

综述

FAPI PET/CT显像在肺癌诊断中的研究与应用进展*

罗莉 黄晓红* 石野宽
游金辉
川北医学院附属医院核医学科
(四川南充 637000)

【摘要】肺癌目前是全球癌症死亡的主要原因，其早诊早治对降低肺癌死亡率、提高患者的生存率至关重要。成纤维活化蛋白(fibroblast-activated protein, FAP)是近年来发现的一种在上皮性恶性肿瘤中高表达的蛋白分子，在肺癌中有很高的表达。以成纤维活化蛋白为靶点的FAP抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)具有良好的生物学特性，FAPI PET/CT显像与目前常用的¹⁸F-FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose) PET/CT代谢显像相比具有与血糖无关、癌症谱更广、肿瘤背景比更高、辐射剂量小等优点，在肺癌的诊断中具有良好的应用前景。目前已有多项研究表明，FAPI PET/CT显像在诊断肺癌的效能上优于¹⁸F-FDG PET/CT代谢显像。现就当前肺癌研究现状，简要综述FAPI PET/CT显像在肺癌诊断中的研究与应用进展，以期提高肺癌早期诊断的准确率。

【关键词】肺癌；成纤维活化蛋白(FAP)；FAPI；PET/CT
【中图分类号】R445
【文献标识码】A
【基金项目】四川省科技厅重大科技专项(2022ZDZX0023)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.05.059

The Investigation and Application Progress of FAPI PET/CT Imaging in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer*

LUO Li, HUANG Xiao-hong*, SHI Ye-kuan, YOU Jin-hui.
Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

ABSTRACT
Lung cancer is currently the leading death cause of cancer in worldwide, and its early diagnosis and treatment is crucial to reduce the mortality of lung cancer and improve the survival rate of lung cancer patients. Fibroblast-activated protein (Fibroblast-activated protein, FAP) found in recent years is a molecule protein expressed highly in epithelial malignant tumors, and it is also expressed highly in lung cancer. FAP inhibitor (Fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) targeting fibroblast-activated protein has good biological characteristics. Compared with ¹⁸F-FDG(¹⁸F-fluorodeoxyglucose) PET/CT imaging which used currently commonly, FAPI PET/CT imaging has the advantages such as unrelated to blood glucose, wider cancer spectrum, higher tumor background ratio and small radiation dose etc. FAPI PET/CT imaging has good application prospects in the diagnosis of lung cancer. Many studies have shown that FAPI PET/CT imaging is superior to ¹⁸F-FDG PET/CT imaging in the diagnosis of lung cancer. Now, with regard to the current state of research on lung cancer, this paper briefly reviews the investigation and application progress of FAPI PET/CT imaging in lung cancer diagnosis and treatment, in order to improve the accuracy of early diagnosis of lung cancer.

Keywords: Lung Cancer; Fibroblast Activation Protein; Fibroblast Activation Protein Inhibitor; PET/CT

肺癌(lung cancer, LC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一^[1]。在世界范围内，肺癌是恶性肿瘤所致相关死亡的主要原因，因为它通常到晚期才被确诊。因此，为降低肺癌死亡率、提高患者生存率，肺癌的早期诊断至关重要。

胸部X线平片仅对直径大于约1cm以上的肺部肿瘤具有较高的敏感性^[2]。低剂量CT(low-dose computed tomography, LDCT)在检测肺良恶性结节时缺乏特异性表现，检出早期肺癌的假阳性率很高^[3]。高分辨率CT(high-resolution computed tomography, HRCT)在肺癌的筛查与诊断中准确性、敏感度、特异度与图像质量均高于常规CT(computed tomography)^[4]。MRI(magnetic resonance imaging)在肺癌的评估、诊断、分期等方面具有良好的价值，但很少用于早期诊断，通常对检测肺癌周围软组织、纵隔、脊柱远处转移等具有较高的敏感性^[5]。

¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)PET/CT显像在诊断肺癌方面具有十分广泛的应用，目前已被用于肺癌的诊断、分期、疗效评价、复发监测、预测预后等方面^[6-8]。NCCN(national comprehensive cancer network)指南2022版也推荐使用¹⁸F-FDG PET/CT诊断肺癌^[9]。但¹⁸F-FDG PET/CT在诊断肺癌过程中仍存在许多不足，尤其是诊断肺癌远处转移方面，这催生了学者们对更多新的显像剂的探索。

成纤维活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是近年来发现的一种在上皮性恶性肿瘤中高表达的蛋白分子，在肺癌，尤其是肺腺癌中有很高的表达^[10]。以成纤维活化蛋白为靶点的FAP抑制剂——FAPI(fibroblast activation protein inhibitor)具有良好的生物学特性，FAPI PET/CT显像在肺癌的诊断中具有良好的应用前景。

1 FAP的生物学特性

成纤维细胞活化蛋白(FAP)是一种膜锚定肽酶，是由760个氨基酸组成的II型跨膜糖蛋白，它是丝氨酸蛋白酶家族的一员，具有内肽酶和脯氨酸后二肽基肽酶活性^[11-12]。通常认为FAP仅在胚胎组织、生理重建器官、愈合伤口和炎症组织中表达；研究显示，FAP在90%的上皮性肿瘤组织和50-95%肿瘤间质器官中表达，如肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、膀胱癌、卵巢癌等^[13]。Fitzgerald等^[14]的研究发现FAP在纤维化疾病(如肝纤维化、克罗恩病等)、关节炎、心血管疾病(如心肌梗死、动脉粥样硬化等)以及代谢性疾病中同样存在过表达。

已有报道表明FAP通过多种机制影响肿瘤生长，包括促进增殖、侵袭、血管生成、上皮细胞向间质细胞转化、干细胞促进、逃避免疫监视等。在恶性肿瘤中，FAP不是在肿瘤细胞上表达，而是主要在与上皮性癌症相关的基质成纤维细胞即癌症相关成纤维细胞(

【第一作者】罗莉，女，初级医师，主要研究方向：临床核医学。E-mail: 1771877623@qq.com
【通讯作者】黄晓红，女，讲师，主要研究方向：临床核医学。E-mail: huangxiaohong2@126.com

cancer-associated fibroblasts, CAFs)中高表达^[11]。恶性肿瘤中只有几种癌细胞系FAP高表达,其中包括胶质母细胞瘤细胞系(如胶质母细胞瘤细胞、神经胶质瘤细胞)^[15]。研究表明CAF在肿瘤中的作用是可以改变肿瘤微环境,被认为与肿瘤的发生、进展和转移有关^[16]。恶性肿瘤或纤维化疾病等通常表现为表达FAP的活化纤维细胞数量增加,而大多数成人器官的正常间质中仅含有少量FAP低表达或无法检测到的静息成纤维细胞,具有很强的特异性,这使FAP可以成为癌症治疗中一个新靶点^[17]。

2 FAP与肺癌

在恶性肿瘤发生发展过程中,除细胞及基因本身发生质变以外,最不可或缺的就是肿瘤微环境,而CAF在上皮性恶性肿瘤的肿瘤微环境中至关重要,可以认为FAP在肿瘤生长增殖中起到重要作用。Santos等^[18]研究了FAP基因缺失及其酶活性药理学抑制在小鼠肺癌模型中的影响,发现FAP缺失的小鼠内源性肺肿瘤的发生受到持久抑制或完全消退、肿瘤微血管密度下降,证实了肿瘤基质细胞上表达的内源性FAP是通过其酶活性促进肿瘤进展的。该研究还发现抑制或删除FAP的净影响将增加肿瘤内胶原蛋白的积累,而肿瘤内的胶原蛋白被认为可以促进肿瘤的进展和侵袭,提示FAP通过间接促进肿瘤细胞增殖来促进肿瘤生长,并且FAP是肿瘤基质形成和血管形成所必需的。

有研究报道,FAP在负责肿瘤生长、侵袭性和迁移的CAF中过度表达,FAP高表达与局部肿瘤侵袭、淋巴结转移和远处转移、患者不良预后相关^[19]。陈小慧^[20]在其研究中发现,肺癌患者几乎都表达FAP,且有约80%的肺癌患者FAP高表达;在病理分型中,腺癌和鳞癌FAP表达率显著高于肺癌其他病理类型;但在病灶数量、临床分期方面FAP表达差异无统计学意义。Zhao等^[21]的研究结果显示FAP表达是肺腺癌预后不良的独立生物标志物,与远处转移呈正相关($P<0.001$);FAP高表达与肿瘤微环境中的CD8+T细胞密度呈负相关,提示FAP与肿瘤相关免疫应答呈负相关;研究还提示FAP可以作为预测晚期NSCLC患者PD-1(programmed cell death protein 1)阻断治疗有效性的生物标志物。Moreno-Ruiz等^[22]在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)队列研究中同样发现FAP高表达与肺腺癌患者的不良预后显著相关。谢莉^[23]在其研究中发现,在多种实体瘤患者中,FAP高表达与总生存期和无病生存期成负相关,并且认为FAP高表达会增加患者淋巴结转移、远处转移及发展成晚期肿瘤的风险;但在对肺癌患者的分析研究中发现,FAP高表达仅与患者总生存期下降相关,这与部分研究者的结论存在差异。

陈颖等^[24]使用ELISA(enzyme linked immunosorbent assay)法检测了74例肺癌患者血浆中可溶性成纤维细胞活化蛋白(soluble fibroblast activation protein, sFAP)的表达情况,结果显示sFAP在肺癌患者外周血中表达明显高于健康人群的表达($P<0.01$),在肺癌患者中有淋巴结转移者sFAP表达更高,提示sFAP高表达与肺癌淋巴结转移相关($P<0.05$),但研究显示,sFAP表达与患者的病理分型及肿瘤分期无关;在对上述患者进行全身化疗后,肿瘤消退患者sFAP表达低于化疗前,表明sFAP的表达可用于评价肺癌的治疗疗效。

Chen X等^[25]通过免疫组织化学染色方法测定73例肺癌患者FAP表达情况,发现几乎所有(97.3%)肺癌患者FAP均为阳性表达,病理类型为腺癌和鳞癌的患者FAP表达显著高于小细胞肺癌和大细胞神经内分泌癌,提示根据FAP表达情况可能确定肺癌的组织病理类型,并且意味着这将为以FAP为靶点的靶向治疗提供

一定的指导意义。

综上,可以认为FAP不仅在肺癌生长增殖过程中起到重要作用,还可能作为判断肿瘤转移、复发、预后及疗效预测的重要标志物,为将来FAP可能成为肿瘤治疗新靶点提供重要依据。但由于目前关于FAP与肺癌的研究仍较少,FAP高表达与肺癌患者不良预后的关系仍存在争议,还需更多研究进行进一步探索。

3 FAPI PET/CT显像与肺癌诊断

3.1 FAPI PET/CT

近年来,一种基于(4-喹啉基)甘氨酸-2-氰基吡咯烷(glycyl-2-cyanopyrrolidine)的有机小分子被称为FAP抑制剂(FAP inhibitor, FAPI),对FAP具有良好的亲和力,可被⁶⁸Ga、⁹⁰Y、⁹⁹mTc、⁶⁴Cu、²²⁵Ac等不同的放射性核素标记,并被应用于各种类型癌症的诊断成像和放射性核素治疗中^[26-28]。FAPI具有良好的药代动力学及生物学分布,灵敏度高,在多种常见的实体恶性肿瘤中具有非常清晰的肿瘤轮廓和很高的肿瘤背景比^[29-31]。

目前针对FAP的分子成像探针常用⁶⁸Ga、¹⁸F及⁹⁹Tc标记,其中⁶⁸Ga-FAPI-2/4/46、¹⁸F-FAPI-74等被认为是很有前途的PET示踪剂,¹⁸F标记的FAPI PET/CT可获得空间分辨率更高、图像质量更高的图像^[32]。Giesel等^[33]分别对10例肺癌患者进行⁶⁸Ga-FAPI和¹⁸F-FAPI PET/CT扫描,其中¹⁸F-FAPI-74的有效剂量为 1.4 ± 0.2 mSv / 100MBq,⁶⁸Ga-FAPI-74的有效剂量为1.6 mSv / 100MBq,提示¹⁸F比⁶⁸Ga具有更低的辐射负担,但在肿瘤摄取上,两种显像剂没有明显差异。Linder等^[27]人在研究中首次报道了一种非PET示踪剂——⁹⁹mTc-FAPI-34,并对2例胰腺癌和卵巢癌患者进行SPECT显像,该研究中两例患者的SPECT扫描结果与⁶⁸Ga-FAPI-46的PET/CT显像结果相当。可以肯定的是,⁶⁸Ga、¹⁸F及⁹⁹Tc标记的FAPI各有特色、优势,均具有非常大的研究价值。

与¹⁸F-FDG PET/CT相比,以FAP为靶点的FAPI PET/CT检查具有与血糖无关(检查前无需禁食)、癌症谱更广、肿瘤背景比更高、辐射剂量小等优点,且FAPI PET/CT成像的图像开始采集时间比¹⁸F-FDG PET/CT成像更早^[34]。Chen X等^[25]发现FAP阳性表达的肺癌患者比例显著高于¹⁸F-FDG PET/CT阳性的患者,这提示FAPI PET/CT可能是比¹⁸F-FDG PET/CT诊断肺癌更为敏感的检查方法。

Kratochwil等^[26]回顾性分析了经病理学证实的28种不同肿瘤的⁶⁸Ga-FAPI PET/CT显像,结果显示:肉瘤、食管癌、乳腺癌、胆管癌和肺癌平均SUVmax(maximum standardized uptake value)最高,嗜铬细胞瘤、肾细胞癌、分化甲状腺癌、腺样囊性癌和胃癌平均SUVmax最低,肝细胞癌、结直肠癌、头颈癌、卵巢癌、胰腺癌和前列腺癌的平均SUVmax为中等,介于二者之间;其中,高摄取组具有很高的肿瘤背景比(tumor background ratio, TBR),约为6倍,中等摄取组TBR约大于3倍,低摄取组TBR值稍低。在与多种肿瘤的对比中,⁶⁸Ga-FAPI在肺癌中有很高的摄取,表明⁶⁸Ga-FAPI PET/CT显像在诊断肺癌的应用中具有很大优势。

Giesel等^[33]在研究中首次将¹⁸F-FAPI-74和⁶⁸Ga-FAPI-74应用于10例非小细胞肺癌患者,PET/CT图像显示上述两种显像剂在腺癌与鳞癌中摄取无明显差异,但与以¹⁸F标记的其他显像剂相比,FAPI在检测肺癌上表现出良好的诊断价值,并且FAPI的辐射剂量小于以¹⁸F标记的其他显像剂。

3.2 肺原发病灶

在肺癌原发病灶的检测上,FAPI PET/CT显像与¹⁸F-FDG PET/CT代谢显像在病灶摄取上并无明显差异。Wang S等^[35]发现Al¹⁸F-NOTA-FAPI在高表达FAP的U87MG异种肿瘤移植

瘤中高摄取,低表达或不表达FAP的A549异种移植肿瘤低摄取或不摄取,该探针在大多数正常器官中也几乎无摄取;在FAP摄取上,两种异种移植瘤的大多数正常器官没有发现显著差异;在肺癌、胰腺癌、结直肠癌、前列腺癌和淋巴瘤患者的PET/CT显像中, ^{18}F -NOTA-FAPI能比 ^{18}F -FDG检测出更多的肿瘤病灶,并能区分良恶性病灶,所有患者的原发肿瘤病灶在 ^{18}F -FAPI PET/CT显像中SUVmax均较高;原发肿瘤的SUVmax和SUVmean(average standardized uptake value)在 ^{18}F -FAPI和 ^{18}F -FDG PET/CT显像之间的差异并不显著。然而,当比较原发肿瘤和正常器官中的SUVmean时, ^{18}F -FAPI显像的TBR值明显高于 ^{18}F -FDG显像。Chen等^[36]在对12种不同癌症的 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04和 ^{18}F -FDG PET/CT显像研究中也得出了与Wang S^[35]同样的结论,两种显像剂在原发肿瘤病灶中的摄取差异无统计学意义,但由于 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT的TBR值高,使得原发肿瘤的检出率高于 ^{18}F -FDG PET/CT。以上研究表明,在肺癌原发病灶检测诊断方面,FAPI PET/CT显像稍优于 ^{18}F -FDG PET/CT代谢显像。

一项关于实体肿瘤肺转移的研究^[37]却有不同发现, ^{18}F -FDG PET/CT(72)较 ^{68}Ga -FAPI PET/CT(70)检测出更多的肺转移灶; ^{18}F -FDG PET/CT在肺转移病灶上的SUVmax和TBR高于 ^{68}Ga -FAPI PET/CT。该研究认为 ^{68}Ga -FAPI PET/CT在多种实体肿瘤肺转移病灶的检测上并不占优势,尤其针对来源于上皮性原发肿瘤的肺转移病灶。该研究结论与上述研究存在差异,分析这可能是由于肺转移瘤形成后期其肿瘤微环境中FAP表达下降所致,这也提示FAPI PET/CT可能在肺转移灶早期形成时具有更高的检测效能,即早期诊断可能优于 ^{18}F -FDG PET/CT,但目前相关研究较少,尚不能证实此言论。

3.3 淋巴结转移 肺癌患者常发生淋巴结转移,这也是决定患者临床分期的重要因素之一,因此明确是否发生淋巴结转移及淋巴结转移数量具有非常重要的临床意义。李友财等^[38]前瞻性对比分析了43例初诊肺癌患者 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT与 ^{18}F -FDG PET/CT显像结果,在淋巴结数量检测上,有46.4%的患者 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT比 ^{18}F -FDG PET/CT检测出更多的淋巴结病灶,39.3%的患者两种检查方法的检测上数量一致;此外,被检测到的淋巴结转移灶 ^{18}F -FAPI-42的SUVmax显著高于 ^{18}F -FDG。可以看出 ^{18}F -FAPI-42 PET/CT在检测肺癌的淋巴结转移病灶方面明显优于 ^{18}F -FDG PET/CT。Chen等^[36]也发现 ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04在检测淋巴结转移方面优于 ^{18}F -FDG。Wu等^[10]发现非小细胞肺癌的 ^{68}Ga -FAPI PET/CT显像检测淋巴结转移灶的敏感性和特异性分别为81.8%、97.6%, ^{18}F -FDG PET/CT显像的敏感性和特异性分别为72.7%、88.8%;此外在该研究中,与 ^{68}Ga -FAPI PET/CT相比, ^{18}F -FDG PET/CT出现了5例假阳性结果,这可能会对临床分期及临床治疗方案具有影响。总的来说,FAPI PET/CT显像在淋巴结转移病灶检测方面优于 ^{18}F -FDG PET/CT显像。

3.4 远处转移 远处转移在肺癌临床分期上同样重要。肺癌最常见的远处转移部位为脑、骨骼、肝、肾上腺等。在脑转移病灶检测方面,由于脑组织以葡萄糖为能量来源,且代谢旺盛,有多种研究显示 ^{18}F -FDG PET/CT在检测脑转移病灶上具有局限性,而FAPI PET/CT显像可以克服该缺点。Wang L^[39]等的研究显示,在检测脑转移灶数量上, ^{68}Ga -FAPI PET/CT(23个)比 ^{18}F -FDG PET/CT(10个)显示更多;当以头颅MRI作为参考时, ^{68}Ga -FAPI PET/CT可检测到72%的脑转移病灶,优于 ^{18}F -FDG PET/CT的31%;此外,转移灶的大小与 ^{68}Ga -FAPI的摄取呈正相关($r=0.4$, $P=0.047$)。虽然 ^{68}Ga -FAPI PET/CT和 ^{18}F -FDG PET/CT在病灶摄取上无明显差异,

但由于正常大脑中 ^{68}Ga -FAPI的摄取很少,这使得 ^{68}Ga -FAPI PET/CT显像上的TBR值高于 ^{18}F -FDG PET/CT显像。这与李友财^[38]的研究结论相似。Kratochwil等^[26]在研究中也发现 ^{68}Ga -FAPI PET/CT有可能以更高的灵敏度帮助检测脑转移病灶。Wang L^[39]还发现在骨转移病灶检测上, ^{68}Ga -FAPI PET/CT比 ^{18}F -FDG PET/CT显示的病变更多(109 vs 91),TBR值更高,病灶大小同样与 ^{68}Ga -FAPI的摄取呈正相关($r=0.6$, $P=0.01$)。Pang等^[40]的研究结果也显示 ^{68}Ga -FAPI PET/CT对骨转移灶的检测比 ^{18}F -FDG PET/CT更敏感。在胸膜转移灶上,Wang L^[39]发现 ^{68}Ga -FAPI PET/CT同样优于 ^{18}F -FDG PET/CT,与 ^{18}F -FDG PET/CT相比, ^{68}Ga -FAPI PET/CT可检测出更多的阳性病变(66 vs 35)。这与Chen^[36]的研究有相似的结论。在其他远处转移灶,如肾上腺、肝脏等疑似转移灶,Wang L^[39]等发现二者的检测能力相似。综上所述,FAPI PET/CT显像在肺癌远处转移灶的检测上明显优于 ^{18}F -FDG PET/CT代谢显像,这对提高患者的临床分期具有重要意义。

4 问题与展望

FAPI是近年出现的一种新型PET/CT显像剂,具有良好的应用前景。目前FAPI PET/CT显像在基于肺癌诊断的应用研究中表现出了较高的敏感性和特异性,有望作为诊断肺癌的常规影像学方法之一。虽然FAPI PET/CT显像在肺癌原发病灶的诊断上与 ^{18}F -FDG PET/CT显像相比并无显著差别,但在诊断肺癌淋巴结转移、脑转移、胸膜转移、骨转移等方面具有明显的优势,在TNM分期上优于 ^{18}F -FDG,这在一定程度上弥补了目前 ^{18}F -FDG PET/CT显像存在的不足。但目前关于肺癌FAPI显像的研究仍较少,且多系小样本、单中心研究,有待多中心、大样本的进一步研究;FAPI PET/CT显像与肺癌生物学特性如肿瘤微环境改变、局部侵袭、淋巴结和远处转移、预后评估等的关系仍需要更多更细致的探索;能否通过新型FAPI探针的进一步研究与探索实现肺癌诊疗一体化还需要付出更多的努力。目前肺癌特别是腺癌的早期诊断仍存在较大的困难,特异性也有待提高,FAPI的出现与应用有望提高早期肺癌诊断的准确率,但这也仍需要更多的研究来证实。

参考文献

- [1]王婧伊,杨卫东,汪静. 肿瘤新型显像剂 ^{68}Ga -FAPIs的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(6): 374-377.
- [2]J. H. Lee, D. Lee, M. T. Lu, et al. 深度学习优化肺癌CT筛查的适用人群: 推进2021 USPSTF肺癌筛查建议[J]. 国际医学放射学杂志, 2022, 45(6): 737.
- [3]Wei M, Qiao Y. Progress of lung cancer screening with low dose helical computed tomography[J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2020, 23(10): 875-882. Chinese.
- [4]王宪. 高分辨CT在肺腺癌诊断中的应用分析[J]. 世界复合医学, 2022, 8(3): 49-52.
- [5]江叶海, 蒲豆豆, 于楠. 基于磁共振成像的影像组学在肺癌中的研究进展[J]. 磁共振成像, 2023, 14(7): 166-170.
- [6]Yao L, Zuo M, Zhang N, et al. The Efficacy of ^{18}F -FDG PET/CT and superparamagnetic nanoferric oxide MRI in the diagnosis of lung cancer and the value of ^{18}F -FDG PET/CT in the prediction of lymph node metastasis[J]. Comput Math Methods Med, 2021, 2021: 2448782.
- [7]Zhang F, Wu X, Zhu J, et al. ^{18}F -FDG PET/CT and circulating tumor cells in treatment-naïve patients with non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, Sep, 48(10): 3250-3259.
- [8]Yoon HJ, Pak K. Impact of follow-up ^{18}F -FDG PET on the management in patients with lung cancer: a meta-analysis[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(12): 983-988.
- [9]Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al. Small cell lung cancer, version 2. 2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(12): 1441-1464.

- [10] Wu J, Deng H, Zhong H, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 924223.
- [11] Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in malignant and non-malignant diseases: a perfect symbiosis? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4946.
- [12] Altmann A, Haberkorn U, Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 160-167.
- [13] Šimková A, Bušek P, Šedo A, et al. Molecular recognition of fibroblast activation protein for diagnostic and therapeutic applications [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2020, 1868(7): 140409.
- [14] Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 783-803.
- [15] Shi Y, Kong Z, Liu P, et al. Oncogenesis, Microenvironment modulation and clinical potentiality of fap in glioblastoma: lessons learned from other solid tumors [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1142.
- [16] Chen Y, McAndrews KM, Kalluri R. Clinical and therapeutic relevance of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(12): 792-804.
- [17] Kuyumcu S, Sanli Y, Subramaniam RM. Fibroblast-activated protein inhibitor PET/CT: cancer diagnosis and management [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 758958.
- [18] Santos AM, Jung J, Aziz N, et al. Targeting fibroblast activation protein inhibits tumor stromagenesis and growth in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12): 3613-3625.
- [19] 李秋焯, 段佳佳, 林玥霄, 等. 成纤维细胞活化蛋白- α 促进肿瘤发生发展的相关分子机制及治疗现状的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(14): 2546-2549.
- [20] 陈小慧. 成纤维细胞活化蛋白在肺癌中的表达及其与肿瘤糖代谢和组织病理学的关系 [D]. 南方医科大学, 2022.
- [21] Zhao Y, Liu Y, Jia Y, et al. Fibroblast activation protein in the tumor microenvironment predicts outcomes of PD-1 blockade therapy in advanced non-small cell lung cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(7): 3469-3483.
- [22] Moreno-Ruiz P, Corvigno S, Te Grootenhuys NC, et al. Stromal FAP is an independent poor prognosis marker in non-small cell lung adenocarcinoma and associated with p53 mutation [J]. *Lung Cancer*, 2021, 155: 10-19.
- [23] 谢莉. 成纤维细胞活化蛋白对实体肿瘤患者预后影响的荟萃分析 [D]. 南昌大学, 2023.
- [24] 陈颖, 张柳琴, 潘雪, 等. 肺癌患者外周血中可溶性成纤维细胞活化蛋白的表达及其临床意义 [J]. *江苏医药*, 2017, 43(2): 84-87.
- [25] Chen X, Liu X, Wang L, et al. Expression of fibroblast activation protein in lung cancer and its correlation with tumor glucose metabolism and histopathology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2938-2948.
- [26] 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 Jun, 60(6): 801-805.
- [27] Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and development of $^{99\text{mTc}}$ -Labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ^{188}Re therapy [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507-1513.
- [28] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ^{64}Cu - and ^{225}Ac -labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563-569.
- [29] Pang Y, Zhao L, Luo Z, 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.
- [30] Shi X, Xing H, Yang X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ^{18}F -FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1593-1603.
- [31] 谈健伶, 兰晓莉, 张永学. 放射性核素标记的成纤维细胞活化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.
- [32] Huang R, Pu Y, Huang S, et al. FAPI-PET/CT in cancer imaging: a potential novel molecule of the century [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 854658.
- [33] Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT using either ^{18}F -AlF or Cold-Kit ^{68}Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumor delineation in lung cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 201-207.
- [34] Jiang X, Wang X, Shen T, et al. FAPI-04 PET/CT Using ^{18}F -AlF labeling strategy: automatic synthesis, quality control, and in vivo assessment in patient [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649148.
- [35] Wang S, Zhou X, Xu X, et al. Clinical translational evaluation of Al ^{18}F -NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumour imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4259-4271.
- [36] Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of ^{68}Ga [Ga-DOTA-FAPI-04 and ^{18}F] 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.
- [37] 杨梓怡, 顾丙新, 许晓平, 等. ^{18}F -FDG和 ^{68}Ga -FAPI PET/CT在不同恶性肿瘤肺转移诊断中的对比研究 [J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(9): 829-833.
- [38] 李友财, 张晓瑶, 张岩, 等. ^{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 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 709-716.
- [39] Wang L, Tang G, Hu K, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer [J]. *Radiology*, 2022, 303(1): 191-199.
- [40] Pang Y, Zhao L, Chen H. ^{68}Ga -FAPI outperforms ^{18}F -FDG PET/CT in identifying bone metastasis and peritoneal carcinomatosis in a patient with metastatic breast cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(11): 913-915.

(收稿日期: 2024-03-06)

(校对编辑: 姚丽娜)