

^{68}Ga -FAPI PET/CT在消化系统恶性肿瘤中的应用研究进展

Research progress on the application of ^{68}Ga -FAPI PET/CT in digestive system malignant tumors

Ma Xiaofang, Jin Jianhua

引用本文:

马晓芳, 晋建华. ^{68}Ga -FAPI PET/CT在消化系统恶性肿瘤中的应用研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(12): 768-773. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374

Ma Xiaofang, Jin Jianhua. Research progress on the application of ^{68}Ga -FAPI PET/CT in digestive system malignant tumors[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(12): 768-773. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

^{68}Ga -FAPI PET/CT在恶性肿瘤中的临床应用

Clinical application of ^{68}Ga -FAPI PET/CT in malignant tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(5): 307-312 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202102029-00046>

^{68}Ga -FAPI在疾病诊疗中的应用

Application of ^{68}Ga -FAPI in disease diagnosis and treatment

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 449-454 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202006019-00056>

^{18}F -FDG和 ^{68}Ga -DOTA-SSA双示踪剂PET/CT在神经内分泌肿瘤中的临床应用

Clinical application of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-SSA dual-tracer PET/CT in neuroendocrine neoplasms

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 585-590 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091>

PET/CT和PET/MR在黑色素瘤中的临床应用及新进展

Clinical application and new progress of PET/CT and PET/MR imaging in malignant melanoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(1): 68-75 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.01.012>

基于PET/CT、HRCT特征的评分系统鉴别诊断孤立性肺部病变的临床研究

Clinical study on diagnosis of solitary pulmonary lesions by scoring system based on PET/CT and high-resolution computed tomography features

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(1): 8-14 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.002>

^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT代谢体积参数在不同风险分层的初诊前列腺癌患者中的差异研究

Study on the differences of metabolic volume parameters of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT among risk stratified subgroups in patients with newly diagnosed prostate carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(12): 741-749 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202009005-00113>

·综述·

⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在消化系统恶性肿瘤中的应用研究进展

马晓芳 晋建华

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 晋建华, Email: jjh1225@126.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)在恶性肿瘤间质中高表达。近年来,⁶⁸Ga标记的FAP抑制剂(FAPI)广泛应用于临床研究,特别是在消化系统恶性肿瘤的诊断、远处转移的评估、辅助勾画肿瘤放疗靶区等方面具有一定优势。笔者就⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在常见消化系统恶性肿瘤中的应用研究进展进行综述,以期临床医师对消化系统恶性肿瘤的诊断和治疗提供参考。

【关键词】 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 镓放射性同位素; 消化系统肿瘤; 成纤维细胞激活蛋白抑制剂

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374)

Research progress on the application of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT in digestive system malignant tumors

Ma Xiaofang, Jin Jianhua

Department of Nuclear Medicine, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Jin Jianhua, Email: jjh1225@126.com

【Abstract】 Fibroblast-activated protein (FAP) is overexpressed in the tumor stroma. In recent years, ⁶⁸Ga-labelled FAP inhibitors (FAPI) have been widely used in clinical research, it has certain advantages in the diagnosis of digestive system malignant tumors, the evaluation of distant metastasis, and the assistance of delineate target volume. In this paper reviews the research progress of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT in common digestive system malignant tumours, in order to provide a reference for clinicians in the diagnosis and treatment of digestive system malignant tumors.

【Key words】 Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Gallium radioisotope; Digestive system neoplasms; Fibroblast activation protein inhibitor

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202301003-00374)

放射性核素⁶⁸Ga标记的成纤维细胞激活蛋白抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)是近年来被研发的新型广谱PET/CT显像剂,其在恶性肿瘤、心肌梗死、器官纤维化和慢性炎症等方面应用广泛^[1-2]。由于⁶⁸Ga-FAPI在肝脏、肠道等器官中的非特异性摄取较低,且消化系统恶性肿瘤的靶/非靶比值较高,因此⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在消化系统肿瘤的诊治、分期、指导肿瘤放疗靶区勾画等方面显示出较好的应用潜力。笔者就近年来有关⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在食管、胃、结直肠、肝和胰腺等消化系统恶性肿瘤中的应用研究进展进行综述,以期临床医师对消化系统恶性肿瘤的诊治和疗效评估等提供参考。

1 肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)的概念及⁶⁸Ga-FAPI的显像机制

肿瘤的发生发展在一定程度上依赖于肿瘤微环境, CAFs

是肿瘤微环境的重要组成部分,其主要来自于固有的成纤维细胞,也可来自于上皮细胞、内皮细胞、间充质干细胞、脂肪细胞、周细胞和星状细胞等^[3]。鉴定CAF需要结合其形态学和生物标志物等特征综合判定:从肿瘤组织标本中分离的细胞群应具有细长纺锤形态;间充质干细胞的生物标志物如成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)和波形蛋白表达阳性,且上皮细胞生物标志物如角蛋白表达阴性等^[4]。CAF的多源性和复杂的激活机制决定了其功能多样性,其产生的多种细胞因子、外泌体、蛋白质和酶等通过调节肿瘤免疫功能、肿瘤细胞生物学行为、局部肿瘤组织代谢、肿瘤血管生成、细胞外基质重塑等多种机制和效应影响肿瘤的发生发展和治疗抵抗等^[5]。

FAP是一种属于脯氨酰寡肽酶家族的II型跨膜丝氨酸蛋白酶,常以活性同型二聚体的形式存在于人体内,具有二肽基肽酶和内肽酶活性^[5]。FAP在正常组织和良性肿瘤中

低表达,而在多数上皮源性恶性肿瘤如胃癌、乳腺癌和胰腺癌等中高表达^[6],FAP的这一特性使得其成为恶性肿瘤分子成像和核素治疗的理想靶点,对恶性肿瘤诊治具有重大意义。FAPI主要分为抗体类和合成小分子类,目前研究的多为合成小分子类。Lindner等^[7]对喹啉类FAPI进行化学结构优化,并引入可与多种放射性核素络合的螯合剂,得到小分子示踪剂FAPI-04,增加了FAPI的结构稳定性,其能与FAP酶结构域高特异性结合,被恶性肿瘤组织中的CAFs迅速摄取,而正常组织和器官摄取较少。其中⁶⁸Ga-FAPI-04的标记率可达(89±0.8)%,放射化学纯度>95%,比活度为25~30 GBq/μmol,可得到高对比度的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT图像,不良反应较少且对健康组织的辐射影响可忽略。⁶⁸Ga-FAPI主要通过肾脏排泄,在注射后10 min~3 h内可快速清除。

2 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在消化系统恶性肿瘤诊断中的应用价值

2.1 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在原发性消化系统恶性肿瘤诊断中的价值

虽然内镜检查和活检是消化系统空腔脏器肿瘤诊断的“金标准”,但其在评估肿瘤浸润深度及全身转移等方面作用有限。在消化系统肿瘤的早期或其体积较小时,以及某些特殊病理类型的肿瘤如印戒细胞癌和黏液腺癌等的¹⁸F-FDG PET/CT中,¹⁸F-FDG摄取较低常常会造成假阴性,部分患者胃肠道对¹⁸F-FDG的生理性摄取或肠道炎症也可能造成假阳性^[8]。而⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在食管癌、胃癌、结直肠癌(colorectal cancer, CRC)、肝癌、胰腺癌等原发性恶性肿瘤的诊断中均表现出良好的诊断效能。Qin等^[9]回顾性分析了120例胃肠道恶性肿瘤患者的临床资料,结果显示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT能以高对比度显示恶性肿瘤病灶,其诊断准确率明显高于¹⁸F-FDG PET/CT(95.0%对69.0%)。Kuten等^[10]对比研究了13例胃癌患者的临床资料,结果显示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT对原发性胃恶性肿瘤的检出率为100%,而¹⁸F-FDG PET/CT的检出率仅为50%,且⁶⁸Ga-FAPI PET/CT的肿瘤/背景比值更高,胃癌累及范围显示更为清晰,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT对胃癌治疗及手术方法的选择具有重要价值。

Kömek等^[11]的研究结果显示,¹⁸F-FDG PET/CT在评估原发性CRC中的灵敏度和特异度分别为100%和85.3%,而⁶⁸Ga-FAPI PET/CT的灵敏度和特异度均为100%,且肿瘤边界显示更为清晰,可更好地辅助勾画放疗靶区。同时他们还发现在所有结直肠良恶性肿瘤原发病灶中,只有结直肠腺癌对⁶⁸Ga-FAPI的摄取呈阳性,而管状绒毛腺瘤、良性息肉样病变、痔疮等均显示¹⁸F-FDG摄取升高,但⁶⁸Ga-FAPI摄取不明显,这说明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT有助于结直肠良恶性

病变的鉴别。Koerber等^[12]的研究结果显示,与CRC的⁶⁸Ga-FAPI中度摄取(SUV_{max}=8.6)不同,肛门癌在原发性下消化道恶性肿瘤中的⁶⁸Ga-FAPI摄取(SUV_{max}=13.9)最高,这表明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在肛门癌的诊断、分期以及引导放疗等方面具有较好的应用前景。覃春霞等^[13]回顾性分析了33例再分期的CRC患者,结果显示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT对CRC复发、转移、进展的诊断阳性准确率高达93.9%(31/33),与检查前的临床或病理分期相比,12例患者的肿瘤分期上调至IV期,及时优化了治疗方案。

目前,肿瘤研究由“病理时代”跨入了“基因组学时代”,CRC的传统分类方式已无法满足精准治疗的需求。共识分子分型(consensus molecular classification, CMS)可在基因水平上区分CRC的异质性,有利于实施个体化靶向治疗,其中CMS4亚型与治疗抵抗和不良预后密切相关^[14]。Strating等^[15]的研究结果显示,FAP mRNA在CMS4型CRC原发灶及腹膜转移灶中的表达显著高于其他亚型(CMS1~3),并且原发灶中FAP的高表达与无复发生存期显著缩短有关;CMS4亚型的腹膜转移灶在传统影像检查中常常被漏诊,但在⁶⁸Ga-FAPI PET/CT中示踪剂摄取较高;CMS4亚型的状态可因原发病变或转移病变、肿瘤发展过程、治疗方式等发生变化,因此采用肿瘤免疫组织化学分析方法只能得到某一时间段肿瘤病灶局部的CMS4状态;而⁶⁸Ga-FAPI PET/CT不仅能够预测CMS4亚型CRC的全身负荷状态,而且这种非侵入性方法允许多次、多方位分析肿瘤生长状况及其对治疗的反应,因此⁶⁸Ga-FAPI PET/CT可作为鉴别CMS4型CRC的有益补充和综合预测方法。

肝癌的准确诊断与分期对其最佳治疗策略的制定至关重要。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生与肝纤维化或肝硬化有关,肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)通常发生在非纤维化的早期,但随着疾病进展可引发强烈的促纤维化反应,因此⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在检测肝癌原发灶和转移灶方面具有独特优势^[16]。Shi等^[17]对17例肝癌患者(HCC 14例、ICC 3例)的前瞻性分析结果表明,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT和¹⁸F-FDG PET/CT在诊断原发性肝癌中的特异度均为100%,但⁶⁸Ga-FAPI PET/CT对肝癌的灵敏度明显高于¹⁸F-FDG PET/CT(100%对58.8%)。Guo等^[16]分析34例疑似肝癌患者的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT发现,其对⁶⁸Ga-FAPI的摄取程度与HCC的分化程度呈负相关,低、中、高分化的HCC在⁶⁸Ga-FAPI PET/CT中的SUV_{max}均值分别为14.06、8.23、3.25,同时发现大多数ICC原发灶中的⁶⁸Ga-FAPI摄取高于HCC,因此SUV_{max}可预测肝癌的组织学来源,并可初步判断其分化程度。Wang等^[18]对35个HCC病灶进行分析的结果显示,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT在检测长径≤2 cm、中高分化的HCC时比¹⁸F-FDG PET/CT

灵敏度更高,但仍有5个长径 ≤ 2 cm的HCC病灶未能检测到,可能是 ^{68}Ga -FAPI在较小的HCC病变和肝硬化的肝脏背景之间的摄取强度相似所致。

胰腺癌病灶周围也存在强烈的促结缔组织增生反应,这使得 ^{68}Ga -FAPI PET/CT成为胰腺癌最有前景的显像方法之一。Zhang等^[19]的研究结果显示, ^{68}Ga -FAPI PET/MRI和 ^{18}F -FDG PET/CT对原发性胰腺癌的检出率均高达100%,但 ^{68}Ga -FAPI PET/MRI对肿瘤侵袭范围和边界显示更为清晰。Röhrich等^[20]回顾性分析19例[7例为原发、12例为进展和(或)复发]胰腺导管腺癌患者的临床资料发现,原发性胰腺导管腺癌的 SUV_{max} 明显高于进展和(或)复发病灶(17.41对11.90),因此 ^{68}Ga -FAPI PET/CT有助于鉴别胰腺导管原发性恶性肿瘤及其进展和(或)复发病灶;在12例胰腺癌患者的整个胰腺中观察到较高的 ^{68}Ga -FAPI摄取,其原因可能是肿瘤阻塞胰管造成了胰腺炎,由于胰腺癌和肿瘤相关性胰腺炎均具有相似的 SUV_{max} (26.4对22.0),因此不能仅仅基于 ^{68}Ga -FAPI PET/CT的 SUV_{max} 来区分胰腺癌和胰腺炎。Pang等^[21]对6例胰腺癌并伴有胰腺炎的患者进行了额外的延迟扫描,结果显示在1、3 h时,胰腺癌的 ^{68}Ga -FAPI摄取稳定(中位数 SUV_{max} 为20.4对20.1),胰腺炎的 ^{68}Ga -FAPI摄取减少(中位数 SUV_{max} 为18.6对13.7),这说明 ^{68}Ga -FAPI PET/CT双时相显像有助于区分胰腺癌与胰腺炎,但尚需在较大样本队列研究中进行系统评估。

2.2 ^{68}Ga -FAPI PET/CT在消化系统恶性肿瘤淋巴结转移评估中的价值

^{68}Ga -FAPI PET/CT在多种恶性肿瘤淋巴结转移评估中的灵敏度变化较大(59%~100%)^[22],然而转移性淋巴结无论大小,肿瘤间质成分均丰富^[23],形成的高对比度图像在评估消化系统恶性肿瘤淋巴结转移时仍具有一定优势。Fu等^[24]的研究结果显示, ^{68}Ga -FAPI PET/CT和 ^{18}F -FDG PET/CT对淋巴结转移的诊断特异度均较高(100%对90%),但灵敏度均较低(58.3%对41.7%);与组织病理学检查结果相比,2种显像方式对胃癌区域淋巴结分期的诊断符合率分别为50%和45.4%,漏诊了部分转移性淋巴结,这说明二者均低估了肿瘤N分期;另外, ^{68}Ga -FAPI PET/CT可检测到230个 ^{18}F -FDG摄取阴性的淋巴结,约71.3%淋巴结长径 < 1.0 cm,这表明 ^{68}Ga -FAPI PET/CT有助于检出传统检查方法漏诊或误诊的恶性淋巴结。Kömek等^[11]的研究结果显示, ^{68}Ga -FAPI PET/CT在评估CRC淋巴结转移方面的灵敏度和特异度均较高(分别为90%和100%),并且可清楚显示区域内淋巴结的数量和分布,有助于外科医师确定合适的手术范围。有无肝外转移是影响肝癌临床分期的重要因素之一,Guo等^[16]对11例肝癌患者腹部淋巴结的转移情况进行评估的结果显示, ^{68}Ga -FAPI PET/CT共识别出26个腹部转

移性淋巴结,患者的区域淋巴结分期由N0期上升至N1期,临床分期随之升高,治疗决策也随之改变。Zhang等^[19]在15例有淋巴结转移的胰腺癌患者中观察到,5例(33.33%)患者在 ^{68}Ga -FAPI PET/MRI中检测出的阳性淋巴结数量多于 ^{18}F -FDG PET/CT,导致4例(26.67%)患者的肿瘤N分期升高。因此, ^{68}Ga -FAPI PET/CT可提高消化系统恶性肿瘤淋巴结转移的诊断率,改善肿瘤N分期和临床分期,对于疾病治疗方案的选择及预后评估具有重要意义。

2.3 ^{68}Ga -FAPI PET/CT在消化系统恶性肿瘤远处转移评估中的价值

2.3.1 腹膜转移

当肠道对 ^{18}F -FDG生理性摄取较高或转移性腹膜癌体积较小时,采用 ^{18}F -FDG PET/CT常会导致临床医师低估转移性腹膜癌的病变范围。尽管一些恶性肿瘤腹膜转移灶较小,长径仅为1~2 mm,但其内间质成分占比超过90%,并且腹膜组织受到肿瘤侵犯后会发生严重的纤维化,肿瘤病灶和受侵犯腹膜中的CAF数量增加,在腹腔器官少量的 ^{18}F -FAPI本底摄取衬托下,FAP高表达的转移性腹膜癌小病灶在 ^{68}Ga -FAPI PET/CT中也可以清晰显示^[25]。Zhao等^[26]的研究结果显示,转移性腹膜癌对 ^{68}Ga -FAPI的摄取明显高于 ^{18}F -FDG(SUV_{max} 为9.82对3.48),且其诊断灵敏度高达97.67%,可弥补 ^{18}F -FDG PET/CT及其他显像方法在诊断转移性腹膜癌方面的不足。Guo等^[16]研究发现, ^{68}Ga -FAPI PET/CT能比 ^{18}F -FDG PET/CT检测出更多的肝癌腹膜转移灶(12个对4个),且对显像剂的摄取程度也较高(SUV_{max} 为7.10对2.62)。目前,腹膜癌指数(peritoneal cancer index, PCI)是恶性肿瘤腹膜转移的重要评分方法,用于评估肿瘤扩散范围和疾病严重程度,通常 $\text{PCI} \geq 20$ 表明已发生腹膜转移的患者预后不良,需要进一步治疗^[27]。Fu等^[24]对比26例胃癌患者的 ^{68}Ga -FAPI PET/CT和 ^{18}F -FDG PET/CT发现, ^{68}Ga -FAPI PET/CT中的腹膜转移病变范围较 ^{18}F -FDG PET/CT更大,导致PCI显著升高(中位数PCI为18对3),其中12例患者的 $\text{PCI} \geq 20$,这提示临床医师应改变治疗方案。有文献报道, ^{68}Ga -FAPI PET/CT在诊断胃、乙状结肠印戒细胞癌(signet-ring cell carcinoma, SRCC)原发及其转移病变方面优于 ^{18}F -FDG PET/CT,尤其是在SRCC腹膜转移病变中 ^{68}Ga -FAPI摄取明显升高^[28-29]。由于与SRCC相关的文献多为个案报道,因此需进一步设计大样本研究去评估 ^{68}Ga -FAPI PET/CT对SRCC的诊断效能。

2.3.2 肝转移

由于肝实质对 ^{18}F -FDG的生理性摄取和部分容积效应,仅通过 ^{18}F -FDG PET/CT常会导致临床医师漏诊糖代谢低和(或)体积小的肝转移灶。正常肝组织对 ^{68}Ga -FAPI的低摄取,使FAP高表达的肝转移病灶在 ^{68}Ga -FAPI PET/CT中

较易被发现。Şahin 等^[30]对 31 例消化系统恶性肿瘤患者的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 及其代谢参数进行分析, 结果显示⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 检测肝转移灶的灵敏度优于¹⁸F-FDG PET/CT (96.6% 对 70.8%); 尽管各亚组(胰腺癌、胃癌、CRC)肝转移灶在 2 种显像中的 SUV_{max} 差异无统计学意义 ($P=0.6, 0.11, 0.25$), 但⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 中的肝脏转移灶与肝脏摄取比值(metastatic lesion and liver uptake ratio, MLR) 高于¹⁸F-FDG PET/CT 显像(中位数 MLR 为: 胰腺癌 4.1 对 1.2; 胃癌 6.8 对 1.2; CRC 4.5 对 1.3), 因此采用⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 中的 MLR 分析其对消化系统恶性肿瘤肝转移的诊断价值更高。Zhang 等^[19]在胰腺癌患者⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI 中观察到, 通常较大的肝转移灶边缘呈“环状”⁶⁸Ga-FAPI 摄取。CAFs 在肝转移灶的肿瘤周围和肿瘤内部分布相似, 通常血液供应良好的区域示踪剂摄取较高, 这可能与肝转移灶周围肝实质内肝窦充血有关。他们还发现, 在 5 例胰腺癌肝转移患者中⁶⁸Ga-FAPI PET/MRI 漏诊了 77 个¹⁸F-FDG 高代谢胰腺癌肝转移灶, 并且有 22 个双阳性肝转移灶。¹⁸F-FDG 的摄取程度高于⁶⁸Ga-FAPI (SUV_{max} 为 8.64 对 5.97), 其可能原因是 CAFs 的起源不同、肿瘤进展程度不一或样本数量少。

2.3.3 骨及其他部位远处转移

消化系统恶性肿瘤发生骨转移的情况较少。尽管¹⁸F-FDG PET/CT 已被证明在检测各种癌症骨转移方面具有一定优势, 但⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在检测骨转移的活性摄取及病灶定位方面也具有较高的应用价值。Guo 等^[16]前瞻性研究 32 例肝癌患者的结果显示, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 均检测到 5 例患者伴有骨转移, 二者分别检测出 43 个和 33 个病灶, SUV_{max} 分别为 6.72 和 2.83, 这说明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 对肝癌骨转移灶的检测灵敏度更高, Pang 等^[31]对胃肠道恶性肿瘤骨转移的研究也得出了类似的结论。有文献报道, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 也可检测到胰腺癌发生斜角肌、腰大肌和髂腰肌等多处肌肉转移, 食管癌发生胰腺转移以及少见的心脏转移^[32-34]。因此, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 有助于全面寻找消化系统恶性肿瘤远处转移灶。

3 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 对消化系统恶性肿瘤放疗计划的影响

尽管调强放疗可以改善患者预后, 但降低放疗相关不良反应仍是放疗计划的主要目标, 因此准确勾画肿瘤范围至关重要。目前放疗计划是基于增强 CT 的轮廓勾画大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV), 但通过增强 CT 无法识别解剖结构尚且正常的恶性病变, GTV 轮廓与病理标本符合率较低, 且不同技术人员对 GTV 轮廓勾画存在主观差异。核素等功能显像有助于在恶性肿瘤解剖结构改变之前发现小的肿瘤病变, 并能区分病灶周围的非恶性病变, 帮

助确定 GTV 范围。Ristau 等^[35]认为, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 对食管癌边界显示较精确, 其测量到的病变范围与内镜观察下的病变范围完美匹配, 测量的长度比增强 CT 更为准确, 有助于精确勾画 GTV。Koerber 等^[12]的研究结果显示, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 使 50% 未接受治疗的下消化道恶性肿瘤患者 TNM 分期发生改变, 并使近 20% 患者的治疗方案从姑息治疗改为接受局部放疗。Palma 等^[36]的研究结果显示, 接受体部立体定向放疗患者的总生存率明显大于接受姑息治疗的患者, 这说明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 有利于指导肿瘤分期与制定治疗方案, 从而改善患者预后。⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 还可提高 GTV 勾画的准确率, 优化 CRC 患者的放疗计划。Liermann 等^[37]对 7 例局部复发的胰腺癌患者行⁶⁸Ga-FAPI PET/CT, 基于⁶⁸Ga-FAPI 的摄取强度(阈值为 2)自动生成 GTV 轮廓, 可减少不同技术人员间手动勾画的差异, 并且与有经验的专家基于增强 CT 手动勾画出的 GTV 轮廓相似, 因此⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 可作为补充显像工具对靶区进行勾画。

4 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在鉴别消化系统恶性肿瘤与炎症方面的应用

虽然⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 有助于区分炎症与肿瘤, 但在组织损伤及其修复或炎症等情况下也可产生假阳性^[2]。Pang 等^[31]的研究结果显示, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 监测复发性胃肠道恶性肿瘤的灵敏度为 100%, 但在胃肠道炎或肉芽肿性疾病中也观察到了⁶⁸Ga-FAPI 假阳性摄取, 因此在监测胃肠道恶性肿瘤复发方面⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 显像的特异度较低, 仅为 67%。Chen 等^[38]的研究结果显示, 放疗和手术诱发的纤维化也可表现为⁶⁸Ga-FAPI 的高摄取。Yang 等^[39]研究发现, 1 例经内镜检查结果证实为白色念珠菌食管炎的患者, 其增厚的食管壁也伴有较高的⁶⁸Ga-FAPI 摄取(SUV_{max}=11.2)。由于炎症可与恶性疾病同时发生, ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 可能难以区分残留和(或)复发性疾病、放疗后和(或)术后炎症反应。因此不能仅根据⁶⁸Ga-FAPI 的摄取水平进行肿瘤诊断, 还应参考其他影像资料和临床资料。

5 小结与展望

⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在消化系统肿瘤诊断、治疗、随访, 尤其是在食管、胃、结直肠、肝、胰腺等重要脏器恶性肿瘤的诊断等方面具有重要的应用前景, 在区域淋巴结和远处转移的评估, 以及精确勾画 GTV 等方面均具有独特优势。由于目前国内外的研究多为回顾性分析且病例数相对较少, 缺乏长期的随访资料, 因此有待于设计双盲前瞻性、大样本、多中心研究, 系统评估⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 在消化系统恶性肿瘤诊疗和随访中的价值。此外, 选择半衰

期及能量合适的核素标记 FAPI 用于肿瘤靶向内照射治疗也将成为未来新的核素治疗研究方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 马晓芳负责命题的提出、文献的查阅、综述的撰写；晋建华负责综述的审阅与修订

参 考 文 献

- [1] Chen HJ, Pang YZ, Wu JX, 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.
- [2] Windisch P, Zwahlen DR, Giesel FL, et al. Clinical results of fibroblast activation protein (FAP) specific PET for non-malignant indications: systematic review[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 18[2023-01-08]. <https://ejnmmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-021-00761-2>. DOI: 10.1186/s13550-021-00761-2.
- [3] Ping QR, Yan RP, Cheng X, et al. Cancer-associated fibroblasts: overview, progress, challenges, and directions[J]. *Cancer Gene Ther*, 2021, 28(9): 984–999. DOI: 10.1038/s41417-021-00318-4.
- [4] Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174–186. DOI: 10.1038/s41568-019-0238-1.
- [5] Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Potential disease biomarkers: dipeptidyl peptidase 4 and fibroblast activation protein[J]. *Protoplasma*, 2018, 255(1): 375–386. DOI: 10.1007/s00709-017-1129-5.
- [6] Rettig WJ, Garin-Chesa P, Beresford HR, et al. Cell-surface glycoproteins of human sarcomas: differential expression in normal and malignant tissues and cultured cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(9): 3110–3114. DOI: 10.1073/pnas.85.9.3110.
- [7] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1415–1422. DOI: 10.2967/jnumed.118.210443.
- [8] Dębiec K, Wydmański J, d'Amico A, et al. The application of ¹⁸F-FDG-PET/CT in gastric cancer staging and factors affecting its sensitivity[J]. *Hell J Nucl Med*, 2021, 24(1): 66–74. DOI: 10.1967/s002449912308.
- [9] Qin CX, Song YMH, Gai YK, et al. Gallium-68-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET in gastrointestinal cancer: insights into diagnosis and management[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4228–4240. DOI: 10.1007/s00259-022-05847-0.
- [10] Kuten J, Levine C, Shamni O, et al. Head-to-head comparison of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 and [¹⁸F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 743–750. DOI: 10.1007/s00259-021-05494-x.
- [11] Kömek H, Can C, Kaplan İ, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [¹⁸F]FDG PET/CT in colorectal cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11): 3898–3909. DOI: 10.1007/s00259-022-05839-0.
- [12] Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: first clinical experience[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(9): 1331–1336. DOI: 10.2967/jnumed.119.237016.
- [13] 覃春霞, 宋杨美惠, 刘芳, 等. ⁶⁸Ga-FAPI PET 对结直肠癌再分期的诊断价值及对治疗决策的影响[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 717–721. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306.
- [14] Qin CX, Song YMH, Liu F, et al. Diagnostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for restaging and its impact on treatment decision in patients with colorectal cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 717–721. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210901-00306.
- [15] Marisa L, Blum Y, Taieb J, et al. Intratumor CMS heterogeneity impacts patient prognosis in localized colon cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4768–4780. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0529.
- [16] Strating E, Wassenaar E, Verhagen M, et al. Fibroblast activation protein identifies Consensus Molecular Subtype 4 in colorectal cancer and allows its detection by ⁶⁸Ga-FAPI-PET imaging[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(1): 145–155. DOI: 10.1038/s41416-022-01748-z.
- [17] Guo W, Pang YZ, Yao LL, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [¹⁸F]-FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1604–1617. DOI: 10.1007/s00259-020-05095-0.
- [18] Shi XM, Xing HQ, Yang XB, 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.
- [19] Wang H, Zhu WW, Ren SH, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 versus ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 693640. DOI: 10.3389/fonc.2021.693640.
- [20] Zhang ZY, Jia GR, Pan GX, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/MR and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2877–2888. DOI: 10.1007/s00259-022-05729-5.
- [21] Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of ⁶⁸Ga-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.

- [21] Pang YZ, Zhao L, Shang QH, et al. Positron emission tomography and computed tomography with [^{68}Ga]Ga-fibroblast activation protein inhibitors improves tumor detection and staging in patients with pancreatic cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(4): 1322–1337. DOI: 10.1007/s00259-021-05576-w.
- [22] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ^{68}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.
- [23] Polack M, Hagens SC, Couwenberg A, et al. Characteristics of tumour stroma in regional lymph node metastases in colorectal cancer patients: a theoretical framework for future diagnostic imaging with FAPI PET/CT[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022, 24(9): 1776–1784. DOI: 10.1007/s12094-022-02832-9.
- [24] Fu LL, Huang S, Wu HB, et al. RETRACTED ARTICLE: superiority of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04/[^{18}F]FAPI-42 PET/CT to [^{18}F]FDG PET/CT in delineating the primary tumor and peritoneal metastasis in initial gastric cancer[J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(9): 6281–6290. DOI: 10.1007/s00330-022-08743-1.
- [25] Moradi F, Iagaru A. Will FAPI PET/CT replace FDG PET/CT in the next decade? Counterpoint–No, not so fast![J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2021, 216(2): 307–308. DOI: 10.2214/AJR.20.23794.
- [26] Zhao L, Pang YZ, Luo ZM, et al. Role of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [^{18}F]FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1944–1955. DOI: 10.1007/s00259-020-05146-6.
- [27] Mo SB, Cai GX. Multidisciplinary treatment for colorectal peritoneal metastases: review of the literature[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1516259. DOI: 10.1155/2016/1516259.
- [28] Alan-Selçuk N, Ergen S, Demirci E, et al. [^{68}Ga]DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of a signet ring cell carcinoma of stomach[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4523–4524. DOI: 10.1007/s00259-021-05213-6.
- [29] Fu LL, Hu KZ, Tang GH, et al. [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT imaging in signet-ring cell carcinoma of sigmoid colon[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1690–1691. DOI: 10.1007/s00259-020-05155-5.
- [30] Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTA-FAPI and ^{18}F FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer [J]. *Eur J Radiol*, 2021, 142: 109867. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.109867.
- [31] Pang YZ, Zhao L, Luo ZM, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers[J]. *Radiology*, 2021, 298(2): 393–402. DOI: 10.1148/radiol.20203275.
- [32] Gong WD, Yang X, Wu JH, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT imaging of multiple muscle metastases of pancreatic cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(1): 73–75. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003888.
- [33] Liu QF, Shi S, Xu XP, et al. The superiority of [^{68}Ga]-FAPI-04 over [^{18}F]-FDG PET/CT in imaging metastatic esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 1248–1249. DOI: 10.1007/s00259-020-04997-3.
- [34] Rao ZJ, Wu J, Jiang GH, et al. Cardiac metastasis from esophageal carcinoma detected on ^{18}F -FDG PET/CT and ^{68}Ga -FAPI PET/CT scan[J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(6): 3590–3592. DOI: 10.1007/s12350-021-02645-3.
- [35] Ristau J, Giesel FL, Haefner MF, et al. Impact of primary staging with fibroblast activation protein specific enzyme inhibitor (FAPI)-PET/CT on radio-oncologic treatment planning of patients with esophageal cancer[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(6): 1495–1500. DOI: 10.1007/s11307-020-01548-y.
- [36] Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10185): 2051–2058. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5.
- [37] 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/OL]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 796 [2023-01-08]. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/796>. DOI: 10.3390/cancers13040796.
- [38] Chen HJ, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [^{18}F]FDG PET/CT findings[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(1): 73–86. DOI: 10.1007/s00259-020-04940-6.
- [39] Yang X, Huang YL, Mou CR, et al. Chronic colitis mimicking malignancy on ^{68}Ga -FAPI PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(2): 159–160. DOI: 10.1097/RLU.0000000000003793.

(收稿日期: 2023-01-09)



微信公众号



官网二维码



微信服务号(微平台)