

# 靶向成纤维细胞激活蛋白放射性药物 在恶性肿瘤诊疗中的研究进展

宋杨美惠<sup>#</sup>, 李梦婷<sup>#</sup>, 兰晓莉<sup>\*</sup>, 江大卫<sup>\*\*</sup>

(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 湖北省分子影像重点实验室, 湖北 武汉 430022)

**[摘要]** 近年来, 靶向成纤维细胞激活蛋白 (FAP) 的放射性药物在恶性肿瘤诊疗一体化领域备受关注。FAP 是一种表达于肿瘤间质的蛋白质, 在肿瘤进展和转移过程中发挥着重要作用, 是肿瘤诊断和治疗的重要靶点。放射性药物通过标记 FAP, 可以在体内对肿瘤细胞和其周围间质细胞精准靶向, 一举实现恶性肿瘤无创可视化诊断和内照射治疗。通过对 FAP 在肿瘤诊疗中的作用机制、相关放射性药物的研究进展及其临床转化的情况进行综述, 并浅析该类放射性药物研究当前存在的挑战以及未来发展的方向, 以期为恶性肿瘤的精准诊疗提供新的思路和方法。

**[关键词]** 成纤维细胞激活蛋白; 放射性药物; 恶性肿瘤; 诊疗一体化

**[中图分类号]** R817

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2023) 05-0337-20

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.05.003

## Research Progress of Radiopharmaceuticals Targeting Fibroblast Activation Protein in the Diagnosis and Treatment of Malignant Tumors

SONG-YANG Meihui, LI Mengting, LAN Xiaoli, JIANG Dawei

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology Hubei Provincial Key Laboratory of Molecular Imaging, Wuhan 430022, China)

**[Abstract]** Fibroblast activation protein (FAP)-targeted radiopharmaceuticals have attracted increasing attention in the integrated diagnosis and treatment of malignant tumors. FAP, a protein expressed in the tumor stroma, plays a pivotal role in tumor progression and metastasis, making it a promising target for tumor treatment. Radiopharmaceuticals targeting FAP have demonstrated their potential to achieve precise targeting of tumor cells and surrounding stromal cells *in vivo*, thereby enabling non-invasive visualization and internal irradiation therapy of malignant tumors. This article provides a comprehensive review of the mechanism and research progress of FAP-related radiopharmaceuticals and their clinical translation followed by current challenges and future directions, with the goal of providing innovative ideas and methods for the precise diagnosis and treatment of malignant tumors.

**[Key words]** fibroblast activation protein; radiopharmaceuticals; malignant tumor; integrated diagnosis and treatment

成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 高表达于肿瘤微环境中的肿瘤相关成

纤维细胞 (cancer associated fibroblasts, CAFs), 通过参与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 重塑、肿瘤细胞增殖调节和肿瘤免疫抑制等过程促进肿瘤的生长和侵袭<sup>[1-2]</sup>。FAP 在正常组织中不表达或低表达, 但在 90% 以上的上皮性肿瘤中过度表达<sup>[3]</sup>。因此, FAP 是一个极具吸引力的恶性肿瘤诊疗靶点, 在诊断方面, 靶向 FAP 的显像剂可用于非侵入性检测和监测肿瘤。由于 ECM 体积可能大于肿瘤细胞体积, 如果 FAP 充分表达, ECM 靶向的正电子发射断层成像 (positron emission computed tomography, PET) 可能比<sup>18</sup>氟-氟代脱氧葡萄糖

**接受日期:** 2023-02-02

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 82202233、No. 82030052、No. 22277031)

**\* 通信作者:** 兰晓莉, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 临床核医学及新型核医学分子影像探针开发与临床转化;

**Tel:** 027-83692633; **E-mail:** xiaoli\_lan@hust.edu.cn

**\* 通信作者:** 江大卫, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 生物大分子核医学分子影像探针研发;

**Tel:** 027-83692633; **E-mail:** dawei.jiang@hust.edu.cn

<sup>#</sup> 宋杨美惠、李梦婷贡献等同

( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG) PET 检测微小病灶更敏感<sup>[4]</sup>。在治疗方面, 以 FAP 为靶点的内照射治疗可以对 CAFs 产生电离辐射的同时通过交叉火力效应杀伤肿瘤细胞, 发挥双重抗肿瘤效应; 适配  $\alpha$  核素 (如  $^{223}\text{Ra}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ ) 对 CAFs 实施短程  $\alpha$ -辐射或适配  $\beta$  核素 (如  $^{90}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{188}\text{Re}$ ) 对肿瘤细胞实施中程  $\beta$ -辐射, 均有望进一步提高治疗效果<sup>[4]</sup>。放射性核素诊疗一体化将诊断性和治疗性核素标记于同一分子以靶向疾病相关生物标志物, 获得兼备诊断与治疗功能的一对放射性药物, 一举实现定量、定位、无创可视化生物标志物的分子成像与基于成像的精准靶向内照射治疗。本文将对近年靶向 FAP 的放射性药物在肿瘤靶向诊疗中的临床前或临床研究进展进行综述, 以探讨其在肿瘤精准诊疗中的应用潜力。

## 1 靶向成纤维激活蛋白的结构与性质

FAP (GenBank U76833) 是细胞表面 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶 (EC 3.4.21.B28), 相对分子质量为 97 000, 由 760 个氨基酸组成<sup>[3,5]</sup>。FAP 包含 1 个  $\alpha$ / $\beta$  水解酶结构域和 1 个  $\beta$  螺旋桨结构域, 可以单体、同源二聚体或异源二聚体等 3 种形式存在。FAP 属于脯氨酸特异性丝氨酸蛋白酶家族成员, 具有二肽基肽酶和肽链内切酶活性, 可降解 ECM 中的二肽

及 I 型胶原, 从而促进肿瘤细胞脱离原发部位, 实现肿瘤细胞转移<sup>[6-7]</sup>。此外, FAP 也能直接参与细胞间信号转导, 介导各种生长因子、细胞因子、蛋白酶和 ECM 蛋白的表达和分泌, 进而调节肿瘤的发生发展。

FAP 在乳腺癌、结直肠癌、胰腺癌、胃癌、肺癌、膀胱癌和卵巢癌等恶性肿瘤中过度表达, 然而不同研究报道的表达量略有差异。虽然 FAP 通常被认为是 CAFs 的生物标志物, 在 ECM 中大量表达, 但一些研究发现 FAP 也在恶性肿瘤细胞上表达。其中, 在胃癌中 FAP 大部分定位于胃癌细胞表面, 在 ECM 和内皮细胞中表达较弱<sup>[8]</sup>。此外, FAP 的表达量对临床结果的影响是高度可变的, 取决于恶性肿瘤类型、组织学类型、肿瘤定位和特定的细胞表达 (基质细胞与恶性细胞)<sup>[9]</sup>。

## 2 靶向成纤维激活蛋白放射性药物的发展历程

1994 年, 放射性核素  $^{131}\text{I}$  标记靶向 FAP 的单克隆抗体 mAbF19 首次进行肿瘤患者在体显像, 靶向 FAP 的放射性药物研究自此拉开序幕<sup>[10]</sup>。一系列靶向 FAP 的抗体、肽类药和小分子化合物作为前体被开发、优化, 并成功实现放射性核素的标记, 其中部分放射性药物已成功进入临床研究 (见表 1)。

表 1 靶向 FAP 放射性药物在诊断及治疗恶性肿瘤中的临床研究进展

Table 1 Clinical theranostic studies of FAP-targeted radiopharmaceuticals in malignant tumors

类型	临床试验注册号	注册时间	研究题目	临床试验阶段	临床招募状态	疾病类型	干预	研究中心
诊断	NCT05180162	2020-12-04	应用 FAP-2286 对实体瘤成像	I 期	招募中	实体瘤	$^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286、 $^{64}\text{Cu}$ -FAP-2286	加州大学
	NCT05030597	2021-09-15	探索靶向 FAP 的 PET 分子影像在口腔鳞状细胞癌的应用价值	/	招募中	口腔癌	$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAPI	武汉大学中南医院
	NCT05515783	2022-05-01	$^{68}\text{Ga}$ -FAP-RGD PET/CT 的剂量学与初步临床转化研究	I 期、II 期	招募中	实体瘤	$^{68}\text{Ga}$ -FAP-RGD	福建医科大学附属第一医院核医学科
	NCT05543317	2022-07-01	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD 与 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 在不同类型肿瘤的对比研究	/	已完成	实体瘤	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD、 $^{18}\text{F}$ -FDG	厦门大学第一附属医院
	NCT05543954	2022-09-03	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD PET/CT 显像在肺癌中的应用	I 期	招募中	肺癌	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD	中国医学科学院北京协和医院
	NCT05691894	2022-11-02	靶向 FAP 在患者的 PET 显像	I 期	招募中	实体瘤	$^{18}\text{F}$ -FAPI、 $^{68}\text{Ga}$ -FAPI	江南大学附属医院
	NCT05160051	2021-12-01	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET 可视化恶性肿瘤 FAP 表达	II 期	招募中	实体瘤	$^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46	埃森大学医院核医学科

续表 1

类型	临床试验注册号	注册时间	研究题目	临床试验阶段	临床招募状态	疾病类型	干预	研究中心
诊断	NCT05506566	2022-05-01	<sup>68</sup> Ga-FAP-CHX PET/CT 的剂量学与初步临床转化研究	I 期、II 期	招募中	实体瘤	<sup>68</sup> Ga-FAP-CHX	福建医科大学附属第一医院核医学科
	NCT04457232	2020-09-09	FAPI PET/CT 在前列腺癌中的前瞻性探索性研究与组织病理学验证	I 期	招募中	转移性的前列腺癌、前列腺癌、复发性前列腺癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	加州大学洛杉矶分校琼森综合癌症中心
	NCT05262855	2022-05-02	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46 PET 在胰腺导管癌患者中的应用研究	II 期	招募中	胰腺导管腺癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	梅奥诊所、纽约大学朗格尼医学中心
	NCT05641896	2023-02-28	<sup>18</sup> F-FAPI-74 PET 在胃肠道癌症患者中的应用研究	II 期	尚未招募	胃肠道癌症、胆管癌、胃癌、结肠直肠癌、胰腺导管腺癌、肝细胞癌	<sup>18</sup> F-FAPI-74	SOFIE 生物科技公司
	NCT05392205	2022-03-01	<sup>68</sup> Ga-FAP-2286、 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 在不同类型恶性肿瘤患者中的应用对比	/	已完成	实体瘤	<sup>68</sup> Ga-FAP-2286、 <sup>18</sup> F-FDG	厦门大学第一附属医院
	NCT05518903	2022-11-15	局部胰腺导管腺癌患者肿瘤相关成纤维细胞的 <sup>68</sup> Ga-FAPI-46 PET/CT 显像	II 期	招募中	局部胰腺腺癌、可切除胰腺导管腺癌、0 期-II A 胰腺癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	梅奥诊所
	NCT04147494	2019-11-05	术前实验性 PET 显像研究示踪剂在正常和恶性肿瘤组织的积累	I 期	招募中	乳腺癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈部肿瘤、肾癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、实体瘤、子宫内膜癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46、 <sup>68</sup> Ga-PSMA-11、 <sup>18</sup> F-FDG	加州大学洛杉矶分校琼森综合癌症中心
	NCT04457258	2020-09-08	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46 PET/CT 显像在肉瘤患者中的应用	I 期	招募中	转移性肉瘤、复发性肉瘤、肉瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46、 <sup>18</sup> F-FDG	加州大学洛杉矶分校琼森综合癌症中心
	NCT04554719	2020-05-22	FAP PET/MRI 在恶性肿瘤的临床应用	/	招募中	实体瘤	<sup>68</sup> Ga-DOTA-FAPI	华中科技大学同济医学院附属协和医院
	NCT04441606	2020-06-11	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04 PET/CT 在多种恶性肿瘤诊断中的作用	/	未知	不同类型恶性肿瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	特拉维夫 Sourasky 医疗中心
	NCT05209750	2022-07-13	FAPI PET/CT 在结直肠癌淋巴结分期中的应用	/	招募中	结直肠癌	<sup>18</sup> F-FAPI-74	荷兰癌症研究所
	NCT04571086	2020-04-30	FAPI-PET 在肿瘤检测中的应用	/	招募中	恶性肿瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI	埃森大学医院核医学科
	NCT04459273	2020-08-27	对各种癌症患者进行 FAPI PET/CT 与组织病理学验证的前瞻性探索研究	I 期	招募中	多种恶性肿瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46、 <sup>18</sup> F-FDG	加州大学洛杉矶分校琼森综合癌症中心
	NCT05806333	2022-06-01	<sup>18</sup> F-FAPI PET/CT 在没有 FDG 显影的可疑肝病灶中的应用	/	招募中	肝癌	<sup>18</sup> F-FAPI	中日友好医院
	NCT05442151	2022-05-09	使用 FAPI PET 靶向癌症相关的成纤维细胞进行评估	/	招募中	恶性肿瘤	<sup>18</sup> F-FAPI-74	大阪大学附属医院
NCT05617742	2023-04-01	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46 PET 和 <sup>18</sup> F-FDG PET 在肺癌中的比较	II 期	招募中	肺癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46、 <sup>18</sup> F-FDG	长庚纪念医院核医学科	

续表 1

类型	临床试验注册号	注册时间	研究题目	临床试验阶段	临床招募状态	疾病类型	干预	研究中心
诊断	NCT04990882	2021-09-01	FAP PET/CT 前瞻性观察者间的一致性	/	已完成	恶性肿瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI	埃森大学医院核医学科
	NCT05192694	2022-03-10	FAP-PET 在前列腺癌中的评估	/	招募中	前列腺癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	赫尔辛基大学医院
	NCT04778345	2021-03	术前腹部增强 CT、 <sup>18</sup> F-FDG PET/CT 和 <sup>68</sup> Ga-FAPI PET/CT 在胃癌腹膜转移的应用	/	未知	胃癌、腹膜癌	<sup>68</sup> Ga-FAPI	福建医科大学附属协和医院胃肠外科
治疗	NCT04939610	2021-06-25	LUMIERE: <sup>177</sup> Lu-FAP-2286 在晚期实体瘤的应用研究	I 期、II 期	招募中	晚期实体瘤	<sup>68</sup> Ga-FAP-2286、 <sup>177</sup> Lu-FAP-2286	阿拉巴马大学伯明翰分校综合癌症中心、加州旧金山加州大学旧金山医疗中心、美国爱荷华州爱荷华市爱荷华大学医院和诊所、美国明尼苏达州罗切斯特市梅奥诊所、美国纽约哥伦比亚大学医学中心、德克萨斯大学德森癌症中心
	NCT05432193	2022-06-27	FRONTIER: 评估 <sup>177</sup> Lu-PNT6555 安全性、耐受性和剂量学 I 期临床研究; 选择性实体瘤患者治疗的剂量递增研究	I 期	招募中	胰腺导管腺癌、结直肠癌、食道癌、黑色素瘤、软组织肉瘤	<sup>68</sup> Ga-PNT6555、 <sup>177</sup> Lu-PNT6555	加拿大安大略省多伦多玛格丽特公主癌症中心、加拿大魁北克省蒙特利尔大学圣路加医院、加拿大魁北克省蒙特利尔犹太综合医院
	NCT05723640	2023-02-13	<sup>177</sup> Lu-LNC1004 注射剂的安全性和剂量学研究	I 期	尚未招募	实体瘤	<sup>177</sup> Lu-LNC1004	新加坡国立大学医院国立大学癌症研究所
	NCT05400967	2022-06-02	<sup>68</sup> Ga-FAPI PET-CT 诊断转移瘤及 <sup>177</sup> Lu-EB-FAPI 放射配体治疗	I 期	招募中	转移瘤	<sup>68</sup> Ga-FAPI、 <sup>177</sup> Lu-EB-FAPI	中国医学科学院北京协和医院

DOTA: 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸; EB: 截断的普鲁士蓝; FAP: 成纤维细胞激活蛋白; FAPI: 成纤维细胞激活蛋白抑制剂; FDG: 氟代脱氧葡萄糖; PET: 正电子发射断层成像; PMSA: 前列腺特异膜抗原; RGD: 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

## 2.1 抗体类

上述首例靶向 FAP 的 <sup>131</sup>I-mAbF19 单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computed tomography, SPECT) 显像结果显示, 17 例结直肠癌肝转移患者中有 15 例患者的癌灶对 <sup>131</sup>I-mAbF19 高度特异性摄取, 表明了 mAbF19 抗体及其变体衍生的放射性药物在上皮性肿瘤诊疗中的潜能<sup>[10]</sup>。随后, 人源化的 mAbF19 抗体——西罗珠单抗 (sibrotuzumab) 被开发, 成功降低了异种抗原的免疫原性<sup>[11]</sup>。在 <sup>131</sup>I-sibrotuzumab 的 I 期剂量临床研究中, 20 例结直肠癌患者与 6 例非小细胞肺癌患者接受了梯度浓度的 <sup>131</sup>I-sibrotuzumab 治疗, 其中 6 例患者观察到与治疗相关的不良事件, 3 例因出现免疫反应而被排除<sup>[12]</sup>。患者通过 SPECT 显像成功探测到 FAP 阳性的恶性肿瘤, 然而上述 2 项治疗性核素 <sup>131</sup>I 相关临床研究 (<sup>131</sup>I-mAbF19 和 <sup>131</sup>I-sibrotuzumab) 均未能显示出明显的疗效, 也未

观察到客观的肿瘤反应<sup>[13]</sup>。Fischer 等<sup>[14]</sup>筛选出靶向 FAP 的人鼠交叉反应抗体 ESC11 和 ESC14, 通过 <sup>177</sup>Lu 标记抗体, 发现 <sup>177</sup>Lu-ESC11 在黑色素瘤异种移植肿瘤摄取量高于 ESC14 和 vF19, 且更明显地延长小鼠生存期, 然而该探针的诊疗效能未得到进一步探索。由于 <sup>89</sup>Zr 的半衰期与单克隆抗体的生物半衰期相似, 越来越多 <sup>89</sup>Zr 标记抗体类 PET 放射性药物被开发。2020 年, <sup>89</sup>Zr-Df-Bz-F19 mAb PET 显像成功实现对多形性胶质细胞瘤动物模型的诊断<sup>[15]</sup>。同年, Hintz 等<sup>[16]</sup>合成 <sup>89</sup>Zr-B12 IgG 探针, 并验证了 <sup>89</sup>Zr-B12 IgG PET/CT 可作为转移性去势抵抗性前列腺癌无创成像的新方法。最近, Xu 等<sup>[17]</sup>从抗体噬菌体库中选择了 2 个高亲和力的新型抗 FAP 单域重链抗体 (AMS002-1 和 AMS002-2), 通过与 IgG4 的 Fc 片段融合得到 AMS002-1-Fc rAb 和 AMS002-2-Fc rAb。<sup>89</sup>Zr-AMS002-1-Fc rAb 的 PET/CT 成像和 <sup>177</sup>Lu-AMS002-1-Fc rAb 的 SPECT/CT 成

像在 HT1080 荷瘤鼠中显示出较高的肿瘤摄取与较长的肿瘤滞留。 $^{177}\text{Lu}$ -AMS002-1-Fc rAb 介导的放射免疫治疗成功延缓 HT1080 荷瘤鼠的肿瘤生长: 在实验组开始接受治疗的第 29 天, 未经治疗的对照组荷瘤鼠肿瘤大小为治疗组的 2.59 倍。 $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -AMS002-1-Fc 展现了抗体类放射性药物在 FAP 阳性肿瘤诊疗一体化中的应用前景。

## 2.2 小分子抑制剂类

由于 FAP 的蛋白酶属性, 研究者们开发了系列靶向 FAP 抑制剂 (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI), 主要分为硼酸吡咯类、氯甲基酮类和氰吡咯类<sup>[18]</sup>。第 1 代 FAPI 主要为硼酸吡咯类, 其与 FAP 相关的多种脯氨酸酶亲和力高, 但特异性低, 且缺乏稳定性<sup>[19-20]</sup>。代表药物 Talabostat 在结肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌的 II 期临床研究显示治疗效果欠佳<sup>[21-23]</sup>。2013—2014 年, 第 2 代以氰吡咯类为主的 FAPI 变体相继被合成, 其以 *N*-(4-喹啉酰基)-甘氨酸-(2-氰基吡咯烷) 支架为

核心, 在稳定性与选择性方面展开积极探索<sup>[24-25]</sup>。2018 年, 德国海德堡研究小组首次尝试对含喹啉结构的 FAPI-01 进行放射性碘化。然而因  $^{125}\text{I}$ -FAPI-01 存在时间依赖性外流和酶促脱碘等问题, 其进一步临床前评估受阻, 后通过 FAPI-02 的喹啉 6 或 7 号位置连接螯合剂 DOTA 实现  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  标记。其中  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-02 肿瘤吸收率增强而  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-02 滞留时间较短。随后, 研究小组以对 FAP 特异性极强的 UAMC-1110 [(*S*)-*N*-[2-(2-氰基-4,4-二氟-1-吡咯烷)-2-氧代乙基]喹啉-4-甲酰胺]为基础结构, 开发出首批以 FAPI 作为前体 (FAPI-03 至 FAPI-15) 的靶向 FAP 的放射性药物<sup>[26-27]</sup>。其中,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 在患者中的首次 PET 显像即展现出出色的肿瘤可视化能力<sup>[28]</sup>。自此, 更多的 FAPI 变体及显像剂被开发 (见图 1); 放射性核素  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{225}\text{Ac}$  和  $^{188}\text{Re}$  等也被引入标记 FAPI 开展诊疗一体化研究。

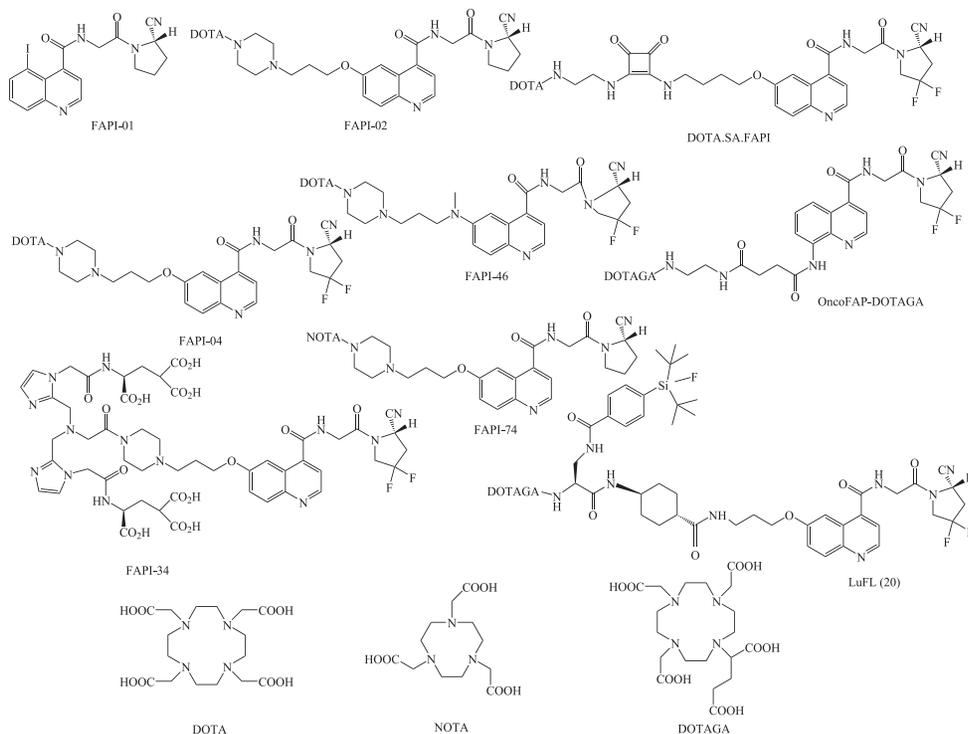


图 1 代表性小分子 FAP 抑制剂的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of representative small-molecule FAP inhibitors

2.2.1 喹啉类 (1) FAPI-04 在首批合成的 15 个 FAPI 变体 (FAPI-01 至 FAPI-15) 中, FAPI-04 最有

希望应用于临床。FAPI-04 在血清中不仅表现出极好的稳定性与亲和力, 而且排泄速度相对较慢。

最初的2名乳腺癌患者<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET/CT图像显示出转移灶对显像剂具有较高的摄取。在施予相当剂量的<sup>90</sup>Y-FAPI-04治疗后,患者疼痛症状有所缓解,无需每天再进行基线治疗以外的3/4次吗啡注射。此外,<sup>90</sup>Y-FAPI-04在患者正常器官摄取率较低,未观察到任何不良反应,尤其在血液毒性方面,显示出<sup>90</sup>Y-FAPI-04在放射性治疗的应用前景<sup>[27]</sup>。随后,多项临床前及临床研究探索了<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET在各类恶性肿瘤中的诊断价值。与常规<sup>18</sup>F-FDG PET相比,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET在多种恶性肿瘤的原发灶或转移灶方面表现出更优异的成像效果或更高的灵敏度(见图2A)<sup>[28-29]</sup>,例如鼻咽癌<sup>[30-31]</sup>、早期乳腺癌<sup>[32]</sup>、胆道癌<sup>[33]</sup>、胃癌<sup>[34-37]</sup>、肝细胞癌<sup>[38-40]</sup>、胰腺癌<sup>[41-42]</sup>、卵巢癌<sup>[43]</sup>和结肠癌<sup>[44-46]</sup>。<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET可以改善上述部分肿瘤的临床分期,继而优化或调整治疗方案。在肺癌及口腔鳞状细胞癌方面,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET的摄取量、灵敏度和特异性与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT相当<sup>[47-48]</sup>。然而,在多发性骨髓瘤患者中,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET的表现不尽如人意。骨髓的<sup>18</sup>F-FDG摄取量明显高于<sup>68</sup>Ga-FAPI摄取量<sup>[29]</sup>。另外,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 PET在诊断晚期乳腺癌方面的灵敏度也不如<sup>18</sup>F-FDG PET。对于退行性病变、肌肉、头颈部、瘢痕、胰腺、乳腺及子宫等组织,<sup>68</sup>Ga-FAPI-04可能出现非特异性摄取,故在相应部位的肿瘤鉴别诊断时,需予以注意(见图2B)<sup>[49-52]</sup>。

如上所述,最初的<sup>90</sup>Y-FAPI-04治疗有效缓解1例转移性乳腺癌患者的疼痛情况。随后,<sup>225</sup>Ac-FAPI-04与<sup>211</sup>At-FAPI-04相继被开发,靶向FAP的 $\alpha$ 核素治疗锋芒初露<sup>[53-54]</sup>。在对PANC-1荷瘤鼠进行<sup>225</sup>Ac-FAPI-04治疗之前,PET图像显示<sup>64</sup>Cu-FAPI-04在荷瘤鼠的肿瘤或正常器官(除心脏外)中的积累水平明显高于<sup>68</sup>Ga-FAPI-04,且在尿液中的排泄量更低。随后,荷瘤鼠接受了<sup>225</sup>Ac-FAPI-04治疗,与对照组相比,肿瘤生长明显被抑制。<sup>211</sup>At-FAPI-04在体外能够快速、特异地与表达FAP的U87MG细胞结合,使细胞周期停滞在G2/M期而抑制细胞增殖。在动物实验中,静脉注射或瘤内注射<sup>211</sup>At-FAPI-04能显著抑制U87MG荷瘤鼠的肿瘤生长,以剂量依赖的方式延长了中位生存期,而且对

正常器官没有明显的毒性,为胶质瘤治疗提供了一种有效的新策略。

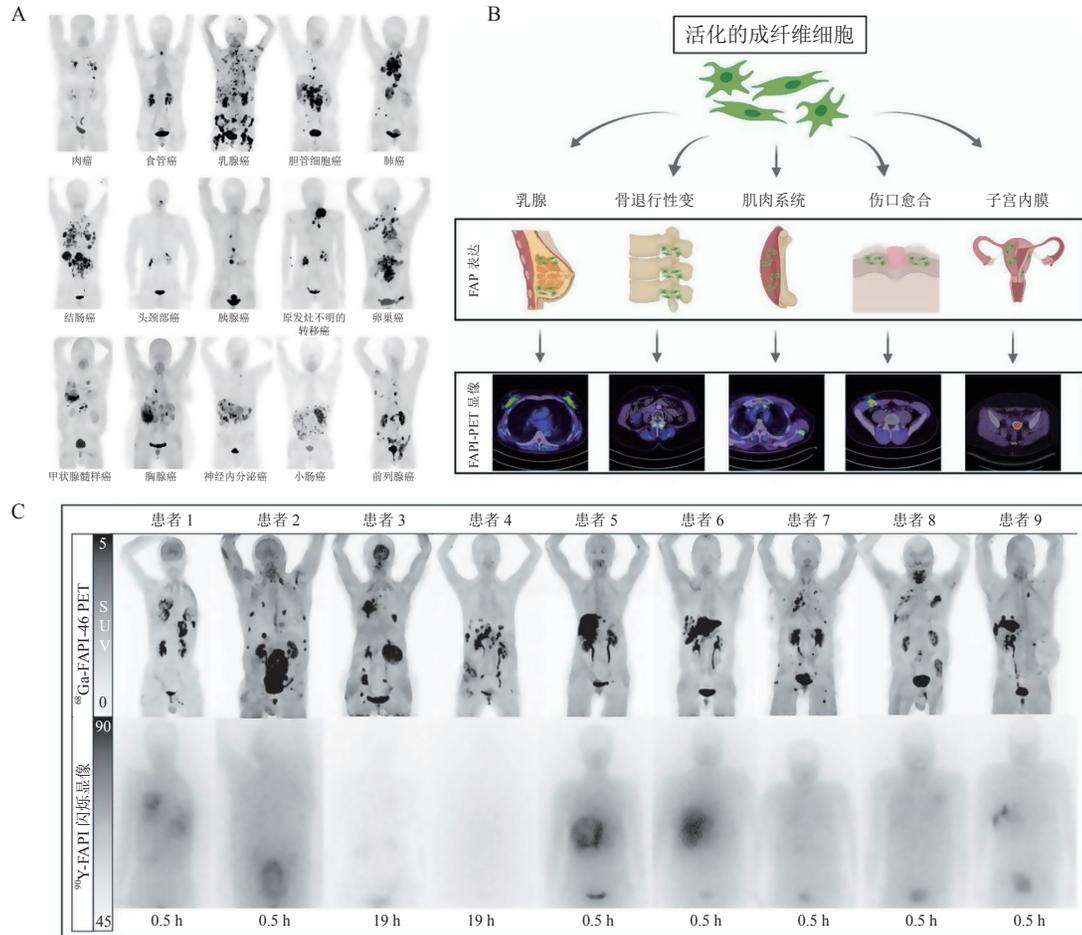
(2) FAPI-46 为了进一步提高肿瘤对FAPI相关显像剂的摄取率和延长其在肿瘤中的滞留时间,Loktev等<sup>[55]</sup>设计了一系列FAPI变体(FAPI-20/21/22/23/31/35/36/37/38/39/40/41/46/53/55),并对它们的性能进行评估。其中,FAPI-21、FAPI-46与FAPI-04相比,在肿瘤与血液、肝、肌肉和肠道之间的摄取比有实质性的提高。FAPI-21的2,6-亚甲基哌嗪结构导致其在唾液腺等积累较高;FAPI-46通过甲基化氮取代喹啉6号位上的氧合成,首次在恶性肿瘤患者中的应用结果表明,给药后仅10 min,<sup>68</sup>Ga-FAPI-46便具有较高的瘤内摄取,且在口腔黏膜、唾液腺和甲状腺的摄取量较低<sup>[56]</sup>。Glatting等<sup>[57]</sup>评估了<sup>68</sup>Ga-FAPI-02、<sup>68</sup>Ga-FAPI-46和<sup>68</sup>Ga-FAPI-74对恶性病变的诊断价值,<sup>68</sup>Ga-FAPI-46显示出较高的摄取和肿瘤/背景比(tumor-to-background ratio, TBR)。

15例多种类型癌症患者的<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET/CT图像显示,肿瘤最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV<sub>max</sub>)、平均标准化摄取值(mean standardized uptake value, SUV<sub>mean</sub>)和免疫组化评分明显高于癌旁正常组织,且FAP免疫组化评分与<sup>68</sup>Ga-FAPI-46的SUV<sub>max</sub>和SUV<sub>mean</sub>密切相关<sup>[58]</sup>。与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT相比,<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET显著提高了胰腺癌<sup>[42,59]</sup>、宫颈癌<sup>[60]</sup>、胆管癌及肝细胞癌<sup>[61]</sup>复发和转移的检测和再分期的准确性,不仅更多的病灶被检出,而且病灶对显像剂摄取明显更高。<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT对头颈部肿瘤初始分期和复发检测方面结果基本一致,且<sup>18</sup>F-FDG及<sup>68</sup>Ga-FAPI-46双显像剂PET/CT与单显像剂PET/CT相比,检出率相当,但TBR明显提高<sup>[62-64]</sup>。此外,<sup>68</sup>Ga-FAPI-46 PET能够发现常规成像方法所遗漏的局灶性和弥漫性腹膜或盆腔转移灶,从而提高这些疾病的诊断准确性<sup>[65-68]</sup>。

Ferdinandus等<sup>[69]</sup>率先使用<sup>90</sup>Y标记的FAPI-46对9名癌症患者进行放射性治疗,结果表明患者耐受性良好,可归因的不良事件发生率低(见图2C)。随后,同团队Fendler等<sup>[70]</sup>评估了

$^{90}\text{Y}$ -FAP-46 在晚期肉瘤、胰腺癌和其他实体瘤患者中的疗效, 发现约 1/3 的患者病情得到缓解。Liu 等<sup>[71]</sup> 用  $^{177}\text{Lu}$  和  $^{225}\text{Ac}$  标记的 FAP-46 对胰腺癌 PANC-1 荷瘤鼠进行治疗, 二者均显示出快速的肾脏清除和 3 h 后较高的肿瘤积累,  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-46 的治疗效果相对缓

慢, 但持续时间较  $^{225}\text{Ac}$ -FAP-46 更长。一位多发性内分泌腺瘤 2A 型综合征患者, 经历多次手术和放疗后, 其  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-46 PET/CT 图像显示肺、肝、骨和淋巴结转移, 并有强烈的  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-46 摄取, 而在接受  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-46 治疗后, 临床症状得到显著改善<sup>[72]</sup>。



A: FAP-04 在 15 例不同类型实体肿瘤患者 PET 显像的最大强度投影图<sup>[28]</sup>; B: 乳腺、肌肉、骨骼、瘢痕、子宫等组织良性病变或退行性病变存在 FAP 显像剂摄取示意图<sup>[49]</sup>; C: 同一患者治疗前  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-46 PET 图像 (上排) 和完成第 1 周期  $^{90}\text{Y}$ -FAP-46 治疗后韧致辐射图像 (下排)<sup>[69]</sup>

### 图 2 小分子抑制剂类示踪剂对恶性肿瘤诊疗效果的应用实例

Figure 2 Application examples of FAPI radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of malignant tumors

(3) OncoFAP OncoFAP 是一种以喹啉的 8 号位连接螯合剂的配体, 能够与 FAP 结合并表现出亚纳摩尔级别的超高亲和力。使用  $^{68}\text{Ga}$ -OncoFAP-DOTAGA (简称为  $^{68}\text{Ga}$ -OncoFAP) 作为显像剂, 观察到其在 HT1080 荷瘤鼠中良好的生物分布、动力学特性以及放射化学特性, 能够快速从器官和软组织中清除 (TBR 在 1 和 3 h 分别为  $8.6 \pm 5.1$  和  $38.1 \pm 33.1$ )<sup>[73]</sup>。 $^{177}\text{Lu}$  标记该配体后, 在 SK-RC-52.

hFAP 荷瘤鼠中观察到强烈的肿瘤摄取能力<sup>[74]</sup>。临床研究中,  $^{68}\text{Ga}$ -OncoFAP PET 图像也在原发癌 [ $\text{SUV}_{\text{max}}$  为  $(12.3 \pm 2.3)$ ]、淋巴结转移 [ $\text{SUV}_{\text{max}}$  为  $(9.7 \pm 8.3)$ ] 和远处转移 ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  高达 20) 表现出强烈的肿瘤摄取能力<sup>[73]</sup>。这些结果证明  $^{68}\text{Ga}$ -OncoFAP 是目前有力的 FAP 显像剂, 其优异的性能和高度可靠的摄取能力将大大推动 FAP 靶向肿瘤诊断和治疗的进展。

(4) DOTA.SA.FAPI Moon 等<sup>[75]</sup>引入一种环状芳香二元酸(3,4-二羟基-3-环丁烯-1,2-二酮)——方酸(squaric acid, SA), 该化合物性质简单, 与螯合剂、目标载体易偶合, 并增加了探针的生物半衰期。该化合物还包含功能 DOTA 和 DATA5m 螯合剂, 适用于<sup>68</sup>Ga、<sup>177</sup>Lu、<sup>90</sup>Y、<sup>225</sup>Ac 等多种放射性同位素的标记, 使得 DOTA.SA.FAPI 分子在成像和治疗方面前景广阔。临床前研究显示<sup>68</sup>Ga-DOTA.SA.FAPI 和<sup>68</sup>Ga-DATA5m.SA.FAPI 对 FAP 的亲合力好, IC<sub>50</sub> 为 0.7~1.4 nmol·L<sup>-1</sup>。<sup>68</sup>Ga-DOTA.SA.FAPI 比<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 在 HT-29 结直肠癌荷瘤鼠具有更高 TBR<sup>[20]</sup>。与<sup>18</sup>F-FDG 相比,<sup>68</sup>Ga-DOTA.SA.FAPI 在检测原发灶、胸膜增厚、骨和肝转移以及第二原发灶方面表现出相同的检测能力<sup>[76]</sup>。Kreppel 等<sup>[77]</sup>评估了 13 例经组织学证实的神经内分泌肿瘤肝转移患者<sup>68</sup>Ga-DATA5m.SA.FAPI、<sup>18</sup>F-FDG 和<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC PET/CT 检查结果。<sup>68</sup>Ga-DATA5m.SA.FAPI PET/CT 在神经内分泌肿瘤患者肝转移的诊断中具有潜在价值, 其与<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC 阳性体积比值与 Ki-67 呈现出显著的强相关性。此外, Greifenstein 等<sup>[78]</sup>证实了<sup>68</sup>Ga-DATA5m.SA.FAPI 在诊断更多类型恶性肿瘤(非小细胞型肺癌、脂肪肉瘤、腮腺肿瘤、前列腺癌和胰腺癌)及其转移灶的价值。1 例姑息性治疗的晚期乳腺癌患者接受<sup>177</sup>Lu-DOTA.SA.FAPI 治疗后, 疼痛立即缓解, 生活质量得到改善<sup>[79]</sup>。<sup>177</sup>Lu-DOTA.SA.FAPI 为终末期肿瘤患者提供了新的治疗选择, 需要进一步的研究来评估该治疗的安全性和有效性。

上述 4 种最具代表性的 FAPI 通常使用<sup>68</sup>Ga、<sup>177</sup>Lu、<sup>90</sup>Y 进行标记。此外, 还有许多含喹啉结构的 FAPI 变体, 通过螯合剂的变化, 可以实现<sup>99m</sup>Tc、<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>C 等不同放射性核素的稳定标记, 进一步拓展了靶向 FAP 的放射性药物在恶性肿瘤诊疗的应用。由于价格低廉、制造容易、易于获取,<sup>99m</sup>Tc 标记 FAPI 在临床应用中具有很大的前景。Lindner 等<sup>[80]</sup>采用含有螯合剂二((1-(2-(叔丁氧羰基)-2-乙酰氧基乙酰氧基)1H-咪唑)甲基)甘氨酸的 FAPI-19 及相关 FAPI 变体(FAPI-27/28/29/34/43)进行了<sup>99m</sup>Tc 标记。其中最成功的变体是 FAPI-34, 结果表明,<sup>99m</sup>Tc-

FAPI SPECT 显像可以作为<sup>68</sup>Ga-FAPI PET 成像的替代, 在结合性、稳定性和肿瘤摄取方面具有更佳的性能, 可有效应用于转移性卵巢癌和胰腺癌的临床诊断。Ruan 等<sup>[81]</sup>利用不同长度的 DPRO-Gly 重复单元设计并合成了 2 种稳定的亲水<sup>99m</sup>Tc 标记的显像剂(<sup>99m</sup>Tc-L1 和<sup>99m</sup>Tc-L2), 对 FAP 具有纳摩尔级亲和力。在 U87MG 荷瘤小鼠 microSPECT/CT 图像显示,<sup>99m</sup>Tc-L1 的肿瘤摄取量、TBR 相对较高。此外,<sup>99m</sup>Tc-FAPI 中的螯合剂还可连接治疗性核素<sup>188</sup>Re, 实现诊疗一体化。

为克服<sup>68</sup>Ga-FAPI-04 物理半衰期短(68 min)、生产成本高和<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga 发生器生产批量小等限制, Jiang 等<sup>[82]</sup>采用<sup>18</sup>F(半衰期为 110 min)标记 AIF-NOTA-FAPI-04。<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-04 PET 图像对比度高, 可在乳腺癌患者肝转移灶中实现较<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 图像 3 倍以上的 TBR<sup>[83]</sup>。此外, 不同病理类型的肺癌转移灶对<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-04 的摄取量存在差异, 因此<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-04 PET 可能有助于鉴别转移灶的病理类型<sup>[84]</sup>。在局部晚期食管鳞状细胞癌患者中,<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-04 的 TBR 可作为同期化疗短期结局的独立预后因素<sup>[85]</sup>。

Giesel 等<sup>[86]</sup>用螯合剂 NOTA 替代 FAPI-02 中的螯合剂 DOTA 开发了 FAPI-74。该配体不仅可以用<sup>68</sup>Ga 标记, 还可以高效且完全自动化地用<sup>18</sup>F-AIF 标记, 从而获得更高的图像对比度和更低的辐射负担<sup>[85-87]</sup>。<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-42 是通过用 NOTA 取代 DOTA-FAPI-04 中的 DOTA 合成的。NOTA-FAPI-42 与 FAP 的结合亲和力大约是 DOTA-FAPI-04 的 6 倍。与<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 相比, 在原发性肺腺癌和复发或转移性胃肠道间质瘤中,<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-FAPI-42 显示出更清晰的肿瘤轮廓和更多的病变, 特别是在淋巴结、脑部、肝和胸膜处的转移灶方面<sup>[89-90]</sup>。然而,<sup>18</sup>F-FAPI-42 存在肝胆代谢率较高的问题, 这会影响腹部肿瘤的成像效果。为了解决这一问题, 研究人员引入聚乙二醇(PEG)等亲水连接剂和天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸, 设计了新型探针<sup>18</sup>F-AIF-FAPT, 以增加其亲水性并降低亲脂性, 以期减少自身肝胆代谢。A549-FAP 荷瘤裸鼠 PET 显像结果表明, 与<sup>18</sup>F-FAPI-42 相比,<sup>18</sup>F-AIF-FAPT

在肝胆摄取方面有较低的吸收, 有效改善了腹部肿瘤成像效果<sup>[91]</sup>。通过使用 PEG2 连接剂将喹诺酮类药物基团和 NOTA 连接起来, 可以合成一种新的配体 NOTA-P-FAPI, 同样使用 Al<sup>18</sup>F 标记。NOTA-P-FAPI 具有与 DOTA-FAPI-04 相似的结合亲和力, 而 PEG 连接剂则提高了显像剂的体内半衰期和代谢稳定性。与 <sup>18</sup>F-FAPI-42 相比, <sup>18</sup>F-AIF-P-FAPI 在 A549-FAP 细胞中表现出较低的细胞流失水平和较高的体内稳定性。A549-FAP 荷瘤裸鼠 PET 显像表明, <sup>18</sup>F-AIF-P-FAPI 的肿瘤摄取量 [ $(7.0 \pm 1.0) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ] 高于 <sup>18</sup>F-FAPI-42 [ $(3.2 \pm 0.6) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ] 和 <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 [ $(2.7 \pm 0.5) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ]<sup>[92]</sup>。Yang 等<sup>[93]</sup> 研发了含有有机硅基氟化物受体 (SiFA) 和 DOTAGA 2 种螯合剂的新型 FAPI-LuFL 和 [natLu]Lu-LuFL。该显像剂能够同时标记 <sup>18</sup>F 和 <sup>177</sup>Lu, 因此可作为诊疗一体化的放射性药物。相对于 FAPI-04, 该显像剂显示出良好的特性, 如更高的细胞摄取量、更好的 FAP 结合亲和力、更高的肿瘤摄取量和更长的滞留时间。放射性核素治疗研究表明, <sup>177</sup>Lu-21 组对肿瘤生长的抑制作用明显大于对照组和 <sup>177</sup>Lu-FAPI-04 组。由此可见, 这种双螯合剂的新型 FAPI 在未来的放射性治疗方面具有广阔的应用前景。

基于喹啉酰胺核心与 2- 氨基吡咯烷分子的酚类羟基前体, 分别与 <sup>11</sup>C-H3I 结合, 合成了 <sup>11</sup>C 标显像剂 <sup>11</sup>C-RJ1101 和 <sup>11</sup>C-RJ1102。与 <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 在肾脏的高摄取相比, <sup>11</sup>C-RJ1101 和 <sup>11</sup>C-RJ1102 的肝胆排泄明显。<sup>11</sup>C-RJ1102 [ $(1.71 \pm 0.08) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ] 在 U87MG 异种移植模型中显示出较 <sup>11</sup>C-RJ1101 [ $(1.34 \pm 0.10) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ] 和 <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 [ $(1.29 \pm 0.04) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ] 更高的肿瘤特异性摄取。在原位胶质瘤模型中, <sup>11</sup>C-RJ1102 摄取值 [ $(0.16 \pm 0.03) \%]$  为 <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 摄取值 [ $(0.07 \pm 0.03) \%]$  的 2 倍以上<sup>[94]</sup>。<sup>11</sup>C 较短的半衰期和物理成像特性使 <sup>11</sup>C-RJ1101 和 <sup>11</sup>C-RJ1102 成为有潜力转化为临床应用的放射性药物。

**2.2.2 非喹啉类** (1) iFAP iFAP 是 6- 胍基烟酸 (HYNIC) 和 D- 丙氨酸通过一系列偶联反应合成的新型硼酸衍生物。<sup>99m</sup>Tc-iFAP SPECT 成像表明, 该显像剂在 Hep-G2 荷瘤鼠的肿瘤吸收率高, 30 min

内达到  $(7.05 \pm 1.13) \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ , 肾脏消除速度快<sup>[95]</sup>。在 6 种不同恶性肿瘤开展的临床试验, 其在高等级 WHO III-IV 胶质瘤和乳腺癌患者中表现出较好的诊断效果, 并且可以检测到一些其他影像技术无法显示的病变。<sup>99m</sup>Tc-iFAP SPECT 成像被认为是一种有前途的实体瘤诊断工具, 已经应用于某些实体肿瘤的诊断及预后评估<sup>[96]</sup>。Luna-Gutiérrez 等<sup>[97]</sup> 合成了 <sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-iFAP 纳米粒子, 并将其应用于 HCT116 荷瘤裸鼠中进行治疗, 与对照组使用的 <sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 相比, <sup>177</sup>Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-iFAP 在肿瘤滞留时间明显延长, 显著抑制了肿瘤的发展。此外, 该治疗方法未显示出对肝和肾明显毒性作用。

(2) FL-L3 Roy 等<sup>[98]</sup> 合成了一系列与 FAP 高特异性和亲和力的 FAP 配体 (FAP ligand, FL), 其中 FL-L3 经 <sup>99m</sup>Tc 标记后被应用于临床前显像研究。将 <sup>99m</sup>Tc-FL-L3 注射到荷瘤鼠体内, 能够高效、准确地检测到肿瘤, 同时具有脱靶率低的特性, 这为相关临床转化提供了基础和前景。

(3) PNT6555 PNT6555 是 POINT Biopharma 研发的一种高选择性的小分子药物。它由螯合剂 DOTA、连接剂氨基甲基和 FAP 靶向分子 (Bz-D-Ala-boroPro) 组成, 并已通过 <sup>68</sup>Ga、<sup>177</sup>Lu 和 <sup>225</sup>Ac 进行放射性标记。<sup>177</sup>Lu-PNT6555 在健康组织中的积累和滞留非常少, 而在 168 h 内显示出明显的肿瘤滞留 ( $> 10 \% \text{ID} \cdot \text{g}^{-1}$ ), 同时快速从肾清除。在小鼠肿瘤模型中, 单次剂量的 <sup>177</sup>Lu-PNT6555 或 <sup>225</sup>Ac-PNT6555 表现出剂量依赖性的抗肿瘤效果, 且在所有测试剂量水平上未见明显的体重下降。目前正在进行 PNT6555 的临床转化, I 与 II 期临床试验最近开始招募 (NCT05432193)。这项 I 期试验将评估 <sup>68</sup>Ga-PNT6555 和 <sup>177</sup>Lu-PNT6555 在有 FAP 表达的实体瘤患者中的安全性和耐受性。经过 <sup>68</sup>Ga-PNT6555 PET/CT 检查确诊有 FAP 阳性病灶的患者可接受最多 6 个周期的 <sup>177</sup>Lu-PNT6555 治疗<sup>[99]</sup>。

### 2.3 肽类

FAP-2286 是 3B-Pharmaceuticals GmbH 公司研发的含有环状七肽核心的靶向 FAP 的多肽。临床前评估显示, FAP-2286 对 FAP 重组蛋白和成纤维细胞表面表达的 FAP 都表现出高度亲和力, 并且

比 FAPI-46 具有更长的肿瘤滞留和抑制时间。动物生物分布研究表明,  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286、 $^{111}\text{In}$ -FAP-2286 和  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-2286 在 FAP 阳性肿瘤中被快速吸收并持续存在, 且正常组织摄取量很低。 $^{177}\text{Lu}$ -FAP-2286 在 HEK293 肿瘤和肉瘤患者来源的肿瘤异种移植模型中表现出抗肿瘤活性, 且荷瘤鼠体质量未见明显下降<sup>[100]</sup>。在 11 例晚期胰腺、乳腺、直肠或卵巢腺癌患者中使用  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-2286 进行肽靶向放射性核素治疗的首次结果表明, 患者耐受性良好, 没有发现或报告任何不良症状或临床可检测的药理作用<sup>[101]</sup>。随后, 对 63 名恶性肿瘤患者进行了  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 评估, 结果显示  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 在原发肿瘤、转移性淋巴结和远处转移中的摄取量明显高于  $^{18}\text{F}$ -FDG, 从而提高了图像对比度和病变可探测性。 $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 可能是  $^{18}\text{F}$ -FDG 的一个更好的替代品, 适用于对  $^{18}\text{F}$ -FDG 表现出低至中度摄取的恶性肿瘤类型, 其中包括胃癌、胰腺癌和肝癌。此外, 19 名患者接受了配对的  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET/CT 比较, 结果表明  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-2286 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 的肿瘤摄取量和病灶检出率相似<sup>[102]</sup>。FAP-2286 是一种备受期待的 FAPI 衍生物, 可安全地用于恶性肿瘤诊断、分期和再分期, 未来期待其进一步临床结果公布, 以推动该类放射性药物在临床实践中的应用和诊疗一体化进程的发展。

### 3 靶向成纤维细胞激活蛋白的放射性药物改良

FAP 作为肿瘤放射性核素诊疗一体化的重要靶点, 其放射性配体存在快速清除和滞留不足的限制, 这制约了其临床转化。为此, 需要寻找有效的方法来提高 FL 的肿瘤摄取和延长其在肿瘤组织中的滞留时间, 以提高其治疗效果并降低不良反应。目前, 将白蛋白黏合剂作为修饰分子来改良 FL 已经被证明是一种有效的策略, 它可以与白蛋白结合形成更大的复合物, 从而延长其在体内的半衰期并增加其在肿瘤组织中的积累量。此外, 针对肿瘤微环境和肿瘤细胞表面标志物的双靶向策略也是一种有效的方法, 它可以提高配体的靶向性和特异性。而将 2 个或多个 FL 通过连接起来形成二聚体或多聚体, 可以增加其与肿瘤组织中 FAP 的结合亲和力, 并显

著延长其在肿瘤组织中的滞留时间。虽然目前相关研究大多数处于临床前或初期临床研究阶段, 这些研究结果为 FAP 在临床应用中的进一步改良开发提供了有益的思路和方向。

#### 3.1 白蛋白黏合剂修饰

3.1.1 对碘苯/氯苯基团修饰 (1)  $^{68}\text{Ga}$ -Alb-FAPtp-01 Lin 等<sup>[103]</sup>使用分子对接技术筛选出了靶向 FAP 多肽配体  $^{68}\text{Ga}$ -FAPtp, 体外结合亲和力和体内 PET/CT 图像结果与  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的相似。为了提高药代动力学和血浆滞留时间, Lin 等<sup>[103]</sup>在  $^{68}\text{Ga}$ -FAPtp 中引入能与内源性白蛋白结合的分子 4-氯苯基丁酸, 得到  $^{68}\text{Ga}$ -Alb-FAPtp-01。在注射显像剂后的 3 h 内, 肿瘤/肌肉摄取比逐渐增高。与非白蛋白结合的  $^{68}\text{Ga}$ -FAPtp 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 相比,  $^{68}\text{Ga}$ -Alb-FAPtp-01 能够更快速、大量且持久地蓄积于肿瘤部位。此外,  $^{68}\text{Ga}$ -Alb-FAPtp-01 不仅靶向 FAP, 同时能通过固有血管或内部液体压力稳定地扩散和转运到肿瘤内, 增加体循环的稳定性。

(2)  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -FSDD0I FAPI-04 衍生出的 FAPI 配体 FSDD0I、FSDD1I 和 FSDD3I, 能够共轭 4-(对碘苯基)丁酸和双功能螯合剂, 实现白蛋白结合与放射性标记。在肝细胞癌患者衍生的异种移植动物模型中表现出良好的肿瘤滞留特性。其中,  $^{68}\text{Ga}$ -FSDD0I 的血液滞留时间更长,  $^{68}\text{Ga}$ -FSDD3I 具有突出的 TBR, 而  $^{177}\text{Lu}$ -FSDD0I 表现出显著的肿瘤滞留特性<sup>[104]</sup>。

(3)  $^{68}\text{Ga}/^{86}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -TE-FAPI-01-04 Ding 等<sup>[105]</sup>合成了一系列与 FAPI-04 共轭的 4-(对碘苯)丁酸, 即 TE-FAPIs, 这些分子具有良好的稳定性和 FAP 特异性 ( $\text{IC}_{50}$  为  $3.96\sim 34.9\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )。 $^{68}\text{Ga}$ -TE-FAPI 显示出高于 FAPI-04 的滞留能力, 和低于其他分子的生理性摄取量。在动物实验中,  $^{177}\text{Lu}$ -TE-FAPI-03 和  $^{177}\text{Lu}$ -TE-FAPI-04 的肿瘤摄取分别为  $[(2.84\pm 1.19)$  和  $(3.86\pm 1.15)\% \text{ ID}\cdot\text{g}^{-1}]$ , 显著高于  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04  $[(0.34\pm 0.07)\% \text{ ID}\cdot\text{g}^{-1}]$ 。由于较长的侧链导致血液循环延长, TE-FAPI-04 的肿瘤与正常组织比例更高, 具有更长的半衰期、更高的肿瘤摄取量和更清晰的背景, 是有潜力的白蛋白结合的 FAPI 配体。

**3.1.2 伊文思蓝片段修饰** (1)  $^{68}\text{Ga}/^{86}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -TEFAPI-06/07 TEFAPI-06 和 TEFAPI-07 来源于 FAPI-04, 并通过结合 2 种白蛋白黏合剂 [TEFAPI-06: 4-(对碘苯基)丁酸分子、TEFAPI-07: 伊文思蓝片段] 进行优化, 以克服快速清除和肿瘤滞留不足的限制, 并延长血液循环时间。PET 成像、SPECT 成像和生物分布研究表明, 与  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04 相比,  $^{177}\text{Lu}$ -TEFAPI-06 和  $^{177}\text{Lu}$ -TEFAPI-07 在肿瘤组织中的积累和滞留明显增强, 对肿瘤生长有明显的抑制作用, 而对照组和  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04 治疗效果轻微<sup>[106]</sup>。

(2)  $^{177}\text{Lu}$  EB-FAPI-B1/2/3/4 伊文思蓝片段与 PEG 修饰的 FAPI-02 结合, 通过  $^{177}\text{Lu}$  进行放射性标记, 生成了不同 PEG 单位数的  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPI-B1/2/3/4 (见图 3A)。这些化合物改善肿瘤内积累和滞留情况表现优异, 尤其是  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPI-B1, 在注射显像剂后的 96 h 内, 肿瘤积累持续增高。在 U87MG 肿瘤模型中,  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPI-B1 显示出明显的肿瘤生长抑制作用, 并且无明显不良反应。因此,  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPI-B1 具有良好的临床前和临床应用潜力<sup>[107]</sup>。

(3) 脂肪酸修饰 Zhang 等<sup>[108]</sup> 使用月桂酸 (C12) 和棕榈酸 (C16) 与 FAPI-04 共轭, 制备了 2 种白蛋白结合的 FAPI 放射性药物—FAPI-C12 和 FAPI-C16, 可用  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{86}\text{Y}$  和  $^{177}\text{Lu}$  标记。与 FAPI-04 相比, FAPI-C12 和 FAPI-C16 的循环时间更长, 肿瘤摄取量更高。 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-C16 的肿瘤摄取量明显高于  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-C12 和  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04。 $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-C16 表现出显著的肿瘤体积抑制作用, 中位生存期为 28 d, 比  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04 治疗组中位生存期 10 d 长很多。因此, 白蛋白黏合剂的使用可以改变放射性药物的药代动力学, 并增强肿瘤对药物的摄取。这一策略可将诊断性的 FAP 靶向放射性药物转化为治疗性药物。

## 3.2 二聚体及多聚体

**3.2.1 FAPI-04 类** Li 等<sup>[109]</sup> 结合 FAPI-04 和 FAPI-42 合成了一种含双螯合剂 (NOTA、DOTA) 的二价 FAP 配体 (ND-bisFAPI), 并用  $^{18}\text{F}$  或  $^{177}\text{Lu}$  标记。ND-bisFAPI 的 FAP 结合亲和力为  $(0.25 \pm 0.05) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 比单体的 DOTA-FAPI-04 [ $\text{IC}_{50}$  为

$(2.0 \pm 0.18) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 效力高 8 倍。在 A549-FAP 细胞中, ND-bisFAPI 表现出特异性吸收、高内化和缓慢的细胞外流特性。 $^{18}\text{F}$ -AIF-ND-bisFAPI PET 显示出比单体  $^{18}\text{F}$ -AIF-FAPI-42 更高的肿瘤特异性摄取, 超过 6 h 的肿瘤滞留。与相同剂量的  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04 相比, 37 MBq 的  $^{177}\text{Lu}$ -ND-bisFAPI 明显抑制了肿瘤生长。一半剂量的  $^{177}\text{Lu}$ -ND-bisFAPI (18.5 MBq) 与 37 MBq 的  $^{177}\text{Lu}$ -FAPI-04 具有相当的中位生存期 (分别为 37 和 36 d)。最新研究中, Zhong 等<sup>[110]</sup> 采用 Fmoc-Lys(Boc)-OH 作为连接剂, 通过酰胺反应将 2 个 FAPI-04 结构共轭并用 DOTA 修饰, 成功合成了 DOTA-Suc-Lys-(FAPI-04)<sub>2</sub>。荷瘤鼠 PET 图像显示,  $^{68}\text{Ga}$ -(FAPI-04)<sub>2</sub> 的肿瘤摄取量约为  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的 2 倍,  $^{68}\text{Ga}$ -(FAPI-04)<sub>2</sub> 在肿瘤滞留时间超过 3 h。此外,  $^{177}\text{Lu}$ -(FAPI-04)<sub>2</sub> 有效地延缓了肿瘤的生长, 并表现出良好的耐受性。

**3.2.2 FAPI-46 类**  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -DOTA-2P(FAPI)<sub>2</sub> 是  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  标记的基于 FAPI-46 的二聚体, 其在磷酸盐缓冲液和胎牛血清中能够稳定存在 4 h。同时, 在体外和体内对 FAP 表达具有高亲和性和特异性。3 名健康志愿者的 PET 数据显示  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-2P(FAPI)<sub>2</sub> 全身平均有效剂量为  $(1.19 \times 10^{-2}) \text{ mSv} \cdot \text{MBq}^{-1}$ , 与以前报道的  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-02 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 的有效剂量分别为  $[(1.80 \times 10^{-2})$  和  $(1.64 \times 10^{-2}) \text{ mSv} \cdot \text{MBq}^{-1}]$  相当, 但高于  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46  $[(7.80 \times 10^{-3}) \text{ mSv} \cdot \text{MBq}^{-1}]$ 。在 3 名癌症患者中, 与  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 (SUV<sub>max</sub> 为 1.7~24) 相比,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-2P(FAPI)<sub>2</sub> 具有更强的肿瘤摄取 (SUV<sub>max</sub> 为 8.1~39,  $P < 0.001$ ) 和滞留特性。在注射 4 h 后,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-2P(FAPI)<sub>2</sub> 在患者血池滞留率仍然很高。这显著改善了基于 FAPI 的放射性药物在 PET 成像和放射性核素治疗方面的应用 (见图 3B)<sup>[111-112]</sup>。

**3.2.3 DOTA.SA.FAPI 类** Moon 等<sup>[113]</sup> 基于 DOTA.SA.FAPI 合成了同二聚体 DOTA.(SA.FAPI)<sub>2</sub> 和 DOTAGA.(SA.FAPI)<sub>2</sub>, 并用  $^{68}\text{Ga}$  进行了放射性标记。与  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA.SA.FAPI 相比,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA.(SA.FAPI)<sub>2</sub> 在肿瘤摄取量和滞留时间方面表现更佳。Ballal 等<sup>[114]</sup> 报道了  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA.SA.FAPI 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPI)<sub>2</sub> 在乳腺癌、甲状腺癌、副神

经肿瘤患者中的生物分布、药代动力学和剂量测定的首次人体实验结果。 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA.(SA.FAPI) $_2$  比  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA.SA.FAPI 的全身有效半衰期中位数明显更长, 肿瘤病变有效半衰期也明显更高。此外,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPI) $_2$  的肿瘤吸收剂量也明显比  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA.SA.FAPI 更高。首次临床剂量测定研究表明,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPI) $_2$  的药代动力学佳、安全性良好, 为治疗晚期癌症提供了新希望。Martin 等<sup>[115]</sup> 最近合成了新的 FAPI 同源二聚体 DOTA.Glu.(FAPI) $_2$  和 DOTAGA.Glu.(FAPI) $_2$ , 并用  $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  和  $^{225}\text{Ac}$  进行放射性标记。与 DOTAGA.(SA.FAPI) $_2$  [ $\text{IC}_{50}$  (FAP) 为  $(0.92 \pm 0.06) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 相比, 新型 FAPI 同源二聚体 DOTAGA.Glu.(FAPI) $_2$  [ $\text{IC}_{50}$  (FAP) 为  $(0.26 \pm 0.04) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ] 在体外的放射性标记和体内的药代动力学都有所改善。在 1 例甲状腺髓样癌患者观察到  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.(SA.FAPI) $_2$  与  $^{177}\text{Lu}$ -DOTAGA.Glu.(FAPI) $_2$  在肿瘤高摄取和长时间滞留, 后者明显减少了非靶器官(肝、结肠)的生理性摄取。

**3.2.4  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-C5-FAPI) $_6^+$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-PEG4-FAPI) $_6^+$**  Ruan 等<sup>[116]</sup> 合成了 2 种含有异氰酸酯的 FAPI (CN-C5-FAPI 和 CN-PEG4-FAPI), 并用  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  进行放射性标记, 获得靶向 FAP 的六聚体  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-C5-FAPI) $_6^+$  和  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-PEG4-FAPI) $_6^+$ 。它们在生理盐水和小鼠血清中表现出良好的稳定性, 对 FAP 具有高特异性和亲和力。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-PEG4-FAPI) $_6^+$  比  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(CN-C5-FAPI) $_6^+$  在 U87MG 荷瘤鼠表现出更高的肿瘤摄取率和 TBR。

### 3.3 双靶点转化

**3.3.1 以 FAPI 及 PSMA 为靶点** Wang 等<sup>[117]</sup> 制备了一种新型的双靶向成像探针  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PSMA, 该探针专门用于前列腺癌的诊断成像。在体外,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PSMA 对 PSMA 和 FAP 高表达的细胞系 22Rv1 和 U87 MG 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 4.73 和 2.10  $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在体内,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PSMA 在给药后迅速在肿瘤中积累, 在注射后 1 h 可以获得最佳图像, 并能够迅速清除。因此, 双靶向探针  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PSMA 可应用于前列腺癌 PET/CT 成像(见图 3C)。Hu 等<sup>[118]</sup> 用不同的螯合剂和 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三

乙酸 (NOTA)-赖氨酸连接 FAPI 和 PSMA 配体, 开发了 2 种新型  $^{18}\text{F}$  标记的双特异性 PSMA/FAP 异二聚体 ( $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-FAP-01/02)。与单特异性显像剂  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-BCH 和  $^{18}\text{F}$ -FAPI-42 相比,  $^{18}\text{F}$ -AIF-PSMA-FAP-01/02 具有方便合成、高肿瘤摄取率和有利的药代动力学特性。Verena 等<sup>[119]</sup> 通过多步有机合成法合成了 3 种具有不同连接长度的 FAP 靶向配体, 并将它们与 PSMA 配体连接, 制备出 Ga-AV01017、Ga-AV01030 和 Ga-AV01038 3 种双特异性 PET 显像剂。3 种显像剂表现出较长的血液滞留时间, 但肿瘤摄取率均低于单特异性靶向显像剂 ( $^{68}\text{Ga}$ -HTK03041 或  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04), 其中较长连接体的显像剂具有更高的血液摄取和更低的肿瘤摄取。这些研究为开发更为有效的前列腺癌等恶性肿瘤诊断和治疗手段提供了有益的启示。

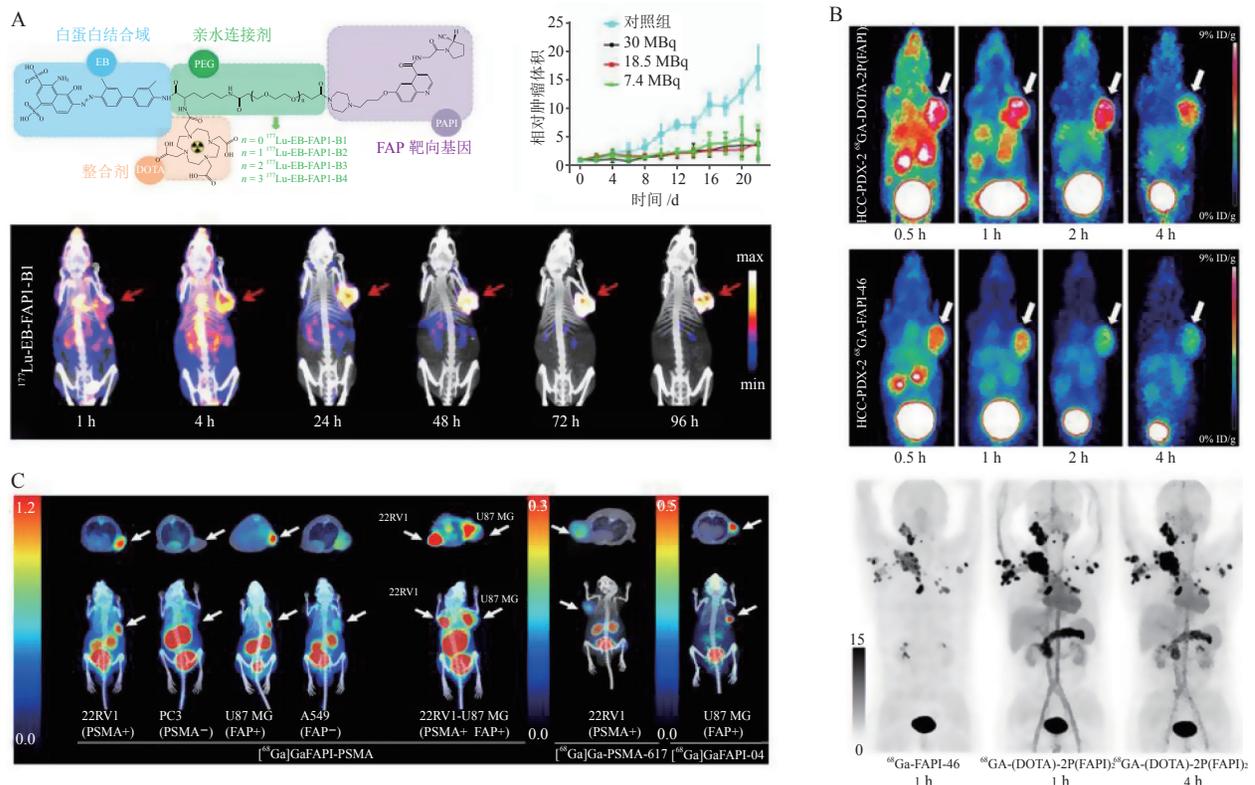
**3.3.2 以 FAP 及 RGD 为靶点** Zang 等<sup>[120]</sup> 基于啞啞类 FAPI-02 和环状 RGDfK 肽, 设计并开发了同时靶向 FAP 和  $\alpha_v\beta_3$  的双特异性异构体  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD。在 6 名恶性肿瘤患者中,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD 的有效剂量为  $(1.94 \times 10^{-2}) \text{ mSv} \cdot \text{MBq}^{-1}$ 。注射后 2 h 内,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD 显示出快速的肿瘤摄取, 并随着时间的推移进一步增加。对于原发肿瘤,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-RGD 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 的平均  $\text{SUV}_{\text{max}}$  相当。理论上, 双靶点放射性药物的设计旨在增强药物对肿瘤细胞的靶向性, 从而解决传统单一靶向放射性药物存在的快速清除和滞留不足等问题, 同时减少肿瘤细胞对单一药物的耐受性, 提高治疗的持久性。然而, 目前的数据仅显示双靶点放射性药物快速的肿瘤摄取, 其他方面尚不能得出肯定结论。

## 4 结语与展望

靶向 FAP 的放射性药物在恶性肿瘤诊疗一体化领域备受关注, 成为当前放射性药物和核医学研究的热点。近年来, 相关研究成果蓬勃涌现, 屡屡在临床前和临床试验中展现出良好的应用前景。然而, 靶向 FAP 的放射性药物的开发和临床转化过程仍面临一些挑战。FAP 作为泛肿瘤靶点, 在不同类型或不同阶段的肿瘤表达具有异质性。此外, FAP 的表达非肿瘤特异, 其在胰腺、子宫等组织器官中

存在生理性摄取,并在炎症、骨骼良性病变、自身免疫性疾病、瘢痕重塑等情况下表现出高摄取,以上均可能导致假阳性的诊断。定量分析显示 $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-04 PET 在正常器官和肿瘤摄取之间没有明显的相关性,高肿瘤负荷或摄取量可能不会导致大多数正常器官的剂量减少。因此,需要对 FAP 类放射性药物的核素治疗效果及不良反应进行全面评估。在靶向 FAP 放射性药物开发过程中,探针的诊断性能与治疗性能往往难以兼备,要求前体在血液背景清除与肿瘤滞留时间之间能够取得平衡,同时匹配与前体生物半衰期接近的治疗性核素,以发挥放射

性配体治疗的最大效能。此外, FAP 类放射性药物直接靶向肿瘤相关成纤维细胞 CAFs,而 CAFs 存在多种亚型,包括肌成纤维细胞 CAFs、炎性 CAFs 和抗原提呈 CAFs,其在表达 FAP 的同时对肿瘤生长具有完全相反的作用。因此,在考虑 CAFs 的放射性杀伤对肿瘤生长的抑制作用时,还需要考虑肿瘤微环境的特性。在 FAP 类放射性药物的放射性配体治疗中,治疗前放射性剂量评估尤其重要,需要综合考虑射线类型、肿瘤大小、肿瘤细胞密度、基质中成纤维细胞密度等微观问题,以最大程度地优化治疗效果并最小化不良反应。



A:  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPi-Bn 的化学结构及各部分官能团(左上角), U87MG 荷瘤小鼠注射  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPi-B1 后不同时间点的 SPECT/CT 成像(下排),不同剂量  $^{177}\text{Lu}$ -EB-FAPi-B1 治疗后肿瘤生长曲线(右上角)<sup>[107]</sup>; B:  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-2P(FAPi)<sub>2</sub> 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-46 在 HCC-PDX 荷瘤小鼠中不同时间点的 PET 成像(上排、中排),转移性甲状腺癌患者注射  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-46 后不同时间点 PET 显像图(下排)<sup>[111]</sup>; C:  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-PSMA 双靶点探针、 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 和  $^{68}\text{Ga}$ -FAPi-04 分别在 PSMA<sup>+/+</sup> 和 FAP<sup>+/+</sup> 小鼠的 PET 图像<sup>[117]</sup>

### 图 3 基于 FAPI 结构改良后的放射性药物对恶性肿瘤诊疗效果的应用实例

### Figure 3 Application examples of FAPI-based modified radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of malignant tumors

靶向 FAP 的多种诊断和治疗放射性药物聚焦肿瘤早诊早治,构建了基于肿瘤微环境的诊疗一体化新范式。通过对靶向 FAP 的放射性药物的设计创新及功能优化,可以实现对肿瘤细胞更加精准的特

异性靶向、改善药代动力学性质,提高其诊断和治疗效果。随着对靶向 FAP 的放射性药物在不同肿瘤类型中应用潜能的更大规模研究,其最佳临床适应证将逐步清晰,相关规范与共识将不断完善。靶向

FAP 放射性药物有望为临床医生提供更多的治疗选择, 实现对恶性肿瘤的精准诊疗, 同时为患者带来

更多的治疗希望。

## [ 参考文献 ]

- [1] Jin Y F, Bian S Y, Wang H, *et al.* CRMP2 derived from cancer associated fibroblasts facilitates progression of ovarian cancer via HIF-1 $\alpha$ -glycolysis signaling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8): 675[2023-02-02]. <https://www.nature.com/articles/s41419-022-05129-5>. DOI: 10.1038/s41419-022-05129-5.
- [2] Chen X M, Song E. Turning foes to friends: targeting cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(2): 99–115.
- [3] Fitzgerald A A, Weiner L M. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(3): 783–803.
- [4] Calais J. FAP: the next billion dollar nuclear theranostics target?[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(2): 163–165.
- [5] Juillerat-Jeanneret L, Tafelmeyer P, Golshayan D. Fibroblast activation protein- $\alpha$  in fibrogenic disorders and cancer: more than a prolyl-specific peptidase?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(10): 977–991.
- [6] Aertgeerts K, Levin I, Shi L H, *et al.* Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19441–19444.
- [7] Lee H O, Mullins S R, Franco-Barraza J, *et al.* FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells[J/OL]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 245[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141768/>. DOI: 10.1186/1471-2407-11-245.
- [8] Mori Y, Kono K, Matsumoto Y, *et al.* The expression of a type II transmembrane serine protease (Seprase) in human gastric carcinoma[J]. *Oncology*, 2004, 67(5/6): 411–419.
- [9] Liu F, Qi L, Liu B, *et al.* Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0116683[2023-02-02]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0116683>. DOI: 10.1371/journal.pone.0116683.
- [10] Welt S, Divgi C R, Scott A M, *et al.* Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(6): 1193–203.
- [11] Mersmann M, Schmidt A, Rippmann J F, *et al.* Human antibody derivatives against the fibroblast activation protein for tumor stroma targeting of carcinomas[J]. *Int J Cancer*, 2001, 92(2): 240–248.
- [12] Scott A M, Wiseman G, Welt S, *et al.* A Phase I dose-escalation study of sibtuzumab in patients with advanced or metastatic fibroblast activation protein-positive cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(5): 1639–1647.
- [13] Privé B M, Boussihmad M A, Timmermans B, *et al.* Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies[J/OL]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36813980/>. DOI: 10.1007/s00259-023-06144-0.
- [14] Fischer E, Chaitanya K, Wüest T, *et al.* Radioimmunotherapy of fibroblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(22): 6208–6218.
- [15] Pandya D N, Sinha A, Yuan H, *et al.* Imaging of fibroblast activation protein alpha expression in a preclinical mouse model of glioma using positron emission tomography[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3672[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464128/>. DOI: 10.3390/molecules25163672.
- [16] Hintz H M, Gallant J P, Vander Griend D J, *et al.* Imaging fibroblast activation protein alpha improves diagnosis of metastatic prostate cancer with positron emission tomography[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(18): 4882–4891.
- [17] Xu J F, Li S H, Xu S S, *et al.* Screening and preclinical evaluation of novel radiolabeled anti-fibroblast activation protein- $\alpha$  recombinant antibodies[J/OL]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2022[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612467/>. DOI: 10.1089/cbr.2021.0389.
- [18] 叶雨萌, 周学素, 田启威, 等. 成纤维细胞活化蛋白抑制剂在肿瘤诊疗中的研究进展 [J]. *上海师范大学学报 (自然科学版)*, 2022, 51(4): 436–442.
- [19] Adams S, Miller G T, Jesson M I, *et al.* PT-100, a small molecule dipeptidyl peptidase inhibitor, has potent antitumor effects and

- augments antibody-mediated cytotoxicity via a novel immune mechanism[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(15): 5471–5480.
- [20] Moon E S, Elvas F, Vliegen G, *et al.* Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators[J/OL]. *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*, 2020, 5(1): 19[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391456/>. DOI: 10.1186/s41181-020-00102-z.
- [21] Narra K, Mullins S R, Lee H O, *et al.* Phase II trial of single agent val-boroPro (Talabostat) inhibiting fibroblast activation protein in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(11): 1691–1699.
- [22] Eager R M, Cunningham C C, Senzer N N, *et al.* Phase II assessment of talabostat and cisplatin in second-line stage IV melanoma[J/OL]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 263[2023-02-02]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-9-263>. DOI: 10.1186/1471-2407-9-263.
- [23] Eager R M, Cunningham C C, Senzer N, *et al.* Phase II trial of talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2009, 21(6): 464–472.
- [24] Jansen K, Heirbaut L, Cheng J D, *et al.* Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine scaffold[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2013, 4(5): 491–496.
- [25] Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, *et al.* Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (4-quinolinoyl) glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein (FAP)[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(7): 3053–3074.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -FAP PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 801–805.
- [29] Çermik TF, Ergül N, Yılmaz B, *et al.* Tumor imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAP-04 PET/CT: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in 22 different cancer types[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(4): e333–e339.
- [30] Zheng J L, Liu F, Lin K L, *et al.* [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP PET/CT improves the T staging of patients with newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma: a comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]F-FDG[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(6): 973–985.
- [31] Ding H Y, Liang J, Qiu L, *et al.* Prospective comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for tumor staging in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1047010[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9772829/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1047010.
- [32] Ding F, Huang C, Liang C Y, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-04 vs.  $^{18}\text{F}$ -FDG in a longitudinal preclinical PET imaging of metastatic breast cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 49(1): 290–300.
- [33] 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/OL]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809426/>. DOI: 10.1007/s00259-023-06137-z.
- [34] Jiang D L, Chen X, You Z W, *et al.* Comparison of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP-04 and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG for the detection of primary and metastatic lesions in patients with gastric cancer: a bicentric retrospective study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 732–742.
- [35] Zhang S M, Wang W, Xu T T, *et al.* Comparison of diagnostic efficacy of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAP-04 and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT for staging and restaging of gastric cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 925100[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35847877/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.925100.
- [36] Li C J, Tian Y L, Chen J, *et al.* Usefulness of [ $^{68}\text{Ga}$ ]FAP-04 and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT for the detection of primary tumour and metastatic lesions in gastrointestinal carcinoma: a comparative study[J]. *Eur Radiol*, 2022, 33(4): 2779–2791.
- [37] Qin C X, Song Y M H, Gai Y K, *et al.* Gallium-68-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET in gastrointestinal cancer: insights into diagnosis and management[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4228–4240.
- [38] 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-FAP-04 PET/CT versus MRI and [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1604–1617.

- [39] Wang H, Zhu W W, Ren S H, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 versus  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 693640[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8267923/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.693640.
- [40] Kosmala A, Serfling S E, Schlötelburg W, *et al.* Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 PET/CT on staging and therapeutic management in patients with digestive system tumors[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(1): 35–42.
- [41] Zhang H, An J Z, Wu P P, *et al.* The Application of [ $^{68}\text{Ga}$ ]-labeled FAPI-04 PET/CT for targeting and early detection of pancreatic carcinoma in patient-derived orthotopic xenograft models[J/OL]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 6596702[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9410842/>. DOI: 10.1155/2022/6596702.
- [42] Röhrich M, Naumann P, Giesel F L, *et al.* Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT imaging on the therapeutic management of primary and recurrent pancreatic ductal adenocarcinomas[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(6): 779–786.
- [43] 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.
- [44] Prashanth A, Kumar Ravichander S, Eswaran P, *et al.* Diagnostic performance of Ga-68 FAPI 04 PET/CT in colorectal malignancies[J]. *Nucl Med Commun*, 2023, 44(4): 276–283.
- [45] Lin X F, Li Y J, Wang S L, *et al.* Diagnostic value of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAPI-04 in patients with colorectal cancer in comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]F-FDG PET/CT[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1087792[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9869033/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1087792.
- [46] Koerber S A, Staudinger F, Kratochwil C, *et al.* The role of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT for patients with malignancies of the lower gastrointestinal tract: first clinical experience[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(9): 1331–1336.
- [47] Wang S L, Zhou X, Xu X X, *et al.* Dynamic PET/CT imaging of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 in Chinese subjects[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 651005[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7991833/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.651005.
- [48] Linz C, Brands R C, Kertels O, *et al.* Targeting fibroblast activation protein in newly diagnosed squamous cell carcinoma of the oral cavity - initial experience and comparison to [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT and MRI[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(12): 3951–3960.
- [49] 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.
- [50] Qin C X, Song Y M H, Liu X, *et al.* Increased uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-FAPI-04 in bones and joints: metastases and beyond[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 709–720.
- [51] Zhang X, Song W Y, Qin C X, *et al.* Uterine uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 in uterine pathology and physiology[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(1): 7–13.
- [52] Zhang X, Song W Y, Qin C X, *et al.* Non-malignant findings of focal  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 uptake in pancreas[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2635–2641.
- [53] Watabe T, Liu Y, Kaneda-Nakashima K, *et al.* Theranostics targeting fibroblast activation protein in the tumor stroma:  $^{64}\text{Cu}$ - and  $^{225}\text{Ac}$ -Labeled FAPI-04 in pancreatic cancer xenograft mouse models[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 563–569.
- [54] Ma H, Li F Z, Shen G H, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of  $^{211}\text{At}$ -labeled fibroblast activation protein inhibitor for glioma treatment[J/OL]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 55: 116600[2023-02-02]. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116600>.
- [55] Loktev A, Lindner T, Burger E M, *et al.* Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention [J]. *J Nucl Med*. 2019, 60(10): 1421–1429.
- [56] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, *et al.* Radiation dosimetry and biodistribution of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET imaging in cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(8): 1171–1177.
- [57] Glattig F M, Hoppner J, Liew D P, *et al.* Repetitive early  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET acquisition comparing  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-02,  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46, and  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-74: methodologic and diagnostic implications for malignant, inflammatory/reactive, and degenerative lesions[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(12): 1844–1851.
- [58] Mona C E, Benz M R, Hikmat F, *et al.* Correlation of  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 PET biodistribution with FAP expression by immunohistochemistry in patients with solid cancers: interim analysis of a prospective translational exploratory study[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(7): 1021–1026.
- [59] Kaghazchi F, Divband G, Amini H, *et al.*  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-46 and  $^{18}\text{F}$ -FDG

- in advanced metastatic pancreatic cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(10): e666–e669.
- [60] Wegen S, Roth K S, Weindler J, *et al.* First clinical experience with [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT versus [<sup>18</sup>F]F-FDG PET/CT for nodal staging in cervical cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(2): 150–155.
- [61] Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, *et al.* Comparisons of quantitative parameters of Ga-68-labelled fibroblast activating protein inhibitor (FAPI) PET/CT and [<sup>18</sup>F]F-FDG PET/CT in patients with liver malignancies[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(5): 818–829.
- [62] Promteangtrong C, Siripongsatian D, Jantarato A, *et al.* Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 and <sup>18</sup>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.
- [63] Wegen S, van Heek L, Linde P, *et al.* Head-to-head comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT and [<sup>18</sup>F]F-FDG-PET/CT for radiotherapy planning in head and neck cancer [J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(6): 986–994.
- [64] Roth K S, Voltin C A, van Heek L, *et al.* Dual-tracer PET/CT protocol with [<sup>18</sup>F]F-FDG and [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46 for cancer imaging: a proof of concept[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(11): 1683–1686.
- [65] Strating E, Wassenaar E, Verhagen M, *et al.* Fibroblast activation protein identifies consensus molecular subtype 4 in colorectal cancer and allows its detection by <sup>68</sup>Ga-FAPI-PET imaging[J]. *Br J Cancer*, 2022, 127(1): 145–155.
- [66] Unterrainer L M, Lindner S, Eismann L, *et al.* Feasibility of [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3571–3580.
- [67] Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, *et al.* <sup>68</sup>Ga-FAPI as a diagnostic tool in sarcoma: data from the <sup>68</sup>Ga-FAPI PET prospective observational trial[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(1): 89–95.
- [68] Backhaus P, Burg M C, Asmus I, *et al.* Initial results of FAPI-PET/MRI to assess response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J/OL]. *J Nucl Med*, 2022[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36396458/>. DOI: 10.2967/jnumed.122.264871.
- [69] 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.
- [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] 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.
- [72] 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.
- [73] Backhaus P, Gierse F, Burg M C, *et al.* Translational imaging of the fibroblast activation protein (FAP) using the new ligand [<sup>68</sup>Ga]Ga-OncoFAP-DOTAGA[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(6): 1822–1832.
- [74] Millul J, Bassi G, Mock J, *et al.* An ultra-high-affinity small organic ligand of fibroblast activation protein for tumor-targeting applications[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(16): e2101852118[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8072232/>. DOI: 10.1073/pnas.2101852118.
- [75] Moon E S, Elvas F, Vliegen G, *et al.* Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA(5m) chelators[J/OL]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2020, 5(1): 19[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391456/>. DOI: 10.1186/s41181-020-00102-z.
- [76] Ballal S, Yadav M P, Moon E S, *et al.* Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi, and the head-to-head comparison with [<sup>18</sup>F]F-FDG PET/CT in patients with various cancers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(6): 1915–1931.
- [77] Kreppel B, Gonzalez-Carmona M A, Feldmann G, *et al.* Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) positive tumour fraction on PET/CT correlates with Ki-67 in liver metastases of neuroendocrine tumours[J]. *Nuklearmedizin*, 2021, 60(5): 344–354.
- [78] Greifenstein L, Kramer C S, Moon E S, *et al.* From automated synthesis to *in vivo* application in multiple types of cancer-clinical

- results with [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA(5m).SA.FAPi [J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(8): 1000[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36015148/>. DOI: 10.3390/ph15081000.
- [79] Ballal S, Yadav M P, Kramer V, *et al*. A theranostic approach of [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi PET/CT-guided [<sup>177</sup>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.
- [80] Lindner T, Altmann A, Krämer S, *et al*. Design and development of 99mTc-labeled FAPI tracers for SPECT imaging and <sup>188</sup>Re therapy[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(10): 1507–1513.
- [81] Ruan Q, Wang Q N, Jiang Y H, *et al*. Synthesis and evaluation of 99m Tc-labeled FAP inhibitors with different linkers for imaging of fibroblast activation proteins in tumors[J/OL]. *J Med Chem*, 2023[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36972467/>. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c02062.
- [82] Jiang X, Wang X X, Shen T P, *et al*. FAPI-04 PET/CT Using [<sup>18</sup>F]AIF labeling strategy: automatic synthesis, quality control, and *in vivo* assessment in patient[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649148[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8017320/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.649148.
- [83] Hu K Z, Wang L J, Wu H B, *et al*. [<sup>18</sup>F]FAPI-42 PET imaging in cancer patients: optimal acquisition time, biodistribution, and comparison with [<sup>68</sup>Ga]Ga-FAPi-04[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2833–2843.
- [84] Wei Y C, Cheng K, Fu Z, *et al*. [<sup>18</sup>F]AIF-NOTA-FAPi-04 PET/CT uptake in metastatic lesions on PET/CT imaging might distinguish different pathological types of lung cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(5): 1671–1681.
- [85] Hu X Y, Zhou T, Ren J Z, *et al*. Response prediction using <sup>18</sup>F-FAPi-04 PET/CT in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemoradiotherapy[J]. *J Nucl Med*, 2022, 64(4): 625–631.
- [86] Giesel F L, Adeberg S, Syed M, *et al*. FAPI-74 PET/CT using either <sup>18</sup>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.
- [87] Lindner T, Altmann A, Giesel F, *et al*. <sup>18</sup>F-labeled tracers targeting fibroblast activation protein[J/OL]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2021, 6(1): 26[2023-02-02]. <https://ejnmmipharmchem.springeropen.com/articles/10.1186/s41181-021-00144-x>. DOI: 10.1186/s41181-021-00144-x.
- [88] Dahl K, Jussing E, Bylund L, *et al*. Fully automated production of the fibroblast activation protein radiotracer [<sup>18</sup>F]FAPI-74[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2021, 64(8): 346–352.
- [89] Li Y C, Lin X Q, Li Y, *et al*. Clinical utility of F-18 labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) for primary staging in lung adenocarcinoma: a prospective study[J]. *Mol Imaging Biol*, 2022, 24(2): 309–320.
- [90] Wu C H, Zhang X H, Zeng Y, *et al*. [<sup>18</sup>F]FAPI-42 PET/CT versus [<sup>18</sup>F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 50(1): 194–204.
- [91] Huang J W, Fu L L, Hu K Z, *et al*. Automatic production and preliminary PET imaging of a new imaging agent [<sup>18</sup>F]AIF-FAPT[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 802676[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8770261/>. DOI: 10.3389/fonc.2021.802676.
- [92] Hu K Z, Li J Q, Wang L J, *et al*. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [(18)F]AIF-labeled FAPI-tracer for PET imaging of cancer associated fibroblasts[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(2): 867–875.
- [93] Yang T H, 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/OL]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023[2023-02-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36864362/>. DOI: 10.1007/s00259-023-06169-5.
- [94] Wang C, Hu Z M, Ding F, *et al*. Radiosynthesis and first preclinical evaluation of the novel 11C-labeled FAP inhibitor 11C-FAPi: a comparative study of 11C-FAPis and (<sup>68</sup>Ga)Ga-DOTA-FAPi-04 in a high-FAP-expression mouse model[J/OL]. *Front Chem*, 2022, 10: 939160[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9388731/>. DOI: 10.3389/fchem.2022.939160.
- [95] Trujillo-Benítez D, Luna-Gutiérrez M, Ferro-Flores G, *et al*. Design, synthesis and preclinical assessment of 99mTc-iFAP for *in vivo* fibroblast activation protein (FAP) imaging[J/OL]. *Molecules*, 2022, 27(1): 264[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8746441/>. DOI: 10.3390/molecules27010264.

- [96] Vallejo-Armenta P, Ferro-Flores G, Santos-Cuevas C, *et al.* [99mTc] Tc-iFAP/SPECT tumor stroma imaging: acquisition and analysis of clinical images in six different cancer entities[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6): 729[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230816/>. DOI: 10.3390/ph15060729.
- [97] Luna-Gutiérrez M, Ocampo-García B, Jiménez-Mancilla N, *et al.* Targeted endoradiotherapy with Lu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-iPSMA/-iFAP nanoparticles activated by neutron irradiation: preclinical evaluation and first patient image[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(4): 720[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9026501/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040720.
- [98] Roy J, Hettiarachchi S U, Kaake M, *et al.* Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents[J]. *Theranostics*, 2020, 10(13): 5778–5789.
- [99] Robin M, Hallett SEP KEN, Mark H, *et al.* Pre-clinical characterization of the novel Fibroblast Activation Protein (FAP) targeting ligand PNT6555 for the imaging and therapy of cancer[J/OL]. *Cancer Research*, 2022, 82(Suppl 12): Abstract nr 3303[2023-02-02]. [https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12\\_Supplement/3303/701451/Abstract-3303-Pre-clinical-characterization-of-the](https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/3303/701451/Abstract-3303-Pre-clinical-characterization-of-the). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2022-3303.
- [100] Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, *et al.* Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11): 3651–3667.
- [101] Baum R P, Schuchardt C, Singh A, *et al.* Feasibility, biodistribution, and preliminary dosimetry in peptide-targeted radionuclide therapy of diverse adenocarcinomas using <sup>177</sup>Lu-FAP-2286: first-in-humans results[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(3): 415–423.
- [102] Pang Y Z, Zhao L, Meng T H, *et al.* PET imaging of fibroblast activation protein in various types of cancer using <sup>68</sup>Ga-FAP-2286: comparison with <sup>18</sup>F-FDG and <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 in a single-center, prospective study[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(3): 386–394.
- [103] Lin J J, Chuang C P, Lin J Y, *et al.* Rational design, pharmacomodulation, and synthesis of [<sup>68</sup>Ga]Ga-Alb-FAPtp-01, a selective tumor-associated Fibroblast activation protein tracer for PET imaging of glioma[J]. *ACS Sens*, 2021, 6(9): 3424–3435.
- [104] Meng L X, Fang J Y, Zhao L, *et al.* Rational design and pharmacomodulation of protein-binding theranostic radioligands for targeting the fibroblast activation protein[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(12): 8245–8257.
- [105] Ding J, Xu M X, Chen J Y, *et al.* <sup>86</sup>Y-Labeled albumin-binding fibroblast activation protein inhibitor for late-time-point cancer diagnosis[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3429–3438.
- [106] Xu M X, 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.
- [107] Wen X J, Xu P F, Shi M Q, *et al.* Evans blue-modified radiolabeled fibroblast activation protein inhibitor as long-acting cancer therapeutics[J]. *Theranostics*, 2022, 12(1): 422–433.
- [108] Zhang P, Xu M X, 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.
- [109] Li H S, Ye S M, Li L, *et al.* <sup>18</sup>F- or <sup>177</sup>Lu-labeled bivalent ligand of fibroblast activation protein with high tumor uptake and retention[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2705–2715.
- [110] Zhong X, Guo J R, Han X P, *et al.* Synthesis and preclinical evaluation of a novel FAPI-04 dimer for cancer theranostics[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(5): 2402–2414.
- [111] Zhao L, Niu B, Fang J Y, *et al.* Synthesis, preclinical evaluation, and a pilot clinical PET imaging study of <sup>68</sup>Ga-labeled FAPI dimer[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 862–868.
- [112] Zhao L, Chen J H, Pang Y Z, *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.
- [113] Moon E S, Ballal S, Yadav M P, *et al.* Fibroblast activation protein (FAP) targeting homodimeric FAP inhibitor radiotheranostics: a step to improve tumor uptake and retention time[J]. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 11(6): 476–491.
- [114] Ballal S, Yadav M P, Moon E S, *et al.* First-in-human results on the biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTA.SA.FAPi and [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTAGA.(SA.FAPi)<sub>2</sub>[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(12): 1212[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8707268/>. DOI: 10.3390/ph14121212.
- [115] Martin M, Ballal S, Yadav M P, *et al.* Novel generation of

- FAP inhibitor-based homodimers for improved application in radiotheranostics[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(6): 1889[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10047490/>. DOI: 10.3390/cancers15061889.
- [116] Ruan Q, Feng J H, Jiang Y H, *et al.* Preparation and bioevaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled FAP inhibitors as tumor radiotracers to target the fibroblast activation protein[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(1): 160–171.
- [117] Wang P, Wang S L, Liu F T, *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.
- [118] Hu K Z, Li L, Huang Y, *et al.* Radiosynthesis and preclinical evaluation of bispecific PSMA/FAP heterodimers for tumor imaging[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(3): 383[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8949503/>. DOI: 10.3390/ph15030383.
- [119] Verena A, Zhang Z, Kuo H T, *et al.* Synthesis and preclinical evaluation of three novel  $^{68}\text{Ga}$ -Labeled bispecific PSMA/FAP-targeting tracers for prostate cancer imaging[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1088[2023-02-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9921851/>. DOI: 10.3390/molecules28031088.
- [120] Zang J, Wen X J, Lin R, *et al.* Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-FAPI-RGD[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 7180–7190.



**【专家介绍】**兰晓莉：医学博士、二级教授、主任医师、博士生导师。现任华中科技大学协和医院核医学科及教研室主任、分子影像湖北省重点实验室主任、生物靶向治疗教育部重点实验室副主任、华中科技大学医学影像系副主任。社会任职包括中华医学会核医学分会常委兼秘书长、中国核学会核医学分会副理事长、中国医学影像技术研究会核医学分会副主委等。荣获“国家万人计划创新领军人才”、“国家卫生健康有突出贡献中青年专家”荣誉称号。担任 *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 副主编, *Mol Pharm*、*Am J Nucl Med Mol Imaging* 编委等。在科研方面, 致力于多模态分子成像及新型核医学分子影像探针开发与临床转化。发表学术论文 200 余篇, 获国家自然科学基金重点项目 2 项、面上项目 4 项等 20 余项资助。



**【专家介绍】**江大卫：武汉协和医院核医学科教授、博士生导师, 现任华中科技大学协和医院核医学科教研室副主任、湖北省分子影像重点实验室副主任(兼办公室主任)。长期致力于开发生物大分子(单克隆抗体、DNA 等)成为基础的核医学分子影像探针, 拓展探针在疾病诊疗中的应用。主持国家重点研发计划青年科学家项目等 7 项纵向课题, 迄今已发表 SCI 论文 100 余篇(总引用 > 4 000, H 因子为 33), 第一作者和通讯作者文章 50 余篇, 包括 *Nat Biomed Eng*、*Chem Soc Rev*、*Acc Chem Res*、*Adv Sci*、*J Nucl Med* 等国际权威杂志。研究成果被 *Sci Transl Med* 和 *Nat Rev Nephrol* 等杂志选为研究亮点进行专题报道。2019 年获得美国核医学会 MJW 冠名博后奖, 同年获得该学会青年科学家奖。任 *J Nanobiotechnology* 编委、*Am J Nucl Med Mol Imaging* 杂志执行主编等。