

放射性核素标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂在肿瘤诊疗一体化中的研究进展

Research progress of radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors in cancer radiotheranostics

Zhao Liang, Lin Qin, Wu Hua, Chen Haojun

引用本文:

赵亮, 林勤, 吴华, 等. 放射性核素标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂在肿瘤诊疗一体化中的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2022, 46(10): 629–634. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202112017–00226

Zhao Liang, Lin Qin, Wu Hua, et al. Research progress of radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors in cancer radiotheranostics[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(10): 629–634. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202112017–00226

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202112017–00226>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

乳腺癌核素靶向诊疗一体化的研究进展

Research progress in integrated radionuclide targeted diagnosis and treatment of breast cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 728–736 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201909026–00081>

¹³¹I-Tyr-Nivolumab用于结肠癌PD-1表达相关诊疗一体化的初步研究

Preliminary study of ¹³¹I-Tyr-Nivolumab for PD-1-related theranostics of colon cancer

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 538–543 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.06.008>

单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂在前列腺癌中的临床应用进展

Research progress in the clinical application of single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors in prostate cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 709–716 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201908025–00091>

放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 383–390 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202006007–00051>

SENP_s调控肿瘤放射敏感性的机制及其抑制剂的研究进展

Research progress on the mechanism of SENP_s regulating tumor radiosensitivity and its inhibitors

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(12): 786–795 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201912038–00099>

放射性核素¹³¹I标记纳米材料在恶性肿瘤诊疗中的应用

Application of radionuclide ¹³¹I labeled nanomaterials in the diagnosis and treatment of malignant tumor

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(3): 263–267 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.03.011>

·综述·

放射性核素标记的成纤维细胞活化蛋白抑制剂在肿瘤诊疗一体化中的研究进展

赵亮¹ 林勤² 吴华¹ 陈皓鋆¹¹厦门大学附属第一医院核医学科, 闽南PET中心, 厦门361003; ²厦门大学附属第一医院肿瘤放射治疗科, 厦门361003通信作者: 陈皓鋆, Email: leochen0821@foxmail.com

【摘要】 癌相关成纤维细胞(CAFs)是实体瘤肿瘤微环境中的重要成分之一。成纤维细胞活化蛋白(FAP)特异性高表达于CAF, 在大多数正常组织中不表达或低表达, 是一种很有前景的肿瘤诊断与治疗靶点。近年来, 放射性核素标记靶向FAP的分子探针在肿瘤的诊断和治疗中已取得一系列研究进展。笔者对FAP抑制剂(FAPI)新型分子影像探针在肿瘤诊断、辅助临床治疗决策优化及核素靶向治疗等方面进行综述, 以期更深入地了解FAPI探针在核医学肿瘤诊疗中的临床应用价值。

【关键词】 癌相关成纤维细胞; 放射性同位素; 肿瘤; 成纤维细胞活化蛋白抑制剂

基金项目: 国家自然科学基金(82071961)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202112017-00226](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202112017-00226)

Research progress of radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors in cancer radiotheranostics

Zhao Liang¹, Lin Qin², Wu Hua¹, Chen Haojun¹¹Department of Nuclear Medicine, Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China; ²Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, ChinaCorresponding author: Chen Haojun, Email: leochen0821@foxmail.com

【Abstract】 Cancer-associated fibroblasts (CAFs) are the essential components in the tumor microenvironment. Fibroblast activation protein (FAP) is a promising theranostic target because it is highly expressed in the CAFs of tumor stroma but lowly expressed in most of the normal tissue. Recently, a burst of studies reported the research progress of radiolabeled FAP-targeted molecular probe for tumor diagnosis as well as radionuclide therapy. For comprehensively understanding the clinical value of FAPI probe in tumoral nuclear medicine, this review summarizes the state-of-the-art of FAP inhibitors-based molecular imaging probe (FAPI) for cancer diagnosis, clinical therapeutic regimen improvement, and targeted radionuclide therapy.

【Key words】 Cancer-associated fibroblasts; Radioisotopes; Neoplasms; Fibroblast activation protein-inhibitor

Fund program: National Natural Science Foundation of China(82071961)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202112017-00226](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202112017-00226)

肿瘤的发生和转移与肿瘤微环境关系密切, 肿瘤是肿瘤细胞及其周围的支持组织或肿瘤基质中不同类型细胞之间不断相互作用的产物。癌相关成纤维细胞(cancer-

associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境中的重要组成部分, 几乎存在于所有上皮来源的实体瘤中, 其在某些肿瘤间质组织中的比例高达90%^[1]。临床研究结果表明, CAFs

是乳腺癌、胃癌和肝癌等肿瘤重要的预后因素^[2-3]。

CAFs不同于正常的成纤维细胞,它在肿瘤微环境中具有活化的特性,并表达特定的标志物,如成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)。FAP作为CAFs的关键蛋白^[4],是一种相对分子质量为97 000的细胞表面糖蛋白,具有明胶酶和二肽基肽酶活性^[5]。在实体瘤组织中,FAP阳性的CAFs多位于肿瘤的边缘或浸润在肿瘤组织中,在肿瘤免疫调控方面具有重要作用^[6],而大多数正常组织不表达或低表达FAP,使FAP成为研究肿瘤基质的重要目标和治疗肿瘤的潜在靶点^[7]。靶向FAP的分子显像与核素治疗已取得一系列研究成果:⁶⁸Ga、¹⁸F等放射性核素标记FAP抑制剂(fibroblast activation protein inhibitor, FAPI)衍生物(以FAPI-04和FAPI-46为代表)后在多种肿瘤中表现出高度摄取,在部分肿瘤中的显像效果甚至优于¹⁸F-FDG PET/CT;¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y等治疗性核素标记FAPI后,在小样本的临床研究中表现出较高的安全性并具有一定的抑瘤效果。本文对FAPI新型分子影像探针在肿瘤的诊断、辅助临床治疗决策的优化及核素靶向治疗等方面进行综述,以期更深入地了解FAPI探针在核医学肿瘤诊疗中的临床应用价值。

1 基于⁶⁸Ga-FAPI的示踪剂在肿瘤诊断中的应用

2018年,德国海德堡大学医学院报道了⁶⁸Ga-FAPI在多种肿瘤显像中的应用,⁶⁸Ga-FAPI-01和⁶⁸Ga-FAPI-02 2种显像剂在患者体内均表现出对FAP的高度特异性与亲和力^[8-9]。该团队对荷瘤小鼠和癌症患者行PET/CT显像,结果表明,⁶⁸Ga-FAPI-02在肿瘤内的摄取增高,在正常脏器中清除快,具有较高的靶/本底比值^[10]。该团队进一步在15种FAPI衍生物中筛选出了药代动力学特性优于⁶⁸Ga-FAPI-02的示踪剂⁶⁸Ga-FAPI-04^[8]。后续研究中该团队又筛选出了具有更佳药代动力学特性的靶向分子⁶⁸Ga-FAPI-46。与⁶⁸Ga-FAPI-04相比,⁶⁸Ga-FAPI-46具有良好的肿瘤摄取、更持久的肿瘤滞留时间和更高的靶/本底比值,因此⁶⁸Ga-FAPI-46可能具有更好的应用前景^[11]。

在德国海德堡大学研发出以FAPI为载体的分子探针后,全球多个临床中心对该探针开展了研究^[12-13]。Chen等^[13]对75例肿瘤患者(12种不同类型肿瘤)进行了⁶⁸Ga-FAPI-04和¹⁸F-FDG PET/CT的前瞻性临床对照研究,结果显示,⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT能够清晰地显示12种类型的肿瘤,且其在肝脏肿瘤、腹膜转移瘤和脑转移瘤中的检出方面较¹⁸F-FDG PET/CT具有明显优势。因此,当肿瘤位于脑和腹膜等¹⁸F-FDG生理性摄取较高的器官时,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT可作为很好的补充显像^[14-15]。首个关于⁶⁸Ga-FAPI的荟萃分析中共纳入399例患者,荟萃分析结果显示,⁶⁸Ga-FAPI

PET/CT对肿瘤原发灶和远处转移病灶都具有较好的诊断效能,其在¹⁸F-FDG摄取不增高的肿瘤中更具优势^[16]。此外,Ballal等^[17]对54例患者(14种不同肿瘤类型)进行⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸.方酸.成纤维细胞活化蛋白抑制剂(⁶⁸Ga-DOTA.squaric acid.FAPi,⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi)与¹⁸F-FDG PET/CT的对比研究,结果表明,在检测原发灶、胸膜转移、骨转移和肝转移等方面,⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi与¹⁸F-FDG具有相似的诊断效能;但⁶⁸Ga-DOTA.SA.FAPi在肝脏、肾脏和胰腺中具有较高的生理性摄取。

⁶⁸Ga-FAPI在鼻咽癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、淋巴瘤和前列腺癌等多种肿瘤中均表现出良好的显像效果^[18-24],对部分肿瘤分期的诊断效能甚至优于¹⁸F-FDG。在鼻咽癌的颅底及颅内侵犯,胃癌的原发灶、淋巴结转移、肝转移及腹膜转移等方面,⁶⁸Ga-FAPI PET/CT较¹⁸F-FDG PET/CT具有更高的诊断灵敏度^[19,22]。值得注意的是,一些半定量分析研究结果提示,肿瘤的恶性程度与⁶⁸Ga-FAPI的摄取呈正相关。在非霍奇金淋巴瘤患者中,侵袭性非霍奇金淋巴瘤的FAP表达明显升高,⁶⁸Ga-FAPI摄取增加,免疫组化FAP表达与⁶⁸Ga-FAPI的摄取具有相关性;而惰性非霍奇金淋巴瘤的FAP低表达、⁶⁸Ga-FAPI低摄取^[23]。前列腺癌相关研究的结果同样表明,去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的FAP表达显著高于初诊前列腺癌患者和良性前列腺组织,⁶⁸Ga-FAPI在去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者中具有更高的肿瘤摄取^[24]。

除了使用DOTA作为螯合剂偶联⁶⁸Ga核素,还可使用NOTA作为螯合剂偶联¹⁸F^[25],以及使用三巯基作为螯合剂偶联⁹⁹Tc^m^[26]。Giesel等^[25]发现,¹⁸F-FAPI-74具有良好的肿瘤摄取和靶/本底比值,其在口腔黏膜中的生理性摄取比⁶⁸Ga-FAPI的摄取更低,但其在血池中的摄取相对较高。

⁶⁸Ga-FAPI在非肿瘤疾病[免疫球蛋白G4(IgG4)相关疾病、胰腺炎、骨关节炎、骨纤维结构不良、结核、感染、大动脉炎、动脉粥样硬化、心肌淀粉样变性等]中的非特异性摄取也需引起足够重视^[27-28],在临床应用中应避免因⁶⁸Ga-FAPI的假阳性摄取而误诊为肿瘤性疾病。虽然⁶⁸Ga-FAPI不利于肿瘤的特异性诊断,但其在非肿瘤疾病中的阳性摄取可能开辟了在其他相关疾病中的应用,如⁶⁸Ga-FAPI PET/CT可用于区分免疫球蛋白G4(IgG4)相关疾病中的炎症和纤维化活动,评估间质性肺疾病的纤维化活动、大动脉炎的累及范围以及动脉粥样硬化斑块的进展^[27,29-30]。

2 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT显像对临床肿瘤治疗决策的优化

精准的影像学诊断有利于精准的肿瘤分期。Zhao等^[19]在45例鼻咽癌患者(39例初诊、6例复诊)中对比

^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT、 ^{18}F -FDG PET/CT 和增强 MRI 的诊断效能, 结果表明, 与基于 ^{18}F -FDG PET/CT 的 TNM 分期相比, ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 使 10 例患者(26%, 10/39)的 TNM 分期上调, 7 例患者(18%, 7/39)的治疗决策进行了调整; 与增强 MRI 相比, ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 使 4 例患者(10%, 4/39)的 T 分期上调, 但也低估了 2 例患者(5%, 2/39)的 T 分期。Koerber 等^[31]对 22 例下消化道肿瘤患者(6 例初诊、15 例复诊远处转移、1 例复诊局部复发)进行 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 和增强 CT 的对比研究, 结果显示, 与增强 CT 相比, ^{68}Ga -FAPI PET/CT 使 6 例初诊患者中 3 例的分期改变; 15 例复诊远处转移患者中有 7 例(47%)发现新病灶, 11 例(73%)患者的治疗决策发生改变。

精准的分子影像亦有助于精确显示肿瘤的轮廓, 优化放疗中大体肿瘤体积(gross tumor volume, GTV)的勾画范围。Syed 等^[32]最先提出将 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 图像引入放疗靶区的勾画中, 并在 14 例头颈部肿瘤患者中进行了初步探索, 他们以肿瘤周围正常组织的 ^{68}Ga -FAPI 摄取为基数, 分别计算其 3、5、7 倍和 10 倍(FAPI \times 3、FAPI \times 5、FAPI \times 7 和 FAPI \times 10)4 个摄取阈值, 勾画 4 种不同的 GTV(FAPI-GTV), 其 GTV 均与基于增强 CT 和 MRI 勾画的 GTV 的差异显著; 将 FAPI-GTV 与 CT-GTV 叠加后, FAPI \times 3 导致 GTV 增加 200.5%, FAPI \times 5 导致 GTV 增加 54.9%, 在一些患者中, FAPI-GTV 甚至大于基于增强 CT 勾画的计划靶区体积(PTV)。Windisch 等^[33]对 13 例胶质瘤患者基于 ^{68}Ga -FAPI-02 和(或) ^{68}Ga -FAPI-04 的摄取自动勾画 GTV(FAPI-GTV), 并分别计算肿瘤周围正常组织的 ^{68}Ga -FAPI 摄取的 5、7 倍和 10 倍的 FAPI-GTV, 结果表明, 基于 ^{68}Ga -FAPI-02 和(或) ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT 勾画的 FAPI-GTV 均大于基于 MRI 勾画的 GTV。Zhao 等^[34]利用 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 对 21 例初诊食管癌患者进行靶区勾画, 并与增强 CT 和 ^{18}F -FDG PET/CT 勾画的靶区进行对比, 结果显示, 相较于 CT-GTV, 以肿瘤周围正常组织的 ^{68}Ga -FAPI 摄取为基数, 计算其 20%、30%、40%(FAPI \times 20%、FAPI \times 30% 和 FAPI \times 40%)进行自动勾画的 FAPI-GTV 分别导致 19%(4/21)、19%(4/21)和 9.5%(2/21)的患者的勾画靶区体积增加, 而基于 ^{18}F -FDG \times 40%进行自动勾画的 ^{18}F -FDG-GTV 仅导致 4.8%(1/21)的患者的勾画靶区体积增加。故 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 可补充靶区内遗漏的肿瘤。Giesel 等^[25]在肺癌患者中采用 ^{18}F -FAPI-74 \times 3 以及 Liermann 等^[35]在复发胰腺癌患者中采用 ^{68}Ga -FAPI-04 \times 1.5、 ^{68}Ga -FAPI-04 \times 2 自动勾画的 GTV 均与临床医师基于 CT 勾画的 GTV 具有良好的一致性, 这提示 ^{68}Ga -FAPI PET/CT 图像可能有助于减少不同临床医师勾画靶区的差异。

$^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 结合常规影像学检查在改变肿瘤临床分期从而优化治疗决策方面的优势已凸显, 然而在肿

瘤放疗靶区的勾画中, 基于 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 的自动靶区勾画虽然能补充部分其他影像学检查未包含的靶区, 但是存在不同中心采用的阈值标准不统一、所用 FAPI 探针不同(^{68}Ga -FAPI-02、 ^{68}Ga -FAPI-02、 ^{18}F -FAPI-74)、肿瘤种类不同、纳入病例的数量较少等问题, 这些都可能对 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 显像辅助肿瘤放疗产生一定的障碍。此外, $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET 自动靶区勾画的相关研究均是对比基于 CT 和 MRI 勾画的靶区, 没有确定的组织病理学依据, 基于 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 显像的肿瘤边界与基于组织病理学依据的肿瘤边界是否一致, 还有待将来的研究进一步探索。未来尚需精心设计大样本且标准统一的前瞻性研究评估 $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -FAPI PET/CT 显像优化后的 GTV, 对比目前在临床影像学标准下勾画的 GTV, 进而评估肿瘤患者在放疗中的总体生存获益。

3 FAPI 介导的放射性核素对恶性肿瘤的靶向治疗

美国核医学与分子影像学会(SNMMI)2021 年年会的总结中指出: 由 FAPI 介导的核素诊疗一体化将会是未来核医学发展的重要方向之一^[35]。除分子显像外, 以 FAPI 为载体的核素靶向治疗同样具有良好的发展前景。

在基础研究方面, Watabe 等^[36]在人胰腺癌细胞异种移植瘤模型中进行了核素标记 FAPI 后的内照射试验, 结果显示, ^{64}Cu -FAPI-04 在人胰腺癌细胞系构建的裸鼠模型中有一定的肿瘤摄取, 但 ^{64}Cu -FAPI-04 在肝脏和肠道中的生理性摄取相对较高(该研究的学者认为较高的肝脏本底摄取可能是由于游离的 ^{64}Cu 所致); 与对照组小鼠相比, ^{225}Ac -FAPI-04 治疗组小鼠的肿瘤生长得到了显著抑制。上述研究结果表明, ^{64}Cu -FAPI-04 和 ^{225}Ac -FAPI-04 未来可用于表达 FAP 的胰腺癌的诊疗一体化。Zhao 等^[37]在 FAPI-46 结构的基础上使用多聚化和添加两亲性聚乙二醇连接体(PEG 修饰)的方法, 构建了一种新型 FAPI 二聚体 DOTA-2P(FAPI) $_2$, 并在体外 CAFs 细胞水平、2 种肝癌人源肿瘤组织来源移植瘤(PDX)模型及 3 例肿瘤患者中进行了 PET 显像研究, 结果显示, FAPI 二聚体 DOTA-2P(FAPI) $_2$ 在肿瘤摄取与滞留时间方面均有一定改善, 其在将来被治疗性核素标记后, 有望提升 FAPI 单体抗肿瘤的疗效。Xu 等^[38]在 FAPI-04 结构的基础上结合 4-(对碘苯基)丁酸和截短的伊文思蓝(EB) 2 种白蛋白结合基团, 构建出 4-(对碘苯基)丁酸成纤维活化蛋白抑制剂(TEFAPI-06)和截短伊文思蓝成纤维活化蛋白抑制剂(TEFAPI-07), 它们在胰腺癌人源肿瘤组织来源移植瘤(PDX)模型中显示出更长的肿瘤滞留时间; ^{177}Lu 标记 [4-(对碘苯基)丁酸成纤维活化蛋白抑制剂(TEFAPI-06)] 和截短伊文思蓝成纤维活化蛋白抑制剂(TEFAPI-07)后均具有较 ^{177}Lu -FAPI-04 更好的抗肿瘤治疗效果, 具有良好的临床转

化前景。

临床试验方面,目前仅有一些个案和小样本的临床研究报告。¹⁷⁷Lu或⁹⁰Y标记的FAPI衍生物在乳腺癌、结肠癌、卵巢癌、胰腺癌和转移性肉瘤患者中的个案研究结果表明,行FAPI核素靶向治疗后,患者疼痛症状减轻、短期内疾病稳定,且未见治疗相关的不良事件发生^[8,26,39-41]。小样本临床研究还进一步探索了FAPI核素治疗的安全性和可行性。对¹⁷⁷Lu-FAPI-04治疗的4例患者(共给药4次)、¹⁷⁷Lu-FAPI-46治疗的18例患者(共给药36次)、¹⁷⁷Lu-FAP-2286治疗的11例患者(共给药22次)和⁹⁰Y-FAPI-46治疗的9例患者(共给药13次)的研究结果表明,患者重要脏器的平均吸收剂量较低,大部分患者对治疗的耐受性良好^[42-45]。在治疗相关不良反应方面,¹⁷⁷Lu-FAPI-46导致5.6%(1/18)的患者出现3级贫血^[43]; ¹⁷⁷Lu-FAP-2286导致27%(3/11)的患者发生3级以上不良反应,其中1例剧烈腹痛(两周期给药后)、1例患全血细胞减少症(3周期给药后)、1例患白细胞减少症(3周期给药后)^[44];在⁹⁰Y-FAPI-46的治疗研究中,44.4%(4/9)的患者表现出新发的3~4级不良反应,研究者分析可能与⁹⁰Y-FAPI-46治疗相关,也可能与肿瘤进展或其他全身治疗方案相关^[45]。在疗效评估方面,行¹⁷⁷Lu-FAPI-46治疗后,66.7%(12/18)的患者疾病稳定,33.3%(6/18)的患者出现疾病进展^[43];行¹⁷⁷Lu-FAP-2286治疗后,18.2%(2/11)的患者疾病稳定,81.8%(9/11)的患者出现疾病进展^[44];行⁹⁰Y-FAPI-46治疗后,33.3%(3/9)患者出现影像学疾病控制^[45]。

FAPI介导的放射性核素靶向治疗尚处于起步阶段,目前的研究主要是评价FAPI靶向放射性核素治疗的可行性和安全性,研究存在的问题包括样本量较少(现有研究的患者数量为4~18例)、肿瘤异质性强(多种不同类型的恶性肿瘤)、入组患者一般情况较差(多线治疗失败)、给药周期短(1~4周期)等。临床前研究结果表明,通过多聚化、与白蛋白结合基团的共价修饰策略,可有效提升FAPI探针的肿瘤摄取并延长其在肿瘤中的滞留时间,提高了以FAPI为载体的核素治疗效果^[37-38],进一步的临床转化研究值得期待。放射性核素标记的FAPI衍生物通过电离辐射杀死CAFs,并通过交叉火力效应间接杀死CAFs附近的癌细胞。在胰腺导管腺癌的小鼠模型中减少FAP阳性CAFs将诱导肿瘤中的T细胞积累,并增强程序性死亡配体-1(PD-L1)免疫治疗的抗肿瘤作用^[46]。因此有必要探索与FAPI介导放射性核素治疗最佳的联合治疗模式,尤其是免疫治疗。未来的研究中,仍需进一步提高FAPI介导的放射性核素靶向治疗的效果,包括优化FAPI载体的化学结构(如多聚化和与白蛋白结合基团的共价修饰)、缩短重复治疗的时间间隔、探索与其他类型治疗(如免疫治疗和分子靶向治疗)的联合应用。

4 展望

基于FAPI衍生物的探针具有较高的肿瘤摄取和良好的靶/本底比值,未来FAPI可能是继前列腺特异性膜抗原(PSMA)和奥曲肽类似物(DOTA-TATE)之后又一拥有广阔临床应用前景的诊疗一体化的放射性药物前体。在诊断分期方面,FAPI衍生物的PET/CT显像可上调或下调部分肿瘤患者的疾病分期,从而优化临床个体化治疗的决策;在靶区勾画方面,FAPI衍生物的PET/CT显像有助于肿瘤轮廓的精确显示,避免放疗靶区遗漏部分肿瘤,同时也可提高不同临床医师勾画靶区的一致性;在放射性核素靶向治疗方面,目前有限的临床数据显示,治疗性核素标记FAPI衍生物后具有较高的安全性和一定的治疗效果,前景值得期待。然而,目前已发表的文献中FAPI衍生物的PET/CT显像和放射性核素靶向治疗的研究数据相对较少,未来还需要更多大样本的前瞻性临床试验进一步探究FAPI在肿瘤诊疗中的优势与不足,探索FAPI在哪些肿瘤类型中具有取代¹⁸F-FDG的潜在可能性。此外,作为治疗性放射性药物,FAPI还需进一步提高肿瘤摄取并延长其在肿瘤内的滞留时间,从而提高以FAPI为载体的核素治疗效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 赵亮负责文献的检索、综述的撰写;林勤、吴华、陈皓负责命题的提出、综述的审阅

参 考 文 献

- [1] Koczorowska MM, Tholen S, Bucher F, et al. Fibroblast activation protein- α , a stromal cell surface protease, shapes key features of cancer associated fibroblasts through proteome and degradome alterations[J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1): 40-58. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.08.001.
- [2] Yamashita M, Ogawa T, Zhang XH, et al. Role of stromal myofibroblasts in invasive breast cancer: stromal expression of alpha-smooth muscle actin correlates with worse clinical outcome[J]. *Breast Cancer*, 2012, 19(2): 170-176. DOI: 10.1007/s12282-010-0234-5.
- [3] Wang WQ, Liu L, Xu HX, et al. Intratumoral α -SMA enhances the prognostic potency of CD34 associated with maintenance of microvessel integrity in hepatocellular carcinoma and pancreatic cancer[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71189[2021-12-16]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0071189>. DOI: 10.1371/journal.pone.0071189.
- [4] Kadel D, Zhang Y, Sun HR, et al. Current perspectives of cancer-associated fibroblast in therapeutic resistance: potential mechanism and future strategy[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2019, 35(5): 407-421. DOI: 10.1007/s10565-019-09461-z.

- [5] Park JE, Lenter MC, Zimmermann RN, et al. Fibroblast activation protein, a dual specificity serine protease expressed in reactive human tumor stromal fibroblasts[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(51): 36505–36512. DOI: [10.1074/jbc.274.51.36505](https://doi.org/10.1074/jbc.274.51.36505).
- [6] Tang HJ, Chu YJ, Huang ZJ, et al. The metastatic phenotype shift toward myofibroblast of adipose-derived mesenchymal stem cells promotes ovarian cancer progression[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(2): 182–193. DOI: [10.1093/carcin/bgz083](https://doi.org/10.1093/carcin/bgz083).
- [7] Rettig WJ, Garin-Chesa P, Healey JH, et al. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin[J]. *Cancer Res*, 1993, 53(14): 3327–3335.
- [8] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443).
- [9] Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. ^{68}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).
- [10] 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. DOI: [10.2967/jnumed.118.210435](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435).
- [11] Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1421–1429. DOI: [10.2967/jnumed.118.224469](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224469).
- [12] Zhao L, Chen JH, Pang YZ, et al. Fibroblast activation protein-based theranostics in cancer research: a state-of-the-art review [J/OL]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1557–1569[2021-12-16]. <https://www.thno.org/v12p1557.htm>. DOI: [10.7150/thno.69475](https://doi.org/10.7150/thno.69475).
- [13] Chen HJ, Pang YZ, Wu JX, et al. Comparison of ^{68}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. DOI: [10.1007/s00259-020-04769-z](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z).
- [14] 孙春锋, 谭忠华, 高艳, 等. 结直肠癌腹膜转移的 ^{18}F -FDG PET/CT 影像学表现及其临床意义[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(11): 653–656. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003).
- Sun CF, Tan ZH, Gao Y, et al. ^{18}F -FDG PET/CT imaging manifestations of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer and its clinical significance[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(11): 653–656. DOI: [10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.11.003).
- [15] 龙亚丽, 何巧, 张冰, 等. ^{13}N - NH_3 、 ^{11}C -MET 及 ^{18}F -FDG PET/CT 显像在脑胶质瘤诊断与评估中的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2020, 40(3): 159–165. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-201909026-01328](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-201909026-01328).
- Long YL, He Q, Zhang B, et al. Comparison of ^{13}N - NH_3 , ^{11}C -MET and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis and evaluation of cerebral glioma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 40(3): 159–165. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-201909026-01328](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-201909026-01328).
- [16] Sollini M, Kirienko M, Gelardi F, et al. State-of-the-art of FAPi-PET imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4396–4414. DOI: [10.1007/s00259-021-05475-0](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05475-0).
- [17] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of ^{68}Ga -DOTA. SA. FAPi, and the head-to-head comparison with ^{18}F -FDG PET/CT in patients with various cancers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1915–1931. DOI: [10.1007/s00259-020-05132-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05132-y).
- [18] Qin CX, Liu F, Huang J, et al. A head-to-head comparison of ^{68}Ga -DOTA-FAPi-04 and ^{18}F -FDG PET/MR in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3228–3237. DOI: [10.1007/s00259-021-05255-w](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05255-w).
- [19] Zhao L, Pang YZ, Zheng H, et al. Clinical utility of ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPi) positron emission tomography/computed tomography for primary staging and recurrence detection in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3606–3617. DOI: [10.1007/s00259-021-05336-w](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05336-w).
- [20] Shi XM, Xing HQ, Yang XB, 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. DOI: [10.1007/s00259-020-05070-9](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05070-9).
- [21] Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of ^{68}Ga -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](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253062).
- [22] Qin CX, Shao FQ, Gai YK, et al. ^{68}Ga -DOTA-FAPi-04 PET/MR in the evaluation of gastric carcinomas: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 81–88. DOI: [10.2967/jnumed.120.258467](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258467).
- [23] Jin X, Wei MM, Wang SL, et al. Detecting fibroblast activation proteins in lymphoma using ^{68}Ga -FAPi PET/CT[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(2): 212–217. DOI: [10.2967/jnumed.121.262134](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262134).
- [24] Kesch C, Yirga L, Dendl K, et al. High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPi-molecular theranostics[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 385–389. DOI: [10.1007/s00259-021-05423-y](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05423-y).
- [25] Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPi-74 PET/CT using either ^{18}F -AIF 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. DOI: [10.2967/jnumed.120.245084](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245084).
- [26] Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and development of ^{99m}Tc -labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ^{188}Re therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507–1513. DOI: [10.2967/jnumed.119.239731](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.239731).
- [27] Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1485–1491. DOI: [10.1136/annrheumdis-2020-217408](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217408).
- [28] Zhang X, Song WY, Qin CX, et al. Non-malignant findings of focal ^{68}Ga -FAPI-04 uptake in pancreas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2635–2641. DOI: [10.1007/s00259-021-05194-6](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05194-6).
- [29] Röhrich M, Leitz D, Glatting FM, et al. Fibroblast activation protein-specific PET/CT imaging in fibrotic interstitial lung diseases and lung cancer: a translational exploratory study[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 127–133. DOI: [10.2967/jnumed.121.261925](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.261925).
- [30] Wu MQ, Ning J, Li JL, et al. Feasibility of *in vivo* imaging of fibroblast activation protein in human arterial walls[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 948–951. DOI: [10.2967/jnumed.121.262863](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262863).
- [31] Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The role of ^{68}Ga -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](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237016).
- [32] Syed M, Flechsig P, Liermann J, et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(12): 2836–2845. DOI: [10.1007/s00259-020-04859-y](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04859-y).
- [33] Windisch P, Röhrich M, Regnery S, et al. Fibroblast activation protein (FAP) specific PET for advanced target volume delineation in glioblastoma[J]. *Radiother Oncol*, 2020, 150: 159–163. DOI: [10.1016/j.radonc.2020.06.040](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.040).
- [34] Zhao L, Chen SY, Chen SJ, et al. ^{68}Ga -fibroblast activation protein inhibitor PET/CT on gross tumour volume delineation for radiotherapy planning of oesophageal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2021, 158: 55–61. DOI: [10.1016/j.radonc.2021.02.015](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.02.015).
- [35] Schöder H. 2021 SNMMI highlights lecture: oncology and therapy, part 1[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(10): 9N–15N.
- [36] Watabe T, Liu YW, 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. DOI: [10.2967/jnumed.119.233122](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233122).
- [37] Zhao L, Niu B, Fang JY, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of ^{68}Ga -labeled FAPI dimer[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 862–868. DOI: [10.2967/jnumed.121.263016](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263016).
- [38] Xu MX, Zhang P, Ding J, et al. Albumin binder-conjugated fibroblast activation protein inhibitor radiopharmaceuticals for cancer therapy[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 952–958. DOI: [10.2967/jnumed.121.262533](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262533).
- [39] Ballal S, Yadav MP, Kramer V, et al. A theranostic approach of [^{68}Ga]Ga-DOTA. SA. FAPI PET/CT-guided [^{177}Lu]Lu-DOTA. SA. FAPI radionuclide therapy in an end-stage breast cancer patient: new frontier in targeted radionuclide therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 942–944. DOI: [10.1007/s00259-020-04990-w](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04990-w).
- [40] Rathke H, Fuxius S, Giesel FL, et al. Two tumors, one target: preliminary experience with ^{90}Y -FAPI therapy in a patient with metastasized breast and colorectal cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(10): 842–844. DOI: [10.1097/RLU.0000000000003842](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003842).
- [41] Kratochwil C, Giesel FL, Rathke H, et al. [^{153}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. DOI: [10.1007/s00259-021-05273-8](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05273-8).
- [42] Kuyumcu S, Kovan B, Sanli Y, et al. Safety of fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy by a low-dose dosimetric approach using ^{177}Lu -FAPI04[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(8): 641–646. DOI: [10.1097/RLU.0000000000003667](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003667).
- [43] Assadi M, Rekabpour SJ, Jafari E, et al. Feasibility and therapeutic potential of ^{177}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. DOI: [10.1097/RLU.0000000000003810](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003810).
- [44] Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using ^{177}Lu -FAP-2286: first-in-humans results[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415–423. DOI: [10.2967/jnumed.120.259192](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.259192).
- [45] Ferdinandus J, Fragoso Costa P, Kessler L, et al. Initial clinical experience with ^{90}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. DOI: [10.2967/jnumed.121.262468](https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262468).
- [46] Feig C, Jones JO, Kraman M, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50): 20212–20217. DOI: [10.1073/pnas.1320318110](https://doi.org/10.1073/pnas.1320318110).

(收稿日期: 2021–12–17)