

· 成纤维细胞激活蛋白靶向显像 ·

^{18}F -FAPI-42 和 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在初诊肺癌诊断中的应用比较

李友财¹ 张晓瑶¹ 张岩¹ 刘少玉¹ 陈芄灏¹吴芳² 周彦翔¹ 侯鹏¹ 梁文华³ 王欣璐¹¹广州医科大学附属第一医院核医学科 510120; ²广州医科大学 510120; ³广州医科大学附属第一医院胸外科、广州呼吸健康研究院、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、呼吸疾病国家重点实验室 510120

通信作者:梁文华, Email: liangwh1987@163.com; 王欣璐, Email: 71lu@163.com

【摘要】 目的 比较 ^{18}F -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-42 和 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 在初诊肺癌患者中的应用。方法 前瞻性纳入 2020 年 5 月至 2021 年 9 月期间在广州医科大学附属第一医院行 PET/CT 显像的经病理确诊的初诊肺癌患者 43 例(男 32 例,女 11 例,年龄 37~80 岁),患者于 2 周内完成 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 显像。分析 2 种 PET/CT 图像,采用配对 t 检验和 Wilcoxon 符号秩检验比较 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 的最大标准摄取值(SUV_{max})及 2 种显像检出的病变数量。结果 43 例初诊肺癌患者中有 35 例腺癌,2 例鳞状细胞癌(简称鳞癌),4 例小细胞肺癌,2 例高级别神经内分泌肿瘤。 ^{18}F -FAPI-42 在肺腺癌及鳞癌原发灶中均有较高的摄取(SUV_{max} : 12.24 ± 3.97)和阳性病灶检出率[100%(37/37)]。在肺腺癌及鳞癌的淋巴结、胸膜、骨病灶中, ^{18}F -FAPI-42 的 SUV_{max} [10.13 \pm 5.43、6.75(4.96, 8.58)、7.18(4.33, 9.66)] 均明显高于 ^{18}F -FDG [6.35 \pm 3.30、2.69(1.81, 5.00)、4.38(2.96, 6.36)]; $t=12.19$, z 值:5.47, 5.79, 均 $P<0.001$]。在肺腺癌及鳞癌中,尽管 ^{18}F -FAPI-42 在脑病灶中的 SUV_{max} 明显低于 ^{18}F -FDG [0.72(0.15, 1.82) 和 6.53(4.65, 9.34)]; $z=6.42$, $P<0.001$], 但肿瘤/背景(T/B)比值高于 ^{18}F -FDG [3.54(1.15, 14.88) 和 0.96(0.77, 1.04)]; $z=6.05$, $P<0.001$]; ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 探测出的转移灶数量也明显多于 ^{18}F -FDG [淋巴结:6.0(2.3, 11.5) 与 4.5(2.0, 10.8); 脑转移灶:2.0(1.0, 3.0) 与 0.0(0.0, 0.0); 胸膜病灶:6.0(2.8, 10.0) 与 4.0(0.8, 5.5)]; z 值:2.16, 3.10, 2.04, 均 $P<0.05$]。在高级别神经内分泌肿瘤及小细胞肺癌中, ^{18}F -FAPI-42 在原发灶、淋巴结、脑病灶中的 SUV_{max} [8.05 \pm 2.60、5.98 \pm 2.21、0.44(0.13, 0.82)] 均低于 ^{18}F -FDG [16.28 \pm 5.17、12.30 \pm 5.47、4.94(4.84, 6.25)]; t 值:3.58, 7.52, $z=3.06$, 均 $P<0.05$]。结论 ^{18}F -FAPI-42 在肺腺癌及鳞癌原发灶中具有较高的摄取和阳性病灶检出率。与 ^{18}F -FDG PET/CT 相比, ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 显示出更清晰的肿瘤轮廓和更多的转移灶, ^{18}F -FAPI-42 比 ^{18}F -FDG 更适合用于肺腺癌及鳞癌的初步分期;而在小细胞肺癌及高级别神经内分泌肿瘤中则相反。

【关键词】 肺肿瘤;拮抗剂和抑制剂;膜蛋白质类;成纤维细胞;氟放射性同位素;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

临床试验注册:中国临床试验注册中心, ChiCTR2100044944

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300

Comparison of clinical utility of ^{18}F -FAPI-42 and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of newly diagnosed lung cancer

Li Youcai¹, Zhang Xiaoyao¹, Zhang Yan¹, Liu Shaoyu¹, Chen Penghao¹, Wu Fang², Zhou Yanxiang¹, Hou Peng¹, Liang Wenhua³, Wang Xinlu¹¹Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; ²Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China; ³Department of Thoracic Oncology and Surgery, Guangzhou Institute of Respiratory Health, National Clinical Research Center for Respiratory Disease, National Center for Respiratory Medicine, State Key Laboratory of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding authors: Liang Wenhua, Email: liangwh1987@163.com; Wang Xinlu, Email: 71lu@163.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical utility of ^{18}F -fibroblast activating protein inhibitor (FAPI)-42 and ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT imaging in newly diagnosed lung cancer patients. Methods From May 2020 to September 2021, the images of 43 lung cancer patients (32 males, 11 fe-

males, age: 37–80 years) who pathologically confirmed and received ^{18}F -FDG and ^{18}F -FAPI-42 PET/CT within 2 weeks in the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University were prospectively analyzed. The maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FAPI-42 and the number of lesions detected by 2 imaging methods were compared by using paired t test and Wilcoxon rank sum test. **Results** The 43 newly diagnosed lung cancer patients included 35 adenocarcinoma, 2 squamous cell carcinoma, 4 small cell lung cancer, and 2 high-grade neuroendocrine tumors. ^{18}F -FAPI-42 had a very high tumor uptake (SUV_{max} : 12.24 ± 3.97) and lesion detection rate (positive rate: 100% (37/37)) in primary lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. The uptake of ^{18}F -FAPI-42 in lymph node (10.13 ± 5.43), pleura ($6.75(4.96, 8.58)$) and bone lesion ($7.18(4.33, 9.66)$) were significantly higher than those of ^{18}F -FDG (6.35 ± 3.30 , $2.69(1.81, 5.00)$, $4.38(2.96, 6.36)$; $t = 12.19$, z values: 5.47 , 5.79 , all $P < 0.001$). In lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, although the uptake of ^{18}F -FAPI-42 in brain metastases was significantly lower than that of ^{18}F -FDG ($0.72(0.15, 1.82)$ vs $6.53(4.65, 9.34)$; $z = 6.42$, $P < 0.001$), the tumor/background (T/B) ratio was significantly higher than that of ^{18}F -FDG ($3.54(1.15, 14.88)$ vs $0.96(0.77, 1.04)$; $z = 6.05$, $P < 0.001$). In lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, the number of lesions detected by ^{18}F -FAPI-42 PET/CT was significantly more than that of ^{18}F -FDG (lymph node: $6.0(2.3, 11.5)$ vs $4.5(2.0, 10.8)$; brain: $2.0(1.0, 3.0)$ vs $0.0(0.0, 0.0)$; pleura: $6.0(2.8, 10.0)$ vs $4.0(0.8, 5.5)$; z values: 2.16 , 3.10 , 2.04 , all $P < 0.05$). However, in high-grade neuroendocrine tumors and small cell lung cancer, the SUV_{max} of ^{18}F -FAPI-42 in primary lesions (8.05 ± 2.60), lymph node lesions (5.98 ± 2.21) and brain lesions ($0.44(0.13, 0.82)$) were lower than those of ^{18}F -FDG (16.28 ± 5.17 , 12.30 ± 5.47 , $4.94(4.84, 6.25)$; t values: 3.58 , 7.52 , $z = 3.06$, all $P < 0.05$). **Conclusions** In lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, ^{18}F -FAPI-42 has a very high tumor uptake and lesion detection rate in primary tumor. In addition, compared with ^{18}F -FDG PET/CT, ^{18}F -FAPI-42 PET/CT shows clearer tumor contours and more lesions. Therefore, ^{18}F -FAPI-42 is more suitable for preliminary staging of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma than ^{18}F -FDG, while the opposite is true in small cell lung cancer and high-grade neuroendocrine tumors.

【Key words】 Lung neoplasms; Antagonists and inhibitors; Membrane proteins; Fibroblasts; Fluorine radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Deoxyglucose

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2100044944

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一^[1]。肺癌患者的初始分期决定着患者治疗和预后。因此,基于影像学的准确肺癌分期是有效治疗的关键,能为患者提供最大的利益。 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT在临床中应用广泛,是目前肺癌分期的主要方式,且具有良好的灵敏度和特异性,尤其是纵隔和肺门淋巴结的评估^[2-3]。但是,由于脑的高生理性摄取,使得 ^{18}F -FDG PET/CT难以区分脑转移和正常生理性摄取^[4-5]。因此,若能研发一种新型PET显像分子探针,弥补 ^{18}F -FDG PET/CT在脑转移诊断中的不足,则可大大缩短患者等待时间及检查费用,并实现一次显像完成肺癌的TNM分期。

近年来,以成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activating protein, FAP)为靶点的 ^{68}Ga -FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)PET/CT显像已成为人们关注的热点。该显像剂具有良好的药代动力学及生物学分布,灵敏度高,并且在常见实体肿瘤中具有非常清晰的肿瘤轮廓和高肿瘤背景比^[6-10]。 ^{68}Ga -FAPI在肺癌中有相当高的放射性摄取,可以提供更高的图像对比度和更好的病灶轮廓;且FAPI在正常脑组织中的摄取非常低,有利于脑部病灶的探测,尤其是

脑转移的检测^[5-6]。因此, ^{68}Ga -FAPI PET/CT显像有望为肺癌TNM分期提供一种新的工具。本研究旨在通过与常规 ^{18}F -FDG PET/CT相比,探讨 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT在肺癌原发灶、淋巴结病灶及远处转移灶的临床应用。

资料与方法

1. 研究对象。在涉及人类受试者的研究中所执行的所有程序均符合广州医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会(医研伦审2020第107号)和中国临床试验注册中心(ChiCTR2100044944)的伦理标准,所有参与者均签署知情同意书。前瞻性分析2020年5月至2021年9月在广州医科大学附属第一医院行全身PET/CT检查的初诊肺癌患者。纳入标准:(1)经过病理确诊的新诊断的肺癌患者;(2)行 ^{18}F -FDG PET/CT和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT进行初始肿瘤分期以决定最合适治疗策略的患者;(3)没有任何肿瘤治疗史及其他肿瘤病史。排除标准:(1)具有非恶性病变的患者;(2)妊娠患者或未满18岁患者;(3)受试者及其父母或法定代表不能或不愿意提供书面知情同意书。最终纳入43例患者,其中男32例,女11例,年龄37~80岁。

2. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 的制备。 ^{18}F -FDG 由本实验室使用 Tracer lab FXFDG 合成系统(美国 GE 公司)合成。FAPI-42 前体[1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-FAPI-42]由上海 CSB 公司提供。 ^{18}F -AIF-NOTA-FAPI-42(简称 ^{18}F -FAPI-42)参考文献[11]所述方法进行合成。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 的放化纯均 >95%,最终产品用生理盐水稀释,并通过 0.22 μm Millex 过滤器(美国 Millipore 公司)过滤到无菌多剂量注射器中进行灭菌。最终产品经过无菌和无热原测试。

3. PET/CT 显像。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 扫描间隔时间为 14 d 内,2 项检查无固定的先后顺序。患者在 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描前禁食至少 6 h;所有患者血糖均在 7.0 mmol/L 以下(糖尿病患者血糖应低于 11.1 mmol/L)。在 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 检查当天,无需特殊准备(如空腹和正常血糖水平)。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 的注射剂量均为按体质量 3.7 MBq/kg,静脉注射后约 60 (45~105) min,从头部到大腿中部进行 PET/CT 检查(对可疑脑转移患者单独进行专门的头部扫描)。全身 PET/CT 扫描完成后,患者进行屏气下胸部薄层 CT 扫描。所有 PET/CT 扫描均在 2 台 PET/CT 扫描仪(美国 GE Discovery ST 8 或 Discovery MI)上使用相同的常规操作进行。使用以下 CT 参数:全身管电压为 120 kV,电流为 100 mA,层厚为 3.75 mm;胸部薄层 CT 的管电压为 120 kV,电流为 150 mA,层厚为 1.25 mm;头部管电压为 120 kV,电流为 150 mA,层厚为 3.75 mm。所有获得的数据都被传送到 Advantage 工作站,通过使用贝叶斯惩罚似然重建算法重建数据($b=750$)。

4. PET/CT 图像分析。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 图像均由 2 位在 PET/CT 诊断方面经验丰富的核医学医师进行判读,任何意见分歧均通过协商得到一致解决。为防止偏倚,按研究类型分组(不同医师)进行;第 1 组医师对所有 ^{18}F -FDG PET/CT 图像进行审查,第 2 组医师对所有 ^{18}F -FAPI-42

PET/CT 图像进行审查。在 PET 图像上,如果 ^{18}F -FDG 或 ^{18}F -FAPI-42 放射性摄取在视觉上高于背景的局灶性区域(大脑:正常灰质;除脑以外的其他部位:纵隔血池)被认为是阳性,记录阳性病灶的部位、数目及最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})。在阳性病灶周围绘制三维感兴趣区进行半定量分析。计算不同部位阳性病灶的 SUV_{max} 。此外,通过将肿瘤的 SUV_{max} 与对侧正常脑组织的平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})相除,计算出脑病灶的肿瘤/背景(tumor/background, T/B)比值。本研究评估了肺癌患者的 5 个常见转移部位,包括淋巴结、脑、肺、胸膜和骨。肺癌分期依据国际肺癌研究协会第 8 版肺癌 TNM 分类^[12]。

5. 统计学分析。采用 IBM SPSS 20.0 软件进行统计分析,符合正态分布的定量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的定量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Wilcoxon 符号秩检验;定性资料以频数(百分比)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料。43 例肺癌患者中,有 37 例上皮性肿瘤,包括腺癌 35 例、鳞状细胞癌(简称鳞癌)2 例;有 6 例非上皮性肿瘤,包括小细胞肺癌 4 例,高级别神经内分泌肿瘤 2 例;有吸烟史患者 24 例(55.8%);晚期肺癌患者 38 例(88.4%)。所有脑转移患者都已行头颅 MRI 增强扫描进行确认。

2. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 在肺癌原发灶中的比较。 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 的检出率均为 100% (37/37)。虽然肺腺癌及鳞癌原发灶在 ^{18}F -FAPI-42 与 ^{18}F -FDG 之间的 SUV_{max} 差异无统计学意义($t=0.22$, $P=0.829$;表 1),但肺腺癌及鳞癌原发灶在 ^{18}F -FAPI-42 显像中具有相当高的放射性摄取。然而,在非上皮性肿瘤中,尽管 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 能探测到所有的小细胞肺癌及高级别神经

表 1 ^{18}F -FAPI-42 和 ^{18}F -FDG PET/CT 在 37 例腺癌及鳞癌患者不同部位病灶中的 SUV_{max} 比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

显像剂	原发灶($n=37$)	淋巴结($n=286$)	脑($n=56$)	肺($n=70$)	胸膜($n=65$)	骨($n=113$)
^{18}F -FAPI-42	12.24 \pm 3.97	10.13 \pm 5.43	0.72(0.15, 1.82)	4.92 \pm 2.56	6.75(4.96, 8.58)	7.18(4.33, 9.66)
^{18}F -FDG	12.04 \pm 5.75	6.35 \pm 3.30	6.53(4.65, 9.34)	5.17 \pm 3.94	2.69(1.81, 5.00)	4.38(2.96, 6.36)
检验值	0.22 ^a	12.19 ^a	6.42	0.60 ^a	5.47	5.79
P 值	0.829	<0.001	<0.001	0.549	<0.001	<0.001

注:括号中的总病灶数量指所有能探测到的病灶;^a为 t 值,余为 z 值;鳞癌为鳞状细胞癌;FAPI 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂,FDG 为脱氧葡萄糖, SUV_{max} 为最大标准摄取值

内分泌肿瘤病灶,但原发灶的 ^{18}F -FAP1-42 摄取明显低于 ^{18}F -FDG($t=3.58, P=0.016$;表 2)

3. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 在淋巴结病灶中的比较。在 28 例疑似淋巴结转移的肺腺癌及鳞癌患者中,13 例(46.4%)患者的 ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 比 ^{18}F -FDG PET/CT 探测出更多的淋巴结病灶,而 11 例(39.3%)患者探测的病灶数量一致,4 例(14.3%)患者的 ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 检测到的淋巴结病变比 ^{18}F -FDG 少。在基于病灶数量的比较中, ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 检测到肺腺癌及鳞癌的淋巴结病灶明显多于 ^{18}F -FDG PET/CT[6.0(2.3, 11.5)与 4.5(2.0, 10.8); $z=2.16, P=0.031$]。在 286 个肺腺癌及鳞癌的淋巴结病灶中, ^{18}F -FAP1-42 的 SUV_{max} 显著高于 ^{18}F -FDG($t=12.19, P<0.001$;表 1、图 1)。然而,在 6 例小细胞肺癌及高级别神经内分泌肿瘤患者 39 个淋巴结病灶中, ^{18}F -FAP1-42 摄取明显低于 ^{18}F -FDG($t=7.52, P<0.001$;表 2、图 2)。

4. ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 在远处转移中的比较。 ^{18}F -FAP1-42 和 ^{18}F -FDG PET/CT 分别检测到总共 604 和 513 个局灶性病变, ^{18}F -FAP1-42

PET/CT 检测病灶的能力优于 ^{18}F -FDG PET/CT [11.0(3.5, 24.5)与 10.0(3.5, 19.0); $z=3.07, P=0.002$](图 3)。

56 个肺腺癌脑转移病灶和 12 个小细胞肺癌脑转移灶中(17 例肺腺癌患者,1 例小细胞肺癌患者), ^{18}F -FAP1-42 在脑转移灶中的放射性摄取明显低于 ^{18}F -FDG(z 值:6.42, 3.06, 均 $P<0.05$;表 1, 表 2)。尽管如此,由于 ^{18}F -FAP1-42 正常脑组织摄取值低($\text{SUV}_{\text{mean}}=0.19$),其 T/B 比值显著高于 ^{18}F -FDG PET/CT[腺癌及鳞癌:3.54(1.15, 14.88)和 0.96(0.77, 1.04);非上皮性肿瘤:1.54(1.18, 3.95)和 0.83 ± 0.14 ; z 值:6.05, 2.35, 均 $P<0.05$],表明 ^{18}F -FAP1-42 肿瘤轮廓更清晰,更有利于病灶识别。在腺癌及鳞癌中, ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 能检测出更多的阳性脑病灶[2.0(1.0, 3.0)与 0.0(0.0, 0.0); $z=3.10, P=0.002$]。

对于肺腺癌及鳞癌患者其他部位的阳性病灶,除肺病灶外,胸膜和骨病灶的 ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 放射性摄取均高于 ^{18}F -FDG PET/CT(表 1)。类似地,在肺腺癌及鳞癌患者中, ^{18}F -FAP1-42 PET/CT 能检测到更多的肺、胸膜、骨等转移灶,但只有胸膜转

表 2 ^{18}F -FAP1-42 和 ^{18}F -FDG 在 6 例非上皮性肿瘤患者中不同部位病灶中的 SUV_{max} 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

显像剂	原发灶($n=6$)	淋巴结($n=39$)	脑($n=12$)	其他($n=12$)
^{18}F -FAP1-42	8.05 \pm 2.60	5.98 \pm 2.21	0.44(0.13, 0.82)	2.66(1.87, 5.20)
^{18}F -FDG	16.28 \pm 5.17	12.30 \pm 5.47	4.94(4.84, 6.25)	6.82 \pm 2.53
检验值	3.58 ^a	7.52 ^a	3.06	1.80
P 值	0.016	<0.001	0.002	0.071

注:括号中的病灶数量指所有能探测到的病灶;其他指除脑及淋巴结之外的病灶;^a为 t 值,余为 z 值;FAP1 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂,FDG 为脱氧葡萄糖, SUV_{max} 为最大标准摄取值

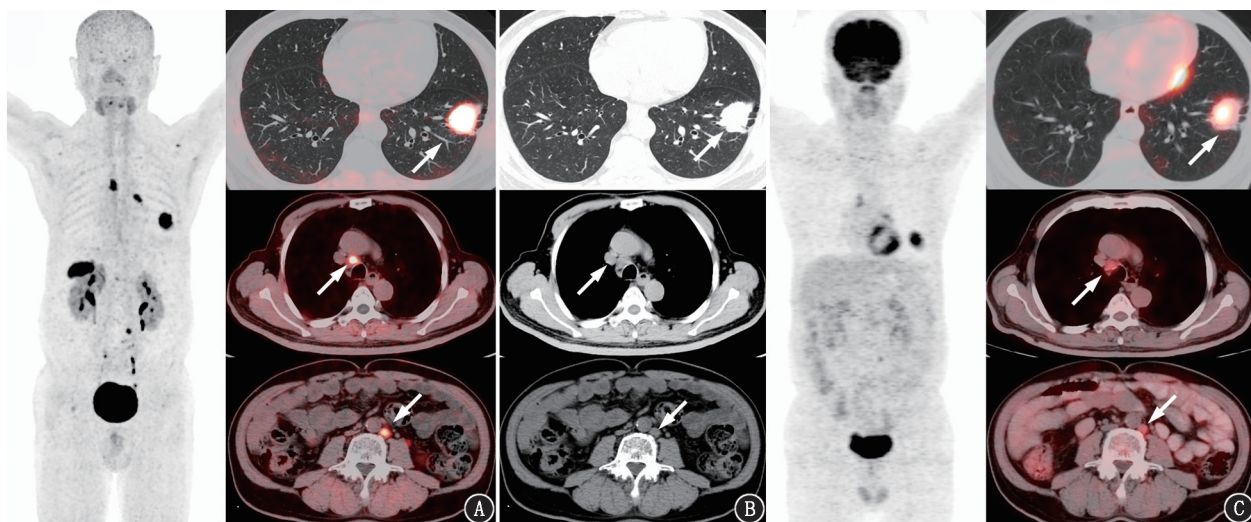


图 1 左下肺腺癌患者(男,67 岁)淋巴结病灶的 ^{18}F -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAP1)-42 和 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 显像对比图(箭头示病灶)。A. ^{18}F -FAP1-42 的最大密度投影(MIP)图及横断位融合图示左下肺结节伴纵隔(4R)及腹主动脉左旁淋巴结转移,FAP1-42 明显高摄取;B. 相应层面的 CT 横断位图像;C. ^{18}F -FDG MIP 图及横断位融合图示左下肺结节及淋巴结转移灶, ^{18}F -FDG 放射性摄取明显低于 ^{18}F -FAP1-42

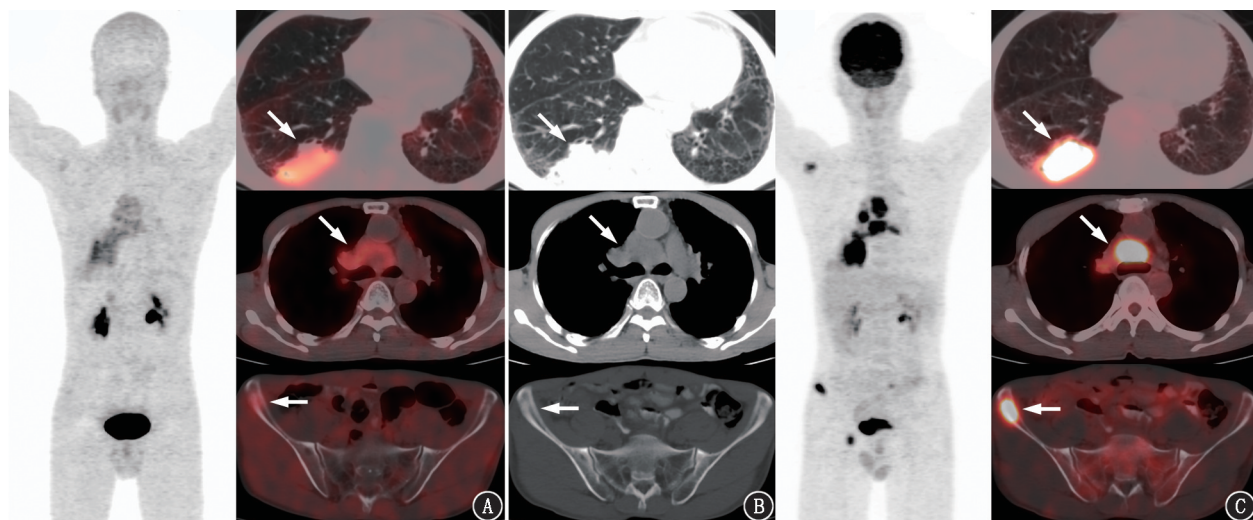


图 2 小细胞肺癌患者(男,54岁) ^{18}F -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-42和 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像对比图(箭头示病灶)。A. ^{18}F -FAPI-42的最大密度投影(MIP)图及横断位融合图示小细胞肺癌的原发灶、淋巴结转移及骨转移灶放射性摄取呈轻~中度摄取;B. 相应层面的CT横断位图像;C. ^{18}F -FDG MIP图及横断位融合图示右下肺结节、淋巴结转移灶及骨转移灶放射性摄取明显高于 ^{18}F -FAPI-42

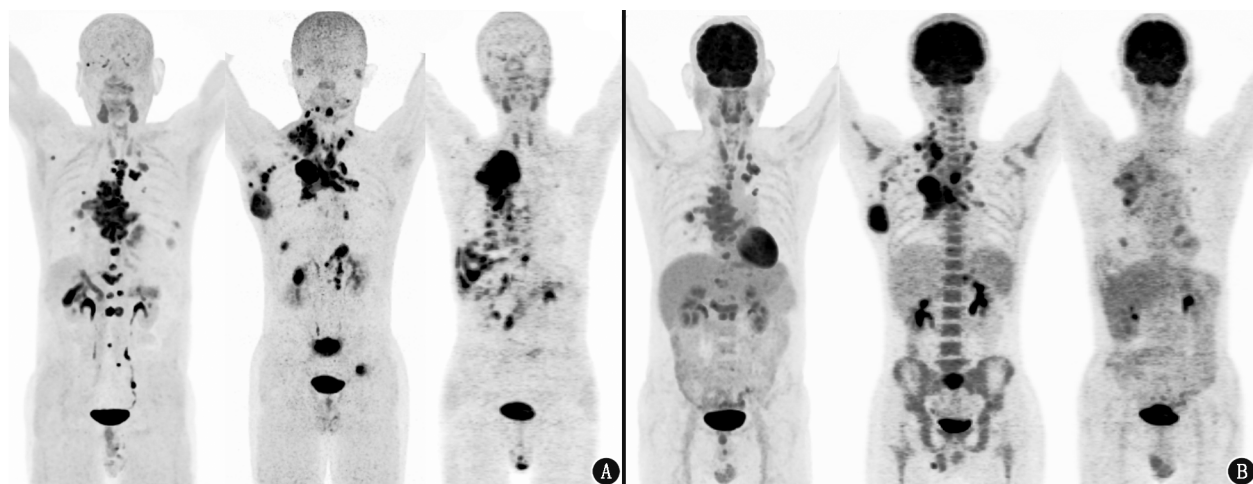


图 3 典型肺腺癌或鳞状细胞癌患者 ^{18}F -FAPI-42(A)和 ^{18}F -FDG(B) MIP图比较。从左到右分别为患者男,64岁;患者男,71岁;患者男,67岁

移灶的差异有统计学意义[6.0(2.8, 10.0)与4.0(0.8, 5.5); $z=2.04, P=0.041$;图4]。在10例胸膜病变患者中,5例(5/10)的 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT比 ^{18}F -FDG PET/CT探测出更多的胸膜病灶,还有5例(5/10)探测的病灶数量一致。在非上皮性肿瘤中则相反,其他部位病灶的 ^{18}F -FAPI-42摄取低于 ^{18}F -FDG,但是差异无统计学意义($z=1.80, P=0.071$;表2)。

讨 论

^{68}Ga -FAPI已成为影像诊断和治疗广泛关注的目标,是一种非常具有前途的PET/CT显像剂,其能够可视化肿瘤微环境中的间质,并提供优于 ^{18}F -FDG的图像质量^[5,7,13]。但是 ^{68}Ga 在临床应用中存在一些不足:首先,生产 ^{68}Ga 需要 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器,该发生器1次洗

脱仅能满足2~3例患者检查需要,大大限制了 ^{68}Ga -FAPI在临床的大规模使用;此外, ^{68}Ga 半衰期较短(68 min),不利于长途运输,限制了无 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的检查中心及偏远山区的使用。而 ^{18}F 可以由回旋加速器生产,并且具有中等半衰期(110 min),这些优势解决了 ^{68}Ga 的限制^[14]。近期,Giesel等^[14]发表了一项关于 ^{18}F -AIF-FAPI-74和 ^{68}Ga -FAPI-74在肺癌中的辐射剂量学比较研究,结果显示 ^{18}F -AIF-FAPI-74的辐射剂量低于 ^{68}Ga -FAPI-74和 ^{18}F -FDG。随后,Wang等^[13]研究表明, ^{18}F -FAPI的全身有效剂量低于其他几种FAPI探针,包括 ^{68}Ga -FAPI-04、 ^{68}Ga -FAPI-46和 ^{68}Ga -FAPI-74。此外,Wang等^[13]和Jiang等^[15]的研究显示, ^{18}F -FAPI PET/CT在不同种类的肿瘤具有较高肿瘤摄取和肿瘤T/B比值。因此, ^{18}F -

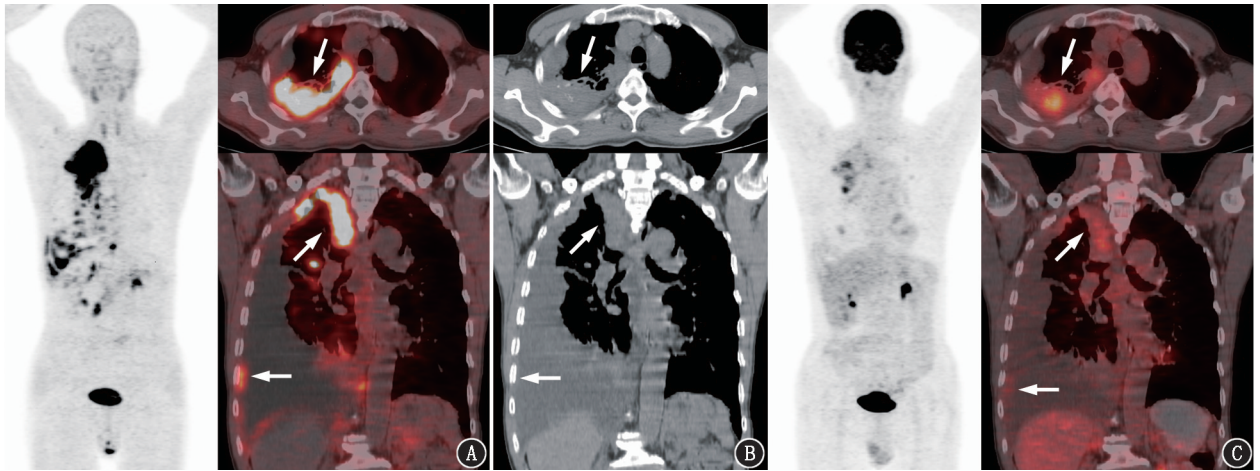


图4 肺腺癌患者(男,67岁)胸膜转移灶在 ^{18}F -成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-42和 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT显像对比图(箭头示病灶)。A. ^{18}F -FAPI-42最大密度投影(MIP)、横断位及冠状位融合图更多胸膜转移灶及更高FAPI-42摄取,肿瘤轮廓清晰;B.相应层面的CT示胸膜不均匀明显增厚;C. ^{18}F -FDG融合图上可以看到增厚的胸膜糖代谢呈轻~中度摄取

FAPI PET/CT 在肿瘤方面中的应用可能更有潜力。本研究表明, ^{18}F -FAPI-42与 ^{18}F -FDG都能准确探测出原发灶,且 ^{18}F -FAPI-42在检测肺癌患者的转移灶方面优于 ^{18}F -FDG PET/CT,尤其是淋巴结转移、脑转移和胸膜转移。然而在小细胞肺癌及高级别神经内分泌肿瘤中则相反, ^{18}F -FAPI-42的放射性摄取普遍低于 ^{18}F -FDG。

肿瘤精准分期对临床治疗方案的选择及预后评估非常重要。 ^{18}F -FDG PET/CT是目前肺癌分期的主流方法,无论是早期还是晚期肺癌患者,美国国家综合癌症网络指南推荐使用 ^{18}F -FDG PET/CT来评估其初始分期^[3,16]。本文通过前瞻性分析37例肺腺癌及鳞癌患者的 ^{18}F -FAPI-42和 ^{18}F -FDG PET/CT显像,发现 ^{18}F -FAPI-42与 ^{18}F -FDG一样,对原发灶探测能力均为100%,并且肺腺癌及鳞癌的原发灶对 ^{18}F -FAPI-42摄取非常高。然而,本研究结果与Chen等^[5]报道的不同,在他们的研究中,肺癌原发灶 ^{68}Ga -FAPI的 SUV_{\max} 显著高于 ^{18}F -FDG,但在本研究中, ^{18}F -FAPI-42在肺腺癌及鳞癌原发灶摄取与 ^{18}F -FDG差异无统计学意义(12.24 ± 3.97 和 12.04 ± 5.75 ; $t=0.22$, $P=0.829$)。这可能是由于研究对象的差异所致,在本研究中仅仅只有5例(13.5%, 5/37)早期肺腺癌及鳞癌患者。本研究中肺腺癌及鳞癌原发灶的 ^{18}F -FAPI-42摄取值与Kratochwil等^[6]、Chen等^[5]和Giesel等^[14]报道的基本一致。

淋巴结分期对于肺癌患者的管理至关重要^[17]。 ^{18}F -FDG PET/CT是目前肺癌分期的主要方式,特别是在淋巴结评估方面具有良好的灵敏度和特异性^[18]。在本研究中, ^{18}F -FAPI-42在肺腺癌及

鳞癌淋巴结病灶的 SUV_{\max} 明显高于 ^{18}F -FDG。此外,由于 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT在淋巴结病灶中具有较高的放射性摄取,因此在视觉分析中, ^{18}F -FAPI-42比 ^{18}F -FDG检测出更多的阳性淋巴结病灶,这有助于临床医师进行更精准的治疗。

大约20%的癌症患者会发生脑转移,其中20%~56%的脑转移来源于肺癌^[19]。 ^{18}F -FDG PET/CT被推荐用于肺癌的全身分期,但由于脑组织的高生理摄取,使得其检测脑转移的灵敏度非常低^[20-21],所以这需要额外的头颅MRI才能获得完整的M分期^[22]。尽管有少量关于脑转移的FAPI-42显像的病例报告^[4,23-24],但目前鲜有关于FAPI-42 PET/CT评估脑转移的系统研究报道。在本研究中,虽然 ^{18}F -FAPI-42在脑病灶中的摄取明显低于 ^{18}F -FDG,但由于 ^{18}F -FAPI-42在正常脑组织的摄取较低,导致 ^{18}F -FAPI-42在脑病灶的T/B比值明显高于 ^{18}F -FDG PET/CT,从而拥有更清晰的肿瘤轮廓,这与其他研究相似^[4-5]。而高的T/B比值使得 ^{18}F -FAPI-42比 ^{18}F -FDG检测出更多的脑部病灶。

根据TNM分期,肺癌的胸膜转移伴或不伴恶性胸腔积液,这提示分期为M1a^[12]。不幸的是,大约1/3的肺癌患者在就诊时已有胸膜转移^[25]。然而,目前的影像学检查手段对胸膜转移检测的灵敏度都较低,即使是灵敏度最高的影像检查 ^{18}F -FDG PET/CT,有时检测胸膜病灶也不灵敏,这可能与胸膜病变较小有关^[25]。因此,在临床上很多肺癌患者会被低估胸膜转移的程度。最近有不少研究比较FAPI和FDG检测胸膜和腹膜转移的灵敏度,研究表明,由于更高的病变FAPI摄取以及更多的胸膜

和腹膜病变的显示,致使 FAPI 诊断胸膜转移的灵敏度明显高于 FDG^[5,7]。同样,本研究显示肺腺癌及鳞癌胸膜病变的 FAPI-42 摄取明显高于 FDG。较高的示踪剂摄取有助于病灶识别,¹⁸F-FAPI-42 PET/CT 在肺腺癌及鳞癌中检测到的胸膜病灶多于¹⁸F-FDG PET/CT。本研究还表明,肺腺癌及鳞癌骨病灶的¹⁸F-FAPI-42 摄取明显高于¹⁸F-FDG;与¹⁸F-FDG 相比,¹⁸F-FAPI-42 能探测到更多的病灶,尤其是能检测到更多的转移病灶。

¹⁸F-FAPI-42 PET/CT 显像在肺腺癌及鳞癌原发灶中具有相当高的肿瘤摄取,并且在淋巴结病灶及其他部位病灶中具有较高摄取,特别是在脑病灶中具有较高的 T/B 比值,这为肺腺癌及鳞癌的诊断及 TNM 分期提供了一种新的应用思路。但在肺非上皮性肿瘤中,肿瘤的原发灶、淋巴结病灶及其他部位病灶¹⁸F-FAPI-42 摄取低于¹⁸F-FDG。可能原因如下:(1) FAP 选择性表达于 90% 以上的恶性上皮性肿瘤^[6];(2) 根据 2021 年第 5 版的肺肿瘤 WHO 分类,小细胞肺癌及高级别神经内分泌肿瘤属于神经内分泌肿瘤,并非上皮性肿瘤;(3) 癌症相关成纤维细胞是上皮癌细胞周围间质重要组成部分,而 FAPI-42 是靶向癌症相关成纤维细胞特异性小分子,然而,观察小细胞肺癌病理切片,该类型恶性肿瘤的肿瘤间质非常少。

本研究有一些局限性。首先,这是一项单中心的前瞻性研究,样本量较小(43 例)。其次,很大一部分疑似淋巴结或远处转移未经病理证实,所以本研究主要比较¹⁸F-FDG 和¹⁸F-FAPI-42 在肺癌中的阳性检出率,无法进行灵敏度、特异性及准确性的比较。最后,本研究可能存在偏倚,因为纳入的早期肺癌患者很少。

综上,在肺腺癌及鳞癌患者中,¹⁸F-FAPI-42 在肺癌原发灶具有较高的肿瘤摄取及检出率。同时,¹⁸F-FAPI-42 在检测淋巴结和其他部位病灶方面优于¹⁸F-FDG PET/CT,尤其是在脑和胸膜病灶中,这为肺腺癌及鳞癌的诊断及临床分期提供了一种新的应用思路。然而在肺非上皮性肿瘤中则相反,¹⁸F-FAPI-42 的放射性摄取普遍低于¹⁸F-FDG。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Coroller TP, Grossmann P, Hou Y, et al. CT-based radiomic signature predicts distant metastasis in lung adenocarcinoma[J]. *Radiation Oncol*, 2015, 114(3): 345-350. DOI:10.1016/j.radonc.2015.02.015.

[2] Kirchner J, Sawicki LM, Nensa F, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET/MRI and ¹⁸F-FDG PET/CT for thoracic staging of non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(2): 437-445. DOI:10.1007/s00259-018-4109-x.

[3] Antoch G, Stattaus J, Nemat AT, et al. Non-small cell lung cancer: dual-modality PET/CT in preoperative staging[J]. *Radiology*, 2003, 229(2): 526-533. DOI:10.1148/radiol.2292021598.

[4] Giesel FL, Heussel CP, Lindner T, et al. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(8): 1754-1755. DOI:10.1007/s00259-019-04346-z.

[5] Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]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.

[6] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-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] Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers[J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 393-402. DOI:10.1148/radiol.2020203275.

[8] Shi X, Xing H, Yang X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ¹⁸F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1593-1603. DOI: 10.1007/s00259-020-05070-9.

[9] 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.

[10] 王婧伊,杨卫东,汪静.肿瘤新型显像剂 ⁶⁸Ga-FAPIs 的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(6): 374-377. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200313-00100.

Wang JY, Yang WD, Wang J. Research progress of new tumor imaging agent ⁶⁸Ga-FAPIs[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(6): 374-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200313-00100.

[11] Haberkorn U, Loktev A, Lindner T, et al. FAP inhibitor; DE, PCT/EP2019/052952[P]. 2019-02-06.

[12] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1): 39-51. DOI:10.1016/j.jtho.2015.09.009.

[13] Wang S, Zhou X, Xu X, et al. Clinical translational evaluation of Al¹⁸F-NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumour imaging[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4259-4271. DOI:10.1007/s00259-021-05470-5.

[14] Giesel FL, Aderberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either ¹⁸F-AIF or cold-kit ⁶⁸Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumor delineation in lung cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 201-207. DOI:10.2967/jnumed.120.245084.

[15] Jiang X, Wang X, Shen T, et al. FAPI-04 PET/CT using [¹⁸F]AlF

- labeling strategy: automatic synthesis, quality control, and *in vivo* assessment in patient[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649148. DOI: 10.3389/fonc.2021.649148.
- [16] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(4): 504-535. DOI:10.6004/jncn.2017.0050.
- [17] Denisenko TV, Budkevich IN, Zhivotovsky B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 117. DOI:10.1038/s41419-017-0063-y.
- [18] Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(1): 181-200. DOI:10.1007/s00259-009-1297-4.
- [19] Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 5. DOI:10.1038/s41572-018-0055-y
- [20] Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(9): 683-693. DOI: 10.1038/nrc882.
- [21] Goncalves PH, Peterson SL, Vignea FD, et al. Risk of brain metastases in patients with nonmetastatic lung cancer: analysis of the metropolitan detroit surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data[J]. *Cancer*, 2016, 122(12): 1921-1927. DOI:10.1002/encr.30000.
- [22] Flechsig P, Mehndiratta A, Haberkorn U, et al. PET/MRI and PET/CT in lung lesions and thoracic malignancies[J]. *Semin Nucl Med*, 2015, 45(4): 268-281. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2015.03.004.
- [23] Fu W, Liu L, Liu H, et al. Increased FAPI uptake in brain metastasis from lung cancer on ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(1): e1-e2. DOI:10.1097/RLU.0000000000003357.
- [24] Hao B, Wu J, Pang Y, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT in assessment of leptomeningeal metastases in a patient with lung adenocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(10): 784-786. DOI:10.1097/RLU.0000000000003231.
- [25] Kruse M, Sherry SJ, Paidpally V, et al. FDG PET/CT in the management of primary pleural tumors and pleural metastases[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(2): W215-226. DOI: 10.2214/AJR.13.10572.

(收稿日期:2021-08-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社