

# 全身 PET/CT 临床研究的现况与展望

蔡丹杰 石洪成

复旦大学附属中山医院核医学科、复旦大学核医学研究所、上海市影像医学研究所, 上海 200032

通信作者: 石洪成, Email: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn

**【摘要】** 全身 PET/CT 较常规 PET/CT 的优势体现在: 长轴向视野使得其系统灵敏度提高约 40 倍, 得以实现快速显像、低剂量显像以及全身动态显像。全身 PET/CT 或可以提高单位时间内检查患者的数量, 降低患者所受辐射剂量, 以及实时且动态地观察药物体内代谢过程。其高灵敏度也使长时间的延迟显像成为可能。除此之外, 其在新药研发以及药代动力学的研究等方面具有潜在优势。

**【关键词】** 全身成像; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 发展趋势

**基金项目:** 上海市临床重点专科项目 (shslczdk03401)

DOI: 10.3760/ema.j.cn321828-20210209-00031

## Total-body PET/CT current research and future perspectives

Cai Danjie, Shi Hongcheng

Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University; Nuclear Medicine Institute of Fudan University; Shanghai Institution of Medical Imaging, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Shi Hongcheng, Email: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn

**【Abstract】** Comparing to the conventional PET/CT, the advantage of total-body PET/CT lies in the long axial field-of-view (LAFOV) which improves the system sensitivity by 40 times, allowing rapid scan, low-dosing imaging and total-body dynamic imaging. Total-body PET/CT can increase the throughput of patients, reduce the radiation dose, and observe the drug metabolism *in vivo* both real-time and dynamically. Its high sensitivity makes long-time delay scan possible in clinic research. Besides, it also has potential advantages in drugs development and in the field of pharmacokinetic researches.

**【Key words】** Whole body imaging; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Trends

**Fund program:** Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk03401)

DOI: 10.3760/ema.j.cn321828-20210209-00031

PET 是一种先进的核医学分子影像检查技术, 是目前唯一能在活体上显示分子代谢、受体及神经介质活动的影像技术<sup>[1]</sup>。PET/CT 检查可同时获得 PET 功能影像和 CT 解剖影像, 克服了 PET 影像缺乏解剖信息的难题, 在肿瘤诊断、代谢生理与分子靶点等方面的研究中发挥了重要作用<sup>[2-3]</sup>。目前商用的 PET/CT 仪, 轴向视场约为 15~30 cm, 每个床位扫描仅能覆盖身体约 1/8 的范围, 接收到的信号仅为人体发射出符合光子量的 1% 左右, 制约了系统的探测效率和灵敏度<sup>[4]</sup>。为解决这一痛点, 美国加州大学 Davis 分校 (UC Davis) 和宾夕法尼亚大学一直致力于研发长轴向视野 (long axial field-of-view, LAFOV) 的 PET/CT 仪, 前者研发出的 uExplorer 已应用于临床<sup>[5]</sup>, 后者研发的 PennPET EXPLORER 尚处于临床应用前阶段<sup>[6]</sup>。德国 Siemens 公司研发的 Biograph Vision Quadra PET/CT 仪已进入到临床前验证阶段。

uExplorer 是目前唯一的全身 PET/CT (total-body PET/CT) 仪, 2019 年 4 月安装在复旦大学附属中山医院, 随后发布了全球首例全身动态图像, 引起了国内外的广泛关注<sup>[7-8]</sup>。该文重点介绍了全身 PET/CT 的临床研究现状与未来展望。

### 一、全身 PET/CT 仪特点简介

全身 PET/CT 仪的核心优势是超高的系统灵敏度。PET

灵敏度被定义为单位时间内单位辐射剂量情况下, 由设备检测到的 511 keV 光子对的数量。灵敏度越高, 表明在一定统计误差前提下, 对靶器官所发射出的光子量要求越低。影响灵敏度的主要因素有: (1) 探测器接收符合光子的角度; (2) 探测器的探测效率, 即探测器响应事件数与入射符合事件的比例; (3) 系统符合时间窗、能量窗大小; (4) 系统的死时间。与同常规 (15~30 cm) 纵向视野的 PET/CT 仪相比, 全身 PET/CT 仪的 LAFOV 会显著增加探测器接受符合光子的角度, 从而提高灵敏度。计算机模拟结果显示, 当轴向视角从 20 cm 增至 200 cm 时, 灵敏度提升高达 40 倍<sup>[9]</sup>。就局部器官显像而言, 由于常规纵向视野的 PET/CT 仪已基本覆盖单一脏器, 纵向视野增加到 200 cm, 全身 PET/CT 仪的灵敏度提升约 4~5 倍<sup>[4]</sup>。由于 uExplorer 使用与 uMI 780 PET/CT 仪 (上海联影医疗科技股份有限公司) 相同的探测器, 能量窗和符合时间窗基本相同, 纵向视野的增加 (30 与 194 cm) 使得灵敏度增加显著 [15 与 191.5 计数/s (count per second, cps)/kBq]<sup>[5]</sup>。

PET/CT 图像质量受到放射性药物注射剂量、信噪比 (signal-to-noise ratio, SNR)、显像时间、设备分辨率等多个因素的影响。在临床应用中, 通常用 SNR 来评估重建后 PET

图像的质量。在 1 次 PET/CT 图像重建过程中,其 SNR 理论上由放射性核素衰变时固有的泊松分布规律决定,并与检测事件数的平方根成正比。而检测事件数与灵敏度(sensitivity,  $S$ ),放射性药物的活度(activity,  $A$ ),扫描时间(time,  $T$ )成正比。因此可推导出下述公式,即  $SNR \approx k \sqrt{S \times A \times T}$  [4],其中  $k$  为常数。根据上述公式,灵敏度的增加可使以下几个方面获益:(1)提高图像质量;(2)减少注射显像剂的剂量;(3)实现快速显像;(4)实现更长时间的延迟显像,或者是这些获益的组合。

## 二、全身 PET/CT 的临床研究

1. 低剂量显像。基于理论推测,uExplorer 的首次人体影像学研究的受试者仅注射 25 MBq (0.57 MBq/kg) 极低剂量的  $^{18}\text{F}$ -FDG,获得良好的图像质量[7]。Tan 等[8]对 56 例肺癌患者进行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像的队列研究结果显示,半剂量 (1.85 MBq/kg) 的全身 PET/CT 显像与常规剂量 (3.7 MBq/kg) 传统 PET/CT 显像诊断效能等同。放射性药物剂量的减少意味着患者接受辐射剂量的减低,这尤其对于儿童 PET/CT 的检查更具意义。

2. 快速显像。快速显像是全身 PET/CT 的另一个优势应用领域,不仅可提高单位时间内检查患者的数量,部分难以配合者同样也可以完成检查,从而扩大 PET/CT 的临床应用范围。在 uExplorer 的临床研究中,曾给 1 名男性受试者注射 290 MBq (4.5 MBq/kg) 的  $^{18}\text{F}$ -FDG,并分别采集 18.75、37.5 和 75 s,并依次倍增直至 20 min 的采集时间[7],结果显示,37.5 s 的采集时间获得的图像具有诊断效力,18.75 s 时的图像仍能显示病灶。Zhang 等[10]的研究显示,2 min 的采集时间可以获得满足诊断需求的图像。

3. 延迟显像。高灵敏度为长时间的延迟显像创造了条件。延迟显像对判断肿瘤的生物学特征具有价值[11]。大部分肿瘤细胞不断摄取  $^{18}\text{F}$ -FDG,并在药物注射后 4~5 h 达到稳定值[12-13]。Cheng 等[14]应用常规 PET/CT 对正常组织  $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢的研究发现,在注射后 1~3 h,除心脏和骨髓以外的组织 FDG 摄取量会有大幅度下降。结合上述两者,该团队认为延迟显像增强了肿瘤与背景组织间的对比度[14]。在 uExplorer 的临床研究中,对 1 名女性受试者注射 256 MBq (4.5 MBq/kg) 的  $^{18}\text{F}$ -FDG,并采集 1、3、8 和 10 h 后的图像(每次显像时间 14 min),发现在注射  $^{18}\text{F}$ -FDG 后 3 h 所得的图像比 1 h 所得的图像血液本底明显降低,注射后 10 h 采集的图像仍具诊断价值[7]。

4. 药代动力学研究。全身 PET/CT 能够实时、动态观察放射性药物在体内的分布及代谢过程,能否借助于放射性计数的分析替代抽血以获得药代动力学的信息成为关注热点。Liu 等[15]对 9 名健康志愿者正常器官的  $^{18}\text{F}$ -FDG 药代动力学参数进行了研究,计算各个正常器官  $^{18}\text{F}$ -FDG 分布的速率常数与  $^{18}\text{F}$ -FDG 代谢率,为后续研究奠定了基础。同时,该团队还对 20 名健康志愿者使用超低剂量 (0.37 MBq/kg) 的  $^{18}\text{F}$ -FDG 进行全身动态显像,分析获得  $^{18}\text{F}$ -FDG 的药代动力学指标,所得结果与常规剂量 (3.7 MBq/kg) 结果相当[16]。值得强调的是,使用 1/10 的剂量,患者所接受的辐射剂量较常规剂量组(中位数:0.419 与 4.886 mSv;  $P < 0.001$ ) 大大降低[16]。

$^{64}\text{Cu}$  和  $^{89}\text{Zr}$  等长半衰期的放射性核素常用于标记抗体,

但该类核素发生  $\beta^+$  衰变的比例分别为 17.5% 和 22.7% [17],导致常规的 PET/CT 仪灵敏度太低,以致无法检测到 3 个半衰期后(约 10 d)  $^{89}\text{Zr}$  的信号[18]。全身 PET/CT 利用高灵敏度的优势,能够检测到更长时间后微弱的  $^{89}\text{Zr}$  衰变信号。Berg 等[18]的动物实验显示,约 9 个半衰期(约 30 d)后,全身 PET/CT 获取到恒河猴  $^{89}\text{Zr}$  在肝、肾、四肢关节等处的清晰图像。

全身动态 PET/CT 显像支持从图像中提取动脉输入函数[19],避免了常规的侵入性的多次抽血,增加了受试者的舒适度和接受度。而且,全身显像化解了局部解剖区域的限制,更加客观地从全身角度对所有病灶进行动力学分析,有望成为主流显像方式[20]。

## 三、展望

1. 在儿童中的应用。PET/CT 是儿童肿瘤的有效检查手段[21]。鉴于儿童对放射性的敏感性,在暴露后的不利影响的可能性会更高[22],这限制了 PET/CT 在儿童疾病诊治中的应用。同时,为了适应长时间的图像采集时体位不动,还需承担镇静药物对儿童神经系统的损伤风险[23],使得医师不得不衡量使用 PET/CT 检查的风险与收益。随着全身 PET/CT 的出现,更多的专家呼吁更新相关标准,以推广其在儿童中的应用[24]。

2. 多种分子探针显像。采用 2 种或多种分子探针显像,是提高 PET/CT 诊断效能的途径之一,也一直是业界关注的热点话题。受传统 PET/CT 设备局限性的影响,难以在临床工作中实施。全身 PET/CT 具有高灵敏度,目前已实现  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{18}\text{F}$ -谷氨酰胺双探针的肿瘤显像[25]。这为多种分子探针联合显像的应用,迈出了实质性的一步。

3. 药物代谢动力学的研究。微剂量(microdosing)指使用极低剂量的放射性核素标记化合物进行显像研究,并使用 PET 和 SPECT 等高灵敏度设备评估化合物的血浆浓度-时间曲线[26],是近年来药代动力学的研究热点。全身 PET/CT 将会促进该领域的发展。一方面,动态显像可反映不同器官和组织中的药物浓度,可精确估计放射性药物的分布状况;另一方面,高灵敏度可以实现更低药物剂量的研究,保证药物研究的安全性,实现药物研究可视化,避免使用动物模型预测药物转运、代谢和排泄的局限性,降低研究成本,缩短新药进入临床试验的时间。

## 四、结论

全球首台全身 PET/CT 仪的临床应用价值还在探索中。可以肯定的是,全身 PET/CT 独具的 LAFOV 和超高灵敏度及其带来的诸多临床优势,可以明显提升核医学的服务能力,应用领域有了更多外延。这是一片蓝海,相信未来会得出更具价值的研究成果。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 蔡丹杰:研究实施、论文撰写;石洪成:研究指导、论文修改、经费支持

## 参 考 文 献

- [1] 李红岩,夏晓天,兰晓莉,等. PET 分子影像与肿瘤微环境的可视化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- Li HY, Xia XT, Lan XL, et al. Visualization of tumor microenvironment and PET molecular imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Im-

- aging, 2019, 39(3): 174-177. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.014.
- [2] 毛武剑, 石洪成.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在结直肠癌肝转移诊治中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 560-563. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.014.
- Mao WJ, Shi HC. Value of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the diagnosis and treatment of colorectal cancer liver metastases[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 560-563. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.014.
- [3] 谢飞, 朱朝晖. PET 代谢影像组学的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190708-00125.
- Xie F, Zhu ZH. Research progress of PET metabolic radiomics[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190708-00125.
- [4] Cherry SR, Jones T, Karp JS, et al. Total-body PET; maximizing sensitivity to create new opportunities for clinical research and patient care[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 3-12. DOI: 10.2967/jnumed.116.184028.
- [5] Spencer BA, Berg E, Schmall JP, et al. Performance evaluation of the uEXPLORER total-body PET/CT scanner based on NEMA NU 2-2018 with additional tests to characterize PET scanners with a long axial field of view[J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 861-870. DOI: 10.2967/jnumed.120.250597.
- [6] Karp JS, Viswanath V, Geagan MJ, et al. PennPET explorer: design and preliminary performance of a whole-body imager[J]. J Nucl Med, 2020, 61(1): 136-143. DOI: 10.2967/jnumed.119.229997.
- [7] Badawi RD, Shi H, Hu P, et al. First human imaging studies with the EXPLORER total-body PET scanner[J]. J Nucl Med, 2019, 60(3): 299-303. DOI: 10.2967/jnumed.119.226498.
- [8] Tan H, Gu Y, Yu H, et al. Total-body PET/CT: current applications and future perspectives[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 215(2): 325-337. DOI: 10.2214/AJR.19.22705.
- [9] Poon JK, Dahlbom ML, Moses WW, et al. Optimal whole-body PET scanner configurations for different volumes of LSO scintillator: a simulation study[J]. Phys Med Biol, 2012, 57(13): 4077-4094. DOI: 10.1088/0031-9155/57/13/4077.
- [10] Zhang YQ, Hu PC, Wu RZ, et al. The image quality, lesion detectability, and acquisition time of  $^{18}\text{F}$ -FDG total-body PET/CT in oncological patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(11): 2507-2515. DOI: 10.1007/s00259-020-04823-w.
- [11] Cheng G, Torigian DA, Zhuang H, et al. When should we recommend use of dual time-point and delayed time-point imaging techniques in FDG PET? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(5): 779-787. DOI: 10.1007/s00259-013-2343-9.
- [12] Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright ES, et al. Dual time point  $^{18}\text{F}$ -FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes[J]. J Nucl Med, 2001, 42(9): 1412-1417.
- [13] Basu S, Kung J, Houseni M, et al. Temporal profile of fluorodeoxyglucose uptake in malignant lesions and normal organs over extended time periods in patients with lung carcinoma: implications for its utilization in assessing malignant lesions[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2009, 53(1): 9-19.
- [14] Cheng G, Alavi A, Lim E, et al. Dynamic changes of FDG uptake and clearance in normal tissues[J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(3): 345-352. DOI: 10.1007/s11307-012-0600-0.
- [15] Liu G, Xu H, Hu P, et al. Kinetic metrics of  $^{18}\text{F}$ -FDG in normal human organs identified by systematic dynamic total-body positron emission tomography[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2363-2372. DOI: 10.1007/s00259-020-05124-y.
- [16] Liu G, Hu P, Yu H, et al. Ultra-low-activity total-body dynamic PET imaging allows equal performance to full-activity PET imaging for investigating kinetic metrics of  $^{18}\text{F}$ -FDG in healthy volunteers [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2373-2383. DOI: 10.1007/s00259-020-05173-3.
- [17] Conti M, Eriksson L. Physics of pure and non-pure positron emitters for PET: a review and a discussion[J]. EJNMMI Phys, 2016, 3(1): 8. DOI: 10.1186/s40658-016-0144-5.
- [18] Berg E, Gill H, Marik J, et al. Total-body PET and highly stable chelators together enable meaningful  $^{89}\text{Zr}$ -antibody PET studies up to 30 days after injection[J]. J Nucl Med, 2020, 61(3): 453-460. DOI: 10.2967/jnumed.119.230961.
- [19] Zhang X, Xie Z, Berg E, et al. Total-body dynamic reconstruction and parametric imaging on the uEXPLORER [J]. J Nucl Med, 2020, 61(2): 285-291. DOI: 10.2967/jnumed.119.230565.
- [20] Gallezot JD, Lu Y, Naganawa M, et al. Parametric imaging with PET and SPECT[J]. IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci, 2020, 4(1): 1-23. DOI: 10.1109/TRPMS.2019.2908633.
- [21] Masselli G, De Angelis C, Sollaku S, et al. PET/CT in pediatric oncology[J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 10(2): 83-94.
- [22] Parisi MT, Bermo MS, Alessio AM, et al. Optimization of pediatric PET/CT[J]. Semin Nucl Med, 2017, 47(3): 258-274. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2017.01.002.
- [23] Zhang H, Du L, Du Z, et al. Association between childhood exposure to single general anesthesia and neurodevelopment: a systematic review and meta-analysis of cohort study[J]. J Anesth, 2015, 29(5): 749-757. DOI: 10.1007/s00540-015-2030-z.
- [24] Nardo L, Schmall JP, Werner TJ, et al. Potential roles of total-body PET/computed tomography in pediatric imaging [J]. PET Clin, 2020, 15(3): 271-279. DOI: 10.1016/j.cpet.2020.03.009.
- [25] Mankoff DA, Pantel AR, Viswanath V, et al. Advances in PET diagnostics for guiding targeted cancer therapy and studying *in vivo* cancer biology[J]. Curr Pathobiol Rep, 2019, 7(3): 97-108. DOI: 10.1007/s40139-019-00202-9.
- [26] Bergstrom M. The Use of Microdosing in the Development of small organic and protein therapeutics[J]. J Nucl Med, 2017, 58(8): 1188-1195. DOI: 10.2967/jnumed.116.188037.

(收稿日期: 2021-02-09)