

## ·综述·

## PET/CT 在肝细胞肝癌中的应用现状

王涛 王春梅 李剑波 王雪梅

内蒙古医科大学附属医院核医学科, 呼和浩特 010050

通信作者: 王雪梅, Email: wangxuemei201010@163.com

**【摘要】** 肝细胞肝癌(HCC)是全球癌症患者病死的主要原因之一。各种影像学技术为HCC的临床诊疗提供了重要信息。随着PET/CT在肿瘤学领域研究的不断进展,其在HCC的诊断、鉴别、精准分期以及局部残留和复发的评估方面起着至关重要的作用。双示踪技术已经成为辅助HCC诊断的重要技术,新型示踪剂的出现提高了PET/CT对HCC的诊断能力。笔者就目前PET/CT在HCC中的应用现状进行综述。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 癌, 肝细胞; 放射性示踪剂

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202008035-00053

### The application status of PET/CT in hepatocellular carcinoma

Wang Tao, Wang Chunmei, Li Jianbo, Wang Xuemei

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Wang Xuemei, Email: wangxuemei201010@163.com

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer mortality worldwide. Various imaging modalities provide important information about HCC for its clinical management. With the continuous progress of PET/CT research in oncology, it has played crucial roles in detecting, distinguishing, accurately staging, and evaluating local, residual and recurrent HCC. Dual tracer technology has become an important technology to assist HCC diagnosis, and the advent of new radiotracers has improved the ability to detect lesions. This paper reviews the current status of PET/CT for HCC.

**【Key words】** Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Carcinoma, hepatocellular; Radioactive tracers

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202008035-00053

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第五大常见的肿瘤,患者病死数在肿瘤相关性病死数中居第二位<sup>[1]</sup>。我国是肝癌的高发国家,每年肝癌发病人数居世界第一<sup>[2]</sup>。目前,多种影像学方法(超声、CT、MRI和PET/CT等)已用于HCC的临床诊疗,其中,PET/CT是HCC诊断、分期和治疗决策制定的主要影像学技术之一,在HCC的诊疗路径中具有重要作用。<sup>18</sup>F-FDG是临床上最常用的PET/CT显像剂,在HCC的鉴别、手术和姑息性治疗中可提供有效的预后信息<sup>[3-6]</sup>,Delbeke等<sup>[7]</sup>的研究结果显示,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对转移性

肝癌的诊断灵敏度为96%,特异度为99%,但由于HCC的异质性明显,且肿瘤生物学特性复杂<sup>[8]</sup>,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对HCC的诊断灵敏度仅为40%~60%<sup>[9-10]</sup>。有研究结果显示,随着HCC分化程度的不同,葡萄糖-6-磷酸酶的活性变化很大,高分化型HCC细胞在组织学上比中、低分化型HCC细胞更接近正常肝细胞<sup>[11]</sup>,故葡萄糖-6-磷酸酶活性较强的肿瘤细胞无法被<sup>18</sup>F-FDG PET/CT检出。在低分化型HCC中,由于葡萄糖-6-磷酸酶的活性降低,<sup>18</sup>F-FDG滞留于肿瘤细胞内,致使其诊断率升高<sup>[12]</sup>。美国肝病协会指南提出,HCC的有效治疗

依赖于早期诊断<sup>[13]</sup>。HCC 的治疗方法包括手术切除、肝移植和小肿瘤的射频消融<sup>[14]</sup>。此外,有研究表明,早期 HCC 患者的 5 年生存率为 40%~70%,而晚期 HCC 患者的 5 年生存率<5%<sup>[15]</sup>。基于以上原因,为使 PET/CT 在 HCC 诊断中发挥更大的作用,近几年,针对 HCC 的正电子示踪剂不断问世,特别是<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F 和<sup>68</sup>Ga 标记的化合物。

## 1 <sup>11</sup>C 标记的化合物

### 1.1 <sup>11</sup>C-乙酸盐

乙酸盐作为氨基酸和甾醇合成的前体,可参与细胞的脂代谢过程,恶性肿瘤细胞的脂代谢比正常细胞活跃。<sup>11</sup>C-乙酸盐进入人体后较多地被肿瘤细胞摄取,其摄取程度与反映肿瘤细胞增殖程度的脂肪及磷脂膜合成量正相关<sup>[16]</sup>。<sup>11</sup>C-乙酸盐 PET/CT 对中、高分化型 HCC 的诊断灵敏度可达到 87%~100%,与<sup>18</sup>F-FDG 双示踪剂联合应用的效果更佳,诊断 HCC 的准确率可达到 80.9%~91.5%<sup>[17-19]</sup>。大量研究结果证实,<sup>11</sup>C-乙酸盐是一种在多种中、高分化型及低度恶性的肿瘤显像中诊断价值很高的正电子显像剂,但其也存在合成难度大和半衰期短(仅 10 min)等不足,不利于推广,这也是<sup>11</sup>C 标记类显像剂的共性问题。

### 1.2 <sup>11</sup>C-胆碱

细胞膜上磷脂的主要成分是磷脂酰胆碱,胆碱是磷脂酰胆碱的成分之一,其在细胞内被磷酸化并滞留于细胞中。大多数恶性肿瘤细胞具有快速增殖和高代谢的特征,导致其胆碱需求量增加<sup>[20]</sup>。中、高分化型 HCC 中胆碱激酶和胆碱转运蛋白的活性较高,使胆碱大量滞留其中<sup>[21]</sup>。Bertagna 等<sup>[10]</sup>的系统性回顾及荟萃分析结果表明,<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT 对中、高分化型 HCC 的诊断率明显高于<sup>18</sup>F-FDG PET/CT。<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT 诊断 HCC 的灵敏度为 66%~75%<sup>[9, 22]</sup>,与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 联合诊断的灵敏度为 89.5%~93%<sup>[20, 23]</sup>。Wu 等<sup>[20]</sup>的研究共纳入 76 例 HCC 患者(45 例患者有明确的病理分型),研究方案为先对所有患者行<sup>18</sup>F-FDG PET/CT,结果呈阴性者再行<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT,研究结果显示,48 例(63.2%)患者的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 结果呈阴性,对其行<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT,双示踪剂的诊断灵敏度可达到 89.5%。这说明两者联合应用能弥补<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的不足,提高对 HCC 的诊断率,

这也是目前临床上采用较多的方法。但是也要注意<sup>11</sup>C-胆碱在肝实质内具有较高的本底,可能导致一些病灶出现假阴性结果。

## 2 <sup>18</sup>F 标记的衍生物

### 2.1 <sup>18</sup>F-氟胆碱 (fluorocholine, FCH)、<sup>18</sup>F-氟乙基胆碱 (fluoroethylcholine, FEC) 和<sup>18</sup>F-氟丙基胆碱 (fluoropropylcholine, FPC)

<sup>18</sup>F-FCH、<sup>18</sup>F-FEC 和<sup>18</sup>F-FPC 均为胆碱的衍生物,其中,<sup>18</sup>F-FCH 具有与<sup>11</sup>C-胆碱相近的磷脂化速率和相似的体内特征<sup>[24]</sup>。高之晔<sup>[23]</sup>的研究共纳入 26 例 HCC 患者(高、中、低分化型 HCC 患者数分别为 11、9、6 例),以病灶部位的放射性摄取高于正常肝组织为诊断标准,<sup>18</sup>F-FCH PET/CT 的诊断灵敏度为 80.8%,且其对中、高分化型 HCC 的诊断灵敏度相对更高。Talbot 等<sup>[25]</sup>的研究共纳入 34 例 HCC 患者,<sup>18</sup>F-FPC PET/CT 的诊断灵敏度为 84%,特别是在分化程度较高的 HCC 中,其灵敏度更高,联合<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 的灵敏度可达到 94% (32/34),此外,8 个长径<1 cm 的病灶中有 7 个(88%)的<sup>18</sup>F-FCH PET/CT 结果呈阳性,6 个(75%)的<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 结果呈阳性。以上研究结果表明,在<sup>18</sup>F-FCH PET/CT 和<sup>11</sup>C-胆碱 PET/CT 中,中、高分化型 HCC 通常表现为放射性摄取增高,特别是高分化型 HCC;在<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 中,低分化型 HCC 的放射性摄取增高,故其优势互补的联合应用必然能够提高诊断率。同时,<sup>18</sup>F-FCH 的半衰期较长,弥补了<sup>11</sup>C-胆碱的不足,比<sup>11</sup>C-胆碱更利于推广。

### 2.2 <sup>18</sup>F-氟代脱氧胸苷嘧啶 (3'-deoxy-3'-<sup>18</sup>F-fluorothymidine, <sup>18</sup>F-FLT)

<sup>18</sup>F-FLT 是一种能够显示细胞增殖状态的胸腺嘧啶类显像剂,可在胸腺嘧啶激酶的作用下被磷酸化,但是其产物不参与 DNA 的合成,只能聚集在细胞内。当肿瘤组织急剧增生时,需要合成大量的 DNA,导致胸腺嘧啶激酶的表达水平升高和活性上调,因而肿瘤细胞内有大量的<sup>18</sup>F-FLT 聚集<sup>[26-27]</sup>,因此,<sup>18</sup>F-FLT 可用于肿瘤组织显像。Eckel 等<sup>[28]</sup>对 18 例肝占位患者行<sup>18</sup>F-FLT PET/CT,随后行组织病理学检查,结果证实,16 例患者为 HCC,其中,11 例患者 HCC 病灶的放射性摄取增高,代谢水平亦高于周围正常肝组织,<sup>18</sup>F-FLT PET/CT 对

HCC 的诊断灵敏度为 69%，其他 5 例患者的病灶无明显的放射性摄取增高， $^{18}\text{F}$ -FLT PET/CT 不能予以诊断。

### 2.3 $^{18}\text{F}$ -半乳糖 (2- $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxy-D-galactose, $^{18}\text{F}$ -FDGal)

$^{18}\text{F}$ -FDGal 是  $^{18}\text{F}$  标记的半乳糖类似物，可参与半乳糖的代谢，并在肝内大量聚集，从而使其水平明显高于周围正常组织<sup>[29-30]</sup>。 $^{18}\text{F}$ -FDGal 的生产相对简单，类似于  $^{18}\text{F}$ -FDG 的生产过程，仅需做微小调整即可<sup>[31]</sup>。Sørensen 等<sup>[32]</sup>的研究共纳入 39 例肝占位患者，其中，7 例患者的  $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 图像显示病灶的放射性摄取未增高，随后证实其并非 HCC；在 23 例确诊为 HCC 的患者中，22 例患者的  $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 显像结果与组织病理学检查结果一致；此外，9 例 HCC 患者在显像前已接受治疗，病灶放射性摄取增高考虑为肿瘤组织，降低判断为非肿瘤组织，同时， $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 对肝外转移灶也具有较高的诊断率 [88.9%(8/9)]，其诊断 HCC 的特异度为 100%。Bak-Fredslund 等<sup>[33]</sup>的研究更为具体，在其纳入的 50 例 HCC 患者共计 85 个肝内恶性病灶中， $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 共检出 61 个病灶(其中 12 个增强 CT 未检出)， $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 的诊断灵敏度达到 72%。如果 HCC 病灶的长径 > 3 cm， $^{18}\text{F}$ -FDGal PET/CT 的诊断灵敏度可达到 89%。由此可见， $^{18}\text{F}$ -FDGal 是一种很有潜力的诊断 HCC 的 PET/CT 显像剂。

### 2.4 (4S)-4-3- $^{18}\text{F}$ 氟丙基谷氨酸 [(4S)-4-(3- $^{18}\text{F}$ ]fluoropropyl)-L-glutamic acid, $^{18}\text{F}$ -FSPG]

$^{18}\text{F}$ -FSPG 是一种  $^{18}\text{F}$  标记的新型示踪剂，其通过细胞表面的 Xc 转运系统(其属于被截断的三羧酸循环的一部分，是肿瘤细胞的另一条代谢旁路)进入 HCC 细胞中。通常 Xc 转运系统的 RNA 和蛋白质水平会在 HCC 中升高，从而促进  $^{18}\text{F}$ -FSPG 在 HCC 细胞中聚集，与正常肝细胞形成对比<sup>[34-35]</sup>。在韩国的一项小样本量研究中，5 例肝占位患者的病灶在  $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 中均表现为放射性摄取增高，随后组织病理学检查结果证实为 HCC；而在  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 中，仅 3 例患者的病灶表现为放射性摄取增高，诊断灵敏度仅为 60%<sup>[34]</sup>。此外，在 Kavanaugh 等<sup>[35]</sup>的研究中，11 例 HCC 患者共计 16 个病灶的  $^{18}\text{F}$ -FSPG 摄取明显高于肝脏本底，并且不受患者有无肝硬化的影响，诊断率为 75%

(12/16)；对其中 7 例患者共计 10 个病灶先后行  $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 和  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐 PET/CT，结果表明， $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 共检出 9 个病灶，而  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐 PET/CT 仅检出 7 个病灶，可见  $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 对 HCC 的诊断效能高于  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐 PET/CT；在与  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的比较中， $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 的 T/NT 更高，故更易检出病灶。从目前的研究结果来看， $^{18}\text{F}$ -FSPG PET/CT 对不同分化程度的 HCC 的显像效果均较好<sup>[36-37]</sup>，但相关研究的样本量均较小，后续应进行进一步探索。如果大样本量研究的结果与上述结果一致，那么  $^{18}\text{F}$ -FSPG 将成为诊断 HCC 的最佳正电子显像剂之一。

## 3 $^{68}\text{Ga}$ 标记的化合物

### 3.1 $^{68}\text{Ga}$ -前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PMSA)

PSMA 是一种位于前列腺上皮细胞膜的固有膜蛋白，在前列腺癌细胞中的表达水平可增高 100~1000 倍，在晚期和去势抵抗性前列腺癌中尤其显著，故成为前列腺癌分子影像学检查的理想靶点。2017 年 3 月，欧洲核医学协会联合美国核医学和分子影像学学会共同发布了前列腺癌的  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 检查指南<sup>[36]</sup>。然而，近年来有一些个案报道称其他类型的肿瘤也可能引起  $^{68}\text{Ga}$ -PMSA 摄取增高<sup>[37]</sup>。Kesler 等<sup>[38]</sup>将  $^{68}\text{Ga}$ -PMSA PET/CT 应用于 HCC 的诊断，其研究共纳入 7 例 HCC 患者，增强 CT 共检出 41 个肝内病灶，其中，37 个病灶被诊断为恶性，4 个病灶被诊断为再生结节；而在  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 中，37 个恶性病灶中有 36 个表现为放射性摄取增高，4 个再生结节未见异常的放射性摄取增高；对所有患者行  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT，结果显示，仅有 10 个病灶的放射性摄取增高，这表明  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 诊断 HCC 的潜力很大，其对非 HCC 病灶的诊断特异度较高；此外，5 例患者的免疫组织化学检查结果表明，PMSA 主要分布于 HCC 瘤体内的微血管上，而在前列腺癌中则主要分布于细胞质和细胞膜上。但是 Kuyumcu 等<sup>[39]</sup>的研究结论却略有不同，在 19 例 HCC 患者中，15 例患者的  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 结果呈阳性，其中 6 例为高摄取，9 例为中度摄取增高；16 例患者的  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 结果呈阳性，其中 13 例为高摄取，3 例为中度摄取增高，该研究结果表明，

$^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 摄取是相关的, HCC 病灶对两种显像剂摄取的差异无统计学意义。这可能与两组实验的入选标准(如病理类型、分期和样本量)不一致有关, 具体来说, 两组实验均以常规影像学方法为标准, 患者大多没有组织病理学检查结果以及分型, Kuyumcu 等<sup>[39]</sup>选取的是晚期 HCC 患者, 而 Kesler 等<sup>[38]</sup>选取的是已确诊但未接受任何治疗的 HCC 患者。遗憾的是目前相关研究较少, 样本量偏小且没有患者的组织病理学检查结果, 因此, 其应用还需大样本量的研究证实, 但由以上两项研究结果可见, PMSA 或可作为 HCC 患者特异性治疗的靶点。

### 3.2 $^{68}\text{Ga}$ -成纤维细胞活化蛋白抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)-04

在肿瘤相关成纤维细胞中, 成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)过表达。FAPI 是近两年研究较多、发展最快的 PET 显像剂, 可应用于全身多种类型的肿瘤及免疫球蛋白 G4 相关性疾病的显像<sup>[40-41]</sup>。有研究结果表明,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 可在 28 种肿瘤中呈现不同程度的摄取, 其在肉瘤、食管癌、乳腺癌、胆管癌以及肺癌中的平均  $\text{SUV}_{\text{max}} > 12$ ; 在嗜铬细胞瘤、肾细胞癌、DTC、甲状腺癌和胃癌中, 其摄取较低(平均  $\text{SUV}_{\text{max}} < 6$ ); 在 HCC、结直肠癌、头颈部癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌中, 其平均  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (6~12) 相对适中<sup>[40]</sup>。与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 相比, 行  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT 前, 患者无需节食或禁食, 且可以在注射示踪剂几分钟后开始图像采集。T/NT 与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 相同甚至更高<sup>[42]</sup>。在 Shi 等<sup>[43]</sup>的研究中, 16 例经手术或组织病理学检查结果证实为肝内恶性病变的患者摄取  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的平均  $\text{SUV}_{\text{max}}$  为  $8.36 \pm 4.21$  (2.21~15.86); 75% 的肝内原发 HCC 病灶的放射性摄取明显增高, 12.5% 的病灶在基质细胞中有中度摄取增高, 故  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 对 HCC (特别是分化程度低、FAP 表达水平高的病灶) 具有很高的诊断灵敏度。

## 4 小结与展望

尽管  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 已成为无创诊断 HCC 的重要工具, 尤其在分期和检测转移灶方面发挥重要作用, 但在一些情况下, SUV 的增高不显著, 导致其诊断灵敏度较低, 从而限制了其临床应用。为

了提高 PET/CT 诊断 HCC 的灵敏度, 许多新技术和方法已被发明和应用。其中, 双示踪剂联合显像是目前提高 HCC 诊断灵敏度的重要手段, 新型放射性示踪剂 ( $^{18}\text{F}$ -FSPG 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 等) 不断问世, 且在 HCC 的临床研究中取得了令人满意的结果, 但还需大样本量的研究进行深入探索。不过随着科研力度的加大, 新型放射性示踪剂必然会打破现有模式, 更好地指导 HCC 的临床诊疗工作。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 王涛负责命题的提出、文献的收集与整理、综述的撰写与修订; 王春梅、李剑波负责文献的收集与整理; 王雪梅负责命题的提出、综述的修订。

## 参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
  - [2] Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
  - [3] Lee M, Ko H, Yun M. Cancer metabolism as a mechanism of treatment resistance and potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(10): 1143-1149. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.10.1143.
  - [4] Lee SM, Kim HS, Lee S, et al. Emerging role of  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography for guiding management of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(11): 1289-1306. DOI: 10.3748/wjg.v25.i11.1289.
  - [5] Zheng JH, Chang ZH, Han CB, et al. Detection of residual tumor following radiofrequency ablation of liver metastases using  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/PET-CT: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(4): 339-346. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000057.
  - [6] Na SJ, Oh J, Hyun SH, et al.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT can predict survival of advanced hepatocellular carcinoma patients: a multicenter retrospective cohort study[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 730-736. DOI: 10.2967/jnumed.116.182022.
  - [7] Delbeke D, Martin WH, Sandler MP, et al. Evaluation of benign vs malignant hepatic lesions with positron emission tomography[J]. *Arch Surg*, 1998, 133(5): 510-516. DOI: 10.1001/archsurg.133.5.510.
  - [8] 麦启聪, 何健, 陈晓明. 肝细胞癌 2019 年临床研究重要进展回顾 [J]. *循证医学*, 2020, 20(1): 29-31. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.01.006.
- Mai QC, He J, Chen XM. Review of significant advances in

- clinical trial of hepatocellular carcinoma in 2019[J]. *J Evid Based Med*, 2020, 20(1): 29–31. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2020.01.006.
- [9] Castilla-Lièvre MA, Franco D, Gervais P, et al. Diagnostic value of combining  $^{11}\text{C}$ -choline and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(5): 852–859. DOI: 10.1007/s00259-015-3241-0.
- [10] Bertagna F, Bertoli M, Bosio G, et al. Diagnostic role of radiolabelled choline PET or PET/CT in hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4): 493–500. DOI: 10.1007/s12072-014-9566-0.
- [11] Torizuka T, Tamaki N, Inokuma T, et al. *In vivo* assessment of glucose metabolism in hepatocellular carcinoma with FDG-PET[J]. *J Nucl Med*, 1995, 36(10): 1811–1817.
- [12] Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, et al. A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer[J]. *J Nucl Med*, 2000, 41(7): 1177–1189.
- [13] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 358–380. DOI: 10.1002/hep.29086.
- [14] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2018, 69(1): 182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [15] El-Serag HB, Davila JA. Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how?[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(1): 5–10. DOI: 10.1177/1756283X10385964.
- [16] Salem N, Kuang Y, Corn D, et al. [(Methyl)- $^{11}\text{C}$ ]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(1): 140–151. DOI: 10.1007/s11307-010-0308-y.
- [17] Filippi L, Schillaci O, Bagni O. Recent advances in PET probes for hepatocellular carcinoma characterization[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2019, 16(5): 341–350. DOI: 10.1080/17434440.2019.1608817.
- [18] 赵升, 赵雷, 张锐, 等.  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐与 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 联合显像在原发性肝癌诊断中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2018, 38(9): 623–624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
- Zhao S, Zhao L, Zhang R, et al. Application of  $^{11}\text{C}$ -acetate PET/CT combined with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of primary liver cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 38(9): 623–624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.09.010.
- [19] 麻广宇, 刘家金, 徐白萱, 等.  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐 PET/CT 显像在中、高分化肝细胞肝癌复发与转移监测中的应用研究[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2018, 42(4): 312–316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.004.
- Ma GY, Liu JJ, Xu BX, et al. Application of  $^{11}\text{C}$ -acetate PET/CT imaging in the detection of recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma with intermediate and high differentiation[J]. *Int J of Radiat Med Nucl Med*, 2018, 42(4): 312–316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.004.
- [20] Wu HB, Wang QS, Li BY, et al. F-18 FDG in conjunction with  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(12): 1092–1097. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182335df4.
- [21] Kuang Y, Salem N, Tian HB, et al. Imaging lipid synthesis in hepatocellular carcinoma with [methyl- $^{11}\text{C}$ ]choline: correlation with *in vivo* metabolic studies[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(1): 98–106. DOI: 10.2967/jnumed.110.080366.
- [22] Lopci E, Torzilli G, Poretti D, et al. Diagnostic accuracy of  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in comparison with CT and/or MRI in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(9): 1399–1407. DOI: 10.1007/s00259-015-3079-5.
- [23] 高之晔.  $^{18}\text{F}$ -FCH 联合 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像在肝细胞肝癌中的应用价值 [D]. 郑州: 郑州大学, 2018.
- Gao ZY. The value of  $^{18}\text{F}$ -FCH combined with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging in hepatocellular carcinoma[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2018.
- [24] 吴春英, 林祥通, 张满达, 等.  $^{18}\text{F}$  标记的正电子放射性药物及其临床应用[J]. *中华核医学杂志*, 2002, 22(2): 125–128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2002.02.033.
- Wu CY, Lin XT, Zhang MD, et al.  $^{18}\text{F}$  labeled positron radiopharmaceuticals and its clinical application[J]. *Chin J Nucl Med*, 2002, 22(2): 125–128. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2002.02.033.
- [25] Talbot JN, Fartoux L, Balogova S, et al. Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine and  $^{18}\text{F}$ -FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(11): 1699–1706. DOI: 10.2967/jnumed.110.075507.
- [26] Been LB, Suurmeijer AJH, Cobben DCP, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FLT-PET in oncology: current status and opportunities[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(12): 1659–1672. DOI: 10.1007/s00259-004-1687-6.
- [27] Reske SN, Deisenhofer S. Is 3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine a better marker for tumour response than  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(Suppl 1): S38–43. DOI: 10.1007/s00259-006-0134-2.
- [28] Eckel F, Herrmann K, Schmidt S, et al. Imaging of proliferation in hepatocellular carcinoma with the *in vivo* marker  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(9): 1441–1447. DOI: 10.2967/jnumed.109.065896.
- [29] Sorensen M, Munk OL, Mortensen FV, et al. Hepatic uptake and metabolism of galactose can be quantified *in vivo* by 2- [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-2-deoxygalactose positron emission tomography[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 296(1): G27–G36. DOI: 10.1152/ajpgi.00004.2008.
- [30] Sørensen M. Determination of hepatic galactose elimination

- capacity using 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-galactose PET/CT: reproducibility of the method and metabolic heterogeneity in a normal pig liver model[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(1): 98–103. DOI: [10.3109/00365521.2010.510574](https://doi.org/10.3109/00365521.2010.510574).
- [31] Frisch K, Bender D, Hansen SB, et al. Nucleophilic radiosynthesis of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-galactose from talose triflate and biodistribution in a porcine model[J]. *Nucl Med Biol*, 2011, 38(4): 477–483. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2010.11.006](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.11.006).
- [32] Sørensen M, Frisch K, Bender D, et al. The potential use of 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-galactose as a PET/CT tracer for detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(9): 1723–1731. DOI: [10.1007/s00259-011-1831-z](https://doi.org/10.1007/s00259-011-1831-z).
- [33] Bak-Fredslund KP, Keiding S, Villadsen GE, et al. [<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-galactose positron emission tomography/computed tomography as complementary imaging tool in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2020, 40(2): 447–455. DOI: [10.1111/liv.14293](https://doi.org/10.1111/liv.14293).
- [34] Baek S, Mueller A, Lim YS, et al. (4S)-4-(3-<sup>18</sup>F-fluoropropyl)-L-glutamate for imaging of x<sub>c</sub><sup>-</sup> transporter activity in hepatocellular carcinoma using PET: preclinical and exploratory clinical studies[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 117–123. DOI: [10.2967/jnumed.112.108704](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.108704).
- [35] Kavanaugh G, Williams J, Morris AS, et al. Utility of [<sup>18</sup>F]FSPG PET to image hepatocellular carcinoma: first clinical evaluation in a US population[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(6): 924–934. DOI: [10.1007/s11307-016-1007-0](https://doi.org/10.1007/s11307-016-1007-0).
- [36] Pompe RS, Karakiewicz PI, Tian Z, et al. Oncological and functional outcomes after radical prostatectomy for high or very high-risk prostate cancer: European validation of the current NCCN guideline[J]. *J Urol*, 2017, 198(2): 354–361. DOI: [1016/j.juro.2017.02.070](https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.02.070).
- [37] de Keizer B, Krijger GC, Ververs FT, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET-CT imaging of metastatic adenoid cystic carcinoma[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 51(4): 360–361. DOI: [10.1007/s13139-016-0445-6](https://doi.org/10.1007/s13139-016-0445-6).
- [38] Kesler M, Levine C, Hershkovitz D, et al. <sup>68</sup>Ga-labeled prostate-specific membrane antigen is a novel PET/CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(2): 185–191. DOI: [10.2967/jnumed.118.214833](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.214833).
- [39] Kuyumcu S, Has-Simsek D, Iliaz R, et al. Evidence of prostate-specific membrane antigen expression in hepatocellular carcinoma using <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(9): 702–706. DOI: [10.1097/RLU.0000000000002701](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002701).
- [40] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967).
- [41] Luo YP, Pan QQ, Yang HX, et al. Fibroblast activation protein-targeted PET/CT with <sup>68</sup>Ga-FAPI for imaging IgG4-related disease: comparison to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 266–271. DOI: [10.2967/jnumed.120.244723](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.244723).
- [42] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. <sup>68</sup>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](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913).
- [43] Shi XM, Xing HQ, Yang XB, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 196–203. DOI: [10.1007/s00259-020-04882-z](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04882-z).

(收稿日期: 2020-08-19)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于投稿中化学元素与核素符号的书写要求

1. 化学元素符号应与罗马(正)体书写, 首字母大写, 在符号后不加圆点。
2. 核素的核子数(质量数)标注在元素符号的左上角。例如: <sup>14</sup>C, <sup>60</sup>Co, 不写成<sup>14</sup>氮或N<sup>14</sup>, <sup>60</sup>钴或Co<sup>60</sup>。
3. 分子中核素的原子数标注在核素符号的右下角。例如: <sup>14</sup>N<sub>2</sub>。
4. 质子数(原子序数)标注在元素符号的左下角。例如: <sub>82</sub>Pb, <sub>26</sub>Fe。
5. 离子价和表明阴、阳离子的符号“+”或“-”标注于元素符号的右上角, 离子价数写在符号前。例如: 正2价的镁离子, 应写成Mg<sup>2+</sup>, 不宜写成Mg<sup>++</sup>。
6. 激发态标注在元素符号的右上角。例如: <sup>99m</sup>Tc<sup>m</sup>, 不写成<sup>99m</sup>锝、Tc<sup>99m</sup>或<sup>99m</sup>Tc。

本刊编辑部