

## · 成纤维细胞激活蛋白靶向显像 ·

胰腺癌摄取<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 的 PDX 动物模型  
及临床 PET/CT 显像研究谢昭娟<sup>1</sup> 全志永<sup>1</sup> 赵小虎<sup>1</sup> 王艺蓉<sup>1</sup> 叶佳俊<sup>1</sup>张明如<sup>1</sup> 马帅军<sup>2</sup> 康飞<sup>1</sup> 杨卫东<sup>1</sup> 汪静<sup>1</sup><sup>1</sup>空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032; <sup>2</sup>空军军医大学第一附属医院泌尿外科, 西安 710032

通信作者: 汪静, Email: 13909245902@163.com

**【摘要】** 目的 通过<sup>68</sup>Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04 PET 显像探索胰腺癌对 FAPI 的摄取,为胰腺癌成纤维细胞激活蛋白(FAP)靶向显像提供依据。方法 构建胰腺癌-人源肿瘤异种移植(PDX)荷瘤裸鼠模型( $n=8$ ),分别行<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 和<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖(FDG) microPET/CT 显像(每组各 4 只),采用两独立样本  $t$  检验比较 2 种显像剂在肿瘤中的每克组织百分注射剂量率(%ID/g)。对 5 例胰腺癌患者[男 4 例、女 1 例,年龄 46~74(63.0±11.9)岁]分别行<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 显像,采用配对  $t$  检验比较 2 种显像剂在胰腺癌原发灶的最大标准摄取值(SUV<sub>max</sub>)及肝转移灶与正常肝组织的 SUV<sub>max</sub> 比值。结果 MicroPET/CT 显像示,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在胰腺癌-PDX 荷瘤裸鼠肿瘤组织中各个时间点均有显像,注射后 60 min,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在胰腺癌-PDX 荷瘤裸鼠肿瘤组织中的摄取显著高于<sup>18</sup>F-FDG [(6.58±0.44)和(4.29±0.13)%ID/g; $t=4.152, P=0.0089$ ]。5 例胰腺癌患者<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在胰腺癌原发灶的 SUV<sub>max</sub> 显著高于<sup>18</sup>F-FDG (16.82±3.08 和 5.14±2.20; $t=6.893, P=0.0001$ );<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 的胰腺癌肝转移灶与正常肝组织的 SUV<sub>max</sub> 比值也显著高于<sup>18</sup>F-FDG (4.57±1.47 和 1.30±0.16; $t=3.803, P=0.0191$ )。结论 胰腺癌可高度摄取<sup>68</sup>Ga-FAPI-04,提示 FAP 有望作为胰腺癌良好的分子靶点,用于胰腺癌 PET/CT 显像。

**【关键词】** 胰腺肿瘤;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;脱氧葡萄糖;小鼠,裸;<sup>68</sup>Ga-FAPI

基金项目:国家自然科学基金(91959208, 81971646)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294

**Uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 in pancreatic cancer-PDX animal model and its clinical PET/CT imaging**Xie Zhaojuan<sup>1</sup>, Quan Zhiyong<sup>1</sup>, Zhao Xiaohu<sup>1</sup>, Wang Yirong<sup>1</sup>, Ye Jiajun<sup>1</sup>, Zhang Mingru<sup>1</sup>, Ma Shuaijun<sup>2</sup>, Kang Fei<sup>1</sup>, Yang Weidong<sup>1</sup>, Wang Jing<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; <sup>2</sup>Department of Urology, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: 13909245902@163.com

**【Abstract】 Objective** To exploring the uptake of fibroblast activation protein (FAP) inhibitor (FAPI) in pancreatic cancer through <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT imaging, and provide a basis for the FAP-targeted imaging of pancreatic cancer. **Methods** Pancreatic cancer-patient-derived tumor xenograft (PDX) mouse models ( $n=8$ ) were developed, then <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 and <sup>18</sup>F-FDG microPET/CT imaging were performed (4 in each group). The differences of percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g) of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 and <sup>18</sup>F-FDG were analyzed by independent-sample  $t$  test. <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging were performed in 5 patients (4 males, 1 female, age: 46–74 (63.0±11.9) years) with pancreatic cancer, and the maximum standardized uptake value (SUV<sub>max</sub>) of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 and <sup>18</sup>F-FDG in primary pancreatic cancer and the SUV<sub>max</sub> ratio of liver metastases to liver tissue were compared by paired  $t$  test. **Results** MicroPET/CT imaging showed that <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 was obviously uptaken at all time points in the tumor of PDX mice. The uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 in PDX mice 60 min after injection was significantly higher than that of <sup>18</sup>F-FDG ((6.58±0.44) and (4.29±0.13) %ID/g;  $t=4.152, P=0.0089$ ). PET/CT showed that the SUV<sub>max</sub> of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 in pancreatic cancer was significantly higher than that of <sup>18</sup>F-FDG (16.82±3.08 and 5.14±2.20;  $t=6.893, P=0.0001$ ) and the SUV<sub>max</sub> ratio of liver metastases to liver tissue of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 was also significantly higher than that of <sup>18</sup>F-FDG (4.57±1.47 and 1.30±0.16;  $t=3.803,$

$P=0.0191$ )。 **Conclusion**  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 can be highly uptaken in pancreatic cancer, suggesting that FAP can be a potential target for PET/CT imaging of pancreatic cancer.

**【Key words】** Pancreatic neoplasms; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose; Mice, nude;  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (91959208, 81971646)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294

由于缺乏灵敏的早期诊断和有效的治疗方法,胰腺癌 5 年生存率仅为 10%<sup>[1]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 在胰腺癌的早期检出率仅为 68.8%<sup>[2]</sup>,对转移淋巴结的检出准确性也欠佳<sup>[3]</sup>。肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 为肿瘤基质的主要成分,成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 为 CAFs 的标志性蛋白,在肿瘤组织中高度表达,与肿瘤的发生、发展密切相关,已成为肿瘤 PET 显像及核素治疗的潜在靶点<sup>[4-5]</sup>。 $^{68}\text{Ga}$ -FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 特异性与 FAP 结合已成功对多种肿瘤进行显像<sup>[6]</sup>,且对原发和转移病灶的检测灵敏度高于 $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>[7]</sup>。胰腺癌为富含纤维结缔组织的上皮性肿瘤,近来多个胰腺癌 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 临床个案提示 FAP 有望成为胰腺癌诊疗的新靶点<sup>[8-9]</sup>,深入开展靶向 FAP 的 PET/CT 显像及核素治疗对胰腺癌的诊断和治疗具有重要意义。本研究通过胰腺癌-人源肿瘤异种移植 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 动物模型及临床 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 显像观察胰腺癌组织对 FAPI 的摄取,为胰腺癌的 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/CT 显像提供依据。

## 材料与方法

1. 主要试剂与实验动物。FAPI-04 前体由江苏华益科技有限公司提供, $^{18}\text{F}$ -FDG 由西安江原安迪科正电子技术有限公司提供。BALB/c-nu 裸鼠 (雄性,6~8 周龄,体质量 18~22 g,共 8 只) 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,生产许可证编号为 SCXK(湘)2019-0004。胰腺癌-PDX 模型由空军军医大学实验动物中心师长宏教授提供。所有小鼠均饲养在空军军医大学动物中心,待肿瘤最大径为 1.5~2.0 cm 时用于显像研究。本研究经动物伦理学实验委员会批准 (伦理编号: IACUC-20201005)。

2.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的标记。用 0.05 mol/L 盐酸溶液淋洗 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  发生器 (德国 ITM 公司) 获得 $^{68}\text{Ga}$  ( $^{68}\text{GaCl}_3$ ),取 FAPI-04 前体添加 1.25 mol/L 醋酸钠,取 $^{68}\text{GaCl}_3$  加入反应体系混匀于 90 °C 干浴 10 min,经 C18 柱纯化后,用乙醇淋洗得最终产物后用生理盐水稀释。经放射性薄层色谱鉴定放射纯>95%。

3. MicroPET/CT 显像。荷瘤裸鼠经尾静脉注射约 7.4 MBq  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 ( $n=4$ ) 或 $^{18}\text{F}$ -FDG ( $n=4$ ),异氟烷麻醉下 (氧气流速 1.5 ml/min,异氟烷体积分数 1.5%),行 60 min 动态、90 和 120 min 静态 micro-PET/CT (匈牙利 Mediso 公司) 扫描。利用图像重建软件自动融合功能获得图像,在全身冠状位图像上绘制感兴趣区 (region of interest, ROI),获得该区域的放射性累积,通过衰减校正转换为每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

4. 临床研究对象。纳入 2020 年 12 月至 2021 年 10 月间经空军军医大学第一附属医院消化内科临床诊断为胰腺癌患者 5 例,其中男 4 例,女 1 例,年龄 46~74 (63.0±11.9) 岁。所有胰腺癌患者均于显像后经术后病理或穿刺活组织检查确诊为胰腺癌或胰腺癌转移灶。本研究经空军军医大学第一附属医院伦理委员会批准 (KY20202091-F-1 号),纳入受试者签署知情同意书。

5. 显像方法。患者 24 h 内禁用咖啡、烟、酒或药物, $^{18}\text{F}$ -FDG 检查前禁食 6 h 以上,空腹血糖<7 mmol/L。 $^{18}\text{F}$ -FDG 与 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 检查间隔时间最长为 9 d,其间无治疗变化。所有患者均在 PET/CT 显像前 60 min 按照体质量通过静脉“弹丸”注射方式给药 ( $^{18}\text{F}$ -FDG 给药量为 5.55 MBq/kg; $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 给药量为 1.85 MBq/kg)。应用德国 Siemens Biograph 64 PET/CT 扫描仪对患者行 PET/CT 静态显像。采集范围为颅顶至股骨中段,先行 CT 扫描 (管电压 120 kV,管电流 100 mA,层厚、层间距均为 5 mm,螺距为 1); 后行相同范围内 PET 扫描,依据患者身高扫描 4~7 个床位,每个床位 3 min。

6. 图像重建。PET 衰减校正图像重建采用最大期望值迭代法,4 次迭代,8 个子集,三维高斯滤波半高宽为 5.0 mm,散射校正。获得图像后采用迭代重建算法,层厚 5 mm,将 PET 和 CT 重建图像在 MedEx 工作站进行融合,图像经由 CT 衰减校正后获得横断位、矢状位及冠状位 PET、CT 及 PET/CT 融合图像。

7. HE 染色和免疫组织化学检测。脱颈处死胰腺癌-PDX 荷瘤裸鼠 ( $n=4$ ),取其肿瘤组织进行石蜡包埋、切片和脱蜡。加入 1:1 000 稀释的 $\alpha$ -平滑

肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司)或波形蛋白(Vimentin)抗体(武汉赛维尔生物科技有限公司),室温温育 2 h。磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗涤后,加入 1:200 稀释的二抗(美国 KPL 公司),室温温育 30 min。PBS 洗涤后加入二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB;丹麦 DAKO 公司)显色液,苏木精(谷歌生物科技有限公司)染色,体积分数 1% 盐酸分化,洗净、发蓝、切片脱水、乙醇干燥、二甲苯透明、中性胶封,光学显微镜下观察。胰腺癌患者手术切除肿瘤组织 HE 染色结果由空军军医大学第一附属医院病理科提供。

8. 统计学处理。采用 Prism 9.0 软件进行数据分析,符合正态分布的定量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示;采用两独立样本  $t$  检验比较 2 种显像剂在荷瘤裸鼠肿瘤中的 %ID/g,采用配对  $t$  检验比较 2 种显像剂在人胰腺癌原发灶的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value,  $SUV_{max}$ )及肝转移灶与正常肝组织  $SUV_{max}$  比值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 胰腺癌-PDX 模型 microPET/CT 显像结果。肿瘤组织在不同时间点对  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 均有摄取,肿瘤与背景对比良好,肿瘤轮廓清晰(图 1)。 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 和  $^{18}\text{F}$ -FDG 在肿瘤组织内的摄取均在 60 min

时达峰值,且  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的摄取显著高于  $^{18}\text{F}$ -FDG,差异有统计学意义( $6.58 \pm 0.44$  和  $4.29 \pm 0.13$ ;  $t = 4.152, P = 0.0089$ );120 min 时,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 和  $^{18}\text{F}$ -FDG 均从肿瘤组织内洗脱(表 1)。

2. 胰腺癌患者 PET/CT 显像结果(图 2)。5 例经病理证实为胰腺癌患者的显像结果示,胰腺癌原发灶  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的  $SUV_{max}$  显著高于  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $16.82 \pm 3.08$  和  $5.14 \pm 2.20$ ;  $t = 6.893, P = 0.0001$ ),  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的胰腺癌肝转移灶与正常肝组织的  $SUV_{max}$  比值也显著高于  $^{18}\text{F}$ -FDG ( $4.57 \pm 1.47$  和  $1.30 \pm 0.16$ ;  $t = 3.803, P = 0.0191$ )。

3. HE 染色和免疫组织化学分析结果(图 3)。HE 染色结果示大量纤维间质中排列有腺管状的肿瘤细胞,提示胰腺导管腺癌;免疫组织化学结果提示胰腺癌-PDX 模型肿瘤组织的肿瘤基质内富含 CAFs 特有的  $\alpha$ -SMA 和 Vimentin。

## 讨 论

提高早期诊断灵敏度和寻求有效的治疗手段对延长胰腺癌的生存期至关重要。不同于传统  $^{18}\text{F}$ -FDG 依赖于肿瘤的葡萄糖代谢改变,靶向肿瘤基质 CAFs 为肿瘤提供了一种新的可视化和治疗手段,明确 FAP 在胰腺癌的表达及胰腺癌对 FAPI 的摄取是胰腺癌 PET/CT 显像与核素靶向治疗的前提和基础。现有临床  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 胰腺癌显像为个案报道,未能

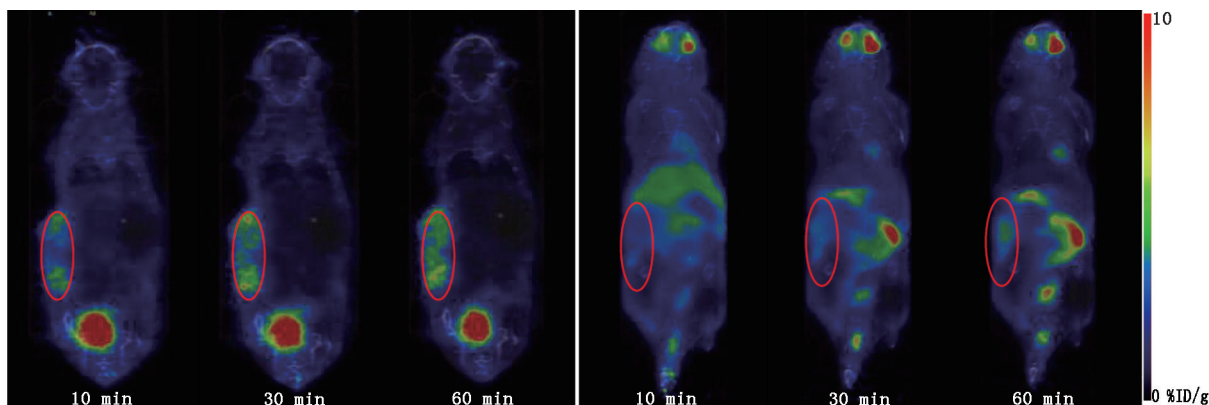


图 1 胰腺癌-人源肿瘤异种移植(PDX)荷瘤裸鼠各时间点  $^{68}\text{Ga}$ -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-04(左)和  $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG;右) microPET/CT 显像图(红色圆圈区域为肿瘤组织)。 $^{18}\text{F}$ -FDG 在胰腺癌-PDX 荷瘤裸鼠的肿瘤组织的放射性浓聚较  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 低,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的肿瘤与背景对比良好,肿瘤轮廓清晰。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率

表 1  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 和  $^{18}\text{F}$ -FDG 在人胰腺癌-PDX 荷瘤裸鼠肿瘤组织中注射后不同时间点的摄取值(%ID/g;  $\bar{x} \pm s$ )

显像剂	10 min	30 min	60 min	90 min	120 min
$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04	$4.04 \pm 1.66$	$6.21 \pm 1.90$	$6.58 \pm 0.44$	$3.31 \pm 0.46$	$1.76 \pm 0.30$
$^{18}\text{F}$ -FDG	$3.35 \pm 0.40$	$3.89 \pm 0.35$	$4.29 \pm 0.13$	$3.75 \pm 0.25$	$2.77 \pm 0.30$

注:各显像剂的小鼠数为 4 只;%ID/g 为每克组织百分注射剂量率,FAP 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂,FDG 为脱氧葡萄糖,PDX 为人源肿瘤异种移植

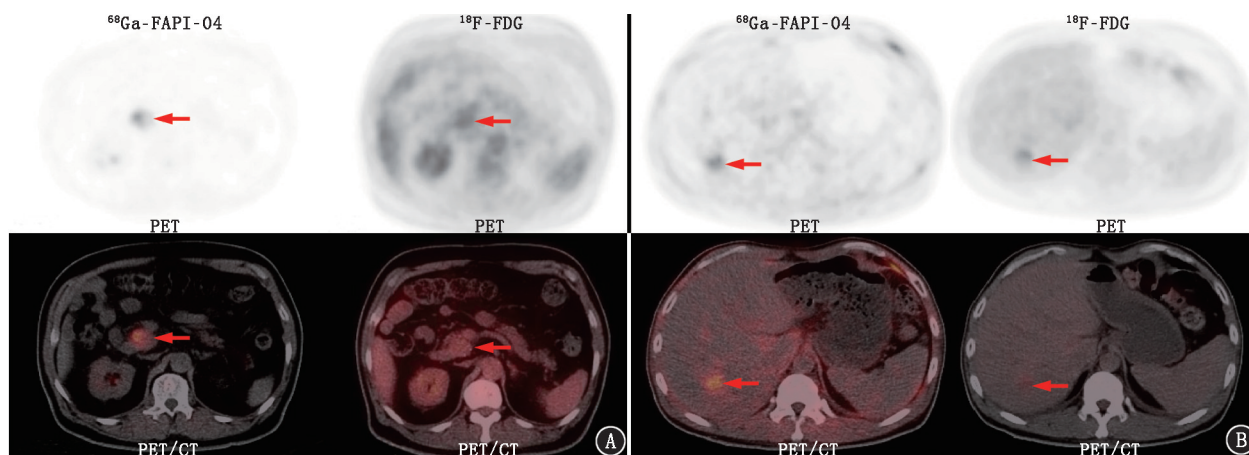


图2 胰腺癌患者 $^{68}\text{Ga}$ -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAP)-04及 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT显像图(箭头示病灶)。A.原发性胰腺癌患者(男,66岁),胰腺钩突平面以下局部呈放射性浓聚,大小约 $0.34\text{ cm} \times 0.31\text{ cm}$ , $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04及 $^{18}\text{F}$ -FDG的最大标准摄取值( $\text{SUV}_{\text{max}}$ )分别为19.3和2.9,Whipple切除术后组织病理提示中~低分化胰腺导管腺癌;B.胰腺癌伴肝转移患者(男,46岁),肝右叶局部呈放射性浓聚,大小约 $0.25\text{ cm} \times 0.24\text{ cm}$ , $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04及 $^{18}\text{F}$ -FDG的 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 分别为4.3和2.4,穿刺病理提示转移性胰腺癌

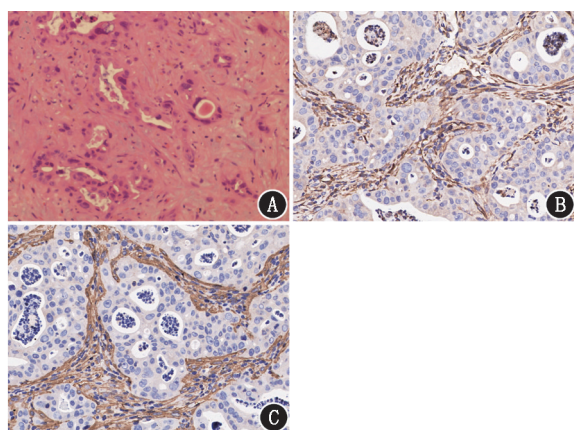


图3 胰腺癌患者(男,66岁)手术切除肿瘤组织HE染色( $\times 40$ )图和胰腺癌-人源肿瘤异种移植(PDX)荷瘤裸鼠肿瘤组织的免疫组织化学[二氨基联苯胺(DAB)显色 $\times 40$ ]检查图。HE染色示胰腺导管腺癌含有大量纤维间质和排列成腺管状的肿瘤细胞(A);免疫组织化学结果显示荷瘤裸鼠肿瘤组织可见肿瘤基质内富含肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)特有的波形蛋白(Vimentin;B)和 $\alpha$ -平滑肌动蛋白(SMA;C)

系统研究和评价胰腺癌对 FAPI 的摄取能力。

Watabe 等<sup>[10]</sup>和 Liu 等<sup>[11]</sup>对由胰腺癌肿瘤细胞系所构建的模型进行了一系列 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 或 $^{225}\text{Ac}$ 等放射性治疗核素标记的 FAPI 治疗,表明 FAPI 应用于治疗胰腺癌的潜力;然而这些研究使用的模型为单一肿瘤细胞系构建,无法反映胰腺癌真实的微环境状况。为了最大程度还原胰腺癌的肿瘤微环境<sup>[12]</sup>,本研究选择了具有肿瘤基质的胰腺癌-PDX 模型作为研究对象,免疫组织化学结果表明胰腺癌-PDX 模型富含肿瘤基质的 CAFs(图3),相较于由缺乏 CAFs 的单一肿瘤细胞株所构建的模型,PDX 模

型更真实地反映了人体复杂的肿瘤微环境。同时,在胰腺癌-PDX 模型的 microPET/CT 显像中, $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 在肿瘤组织的摄取值显著高于 $^{18}\text{F}$ -FDG,初步验证了 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 可用于靶向胰腺癌且较 $^{18}\text{F}$ -FDG 有优势。

$^{177}\text{Lu}$ -FAPI 行肿瘤治疗前通过 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 PET/CT 显像来确定肿瘤的 FAP 表达量的可行性已在乳腺癌患者中得到验证<sup>[13]</sup>。本研究通过检测 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 在胰腺癌的摄取程度来明确 FAP 在胰腺癌的表达,5 例胰腺癌患者在行 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 PET/CT 后均可检测到轮廓清晰的胰腺癌原发病灶,其 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 显著高于 $^{18}\text{F}$ -FDG ( $16.82 \pm 3.08$  和  $5.14 \pm 2.20$ ;  $t = 6.893$ ,  $P = 0.0001$ ),表明 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 在胰腺癌具有高摄取且较 $^{18}\text{F}$ -FDG 更有助于病灶的检出,这与 Kratochwil 等<sup>[6]</sup>对 28 种肿瘤 FAPI PET/CT 定义的高度摄取(平均 $\text{SUV}_{\text{max}} > 12$ )相符,间接反映胰腺癌高表达 FAP 可以为 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI 治疗胰腺癌的研究选择适合的患者提供参考。

Deng 等<sup>[14]</sup>发现 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 在识别隐匿性肝转移时优于 $^{18}\text{F}$ -FDG。近期一项临床研究结果也表明, $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 较 $^{18}\text{F}$ -FDG 对胰腺癌的临床分期更具优势<sup>[7]</sup>。本研究中, $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 的肝转移灶与正常肝组织的 $\text{SUV}_{\text{max}}$ 比值显著高于 $^{18}\text{F}$ -FDG ( $4.57 \pm 1.47$  和  $1.30 \pm 0.16$ ;  $t = 3.803$ ,  $P = 0.0191$ ),提示 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 对肝转移灶的检出较 $^{18}\text{F}$ -FDG 灵敏,为胰腺癌患者的初步分期提供了新的检测方法。本研究结果提示,对疑似胰腺癌或无法被 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显示的病灶,可借助 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 PET/CT 显像以提高检

测灵敏度,更早期地对胰腺癌进行诊断、更准确地进行分期,从而更有效地指导治疗。

由于 FAP 也可表达于纤维化和炎性反应等部位,胰腺癌患者常伴有胰腺慢性炎性反应,这为 FAPI 用于胰腺癌的诊断和治疗带来了局限性。Röhrich 等<sup>[15]</sup>观察到<sup>68</sup>Ga-FAPI 在胰腺癌病灶的 SUV<sub>max</sub> 显著高于胰腺炎,且与胰腺炎相反,胰腺癌的<sup>68</sup>Ga-FAPI 摄取随着显像时间的延长呈增加的趋势,这为今后<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 鉴别胰腺癌和其他胰腺病变提供了新思路。

综上,本研究的胰腺癌-PDX 动物模型和临床研究均表明胰腺癌高度摄取<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 且优于<sup>18</sup>F-FDG,提示<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 可用于胰腺癌的 PET/CT 显像。但 FAP 在纤维化和炎性反应等部位表达的局限性,仍需进一步通过大样本研究以明确<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT 显像在胰腺癌中的作用和价值。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Puckett Y, Garfield K. Pancreatic Cancer [M/OL]//StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021[2021-07-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518996/>.
- [2] Strobel O, Büchler MW. Pancreatic cancer: FDG-PET is not useful in early pancreatic cancer diagnosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(4): 203-205. DOI:10.1038/nrgastro.2013.42.
- [3] Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers[J]. Radiology, 2021, 298(2): 393-402. DOI:10.1148/radiol.2020203275.
- [4] Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts [J]. J Nucl Med, 2018, 59(9): 1423-1429. DOI:10.2967/jnumed.118.210435.
- [5] 谈健伶,兰晓莉,张永学.放射性核素标记的成纤维细胞激活蛋白靶向分子探针的研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(3): 180-184. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.  
Tan JL, Lan XL, Zhang YX. Research progress of radionuclide labeled fibroblast activation protein targeted molecular probes [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(3): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200310-00094.
- [6] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer [J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 801-805. DOI:10.2967/jnumed.119.227967.
- [7] Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(8): 1820-1832. DOI:10.1007/s00259-020-04769-z.
- [8] Liermann J, Syed M, Ben-Josef E, et al. Impact of FAPI-PET/CT on target volume definition in radiation therapy of locally recurrent pancreatic cancer [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(4): 796. DOI:10.3390/cancers13040796.
- [9] Houg DS, Bijlsma MF. The hepatic pre-metastatic niche in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 95. DOI:10.1186/s12943-018-0842-9.
- [10] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: <sup>64</sup>Cu- and <sup>225</sup>Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models [J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 563-569. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.
- [11] Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using [<sup>177</sup>Lu]FAPI-46 compared with [<sup>225</sup>Ac]FAPI-46 in a pancreatic cancer model [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, in press. DOI:10.1007/s00259-021-05554-2.
- [12] Jung J, Seol HS, Chang S. The generation and application of patient-derived xenograft model for cancer research [J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(1): 1-10. DOI:10.4143/crt.2017.307.
- [13] Ballal S, Yadav MP, Kramer V, et al. A theranostic approach of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA. SA. FAPI PET/CT-guided [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA. SA. FAPI radionuclide therapy in an end-stage breast cancer patient: new frontier in targeted radionuclide therapy [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(3): 942-944. DOI:10.1007/s00259-020-04990-w.
- [14] Deng M, Chen Y, Cai L. Comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in the imaging of pancreatic cancer with liver metastases [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(7): 589-591. DOI:10.1097/RLU.0000000000003561.
- [15] Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas [J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 779-786. DOI:10.2967/jnumed.120.253062.

(收稿日期:2021-08-25)