

Research progresses of fibroblast activation protein inhibitor in PET/CT diagnosing tumors

WU Xuanchen¹, MU Dongliang¹, ZHANG Jianhua^{2*}

(1. Department of Anesthesia, 2. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

[Abstract] Fibroblast activation protein (FAP) is an important molecular marker of carcinoma associated fibroblasts, which is highly expressed in a variety of malignant tumors, but extremely low-expressed in normal tissue and benign tumors. Labeled FAP inhibitors (FAPI) are of great significances for diagnosis, staging and judging recurrence of various malignant tumors. The research progresses of FAPI in PET/CT for diagnosing tumors were reviewed in this article.

[Keywords] fibroblast activation protein alpha; neoplasms; positron-emission tomography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.029

成纤维细胞激活蛋白抑制剂用于 PET/CT 诊断肿瘤研究进展

武宣辰¹, 穆东亮¹, 张建华^{2*}

(1. 北京大学第一医院麻醉科, 2. 核医学科, 北京 100034)

[摘要] 成纤维细胞激活蛋白(FAP)是癌相关成纤维细胞的重要分子标志,在恶性肿瘤中呈高表达,而在正常组织及良性肿瘤中表达极低。标记 FAP 抑制剂(FAPI)对于明确诊断多种肿瘤、肿瘤分期及判断恶性肿瘤复发等具有重要意义。本文就 FAPI 用于 PET/CT 诊断肿瘤研究进展进行综述。

[关键词] 成纤维细胞激活蛋白 α ; 肿瘤; 正电子发射断层显像

[中图分类号] R73; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1575-04

PET/CT 灵敏度高、特异性强且定位准确,已在明确肿瘤诊断、分期及复发等方面发挥重要作用。近年来,以肿瘤间质细胞作为靶标的显像技术受到越来越多关注。肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAF)不仅数量最多,且特异性存在于多种肿瘤组织中,高表达成纤维激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP),促进肿瘤发生、发展^[1],使得靶向 FAP 抑制剂(FAP inhibitor, FAPI)成为当前研究热点。本文就 FAPI 用于 PET/CT 诊断肿瘤研究进展进行综述。

1 CAF、FAP 及 FAPI 概念

1.1 CAF 肿瘤组织由肿瘤细胞与基底膜细胞、毛细血管细胞、免疫细胞及 CAF 等肿瘤间质细胞共同构成,恶性肿瘤细胞之间的相互作用及异常信号转导决定其细胞的恶性表型,并参与肿瘤演变与进展。CAF 通过产生多种生长因子、趋化因子及细胞因子、重塑细胞外基质、调控血管形成等多种途径协同促进恶性肿瘤侵袭和转移^[2]。相比肿瘤细胞,CAF 遗传学特征更加稳定,且大量存在于胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌等以纤维增生反应为特征的肿瘤中^[3],可作为诊断及免

[基金项目] 2020 年度北京市中医药科技发展资金项目(JJ-2020-04)。

[第一作者] 武宣辰(1997—),男,辽宁朝阳人,本科,医师。研究方向:核医学。E-mail: wxcl5840808869@163.com

[通信作者] 张建华,北京大学第一医院核医学科,100034。E-mail: zjh@bjmu.edu.cn

[收稿日期] 2023-06-01 **[修回日期]** 2023-08-01

疫治疗肿瘤的可靠靶标。

1.2 FAP FAP 为 II 型跨膜丝氨酸蛋白酶,属于胰氨酰寡肽酶家族^[3],在激活的 CAF 中呈高度特异性表达,具有抑制 T 细胞免疫功能、促进肿瘤侵袭和转移的作用。既往研究^[4]表明,FAP 在胚胎期正常组织的间充质细胞中呈高表达,出生后逐渐被抑制,在大多数成人的正常组织或良性肿瘤中表达极低甚至检测不出,故 FAP 表达水平对于明确诊断恶性肿瘤、判断其分期及有无复发等具有重要作用。值得注意的是,在成人组织修复、纤维化反应、炎症及伤口愈合期间,FAP 也可呈高表达状态^[1]。

1.3 FAPI FAPI 能特异性地与 FAP 结合,并选择性表达于 FAP 阳性组织。FAPI 可分为大分子抑制剂和小分子抑制剂。大分子 FAPI 与 FAP 亲和力高,但分子质量相对较大,如抗体,以之制备的显像剂影响体内代谢,故可能降低显像质量;小分子 FAPI 如 FAPI-04、FAPI-46 及 SP-13786(UAMC-1110)等特异性强、亲和力高、半衰期短、显示病灶清晰,为极具应用前景的肿瘤显像剂^[5]。

2 FAPI 用于 PET/CT 肿瘤显像

2.1 机制 放射性核素标记的 FAP 靶向分子探针由载体分子、双功能螯合剂及放射性核素组成。FAPI 通过与双功能螯合剂耦联形成的 DOTA, SA, FAPI, DATA, SA, FAPI 及 AAZTA, SA, FAPI 等前体^[6]易与诊断性或放射性核素相结合,如⁶⁸Ga、⁴⁴Sc、¹⁷⁷Lu、¹⁸F 及¹²⁵I。目前已有多种基于 FAPI 的靶向分子探针应用于临床,如⁶⁸Ga-FAPI-04、¹⁷⁷Lu-FAPI-02、⁶⁸Ga-FAPI-02 及¹²⁵I-FAPI-01 等^[7-8]。LINDNER 等^[7]报道,⁶⁸Ga-FAPI-04 特异性、亲和力及显像对比度均优于其他放射性药物,肿瘤组织对其高摄取且在瘤内滞留时间较长,利于更好地显示肿瘤。

2.2 ⁶⁸Ga-FAPI 与¹⁸F-FDG 诊断肿瘤 ¹⁸F-FDG 是目前临床最常用的 PET/CT 显像剂,其原理为肿瘤组织摄取葡萄糖水平高于正常组织,故当机体组织或器官处于葡萄糖高摄取状态或肿瘤组织本身葡萄糖摄取水平较低时,其诊断肿瘤存在一定局限性。FAPI PET/CT 不受葡萄糖代谢影响,适用于脑、肝脏、口咽、胃肠道、鼻咽及脊柱等高代谢器官或组织显像^[9-10],对于葡萄糖摄取相对较低的结缔组织增生性肿瘤如乳腺癌、结肠癌及胰腺癌也具有较好诊断效能^[11-12]。

⁶⁸Ga-FAPI 用于诊断肿瘤远处转移更具优势。PANG 等^[12]发现 FAPI 对胃肠道肿瘤转移至淋巴结、

骨或内脏的检出率分别为 78.57%(22/28)及 88.57%(31/35),而 FDG 分别为 53.57%(15/28)及 57.14%(20/35)。WANG 等^[13]分别以⁶⁸Ga-FAPI 及¹⁸F-FDG 对血糖控制不佳的肺癌患者行 PET/CT 显像,发现前者可检出更多骨转移灶,且最大标准摄取值(maximum standard uptake value, SUV_{max})明显高于后者,2 种显像中病灶的 SUV_{max} 分别为 6.2~55.2 及 2.5~6.1。一项对比研究^[14]结果显示,恶性肿瘤淋巴结转移及血行转移病灶摄取⁶⁸Ga-FAPI-2286 均高于¹⁸F-FDG,尤以骨、肝脏及腹膜转移为著。⁶⁸Ga-FAPI 对于评估食管癌及卵巢癌复发也具有一定潜力,其最大肿瘤靶本底比值(maximum target to background ratio, TBR_{max})显著高于¹⁸F-FDG^[15-16]。

单纯以影像学方法鉴别恶性肿瘤与炎症、感染及 IgG4 相关疾病甚为困难。目前关于 FAPI PET/CT 诊断非恶性疾病的研究较少,有学者^[17]提出,炎症、感染及 IgG4 相关疾病常见弥漫性或局灶性摄取 FAPI, SUV_{max} 范围可与恶性病变存在重叠。部分炎症性疾病摄取 FAPI 及 FDG 表现可能存在差异。SHOU 等^[10]分别以¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-FAPI 对 IgG4 相关疾病进行 PET/CT 显像,部分局灶性病灶¹⁸F-FDG 呈恶性表现,而⁶⁸Ga-FAPI 显像显示其摄取均匀增加。GONG 等^[18]针对梅毒性树胶肿行 PET/CT 显像时,发现⁶⁸Ga-FAPI 显像的诊断特异性和准确率均优于¹⁸F-FDG 显像。

此外,¹⁸F-FDG PET/CT 显像一般需 1 h 以上,而⁶⁸Ga-FAPI 仅需 10 min 并能维持约 3 h^[19],且检查前患者无需禁食,有助于提高检查效率、减少患者不适感。

3 FAPI 用于 PET/CT 诊断肿瘤

3.1 乳腺癌 浸润性乳腺癌大量表达 FAP,故以⁶⁸Ga-FAPI-46 为示踪剂行 PET/CT 检查灵敏度较高,对乳腺癌分期、分级极具指导价值^[20]。虽然目前尚未发现乳腺癌组织学类型可影响其摄取⁶⁸Ga-FAPI,但 ZHENG 等^[21]认为⁶⁸Ga-FAPI 所测 SUV_{max} 与乳腺癌细胞分化程度密切相关,低分化乳腺癌 SUV_{max} 较高。⁶⁸Ga-FAPI 评估乳腺癌淋巴结转移准确性较高,其判断有无淋巴结转移的准确率为 91.2% 及 85.7%^[22]。

3.2 结直肠癌 结直肠癌间质细胞含大量 CAF,且高度表达 FAP。LIN 等^[22]发现⁶⁸Ga-FAPI-04 诊断结直肠黏液腺癌和印戒细胞癌的效能较高,原发病灶的平均 SUV_{max} 为 11.4±4.9,肝脏及腹膜转移灶的 TBR

分别为 5.2 和 3.7, 有助于临床进行肿瘤分期、分级及制定治疗方案。结直肠腺癌及黏液腺癌转移淋巴结中同样存在大量肿瘤间质细胞, 提示 FAPI PET/CT 用于检测结直肠癌淋巴结转移灶具有一定应用前景^[23]。

3.3 胶质母细胞瘤 RÖHRICH 等^[24]报道, 2021 年 WHO 中枢神经系统肿瘤分级为 3~4 级的脑胶质瘤摄取 ⁶⁸Ga-FAPI-02 及 ⁶⁸Ga-FAPI-04 升高, 而 2 级肿瘤摄取较低, 提示恶性程度更高的胶质瘤或呈 FAP 高表达。BUSEK 等^[25]分析 56 例胶质瘤的病理特征, 发现间质型胶质母细胞瘤 FAP 表达最为明显, 亦印证了上述观点。胶质母细胞瘤微环境中含多种表达 FAP 的细胞, 包括部分神经胶质瘤细胞、转化细胞及间质细胞, 后者多位于活化的 CD105 内皮细胞附近, 其数量与胶质母细胞瘤血管化程度呈正相关, 表明 FAP 可用于评估肿瘤进展程度^[25-26]。此外, 有学者^[17]提出颅内静脉窦血栓亦可呈 FAPI 高摄取, 应注意加以鉴别。

3.4 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) HCC 组织内的成纤维细胞、星状细胞、间充质干细胞、上皮及内皮细胞等均含 CAF。SHI 等^[27]对比 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT、¹⁸F-FDG PET/CT 与传统影像学技术, 认为 ⁶⁸Ga-FAPI 对于检测 HCC、判断分期及复发等方面均具有一定优势。⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT 诊断对直径 ≤ 2 cm 的 HCC 的灵敏度较高, 原因可能与较小的原发性 HCC 内含更多肿瘤间质有关, 为早期诊断 HCC 提供了新的思路^[28-29]。目前已有学者^[30]将 2 个 FAPI-46 单体合成二聚体 DOTA-2P, HCC 对其摄取更高, 使原发性 HCC 或转移灶与非瘤组织的对比更为明显, 可在一定程度上提高检测灵敏度, 有待进一步验证。

3.5 胃癌 HU 等^[31]发现胃癌组织 FAP 表达水平约为其周围组织的 5 倍以上, 且 FAP 高表达为影响预后的独立危险因素, 原因可能在于肿瘤摄取 FAPI 程度与其浸润深度呈正相关。一项回顾性研究^[32]分析 45 例胃癌, 发现 ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT 诊断原发性胃癌、评估 N 分期及预测复发的准确性分别为 100% (45/45)、47.06% (8/17) 及 100% (11/11); 对于原发性胃癌淋巴结转移, 其灵敏度虽然有限, 但仍有较好的诊断效能。

4 小结与展望

作为一种极具应用前景的广谱 PET/CT 显像剂, FAPI 已越来越多地用于诊断肿瘤、评估分期、判断恶性肿瘤有无复发等方面, 并取得了一定效果, 但在广泛用于临床前仍需进一步深入观察。未来研发 FAPI 显

像剂应注重提高对于肿瘤转移灶的诊断效能, 提高其用于不同部位及不同病理分型肿瘤的效能。

[参考文献]

- [1] CHEN H, PANG Y, WU J, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47 (8): 1820-1832.
- [2] MAO X, XU J, WANG W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: New findings and future perspectives [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1):131.
- [3] 陈跃, 邱琳, 石洪成, 等. ⁶⁸Ga-成纤维细胞激活蛋白抑制剂 PET/CT 显像指南 [J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(6):801-806.
- [4] JIANG G M, XU W, DU J, et al. The application of the fibroblast activation protein α -targeted immunotherapy strategy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22):33472-33482.
- [5] MOON E S, ELVAS F, VLIEN G, et al. Targeting fibroblast activation protein (FAP): Next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA^{5m} chelators [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2020, 5(1):19.
- [6] MOON E S, VAN RYMENANT Y, BATTAN S, et al. *In vitro* evaluation of the squaramide-conjugated fibroblast activation protein inhibitor-based agents AAZTA⁵. SA. FAPI and DOTA. SA. FAPI [J]. *Molecules*, 2021, 26(12):3482.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] MORI Y, DENDL K, CARDINALE J, et al. FAPI PET: Fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease [J]. *Radiology*, 2023, 306(2):e220749.
- [10] SHOU Y, XUE Q, YUAN J, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/MR is helpful in differential diagnosis of pancreatitis from pancreatic malignancy compared to ¹⁸F-FDG PET/CT: A case report [J]. *Eur J Hybrid Imaging*, 2021, 5(1):12.
- [11] TREGLIA G, MUOIO B, ROUSTAEI H, et al. Head-to-head comparison of fibroblast activation protein inhibitors (FAPI) radiotracers versus [¹⁸F] F-FDG in oncology: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20):11192.
- [12] PANG Y, ZHAO L, LUO Z, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG uptake in gastric, duodenal, and colorectal cancers [J]. *Radiology*, 2021, 298(2):393-402.
- [13] WANG L, TANG G, HU K, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI and ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer [J].

- Radiology, 2022, 303(1):191-199.
- [14] PANG Y, ZHAO L, MENG T, et al. PET imaging of fibroblast activation protein in various types of cancer using ^{68}Ga -FAP-2286: Comparison with ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -FAPI-46 in a single-center, prospective study[J]. J Nucl Med, 2023, 64(3):386-394.
- [15] ZHANG W, DIAO W, CHENG Z. Comparison of Al ^{18}F -NOTA-FAPI-04 and ^{18}F -FDG in recurrent esophageal cancer after surgery[J]. Hell J Nucl Med, 2023, 26(1):75-77.
- [16] LIU S, FENG Z, XU X, et al. Head-to-head comparison of [^{18}F]-FDG and [^{68}Ga]-DOTA-FAPI-04 PET/CT for radiological evaluation of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(5):1521-1531.
- [17] BENTESTUEN M, AL-OBAYDI N, ZACHO H D. FAPI-avid nonmalignant PET/CT findings: An expedited systematic review[J]. Semin Nucl Med, 2023, 53(5):694-705.
- [18] GONG W, QIU S, ZHENG S, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT imaging of intracranial syphilitic gumma: Comparison to ^{18}F -FDG PET/CT[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(3):273-275.
- [19] ALTMANN A, HABERKORN U, SIVEKE J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein [J]. J Nucl Med, 2021, 62(2):160-167.
- [20] BACKHAUS P, BURG M C, ROLL W, et al. Simultaneous FAPI PET/MRI targeting the fibroblast-activation protein for breast cancer[J]. Radiology, 2022, 302(1):39-47.
- [21] ZHENG S, LIN J, ZHU Y, et al. ^{68}Ga -FAPI versus ^{18}F -FDG PET/CT in evaluating newly diagnosed breast cancer patients: A head-to-head comparative study[J]. Clin Nucl Med, 2023, 48(3):e104-e109.
- [22] LIN X, LI Y, WANG S, et al. Diagnostic value of [^{68}Ga]-FAPI-04 in patients with colorectal cancer in comparison with [^{18}F]-FDG PET/CT[J]. Front Oncol, 2022, 12:1087792.
- [23] POLACK M, HAGENAARS S C, COUWENBERG A, et al. Characteristics of tumour stroma in regional lymph node metastases in colorectal cancer patients: A theoretical framework for future diagnostic imaging with FAPI PET/CT [J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(9):1776-1784.
- [24] RÖHRICH M, LOKTEV A, WEFERS A K, et al. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12):2569-2580.
- [25] BUSEK P, BALAZIOVA E, MATRASOVA I, et al. Fibroblast activation protein alpha is expressed by transformed and stromal cells and is associated with mesenchymal features in glioblastoma[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10):13961-13971.
- [26] EBERT L M, YU W, GARGETT T, et al. Endothelial, pericyte and tumor cell expression in glioblastoma identifies fibroblast activation protein (FAP) as an excellent target for immunotherapy [J]. Clin Transl Immunology, 2020, 9(10):e1191.
- [27] SHI X, XING H, YANG X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ^{18}F -FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: A prospective pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5):1593-1603.
- [28] WANG H, ZHU W, REN S, et al. ^{68}Ga -FAPI-04 Versus ^{18}F -FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11:693640.
- [29] LIU X, LIU H, GAO C, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in abdominal and pelvic malignancies: A systematic review and meta-analysis [J]. Front Oncol, 2023, 2(13):1093861.
- [30] HUANG R, PU Y, HUANG S, et al. FAPI-PET/CT in cancer imaging: A potential novel molecule of the century[J]. Front Oncol, 2022, 12:854658.
- [31] SHI X, XING H, YANG X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ^{18}F -FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: A prospective pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(5):1593-1603.
- [32] LIN R, LIN Z, CHEN Z, et al. [^{68}Ga]-Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: Comparison with [^{18}F]-FDG PET/CT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8):2960-2971.