶超过正常上限、2 个以上转移部位、肝转移、体力状况评分 ≥ 2 分与超进展呈正相关,PD-L1 阳性表达与超进展呈负相关。代谢指标可能对超进展有一定的提示,Castello 等^[24]研究发现在接受 ICI 治疗的 NSCLC 患者中,超进展患者基线 TLG (756.1 vs 475.6, $P=0.042$)和 MTV (287.3 vs 62.1, $P=0.011$)显著高于非超进展患者。Nakamoto 等^[25]在黑色素瘤患者中也有同样的发现,超进展患者基线 TLG (960.9 vs 140.7, $P=0.06$)和 MTV (167.0 vs 28.3, $P=0.04$)高于非超进展患者。

(4)分离反应:指免疫治疗后,部分肿瘤继续生长,部分肿瘤消退的现象。Humbert 等^[26]根据分离反应在 PET/CT 图像上的特点将其定义为某些高代谢病变的减少和其他病变的增加,在纳入的 50 例 NSCLC 患者中 5 例(10%)出现分离反应,且分离反应比真性进展患者有更好的疗效和生存。Tazdait 等^[27]应用 CT 描述了肿瘤的分离反应,160 例患者中发现 12 例分离反应(7.5%)。PET/CT 较传统 CT 成像能更敏感地发现分离反应,基于 PET/CT 和 CT 对分离反应的检出率分别为 10.0%~47.8%和 3.3%~22.1%^[28]。一些假说可以解释肿瘤的分离反应,如肿瘤的异质性、不同转移部位微环境的差异、药物的组织渗透差异等。

总之,临床治疗决策必须建立在准确的疗效评价基础之上,如何有效识别不同的应答模式是免疫治疗疗效评价的关键和难点。PET/CT 较传统形态学成像能更早、更准确地识别免疫治疗的非常规反应模式,为临床医生评估免疫治疗反应和调整治疗决策提供重要信息。

3 PET/CT 对免疫治疗疗效和预后的预测价值

免疫疗法显著提高了晚期 NSCLC 患者的生存,然而并不是所有患者都能从免疫治疗中获益,筛选潜在获益人群的预测生物标志物是临床面对的主要挑战。影像学具有无创、客观和全面等优点,在精准医学中发挥着越来越重要的作用。尽管 PET/CT 对免疫治疗疗效和预后的预测研究尚处于探索初期,且多为临床试验的小样本研究,但已有多项研究结果证实了 PET/CT 对预测免疫治疗疗效和预后的潜在价值。

Tao 等^[19]评估 PET/CT 代谢指标与 NSCLC 新辅助免疫治疗后肿瘤病理缓解之间相关性的研究中,对 36 例接受 Sintilimab 治疗的患者在基线和治疗 2 个周期后进行 PET/CT 检查,通过手术评估治疗后肿瘤的病理缓解程度,发现基线 SUV_{max} 与原发肿瘤的病理缓解率呈正相关,免疫治疗 2 个周期后的多项代谢指标(包括 SUV_{max} 、 SUV_{peak} 、TLG 和 MTV)与病理缓解率呈负相关,以 $\Delta SUV_{peak} \% \leq -30\%$ 为临界值预测主要病理缓解的敏感度和特异度均为 100%;Chen 等^[29]同样评估了 PET/CT 代谢指标与 NSCLC 新辅助免疫治疗后肿瘤病理缓解之间的相关性,发现治疗前后 SUV_{max} 的降低与主要病理缓解独立相关,且 SUV_{max} 下降 60% 是预测主要病理缓解的最佳临界值,敏感度和特异度分别为 89.3% 和 62.5%。这些研究结果证实了 PET/CT 对新辅助免疫治疗疗效预测的重要价值。Kaira 等^[30]评估 PET/CT 和 CT 对免疫治疗疗效和预后价值的研究中,对 24 例接受 Nivolumab 治疗的 NSCLC 患者在基线和治疗 1 个月后进行 PET/CT 检查,发现 PET/CT 代谢指标的预测价值显著高于 CT (部分反应为 100% vs 29%, $P=0.021$; 疾病进展为 100% vs 22.2%, $P=0.002$); 多变量分析显示,免疫治疗 1 个月后的 TLG 是预测无进展生存期(progression free survival, PFS) ($HR=3.624$, $P<0.001$) 和总生存期(overall survival, OS) ($HR=2.461$, $P=0.012$) 的独立因素,而治疗 1 个月后的 CT 不能预测 PFS 和 OS。这项研究显示了 PET/CT 对免疫治疗疗效评估和预后预测的价值高于 CT。Monaco 等^[31]回顾性分析基线 PET/CT 对免疫治疗疗效和预后的价值,共纳入 92 例 NSCLC 患者,发现疾病进展

患者的基线 MTV 显著高于未进展患者(160.2 vs 77.0, $P=0.039$); 与 MTV 和 TLG 较高(高于中位数)的患者相比, MTV 和 TLG 值较低(低于中位数)的患者 OS 更长 ($P=0.03$ 和 0.05); 多变量分析中, MTV 是 OS 的独立预测因素($HR=1.221$, $P=0.017$)。Polverari 等^[32]研究发现与 MTV 和 TLG 较低的患者相比, MTV 和 TLG 值较高的患者疾病进展率更高 ($P=0.028$ 和 0.035)。Kim 等^[33]对免疫和化疗联合治疗的疗效和预后预测价值研究中,收集 52 例 NSCLC 患者基线 PET/CT 和实验室指标,多变量分析显示 SUV_{max} 、 MTV_{25} 、 TLG_{25} 、骨髓与肝脏摄取比值、中性粒细胞与淋巴细胞比值是 PFS 和 OS 的独立预测因素,基于以上变量构建模型对患者进行风险分层,能够很好的预测免疫联合化疗的疗效和预后。

近年来,人工智能的快速发展推动了影像组学在临床中的应用,影像组学可以高通量地从医学图像中提取大量信息,通过图像的灰度、纹理或像素强度等特征量化人眼无法观察到的差异。PET/CT 影像组学在免疫治疗疗效和预后中也发挥出潜在的价值。Polverari 等^[32]报道了几个与疾病进展显著相关的影像组学特征,包括 3 个基于一阶直方图的特征(峰度、超峰度和偏度)和 6 个表征灰度异质性的纹理特征(GLZLM_LZE, GLRLM_RP, GLRLM_SRE, GLRLM_HGRE, GLRLM_SRHGE and GLCM Homogeneity)。Mu 等^[34]从基线 PET、CT、PET/CT 融合图像中提取影像组学特征,构建多参数影像组学模型来预测免疫治疗的预后,在 99 例患者的回顾性队列中训练模型,在 47 例患者的回顾性和 48 例患者的前瞻性队列中验证模型,结果显示多参数影像组学模型能很好地预测患者的持久临床获益(定义为随访 6 个月无进展),在训练、回顾性测试和前瞻性测试队列中, AUC 分别为 0.86、0.83 和 0.81; 在相同的 3 个队列中,应用列线图模型预测 PFS 的 C 指数分别为 0.74、0.74 和 0.77, 预测 OS 的 C 指数分别为 0.83、0.83 和 0.80。Tankyevych 等^[35]提取基线和随访 PET/CT 的影像组学特征并计算影像组学特征的变化量,探究 PET/CT 影像组学预测 NSCLC 免疫治疗疗效和预后的价值,结果显示多个影像组学特征和影像组学特征变化量对患者的疗效和预后有较高的预测价值(AUC 值均 ≥ 0.80),模型中最重要的特征是从 PET/CT 图像中提取的纹理特征和从 CT 图像

中提取的一阶特征,且影像组学特征的预测价值优于临床特征和常规 PET 摄取值(如 SUV、MTV、TLG)。Valentinuzzi 等^[36]将基线 PET 影像组学和临床标准(PD-L1 表达和 iRECIST 标准)预测免疫治疗疗效的有效性进行比较,结果显示影像组学模型较临床标准具有更好的预测能力(AUC 为 0.90),能够准确预测 78%患者在治疗一个月后的反应。

以上研究表明,PET/CT 对免疫治疗的短期疗效和长期预后均具有重要的潜在预测价值,PET/CT 影像学的进展将为免疫治疗疗效和预后预测提供新的机遇。未来整合 PET/CT 代谢特征和临床特征的联合模型,基于人工智能和影像组学的多参数、多模态综合模型有望实现更精准的免疫治疗个体化评价。

4 免疫相关不良反应与 PET/CT 检出

免疫系统的过度激活可以导致累及全身的不良反应,称为免疫相关不良反应(immune-related adverse event, irAE)。irAE 可以发生在全身各个器官系统,常见毒性包括免疫治疗相关皮肤、甲状腺、胃肠道、肝脏、肺毒性,罕见毒性包括神经系统、肾脏、心脏毒性等^[37]。大多数轻中度的 irAE 是可耐受且可逆的,但部分患者会发生严重的 irAE 甚至危及生命。早期发现并及时处理对控制 irAE 有重要意义。irAE 多表现为受累组织/器官弥漫或局灶代谢增高,与传统影像相比,PET/CT 对 irAE 的检出更加敏感、定位更加精准,甚至可以在临床症状出现之前对 irAE 预警。Mekki 等^[38]研究分析了 74 例影像学检查,共检测到 55 例 irAE,总体检出率为 74%,其中 ¹⁸F-FDG PET/CT 和磁共振成像的检出率最高,分别为 83% (10/12)和 83% (5/6),其他影像检查对 irAE 的检出率分别为:CT 成像 79% (19/24),超声检查 70% (19/27),X 射线检查 40% (2/5)。Iravani 等^[39]研究中 80% 的 PET/CT 上发现的可疑 irAE 得到临床确认,其中 PET/CT 对 7% 的 irAE 检出在临床症状出现之前。Eshghi 等^[40]报道了 PET/CT 在临床出现甲状腺激素变化之前发现甲状腺毒性,观察到甲状腺的摄取值(SUV_{mean}、SUV_{max}和 TLG)升高。人工智能方法的引入为 PET/CT 诊断 irAE 提供了定量和高通量的信息,Hribernik 等^[41]应用卷积神经网络探索性研究了 SUV 百分位数这一新型定量成像标志物对 irAE 的

诊断作用,结果显示识别不同部位中 irAE 的最佳 SUV 百分位数分别为:肠道(SUV_{95%},AUC=0.79)、肺(SUV_{95%},AUC=0.98)和甲状腺(SUV_{75%},AUC=0.88)。

PET/CT 能在早期提示全身多系统 irAE 的发生,辅助临床医生尽早检出免疫毒性反应并及时处理。需要注意的是,irAE 是排除诊断,需要临床医生充分考虑患者免疫治疗的用药经历,并结合症状、影像检查和实验室检查综合判断。

5 小 结

免疫治疗使 NSCLC 患者的治疗发生了革命性的变化。PD-1/PD-L1 信号通路与肿瘤糖代谢之间存在内在联系。与传统的形态学成像相比,PET/CT 功能成像对评估免疫治疗非常规反应模式和免疫相关不良反应更具优势,其代谢指标和影像组学特征对预测免疫治疗疗效和预后具有潜在价值。尽管 PET/CT 对免疫治疗价值的研究尚处于探索阶段,但目前的结果提示 PET/CT 有望在未来成为非侵入性标志物指导肿瘤的免疫治疗。

参考文献:

- [1] RECK M, HEIGENER D F, MOK T, et al. Management of non-small-cell lung cancer: recent developments [J]. *Lancet*, 2013, 382(9893): 709–719.
- [2] 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.
- [3] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 2018–2028.
- [4] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393 (10183): 1819–1830.
- [5] KEIR M E, BUTTE M J, FREEMAN G J, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity [J]. *Ann Rev Immunol*, 2008, 26: 677–704.
- [6] SEOL H Y, KIM Y S, KIM S J. Predictive value of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/comput-

- ed tomography for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(11): 3260–3268.
- [7] WU X, HUANG Y, ZHAO Q, et al. PD-L1 expression correlation with metabolic parameters of FDG PET/CT and clinicopathological characteristics in non-small cell lung cancer [J]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 51.
- [8] 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.
- [9] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229–1241.
- [10] KAIRA K, SERIZAWA M, KOH Y, et al. Biological significance of 18F-FDG uptake on PET in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 197–204.
- [11] LASTWIKA K J, WILSON W 3RD, LI Q K, et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 227–238.
- [12] NOMAN M Z, DESANTIS G, JANJI B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 781–790.
- [13] BILLAN S, KAIDAR-PERSON O, GIL Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): e463–e476.
- [14] 中华医学会核医学分会 PET 学组. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤的 PET/CT 评价专家共识 (2020 版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2020, 42(9): 697–705.
PET Group, Chinese Society of Nuclear Medicine. Expert consensus on assessing tumor response to immune checkpoint inhibitors by PET/CT (2020 Edition) [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2020, 42(9): 697–705.
- [15] DERCLE L, SUN S, SEBAN R D, et al. Emerging and evolving concepts in cancer immunotherapy imaging [J]. *Radiology*, 2023, 306(1): 32–46.
- [16] AIDE N, HICKS R J, LE TOURNEAU C, et al. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(1): 238–250.
- [17] YILMAZ M, GUVEN MESE S. Durable response after discontinuation of nivolumab therapy in the absence of disease progression or toxicity with two advanced NSCLC patients [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2020, 26(3): 761–767.
- [18] WANG Q, GAO J, WU X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 125–135.
- [19] TAO X, LI N, WU N, et al. The efficiency of (18)F-FDG PET-CT for predicting the major pathologic response to the neoadjuvant PD-1 blockade in resectable non-small cell lung cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1209–1219.
- [20] AKHOUNDOVA D, HILTBRUNNER S, MADER C, et al. ¹⁸F-FET PET for diagnosis of pseudoprogression of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(2): 113–117.
- [21] FERRARA R, MEZQUITA L, TEXIER M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(11): 1543–1552.
- [22] FUENTES-ANTRÁS J, PROVENCIO M, DÍAZ-RUBIO E. Hyperprogression as a distinct outcome after immunotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 70: 16–21.
- [23] KIM J Y, LEE K H, KANG J, et al. Hyperprogressive disease during anti-PD-1 (PDCD1) / PD-L1 (CD274) therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): 1699.
- [24] CASTELLO A, ROSSI S, MAZZIOTTI E, et al. Hyperprogressive disease in patients with non-small cell lung cancer treated with checkpoint inhibitors: the role of (18)F-FDG PET/CT [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(6): 821–826.
- [25] NAKAMOTO R, C ZABA L, ROSENBERG J, et al. Imaging characteristics and diagnostic performance of 2-deoxy-2-[(18)F]fluoro-D-Glucose PET/CT for melanoma patients who demonstrate hyperprogressive disease when treated with immunotherapy [J]. *Mol Imaging Biol*, 2021, 23(1): 139–147.
- [26] HUMBERT O, CADOUR N, PAQUET M, et al. (18)FDG PET/CT in the early assessment of non-small cell lung cancer response to immunotherapy: frequency and clinical significance of atypical evolutive patterns [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1158–1167.
- [27] TAZDAIT M, MEZQUITA L, LAHMAR J, et al. Patterns of responses in metastatic NSCLC during PD-1 or PD-L1 inhibitor therapy: comparison of RECIST 1.1, irRECIST and iRECIST criteria [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 88: 38–47.
- [28] GUAN Y, FENG D, YIN B, et al. Immune-related dissoci-

- ated response as a specific atypical response pattern in solid tumors with immune checkpoint blockade [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14; 17588359221096877.
- [29] CHEN Z Y, FU R, TAN X Y, et al. Dynamic (18)F-FDG PET/CT can predict the major pathological response to neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(17): 2524–2531.
- [30] 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.
- [31] MONACO L, GEMELLI M, GOTUZZO I, et al. Metabolic parameters as biomarkers of response to immunotherapy and prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC): a real world experience[J]. *Cancers(Basel)*, 2021, 13(7): 1634.
- [32] 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.
- [33] KIM C G, HWANG S H, KIM K H, et al. Predicting treatment outcomes using (18)F-FDG PET biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer receiving chemoimmunotherapy[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14; 17588359211068732.
- [34] MU W, TUNALI I, GRAY J E, et al. Radiomics of (18)F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1168–1182.
- [35] TANKYEVYCH O, TROUSSET F, LATAPPY C, et al. Development of radiomic-based model to predict clinical outcomes in non-small cell lung cancer patients treated with immunotherapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14(23): 5931.
- [36] VALENTINUZZI D, VRANKAR M, BOC N, et al. [18F] FDG PET immunotherapy radiomics signature (iRADIMICS) predicts response of non-small-cell lung cancer patients treated with pembrolizumab [J]. *Radiol Oncol*, 2020, 54(3): 285–294.
- [37] SHANKAR B, ZHANG J, NAQASH A R, et al. Multisystem immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors for treatment of non-small cell lung cancer[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(12): 1952–1956.
- [38] 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.
- [39] IRAVANI A, OSMAN M M, WEPPLER A M, et al. FDG PET/CT for tumoral and systemic immune response monitoring of advanced melanoma during first-line combination ipilimumab and nivolumab treatment [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(12): 2776–2786.
- [40] ESHGHI N, GARLAND L L, NIA E, et al. (18)F-FDG PET/CT can predict development of thyroiditis due to immunotherapy for lung cancer [J]. *J Nucl Med Technol*, 2018, 46(3): 260–264.
- [41] HRIBERNIK N, HUFF D T, STUDEN A, et al. Quantitative imaging biomarkers of immune-related adverse events in immune-checkpoint blockade-treated metastatic melanoma patients: a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1857–1869.