

FAP 靶点类放射性药物用于肿瘤核素内照射治疗的研究进展

林学智¹ 鲁海文² 张国建³

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 呼和浩特 010050; ²内蒙古医科大学医学模拟中心, 呼和浩特 010050; ³内蒙古医科大学附属医院核医学科、内蒙古自治区分子影像学重点实验室, 呼和浩特 010050

通信作者: 张国建, Email: zhangguojian0820@163.com

【摘要】 成纤维细胞激活蛋白(FAP)在肿瘤相关成纤维细胞中高度表达,与肿瘤微环境变化密切相关。放射性核素标记的 FAP 抑制剂(FAPI)是一种以 FAP 为靶点的新型肿瘤治疗药物,其能与 FAP 特异性结合,并产生辐射杀伤信号,现已逐渐应用于肿瘤核素内照射治疗(IRT)。该文就各种 FAP 靶点类放射性药物在肿瘤核素 IRT 中的研究进展进行综述,旨在更深入地了解其内在特性并推动临床应用普及。

【关键词】 肿瘤;放射性药物;膜蛋白质类;成纤维细胞;发展趋势

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2023MS08013);内蒙古自治区高校青年科技英才项目(NJYT22002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240717-00264

Research progress of fibroblast activation protein-targeted radiopharmaceuticals in tumor radionuclide internal radiation therapy

Lin Xuezhi¹, Lu Haiwen², Zhang Guojian³

¹The First Clinical Medical College of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; ²Medical Simulation Center of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; ³Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Key Laboratory of Molecular Imaging of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010050, China

Corresponding author: Zhang Guojian, Email: zhangguojian0820@163.com

【Abstract】 Fibroblast activation protein (FAP), highly expressed in cancer-associated fibroblasts, is closely related to changes in the tumor microenvironment. Radionuclide-labeled FAP inhibitor (FAPI) is a novel tumor therapeutic agent targeting FAP. It can specifically bind to FAP and emit radiation-killing signals, and has been gradually applied to tumor radionuclide internal radiation therapy (IRT). This review summarizes the research progress of various FAP-targeted radiopharmaceuticals in tumor radionuclide IRT, aiming to gain a deeper understanding of their intrinsic properties and promote broader clinical applications.

【Key words】 Neoplasms; Radiopharmaceuticals; Membrane proteins; Fibroblasts; Trends

Fund program: Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (2023MS08013); Inner Mongolia Autonomous Region University Youth Science and Technology Talents Project (NJYT22002)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240717-00264

恶性肿瘤严重威胁人群健康,我国 2022 年恶性肿瘤新发病例约 482.47 万例,死亡病例约 257.42 万例,且随着人口老龄化进展,发病率和死亡率仍在持续攀升^[1]。目前,恶性肿瘤治疗主要采用手术、化疗、放疗、免疫治疗等手段,仍存在一定的不良反应和局限性。随着核医学核素治疗的发展,肿瘤核素内照射治疗(internal radiation therapy, IRT)为恶性肿瘤治疗提供了新的思路。

肿瘤微环境在肿瘤生长、重塑、耐药性等方面发挥着至关重要的作用。肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)是肿瘤微环境的重要组成部分,其高表达的成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)是一种丝氨酸蛋白酶家族的 II 型整合膜糖蛋白,存在于约 90% 上皮肿

瘤,与生长、增殖及血管生成密切相关^[2]。由于 CAFs 表达 FAP 水平明显高于正常组织,使得 FAP 成为肿瘤核素 IRT 的良好分子靶点。放射性核素(如¹⁷⁷Lu、⁹⁰Y、²¹¹At 和²²⁵Ac 等)标记的 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)是一类以 FAP 为靶点的新型肿瘤治疗药物,具有肿瘤摄取高、正常组织摄取低的优点,利用核素发射的 α 、 β^- 或 γ 射线可对肿瘤产生内照射杀伤效果,更为精准地抑制肿瘤生长^[3]。基于结构修饰、白蛋白结合和多聚化设计的改良,FAP 靶点类放射性药物主要包括 FAPI 单体、FAPI-白蛋白结合体和 FAPI 多聚体药物等。本文主要从临床层面综述各种 FAP 靶点类放射性药物在肿瘤核素 IRT 的研究进展(包括部分基础研究),以期深入了解各自特性并扩展临床应用范围。

一、FAPI 单体

1. FAPI-04。在临床应用方面, Kuyumcu 等^[4]对 4 例接受低剂量¹⁷⁷Lu-FAPI-04 IRT 患者进行安全性评估, 发现¹⁷⁷Lu-FAPI-04 在风险器官的平均吸收剂量均较低, 表明该治疗具备安全性。但由于肿瘤吸收剂量也相对较低, 研究者推测未来可通过施用更高剂量或使用替代放射性核素的方式提升疗效。研究表明, FAPI-04 良好的 FAP 靶向性有助于指导消化道肿瘤治疗决策和预后评估, 有望用于核素 IRT^[5-6]。然而, 在面对消化系统术后患者的肿瘤局部复发影像时, 医师仍需注意鉴别诊断, 因为消化系统重建吻合口的炎症反应或纤维化可导致 FAPI-04 摄取水平增加, 这种情况可持续约 1.5 年^[7]。此外, FAPI-04 对于难治性神经内分泌肿瘤患者的治疗作用有限, 提示对于特定肿瘤, 核素 IRT 仍存在挑战^[8]。

在新型治疗性核素方面, Ma 等^[9]发现²¹¹At-FAPI-04 能明显降低 U87MG 细胞活力, 阻滞细胞周期于 G2/M 期; 瘤内注射相比静脉注射增加约 6 倍的肿瘤蓄积量, 并以剂量依赖性方式延长中位生存期。Watabe 等^[10]发现, ²²⁵Ac-FAPI-04 对小鼠 PANC-1 异种移植肿瘤生长抑制效果显著, 且治疗后体质量无明显变化。

在联合疗法方面, 有研究者观察到, ¹⁷⁷Lu-FAPI-04 联合免疫疗法可增强小鼠 B16F10 黑色素瘤消退以及对 LLC1 肺肿瘤的抑制效果, 表明核素 IRT 联合其他疗法是一种值得尝试的创新方式^[11]。

2. FAPI-42。傅丽兰等^[12]回顾 51 例胃癌患者¹⁸F-FAPI-42 PET/CT 图像发现, ¹⁸F-FAPI-42 在胃癌原发灶的诊断灵敏度为 82.35%, 其中 T1 期为 59.09%, T2~T4 期为 100%。原发灶 SUV_{max} 与肿瘤位置, 病理 T 分期、N 分期、TNM 分期, 脉管和(或)神经侵犯有关, 同时病理 T 分期是影响肿瘤 SUV_{max} 的独立因素, 提示¹⁸F-FAPI-42 PET/CT 结果与临床病理学存在良好相关性, 且对于中晚期胃癌患者而言, FAPI-42 可能是有潜力的肿瘤核素 IRT 配体。

3. FAPI-46。在临床应用方面, Assadi 等^[13]对 18 例难治性晚期癌症患者进行总计 36 周期的¹⁷⁷Lu-FAPI-46 IRT, 其中 12 例患者病情稳定, 6 例患者病情进展。中位生存时间显示, 从原发性诊断起为 25 个月, 从复发或难治诊断起为 9 个月。安全性剂量测定分析显示, 全身、肝脏、肾脏和脾脏的中位吸收剂量均较低, 表明¹⁷⁷Lu-FAPI-46 治疗具有潜在可行性和安全性。但由于患者肿瘤异质性较高, 治疗方案不同, 后续需要建立更一致的患者组别进行深入评估。Hamacher 等^[14]随访 11 例⁹⁰Y-FAPI-46 治疗的孤立性纤维瘤患者, 其中 82% 病情控制, 中位无进展生存期为 227 d。Fendler 等^[15]对 21 例患者进行总计 47 周期⁹⁰Y-FAPI-46 IRT, 结果显示, 16 例行多周期治疗的患者中, 有 8 例病情得到控制; 19 例进行剂量测定的患者显示, 正常器官平均吸收剂量均较低。以上研究表明, ⁹⁰Y-FAPI-46 治疗耐受性好, 具有重复周期治疗可行性。有病例报告显示, 2A 型多发性内分泌肿瘤综合征和放射性碘难治性分化型甲状腺癌 (radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAI-R-DTC) 患者经¹⁷⁷Lu-FAPI-46 治疗后, 临床症状明显改善^[16]。同时, 在一项针对初诊及复发转移性胃印戒细胞癌的研究中, ⁶⁸Ga-FAPI-46 较¹⁸F-FDG 表现出更高的摄取水平及病灶检出率, 提示其在胃印戒细胞癌诊

断和核素 IRT 层面也具有潜力^[17]。然而, 在特定患者核素 IRT 中, FAPI-46 可能存在短板, 如 1 例低分化鼻咽癌患者经¹⁷⁷Lu-FAPI-46 治疗后, 不同病灶存在抑制与进展混合反应^[18]; 1 例转移性胰腺导管腺癌患者, 瘤体¹⁷⁷Lu-FAPI-46 洗脱速度快^[19], 因此患者行肿瘤核素 IRT 前需进行效益预估, 以寻找更加适合患者治疗的配体并提升疗效。

在新型治疗性核素方面, Liu 等^[20]评估¹⁷⁷Lu-FAPI-46 和²²⁵Ac-FAPI-46 在 PANC-1 小鼠模型的生物分布以及不同剂量下的 IRT 效果, 发现两者均具有瘤体摄取高和肾脏清除快的优点。小鼠经治疗后, 肿瘤受抑制的同时伴有体质量轻微下降。对比分析下, ¹⁷⁷Lu-FAPI-46 药效出现较²²⁵Ac-FAPI-46 晚, 但持续时间更长。

在联合疗法方面, Taddio 等^[21]在免疫能力完整的 C3H/Sed/Kam 小鼠模型中发现, ²²⁵Ac-FAPI-46 单独使用耐受性好, 但对肿瘤生长抑制效果有限。与免疫检查点阻断剂 (RMP1-14) 联合使用时, 能有效抑制肿瘤生长并使部分肿瘤缩小。在 FAP 高表达的肿瘤模型中, 联合治疗有效但无额外收益。而在局部免疫抑制环境中, ²²⁵Ac-FAPI-46 能恢复小鼠对 RMP1-14 的响应, 导致肿瘤明显消退, 并且治疗后 60 d, 56% 小鼠实现了无瘤生存。类似地, Tseng 等^[22]发现, ¹⁷⁷Lu-FAPI-46 联合酪氨酸激酶抑制剂 (帕唑帕尼) 治疗较单核素治疗能明显减少肉瘤患者源性异种移植小鼠模型的肿瘤体积。

4. FAPI-74。鄢敏等^[23]利用商业化合成模块 CFN-MPS-100 成功实现 Al¹⁸F-FAPI-74 的高效、稳定且自动化合成。3 例志愿者 PET/CT 显像示, 除心肌生理性高摄取外, 其他正常组织几乎无摄取, 而肿瘤原发灶及转移灶则表现为持续高摄取 (SUV_{max} = 17.08), 表明 Al¹⁸F-FAPI-74 具有显著的肿瘤靶向性, 有利于核素 IRT 开发。

5. FAPI 环肽。当 FAPI 线性肽转化为环状结构时, 其闭合的环状形态增强了整体的构象刚性并提高了血浆稳定性, 这种改变使得 FAPI 环肽具有更高的 FAP 结合亲和力和选择性, 进而具备更佳的靶本底比值 (target to background ratio, TBR) 和更高的肿瘤蓄积水平, 从而提升核素 IRT 效果。

在临床应用方面, Baum 等^[24]首次对 11 例腺癌患者进行环肽¹⁷⁷Lu-FAP-2286 IRT。该研究发现, 肿瘤滞留时间最长可达 10 d。经每周 (5.8±2.0) GBq 剂量治疗后, 患者全身有效剂量仅为 0.07 Gy/GBq, 而骨转移灶吸收剂量可高达 (3.0±2.7) Gy/GBq, 且全程未观察到 4 级不良事件, 表明治疗耐受性较好。然而, 该研究中仅有 2 例患者病情稳定, 其余 9 例则病情进展。因此, 研究者认为, 未来可通过缩短治疗间隔、增加放射剂量或联合靶向治疗和免疫治疗等方法来提高 IRT 效果。Banihashemian 等^[25]对 8 例转移性肉瘤患者¹⁷⁷Lu-FAP-2286 疗效评估发现, 经 4 周期治疗后, 原发灶平均体积减少 52.37%, 转移灶 SUV_{max} 和 TBR 分别降低 29.67% 和 43.66%, 且这种改变在肺转移病例中尤为显著。Xie 等^[26]的单中心前瞻性研究显示, 9 例晚期肺癌患者经¹⁷⁷Lu-FAP-2286 IRT 后, 44% 患者出现代谢部分缓解, 33.33% 患者病情稳定。患者生活质量得到明显改善 (呼吸困难和癌性疼痛), 且未见 III/IV 级毒性反应, 因此¹⁷⁷Lu-FAP-2286 有望成为晚期肺癌患者可行的 IRT 选择。此外, Huang 等^[27]在 FAP-2286 的基础

上引入了蛋氨酸-缬氨酸-赖氨酸序列,开发出新型 FAPI 环肽衍生物 FD1,并首次用于人体显像。在所有患者中未观察到不良事件。图像显示,除肾脏外,其他正常组织和器官摄取水平均较低,FD1 可能成为有前途的核素 IRT 前体。

在联合疗法方面,Zboralski 等^[28]在表达小鼠 FAP 的 MCA205 肿瘤模型中,发现¹⁷⁷Lu-FAP-2287(FAP-2286 的小鼠替代物)单独或与 RMP1-14 联合使用时,均可明显抑制肿瘤生长,从而实现更长的生存时间,并且前者还可通过调节肿瘤微环境和增加肿瘤浸润 CD8⁺ T 细胞募集的方式,增强后者的肿瘤生长抑制效果。

二、FAPI-白蛋白结合体

尽管经过改良的 FAPI 单体在一些临床前和早期临床研究中展现了治疗潜力,但仍面临一些挑战。例如,肿瘤的摄取量和滞留时间尚未达到核素 IRT 的标准;药物在血液中的快速清除导致肿瘤区域的有效浓度下降;此外,高剂量的药物注射可能引起正常组织的非特异性摄取,进而引发剂量相关的毒性问题^[29]。鉴于白蛋白在血浆中的高丰度及其作为转运蛋白的角色,其优异的生物相容性、生物降解性和非免疫原性,使其常被用作癌症药物输送载体,如白蛋白-紫杉醇^[30]。因此,研究者正致力于通过结合 FAPI 与白蛋白片段的方式对药物进行改良。

1.伊文思蓝(Evans blue, EB)和 4-(对碘苯基)丁酸。临床应用方面,Fu 等^[31]在 FAPI-04 的基础上引入截断的 EB,成功开发出¹⁷⁷Lu-EB-FAPI(¹⁷⁷Lu-LNC1004)。在 12 例经¹⁷⁷Lu-LNC1004 IRT 的 RAIR 甲状腺癌患者中,观察到 3 例部分缓解、7 例病情稳定、2 例病情进展。此外,研究者指出以 3.33 GBq/周期的剂量治疗晚期 RAIR 甲状腺癌患者,可获得良好的疗效和耐受性。

在动物实验方面,Xu 等^[32]利用 FAPI-04 偶联 4-(对碘苯基)丁酸片段和 EB,开发出 TEFAPI-06 和 TEFAPI-07,发现两者对 FAP 的结合亲和力与 FAPI-04 相当[半数抑制浓度(half-maximal inhibitory concentration, IC₅₀) = (10.16 ± 2.56) 和 (7.81 ± 2.28) nmol/L]。PET 显像、SPECT 显像和生物分布研究显示,与¹⁷⁷Lu-FAPI-04 相比,TEFAPI-06 和 TEFAPI-07 分别显著增强肿瘤的积聚和保留。两者对胰腺癌患者源性异种移植瘤均表现出明显的生长抑制作用。随后,该研究团队进一步利用不同侧链长度的 4-(对碘苯基)丁酸衍生物,开发出 TE-FAPIs(TE-FAPI-01 至 04),发现其在生理盐水和血浆中均表现出良好稳定性,并且循环保留能力高于 FAPI-04。特别是¹⁷⁷Lu 标记的 TE-FAPI-04,效果最为明显[(3.86 ± 1.15) 和 (0.34 ± 0.07) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)],具有优异的 IRT 潜力^[33]。

2.脂肪酸。在脂肪酸型白蛋白结合片段研究中,Zhang 等^[34]将 FAPI-04 分别与月桂酸(C12)和棕榈酸(C16)偶联,开发出 FAPI-C12 和 FAPI-C16。两者较 FAPI-04 拥有更长的循环时间和更高的肿瘤摄取水平,并且在生理盐水和血浆中状态稳定。高活性¹⁷⁷Lu-FAPI-C16(29.6 MBq)具有明显抗肿瘤作用,中位生存时间远高于¹⁷⁷Lu-FAPI-04(28 和 10 d)。

三、FAPI 多聚体

在针对 FAP 靶点类放射性药物开发中,除上述 FAPI-白

蛋白结合体外,多聚化技术亦被提出作为改良策略。据研究显示,通过多聚化处理的配体能够显著提升其对肿瘤的选择性,并有效延长药物在肿瘤组织中的滞留时间。这一改进更贴合于肿瘤诊断与治疗的实际需求。例如,精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)多聚体技术的应用^[35]。

1.二聚体。临床应用方面,Ballal 等^[36]纳入 15 例 RAIR-DTC 患者并进行总计 45 周期的二聚体¹⁷⁷Lu-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)-甘氨酸酰胺(DOTA-glycylamide, DOTAGA).[方酰胺(squaramide, SA).FAPI]₂ 治疗。数据显示,80%患者部分缓解,且无 3/4 级毒性,表明治疗安全有效,可为 RAIR-DTC 患者提供一种新的治疗选择。另外,该团队还发现,患者接受二聚体¹⁷⁷Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂(1.48 GBq)治疗较单体¹⁷⁷Lu-DOTA.SA.FAPI(2.96 GBq)治疗,具有更长的治疗周期和生存周期^[37]。Yadav 等^[38]对 19 例转移性乳腺癌患者施行总计 65 周期的¹⁷⁷Lu-DOTAGA.FAPI 二聚体治疗,95%患者实现病情控制,临床客观有效率为 84%,中位总生存期为 12 个月,中位无进展生存期为 8.5 个月,期间未观察到严重不良事件。

在动物实验方面,Zhong 等^[39]以 FAPI-04 为基础,开发出二聚体 DOTA-琥珀酰基-赖氨酸(succinyl-Lys, Suc-Lys)-(FAPI-04)₂ 并进行荷瘤小鼠核素 IRT 实验。PET 图像显示,SKOV3、A431 和 H1299 荷瘤小鼠对⁶⁸Ga-(FAPI-04)₂ 的摄取水平约为单体的 2 倍,且肿瘤部位滞留时间也得到改善,用于荷瘤小鼠治疗能有效延缓肿瘤生长并表现出良好的耐受性。Zhao 等^[40]在肝癌患者源性异种移植瘤和 HT-1080-FAP 细胞源异种移植瘤中评估 FAPI-46 及其二聚体 DOTA-2 磷酸基(phosphate,P)(FAPI)₂ 的药代动力学特性。数据显示,注射后 48 h ¹⁷⁷Lu-DOTA-2P(FAPI)₂ 较¹⁷⁷Lu-FAPI-46 具有更高的肿瘤摄取和滞留,显著提升了 IRT 效果。除单核素治疗外,Bao 等^[41]还发现,¹⁷⁷Lu-DOTAGA.(SA.FAPI)₂ 与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂(奥拉帕尼)联合使用时,4T1 小鼠三阴性乳腺癌模型肿瘤的 IRT 敏感性增高,提示两者联合使用是未来增强 IRT 效果的新思路。

2.四聚体。赵亮等^[42]发现,与¹⁷⁷Lu-FAPI-46 相比,四聚体¹⁷⁷Lu-DOTA-4P(FAPI)₄ 在肿瘤摄取和滞留方面均有大幅度的提升[注射后 48 h:(18.72 ± 1.32) 和 (2.72 ± 1.20) %ID/g; P < 0.001]。进一步对比分析 FAPI-46 单体、二聚体和四聚体特性发现,四聚体在 U87MG 肿瘤的摄取水平约为二聚体的 2 倍(SUV_{mean}:0.72 ± 0.02 和 0.42 ± 0.03; P < 0.001),约为单体的 4 倍(SUV_{mean}:0.72 ± 0.02 和 0.16 ± 0.01; P < 0.001),并且¹⁷⁷Lu-DOTA-4P(FAPI)₄ 对 HT-1080-FAP 和 U87MG 肿瘤均有显著抑制作用,优于¹⁷⁷Lu-DOTA-2P(FAPI)₂^[43]。

四、其他

除上述 FAP 靶点类放射性药物外,其他类型药物也展现出巨大的核素 IRT 潜力。Cui 等^[44]发现,经硫(VI)氟化物交换[sulfur(VI) fluoride exchange, SuFEx]共价弹头工程化修饰的 FAPI[FAPI-磺酰氟(sulfonyl fluoride, SF)、FAPI-对氟磺酰基(para-fluorosulfonyl, pFS)和 FAPI-间氟磺酰基(meta-fluorosulfonyl, mFS)]在结合 FAP 时,会经历从结合到连接的转变,并通过“点击”SuFEx 反应与 FAP 的酪氨酸残基实现高

效共轭。改造后的 FAP 共价结合率超 80%,且在 6 d 内几乎没有解离。实验小鼠显像显示,肿瘤摄取率和滞留率均得到明显提升(分别为 257%与 13 倍)。小鼠经核素 IRT 后,肿瘤几乎完全消退。Du 等^[45]将 FAPI 小分子 UAMC1110 的 8'-位氨基衍生物(OncoFAP)与 DOTAGA 连接,开发出 FAPI-FUSCC-II。在 HT-1080-FAP 肿瘤异种移植模型中,⁶⁸Ga-FAPI-FUSCC-II 较⁶⁸Ga-FAPI-04 表现出更高的 FAP 靶向特异性[IC₅₀:(0.17±0.03)和(8.66±2.18) nmol/L]、更高的瘤体摄取水平(SUV_{max}:12.17±6.67 和 8.12±2.21)及滞留时间[注射后 2 h:(5.70±1.80)和(3.80±0.90) %ID/g]和更高的 TBR(注射后 2 h:12.93±2.72 和 4.42±1.75),有望成为新型诊疗一体化示踪剂,但核素 IRT 效果仍有待考究。Yang 等^[46]在 UAMC1110 的基础上连接硅-氟化物受体和螯合物 DOTAGA,开发出能够同时标记¹⁸F(用于显像)和¹⁷⁷Lu(用于治疗)的新型镧-氟配体(lutetium-fluorine ligand, LuFL),以实现癌症的诊断和治疗。相较于 FAPI-04, LuFL 的 FAP 结合亲和力[IC₅₀:(2.29±1.12)和(6.69±0.88) nmol/L]、肿瘤摄取水平(注射后 1 h:7.65%±1.00%和 86.43%±5.47%)和滞留时间[注射后 24 h:(1.70±1.01)和(2.98±0.98) %ID/g]均有明显提升,同剂量下¹⁷⁷Lu-LuFL 对 HT-1080-FAP 肿瘤模型的抑制效果明显优于¹⁷⁷Lu-FAPI-04,且毒性较低。

此外,有研究表明,相比单靶点放射性药物,双靶点放射性药物(如:FAPI-RGD、FAPI-前列腺特异膜抗原)的开发可能会发挥更大的核素 IRT 效果,从而减少注射剂量和缩短治疗周期,为患者减轻治疗毒性负担^[47-48]。

五、小结与展望

由放射性核素、螯合物和前体共同构成的 FAP 靶点类放射性药物,通过多元结构优化和组合策略,明显提升了对肿瘤的靶向性,延长了药物在肿瘤中的滞留时间,并加快了在正常组织中的排泄速度。双靶点核素 IRT 设计思路也大幅提升了单靶点核素 IRT 效率,进而为未来开发更多双靶点放射性药物奠定了基础。相较于单靶点放射性药物,双靶点放射性药物通过引入额外的前体(靶点),明显增强了对肿瘤的“捕获能力”。设想未来可通过“1 目标肿瘤特异性前体+1 广泛肿瘤高灵敏度前体(如 FAPI)”的搭配模式,开发出“互补式”双靶点放射性药物,从而进一步提升放射性药物整体的治疗效果。同时,将核素 IRT 与其他疗法(如免疫治疗、靶向治疗)结合,也显示出协同增益的潜力,提示核医学与其他学科的交叉合作可能是未来恶性肿瘤治疗的新方向。

随着对 FAPI 化学结构的深入研究和开发,各种新型 FAP 靶点类放射性药物正在不断问世,肿瘤核素 IRT 的应用范围也在持续扩大。期待未来 FAP 靶点类放射性药物在临床转化研究方面取得更大进展,为恶性肿瘤患者带来更多的治疗选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 林学智:论文撰写与修改;鲁海文:论文指导;张国建:论文审阅、经费支持

参 考 文 献

[1] 王少明,郑荣寿,韩冰峰,等. 2022 年中国人群恶性肿瘤发病与死亡年龄特征分析[J]. 中国肿瘤, 2024, 33(3): 165-174. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A001.

Wang SM, Zheng RS, Han BF, et al. Age distribution of cancer incidence and mortality in China in 2022[J]. China Cancer, 2024, 33(3): 165-174. DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A001.

[2] Altmann A, Haberkorn U, Sivek J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 160-167. DOI:10.2967/jnumed.120.244806.

[3] 兰晓莉. FAPI:构建核医学肿瘤诊疗一体化的新篇章[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.

Lan XL. FAPI will build a new chapter for radiotheranostics in oncology[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 321-324. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230503-00118.

[4] Kuyumcu S, Kovan B, Sanli Y, et al. Safety of fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy by a low-dose dosimetric approach using ¹⁷⁷Lu-FAPI04[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(8): 641-646. DOI:10.1097/RLU.0000000000003667.

[5] 覃春霞,吕玉虎,宋杨美惠,等. ⁶⁸Ga-FAPI PET 对肝脏及胆道恶性肿瘤的诊断及预后价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.

Qin CX, Lyu YH, Song YMH, et al. Diagnostic and prognostic value of ⁶⁸Ga-FAPI PET for malignant tumors of the liver and biliary tract[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 337-342. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230410-00099.

[6] 晁芳芳,谢新立,张彦梅,等. Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像在初诊胃癌患者中的应用比较[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230411-00101.

Chao FF, Xie XL, Zhang YM, et al. Comparison of Al¹⁸F-NOTA-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG PET/CT in evaluating patients with initial gastric cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(4): 225-229. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230411-00101.

[7] 王艺蓉,黎翔,全志永,等. 胃肠道腺癌根治术后外科伤口的⁶⁸Ga-FAPI-04 和¹⁸F-FDG 摄取特征[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(6): 349-354. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230517-00136.

Wang YR, Li X, Quan ZY, et al. Uptake characteristics of ⁶⁸Ga-FAPI-04 and ¹⁸F-FDG in surgical wounds after radical surgery for gastrointestinal adenocarcinoma[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(6): 349-354. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230517-00136.

[8] Has Simsek D, Guzel Y, Denizmen D, et al. The inferior performance of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT as a diagnostic and theranostic biomarker in [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE refractory well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(3): 828-840. DOI:10.1007/s00259-023-06497-6.

[9] Ma H, Li F, Shen G, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of ²¹¹At-labeled fibroblast activation protein inhibitor for glioma treatment[J]. Bioorg Med Chem, 2022, 55: 116600. DOI:10.1016/j.bmc.2021.116600.

[10] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, et al. Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma: ⁶⁴Cu- and ²²⁵Ac-labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 563-569. DOI:10.2967/jnumed.119.233122.

[11] Capaccione KM, Doubrovin M, Braumuller B, et al. Evaluating the combined anticancer response of checkpoint inhibitor immunotherapy and FAP-targeted molecular radiotherapy in murine models of

- melanoma and lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(19): 4575. DOI:10.3390/cancers14194575.
- [12] 傅丽兰, 谢飞, 董焯, 等. ^{18}F -FAPI-42 PET/CT 显像胃癌原发灶 SUV_{max} 与患者临床病理特征的关系[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230314-00058.
- Fu LL, Xie F, Dong Y, et al. Relationship between the SUV_{max} of primary lesion on ^{18}F -FAPI-42 PET/CT imaging and the clinicopathological characteristics of patients with gastric cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 331-336. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230314-00058.
- [13] Assadi M, Rekapour 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.
- [14] Hamacher R, Pabst KM, Cheung PF, et al. Fibroblast activation protein α -directed imaging and therapy of solitary fibrous tumor[J]. *J Nucl Med*, 2024, 65(2): 252-257. DOI:10.2967/jnumed.123.266411.
- [15] Fendler WP, Pabst KM, Kessler L, et al. Safety and efficacy of ^{90}Y -FAPI-46 radioligand therapy in patients with advanced sarcoma and other cancer entities[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(19): 4346-4353. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-22-1432.
- [16] Barashki S, Divband G, Askari E, et al. Fibroblast activation protein inhibitor imaging and therapy in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2A syndrome[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(3): e284-e286. DOI:10.1097/RLU.0000000000004051.
- [17] 赵龙, 逢一臻, 徐伟植, 等. ^{68}Ga -FAPI 和 ^{18}F -FDG PET/CT 在初诊及复发转移性胃印戒细胞癌中的应用比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221108-00337.
- Zhao L, Pang YZ, Xu WZ, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic gastric signet-ring cell carcinoma[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 325-330. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221108-00337.
- [18] Fu K, Pang Y, Zhao L, et al. FAP-targeted radionuclide therapy with ^{177}Lu -Lu-FAPI-46 in metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(5): 1767-1769. DOI:10.1007/s00259-021-05634-3.
- [19] Kaghazchi F, Aghdam RA, Haghighi S, et al. ^{177}Lu -FAPI therapy in a patient with end-stage metastatic pancreatic adenocarcinoma[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(3): e243-e245. DOI:10.1097/RLU.0000000000004021.
- [20] Liu Y, Watabe T, Kaneda-Nakashima K, et al. Fibroblast activation protein targeted therapy using ^{177}Lu -FAPI-46 compared with ^{225}Ac -FAPI-46 in a pancreatic cancer model[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3): 871-880. DOI:10.1007/s00259-021-05554-2.
- [21] Taddio MF, Doshi S, Masri M, et al. Evaluating ^{225}Ac -FAPI-46 for the treatment of soft-tissue sarcoma in mice[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(13): 4026-4037. DOI:10.1007/s00259-024-06809-4.
- [22] Tseng JR, Hsu CL, Hsieh HH, et al. The synergy of ^{177}Lu -FAPI-46 with tyrosine kinase inhibitor in a sarcoma patient-derived xenograft mouse model[J]. *Biomed J*, 2024, 47(3): 100744. DOI:10.1016/j.bj.2024.100744.
- [23] 鄢敏, 茹慧宾, 宋廷瑞, 等. Al^{18}F -FAP-74 的合成及初步临床应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(11): 678-683. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220825-00270.
- Yan M, Ru HB, Song TR, et al. Synthesis and preliminary clinical application of Al^{18}F -FAP-74[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(11): 678-683. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220825-00270.
- [24] 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.
- [25] Banihashemian SS, Akbari ME, Pirayesh E, et al. Feasibility and therapeutic potential of ^{177}Lu -Lu-FAPI-2286 in patients with advanced metastatic sarcoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 52(1): 237-246. DOI:10.1007/s00259-024-06795-7.
- [26] Xie Y, Ma J, Tang W, et al. Efficacy and safety evaluation of ^{177}Lu -FAP-2286 in the treatment of advanced lung cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2024, 49(9): 830-837. DOI:10.1097/RLU.0000000000005297.
- [27] Huang W, Pang Y, Liu Q, et al. Development and characterization of novel FAP-targeted theranostic pairs: a bench-to-bedside study[J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6: 0282. DOI:10.34133/research.0282.
- [28] Zboralski D, Osterkamp F, Christensen E, et al. Fibroblast activation protein targeted radiotherapy induces an immunogenic tumor microenvironment and enhances the efficacy of PD-1 immune checkpoint inhibition[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(9): 2621-2635. DOI:10.1007/s00259-023-06211-6.
- [29] Younis MH, Malih S, Lan X, et al. Enhancing fibroblast activation protein (FAP)-targeted radionuclide therapy with albumin binding, and beyond[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1773-1777. DOI:10.1007/s00259-022-05766-0.
- [30] Cho H, Jeon SI, Ahn CH, et al. Emerging albumin-binding anticancer drugs for tumor-targeted drug delivery: current understandings and clinical translation[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 728. DOI:10.3390/pharmaceutics14040728.
- [31] Fu H, Huang J, Zhao T, et al. Fibroblast activation protein-targeted radioligand therapy with ^{177}Lu -EB-FAPI for metastatic radioiodine-refractory thyroid cancer; first-in-human, dose-escalation study[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(23): 4740-4750. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-23-1983.
- [32] Xu M, 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.
- [33] Ding J, Xu M, Chen J, et al. ^{86}Y -labeled albumin-binding fibroblast activation protein inhibitor for late-time-point cancer diagnosis[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3429-3438. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00579.
- [34] Zhang P, Xu M, Ding J, et al. Fatty acid-conjugated radiopharmaceuticals for fibroblast activation protein-targeted radiotherapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1985-1996. DOI:10.1007/s00259-021-05591-x.
- [35] Cossu J, Thoreau F, Boturyn D. Multimeric RGD-based strategies for selective drug delivery to tumor tissues[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 525. DOI:10.3390/pharmaceutics15020525.
- [36] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Novel fibroblast activation protein inhibitor-based targeted theranostics for radioiodine-refracto-

- ry differentiated thyroid cancer patients; a pilot study[J]. *Thyroid*, 2022, 32(1): 65-77. DOI:10.1089/thy.2021.0412.
- [37] Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. First-in-human results on the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of [^{177}Lu] Lu-DOTA-SA.FAPi and [^{177}Lu] Lu-DOTAGA.(SA.FAPi) $_2$ [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(12): 1212. DOI: 10.3390/ph14121212.
- [38] Yadav MP, Ballal S, Martin M, et al. Therapeutic potential of [^{177}Lu] Lu-DOTAGA-FAPi dimers in metastatic breast cancer patients with limited treatment options: efficacy and safety assessment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(3): 805-819. DOI:10.1007/s00259-023-06482-z.
- [39] Zhong X, Guo J, Han X, et al. Synthesis and preclinical evaluation of a novel FAPI-04 dimer for cancer theranostics[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5): 2402-2414. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00965.
- [40] Zhao L, Chen J, Pang Y, et al. Development of fibroblast activation protein inhibitor-based dimeric radiotracers with improved tumor retention and antitumor efficacy[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(10): 3640-3651. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00424.
- [41] Bao G, Zhou H, Zou S, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase sensitizes [^{177}Lu] Lu-DOTAGA.(SA.FAPi) $_2$ -mediated radiotherapy in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5): 2443-2451. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c01051.
- [42] 赵亮,陈健豪,逢一臻,等.靶向成纤维细胞激活蛋白四聚体放射性探针的构建及其在荷瘤裸鼠中的诊疗一体化研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- Zhao L, Chen JH, Pang YZ, et al. Development of radiolabeled tetramer that targeting fibroblast activation protein and theranostic research in tumor xenografts[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(6): 343-348. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230221-00042.
- [43] Pang Y, Zhao L, Fang J, 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. DOI:10.2967/jnumed.123.265599.
- [44] Cui XY, Li Z, Kong Z, et al. Covalent targeted radioligands potentiate radionuclide therapy[J]. *Nature*, 2024, 630(8015): 206-213. DOI:10.1038/s41586-024-07461-6.
- [45] Du X, Gu B, Wang X, et al. Preclinical evaluation and a pilot clinical positron emission tomography imaging study of [^{68}Ga] Ga-FAPI-FUSCC-II[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(2): 904-915. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c01008.
- [46] Yang T, Peng L, Qiu J, et al. A radiohybrid theranostics ligand labeled with fluorine-18 and lutetium-177 for fibroblast activation protein-targeted imaging and radionuclide therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(8): 2331-2341. DOI:10.1007/s00259-023-06169-5.
- [47] Liu K, Jiang T, Rao W, et al. Peptidic heterodimer-based radiotracer targeting fibroblast activation protein and integrin $\alpha_v\beta_3$ [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(6): 1544-1557. DOI:10.1007/s00259-024-06623-y.
- [48] Wang P, Wang S, Liu F, et al. Preclinical evaluation of a fibroblast activation protein and a prostate-specific membrane antigen dual-targeted probe for noninvasive prostate cancer imaging[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2): 1415-1425. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.2c01000.

(收稿日期:2024-07-18)

PET 显像与血清学检查在卵巢癌诊疗中的单独及联合应用

杨好 赵子龙 周茂荣

内蒙古医科大学包头临床医学院(包头市中心医院)核医学科,包头 014040

通信作者:周茂荣, Email: zmrbt1975@163.com

【摘要】 卵巢癌是常见妇科恶性肿瘤,其发病率和死亡率逐年增加,严重威胁女性的健康和生命,早期诊断对控制卵巢癌病情发展具有重要意义。该文重点就 PET 显像、卵巢癌特征性血清学检查及联合检查方式在卵巢癌诊疗及病情监测中的应用进行综述。

【关键词】 卵巢肿瘤;正电子发射断层显像术;CA-125 抗原;附睾分泌蛋白质类;发展趋势
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240916-00324

Individual and combined applications of PET imaging and serological tests in the diagnosis and treatment of ovarian cancer

Yang Hao, Zhao Zilong, Zhou Maorong

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Baotou Clinical College of Inner Mongolia Medical University (Baotou Central Hospital), Baotou 014040, China

Corresponding author: Zhou Maorong, Email: zmrbt1975@163.com

【Abstract】 Ovarian cancer is a common gynecological malignant tumor, its morbidity and mortality increase year by year, seriously threatening the life and health of women. Early diagnosis is of great significance to control the development of ovarian cancer. This article mainly reviews the application of PET imaging