

FAPI 有望开创核素靶向诊疗的新时代

汪静

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

通信作者: 汪静, Email: 13909245902@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380

FAPI will lead to a new era for radionuclide theranostics

Wang Jing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: Wang Jing, Email: 13909245902@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20211102-00380

放射性药物的研发是核医学学科持续发展的关键。20 世纪, ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 的问世促进了核医学 PET/CT 显像的广泛应用, 极大提高了核医学的临床诊断地位和影响力, 成为核医学高质量发展的里程碑。进入 21 世纪, 新的放射性药物层出不穷, ^{68}Ga -前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 和 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTA-*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE) 2 种针对特定疾病的新药物已先后获美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准; 而近年出现的 ^{68}Ga -成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activating protein, FAP) 抑制剂 (FAP inhibitor, FAPI) 则因具有更好的普适性且有望用于肿瘤治疗而备受关注, 成为继 ^{18}F -FDG 之后重要的核医学广谱探针。

一、FAP 与 FAPI

尽管肿瘤细胞的生物学特性及分子标志差异显著, 但肿瘤微环境却具有相似的特征, 靶向肿瘤微环境有望开发针对多种肿瘤的广谱分子探针。肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 是肿瘤微环境的重要组成, 在结缔组织增生性肿瘤中可占肿瘤总质量的 90%, CAFs 表达 FAP 的量远高于正常组织, 使 FAP 成为肿瘤良好的分子靶点^[1-2]。FAPI 高特异性与 FAP 结合, 成为核医学新型靶向分子探针而备受肿瘤诊疗研究的关注^[3]。

Kratochwil 等^[4] 回顾性分析了 28 种不同实体肿瘤对 ^{68}Ga -FAPI 的摄取, 发现该探针在实体肿瘤中的

摄取非常高, 特别是肉瘤、乳腺癌、食管癌、肺癌等的最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) > 12, 而 ^{68}Ga -FAPI 的肌肉和血池本底很低 ($\text{SUV}_{\text{max}} < 2$), 从而形成高肿瘤/正常组织放射性比值 (tumor/non-tumor, T/NT), 相关研究结果被选为 2019 年美国核医学与分子影像学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI) 年会年度图像, 此后 FAPI 在肿瘤核医学的研究受到国内外的高度关注。近期, Sollini 等^[5] 的荟萃分析纳入 23 项包括头颈部、腹部和其他恶性肿瘤在内的 8 999 例的研究, 发现 FAPI PET 的总灵敏度为 99%, 特异性为 87%, 原发肿瘤灵敏度达 100%, 淋巴结转移和远处转移的灵敏度分别为 89% 和 93%。该荟萃分析提示 FAPI PET 对肿瘤显像非常有价值, 尤其是对于不适合进行 ^{18}F -FDG 显像的肿瘤以及对原发病变和远处转移的检测, 显示了 FAPI PET 肿瘤显像研究的良好局面和喜人结果。除肿瘤组织外, CAFs 也在多种非肿瘤组织如慢性纤维化病变中显著增多, 因而也可用于心肌损伤后心肌重塑修复、肝脏及肾脏纤维化等的显像^[6]。

二、国内 FAPI 系列探针靶向诊断的研究进展

近几年来, 我国核医学也迅速开展 FAPI 系列探针的相关研究, 并有多篇论著已在国内外专业期刊上发表。本期重点号 4 篇论著中的 3 篇是关于肿瘤对 FAPI 系列探针的摄取特征和 FAPI PET/CT 显像对肿瘤原发灶、转移灶以及临床再分期的诊断效能; 另外 1 篇是 FAPI PET 显像在非肿瘤性疾病中的初步应用。

李友财等^[7] 前瞻性比较了 ^{18}F -FAPI-42 与 ^{18}F -FDG 在 43 例肺癌初诊患者中的应用, 结果显示 ^{18}F -

FAPI-42 在肺腺癌及鳞状细胞癌(简称鳞癌)原发灶中均有较高的摄取(SUV_{max} : 12.24 ± 3.97)和较高的阳性病灶检出率[100%(37/37)],且在检测转移灶方面优于 FDG,尤其是淋巴结、脑及胸膜的转移;然而,在小细胞肺癌及高级别神经内分泌肿瘤中,FAPI-42 的摄取普遍低于 FDG,该研究为肺腺癌及鳞癌的诊断及准确分期提供了一种新的思路。覃春霞等^[8]回顾性分析了⁶⁸Ga-FAPI PET 对结直肠癌患者再分期的诊断价值及对治疗决策的影响,在纳入的 33 例再分期的结直肠癌患者中,⁶⁸Ga-FAPI PET 探测其复发/转移/进展的准确性[93.9%(31/33)]、灵敏度[100%(24/24)]和阴性预测值(7/7)都明显高于常规影像[64.5%(20/31)、56.5%(13/23)和 7/17; χ^2 值:8.549, 10.786, 均 $P < 0.05$];⁶⁸Ga-FAPI PET 上调了 50.0%(12/24)患者的分期,改变了 71.0%(22/31)患者的治疗方案。该研究表明,⁶⁸Ga-FAPI 对结直肠癌的再分期具有较高的诊断效能。谢昭娟等^[9]的研究表明,人源肿瘤异种移植(patient-derived tumor xenograft, PDX)小鼠模型的胰腺癌组织存在大量 CAFs 且高度摄取⁶⁸Ga-FAPI-04,进一步的临床验证可见胰腺癌原发灶及肝转移灶⁶⁸Ga-FAPI-04 的摄取也明显高于 FDG,该研究为开展 FAPI-04 在胰腺癌中的治疗提供了实验依据。

FAPI 系列探针并非恶性肿瘤特异性的显像剂,由于 CAFs 在慢性纤维化病变中也有大量表达,因此,开展非肿瘤领域的研究有助于拓展 FAPI 显像的应用范围。周玥等^[10]回顾性分析了 25 例肾纤维化患者的⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 显像,其对肾纤维化诊断的灵敏度为 88%(22/25),且随着肾纤维化分级的提高,标准摄取值(standardized uptake value, SUV)逐渐升高,提示⁶⁸Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT 在肾纤维化的定性和分级诊断中具有一定的价值,可作为临床诊断肾纤维化的补充检查手段。

尽管 FAPI 系列探针的 PET 显像在肿瘤与非肿瘤疾病中已取得一定进展,但哪些患者应该首选 FAPI 显像? FAPI 在临床上的作用是取代 FDG 还是作为 FDG 的重要补充? FAPI 系列探针的临床应用价值还有待大量的临床队列研究进一步阐明。

三、核素标记 FAPI 系列探针肿瘤诊疗未来研究主要方向

FAP 在多种实体肿瘤的高度表达提示 FAPI 潜在的重要临床价值。Hicks 等^[11]在 *J Nucl Med* 上发表的“FAPI PET/CT: will it end the hegemony of ¹⁸F-FDG in oncology? (FAPI PET/CT 能终结¹⁸F-FDG 在

肿瘤中的统治地位吗?)”文章,一定程度上反映了人们对肿瘤 FAPI PET/CT 显像的乐观期待。值得关注的是,FAPI 不仅可用于 PET 显像,也有望成为核素靶向治疗良好的分子探针。因此,充分认识 FAPI 分子探针在肿瘤诊疗中的重要价值,系统、深入地开展研究工作,有助于揭示 FAPI 系列探针的真实价值。(1) FAP 靶向分子探针的研制。从最初的抗体靶向到近年来的小分子抑制剂,FAP 靶向探针的性能显著提升^[12]。在喹啉类 FAP 抑制剂 FAPI-01 制备的基础上,基于该分子探针的改造不断探索,最新已发展至 FAPI-74^[13]。相信新型 FAPI 分子探针将不断提升 FAP 靶向的精准性,其目的都是改善基于 FAPI 的诊疗效果。(2) 采用不同核素进行标记。已有多篇文献报道⁶⁸Ga、¹⁸F、⁶⁴Cu 等正电子核素标记 FAPI 的 PET 显像^[14-15],为推广 FAPI 肿瘤显像也有采用⁹⁹Tc^m 对 FAPI 的标记^[16],其中¹⁸F 标记适用于有较大患者流通量的医疗机构;采用发射 β 射线的¹⁸⁸Re、¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y^[17]以及发射 α 射线的²²⁵Ac 等治疗性核素标记 FAPI,可进行核素治疗^[18]。因此,充分利用放射性核素的特征制备不同用途的 FAPI 探针,从而实现更优的肿瘤诊断和治疗。(3) 系统开展 FAPI 肿瘤 PET 显像。目前的 FAPI 肿瘤 PET/CT 和(或)PET/MR 显像尚处于起始阶段,其在多种肿瘤的诊断、鉴别诊断及分期等方面的临床价值仍需深入研究^[19]。首先,关于 FAPI 系列探针肿瘤显像诊断效能的研究需要向更多种类的肿瘤拓展,研究范围应涵盖肿瘤诊断、分期与再分期、预后评估与疗效评价等方面;其次,研究方法应从目前的单中心小样本临床研究推向多中心大样本研究,结合回顾性分析和前瞻性设计明确 FAPI 探针 PET 显像在各种肿瘤精准诊断的价值和意义,进而探索其最佳的临床应用适应证。(4) 关注 FAPI 介导的核素靶向治疗。众所周知,¹⁷⁷Lu-PSMA 已经显示了良好的前列腺癌治疗效果,鉴于 FAP 肿瘤分子靶点,治疗性核素标记的 FAPI 将有望成为新型肿瘤靶向内照射治疗的放射性药物。Lindner 等^[17]利用低剂量⁹⁰Y-FAPI-04(2.9 GBq)对乳腺癌的初步临床治疗已显示转移灶能较好地摄取⁹⁰Y-FAPI-04,并能有效减轻患者的疼痛症状。充分认识核素标记 FAPI 开展肿瘤核素靶向治疗的潜在临床价值和意义,系统开展治疗性核素标记 FAPI 的肿瘤治疗研究,对于开辟肿瘤核素治疗的新领域具有重要的学术价值和临床意义。(5) 期待 FAPI 肿瘤诊疗一体化研究。诊疗一体化是核医学有别于其他学科的独特优势,

针对同一分子探针,既可以分别标记诊断/治疗性核素,也可以采用单一核素(如 ^{131}I 、 ^{177}Lu)标记就可以实现诊疗一体化。通过 FAPI 显像筛选适合的治疗患者、监测 FAPI 介导的治疗效果并及时调整治疗方案,实现分子影像指导下的靶向治疗,有助于提高肿瘤的治疗效果,有望丰富核医学诊疗一体化的内涵^[20-21]。

FAP 除了在肿瘤微环境中大量表达,在炎症反应及纤维化等非肿瘤性病变中也显著增高^[22],这在一定程度上增加了肿瘤显像鉴别诊断的难度,期待通过在更多肿瘤中的临床应用,使 FAPI 的临床适应证更加精准。此外,还可探索 FAPI 在非肿瘤性疾病中的应用,如动脉粥样硬化斑块、类风湿关节炎以及心肌重塑等显像^[23-24],以期为这些良性疾病提供无创可视的诊断方法,实现纤维化定量及动态评价^[10,25],有望更好地指导治疗。因而,全面系统开展 FAPI 在肿瘤与非肿瘤疾病中的研究,有助于拓展 FAPI 的临床应用范围。已有的国内外研究结果均表明 FAPI 系列探针具有美好的未来,立足国内丰富的病例资源、强大的技术团队,制定与 FAPI 核医学诊疗相关的规范与共识,积极推进大样本多中心的临床研究,探索 FAPI 系列探针肿瘤与非肿瘤显像最佳适应证,有望开创 FAPI 系列探针核素靶向诊疗的新时代。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xing F, Saidou J, Watabe K. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2010, 15: 166-179. DOI:10.2741/3613.
- [2] Werb Z, Lu P. The role of stroma in tumor development[J]. *Cancer J*, 2015, 21(4): 250-253. DOI:10.1097/PPO.000000000000127.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Siebermair J, Köhler MI, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by Ga-68 FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling[J]. *J Nucl Cardiol*, 2021, 28(3): 812-821. DOI:10.1007/s12350-020-02307-w.
- [7] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300.

Li YC, Zhang XY, Zhang Y, et al. Comparison of clinical utility of ^{18}F -FAPI-42 and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of newly diagnosed lung cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 709-716. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210831-00300.

- [8] 覃春霞, 宋杨美惠, 刘芳, 等. ^{68}Ga -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.
- Qin CX, Song YMH, Liu F, et al. Diagnostic value of ^{68}Ga -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.
- [9] 谢娟娟, 全志永, 赵小虎, 等. 胰腺癌摄取 ^{68}Ga -FAPI-04 的 PDX 动物模型及临床 PET/CT 显像研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 722-726. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294.
- Xie ZJ, Quan ZY, Zhao XH, et al. Uptake of ^{68}Ga -FAPI-04 in pancreatic cancer-PDX animal model and its clinical PET/CT imaging[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 722-726. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210825-00294.
- [10] 周玥, 黄越熙, 黄奕琳, 等. ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT 在评估肾纤维化疾病中的应用价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(12): 727-731. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338.
- Zhou Y, Huang YX, Huang YL, et al. Application value of ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT in evaluating renal fibrosis disease [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(12): 727-731. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210926-00338.
- [11] Hicks RJ, Roselt PJ, Kallur KG, et al. FAPI PET/CT: will it end the hegemony of ^{18}F -FDG in oncology? [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 296-302. DOI:10.2967/jnumed.120.256271.
- [12] 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. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200313-00100.
- Wang JY, Yang WD, Wang J. Research progress of new tumor imaging agent ^{68}Ga -FAPIs [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(6): 374-377. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200313-00100.
- [13] 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. DOI:10.2967/jnumed.120.245084.
- [14] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ^{68}Ga -FAPI-46 PET imaging in cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(8): 1171-1177. DOI:10.2967/jnumed.119.236786.
- [15] Lindner T, Altmann A, Giesel F, et al. ^{18}F -labeled tracers targeting fibroblast activation protein [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2021, 6(1): 26. DOI:10.1186/s41181-021-00144-x.
- [16] Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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.
- [17] Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinolone-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.

- [18] 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. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.
- [19] 麻广宇,徐白萱,张锦明.成纤维细胞激活蛋白抑制剂在核医学诊疗中的应用[J].中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- Ma GY, Xu BX, Zhang JM. Application of fibroblast activation protein inhibitors in the diagnosis and treatment of nuclear medicine [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(2): 116-118. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200305-00090.
- [20] 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.
- [21] Langbein T, Weber WA, Eiber M. Future of theranostics; an outlook on precision oncology in nuclear medicine[J]. J Nucl Med, 2019, 60 (Suppl 2): 13S-19S. DOI: 10.2967/jnumed. 118.220566.
- [22] Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy[J]. Proteomics Clin Appl, 2014, 8(5-6): 454-463. DOI:10.1002/prca.201300095.
- [23] Laverman P, van der Geest T, Terry SY, et al. Immuno-PET and immuno-SPECT of rheumatoid arthritis with radiolabeled anti-fibroblast activation protein anti body correlates with severity of arthritis [J]. J Nucl Med, 2015, 56(5): 778-783. DOI:10.2967/jnumed.114.152959.
- [24] Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity after myocardial infarction using a ^{68}Ga -labeled fibroblast activation protein inhibitor, FAPI-04[J]. J Nucl Med, 2019, 60(12): 1743-1749. DOI:10.2967/jnumed.119.226993.
- [25] Windisch P, Zwahlen DR, Giesel FL, et al. Clinical results of fibroblast activation protein (FAP) specific PET for non-malignant indications; systematic review[J]. EJNMMI Res, 2021, 11(1): 18. DOI:10.1186/s13550-021-00761-2.

(收稿日期:2021-11-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2021 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷

CI(confidence interval),可信区间

CT(computed tomography),计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒

Hb(hemoglobin),血红蛋白

HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原

HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒

HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒

MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应

PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术

PLT(platelet count),血小板计数

RBC(red blood cells),红细胞

RNA(ribonucleic acid),核糖核酸

SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术

WBC(white blood cells),白细胞

WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部