

## · 靶向 FAP 分子影像技术 ·

# 新型 FAP 靶向示踪剂<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 在恶性实体肿瘤中的初步临床研究： 与<sup>18</sup>F-FDG 的对比研究

何曦 周美娟 侯鹏 钟凯翔 李友财 吕杰 柯渺

赵睿玥 刘少玉 符乙敏 钟惠贞 王欣璐

广州医科大学附属第一医院核医学科, 广州 510120

通信作者: 王欣璐, Email: 71lu@163.com

**【摘要】** 目的 评估新型成纤维细胞激活蛋白(FAP)靶向示踪剂<sup>64</sup>Cu-FAP 抑制剂(FAPI)-XT117 在恶性实体瘤患者中的安全性和有效性,并与<sup>18</sup>F-FDG 进行比较。方法 本研究为自身对照研究,纳入 2023 年 7 月至 2023 年 12 月间广州医科大学附属第一医院 15 例恶性实体瘤患者[男 8 例、女 7 例,年龄(60±9)岁],所有患者接受<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 检查(注射后 30、60 和 120 min),并按照 111 MBq、148 MBq 和 185 MBq 分为 3 个剂量组,在注射后 24 h 内进行安全性评估;同时所有患者接受<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 检查(注射后 60 min)。绘制<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 时间-活度曲线并进行剂量学估算。采用 5 分 Likert 量表评估图像质量,确定<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 的最佳注射剂量和采集时间。采用配对 *t* 检验比较<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 和<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的病灶检出数量和 SUV<sub>max</sub>。结果 <sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 耐受性良好,无不良事件出现。<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 的时间-活度曲线显示子宫摄取较高,其他器官的本底活性相对较低,全身有效剂量为(0.008 4±0.002 1) mSv/MBq。<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 的最佳采集时间为注射后 60 min,最佳注射剂量为 111 MBq。与<sup>18</sup>F-FDG 相比,<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 在淋巴结的摄取更高(SUV<sub>max</sub>: 8.6±3.8 和 15.3±6.8; *t*=2.33, *P*=0.048),检出病灶数更多[(8.3±5.4) 和 (15.0±6.4) 个; *t*=4.21, *P*=0.003];在检测远处转移灶方面,<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 显示出更多的病灶[(7.0±3.2) 和 (12.4±3.7) 个; *t*=2.86, *P*=0.046]和更高的摄取(SUV<sub>max</sub>: 11.8±3.7 和 20.9±7.2; *t*=3.66, *P*=0.022)。结论 <sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 对实体瘤患者耐受性良好,辐射风险可控,其在转移灶中的表现优于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT。

**【关键词】** 肿瘤;膜蛋白质类;铜放射性核素;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机;氟脱氧葡萄糖 F18;FAP

基金项目:广州医科大学科研能力提升计划重大临床研究项目(GMUCR2025-02016)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20251024-00380

## Preliminary clinical study of a novel FAP-targeted PET tracer <sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 in malignant solid tumors: a comparative study with <sup>18</sup>F-FDG

He Xi, Zhou Meijuan, Hou Peng, Zhong Kaixiang, Li Youcai, Lyu Jie, Ke Miao, Zhao Ruiyue, Liu Shaoyu, Fu Yimin, Zhong Huizhen, Wang Xinlu

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Wang Xinlu, Email: 71lu@163.com

**【Abstract】 Objective** To systematically evaluate the safety and efficacy of the novel fibroblast activation protein (FAP)-targeted tracer <sup>64</sup>Cu-FAP inhibitor (FAPI)-XT117 in patients with malignant solid tumors, and to compare with <sup>18</sup>F-FDG. **Methods** This self-controlled study was conducted on fifteen patients (8 males, 7 females; age (60 ± 9) years) with malignant solid tumors from the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University between July 2023 and December 2023. Each subject underwent <sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT at 30, 60, and 120 min post-injection and was assigned to three dose cohorts (111 MBq, 148 MBq, and 185 MBq; 5 patients in each cohort), and safety assessments were conducted within 24 h after injection. In addition, all patients underwent <sup>18</sup>F-FDG PET/CT at 60 min post-injection. Time-activity curves were generated for <sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117, and the dosimetry was calculated. Image quality was evaluated using a 5-point Likert scale, and the optimal injected activity and imaging time point were determined. The paired *t* test was used to compare differences of the lesion detection count and SUV<sub>max</sub> between <sup>64</sup>Cu-FAPI-

XT117 and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. **Results**  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 was well tolerated, with no adverse events reported. Time-activity curves of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-XT117 revealed prominent uptake in the uterus, while the background activity in other organs remained low, with the whole-body effective dose of  $(0.0084 \pm 0.0021)$  mSv/MBq. The optimal imaging time point for  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 PET/CT was 60 min post-injection, with an optimal administered activity of 111 MBq. Compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 demonstrated significantly higher uptake and more lesions in lymph-node metastases ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ :  $8.6 \pm 3.8$  vs  $15.3 \pm 6.8$ ,  $t=2.33$ ,  $P=0.048$ ; number of lesions:  $8.3 \pm 5.4$  vs  $15.0 \pm 6.4$ ;  $t=4.21$ ,  $P=0.003$ ) and distant metastases ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ :  $11.8 \pm 3.7$  vs  $20.9 \pm 7.2$ ,  $t=3.66$ ,  $P=0.022$ ; number of lesions:  $7.0 \pm 3.2$  vs  $12.4 \pm 3.7$ ,  $t=2.86$ ,  $P=0.046$ ). **Conclusions**  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 PET/CT is well tolerated in patients with solid tumors, with a controllable radiation risk. Moreover, it outperforms  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the assessment of metastases.

**【Key words】** Neoplasms; Membrane proteins; Copper radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; FAP

**Fund program:** Major Clinical Research Project of the Scientific Research Capability Enhancement Program of Guangzhou Medical University (GMUCR2025-02016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20251024-00380

成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 是一种被激活的肿瘤相关成纤维细胞表面发现的膜蛋白, 其在肿瘤基质中高度表达, 但在正常组织中表达有限, 使其成为肿瘤显像和治疗有吸引力的靶点<sup>[1]</sup>。近年来,  $^{68}\text{Ga}$  标记的 FAP 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 在多种肿瘤中展现出巨大潜力, 有望成为  $^{18}\text{F}$ -FDG 的重要补充<sup>[2]</sup>, 但由于其半衰期仅为 68 min, 在评估治疗性放射性核素肿瘤内长期滞留方面仍存在局限性, 而  $^{64}\text{Cu}$  的半衰期 (12.7 h) 比  $^{68}\text{Ga}$  长, 不仅可以远距离运输, 还不依赖于  $^{68}\text{Ge}$ - $^{68}\text{Ga}$  发生器的生产<sup>[3-4]</sup>。XT117 是一种新型小分子 FAPI, 其包含 FAPI 基团、连接子和 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)<sup>[5-6]</sup>。本研究将  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 作为新型靶向 FAP 的 PET 显像剂, 旨在通过与  $^{18}\text{F}$ -FDG 比较, 评估  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 在恶性肿瘤患者中临床应用的可行性。

## 资料与方法

1. 研究对象。本研究为开放的单中心自身对照研究, 纳入 2023 年 7 月至 2023 年 12 月间在本院接受了  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 PET/CT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像的临床怀疑为恶性肿瘤患者。纳入标准: (1) 对本研究已充分了解并自愿签署知情同意书; (2) 年龄  $\geq 18$  周岁; (3) 经组织病理学或临床怀疑为恶性实体瘤; (4) 经研究者评估需要进行 PET/CT 检查; (5) 器官的功能水平必须符合下列要求: ①骨髓: 中性粒细胞绝对数  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ , WBC 计数  $\geq 2.5 \times 10^9/\text{L}$ , PLT  $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ , Hb  $\geq 90$  g/L; ②肝功能: 总胆红素  $\leq 1.5 \times$  正常值上限 (upper limit of normal, ULN) (确诊 Gilbert 综合征患者, 总胆红素  $\leq 3.0 \times$  ULN), 丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶  $\leq 3 \times$  ULN (肝转移受试者  $< 5 \times$  ULN); ③肾功能: 血清肌酐  $\leq$

$1.5 \times$  ULN。排除标准: (1) 已知对研究药物或其类似物的成分过敏; (2) 其他任何未得到控制、可能影响研究完成 (包括依从性不佳) 或不适合使用研究药物的疾病、精神状态或手术情况, 包括但不限于纽约心脏病协会 III 或 IV 级充血性心力衰竭、先天性 QT 间期延长综合征病史、未受控制的感染、已知活动性乙型或丙型肝炎, 或其他严重的合并症; (3) 根据研究者判断, 怀疑受试者具有不适合使用研究药物的某种疾病或状态者; (4) 妊娠或哺乳期女性。最终纳入 15 例患者, 其中男 8 例、女 7 例, 年龄  $(60 \pm 9)$  岁。本研究经广州医科大学附属第一医院医学伦理委员会审批通过 (伦理批号: ES-2023-099-03), 患者均签署知情同意书。

2. 放射化学标记。 $^{18}\text{F}$ -FDG 由本实验室使用 Tracerlab FX-FDG 合成系统 (美国 GE 公司) 合成, 放化纯  $> 95\%$ 。 $^{64}\text{Cu}$  溶液和 FAPI-XT117 前体由北京先通国际医药科技股份有限公司提供, 两者在无菌西林瓶中混合, 然后将反应混合物加热至  $50^\circ\text{C}$  10 min, 薄层色谱证实  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 的放化纯  $> 95\%$ 。

3. PET/CT 显像。所有患者未经特殊准备静脉注射  $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117, 给予 3 组剂量 (每组 5 例): 111 MBq 组、148 MBq 组和 185 MBq 组; 注射后 30、60、120 min 分别进行 PET/CT 扫描。所有患者在 4 周内接受  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 检查, 扫描前禁食至少 6 h, 血糖应低于  $7.5$  mmol/L (糖尿病患者应低于  $11.1$  mmol/L), 然后静脉注射  $5.55$  MBq/kg (按体质量)  $^{18}\text{F}$ -FDG, 注射后 60 min 进行显像。2 种显像均使用 uMI Panorama 35S PET/CT 仪 (上海联影医疗科技股份有限公司), 从颅顶点到足底进行低剂量 CT 扫描 (120 kV, 100 mA; 从颅顶到足底进行衰减校正和解剖定位), 获取的图像数据使用贝叶斯惩罚似然重建法进行处理。

4. 图像分析。使用 MIM 软件 (Version 7.1.4;

MIM Software Inc., Cleveland, OH, 美国) 进行图像分析。PET 图像由 2 名经验丰富的核医学科医师独立进行视觉分析, 任何意见分歧均通过协商得到一致解决。对 PET 图像进行半定量分析, 测量脑、甲状腺、颌下腺、肺实质、纵隔血池、肝脏、脾脏、胰腺、肾脏和红骨髓的  $SUV_{mean}$  和  $SUV_{max}$ 。图像质量采用 5 分 Likert 量表进行评估: 1 分 = 图像清晰度差, 图像噪声明显, 病变对比度差、无法识别; 2 分 = 图像模糊, 噪声较明显, 病变显示效果欠佳, 诊断信心不足; 3 分 = 图像清晰度、图像噪声与病变对比度适中, 但可以诊断, 是满足临床诊断需求的最低图像质量水平; 4 分 = 图像稍模糊, 图像噪声较小, 病变显示尚清晰, 病灶检出性能良好; 5 分 = 图像清晰, 无明显噪声, 病变显示清晰且无伪影, 病变检出性能优秀。

5. 剂量学估算。使用来自瑞典 Hermes Medical Solutions 的剂量学软件进行计算。人工绘制每个时间点的主要器官, 并获得生物蓄积数据。采用 Olinda/EXM Version 2.2.0 软件拟合时间-活度曲线并进行剂量学计算。来源器官包括肾脏、肝脏、脾脏、膀胱内容物、腰椎 ( $L_2 \sim L_4$ ) (红骨髓)、心肌、肺、脑、胰腺、甲状腺、唾液腺和胃内容物。腰椎 ( $L_2 \sim L_4$ ) 占骨髓的 6.7%, 采用三维体积分析法测定骨髓的红骨髓吸收。根据在选定的显像时间点上勾画上述器官的 ROI, 绘制时间-活度曲线, 并复制到其他时间点。通过单指数或双指数曲线拟合参数对曲线进行拟合, 然后推导出在源器官中的停留时间。将此输入到内置的成人人体模型中, 得到所有器官的吸收剂量和全身有效剂量。

6. 安全性评估。收集人口统计学、既往病史等基线信息。在患者注射  $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 后 24 h 内, 监测注射药物前后的生命体征 (呼吸、心率、血压) 变化, 一周内复查体格检查、生命体征、心电图、血常规和生化检查等, 对比基线是否出现明显异常。

7. 免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 检查。通过手术或穿刺获得活组织检查 (简称活检) 标本, 并进行 IHC 检查。采用兔抗人 FAP 抗体 (SP325; 英国 Abcam 公司) 1:2 000 稀释, 4 °C 温育过夜, 二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 染色, 观察染色结果。

8. 统计学分析。采用 Prism 9.0 和 IBM SPSS Statistics 22.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用配对  $t$  检验比较 2 种显像检测到的病灶数量和  $SUV_{max}$ 。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义 (双侧检验)。

## 结 果

1. 临床资料。15 例患者中, 10 例肺癌、1 例乳腺癌、1 例结直肠癌、1 例鼻咽癌、1 例同时患有胃腺癌和子宫肉瘤、1 例同时患有宫颈腺癌和低分化肠型腺癌。15 例患者共获得 50 个活检标本, 组织病理学分析证实 40 个病变为恶性, 4 个为良性肿瘤 (包括非典型腺瘤性增生、肺错构瘤、肺平滑肌瘤), 其余 6 个为炎性病变。 $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 耐受性良好, 无不良事件出现。

2. 生物分布与辐射剂量学。 $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 通过肾脏迅速清除, 主要在子宫观察到明显的积累 (图 1)。时间-活度曲线 (图 2) 显示子宫摄取较高, 注射后 30、60、120 min 的  $SUV_{mean}$  分别为  $6.4 \pm 4.4$ 、 $6.4 \pm 4.5$ 、 $6.0 \pm 4.2$ , 其他器官的本底活性相对较低。 $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 的估算器官吸收剂量见表 1, 其中子宫的吸收剂量最高; 全身吸收剂量为  $(0.008 2 \pm 0.003 7)$  mGy/MBq, 有效剂量为  $(0.008 4 \pm 0.002 1)$  mSv/MBq。

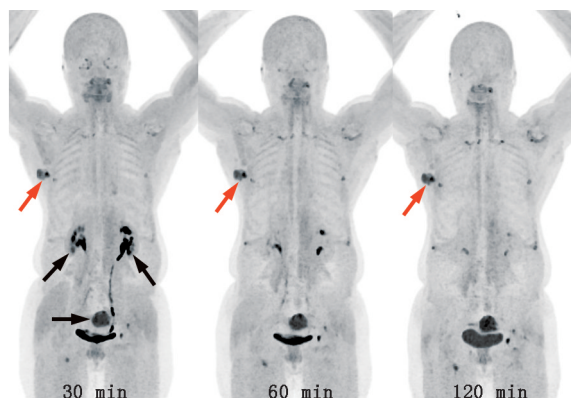


图 1 右乳腺癌患者 (女, 69 岁) 注射  $^{64}\text{Cu}$ -成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAP)-XT117 后不同时间点的 PET 最大密度投影图 红色箭头示肿瘤, 注射后 30、60 和 120 min 的  $SUV_{max}$  分别为 8.3、8.5 和 7.3;  $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 通过肾脏清除, 并在子宫处观察到显著积聚 (黑箭头示)

3.  $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 PET/CT 显像的最佳剂量和采集时间。 $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 注射后 30、60 和 120 min 的  $SUV_{max}$  分别为  $11.6 \pm 8.8$ 、 $12.0 \pm 9.0$  和  $11.9 \pm 9.6$ , 图像质量评分分别为  $(3.68 \pm 0.48)$ 、 $(4.00 \pm 0.47)$  和  $(4.00 \pm 0.47)$  分, 结果表明  $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 PET/CT 的最佳采集时间是注射后 60 min。111 MBq、148 MBq 和 185 MBq 剂量组的图像质量评分分别为  $(4.04 \pm 0.33)$ 、 $(3.70 \pm 0.53)$  和  $(3.97 \pm 0.49)$  分, 根据“可合理达到的最低量原则”, 确定最佳注射剂量为 111 MBq。

4.  $^{64}\text{Cu}$ -FAP-XT117 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 的比较。在 15 例

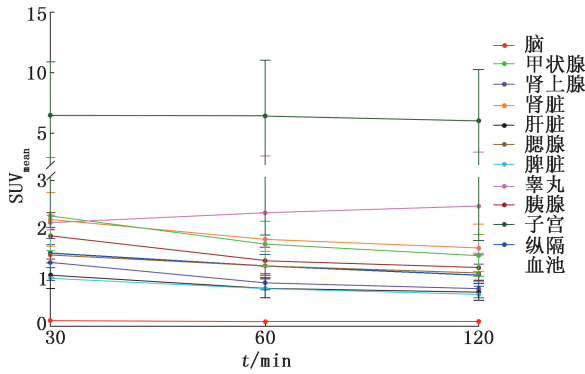


图 2 15 例肿瘤患者正常器官的<sup>64</sup>Cu-成纤维细胞激活蛋白抑制剂 (FAPi)-XT117 时间-活度曲线

表 1 <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 的估算器官/组织吸收剂量

器官/组织	个数	吸收剂量 ( $\bar{x} \pm s$ ; mGy/MBq)
肾上腺	7	0.009 2±0.003 7
脑	7	0.004 9±0.003 4
乳腺	4	0.006 7±0.003 3
食管	7	0.007 7±0.003 7
眼睛	7	0.006 9±0.003 5
胆囊壁	7	0.008 5±0.003 8
左结肠	7	0.008 6±0.004 1
小肠	7	0.008 5±0.004 1
胃壁	7	0.010 3±0.007 0
右结肠	7	0.008 5±0.004 1
直肠	7	0.009 6±0.004 0
心脏壁	7	0.016 4±0.006 5
肾脏	7	0.029 5±0.005 6
肝脏	7	0.008 1±0.002 2
肺	7	0.007 5±0.003 6
卵巢	4	0.009 2±0.003 7
胰腺	7	0.008 7±0.004 0
前列腺	3	0.010 4±0.005 5
唾液腺	7	0.007 3±0.003 7
红骨髓	7	0.011 4±0.004 9
骨源细胞	7	0.009 2±0.004 5
脾脏	7	0.007 7±0.002 5
胸腺	7	0.008 0±0.003 9
甲状腺	7	0.007 4±0.003 8
膀胱壁	7	0.044 8±0.007 8
子宫	4	0.061 5±0.038 5

注: FAPi 为成纤维细胞激活蛋白抑制剂

患者中, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 和 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 均发现了原发病灶, 2 种显像剂的 SUV<sub>max</sub> 差异无统计学意义 (11.5±6.5 和 15.0±11.1;  $t = -2.02, P = 0.059$ )。与 <sup>18</sup>F-FDG 相比, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 在淋巴结的摄取更高 (SUV<sub>max</sub>: 8.6±3.8 和 15.3±6.8;  $t = 2.33, P = 0.048$ ; 图 3), 检出病灶数更多 [(8.3±5.4) 和 (15.0±6.4) 个;  $t = 4.21, P = 0.003$ ]; 在检测远处转移灶方面, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 显示出更多的病灶 [(7.0±3.2) 和 (12.4±3.7) 个;  $t = 2.86, P = 0.046$ ] 和更高的摄取 (SUV<sub>max</sub>:

11.8±3.7 和 20.9±7.2;  $t = 3.66, P = 0.022$ ), 尤其在易发生 FDG 生理性浓聚的组织或器官出现远处转移时, FAPi 显像可避开高本底干扰, 病灶对比度更高 (图 4)。IHC 检查结果显示, 在 8 例取得足量肿瘤组织且完成 IHC 的恶性实体瘤中, 全部病例呈 FAP 阳性, 且阳性信号均定位于肿瘤间质成纤维细胞的胞膜/胞质 (图 5)。

## 讨 论

本研究初步证明, 与 <sup>18</sup>F-FDG 相比, 新型示踪剂 <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 具有出色的诊断能力, 特别是在淋巴结转移和远处器官转移方面, 与既往 FAPi 研究一致<sup>[7-8]</sup>。具体而言, 精准评估淋巴结转移状态是实体瘤临床分期的核心环节, 直接影响治疗决策与预后判断。尽管 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT 已广泛用于肿瘤显像, 但其在淋巴结分期中的准确性仍存争议, 假阴性与假阳性结果均有报道。本研究分析了 15 例患者中的淋巴结转移灶, 发现 <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 PET/CT 对实体瘤淋巴结转移的检测优于 <sup>18</sup>F-FDG PET/CT, 推测与上皮源性恶性肿瘤的转移性淋巴结中 FAP 高表达有关, 该发现与既往 FAP 靶向显像研究一致<sup>[9-10]</sup>。此外, 在远处转移灶中, 大脑作为葡萄糖代谢最活跃的器官, <sup>18</sup>F-FDG 的高摄取易掩盖脑实质内肿瘤, 尤其对未发生脑实质结构改变 (如结节、瘤周水肿) 的脑肿瘤容易漏诊。本研究肺癌伴多发转移瘤的患者中, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 清晰地显示了脑转移瘤, 通过靶向肿瘤微环境中的 FAP, 有效避开了正常脑实质对葡萄糖的高摄取所造成的“背景干扰”, 而该患者的 <sup>18</sup>F-FDG 则未能区分脑转移瘤与正常脑实质间代谢程度区别。因此, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 为肿瘤的精准显像提供了差异化选择, 其在肿瘤淋巴结及远处转移评估中具有潜在临床转化价值。

本研究发现 <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 在子宫、睾丸和肾脏等器官中摄取较高, 但在非靶器官摄取较低, 代谢迅速, 主要通过泌尿系统排出, 这种模式有利于降低本底放射性, 增强肿瘤和正常组织之间的对比, 有助于更准确地分辨肿瘤<sup>[11]</sup>。这一发现与其他关于 FAPi 示踪剂<sup>[12]</sup>的研究一致。例如, Chen 等<sup>[13]</sup>报道了 <sup>68</sup>Ga-FAPi-04 主要通过肾脏排泄, 其在非靶组织中的低放射性, 对于提高肿瘤 PET 显像的准确性和灵敏度非常重要。此外, 在 <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 的安全性研究中发现 111 MBq 剂量下, <sup>64</sup>Cu-FAPi-XT117 对患者的辐射负担较低, 没有不良事件报告。这种较

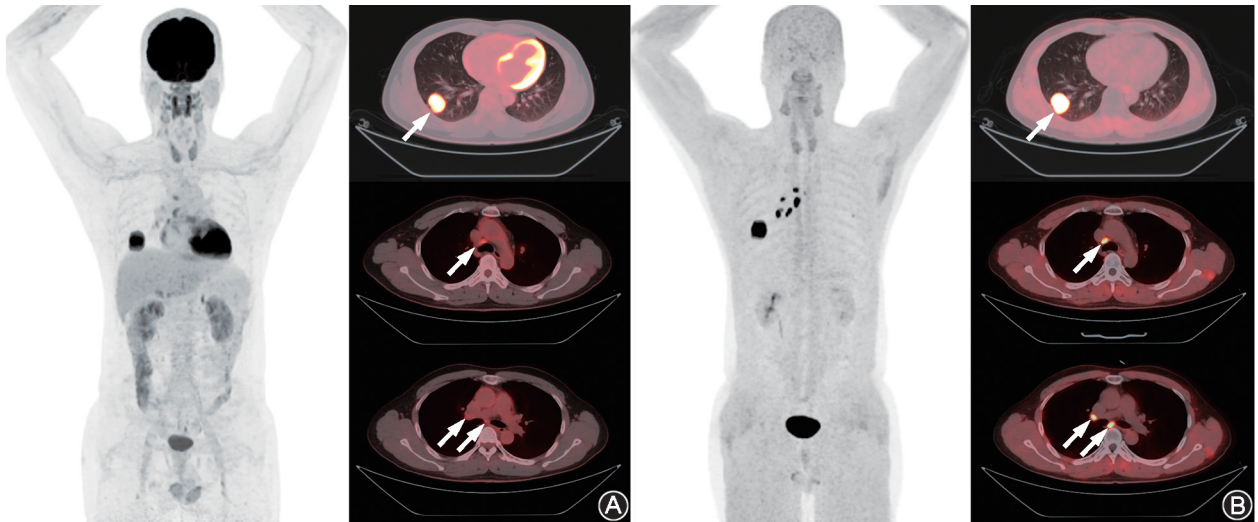


图 3 右肺下叶浸润性腺癌伴淋巴结转移患者(男,41 岁)<sup>18</sup>F-FDG (A; 箭头示病灶)与<sup>64</sup>Cu-成纤维细胞激活蛋白抑制剂(FAPI)-XT117 (B; 箭头示病灶)PET/CT 显像图 与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相比,<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 准确显示了原发灶(SUV<sub>max</sub>:9.9 和 17.2)和淋巴结转移灶(SUV<sub>max</sub>:4.0 和 16.7)

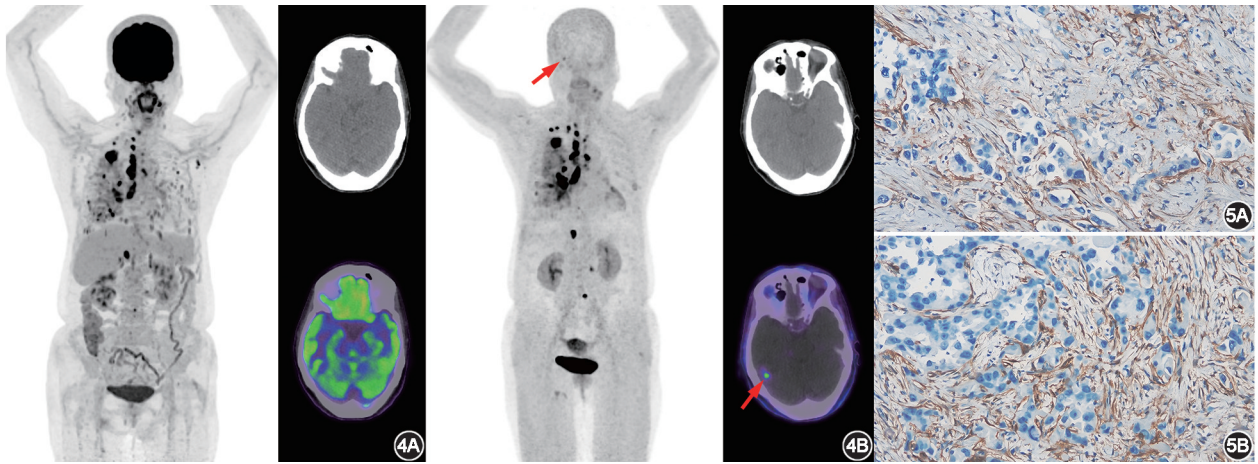


图 4 右下肺浸润性腺癌伴多发转移患者(女,65 岁,M1 期)<sup>18</sup>F-FDG (4A)与<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 (4B)PET/CT 显像图 头颅 CT 未见明显占位效应,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 脑部呈生理性高浓聚,而<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 脑部显示结节性摄取增高灶(SUV<sub>max</sub> = 4.9; 箭头示),经随访证实为脑转移瘤 图 5 右肺下叶浸润性腺癌伴淋巴结转移患者(男,41 岁)免疫组织化学检查图[二氨基联苯胺(DAB) ×20] 结果显示原发灶(5A)及纵隔 7 组淋巴结转移灶(5B)成纤维细胞激活蛋白(FAP)表达强阳性

低的有效剂量加上<sup>64</sup>Cu 半衰期相对较长(12.7 h),有利于多次 PET 显像,监测疾病进展和治疗反应。以上表明<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 具有安全性,其可以最大限度地减少辐射暴露,对儿童和频繁随访患者比较友好,可能是<sup>18</sup>F-FDG 的可行性替代或补充。

本研究结果表明,<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 PET/CT 的最佳显像时间为注射后 60 min,此时示踪剂在恶性病变的高摄取和低背景活性之间提供了最佳平衡,从而获得了较好的图像质量。这一最佳显像时间与其他 FAPI 示踪剂的研究结果一致<sup>[14]</sup>。例如,Xing 等<sup>[15]</sup>报道了<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在注射后 60 min 左右达到最佳显像对比度,提示注射后 60 min 的窗口可能

广泛适用于这类显像剂。Pfeifer 等<sup>[16]</sup>采用<sup>64</sup>Cu-DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)注射后 1 h 开始图像采集,亦可清晰显示出真阳性病灶。<sup>64</sup>Cu-FAPI-XT117 较短的最佳显像时间不仅提高了患者的检查通过量,还提高了患者的舒适度和便利性。

本研究仍有一些局限性。第一,样本量小且肿瘤类型相对单一,结果的外推性受限;第二,受临床伦理及操作可行性限制,仅部分影像学阳性病灶取得病理证实,其余病灶依赖随访影像或多学科会诊判定,缺乏组织学“金标准”对照,可能存在误判风险;第三,未能进行与其他 FAPI 示踪剂的头对头显像对

比;第四,未能评估在疗效监测及复发诊断中的价值。

综上,本研究初步探索表明, $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 具有良好的生物分布、显像时间和诊断性能,其安全可靠、辐射负荷较低,在转移灶中的表现优于 $^{18}\text{F}$ -FDG,有望成为一种有前景的新型 PET 显像剂。未来需在更大的队列中研究,以及在更广泛的肿瘤类型中验证,并为 $^{64}\text{Cu}$ -FAPI-XT117 在肿瘤学中的应用建立全面的临床方案。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 何曦:研究实施、论文撰写、数据分析;周美娟:论文修改、技术支持;侯鹏、钟凯翔、李友财、吕杰、柯渺:研究实施、统计学分析;赵睿玥、刘少玉:研究设计和实施;符乙敏、钟惠贞:研究实施、患者管理;王欣璐:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] Hathi DK, Jones EF.  $^{68}\text{Ga}$  FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. *Radiol Imaging Cancer*, 2019, 1(1): e194003. DOI:10.1148/rycan.2019194003.
- [2] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 386-392. DOI:10.2967/jnumed.118.215913.
- [3] Braune A, Oehme L, Freudenberg R, et al. Comparison of image quality and spatial resolution between  $^{18}\text{F}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ , and  $^{64}\text{Cu}$  phantom measurements using a digital Biograph Vision PET/CT[J]. *EJNMMI Phys*, 2022, 9(1): 58. DOI:10.1186/s40658-022-00487-7.
- [4] Hu K, Shang J, Xie L, et al. PET imaging of VEGFR with a novel  $^{64}\text{Cu}$ -labeled peptide[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(15): 8508-8514. DOI:10.1021/acsomega.9b03953.
- [5] Shen Z, Li Q, Zhou J, et al. Clinical evaluation of the novel FAP-targeting PET tracer  $^{68}\text{Ga}$ -XT117 in solid tumors, its synergistic role, and comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG[J]. *Nucl Med Commun*, 2025, 46(10): 949-958. DOI:10.1097/MNM.0000000000002019.
- [6] Liu H, Guo R, Zhang X, et al. Safety and efficacy of  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-XT radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities: first-in-human, dose-escalation study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, in press. DOI:10.1007/s00259-025-07617-0.
- [7] 晁芳芳,谢新立,张彦梅,等.  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -NOTA-FAPI-04 和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像在初诊胃癌患者中的应用比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230411-00101.
- Chao FF, Xie XL, Zhang YM, et al. Comparison of  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -NOTA-FAPI-04 and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in evaluating patients with initial gastric cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 44(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230411-00101.
- [8] 覃春霞,吕玉虎,宋杨美惠,等.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET 对肝脏及胆道恶性肿瘤的诊断及预后价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.
- Qin CX, Lyu YH, Song YMH, et al. Diagnostic and prognostic value of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET for malignant tumors of the liver and biliary tract[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.
- [9] 兰晓莉. FAPI:构建核医学肿瘤诊疗一体化的新篇章[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.
- Lan XL. FAPI will build a new chapter for radiotheranostics in oncology[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.
- [10] 张梓奇,刘少玉,钟嘉伟,等.  $\text{Al}^{18}\text{F}$  标记的新型环肽探针  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -FAP-NOX 在肿瘤靶向分子影像中的研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2025, 45(2): 82-87. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240515-00170.
- Zhang ZQ, Liu SY, Zhong JW, et al. Research of  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -labeled novel cyclic peptide probe  $\text{Al}^{18}\text{F}$ -FAP-NOX in tumor-targeted molecular imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 45(2): 82-87. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240515-00170.
- [11] Liu S, Zhong J, Zhang Z, et al. [ $^{64}\text{Cu}$ ]Cu-FAP-NOX, a N-oxalyl modified cyclic peptide for FAP PET imaging with a flexible imaging time window[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(12): 3651-3661. DOI:10.1007/s00259-024-06807-6.
- [12] H elaine C, Amedlous A, Toutain J, et al. *In vivo* biodistribution and tumor uptake of [ $^{64}\text{Cu}$ ]-FAU nanozeolite via positron emission tomography Imaging [J]. *Nanoscale*, 2024, 16(25): 11959-11968. DOI:10.1039/d3nr05947b.
- [13] Chen R, Yang X, Li L, et al. Distinguishing benign from malignant lesions with high [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAPI-04 uptake in oncology patients: insights from dynamic total-body [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAPI-04 PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(4): 1345-1353. DOI:10.1007/s00259-024-07029-6.
- [14] Bentestuen M, Nalliah S, Stolberg MMK, et al. How to perform FAPI PET? An expedited systematic review providing a recommendation for FAPI PET imaging with different FAPI tracers[J]. *Semin Nucl Med*, 2024, 54(3): 345-355. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2023.11.003.
- [15] Xing H, Hu G, Zhu W, et al. Dynamic PET/CT scan of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 for the optimal acquisition time in suspected malignant hepatic cancer patients[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2023, 48(3): 895-901. DOI:10.1007/s00261-022-03764-2.
- [16] Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE: first-in-humans study[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(8): 1207-1215. DOI:10.2967/jnumed.111.101469.

(收稿日期:2025-10-24)