



## · 专家述评 ·



杨 辉，主任医师，硕士研究生导师。河南省肿瘤核医学精准诊疗医学重点实验室主任。中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会主任委员，河南省医师协会核医学医师分会会长，中国临床肿瘤学会核医学专家委员会副主任委员，中国医师协会核医学医师分会常务委员，中国影像技术研究会核医学分会常务委员，中华医学会核医学分会治疗学组副组长，河南省核医学质控中心副主任，河南省医学会核医学分会副主任委员，《肿瘤影像学》常务编委，《中华核医学与分子影像杂志》特约审稿专家，《国际放射医学核医学杂志》编委会委员。

## FAPI在放射性核素诊疗一体化中的应用： 肿瘤诊疗新范式

丁 颖<sup>1, 2</sup>, 杨 辉<sup>1, 2</sup>

1. 郑州大学附属肿瘤医院（河南省肿瘤医院）核医学科，河南 郑州 450003；
2. 河南省肿瘤核医学精准诊疗医学重点实验室，河南 郑州 450003

**[摘要]** 成纤维细胞活化蛋白抑制剂（fibroblast activation protein inhibitor, FAPI）放射性核素显像在多种肿瘤的早诊与分期应用中显示出巨大优势。随着国内外新型FAPI放射性探针的不断涌现，FAPI核素显像的表现能力大幅优化，极大地推动了FAPI放射性靶向治疗（targeted radionuclide therapy, TRT）的发展。初步临床试验已证实多种FAPI-TRT药物兼具疾病控制能力及与免疫/化疗的协同作用，形成“诊断—治疗—再评估”的闭环式诊疗一体化路径。然而，其在炎症与纤维化病灶中的非特异性摄取、体内清除偏快以及正常器官辐射暴露等问题依然存在。本述评系统梳理FAPI在泛肿瘤诊疗领域的最新应用及研究进展，深入剖析当前困境与挑战，以期帮助释放FAPI诊疗潜力，加速泛肿瘤核素诊疗新范式形成。

**[关键词]** 成纤维细胞活化蛋白抑制剂；放射性核素；诊疗一体化；分子影像；肿瘤

中图分类号：R445.5 文献标志码：A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.05.002

**FAPI in radionuclide theranostics: toward a new emerging paradigm for tumor management** DING Ying<sup>1,2</sup>, YANG Hui<sup>1,2</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China; 2. Key Laboratory of Precision Diagnosis and Treatment in Oncology Nuclear Medicine for Henan Provincial, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

Correspondence to: YANG Hui E-mail: 13938276142@163.com

**[Abstract]** Radionuclide imaging targeting fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) has shown notable advantages in the early diagnosis and staging of various tumors. The continuous development of novel FAPI-based radiotracers has significantly

**基金项目：**河南省自然科学基金青年项目（242300420568）。

**利益冲突：**作者声明无利益冲突。

**伦理批件：**不需要。

**知情同意：**不需要。

**引用本文：**丁 颖, 杨 辉. FAPI在放射性核素诊疗一体化中的应用：肿瘤诊疗新范式 [J]. 肿瘤影像学, 2025, 34(5): 444-453.

**Funding:** The Youth Project of Henan Provincial Natural Science Foundation (242300420568).

**Conflicts of interest:** authors declare no conflicts of interest.

**Ethical approval:** not required.

**Informed consent:** not required.

**Cite this article:** DING Y, YANG H. FAPI in radionuclide theranostics: toward a new emerging paradigm for tumor management [J]. Oncoradiology, 2025, 34(5): 444-453.

enhanced imaging performance and propelled the advancement of FAPI-targeted radionuclide therapy (TRT). Preliminary clinical trials have confirmed the efficacy of various FAPI-TRT agents, demonstrating not only effective disease control but also synergistic benefits when combined with immunotherapy and chemotherapy. These advantages have contributed to the establishment of a closed-loop “diagnosis–treatment–reassessment” theranostic pathway. However, several challenges remain, including non-specific uptake in inflammatory and fibrotic lesions, rapid systemic clearance, and unintended radiation exposure to normal tissues. This review systematically summarized the latest applications and research progress of FAPI in pan-cancer theranostics, provided an in-depth discussion of existing challenges, and seeks to facilitate the full potential of FAPI, thereby expediting the establishment of a new paradigm for integrated radionuclide-based theranostics.

[ Key Words ] Fibroblast activation protein inhibitor; Radionuclide; Theranostics; Molecular imaging; Tumor

近年来，成纤维细胞活化蛋白抑制剂（fibroblast activation protein inhibitor, FAPI）放射性核素显像的临床应用日益广泛，并在部分肿瘤的影像学评估中表现优于 $^{18}\text{F}$ -FDG。成纤维细胞活化蛋白（fibroblast activation protein, FAP）高表达于90%以上的上皮源性肿瘤的癌症相关成纤维细胞（cancer-associated fibroblast, CAF）膜，而在健康组织中低表达或难以检出。这种显著的分布差异使FAP成为极具潜力的诊断与治疗靶点。2018年，德国海德堡大学团队<sup>[1]</sup>首次开发了FAPI系列分子探针。以 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04和 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46为代表的FAPI系列探针无需特殊患者准备、显像迅速、体内清除速度快、组织本底低，在脑、胸、腹等多种 $^{18}\text{F}$ -FDG高摄取的肿瘤中展现出独特价值。 $^{18}\text{F}$ -FAPI、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI等新型探针的推出进一步提升FAPI显像的可及性。凭借其对肿瘤微环境（tumor microenvironment, TME）中CAF的靶向能力及高靶本底比值（target-to-background ratio, TBR），FAPI还可以连接多种治疗放射性核素，用于靶向放射性核素治疗（targeted radionuclide therapy, TRT）。近年来，中国在FAPI探针的研发与临床应用方面取得显著进展<sup>[2]</sup>，极大地推动了其临床转化。本述评系统梳理FAPI在泛肿瘤诊疗一体化中的最新应用及研究进展，深入分析当前面临的难点与挑战，以期助力FAPI核素诊疗一体化研究，为推动泛肿瘤诊疗新范式的建立提供参考。

## 1 FAPI药物的分子生物学基础

### 1.1 FAP表达与功能

FAP主要表达于大多数上皮源性肿瘤间质

的CAF膜，某些间叶源性肿瘤细胞（如肉瘤、间皮瘤）和部分上皮源性肿瘤（如食管癌）中也有表达。CAF是TME的重要组成部分，通过免疫抑制和相关介质的分泌，促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和血管生成。CAF代表肿瘤成纤维细胞的“激活状态”，可分泌多种促炎因子，如转化生长因子 $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）等，并与肿瘤相关巨噬细胞（tumor-associated macrophage, TAM）、调节性T细胞（regulatory T cell, Treg）及髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell, MDSC）等关键免疫调节细胞相互作用，进而干扰抗肿瘤免疫反应，促进肿瘤进展。此外，CAF还能通过形成物理屏障，阻碍免疫细胞和药物进入肿瘤组织，使癌细胞逃避免疫监视和药物作用。FAP作为CAF的特异性标志物，被认为是极具潜力的肿瘤诊断与治疗靶点。

### 1.2 FAPI放射性药物的研发历程

FAPI系列放射性示踪剂最早报道于2018年<sup>[1]</sup>。早期研发的 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04具有体内清除快，组织本底低等优点，在注射后3 h仍能保持较高的肿瘤靶本比。随后开发的 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46进一步优化了药代动力学特性：非靶器官摄取进一步减低，肿瘤摄取能力进一步增强。这两种示踪剂（FAPI-04与-46）是目前应用最广泛的FAPI核素示踪剂。然而，由于其快速代谢特性，FAPI-04与-46仅适合与短半衰期核素偶联进行诊断成像，难以满足放射性配体治疗需求。为此，研究者们对FAPI结构进行了持续改良<sup>[3]</sup>，以期在保

留原有高TBR、低生理性摄取优点的同时实现更长的滞留时间。

中国宋少莉课题组<sup>[4]</sup>成功合成了<sup>68</sup>Ga-FAPI-FUSCC- II 探针, 并证实其在多种肿瘤中具有良好显像效果, 该药物较<sup>68</sup>Ga-FAPI-04具有更高的肿瘤摄取率和TBR。陈皓璠课题组<sup>[5-6]</sup>基于多聚体策略开发二聚体FAPI探针<sup>68</sup>Ga-DOTA-2P(FAPI)<sub>2</sub>及四聚体FAPI探针<sup>68</sup>Ga-DOTA-4P(FAPI)<sub>4</sub>, 与FAPI-46相比, 两者不仅肿瘤摄取增加, 且滞留时间更长。该团队还通过伊文思蓝(EB)修饰显著延长药物(<sup>177</sup>Lu-LNC1004)的血液滞留时间, 从而增加肿瘤摄取<sup>[7]</sup>。相关临床试验还显示, <sup>177</sup>Lu-LNC1004 TRT能在近一半患者中实现疾病控制。其他白蛋白结合策略也被应用于FAPI结构的修饰以获得类似效果<sup>[2]</sup>。中国杨志、刘志博课题组则使用共价靶向放射性配体(covalent targeted radioligand, CTR)技术对FAPI构型进行创新, 研发的<sup>68</sup>Ga-CTR-FAPI<sup>[8]</sup>表现出较高的病灶检出率及肿瘤摄取<sup>[9]</sup>。Baum等<sup>[10]</sup>开发的<sup>177</sup>Lu-FAP-2286在临床应用中表现出肿瘤摄取能力较强和滞留时间延长。近期, 中国学者康飞及其团队<sup>[11]</sup>设计并研发了可适配多种放射性核素的FT-FAPI, 其清除半衰期根据使用放射性核素的不同而变化。

此外, 也有研究<sup>[12]</sup>开发<sup>99m</sup>Tc/<sup>188</sup>Re-FAPI、<sup>90</sup>Y-FAPI等使用不同放射性核素的药物, 以探索不同药物的生物半衰期及临床表现。部分研究为提高FAPI特异性开发双功能FAPI药物, 如<sup>68</sup>Ga-FAPI-RGD<sup>[13]</sup>, <sup>68</sup>Ga-FAPI-PSMA<sup>[14]</sup>等。还有研究<sup>[15]</sup>将FAPI与荧光素结合, 拓展其在术中荧光成像中的应用: NOTA-FAPI-MB在肿瘤部位保留时间长达24 h, 阳性率显著高于吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)(100.0% vs 33.3%)。但该研究局限于临床前研究, 有待进一步探索与验证。

## 2 FAPI分子影像及诊疗一体化应用

### 2.1 FAPI与传统显像剂(<sup>18</sup>F-FDG等)在肿瘤显像中的应用比较

#### 2.1.1 肝肿瘤

原发性肝肿瘤包括两种主要的组织学类

型, 即肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和胆管癌。<sup>18</sup>F-FDG正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)检测HCC的平均阳性率约为50%<sup>[16]</sup>。相比之下, FAPI PET在诊断HCC方面表现出更高的特异度(90%~100%)<sup>[17]</sup>、灵敏度、最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)及TBR<sup>[18]</sup>, 尤其对于直径不超过2 cm的小病灶及中-高分化HCC更具优势。FAPI PET在检测肝内病灶(92.2% vs 41.1%,  $P < 0.000 1$ )与转移淋巴结(97.9% vs 89.1%,  $P = 0.01$ )方面显著优于<sup>18</sup>F-FDG PET<sup>[18]</sup>。值得注意的是, 炎症、肝纤维化和某些良性肿瘤可能导致FAPI假阳性结果, 而双示踪剂方案(<sup>68</sup>Ga-FAPI-04/<sup>11</sup>C-acetate)可显著提高对HCC病灶的检测效能<sup>[16]</sup>。

在胆管癌的诊断中, FAPI PET对原发灶、淋巴结转移及胸膜、大网膜等远处转移的检测能力均优于<sup>18</sup>F-FDG PET<sup>[19-20]</sup>。然而, 胆管癌前期常伴随炎症等慢性纤维化病变, 临床诊断时仍需注意鉴别<sup>[21]</sup>。PET/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的引入有利于弥补FAPI PET/计算机断层成像(computed tomography, CT)对检测阻塞性疾病或微小转移时的不足<sup>[22-23]</sup>。

#### 2.1.2 胰腺肿瘤

胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是胰腺癌最主要的病理学类型, 约占全部病例的90%。<sup>18</sup>F-FDG PET在诊断PDAC时具有较高灵敏度(73%~94%), 但通常对PDAC相关的间质反应呈低代谢特征。胰腺肿瘤细胞位于致密的基质环境中, 该基质成分几乎占肿瘤总质量的90%<sup>[24]</sup>。作为一种新型诊断手段, FAPI主要靶向胰腺肿瘤间质, 表现出更低的腹部本底和更高的原发肿瘤的TBR, 具有更优的灵敏度<sup>[25-26]</sup>。在淋巴结转移、肝转移和其他远处转移的检测中, FAPI敏感性更高<sup>[27]</sup>。在区分肝转移瘤、PDAC和胃肠道肿瘤方面, FAPI的诊断效能优于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[26, 28]</sup>, 但未超越增强CT<sup>[25]</sup>。

### 2.1.3 食管癌、胃癌及肠道肿瘤

#### 2.1.3.1 食管癌

相较于 $^{18}\text{F}$ -FDG, FAPI在诊断食管癌原发肿瘤、淋巴结转移及肝脏等远处转移方面更有优势。当应用FAPI与 $^{18}\text{F}$ -FDG联合诊断时, 病灶检出率提升至100%<sup>[29]</sup>。但需注意, 某些感染、炎症或反流性食管炎会引发食管黏膜异常纤维化, 这可造成FAPI PET显像假阳性<sup>[30]</sup>。

#### 2.1.3.2 胃癌

与 $^{18}\text{F}$ -FDG相比, 胃肠道未见明显的FAPI ( $^{68}\text{Ga}$ -FAPI) 摄取,  $\text{SUV}_{\text{max}}$ 为2.05 vs 1.40,  $P < 0.001$ <sup>[31]</sup>。良好的对比度利于胃癌原发灶及转移灶的检出。

#### 2.1.3.3 结直肠癌 (colorectal cancer, CRC)

FAP在CRC肿瘤细胞和基质中均呈高表达, 其表达水平的上调与CRC患者预后不良、高级别和侵袭性表型密切相关<sup>[32]</sup>。现阶段研究<sup>[33]</sup>表明, FAPI显像对CRC检出率较高, 在原发灶和转移灶中表现出高摄取和高TBR, 尤其对肝转移检测方面表现出较 $^{18}\text{F}$ -FDG更高的灵敏度, 利于新辅助放疗后残留病灶的识别。

#### 2.1.4 肉瘤

$^{18}\text{F}$ -FDG PET广泛应用于肉瘤的初诊评估、耐药诊断及疗效监测。但约20%的胃肠间质瘤 (一种高度异质性的肉瘤) 治疗前呈 $^{18}\text{F}$ -FDG阴性摄取。鉴于肉瘤细胞及间质均高表达FAP, 与 $^{18}\text{F}$ -FDG相比, FAPI在检测肉瘤肝转移、腹膜转移甚至疾病复发等方面表现更佳<sup>[34]</sup>。同时, 该研究强调病灶的FAPI摄取仅与FAP表达水平有关, 而与肿瘤大小、影像学强化程度、基因突变类型或靶向治疗病史无显著相关性<sup>[34]</sup>。

#### 2.1.5 甲状腺癌

$^{18}\text{F}$ -FDG诊断分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 的灵敏度为68.8%~82.0%。对仍有摄碘能力且未发生低分化的DTC病灶,  $^{18}\text{F}$ -FDG通常表现为低代谢。有针对转移性DTC患者的FAPI和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT对比研究<sup>[35-36]</sup>显示, FAPI的灵敏度和特异度并未显著优于 $^{18}\text{F}$ -FDG。然而, 也有其他研究<sup>[37-39]</sup>结果支持FAPI的诊断性能优于 $^{18}\text{F}$ -FDG。此外, FAPI

的病灶检出率可能与DTC患者的肿瘤负荷存在相关性<sup>[40]</sup>, 但与其Tg水平间的关系尚不明确, 建议与增强CT进一步对比<sup>[41]</sup>。值得注意的是, 在合并桥本甲状腺炎等甲状腺纤维化程度较高的患者中, FAPI显像诊断的准确度将受到影响<sup>[42]</sup>。

甲状腺髓样癌 (medullary thyroid cancer, MTC) 是一种起源于甲状腺滤泡旁细胞的神经内分泌肿瘤。 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FDOPA及多种放射性标记的生长抑素类似物 (somatostatin analogs, SSA), 如DOTA-TATE、DOTA-TOC、DOTA-NOC等, 被推荐在传统影像的基础上用于评估原发、复发及转移性MTC。然而, 这些示踪剂的灵敏度均存在一定局限性, 检出率为59%~71%。研究<sup>[9, 43]</sup>表明,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI在MTC诊断中具有更高的灵敏度及TBR, 并在检测肺、肝、骨和胸膜等远处转移方面优于 $^{18}\text{F}$ -FDG和 $^{68}\text{Ga}$ -SSA。

#### 2.1.6 乳腺癌及妇科肿瘤

乳腺癌是高度异质性的肿瘤。目前,  $^{18}\text{F}$ -FDG主要用于局部进展或转移性乳腺癌的评估, 在检测小病灶、微转移灶和某些特定生物学亚型 (如小叶癌或低级别肿瘤) 时灵敏度有限<sup>[44]</sup>。相比之下, FAPI对小病灶、区域淋巴结转移及肝脏微转移灶显示出更高的诊断效能<sup>[45-46]</sup>, 并能更准确地反映治疗后反应<sup>[45]</sup>。值得注意的是, 对于人表皮生长因子受体2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2)<sup>[45]</sup>阳性或乳腺癌易感基因1/2 (breast cancer susceptibility gene, BRCA 1/2)<sup>[47]</sup>突变的患者, 病灶的FAPI摄取通常更高。然而, FAPI也可因瘢痕、正常乳腺生理性摄取、炎症或术后修复等非肿瘤因素导致乳腺区域的假阳性摄取<sup>[48]</sup>。

卵巢癌、宫颈癌与子宫内膜癌是中老年女性常见的妇科肿瘤类型。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT在检测妇科肿瘤的小体积原发灶及转移灶等方面优于常规影像, 但对腹膜转移、淋巴结转移的诊断效能欠佳。研究<sup>[20]</sup>表明, 卵巢的FAPI摄取在绝经前、后无显著差异, 且不受月经周期影响, 这使FAPI成为妇科肿瘤早诊的可靠选择。现有研究<sup>[47, 49]</sup>显示, FAPI显像在鉴别卵巢良恶性病变、早期卵巢肿瘤检测, 尤其在诊断腹膜转移中具有优势。

宫颈癌肿瘤细胞常规表达FAP<sup>[50]</sup>, FAPI显像在宫颈原发肿瘤及转移灶中TBR较高, 灵敏度与特异度均由优于<sup>18</sup>F-FDG<sup>[47, 51]</sup>。但在子宫内膜癌诊断和分期方面, FAPI的应用价值尚存争议。

### 2.1.7 脑肿瘤

<sup>18</sup>F-FDG PET/CT目前不作为脑肿瘤的常规影像学检查手段。多项研究<sup>[52-53]</sup>显示, FAPI显像在检测上皮源性脑转移瘤方面具有优势。而相较于脑转移瘤, FAPI对脑原发肿瘤的探测效率更高。然而在与<sup>18</sup>F-FET的对比研究中, FAPI检测脑肿瘤的整体灵敏度仍低于<sup>18</sup>F-FET<sup>[54]</sup>。

FAP在胶质母细胞瘤中表达上调<sup>[55]</sup>, 提示其可作为该肿瘤的潜在治疗靶点及药物递送靶点。有研究<sup>[52, 54]</sup>显示, 中-高级别脑胶质瘤通常呈现较高的FAPI摄取, 而低级别脑胶质瘤中却较少观察到FAPI阳性病灶。在进一步探索FAP表达模式与复发性神经胶质瘤患者不良预后的关联时, 并未发现显著相关性<sup>[56]</sup>。此外, 需要注意在非脑肿瘤患者的脑组织中, 炎症区域、血管周围、小血管上皮及神经胶质细胞区基质细胞亦存在轻-中度FAP表达与FAPI摄取, 需注意与肿瘤鉴别<sup>[54]</sup>。

### 2.1.8 头颈部肿瘤

<sup>18</sup>F-FDG PET是头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)诊断、分期的金标准, 在术前分期评估中优于单独的CT或MRI。多项FAPI与<sup>18</sup>F-FDG的头对头临床试验<sup>[57-59]</sup>证实, FAPI在诊断HNSCC原发灶、淋巴结转移及远处转移时具有较高灵敏度, 且两者在检测HNSCC复发病灶时具有极高的一致性(96.4%)<sup>[57]</sup>。尽管FAPI的假阳性率低于<sup>18</sup>F-FDG, 但在诊断淋巴结转移时, FAPI假阴性率偏高, 主要发生于体积较小的转移淋巴结<sup>[57]</sup>。

扁桃体是<sup>18</sup>F-FDG显像中最常见的假阳性部位(发生率39.3%, 其他部位平均为28.3%)<sup>[60]</sup>。炎症扁桃体的<sup>18</sup>F-FDG摄取甚至高于肿瘤原发灶<sup>[60]</sup>。一项FAPI与<sup>18</sup>F-FDG的头对头研究<sup>[60]</sup>显示, FAPI检测扁桃体癌原发灶的灵敏度为90.91%(检出22个病灶), 显著高于<sup>18</sup>F-FDG(灵敏度40.91%, 检出9个病灶)。但

FAPI对转移淋巴结的检测灵敏度弱于<sup>18</sup>F-FDG, 尤其是小于7 mm的淋巴结转移<sup>[61]</sup>, 尽管其在特异度和准确度上更有优势<sup>[60, 62]</sup>。

### 2.2 FAPI显像的局限性与挑战

除肿瘤基质外, 在炎症性疾病(如心肌纤维化、肝硬化、特发性肺纤维化)及骨关节炎、关节退行性病变等纤维化疾病中, 成纤维细胞同样高表达FAP, 导致FAPI中度摄取(平均SUV<sub>max</sub>约为7)。另外, 约1/3的受检者可在股四头肌、背阔肌、肱三头肌和竖脊肌等大肌肉群中观察到局部肌肉摄取(平均SUV<sub>max</sub>为2~6)。瘢痕和伤口愈合区域也常见FAPI浓聚(平均SUV<sub>max</sub>约为5)<sup>[48, 50]</sup>。此类非肿瘤摄取在注射后10~60 min间稍下降, 但幅度有限。值得注意的是, 在绝大多数绝经前女性的子宫内膜中均可观察到FAPI的显著摄取, 且SUV参数与年龄负相关<sup>[20, 48]</sup>, 这为FAPI在子宫肿瘤中的应用带来挑战。因此在日益普遍的临床实践中, 准确认识FAPI的非肿瘤摄取对于避免误诊至关重要。

多项研究探索了FAPI摄取的临床意义, 但结论尚不统一。有研究<sup>[19-20, 63]</sup>指出, FAPI摄取程度与病理学分级、血清肿瘤标志物等恶性指标关联。另有研究<sup>[64]</sup>提示, FAPI PET相关参数及变化可用于评估肿瘤治疗反应。然而, 也有研究<sup>[34]</sup>显示, FAPI摄取仅与FAP表达水平相关, 与肿瘤大小等其他因素无关。这些不一致的结论有待更大规模研究进一步验证。

此外, 多项研究<sup>[22-23, 41, 54, 57, 61]</sup>显示, FAPI显像在检测直径较小或CT未观察到明显形态改变的病灶时灵敏度有限。该局限性可能与微小肿瘤的微环境纤维化不充分、放射性核素的选择及显像设备固有分辨力的限制有关(现有结论多基于<sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT研究), 结合PET/MRI或联合其他影像学手段有望在一定程度上弥补上述不足。

## 3 FAPI靶向核素治疗药物开发与研究现状

### 3.1 FAPI TRT 药物开发

FAPI系列放射性探针的持续创新与优化, 不仅推动了分子影像技术的进步, 也为实现精准TRT奠定基础。基于FAPI显像在部分优势肿瘤中

高摄取及高TBR,  $^{177}\text{Lu}$ 标记的数种FAPI药物被尝试用于晚期恶性肿瘤患者的姑息治疗。 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04与 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46作为最先被开发的FAPI示踪剂, 最早被用作TRT。

### 3.1.1 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46

$^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46是最早用于TRT的药物之一, 被尝试用于治疗多种晚期肿瘤, 包括甲状腺癌、鼻咽癌、乳腺癌、肺癌等<sup>[65]</sup>。根据相关临床试验结果, 多数患者在1~4个周期治疗后疾病控制效果欠佳, 仅部分达到疾病稳定(stable disease, SD)。但值得关注的是, 多数患者 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46治疗后出现疼痛减轻或体能状态改善。在一项个案报道<sup>[66]</sup>中, 1例晚期胰腺癌患者使用 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46治疗, 并在首次药物输注后进行了连续6 d的单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)/CT扫描, 图像显示体内药物快速清除。虽然该患者反应输注后疼痛减轻, 但2周后疼痛加重且肿瘤标志物升高。体内清除过快可能是影响 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-46治疗效果的关键因素。

### 3.1.2 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-2286

$^{177}\text{Lu}$ -FAP I-2286是当前研究数据最丰富的FAPI-TRT药物。FAP-2286通过空间构象的改变增强药物的滞留时间与浓度, 并保持良好的生物安全性。1例晚期转移性肉瘤患者在经历4个周期 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-2286治疗后(6.66~7.40 GBq/次), 原发灶体积减小52.37%, 疼痛明显缓解<sup>[67]</sup>。部分研究<sup>[65]</sup>显示, 即便进行1个周期治疗, 也有患者达到部分缓解(partial remission, PR)或SD。在疾病进展(disease progression, PD)的患者中也观察到疼痛减轻与体能状况改善。令人惊喜的是, 1例晚期乳腺癌患者在1个月内序贯接受了化疗、内分泌治疗、免疫治疗与4个周期的FAPI TRT, 治疗后随访显示达到完全缓解(complete remission, CR)<sup>[68]</sup>, 提示FAPI TRT联合其他治疗的应用前景。在所有相关研究中, 未报道严重不良事件。药物相关毒性主要集中于血液系统, 肾损伤发生率较低。

### 3.1.3 $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPI ( $^{177}\text{Lu}$ -LNC1004)

白蛋白结合(albumin-binding motif,

ABM)策略通过增强的渗透性和滞留效应(enhanced permeability and retention, EPR)促进药物在肿瘤部位被动靶向与富集。陈小元、陈皓鋈团队<sup>[7]</sup>采用 $^{177}\text{Lu}$ -LNC1004针对转移性放射性碘难治性分化型甲状腺癌(mRR-DTC)患者进行了一项开放标签、非随机、首次人体的剂量递增试验。结果显示 $^{177}\text{Lu}$ -LNC1004整体耐受性良好, 虽出现4级血液毒性, 但未发生危及生命的不良事件。该药物在病灶中摄取水平较高, 肿瘤滞留时间显著延长, 平均肿瘤吸收剂量高达8.50~12.36 Gy/GBq。该研究客观缓解率为25%, 另有45%的患者SD。

### 3.1.4 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA.SA.FAPi与 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPi)<sub>2</sub>

多价配体策略广泛用于增强药物生物分子识别。一项研究<sup>[41]</sup>使用 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA-(SA.FAPi)<sub>2</sub>治疗晚期mRR-DTC, 结果显示总缓解率达到92%; 且未观察到3、4级血液学、肾脏或肝脏毒性。在 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPi)<sub>2</sub>基础上进一步合成的 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.Glu.(FAPi)<sub>2</sub>表现出更快的细胞内化速率、更高的亲和力、更长的肿瘤滞留时间及记忆更快的非靶器官清除<sup>[41]</sup>。1例MTC患者序贯接受了 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPi)<sub>2</sub>和 $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.Glu.(FAPi)<sub>2</sub>治疗<sup>[69]</sup>。与前者相比,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.Glu.(FAPi)<sub>2</sub>在肝脏和肠道中的分布更低, 这可能与代谢方式改变和更快的清除有关。

### 3.1.5 其他核素标记的FAPI治疗药物

多项研究<sup>[65]</sup>尝试使用 $^{90}\text{Y}$ -FAPI-46治疗胃肠道恶性肿瘤、肉瘤、前列腺癌、乳腺癌及结直肠癌等晚期肿瘤, 结果显示多数患者在治疗后仍出现PD。有研究<sup>[70]</sup>报道, 患者仅使用3~3.8 GBq药物即出现3~4级血小板减少或肝毒性。但也有研究<sup>[71]</sup>报道在7.3 GBq的中位活性治疗剂量下未观察到与治疗相关的不良事件。这种毒性差异可能与患者基础状况相关。

1例转移性肉瘤患者尝试了双核素FAPI TRT疗法, 包括2个周期的 $^{153}\text{Sm}$ -FAPI-46及1个周期的 $^{90}\text{Y}$ -FAPI-46。尽管未能实现客观缓解, 但该方案使患者SD维持长达8个月<sup>[72]</sup>。另有研

究<sup>[73]</sup>使用<sup>213</sup>Bi-FAPI-46治疗6例不同瘤种的晚期患者, 结果具有较大异质性, 提示其临床应用价值仍需进一步评估。此外, <sup>225</sup>Ac、<sup>211</sup>At、<sup>223</sup>Ra和<sup>212</sup>Pb等 $\alpha$ 核素的FAPI TRT药物在临床探索中均未表现出足够的肿瘤杀伤效果<sup>[74]</sup>, 这可能与FAP主要表达于CAF表面, 而 $\alpha$ 核素射程较短(50~100  $\mu$ m), 难以有效地杀伤肿瘤细胞有关。

值得注意的是, 尽管所有入组患者的病灶均在基线评估时显示出肿瘤组织中-高强度的FAPI摄取, 但治疗反应却差异显著, 提示FAPI显像的相关参数与FAPI TRT治疗效果的相关性尚不明确。目前普遍认为FAPI的在体清除速度过快是限制疗效的关键因素之一。为改善疗效, 已有研究<sup>[75]</sup>尝试探索包括延长循环半衰期、提高FAP亲和力等策略优化。但循环时间的延长也可能增加正常组织中的非特异性摄取, 进而导致潜在毒性增加。治疗效果和不良反应的平衡需要药代动力学和药效动力学进一步优化。个体化剂量测定、分次给药策略、联合治疗模式以及使用更短半衰期的治疗核素可能有助于实现这一目标。

### 3.2 FAPI TRT联合治疗

现阶段, 单一FAPI TRT治疗常无法实现理想的肿瘤缓解, 治疗后复发风险高, 这可能与致密的肿瘤周围基质阻碍电离辐射有效传递、病灶吸收剂量不足有关。此外, FAPI主要靶向CAF而对周围肿瘤细胞杀伤有限, 可能导致疾病复发。有观点主张将FAPI TRT作为辅助治疗手段, 通过激活抗肿瘤免疫或改变TME以增强其他疗法的抗肿瘤效果。有两项联合治疗研究支持这一观点: 1例患者在联合治疗后达到CR<sup>[68]</sup>, 另1例达到PR<sup>[76]</sup>。此外,  $\alpha$ 核素与 $\beta$ 核素结合的多核素FAPI TRT方案也显示出潜在应用前景<sup>[74]</sup>, 值得进一步探索。

## 4 总结与展望

FAP在肿瘤与正常组织中的表达差异为基于FAPI的高特异性诊断和核素靶向治疗奠定了分子基础。作为一种新兴的分子影像学技术, FAPI显像在多种实体瘤(包括肝癌、胆道肿瘤、胰腺癌、消化道肿瘤、乳腺癌等)的诊断中显示出优于传统<sup>18</sup>F-FDG PET的灵敏度和特异度。在对小

病灶识别、高本底病灶、消除炎症干扰等方面表现更加突出。在FAPI药物创新以及临床转化方面, 中国团队持续发力, 不断拓展FAPI系列药物种类。同时, 基于FAPI-TRT的广泛探索也为泛肿瘤精准治疗贡献了重要的中国经验。

然而, FAPI系列药物的临床应用仍存在诸多挑战。在显像方面, FAPI对肿瘤与炎症、纤维化等非肿瘤疾病的摄取机制与鉴别诊断仍需深入探索。在疗效评估时, 对残留病灶、纤维化修复及炎症反应的鉴别仍是FAPI显像面临的难题。此外, 单一的FAPI TRT疗效有限, 其与化疗、免疫等联合治疗方案的优化及应用仍需进一步研究。

综上所述, FAPI在放射性核素诊断与治疗的一体化应用为肿瘤精准诊疗提供了新思路和新标准。尽管现有技术尚无法完全替代传统方法, 但其持续优化为泛肿瘤诊疗注入新动力。有必要通过跨学科协作、多中心合作及大样本研究进一步推动FAPI在肿瘤领域的深入应用, 释放FAPI诊疗潜力、加速泛肿瘤核素诊疗新范式的形成。

#### 第一作者:

丁 颖 (ORCID: 0000-0003-2238-9873), 博士, 主治医师。

#### 通信作者:

杨 辉 (ORCID: 0009-0004-9864-7589), 学士, 主任医师, E-mail: 13938276142@163.com。

#### 作者贡献声明:

丁颖: 文献调研、资料收集、论文撰写; 杨辉: 框架构建、思路梳理、论文审阅。

## [参 考 文 献]

- [1] LOKTEV A, LINDNER T, MIER W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(9): 1423-1429.
- [2] ZHAO L, KANG F, PANG Y Z, et al. Fibroblast activation protein inhibitor tracers and their preclinical, translational, and clinical status in China [J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(Suppl 1): 4S-11S.
- [3] 程 华, 白立言, 宋少莉, 等. FAPI PET探针的开发及研究进展 [J]. *肿瘤影像学*, 2024, 33(5): 485-492.  
CHENG H, BAI L Y, SONG S L, et al. A review of the development and research progress of FAPI PET probes [J]. *Oncoradiology*, 2024, 33(5): 485-492.
- [4] DU X Y, GU B X, WANG X, et al. Preclinical evaluation and a pilot clinical positron emission tomography imaging study of [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-FUSCC-II [J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2):

- 904–915.
- [ 5 ] ZHAO L, NIU B, FANG J Y, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of  $^{68}\text{Ga}$ -labeled FAPI dimer [ J ] . *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 862–868.
- [ 6 ] PANG Y Z, ZHAO L, FANG J Y, et al. Development of FAPI tetramers to improve tumor uptake and efficacy of FAPI radioligand therapy [ J ] . *J Nucl Med*, 2023, 64(9): 1449–1455.
- [ 7 ] FU H, HUANG J X, ZHAO L, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -LNC1004 radioligand therapy in patients with end-stage metastatic cancers: a single-center, single-arm, phase II study [ J ] . *Clin Cancer Res*, 2025, 31(8): 1415–1426.
- [ 8 ] CUI X Y, LI Z, KONG Z R, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy [ J ] . *Nature*, 2024, 630(8015): 206–213.
- [ 9 ] KONG Z R, LI Z, CUI X Y, et al. CTR-FAPI PET enables precision management of medullary thyroid carcinoma [ J ] . *Cancer Discov*, 2025, 15(2): 316–328.
- [ 10 ] BAUM R P, SCHUCHARDT C, SINGH A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-2286: first-in-humans results [ J ] . *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415–423.
- [ 11 ] YE J J, YANG S, LIU Y, et al. Pharmacokinetics study of FT-FAPI, a novel multi-nuclide label-able FAP targeting tracer, in mice and healthy volunteers [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025. DOI:10.1007/s00259-025-07362-4.
- [ 12 ] LINDNER T, ALTMANN A, KRÄMER S, et al. Design and development of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled FAPI tracers for SPECT imaging and  $^{188}\text{Re}$  therapy [ J ] . *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507–1513.
- [ 13 ] ZHAO L, WEN X J, XU W Z, et al. Clinical evaluation of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD for imaging of fibroblast activation protein and integrin  $\alpha_3\beta_3$  in various cancer types [ J ] . *J Nucl Med*, 2023, 64(8): 1210–1217.
- [ 14 ] WANG X L, ZHANG X Y, ZHANG X J, et al. Design, preclinical evaluation, and first-in-human PET study of [ $^{68}\text{Ga}$ ] Ga-PSFA-01: a PSMA/FAP heterobivalent tracer [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2025, 52(3): 1166–1176.
- [ 15 ] ZHAO X Y, ZHANG G J, CHEN J L, et al. A rationally designed nuclei-targeting FAPI 04-based molecular probe with enhanced tumor uptake for PET/CT and fluorescence imaging [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1593–1604.
- [ 16 ] XU H, WANG H, YU S Z, et al. Prognostic and diagnostic value of [ $^{18}\text{F}$ ] FDG, 11C-acetate, and [ $^{68}\text{Ga}$ ] Ga-FAPI-04 PET/CT for hepatocellular carcinoma [ J ] . *Eur Radiol*, 2025, 35(7): 4121–4131.
- [ 17 ] GUO W, PANG Y Z, YAO L L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [ $^{68}\text{Ga}$ ] Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [ $^{18}\text{F}$ ] -FDG PET/CT [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1604–1617.
- [ 18 ] ZHANG J, JIANG S Q, LI M S, et al. Head-to-head comparison of  $^{18}\text{F}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in staging and therapeutic management of hepatocellular carcinoma [ J ] . *Cancer Imaging*, 2023, 23(1): 106.
- [ 19 ] LI J H, XU K, GUO D L, et al. Clinical prospective study of Gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) - labeled fibroblast-activation protein inhibitor PET/CT in the diagnosis of biliary tract carcinoma [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2023, 50(7): 2152–2166.
- [ 20 ] PABST K M, TRAJKOVIC-ARSIC M, CHEUNG P F Y, et al. Superior tumor detection for  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 versus  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT and conventional CT in patients with cholangiocarcinoma [ J ] . *J Nucl Med*, 2023, 64(7): 1049–1055.
- [ 21 ] WEIBERG D, WILHELM L M, FELGENHAUER T, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT in primary sclerosing cholangitis and suspected cholangiocarcinoma [ J ] . *J Nucl Med*, 2025: jnumed.125.270434.
- [ 22 ] ZHANG Z Y, JIA G R, PAN G X, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/MR and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2877–2888.
- [ 23 ] QIN C X, SHAO F Q, GAI Y K, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAPI-04 PET/MR in the evaluation of gastric carcinomas: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT [ J ] . *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 81–88.
- [ 24 ] NIELSEN M F B, MORTENSEN M B, DETLEFSEN S. Key players in pancreatic cancer-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts, endothelial and inflammatory cells [ J ] . *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9): 2678–2700.
- [ 25 ] LI X, LU N, LIN L L, et al.  $^{18}\text{F}$ -FAPI-04 outperforms  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in clinical assessments of patients with pancreatic adenocarcinoma [ J ] . *J Nucl Med*, 2024, 65(2): 206–212.
- [ 26 ] PANG Y Z, ZHAO L, SHANG Q H, et al. Positron emission tomography and computed tomography with [ $^{68}\text{Ga}$ ] 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.
- [ 27 ] HU X W, LI X T, WANG P, et al. The role of FAPI PET imaging in pancreatic cancer: a meta-analysis compared with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET [ J ] . *Acad Radiol*, 2025, 32(1): 191–200.
- [ 28 ] DENG M X, CHEN Y, CAI L. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the imaging of pancreatic cancer with liver metastases [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2021, 46(7): 589–591.
- [ 29 ] WEGEN S, CLAUS K, LINDE P, et al. Impact of FAPI-46/dual-tracer PET/CT imaging on radiotherapeutic management in esophageal cancer [ J ] . *Radiat Oncol*, 2024, 19(1): 44.
- [ 30 ] YANG X, YOU Z X, MOU C R, et al. Esophagitis mimicking esophageal cancer on  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2022, 47(3): 279–280.
- [ 31 ] GIESEL F L, KRATOCHWIL C, SCHLITTENHARDT J, et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in cancer patients [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4377–4385.
- [ 32 ] CHENG Z M, WANG S, XU S Y, et al. FAPI PET/CT in

- diagnostic and treatment management of colorectal cancer: review of current research status [ J ] . *J Clin Med*, 2023, 12(2): 577.
- [ 33 ] PANG Y Z, ZHAO L, LUO Z M, et al. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers [ J ] . *Radiology*, 2021, 298(2): 393-402.
- [ 34 ] WU C H, ZHANG X H, ZENG Y, et al.  $^{18}\text{F}$  FAPI-42 PET/CT versus  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2022, 50(1): 194-204.
- [ 35 ] FU H, WU J, HUANG J X, et al.  $^{68}\text{Ga}$  fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer: Comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT [ J ] . *Radiology*, 2022, 304(2): 397-405.
- [ 36 ] MU X Y, HUANG X X, JIANG Z W, et al.  $^{18}\text{F}$  FAPI-42 PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic performance, uptake values, and comparison with  $^{18}\text{F}$  FDG PET/CT [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(4): 1205-1215.
- [ 37 ] WU J H, OU L, ZHANG C Y. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in metastases of papillary thyroid carcinoma [ J ] . *Endocrine*, 2021, 73(3): 767-768.
- [ 38 ] BALLAL S, YADAV M P, ROESCH F, et al. Head-to-head comparison of  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTA.SA.FAPi with  $^{18}\text{F}$  F-FDG PET/CT in radioiodine-resistant follicular-cell derived thyroid cancers [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 51(1): 233-244.
- [ 39 ] FU H, FU J, HUANG J X, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -fapi pet/ct versus  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for detecting metastatic lesions in a case of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2021, 46(11): 940-942.
- [ 40 ] CHEN Y, ZHENG S, ZHANG J Y, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) patients [ J ] . *Ann Nucl Med*, 2022, 36(7): 610-622.
- [ 41 ] GUGLIELMO P, ALONGI P, BARATTO L, et al. FAPI-based agents in thyroid cancer: a new step towards diagnosis and therapy? A systematic review of the literature [ J ] . *Cancers*, 2024, 16(4): 839.
- [ 42 ] LIU H P, YANG X, LIU L, et al. Clinical significance of diffusely increased uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI in thyroid gland [ J ] . *Front Med*, 2021, 8: 782231.
- [ 43 ] BALLAL S, YADAV M P, ROESCH F, et al. Head-to-head comparison of  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTA.SA.FAPi and  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTANOC positron emission tomography/computed tomography imaging for the follow-up surveillance of patients with medullary thyroid cancer [ J ] . *Thyroid*, 2023, 33(8): 974-982.
- [ 44 ] EVANGELISTA L, CERVINO A R, MICHIELETTO S, et al. Diagnostic and prognostic impact of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT in preoperative and postoperative setting of breast cancer patients [ J ] . *Nucl Med Commun*, 2017, 38(6): 537-545.
- [ 45 ] ELBOGA U, SAHIN E, KUS T, et al. Superiority of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to  $^{18}\text{F}$ FDG PET/CT scan in breast cancer [ J ] . *Ann Nucl Med*, 2021, 35(12): 1321-1331.
- [ 46 ] KÖMEK H, CAN C N, GÜZEL Y, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT [ J ] . *Ann Nucl Med*, 2021, 35(6): 744-752.
- [ 47 ] DENDL K, KOERBER S A, FINCK R, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies [ J ] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(12): 4089-4100.
- [ 48 ] KESSLER L, FERDINANDUS J, HIRMAS N, et al. Pitfalls and common findings in  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET: a pictorial analysis [ J ] . *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 890-896.
- [ 49 ] ZHENG W L, LIU L, FENG Y, et al. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in the detection of ovarian malignancies [ J ] . *Nucl Med Commun*, 2023, 44(3): 194-203.
- [ 50 ] GÜNDOĞAN C, GÜZEL Y, CAN C N, et al. FAPI-04 uptake in healthy tissues of cancer patients in  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/CT imaging [ J ] . *Contrast Medium Mol Imag*, 2021, 2021(1): 9750080.
- [ 51 ] WEGEN S, ROTH K S, WEINDLER J, et al. First clinical experience with  $^{68}\text{Ga}$  Ga-FAPI-46-PET/CT versus  $^{18}\text{F}$  F-FDG PET/CT for nodal staging in cervical cancer [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2023, 48(2): 150-155.
- [ 52 ] LIU Y, DING H Y, CAO J P, et al.  $^{68}\text{Ga}$  Ga-FAPI PET/CT in brain tumors: comparison with  $^{18}\text{F}$  F-FDG PET/CT [ J ] . *Front Oncol*, 2024, 14: 1436009.
- [ 53 ] FU W H, LIU L, LIU H P, et al. Increased FAPI uptake in brain metastasis from lung cancer on  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT [ J ] . *Clin Nucl Med*, 2021, 46(1): e1-e2.
- [ 54 ] HUA T, CHEN M Y, FU P F, et al. Heterogeneity of fibroblast activation protein expression in the microenvironment of an intracranial tumor cohort: head-to-head comparison of gallium-68 FAP inhibitor-04 ( $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04) and fluoride-18 fluoroethyl-L-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET) in positron emission tomography-computed tomography imaging [ J ] . *Quant Imaging Med Surg*, 2024, 14(7): 4450-4463.
- [ 55 ] SHI Y X, KONG Z R, LIU P H, et al. Oncogenesis, microenvironment modulation and clinical potentiality of FAP in glioblastoma: lessons learned from other solid tumors [ J ] . *Cells*, 2021, 10(5): 1142.
- [ 56 ] HUA T, HUANG Q, ZHOU Z R, et al. Fibroblast activation protein expression in the tumor microenvironment is crucial in survival prediction and differentiation of recurrent gliomas: a head-to-head comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 and  $^{18}\text{F}$ -FET in PET/CT imaging [ J ] . *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2025, 10(1): 57.
- [ 57 ] PROMTEANGTRONG C, SIRIPONGSATIAN D, JANTARATO A, et al. Head-to-head comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: a single-center exploratory study [ J ] . *J Nucl Med*,

- 2022, 63(8): 1155–1161.
- [ 58 ] XIA R X, WANG X D, CHENG J, et al. Head-to-head comparison of [<sup>18</sup>F] FAPI-42 and [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT in the evaluation of laryngeal squamous cell carcinoma [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2025, 52(9): 3101–3113.
- [ 59 ] GU B X, YANG Z Y, DU X Y, et al. Imaging of tumor stroma using <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT to improve diagnostic accuracy of primary tumors in head and neck cancer of unknown primary: a comparative imaging trial [ J ] . J Nucl Med, 2024, 65(3): 365–371.
- [ 60 ] JI M J, MA G, LIU C, et al. Head-to-head comparison of [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT for the evaluation of tonsil cancer and lymph node metastases: a single-centre retrospective study [ J ] . Cancer Imaging, 2024, 24(1): 56.
- [ 61 ] SERFLING S, ZHI Y, SCHIRBEL A, et al. Improved cancer detection in Waldeyer's tonsillar ring by <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT imaging [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imag, 2021, 48(4): 1178–1187.
- [ 62 ] JIANG Y Q, WEN B, LI C J, et al. The performance of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 2114–2126.
- [ 63 ] LAN L J, ZHANG S M, XU T T, et al. Prospective comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI versus <sup>18</sup>F-FDG PET/CT for tumor staging in biliary tract cancers [ J ] . Radiology, 2022, 304(3): 648–657.
- [ 64 ] DONG Y J, WANG Z D, HU X Y, et al. [<sup>18</sup>F] AlF-NOTA-FAPI-04 PET/CT for predicting pathologic response of resectable esophageal squamous cell carcinoma to neoadjuvant camrelizumab and chemotherapy: a phase II clinical trial [ J ] . J Nucl Med, 2024, 65(11): 1702–1709.
- [ 65 ] RUZZEH S, ABDLKADIR A S, PAEZ D, et al. Therapeutic potential of FAPI RLT in oncology: a systematic review [ J ] . Theranostics, 2025, 15(9): 4084–4100.
- [ 66 ] ASSADI M, REKABPOUR S J, JAFARI E, et al. Feasibility and therapeutic potential of <sup>177</sup>Lu-fibroblast activation protein inhibitor-46 for patients with relapsed or refractory cancers: a preliminary study [ J ] . Clin Nucl Med, 2021, 46(11): e523–e530.
- [ 67 ] BANIHASHEMIAN S S, AKBARI M E, PIRAYESH E, et al. Feasibility and therapeutic potential of [<sup>177</sup>Lu] Lu-FAPI-2286 in patients with advanced metastatic sarcoma [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 52(1): 237–246.
- [ 68 ] BANIHASHEMIAN S S, AKBARI M E, NOROUZI G, et al. The complete metabolic/molecular response to chemotherapy combined with [<sup>177</sup>Lu] Lu-FAP-2286 in metastatic breast cancer [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(13): 4185–4187.
- [ 69 ] MARTIN M, BALLAL S, YADAV M P, et al. Novel generation of FAP inhibitor-based homodimers for improved application in radiotheranostics [ J ] . Cancers, 2023, 15(6): 1889.
- [ 70 ] FENDLER W P, PABST K M, KESSLER L, et al. Safety and efficacy of <sup>90</sup>Y-FAPI-46 radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities [ J ] . Clin Cancer Res, 2022, 28(19): 4346–4353.
- [ 71 ] FERDINANDUS J, COSTA P F, KESSLER L, et al. Initial clinical experience with <sup>90</sup>Y-FAPI-46 radioligand therapy for advanced-stage solid tumors: a case series of 9 patients [ J ] . J Nucl Med, 2022, 63(5): 727–734.
- [ 72 ] KRATOCHWIL C, GIESEL F L, RATHKE H, et al. [<sup>153</sup>Sm] Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(9): 3011–3013.
- [ 73 ] HELISCH A, KRATOCHWIL C, KLEIST C, et al. Feasibility, tolerability, and preliminary clinical response of fractionated radiopharmaceutical therapy with <sup>213</sup>Bi-FAPI-46: pilot experience in patients with end-stage, progressive metastatic tumors [ J ] . J Nucl Med, 2024, 65(12): 1917–1922.
- [ 74 ] LIU Y W, WATABE T, KANEDA-NAKASHIMA K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using [<sup>177</sup>Lu] FAPI-46 compared with [<sup>225</sup>Ac] FAPI-46 in a pancreatic cancer model [ J ] . Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(3): 871–880.
- [ 75 ] 王 潇, 许晓平, 宋少莉. FAP靶向分子影像探针在疾病检测中的研究进展 [ J ] . 肿瘤影像学, 2024, 33(5): 457–469
- WANG X, XU X P, SONG S L. Advances in FAP-targeted molecular imaging probes for disease detection[J]. Oncoradiology, 2024, 33(5): 457–469
- [ 76 ] YANG H Y, LIU H P, LI H M, et al. <sup>177</sup>Lu-FAP-2286 therapy in a metastatic bone malignant solitary fibrous tumor [ J ] . Clin Nucl Med, 2024, 49(5): 472–474.

( 收稿日期: 2025-09-12 修回日期: 2025-10-13 )