

ГИБРИДНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ С FAPI ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Umut ELBOĞA¹, Yusuf Burak ÇAYIRLI²

Введение

Гибридная визуализация FAPI, как новый и передовой метод в области диагностики и лечения рака, демонстрирует революционные результаты в выявлении и последующем наблюдении за злокачественными опухолями. Ингибиторы FAP (FAPI) состоят из группы радиофармацевтических препаратов, которые селективно воздействуют на фермент FAP, который интенсивно экспрессируется в строме опухоли при различных видах рака. Сочетание скintiграфических методов (ПЭТ или ОФЭКТ) с анатомическими методами визуализации (КТ или МРТ) с применением FAPI позволяет получить гибридный метод визуализации, обеспечивающий непревзойденную чувствительность при выявлении злокачественных новообразований, характеристике их биологии и оценке эффективности лечения.

Многообещающие результаты были получены в исследованиях по изучению FAPI в качестве агента, специфичного для визуализации рака. Было продемонстрировано, что визуализация на основе FAPI, нацеленная на микроокружение опухоли, может обнаруживать не только первичные опухоли, но также метастатические поражения и даже небольшие опухоли на ранней стадии. Таким образом, гибридная визуализация на основе FAPI имеет важное клиническое значение.

В этой главе мы подробно рассмотрим принципы гибридной визуализации FAPI, ее применение при различных видах рака и потенциальное влияние на стратегии персонализированного лечения. Кроме того, мы попытаемся оценить роль гибридной визуализации FAPI, которая представляет собой начало новой эры в

¹ Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Departmanı, umutelboga@hotmail.com

² Arş. Gör. Dr., Gaziantep Üniversitesi Nükleer Tıp Departmanı, yusufburak1995@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7563-3484

борьбе с раком и в области прецизионной онкологии, проливая свет на ее быстро развивающееся течение.

Экспрессия FAP

Белок активации фибробластов (FAP) стал важным маркером микроокружения опухоли, его экспрессия наблюдается в фибробластах, ассоциированных с раком (CAF). В результате обширных исследований было выявлено, что FAP экспрессируется на значительно высоком уровне при различных типах рака, включая аденокарциному молочной железы, легких, поджелудочной железы, прямой кишки, пищевода, яичников, уротелиального пузыря, простаты и желудка. Такое широкое распространение экспрессии подчеркивает потенциал FAP как мощного маркера CAF в различных опухолевых контекстах. Кроме того, высокий уровень экспрессии FAP ассоциируется с плохим прогнозом, поздними стадиями опухоли, резистентностью к химиотерапии, краткосрочными рецидивами и неблагоприятными клиническими исходами в широком спектре видов рака. Эти данные свидетельствуют о клиническом значении FAP как прогностического маркера и его потенциале в оценке агрессивности и клинических исходов различных видов рака (1-16). Роль FAP в прогрессировании рака была тщательно исследована в ранее проведенных исследованиях. Было обнаружено, что FAP играет важную роль в контроле роста, подвижности и инвазии раковых клеток при раке молочной железы, плоскоклеточном раке полости рта и раке простаты. Кроме того, экспрессия FAP связана с такими важными процессами, участвующими в прогрессии рака, как эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), ангиогенез опухоли и иммунная модуляция (4, 7, 8, 15, 17-21).

FAP не ограничивается только воздействием на поведение раковой клетки, но он также влияет на микроокружение опухоли. FAP-позитивные фибробласты создают иммуносупрессивную среду внутри опухоли и активируют сигнальные пути, которые подавляют противоопухолевый иммунный ответ, способствуя иммунному побегу рака. Такой иммунный побег является одним из компонентов резистентности к иммунотерапии, поэтому подчеркивается потенциальная роль воздействия на FAP-позитивные фибробласты в повышении эффективности иммунотерапии. Кроме того, паттерны

экспрессии FAP помогают нам понять сложные взаимодействия между компонентами стромы и иммунной системой, а также роль этих взаимодействий во взаимоотношениях опухоль-строма. FAP-позитивные стромальные клетки обладают различными фенотипами и функциями и, как уже упоминалось, способствуют росту опухоли, ангиогенезу и иммуносупрессии. Эта неоднородность подчеркивает необходимость целенаправленных диагностических подходов, учитывающих функциональные особенности FAP-позитивных стромальных клеток при различных типах рака (14, 17, 18).

Радиофармацевтические препараты

Радиофармацевтические препараты, нацеленные на FAP, выпускаются в комбинациях различных радионуклидов и таргетных агентов для визуализации или терапевтических целей. Эти агенты могут быть помечены позитронно-излучающими радионуклидами для визуализации с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) или гамма-излучающими радионуклидами для визуализации с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Радиофармпрепараты вводятся внутривенно, и распределение и уровень экспрессии FAP в различных злокачественных опухолях можно визуализировать с помощью методов молекулярной визуализации. Разработка радиофармпрепаратов, направленных на микроокружение опухоли, дает много преимуществ в диагностике и лечении рака. В этом контексте неинвазивная чувствительная визуализация экспрессии FAP способна улучшить такие клинические процессы, как определение характеристик опухоли, стадирование и планирование лечения. Кроме того, эти радиофармпрепараты позволяют проводить целенаправленную радиолигандную терапию при FAP-позитивных злокачественных опухолях. В последние годы в доклинических и клинических исследованиях было изучено несколько радиофармпрепаратов, нацеленных на FAP, которые показали многообещающие результаты с точки зрения специфичности, чувствительности визуализации и терапевтического эффекта. Продолжаются исследования, направленные на открытие новых агентов, оптимизацию их свойств и оценку клинического применения при различных видах рака. Радиофармацевтические препараты, нацеленные на FAP, открывают новые направления в

персонализированном лечении рака как быстро развивающейся области с большим потенциалом в визуализации и лечении рака.

Основываясь на исследованиях ингибиторов FAP на основе хинолона (FAPi), значительный успех был достигнут с FAPi-04, который был разработан в качестве тераностического агента. Благодаря включению строительного блока 4,4-дифторпропила фармакокинетический профиль соединения был улучшен, и на ранних этапах исследований FAPi среди всех протестированных производных FAPi-04 выделялся как один из наиболее подходящих с точки зрения потенциального тераностического лиганда (22). Подобно своему предшественнику FAPi-02, FAPi-04 продемонстрировал быструю интернализацию и быстрое выведение из организма, в FAP-позитивных опухолях с высокой степенью накопления в опухоли уже через 10 минут после введения ^{68}Ga -DOTA-FAPi-04. Через 24 часа эффективное сохранение активности в опухоли было на 100% выше для FAPi-04, чем для FAPi-02, что является преимуществом для применения в тераностике (23). С другой стороны, полученные результаты подчеркивают потенциал ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi как перспективного метода диагностики различных видов рака, включая рак поджелудочной железы, головы и шеи, толстой кишки, легкого и молочной железы. Кроме того, было показано, что соотношения контраста опухоль/фон, полученные с помощью ^{68}Ga -FAPi, равны или превышают таковые при применении ^{18}F FDG. Благодаря таким преимуществам, как быстрая фармакокинетика, низкая фоновая активность, особенно в некоторых органах, и независимость от уровня глюкозы в крови, визуализация может быть выполнена в течение одного часа после введения препарата (24).

Исследование дозиметрии и биораспределения радиофармпрепарата ^{68}Ga -FAPi-46 показало, что лучевая нагрузка при ПЭТ-сканировании с использованием ^{68}Ga -FAPi-46 находится в допустимых пределах для всех органов и тканей. Расчетная доза облучения всего тела при введении 200 МБк (5,4 мКи) ^{68}Ga -FAPi-46 составила 5,3 мЗв, из которых $1,56 \pm 0,26$ мЗв пришлось на радиофармпрепарат и 3,7 мЗв - на низкодозную компьютерную томографию. Это свидетельствует о том, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAPi-46 обеспечивает благоприятный дозиметрический профиль. Анализ биораспределения показал, что индикатор ^{68}Ga -FAPi-46

демонстрирует высокие коэффициенты контрастности опухоль/фон, которые увеличиваются с течением времени. Радиофармацевтический препарат демонстрирует высокое сродство к опухолевой ткани и проявляет очень благоприятную активность при различных типах рака, что указывает на то, что ПЭТ-визуализация с ^{68}Ga -FAPi-46 обладает высоким потенциалом для точного обнаружения и локализации опухоли. Кроме того, отмечается, что наибольшая доза излучения наблюдается в мочевом пузыре вследствие почечной элиминации, и даже в этом случае доза излучения остается в безопасных пределах (25).

Исследование биораспределения и фармакокинетической оценки ^{68}Ga -DOTA.SA.FAPi показало значительное накопление в опухолевых поражениях и минимальное накопление в нормальных тканях, аналогично другим радиофармпрепаратам. Дозиметрические расчеты подтверждают безопасность процедуры визуализации, показывая дозы облучения в критических органах в допустимых пределах. При сравнении с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG следует отметить, что эти методы визуализации дают взаимодополняющую информацию. ^{68}Ga -DOTA.SA.FAPi, комбинированный радиофармпрепарат, содержащий сквараиновую кислоту, показал лучшее разграничение опухоли и более успешное выявление FAP-позитивных поражений по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, что подчеркивает потенциал ^{68}Ga -DOTA.SA.FAPi в качестве альтернативного или дополнительного метода визуализации рака (26, 27). Было показано, что радиофармацевтические препараты, созданные с использованием ^{68}Ga , при совместном применении с DOTA.SA.FAPi и другим лигандом, AAZ BTA5.SA.FAPi, дают многообещающие результаты с точки зрения визуализации и лечения при FAP-позитивном раке. Как AAZTA5.SA.FAPi, так и DOTA.SA.FAPi продемонстрировали высокое сродство к FAP и селективное связывание с FAP-позитивными клетками (28). При клинической оценке радиофармпрепарата ^{68}Ga -DATA5m.SA.FAPi на основе сквараиновой кислоты была продемонстрирована его специфичность в отношении FAP-экспрессирующих опухолей, а также точное обнаружение и локализация FAP-позитивных поражений (29).

FAP-2286, специфический FAPi с циклической пептидной структурой, обладает высокой аффинностью и специфичностью в

отношении FAP-позитивных опухолей, обеспечивает высокое качество визуализации и высокоточную локализацию поражения, а также более длительное сохранение в опухоли по сравнению с FAPI-46. Кроме того, в доклинических исследованиях FAP-2286 показал многообещающий терапевтический эффект в подавлении роста опухоли в фармакодинамически эффективных дозах и обладает высоким потенциалом с точки зрения радиолигандной терапии (30). В последующем одноцентровом проспективном клиническом исследовании ^{68}Ga -FAP-2286 сравнивали с ^{18}F FDG и ^{68}Ga -FAPI-46 при визуализации различных видов рака. Исследование показало, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAP-2286 выявляет экспрессию FAP при различных типах рака с высокой чувствительностью и специфичностью. Следует отметить, что с точки зрения диагностической точности и характеристики опухолевых поражений ^{68}Ga -FAP-2286 значительно превосходит ^{18}F FDG, но дает результаты, примерно аналогичные результатам ^{68}Ga -FAPI-46 (31).

Было показано, что радиофармацевтические препараты для ПЭТ с двойным индикатором (Dual-tracer) обладают потенциалом в области молекулярной визуализации и тераностики. Один из них, ^{68}Ga -FAPI-RGD, сочетает в себе таргетные свойства FAPI и пептида Arg-Gli-Asp (RGD). Если FAPI нацелен на ассоциированные с опухолью фибробласты, то пептид RGD - на рецепторы интегринов ($\alpha\beta 3$), расположенные в ангиогенных сосудах. Исследования *in vitro* и *in vivo*, оценивающие эффективность ^{68}Ga -FAPI-RGD, успешно продемонстрировали высокое сродство и стабильность радиофармпрепарата, а также соответствующее биораспределение, сопровождающееся специфическим удержанием в опухолевых тканях. Кроме того, в дозиметрических расчетах было показано, что дозы облучения в критических органах находятся на приемлемых уровнях. Таким образом, FAP и интегрин $\alpha\beta 3$, ставшие объектом внимания комбинированной молекулярной визуализации, становятся перспективными мишенями в визуализации и лечении рака (32). В другом исследовании, посвященном оценке диагностического потенциала ^{68}Ga -FAPI-RGD при различных видах рака, было показано, что ^{68}Ga -FAPI-RGD обладает высокой специфичностью в выявлении экспрессии FAP и интегринов $\alpha\beta 3$ и обеспечивает точное обнаружение и локализацию поражений. Индикатор продемонстрировал благоприятное биораспределение,

отличное накопление в опухоли и улучшенную контрастность по отношению к фону. Кроме того, было показано, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -FAP- RGD дает ценную информацию для стадирования опухоли, отслеживания ответа на лечение и выявления потенциальных терапевтических мишеней благодаря высокой степени накопления опухоли и превосходному контрастному соотношению опухоль/фон (33).

Значительно повышена эффективность меченых производных ^{68}Ga - HBED-CC-FAP , разработанных с использованием хелатора HBED-CC , и достигнута воспроизводимость их получения. Эксперименты *in vivo* показали, что производные специфически связываются с FAP-экспрессирующими опухолевыми тканями и обладают высоким накоплением. Эти результаты способствуют разработке средств визуализации на основе FAP и открывают путь для клинических исследований производных ^{68}Ga - HBED-CC-FAP для диагностики и лечения рака (34). Исследование, посвященное FAP, позволило разработать небольшой органический лиганд со сверхвысоким сродством, называемый OncoFAP . Было показано, что OncoFAP способен избирательно связываться с FAP-позитивными опухолевыми клетками в субнанолярных концентрациях как *in vitro*, так и *in vivo*. Его сверхвысокое сродство позволило обеспечить эффективное и специфическое нацеливание на опухоль, что указывает на превосходный потенциал в плане чувствительности и точности визуализации. Кроме того, небольшая органическая структура лиганда улучшает его фармакокинетические свойства, что повышает его потенциал для клинического применения (35). В аналогичном клиническом исследовании исследователи сосредоточились на клинической трансляции OncoFAP с использованием радиофармацевтического препарата ^{68}Ga - OncoFAP-DOTAGA в качестве агента для ПЭТ-визуализации. Было продемонстрировано, что радиофармпрепарат связывается с FAP-позитивными опухолями с высокой специфичностью и высоким сродством, что позволяет точно и чувствительно определять экспрессию FAP. Также было продемонстрировано, что ^{68}Ga - OncoFAP-DOTAGA обладает благоприятным биораспределением и быстро очищается от нецелевых тканей, что позволяет проводить контрастную визуализацию с высокими коэффициентами контрастности опухоль/фон (36).

Исследование, оценивающее визуализацию ПЭТ/КТ у пациентов с раком легких путем мечения FAPI-74, производного FAPI, с помощью ^{68}Ga и ^{18}F -Al, продемонстрировало высокую степень накопления в опухоли, минимальное сохранение активности в нормальных органах и успешное биораспределение. При дозиметрических расчетах были отмечены приемлемые уровни доз облучения в критических органах и отмечено, что ПЭТ/КТ с FAPI-74 с обоими радионуклидами обеспечивает успешное разграничение опухоли и обеспечивает обнаружение опухолевого поражения с высокой точностью (37). В другом исследовании, сравнивавшем ^{18}F -FAPI-42, производное FAPI, меченное ^{18}F -Al, с ^{68}Ga -FAPI-04, было отмечено, что оптимальное время визуализации для ПЭТ с ^{18}F -FAPI-42 составляет примерно 1 ч после введения, и, как и для других радиофармпрепаратов, было продемонстрировано высокое накопление в FAP-позитивных опухолевых поражениях и низкое накопление в здоровых тканях. По сравнению с ^{68}Ga -FAPI-04, ^{18}F -FAPI-42 показал лучшее качество изображения и более высокие коэффициенты контрастности опухоль/фон (38). В другом исследовании были успешно продемонстрированы специфичность, биораспределение и потенциал визуализации производного ^{18}AlF -NOTA-FAPI-04 при различных видах рака (39).

Наконец, следует отметить, что различные производные FAPI, содержащие гидрофильные группы, такие как FAPI-19 и FAPI-34, имеют потенциал для ОФЭКТ-изображений. В частности, FAPI-34, меченный $^{99\text{m}}\text{Tc}$, позволяет получать высококонтрастные изображения благодаря быстрому удержанию в опухоли и быстрому выведению из остального организма (40). Кроме того, *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована радиохимическая стабильность производного HYNIC-FAPI-04, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$, для использования в визуализации ОФЭКТ. Помимо высоких коэффициентов контрастности опухоль/фон, наблюдаемых при ОФЭКТ-обследовании на моделях мышей, было отмечено, что радиофармпрепарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-FAPI-04 позволяет проводить визуализацию в гораздо более широком временном интервале благодаря периоду полураспада радионуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (41).

Радиофармацевтические препараты FAPI обладают большим потенциалом для визуализации и клинического лечения рака. Исследования различных производных FAPI показали

многообещающие результаты с точки зрения дозиметрии излучения, биораспределения и диагностических характеристик. Кроме того, эти радиофармпрепараты показали высокое сродство к опухолевым тканям, высокую степень накопления в опухоли и высокий контраст опухоль/фон, что важно для точного обнаружения и локализации поражения, особенно при ПЭТ/КТ-изображениях.

Гибридная визуализация FAPI

Опухоли головы и шеи

Исследования показали высокую диагностическую точность при диагностике опухолей головы и шеи с помощью гибридной визуализации FAPI. Гибридная визуализация FAPI позволяет точно выявлять первичные опухоли, метастазы в лимфатических узлах и отдаленные метастазы и демонстрирует более высокую чувствительность по сравнению с традиционными методами визуализации. Такая высокая чувствительность позволяет лучше визуализировать и характеризовать поражения, что может помочь в точном стадировании, планировании лечения и оценке ответа на лечение. Кроме того, гибридная визуализация FAPI показала многообещающие результаты при планировании лучевой терапии рака головы и шеи. Благодаря точному определению границ опухоли и оценке ее гетерогенности при планировании радиотерапии, с помощью гибридной визуализации с FAPI можно планировать персонализированное лечение. Это может способствовать улучшению результатов лечения и снижению токсичности за счет увеличения дозы в определенных областях опухоли и сохранения здоровых тканей (42-44). В нескольких исследованиях проведено сравнение гибридной визуализации ПЭТ/КТ с FAPI и с ^{18}F FDG при различных видах опухолей головы и шеи. У пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи (HNSCC) ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала высокую диагностическую точность в выявлении поражений HNSCC (плоскоклеточной карциномы головы и шеи) с высокой чувствительностью и специфичностью. ПЭТ/КТ с FAPI предоставляет дополнительную информацию и повышает скорость обнаружения поражений по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, особенно при поражениях небольшого размера или сложных анатомических локализациях. Аналогичным образом, ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала сопоставимый или превосходящий

диагностический успех по сравнению с ^{18}F FDG при выявлении первичной опухоли и стадировании узлов при плоскоклеточной карциноме головы и шеи (HNSCC) (45, 46). У пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта (OSCC) ПЭТ/КТ с FAPI показала высокую точность предоперационного стадирования. Он показал аналогичную чувствительность к ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG при обнаружении первичной опухоли и продемонстрировал превосходную эффективность при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах, что повысило точность стадирования узлов. Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI показала многообещающие результаты в выявлении отдаленных метастазов, что способствует точному стадированию и планированию лечения (47). У пациентов с карциномой носоглотки (NPC) ПЭТ/МРТ с FAPI и ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в выявлении первичных опухолей, метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазов. При сравнении с ^{18}F FDG ПЭТ/МРТ и ^{18}F FDG ПЭТ/КТ, соответственно, гибридная визуализация FAPI показала сопоставимые или превосходящие диагностические характеристики по сравнению с FDG (48). Гибридная визуализация с FAPI демонстрирует значительный потенциал для выявления первичной опухоли, стадирования узлов и обнаружения отдаленных метастазов, что способствует улучшению оценки и лечения карциномы носоглотки (NPC). Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI оказалась более успешной, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, при T-стадировании первично диагностированного карциномы носоглотки (NPC). Показано, что он обладает более высокой чувствительностью, специфичностью и точностью при выявлении первичных опухолей, определении локальной инвазии и границ опухоли (49-51). В целом, ПЭТ- исследование с FAPI, повышает точность диагностики опухолей головы и шеи и способствует планированию лечения и клиническому ведению пациентов. Тем не менее, необходимы дальнейшие и более масштабные исследования, чтобы подтвердить эти выводы и определить весь потенциал гибридной визуализации с FAPI в клинической практике.

Рак щитовидной железы

В недавних исследованиях гибридная визуализация FAPI показала многообещающие результаты при оценке рака щитовидной

железы. Исследования сравнивали диагностическую эффективность ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG а также совместимость двух методов визуализации. В исследовании пациентов с предполагаемым или известным дифференцированным раком щитовидной железы ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала высокую диагностическую эффективность в выявлении поражений РЩЖ и имела сходные чувствительность и специфичность с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG. Кроме того, подчеркивается важность взаимодополняющей роли этих двух методик и отмечается, что ПЭТ/КТ с FAPI демонстрирует низкую фоновую активность в здоровых тканях, повышает выявляемость поражений, особенно в тех случаях, когда возможности ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG ограничены, и потенциально может снизить количество ложноположительных результатов. Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокие значения SUVmax по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG при выявлении дифференцированного рака щитовидной железы, что привело к повышению чувствительности при обнаружении очагов с низким или незначительным поглощением ^{18}F FDG. Эти результаты подчеркивают потенциал ПЭТ/КТ с FAPI как ценного метода визуализации, особенно при ведении пациентов с радиоактивным йод-негативным заболеванием (52). Аналогичные результаты были получены при анализе пациентов с метастатическим раком щитовидной железы. По сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, ПЭТ/КТ с FAPI показала высокую диагностическую эффективность в выявлении метастатического рака щитовидной железы. Чувствительность и специфичность обоих методов визуализации были одинаковыми, и они считаются надежными инструментами для выявления метастатического поражения. Кроме того, в тех случаях, когда ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG показала ограниченное поглощение или отсутствие активности в метастатических поражениях, ПЭТ/КТ с FAPI позволила выявить дополнительные локализации поражения и показала более высокие значения SUVmax. Это, в свою очередь, позволяет предположить, что ПЭТ/КТ с FAPI может предоставить дополнительную информацию, которая облегчит точное обнаружение метастатических поражений, особенно у пациентов с радиоактивно-йод-негативным заболеванием (53). Другое исследование было посвящено пациентам с рецидивирующим папиллярным раком щитовидной железы. Исследование показало, что ПЭТ/КТ с FAPI обладает многообещающей диагностической эффективностью в

локализации поражения у пациентов с рецидивирующим папиллярным раком щитовидной железы, особенно при использовании в комбинации с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG. Оба метода визуализации показали сходную чувствительность и специфичность, что свидетельствует об их потенциале как надежных инструментов для выявления метастатических поражений в данной популяции пациентов. Как и в предыдущих исследованиях, ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокие значения SUV_{max} при метастатических поражениях, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, что повышает чувствительность при выявлении поражений с ограниченным поглощением при применении ^{18}F FDG (54). Другое исследование у пациентов с радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (RR-DTC) показало, что ПЭТ/КТ с FAPI предоставляет дополнительную информацию по сравнению с другими методами визуализации, обычно используемыми для мониторинга RR-DTC. ПЭТ/КТ с FAPI позволила успешно дифференцировать дополнительные очаги поражения, которые не были обнаружены с помощью традиционных методов визуализации, таких как сканирование с радиоактивным йодом или другие анатомические методы визуализации. Кроме того, это позволило получить ценную информацию для планирования лечения и принятия решений, а также точно выявить метастатические очаги, включая отдаленные метастазы. Дополнительно было продемонстрировано, что интенсивность активности в очагах поражения коррелирует с темпами их роста. Эти результаты подчеркивают потенциал ПЭТ/КТ с FAPI как ценного метода визуализации, позволяющего применять персонализированные подходы у пациентов с радиойодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы (RR-DTC) (55). Наконец, исследование, в котором сравнивалось использование ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTANOC при последующем сканировании больных медуллярным раком щитовидной железы, оба метода визуализации показали высокую диагностическую эффективность при выявлении рецидивирующих или метастатических поражений у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы. Следует отметить, что эти методы, обладающие сходной чувствительностью и специфичностью и имеющие потенциал для использования в диспансеризации больных медуллярным раком щитовидной железы, в определенных ситуациях дополняют друг друга. Если ПЭТ/КТ с

FAP1 показывает высокую эффективность в выявлении местных рецидивов и метастазов в лимфатических узлах, то ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTANOC лучше подходит для выявления отдаленных метастазов и участков поражения, не связанных с щитовидной железой. Было замечено, что эти два метода в целом совместимы в выявлении прогрессирования заболевания, но в определенных ситуациях они демонстрируют различную эффективность. Таким образом, утверждается, что совместное использование обоих методов может быть более ценной стратегией в последующем наблюдении за медуллярным раком щитовидной железы [56]. В заключение, гибридная визуализация FAP1 представляет собой многообещающий подход к оценке рака щитовидной железы, особенно в сочетании с другими методами визуализации. Благодаря высокой диагностической эффективности гибридная визуализация FAP1 может быть потенциально ценным инструментом в диагностике и наблюдении рака щитовидной железы. Однако требуются дальнейшие исследования и клинический опыт, поэтому его применение в клинической практике по-прежнему ограничено.

Рак молочной железы

Использование гибридной визуализации с FAP1 при раке молочной железы показало значительные результаты в ряде недавних исследований. В этих исследованиях рассматривались различные аспекты гибридной визуализации FAP1, включая выявление первичных опухолей молочной железы, метастазов в регионарных лимфатических узлах, отдаленных метастазов и ее потенциальную роль в мониторинге ответа на лечение. Исследование, в котором сравнивались ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG и ПЭТ/КТ с FAP1, показало, что ПЭТ/КТ с FAP1 обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления первичных опухолей молочной железы, метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазов. Кроме того, она повышает общую диагностическую точность, предоставляя дополнительную информацию к ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (57). В последующем исследовании также было подчеркнуто преимущество ПЭТ/КТ с FAP1 по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в выявлении первичных опухолей молочной железы, метастазов в регионарные лимфатические узлы и отдаленных метастазов за счет выявления дополнительных поражений. Исследование показало, что ПЭТ/КТ с

FAPi может повысить точность выявления поражений у пациентов с раком молочной железы и тем самым улучшить тактику ведения пациентов (58). В другом исследовании было показано, что ПЭТ/КТ с FAPi и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG имеют одинаковую точность при выявлении первичных опухолей молочной железы и метастазов в регионарных лимфатических узлах. Однако было показано, что ПЭТ/КТ с FAPi обладает более высокой чувствительностью при выявлении отдаленных метастазов, что свидетельствует о ее потенциальной эффективности в выявлении распространения рака на отдаленные участки. В исследовании подчеркивалось, что в то время как ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG оценивала метаболическую активность, ПЭТ/КТ с FAPi предоставляла информацию о микроокружении опухоли путем воздействия на фибробласты, связанные с карциномой, и подчеркивала их потенциальную взаимодополняющую роль из-за этих различных моделей поглощения (59). В аналогичном исследовании было установлено, что ПЭТ/КТ с FAPi обладает более высокой чувствительностью, особенно при выявлении небольших поражений и поражений с низкой метаболической активностью. С другой стороны, в отличие от других исследований, ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG показала более высокую чувствительность при выявлении метастазов в регионарных лимфатических узлах. При выявлении отдаленных метастазов обе методики показали сходные результаты, но ПЭТ/КТ с FAPi превосходила по выявлению метастазов в костях, а ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG - в печени и легких. В соответствии с этим, считается, что совместное использование этих двух методов может обеспечить более всестороннюю оценку рака молочной железы (27). Лобулярный рак молочной железы является одной из наиболее актуальных тем гибридной визуализации с применением FAPi в связи с его уникальными характеристиками и известной сложностью выявления. Исследование показало, что ПЭТ/КТ с FAPi демонстрирует высокую чувствительность и превосходит традиционные методы визуализации в выявлении метастатических поражений у больных лобулярным раком молочной железы. При этом успешно выявляются внекостные метастазы, такие как метастазы в печень, легкие, брюшину и лимфатические узлы, которые часто наблюдаются как при костном, так и при дольковом раке молочной железы, что позволяет обеспечить более полную оценку тяжести заболевания. Проведенное исследование позволяет

предположить, что ПЭТ/КТ с FAPI может играть определяющую роль в принятии решений о лечении лобулярного рака молочной железы и может иметь значительные клинические воздействия для этих больных (60). Кроме того, недавние исследования показали, что ПЭТ/МРТ с FAPI, еще один гибридный визуализационный подход в оценке рака молочной железы, позволяет выявлять и характеризовать опухоли молочной железы, поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы. ПЭТ-компонент FAPI идентифицировал агрессивное поведение опухоли и экспрессию FAP, что может указывать на терапевтический потенциал, в то время как МРТ-компонент, в свою очередь, предоставил дополнительную информацию, повысив общую точность обнаружения и оценки опухоли. ПЭТ/МРТ с FAPI обладает потенциалом ценного инструмента визуализации, который может помочь в процессах диагностики, постановки диагноза и принятия решений о лечении, позволяя всесторонне оценить микроокружение опухоли (61). Предварительные результаты другого исследования, в котором изучалось использование ПЭТ/МРТ с FAPI для оценки ответа на неоадьювантную химиотерапию, показали многообещающие результаты. Было показано, что изменения, наблюдаемые при ПЭТ/МРТ с FAPI, дающие подробную информацию о размерах опухоли, ее молекулярной активности и микроокружении, корреляции с патоморфологией, полученным из хирургических образцов, могут быть ценными параметрами для мониторинга ответа на лечение при раке молочной железы (62). Таким образом, визуализация FAPI демонстрирует высокую чувствительность при выявлении первичных опухолей молочной железы, метастазов в регионарных лимфатических узлах и отдаленных метастазов, усиливает обнаружение поражения, предоставляя дополнительную информацию к традиционным методам визуализации, и является потенциальным инструментом для оценки ответа на лечение (рис. 1).

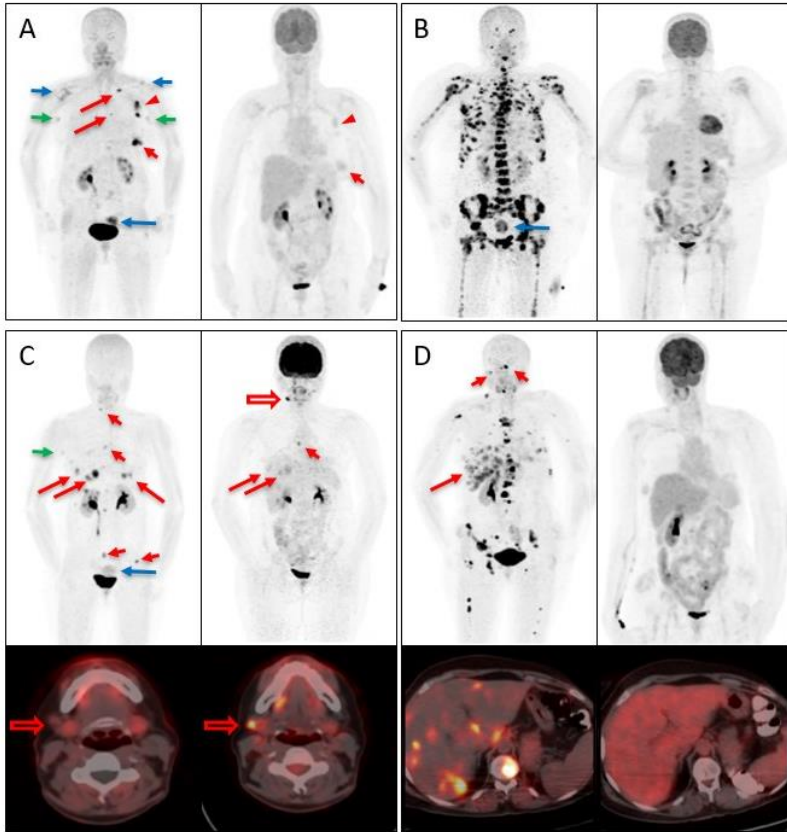


Рисунок 1. Изображения ПЭТ с FAPI и ПЭТ с ^{18}F FDG 4 пациентов с раком молочной железы (Университет Газиантеп, отделение ядерной медицины). (А) У 65-летней пациентки с инвазивной протоковой карциномой молочной железы отмечается значительно повышенное накопление FAPI в первичном очаге (красная стрелка) и метастазах в лимфатических узлах I-II групп (наконечник стрелы) на стороне поражения, в проекциях максимальной интенсивности (MIP), изображения FAPI (слева) и ^{18}F FDG (справа), сделанных для стадирования. Были выявлены дополнительные ^{18}F FDG-негативные метастазы в лимфатических узлах с повышенным поглощением FAPI в надключичных лимфатических узлах на стороне поражения (длинная красная стрелка) и парастеральные узлы, и стадия заболевания была увеличена. Слабое или умеренное физиологическое накопление FAPI наблюдалось в кожных складках обеих подмышечных впадин (зеленые стрелки) и в теле матки (длинная синяя стрелка). Кроме того, в обоих плечевых суставах (короткие синие стрелки) отмечалось слабое накопление FAPI, соответствующее артропатическим процессам. (В) У другой 50-летней пациентки с оперированным

инвазивным лобулярным раком молочной железы выявлены множественные костные метастазы с выраженным поглощением FAPI (слева), причем почти все эти очаги были ^{18}F FDG-отрицательными (справа). (C) У 36-летней оперированной пациентки с инвазивным протоковым раком молочной железы выявлены дополнительные метастатические очаги в печени (длинные красные стрелки) и костях (короткие красные стрелки) с FAPI (слева). В правой подчелюстной области был отмечен FAPI-негативный лимфатический узел с выраженным поглощением ^{18}F FDG, которое после гистологической корреляции было подтверждено как связанное с реактивными процессами. Умеренное физиологическое поглощение FAPI наблюдалось в кожной складке правой подмышечной впадины (зеленая стрелка) и в матке (синяя стрелка). (D) Наконец, у 58-летней оперированной пациентки с инвазивным протоковым раком молочной железы с помощью FAPI были обнаружены множественные метастазы в печени (длинные стрелки) и костях, не выявляемые с помощью ^{18}F FDG. Примечательно, что костные метастазы, обнаруженные в черепе (короткие стрелки), могли быть четко выделены с помощью ПЭТ с FAPI при высоких значениях TBR (tumor to background ratio/соотношение опухоль/фон) из-за отсутствия физиологического поглощения радиофармпрепарата в отличие от ^{18}F FDG.

Рак легкого

Несмотря на то что в литературе еще нет большого количества работ, посвященных гибридной визуализации рака легкого с использованием FAPI, в недавних проспективных исследованиях были получены замечательные результаты с точки зрения клинического воздействия и диагностической эффективности визуализации с использованием FAPI на различных стадиях рака легкого. В первом из них предварительные результаты, полученные у пациентов с аденокарциномой легкого, показали, что ПЭТ/КТ с FAPI демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в выявлении первичных опухолей легкого, поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. ПЭТ/КТ с FAPI показала превосходную производительность по сравнению с традиционными методами, такими как КТ и МРТ. Это позволяет предположить, что визуализация FAPI обладает значительным диагностическим потенциалом для точного стадирования опухоли у пациентов с аденокарциномой легкого. Однако было отмечено, что МРТ превосходит ПЭТ/КТ с FAPI при обнаружении метастатических поражений головного мозга небольших размеров. Помимо

диагностической точности, ПЭТ/КТ с FAPI оказывает существенное влияние на принятие решений тактике лечения. ПЭТ/КТ с FAPI предоставила дополнительную информацию для изменений планов стадирования и лечения, а также позволила разработать индивидуальную стратегию лечения пациентов. Кроме того, была обнаружена положительная корреляция между накоплением FAPI и общей выживаемостью, и было подчеркнуто, что накопление FAPI может быть использовано в качестве потенциального прогностического биомаркера (63). Целью другого исследования было сравнение диагностической эффективности ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG у пациентов с первично диагностированным немелкоклеточным раком легкого. Оба метода дают ценную информацию для характеристики опухоли, стадирования и планирования лечения, и оба метода продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в выявлении первичных опухолей легкого у пациентов с недавно диагностированным немелкоклеточным раком легкого. Однако было обнаружено, что ПЭТ/КТ с FAPI лучше выявляет поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы. Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI дает дополнительную информацию для изменений планов стадирования и лечения, а активность накопления, наблюдаемая при обоих исследованиях, связано с низкой общей выживаемостью (64). Наконец, в другом исследовании было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность при обнаружении метастатических поражений у пациентов с запущенной стадией рака легких. Однако ПЭТ/КТ с FAPI оказалась лучше в выявлении поражения лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Как и в предыдущих исследованиях, было отмечено, что ПЭТ/КТ с FAPI влияет на принятие решений о лечении и приводит к изменению планов лечения. Также было выявлено, что активность поражения, наблюдаемая при обоих исследованиях, коррелирует с низкой общей выживаемостью (65). Таким образом, гибридная визуализация FAPI продемонстрировала высокую диагностическую точность, успешное влияние на принятие решений о лечении и потенциальную прогностическую ценность, и можно предположить, что гибридная визуализация FAPI может внести ценный вклад в существующие методы визуализации при лечении рака легких.

Рак желудочно-кишечного тракта

Гибридная визуализация FAPI при раке пищевода показала многообещающие результаты в различных аспектах лечения заболевания. В ряде исследований была успешно продемонстрирована эффективность гибридной визуализации FAPI в выявлении первичных поражений, метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов. Что касается первичных поражений, ПЭТ/КТ с FAPI демонстрирует повышенное накопление радиофармпрепарата с высоким SUVmax и соотношением активности опухоли/фон, которые согласуются между собой в разных исследованиях. Таким образом, первичные поражения пищевода могут быть локализованы с высокой точностью с помощью ПЭТ/КТ с FAPI. Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI лучше с точки зрения радиофармацевтического средства к первичным поражениям по сравнению с ^{18}F FDG, при этом уровни активности, измеренные с помощью ПЭТ/КТ с FAPI, значительно выше по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG. Успех ПЭТ/КТ с FAPI в выявлении метастазов в лимфатических узлах, что особенно важно при локальном поражении, является еще одним важным моментом в плане точного стадирования рака пищевода (66-69). В одном из исследований сообщалось, что гибридная визуализация с FAPI показала положительные результаты в выявлении метастазов в лимфатических узлах. Таким образом такие показатели как высокая чувствительность (81,5%), специфичность (99,3%), положительная прогностическая ценность (96,2%), отрицательная прогностическая ценность (96,5%) и диагностическая точность (96,6%) при выявлении метастазов в лимфатических узлах указывают на то, что ПЭТ/КТ с FAPI может быть ценным инструментом для выявления метастазов в лимфатических узлах при раке пищевода (66). В другом исследовании, где сравнивались ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, FAPI показал более высокую чувствительность, чем ^{18}F FDG, в выявлении первичных поражений, лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Несмотря на недостаточное количество исследований, считается, что ПЭТ/КТ с FAPI может служить альтернативой или дополнением к ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (69). Кроме того, было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI повышает чувствительность планирования лучевой терапии, позволяя с высокой точностью определять объем опухоли-мишени при раке пищевода благодаря

высоким значениям степени разграничения опухоль/фон. Это повышает эффективность при фокусировке поля облучения на опухолевой ткани и помогает защитить здоровые ткани. Кроме того, ПЭТ/КТ с FAPI, которое играет важную роль в обнаружении метастазов в лимфатических узлах, позволяют включать эти лимфатические узлы в поле облучения, тем самым улучшая успех лечения (67, 68). В других известных исследованиях полуколичественные параметры, такие как SUVmax, FAPI-объем опухоли (GTV_{FAPI}) и общее поражение-FAPI (TL-FAPI), демонстрируют отрицательную корреляцию с выживаемостью без прогрессирования заболевания и общей выживаемостью у пациентов с раком пищевода (70). ПЭТ/КТ с FAPI, на которую обращают особое внимание как на прогностический инструмент, показал эффективность в прогнозировании краткосрочных результатов лечения пациентов с раком пищевода, получающих химиолучевую терапию. Значения физиологического накопления пула крови, физиологического накопления в мышцах и SUVmean были значительно выше у пациентов, у которых не было ответа на лечение, чем у тех, у которых был ответ на лечение. Одномерный логистический регрессионный анализ показал, что значения физиологического накопления пула крови, физиологического накопления в мышцах и SUVmean достоверно связаны с краткосрочными результатами, а многомерный логистический регрессионный анализ показал, что физиологический уровень накопления пула крови является независимым прогностическим фактором (71).

Недавние исследования показали, что гибридная визуализация FAPI демонстрирует высокую эффективность в выявлении первичных опухолей, метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов при раке желудка и является потенциальным методом стадирования рака желудка. В проведенных исследованиях чувствительность гибридной визуализации FAPI при обнаружении первичных поражений составила 90,3-100%, в то время как чувствительность ^{18}F FDG - 68,4-86,6%. В исследовании, проведенном на 34 пациентах с перстневидно-клеточной карциномой желудка, чувствительность выявления первичных поражений составила 73% для FAPI и 18% для ^{18}F FDG (72-75). Кроме первичных опухолей, было показано, что гибридная визуализация FAPI обладает более

высокой диагностической эффективностью по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в выявлении метастазов в лимфатических узлах и отдаленных метастазов, хотя иногда она сходна с таковой при первичном поражении и лимфатических узлах. Чувствительность и специфичность FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, при анализе данных пациентов в выявлении метастазов в лимфатических узлах составили 100%, 95,2% и 71,4%, 93,7% соответственно (72). В другом исследовании было установлено, что чувствительность ПЭТ/КТ с FAPI составила 97,4%, а с ^{18}F FDG - 41,56% при выявлении метастазов в лимфатических узлах при анализе на основе поражения (73). Исследования последовательно показали, что гибридная визуализация FAPI имеет значительные преимущества перед ^{18}F FDG в обнаружении отдаленных метастазов, особенно перитонеальных метастазов (77-83). В исследовании, в котором ПЭТ/КТ с FAPI показала 100% чувствительность и специфичность в выявлении поражения брюшины, ^{18}F FDG показал 40% чувствительность с аналогичной специфичностью (72). Гибридная визуализация FAPI, отличающаяся способностью выявлять дополнительные очаги поражения во всех зонах поражения в большинстве исследований, в целом признана достаточно успешной с точки зрения диагностической точности (77-83). Однако в исследовании, посвященном изучению эффективности ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG при выявлении рака желудка на ранних стадиях, было отмечено, что оба метода показали ограниченную чувствительность при выявлении рака желудка на ранних стадиях, однако ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала несколько более высокую чувствительность по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (77). Мета-анализ гибридной визуализации FAPI при раке желудка подтвердил, что ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с FAPI превосходят ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ с ^{18}F FDG в выявлении первичного поражения, метастазов в лимфатических узлах, метастазов в брюшине и других отдаленных метастазов (84). Однако очевидно, что необходимы дополнительные исследования чувствительности и специфичности гибридной визуализации FAPI при раке желудка различных патологических типов. При раке желудка, помимо выявления дополнительных очагов поражения при гибридной визуализации FAPI, включая метастазы в лимфатических узлах и отдаленные метастазы, накопление FAPI показало в целом более высокие значения SUVmax и TBR по сравнению с ^{18}F FDG (72-84). Было выявлено, что SUVmax

зависит от размера опухоли и глубины инвазии. Для опухолей размером более 4 см отмечены значительно более высокие значения SUV_{max} по сравнению с опухолями меньшего размера. Кроме того, при опухолях T2-4 были отмечены более высокие значения SUV_{max} по сравнению с опухолями T1 (74). В этом смысле следует отметить, что поглощение FAPI тесно связано с основными характеристиками опухоли. Кроме того, было отмечено, что ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокую диагностическую эффективность и более высокие значения SUV_{max} и отношение опухоль/фон по сравнению с ¹⁸F¹⁸FDG в выявлении рецидивов и метастазов в печень при гастроинтестинальных стромальных опухолях (GIST), и подчеркивалось, что гибридная визуализация с FAPI может быть более чувствительной и успешной в выявлении метастазов в печень при GIST (80). Полученные результаты демонстрируют потенциал гибридной визуализации FAPI как ценного инструмента в диагностике и оценке рака желудка и открывают значительные возможности для дальнейших клинических исследований (рис. 2).

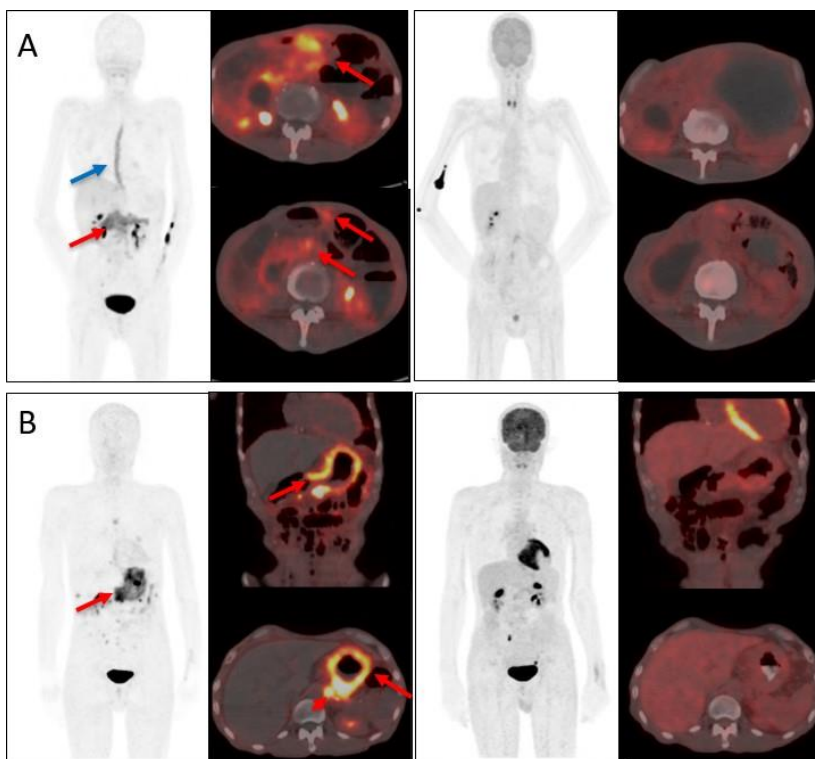


Рисунок 2. Сравнительная оценка изображений ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (MIP, аксиальная и коронарная) двух пациентов с раком желудка (Университет Газиантеп, кафедра ядерной медицины). **(А)** При проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (справа) 46-летнему пациенту с раком желудка, состояние после операции, с предварительным диагнозом рецидива заболевания, на КТ не удалось провести морфологическую дифференциацию поражения, пациент имел кахектический вид, наблюдалось слабое поглощение ^{18}F FDG в абдоминальных и тазовых отделах, что может быть совместимо с рецидивом. При ПЭТ/КТ с FAPI выявлена низкая фоновая активность и диффузный канцероматоз брюшины (красные стрелки). Дополнительно у пациента выявлен эзофагит - в пищеводном тракте отмечен диффузный захват FAPI (синяя стрелка). **(В)** ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (справа) 51-летнего пациента с недавно диагностированным раком желудка не выявило значительного патологического поглощения радиофармпрепарата. ПЭТ/КТ с FAPI (слева) показала диффузный рак желудка (длинная стрелка) и один регионарный лимфатический узел (короткая стрелка).

Существует множество исследований, посвященных изучению ПЭТ/КТ с FAPI, ПЭТ/КТ с FDG и традиционных методов визуализации для выявления и оценки колоректального рака (КРР), в которых подчеркиваются преимущества гибридной визуализации с FAPI в плане чувствительности, диагностической точности и потенциального влияния на клиническое ведение. В исследовании, посвященном выявлению первичных опухолей и рецидивов, ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала 100% чувствительность, превосходящую показатели FDG/традиционных методов визуализации. Общая чувствительность FAPI-изображения составила 98% при точности 95%, в то время как чувствительность и точность при FDG/традиционных методах визуализации - 78% и 77% соответственно (85). В другом исследовании, в котором чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с FAPI при оценке первичных опухолей были определены как 100%, чувствительность ^{18}F FDG ПЭТ/КТ была рассчитана как 100%, а специфичность - как 85,3% (86). Аналогичным образом в исследовании, посвященном ПЭТ/КТ с FAPI при раке желудочно-кишечного тракта, было показано, что FAPI продемонстрировал более высокую диагностическую точность (95%) по сравнению с традиционной визуализацией (65,1%) и ^{18}F FDG (69,0%) (87). При анализе случаев колоректального рака у пациентов ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала более высокую диагностическую

чувствительность по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в выявлении первичных опухолей (94,44% против 61,11%), послеоперационных рецидивов и метастазов (95,65% против 69,57%) и карциноматоза брюшины (100% против 60,71%) (88). Аналогичным образом, при анализе на основе поражений, ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокую чувствительность и специфичность в выявлении метастазов в лимфатических узлах, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG. При оценке результатов гистопатологического исследования с точки зрения выявления лимфатических узлов чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с FAPI в выявлении метастазов в лимфатических узлах составили 90% и 100%, в то время как чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG составили 80% и 81,8% соответственно (86). В исследовании на основе поражения 126 лимфатических узлов у больных колоректальным раком были отмечены положительные корреляции между диаметром узла и метастазами в лимфатическом узле, площадью стромального компартмента и различными характеристиками узла. Почти все метастатические лимфатические узлы содержали строму, и было отмечено, что примерно 25% положительных лимфатических узлов имели диаметр менее 5,0 мм (89). Было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI имеет отличные показатели в выявлении метастазов в брюшину с чувствительностью 96% по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (66%) (85). В другом исследовании сообщалось, что показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с FAPI при перитонеальных имплантах составили 100%, в то время как чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG ограничилась с 55% (86). Кроме того, в исследовании 31 пациента с колоректальным раком, анализ 98 метастазов в печени, на основе поражений выявил значительно больше очагов поражений при ПЭТ/КТ FAPI по сравнению с ПЭТ/КТ ^{18}F FDG (92 против 65) (90). Помимо дополнительного выявления очагов и более высокой диагностической точности, ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокие значения SUVmax и высокую степень разграничения опухоль/фон по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в первичных очагах, лимфатических узлах, метастазах в брюшину, метастазах в печень и других отдаленных метастазах, включая перстневидно-клеточные и муцинозные карциномы (86, 88, 90-93). Как и при других онкологических заболеваниях, ПЭТ/КТ с FAPI, по данным ряда исследований, оказывает существенное влияние на ведение и принятие решений о

лечении пациентов с раком желудочно-кишечного тракта. Во многих случаях это привело к изменению стадирования по шкале TNM и организации лечения, что привело к повышению или понижению стадирования и изменению планов лечения. Кроме того, с помощью ПЭТ/КТ с FAPI были продемонстрированы значительные улучшения в определении объема опухоли-мишени у пациентов, которым предстоит лучевая терапия (87, 88, 91, 92, 94). В исследовании, посвященном оценке гибридной визуализации FAPI с точки зрения молекулярного подтипирования, было обнаружено, что экспрессия мРНК FAP ассоциируется с консенсусным молекулярным подтипом 4 (CMS4), который связан с резистентностью к лечению и плохим прогнозом при раке. ПЭТ с FAPI позволила полностью выявить случаи CMS4, особенно у пациентов с перитонеальными метастазами, для которых современные средства визуализации остаются ограниченными (95). В целом, ПЭТ/КТ с FAPI продемонстрировала более высокую чувствительность, точность и диагностическую эффективность по сравнению с ^{18}F FDG и традиционной визуализацией при выявлении и оценке первичных опухолей, рецидивов, метастазов в лимфатические узлы, метастазов в брюшину и метастазов в печень. Гибридная визуализация FAPI выделяется как многообещающий метод визуализации в рутинной клинической практике для пациентов с колоректальным раком, как метод с высоким потенциалом в стадировании, принятии решений о лечении и ведении пациентов (рис. 3).

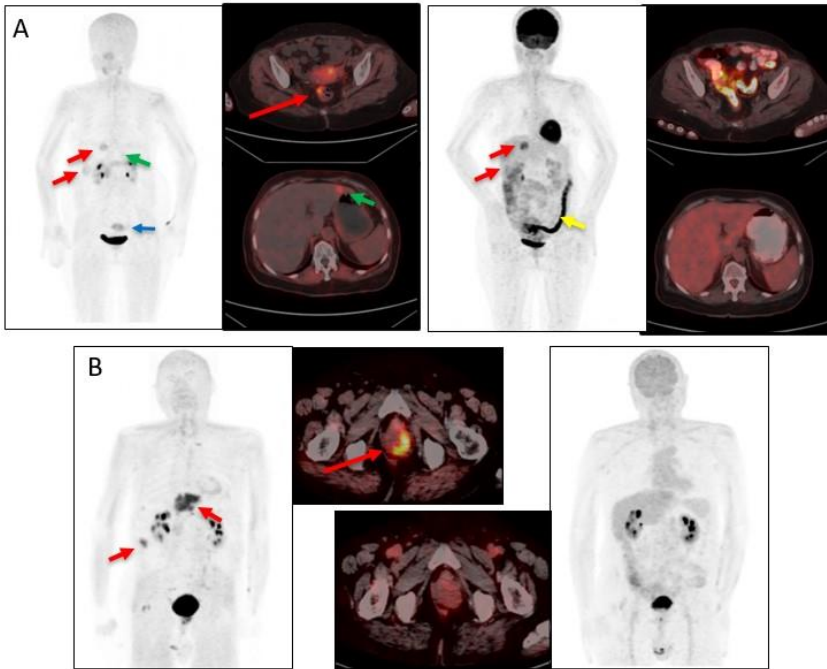


Рисунок 3. Сравнительная оценка изображений ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (MIP и аксиальная) двух пациентов с раком прямой кишки (Университет Газиантеп, отделение ядерной медицины). (А) 64-летняя женщина с недавно диагностированным раком прямой кишки прошла ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (справа) для стадирования, при этом первичное поражение не было выявлено из-за физиологического поглощения ^{18}F FDG (желтая стрелка), которое было особенно выражено в нисходящей, сигмовидной и прямой кишках. Однако в печени наблюдались гиперметаболические очаги, соответствующие метастатическим поражениям первичного злокачественного новообразования (короткие красные стрелки). ПЭТ/КТ с FAPI выявила первичное поражение (длинная красная стрелка) и дополнительные метастатические очаги были отмечены в локализации 2-го сегмента печени (зеленая стрелка). Поражения, описанные в других частях печени, наблюдались с относительно низким поглощением FAPI и высокими значениями TBR (короткие красные стрелки). Кроме того, умеренное физиологическое поглощение FAPI наблюдалось в теле матки (синяя стрелка) (В) ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (справа), выполненная для стадирования у 78-летнего мужчины с недавно диагностированным раком прямой кишки, не выявила значительного патологического поглощения радиофармпрепарата. На ПЭТ/КТ с FAPI, помимо обнаружения первичного поражения (длинная красная стрелка), были выявлены метастазы печени

без поглощения ^{18}F FDG с высоким поглощением FAPI (короткие красные стрелки).

Рак гепатопанкреатикобилиарной системы

Гепатопанкреатикобилиарные раки, включая рак печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей, представляют собой значительные трудности в диагностике и лечении. Точное выявление и характеристика этих злокачественных новообразований имеют решающее значение для адекватного планирования лечения и улучшения результатов лечения пациентов. В связи с этим все больше исследований подчеркивают потенциал визуализации FAPI в диагностике и лечении рака гепатопанкреатобилиарной зоны. Было показано, что гибридная визуализация FAPI демонстрирует высокую чувствительность в соответствии с экспрессией FAP, особенно в выявлении злокачественных новообразований печени, включая низкодифференцированные формы (96). При анализе 23 подозрительных образований, выявленных на КТ или МРТ, было отмечено, что и ПЭТ/КТ с FAPI, и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG показали 100% специфичность в выявлении первичных образований, 20 из которых были определены как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) или холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК), но FAPI показал 100% чувствительность, тогда как ^{18}F FDG - только 55% (97). FAPI показал многообещающие результаты в выявлении первичных опухолей печени и метастатических поражений, а исследование, проведенное у пациентов с ГЦК и ХЦК, показало, что ПЭТ/КТ с FAPI имеет сходную чувствительность с КТ и МРТ печени с контрастированием в выявлении первичных поражений, но значительно превосходит ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (96% против 65%). При оценке внепеченочных поражений успешность выявления показала значительную разницу в пользу ПЭТ/КТ с FAPI (87,4% против 65%) (98). В другом анализе на основе поражений, проведенном у пациентов с ГЦК, ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокую чувствительность по сравнению с ^{18}F FDG, при 35 поражениях печени (85,7% против 57,1%), поражениях размером ≤ 2 см (68,8% против 18,8%) и умеренно/хорошо дифференцированных опухолях (83,3% против 33,3%). Кроме того, было отмечено, что значения SUV_{max} и TBR связаны с размером опухоли (99). В другом исследовании, в котором

чувствительность ПЭТ/КТ с FAPI (100%) при выявлении первичных поражений печени (ГЦК и ХЦК) была аналогична МРТ (100%) и выше, чем у ^{18}F FDG (58%), значительные различия в пользу ПЭТ/КТ с FAPI по сравнению с ^{18}F FDG были отмечены при выявлении регионарных лимфатических узлов (100% против 58%) и отдаленных метастазов (96% против 89%) (100). С другой стороны, при анализе пациентов с очаговыми поражениями печени чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с FAPI составили 96%, 58,3% и 83,8% соответственно. Значительно более высокие значения SUV_{max} и соотношение опухоль/фон наблюдались при поражениях ГЦК по сравнению с невоспалительными доброкачественными поражениями, однако по значению SUV_{max} значимых различий по сравнению с воспалительными доброкачественными поражениями выявлено не было. Кроме того, сообщалось о более высоких значениях соотношения опухоль/фон при воспалительных доброкачественных поражениях по сравнению с ГЦК (101). Учитывая, что этому может способствовать фиброз печени, который часто может сопровождать ГЦК, он является важным фактором при оценке поражений печени с помощью FAPI. В другом исследовании, в оценке первичного поражения у пациентов с ГЦК и ХЦК, чувствительность, специфичность и точность ПЭТ/КТ с FAPI по сравнению с ^{18}F FDG составили 96,77%, 90%, 95,12% и 51,61%, 100%, 63,41% соответственно. Однако было отмечено, что диагностическая точность при метастатической ГЦК при ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG была выше, чем при ПЭТ/КТ с FAPI (84,62% против 61,54%) (102). В частности, при первичных поражениях печени при количественном анализе значений SUV_{max} и соотношение опухоль/фон было выявлено, что ПЭТ с FAPI в целом демонстрирует значительно более высокое накопление радиофармпрепарата по сравнению с ПЭТ с ^{18}F FDG, а успешная характеристика опухоли может быть достигнута с помощью ПЭТ/КТ с FAPI благодаря высоким значениям TBR (96–98, 100, 101, 103). Кроме того, в исследованиях удалось показать взаимосвязь между экспрессией FAP и поглощением FAPI при поражениях печени. Иммуногистохимический анализ поражений ХЦК выявил интенсивную экспрессию FAP в строме опухоли, а также высокую экспрессию GLUT1 в опухолевых клетках, которая, как известно, связана с плохим прогнозом. Следует отметить, что вовлечение

FAPI в поражениях ХЦК было значительно выше в опухолях 3 стадии с точки зрения значения SUV_{max} по сравнению с опухолями 2 стадии (103). В заключение следует отметить, что имеются убедительные доказательства того, что гибридная визуализация с использованием FAPI может играть важную роль в выявлении и характеристике поражений печени, дифференциации доброкачественных и злокачественных узлов, стадировании заболевания, выявлении рецидивов (рис. 4А) и улучшении планирования лечения. Однако для подтверждения этих результатов, выявления потенциальных "подводных камней" - ложноположительных результатов и разрешения противоречивых моментов в литературе, особенно в отношении выявления отдаленных метастазов, необходимы дальнейшие и более крупные исследования.

При сравнительной оценке пациентов с подозрением или установленным раком поджелудочной железы было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI обладает более высокой чувствительностью в отношении выявления первичных опухолей (100% против 73,1%), метастатических лимфатических узлов (81,8% против 59,1%) и отдаленных метастазов (91,5% против 44%) с более высоким поглощением радиофармпрепарата, чем ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG. Кроме того, было установлено, что ПЭТ/КТ с FAPI приводит к существенным изменениям в стадировании TNM и клиническом ведении некоторых пациентов. Кроме того, сообщалось, что у некоторых пациентов в поджелудочной железе наблюдалось диффузное интенсивное поглощение FAPI, и было отмечено, что повторная ПЭТ/КТ с FAPI, выполненная в поздней фазе, в этих случаях может повысить специфичность исследования, позволяя дифференцировать панкреатит и злокачественное новообразование (104). У пациентов с предварительным диагнозом протоковой аденокарциномы поджелудочной железы было отмечено, что ПЭТ/МРТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG показали равную эффективность в выявлении первичного поражения (100%). Однако при ПЭТ/МРТ с FAPI в первичных опухолях наблюдались более высокие уровни накопления радиофармпрепарата, чем при ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG. В то время как с помощью ПЭТ с FAPI было обнаружено больше положительных лимфатических узлов, сообщалось, что ПЭТ с ¹⁸FDG более успешен в обнаружении метастазов в печени. Однако,

благодаря компоненту МРТ, лучшие результаты были получены с ПЭТ/МРТ с FAPI при характеристике поражений печени.

Также следует отметить, что МРТ-визуализация с несколькими последовательностями способствует оценке первичных поражений поджелудочной железы, которые не могут быть окончательно охарактеризованы в случаях, когда наблюдается вовлечение FAPI из-за воспалительных/фиброзных процессов, и выявляет больше метастазов в печени по сравнению с ^{18}F FDG (105).

При раке поджелудочной железы, когда ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG сравнивали с точки зрения их диагностической и прогностической эффективности, было замечено, что гибридная визуализация FAPI показала более высокую чувствительность, чем ^{18}F FDG, при обнаружении первичных опухолей (100% против 95,0%), метастатических лимфатических узлов (96,2% против 61,5%) и отдаленных метастазов (100% против 84,0%). Кроме того, была выявлена связь более высоких значений SUVmax, обнаруженных при ПЭТ/КТ с FAPI, с PFS (выживаемость без прогрессирования), и было обнаружено, что вовлечения выше порогового значения, определенного в проведенных анализах (SUVmax>14,9), были в значительной степени связаны с более низкими показателями PFS (Хи-квадрат: 12.05). Однако регрессионный анализ показал, что FAPI-SUVmax является независимым прогностическим фактором PFS (HR: 8,877) (106). Фармакокинетический анализ 60-минутных динамических ПЭТ/КТ-сканов с FAPI у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы показал, что TBRmean (соотношение опухоль/фон) имеет сильную положительную корреляцию с общим объемом распределения (V_t) радиофармпрепарата. Оказалось, что TBRmean (соотношение опухоль/фон) лучше отражает плотность рецепторов FAP и поглощение FAPI, чем SUVmean и SUVmax. Кроме того, было подчеркнуто, что относительная разница в снижении между TBRmean и V_t составляет всего 2,1%, и в этом направлении был подчеркнут потенциал TBRmean (соотношение опухоль/фон) как маркера в оценке ответа на лечение, поскольку он может отражать изменение V_t с высокой корреляцией (107). ПЭТ/КТ-исследования FAPI, выполненные в предоперационном периоде по поводу поражений поджелудочной железы, 20 из которых были злокачественными, а 10 доброкачественными, сравнивали с другими

методами визуализации при послеоперационных обследованиях пациентов, перенесших хирургическую резекцию с предварительным диагнозом рака поджелудочной железы. Как и ожидалось, поглощение FAPI в злокачественных опухолях было значительно выше, чем в доброкачественных образованиях. В ходе ROC-анализа были определены оптимальные пороговые значения SUVmax и SUVmean, обеспечивающие дифференциацию злокачественных/доброкачественных опухолей поджелудочной железы. Примечательно, что оптимальное пороговое значение SUVmax, равное 10,2, показало 95% чувствительности и 80% специфичности в дифференциации злокачественных/доброкачественных образований у всех пациентов. Сообщалось, что это пороговое значение показало 100% диагностическую точность для поражений, оцененных как подозрительные при предоперационной визуализации, однако подчеркивалось, что эта подгруппа не обладает достаточной статистической мощностью (108). При изучении прогностической ценности поглощения FAPI у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы было отмечено, что накопление радиофармпрепарата связано с экспрессией FAP и агрессивными патологическими признаками. Сообщалось, что значение SUVmax является независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости (HR: 2,46), а общая экспрессия FAP поджелудочной железы может прогнозировать общую выживаемость (HR: 12,82). Отмечается, что ПЭТ/КТ с FAPI может быть использована для определения послеоперационного прогноза у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, и подчеркивается, что экспрессия FAP наблюдается более интенсивно в плохо дифференцированных раках, чем в умеренно или хорошо дифференцированных (109). Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы может возникать при злокачественной трансформации внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли, однако большинство ВПМО имеют доброкачественное течение. Поэтому важно дифференцировать те из них, которые имеют злокачественные признаки и могут подвергнуться злокачественной трансформации, и существующие неинвазивные методы остаются ограниченными. В одном из исследований было показано, что внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль высокой степени

злокачественности демонстрирует значительно более высокое поглощение FAPI по сравнению с внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухолью низкой степени злокачественности и другими кистозными поражениями. Кроме того, кривые время-активность динамической визуализации показали, что, в отличие от внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли высокой степени, внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли низкой степени снова быстро очищается после быстрого пика. Подчеркивается, что гибридная визуализация FAPI может иметь потенциальное применение для дифференциации различных подтипов внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли и предотвращения ненужных хирургических вмешательств при незлокачественных внутрипротоковой папиллярной муцинозной опухоли поджелудочной железы (110). При анализе клинического эффекта ПЭТ/КТ с FAPI у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в сравнении с КТ с контрастным усилением было выявлено, что ПЭТ/КТ с FAPI привела к изменению TNM-стадирования у 10 из 19 пациентов. У некоторых пациентов на основании ПЭТ/КТ было отмечено изменение клинического ведения (111). В другом исследовании оценивалось использование ПЭТ/КТ с FAPI для определения ответа на лечение и выживаемости у больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. В этом исследовании было показано, что объем опухоли, демонстрирующий поглощение FAPI, ассоциируется с низкой выживаемостью у больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, которые считались неоперабельными. При проведении ПЭТ/КТ до и во время химиотерапии было отмечено, что изменение объема опухоли с поглощением FAPI более чувствительно, чем изменение уровня СА19-9, для прогнозирования ответа на лечение (112). При местно-рецидивном раке поджелудочной железы, планируемом для проведения лучевой терапии, было отмечено, что ПЭТ/КТ с FAPI более успешно определяет целевой объем опухоли, чем КТ с контрастным усилением, которая является золотым стандартом при ручных рисунках, выполненных экспертами, благодаря более высокому контрасту опухоль/фон. Однако в тех же случаях автоматизированный рисунок опухоли на основе ПЭТ/КТ с FAPI показал сравнимое сходство с ручными рисунками экспертов. Было также подчеркнуто, что ПЭТ/КТ с FAPI может уменьшить

несогласованность между исследователями (113). Другое аналогичное исследование у пациентов с раком желчевыводящих путей, протоковой аденокарциномой поджелудочной железы и аденоидно-кистозной карциномой показало, что планирование лучевой терапии на основе ПЭТ/КТ с FAPI охватывают целевой объем опухоли более успешно, чем планирование на основе ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (114). Наконец, сообщалось, что ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокую чувствительность, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, в выявлении первичного поражения (100% против 81%), узловых метастазов (98% против 83%) и отдаленных метастазов (100% против 79%) при РЖВС. Кроме того, было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI позволяет обнаружить новые очаги поражения у некоторых пациентов по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG и в некоторых случаях повысить стадию заболевания (115). В заключение следует отметить, что исследования показали, что гибридная визуализация FAPI вносит ценный вклад в диагностику, стадирование и прогноз рака поджелудочной железы (рис. 4В) и желчевыводящих путей. Место гибридной визуализации FAPI в клинической практике, которая также может играть роль в планировании и оценке ответа на лечение, будет уточнено в ходе дальнейших исследований.

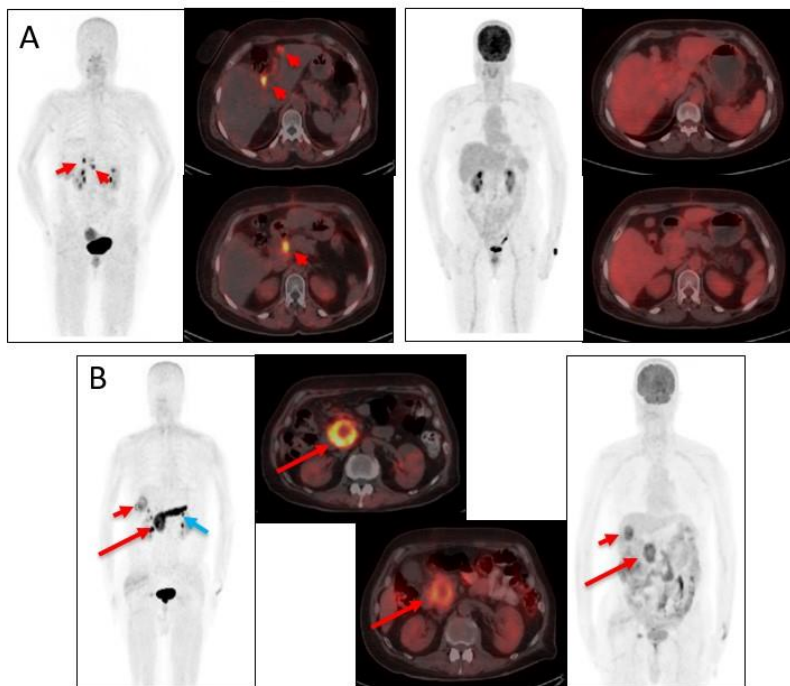


Рисунок 4. Сравнительная оценка изображений ПЭТ/КТ с FAPI и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (MIP и аксиальная) двух пациентов с холангиоцеллюлярной карциномой (А) и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы (В) (Университет Газиантеп, кафедра ядерной медицины). (А) Изображения ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (справа) 55-летней пациентки с оперированной холангиоцеллюлярной карциномой, с подозрением на рецидив, патологического накопления не выявлено, в то время как рецидивные/метастатические очаги (стрелки) были успешно обнаружены на ПЭТ/КТ с FAPI (слева). (В) При сравнительном обследовании 65-летнего пациента с недавно диагностированным раком поджелудочной железы было отмечено, что первичное поражение (длинная стрелка), расположенное в головке поджелудочной железы, показало более высокое поглощение FAPI по сравнению с ^{18}F FDG. При обоих обследованиях в правой доле печени было обнаружено метастатическое образование (короткая красная стрелка) со значительным поглощением активности, а в ниже-медиальной окрестности этого образования был выявлен дополнительный метастатический очаг с поглощением FAPI. Кроме того, в теле и хвосте поджелудочной железы отмечалось диффузное поглощение FAPI, связанное с панкреатитом (синяя стрелка).

В мета-анализе злокачественных опухолей органов брюшной полости и малого таза были проанализированы 473 пациента и 2775 поражений из 13 исследований, в основном связанных с опухолями желудочно-кишечного тракта. Были объединены и сопоставлены показатели выявления первичных поражений с помощью ПЭТ/КТ с FAPI и ^{18}F FDG, а также чувствительность и специфичность обоих методов визуализации для выявления лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Частота выявления первичных поражений и рецидивов злокачественных опухолей органов брюшной полости и малого таза с помощью ПЭТ/КТ с FAPI и ^{18}F FDG составила 0,98 (95% ДИ: 0,95-1,00), 0,76 (95% ДИ: 0,63-0,87) и 0,91 (95% ДИ: 0,61-1,00), 0,56 (95% ДИ: 0,44-0,68), соответственно. Для первичного рака желудка и печени частота выявления составила 0,99 (95% ДИ: 0,96-1,00), 0,97 (95% ДИ: 0,89-1,00) и 0,82 (95% ДИ: 0,59-0,97), 0,80 (95% ДИ: 0,52-0,98), соответственно. Суммарные значения чувствительности и специфичности сканирования ПЭТ/КТ с FAPI и ^{18}F FDG для выявления лимфатических узлов или отдаленных метастазов составили 0,717 (95% ДИ: 0,698-0,735), 0,525 (95% ДИ: 0,505-0,546) и 0,891 (95% ДИ: 0,858-0,918), 0,821 (95% ДИ: 0,786-0,853), соответственно. Хотя и ПЭТ/КТ с FAPI с ^{18}F FDG доказали свою значимость в стадировании злокачественных новообразований

органов брюшной полости и малого таза, а также в оценке распространения заболевания, успех FAPI характеризуется высокой частотой обнаружения поражений. Однако необходимы дальнейшие исследования для изучения клинического применения и потенциальных преимуществ гибридной визуализации FAPI, особенно при оценке лимфатических узлов (116).

Рак мочеполовой системы

Гибридная визуализация FAPI показала многообещающие результаты при оценке злокачественных опухолей мочеполовой системы. В последнее время исследователи провели ряд исследований, в основном на небольших выборках, с целью оценки эффективности гибридной визуализации FAPI для стадирования, наблюдения и диагностики различных злокачественных новообразований мочеполовой системы, включая рак яичников, матки и уротелиального рака.

Проведя ретроспективный анализ 31 пациентки с раком молочной железы и различными гинекологическими заболеваниями, исследователи обнаружили многообещающие результаты применения ПЭТ/КТ с FAPI для стадирования и последующего наблюдения за этими онкологическими заболеваниями. По данным исследования, как первичные опухоли, так и метастатические поражения демонстрируют значительно более высокое поглощение радиофармпрепарата ПЭТ/КТ с FAPI по сравнению с ^{18}F FDG. Кроме того, в подгрупповом анализе 167 женщин с различными злокачественными новообразованиями было проанализировано поглощение FAPI в нормальных гормоночувствительных органах, таких как эндометрий, яичники и молочная железа. Были отмечены значительные различия в поглощении FAPI между группами пациенток в пременопаузе и постменопаузе, причем у женщин в пременопаузе поглощение FAPI в эндометрии и молочной железе было выше. Однако существенной разницы в поглощении FAPI яичниками между двумя группами не наблюдалось. В целом полученные данные свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с FAPI имеет значительные преимущества перед ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в отношении накопления радиофармпрепарата опухолью и контраста активности при гинекологических злокачественных новообразованиях и может помочь в стадировании и последующем

наблюдении. Кроме того, подчеркивается, что физиологическое поглощение FAPI в нормальных тканях эндометрия и молочной железы может быть связано с менструальным циклом (117). В другом исследовании оценивались особенности распределения FAPI в яичниках и его пригодность для ранней диагностики первичных заболеваний яичников. Исключив из исследования пациентов с патологически подтвержденными поражениями яичников, основное внимание было уделено случаям, которые показали подозрительное вовлечение ^{18}F FDG в яичники и которые могли сигнализировать о ложноположительных результатах в первую очередь. У 14 включенных в исследование пациентов физиологическое поглощение радиофармпрепарата в яичниках было в основном односторонним, и существенной разницы в SUVmax между двумя яичниками не было. По сравнению с FAPI, значение SUVmax для ^{18}F FDG, соотношение активности опухоль/печень и опухоль/мышцы оказались значительно выше в яичниках. Полученные результаты позволяют предположить, что повышенное накопление ^{18}F FDG может выявлять функциональные или патологические изменения в яичниках. В отличие от этого, поскольку FAPI не демонстрирует значительного физиологического поглощения в яичниках и не подвержен влиянию менструального цикла, FAPI может обладать уникальными преимуществами в ранней и окончательной диагностике рака яичников (118). В ретроспективном анализе 27 пациенток с подозрением или лечением рака яичников ПЭТ/КТ с FAPI показала более высокую чувствительность по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в выявлении первичных опухолей (100% против 78%), метастазов в лимфатические узлы (100% против 80%), метастазов в брюшину и плевральную полость (100% против 56%). Кроме того, у некоторых пациентов с недавно установленным диагнозом ПЭТ/КТ с FAPI повышала стадию заболевания и, таким образом, могла повысить точность стадирования. В этом исследовании сообщалось, что ПЭТ/КТ с FAPI имеет высокий потенциал успеха в оценке рака яичников, особенно в случаях перитонеального карциноматоза (119). В другом исследовании, сравнивающем эффективность ПЭТ/КТ с FAPI и ^{18}F FDG в выявлении рецидивов платино-чувствительного рака яичников у 29 пациенток, было показано, что у 75,86% пациенток были обнаружены дискордантные поражения между двумя исследованиями, а у 4 пациенток ^{18}F FDG-негативные поражения были успешно

визуализированы при ПЭТ/КТ с FAPI. Соответственно, изменение тактики лечения было отмечено у 17,24% пациентов. Значительно более высокие чувствительность и диагностическая точность были отмечены при выявлении поражений с помощью ПЭТ/КТ с FAPI по сравнению с ¹⁸FDG (96,30% против 49,07% и 97,40% против 63,87%). Кроме того, при ПЭТ/КТ с FAPI можно было продемонстрировать более высокую степень поражения опухоли в соответствии с шкалой Eisenkop (120). В исследовании, посвященном сравнению ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG и ПЭТ/МРТ с FAPI в диагностике и оценке резектабельности рака яичников, было проанализировано 30 пациентов с подозрением на злокачественную опухоль яичников и еще 20 пациентов, прошедших ПЭТ/МРТ с ¹⁸FDG для оценки согласованности результатов. Была продемонстрирована сходная диагностическая точность и согласованность между ПЭТ/МРТ с ¹⁸FDG и ПЭТ/КТ. Однако при перитонеальных метастазах более высокое поглощение радиофармпрепарата и диагностическое преимущество было продемонстрировано при ПЭТ/МРТ с FAPI. Вследствие низкой активности в печени была получена более высокая чувствительность FAPI в диагностике пери-диафрагмальных метастазов. Кроме того, значительные преимущества ПЭТ/МРТ с FAPI были продемонстрированы в диагностике желудочно-кишечной инвазии и коррекции пропущенных или неправильно оцененных показателей в анализе индекса рака брюшины (PCI). В частности, было определено, что метастазы в диафрагму, выявленные с помощью ПЭТ/МРТ с FAPI, имеют сильную корреляцию в прогнозировании неадекватной резектабельности. Кроме того, анализ иммуногистохимии показал сильную корреляцию между экспрессией FAP и SUV_{max}-FAPI, а экспрессия гексокиназы-2, которая ассоциируется с плохим прогнозом, как и FAP, коррелировала с SUV_{max}-FDG. Однако было показано, что SUV_{max}-FDG значительно выше у пациентов со значениями Ki67 $\geq 20\%$ по сравнению с $< 20\%$ (121).

В исследовании, посвященном изучению поглощения FAPI в матке, анализ 77 включенных в исследование пациенток показал более высокое накопление FAPI в шейке матки при раке шейки матки по сравнению с физиологическим уровнем. Кроме того, при ПЭТ/КТ с FAPI были выявлены дополнительные метастатические

очаги по сравнению с ^{18}FDG , и, как и в других исследованиях, физиологическое накопление FAPI в матке оказалось выше у женщин в пременопаузе, чем у женщин в постменопаузе. Кроме того, было показано, что повышенное поглощение FAPI связано с наличием инвазивных процедур или гистерэктомии. Однако, по имеющимся данным, поражения матки могут демонстрировать относительно более низкое поглощение FAPI по сравнению с остальной частью матки, а различные факторы, такие как возраст, миома матки и объем матки, могут влиять на поглощение FAPI в матке. Подчеркивается, что гибридная визуализация FAPI перспективна как важный метод визуализации при раке шейки матки, однако ее диагностическая ценность при раке тела матки может быть ограничена из-за физиологического поглощения (122). В исследовании, проведенном на небольшой группе из 7 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, коэффициенты активности, измеренные в соответствии с фоном, печени и пулу крови, были значительно выше как в первичных опухолях, так и в метастазах в лимфатических узлах при ПЭТ/КТ с FAPI по сравнению с ^{18}FDG . Кроме того, при ПЭТ/КТ с FAPI было выявлено большее количество очагов поражения по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}FDG (123).

В исследовании, где сравнивались ПЭТ/КТ-изображения FAPI с КТ с контрастным усилением для выявления метастатического распространения у 15 больных уротелиальным раком до или после местного лечения, с помощью ПЭТ и/или КТ с контрастным усилением, было выявлено 64 очага поражения. Было показано, что наибольшее поглощение радиофармпрепарата на ПЭТ-изображениях наблюдалось в первичном очаге и метастазах в лимфатических узлах, соответственно. Очаги поражения, которые не удавалось выявить при КТ, были обнаружены при ПЭТ/КТ с FAPI у 4 из 15 пациентов. Однако некоторые поражения были обнаружены как подозрительные на КТ без вовлечения FAPI, и дальнейшие исследования показали, что эти поражения не являются злокачественными (124). В другом исследовании, посвященном оценке диагностического использования ПЭТ/КТ с FAPI в сравнении с ПЭТ/КТ с ^{18}FDG у небольшой группы пациентов с раком мочевого пузыря, у 5 больных был выявлен 31 метастатический очаг (метастазы в лимфатических узлах, костях,

легких и брюшине). ПЭТ/КТ с FAPI выявила 30% дополнительных очагов и показала более высокие коэффициенты активности опухоль/фон и метастазы/пул крови. Таким образом, было подчеркнуто, что ПЭТ/КТ с FAPI может быть потенциальным диагностическим инструментом при раке мочевого пузыря, а полученные результаты должны быть подтверждены на больших выборках (125).

Исследования показали, что гибридная визуализация FAPI может быть эффективным инструментом для стадирования, наблюдения и диагностики рака мочеполовой системы. Помимо высокого поглощения радиофармпрепарата, гибридная визуализация FAPI позволяет успешно выявлять дополнительные очаги поражения и может внести изменения в тактике лечения (рис. 5). Также было отмечено, что поглощение FAPI может меняться в зависимости от менструального цикла в нормальных гормоночувствительных органах. Однако очевидно, что текущие результаты должны быть подтверждены FAPI, особенно с учетом соответствующих размеров

выборки и дальнейших проспективных исследований.

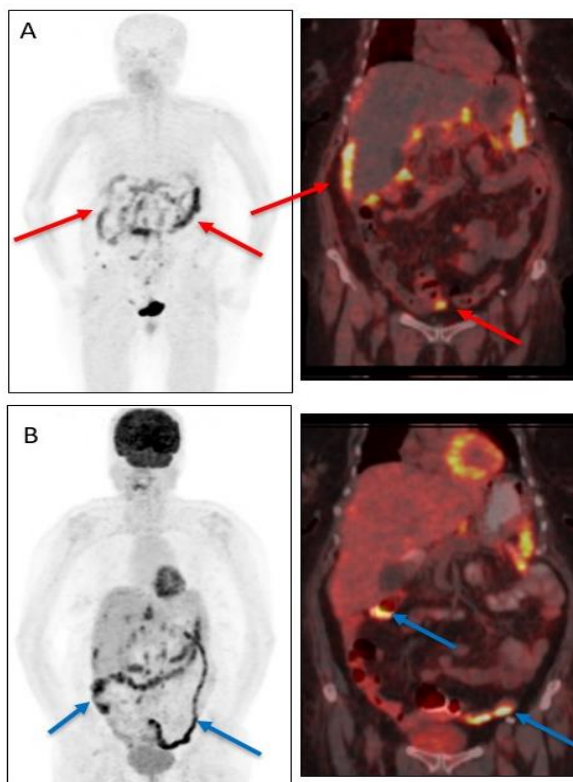


Рисунок 5. Сравнительная оценка ПЭТ/КТ с FAPI (А) и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (В) 60-летней пациентки с карциномой яичников, состояние после операции (Университет Газиантеп, кафедра ядерной медицины). (А) ПЭТ/КТ с FAPI показала диффузный канцероматоз брюшины в абдоминальной-тазовой области с преобладанием в перигепатической и периспленической областях (красные стрелки). (В) Хотя в большинстве очагов поражения, обнаруженных при ПЭТ/КТ с FAPI, поглощения ^{18}F FDG не наблюдалось, в петлях толстой кишки были отмечены диффузные гиперметаболические проявления, соответствующие физиологическим процессам (синие стрелки).

Саркомы костей и мягких тканей

Исследования продемонстрировали потенциал ПЭТ/КТ с FAPI как ценного диагностического инструмента для выявления сарком и их метастазов. В целом ПЭТ/КТ с FAPI показала многообещающие результаты и, как сообщается, в некоторых случаях превосходит по эффективности широко используемую ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG.

При саркомах накопление FAPI в первичных поражениях и метастатических очагах было выше, чем ^{18}F FDG, особенно при высокой степени злокачественности. Гистопатологические исследования также продемонстрировали высокую экспрессию FAP в различных типах сарком, что ассоциируется с агрессивным поведением и плохим прогнозом. Поэтому подчеркивается, что ПЭТ/КТ с FAPI может дать дополнительную информацию о прогрессировании заболевания, особенно в случаях локального рецидива с агрессивным течением [126]. В исследовании, проведенном с фибробластическими опухолями, ПЭТ/КТ с FAPI показала лучшие результаты по сравнению с ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG в выявлении поражений, а поглощение FAPI оказалось значительно выше в первичных, рецидивирующих и метастатических поражениях. Кроме того, было отмечено, что поглощение FAPI значительно выше в первичных и рецидивирующих злокачественных поражениях по сравнению с поражениями средней степени (127). Аналогичным образом, в другом исследовании при рецидивирующих саркомах мягких тканей было показано, что ПЭТ/КТ с FAPI выявляет больше поражений, чем ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG, и превосходит ^{18}F FDG по чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности (PPV), отрицательной прогностической ценности (NPV) и диагностической точности при диагностике рецидивирующих поражений. В частности, при ПЭТ/КТ с FAPI были получены значительно более высокие значения SUVmax и TBR при выявлении рецидивирующих поражений определенных подтипов, таких как липосаркома, злокачественная солитарная фиброзная опухоль (MSFT) и промежуточная дендритно клеточная саркома (IDCS). Однако ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG показала более высокие средние значения SUVmax и TBR (опухоль/фон) по сравнению с ПЭТ/КТ с FAPI при недифференцированной плеоморфной саркоме (UPS) и рабдомиосаркоме (RMS) (128). Наконец, в сравнительном исследовании по оценке ПЭТ/КТ с FAPI и ^{18}F FDG при саркомах костей и мягких тканей была выявлена значительная корреляция между поглощением FAPI и экспрессией FAP, а также показано, что PPV достаточно высок как на уровне отдельных пациентов (1,00), так и на региональном уровне (0,97). Однако частота выявления поражения при ПЭТ/КТ с FAPI была несколько ниже, чем при ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (76,6% против 81,4%), но при этом было отмечено,

что у некоторых пациентов это приводило к увеличению стадии заболевания. Кроме того, при анализе между наблюдателями сообщалось о значительном согласии в отчетах ПЭТ/КТ с FAPI в областях, идентифицированных в первичном поражении и метастатических очагах. Другой важный анализ показал, что клинические решения изменились у 30% пациентов в зависимости от результатов ПЭТ/КТ с FAPI и что ПЭТ/КТ с FAPI показала высокую положительную прогностическую ценность и чувствительность при стадировании (129).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с FAPI перспективна в качестве эффективного диагностического и прогностического инструмента при различных саркомах костей и мягких тканей. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов в более крупных многоцентровых исследованиях, а также для решения возможных ограничений и проблем в отношении конкретных подтипов.

Гематологические злокачественные заболевания

Несколько недавно проведенных исследований, посвященных применению ПЭТ/КТ с FAPI в характеристике лимфом и множественной миеломы, проливают свет на возможности клинического применения гибридной визуализации FAPI при гематологических злокачественных новообразованиях. В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что ПЭТ/КТ с FAPI может дать ценную диагностическую и прогностическую информацию при гематологических злокачественных новообразованиях, хотя и не столь успешно, как при солидных раках.

Проспективное исследование, проведенное у пациентов с лимфомами, показало, что экспрессия FAP и уровень поглощения FAPI могут различаться в зависимости от подтипа лимфомы. У пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) значительное увеличение поглощения FAPI было связано с интенсивностью иммуноокрашивания FAP (балл:3+). У пациентов с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) была показана положительная корреляция между клинической классификацией и поглощением FAPI. Умеренно-интенсивное накопление FAPI наблюдалось при агрессивных

поражениях, не относящихся к НХЛ, с умеренно-сильным иммунным окрашиванием FAP (оценка:2+,3+), в то время как накопление FAPI от легкого до умеренного наблюдалось при индолентных поражениях НХЛ со слабым иммунным окрашиванием FAP. В связи с этим предполагается, что ПЭТ/КТ с FAPI может быть использована в качестве альтернативного или дополнительного метода при характеристике профиля лимфом (130). В сравнительном анализе, проведенном при диагностике лимфом, ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG показала более высокую точность стадирования (98,4% против 86,0%) и выявила больше узловых и экстранодальных поражений по сравнению с ПЭТ/КТ с FAPI. Однако также сообщалось о наличии поражений, дискордантных по отношению к обоим методикам: либо FAPI-положительных/¹⁸FDG-отрицательных, либо FAPI-отрицательных/¹⁸FDG-положительных. Более того, поскольку разные маркеры (FAP, GLUT1, HK2) имеют различный характер экспрессии, ПЭТ/КТ с FAPI может использоваться как дополнительный метод к ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG. Было подчеркнуто, что GLUT1 и HK2 экспрессируются как в клетках лимфомы, так и в опухолевом микроокружении, в то время как FAP экспрессируется только в стромальных клетках. Как и ожидалось, было показано, что экспрессия FAP коррелирует с поглощением FAPI, а GLUT1 - с поглощением ¹⁸FDG (131).

При ретроспективном сравнительном анализе случаев множественной миеломы не было выявлено значительного превосходства ПЭТ/КТ с FAPI над ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG при обнаружении злокачественных узлов. Тем не менее, ПЭТ/КТ с FAPI вышла на первый план благодаря низкой фоновой активности, неспецифичности для костного мозга и отсутствию физиологического поглощения в головном мозге. Предполагается, что ПЭТ/КТ с FAPI может быть использована в качестве дополнительного метода визуализации, особенно в случаях с низкой авидностью ¹⁸FDG и при неопределенных поражениях (132).

В другом сравнительном анализе случаев множественной миеломы и лимфомы оба метода ПЭТ/КТ с FAPI и ¹⁸FDG показали одинаковый уровень поглощения радиофармпрепарата в очагах множественной миеломы. С другой стороны, ПЭТ/КТ с ¹⁸FDG показала значительно более высокие значения SUVmax по сравнению с ПЭТ/КТ с FAPI при поражении лимфомой. При обоих

злокачественных новообразованиях чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (96,75%) была выше, чем ПЭТ/КТ с FAPI (50,65%), и ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG оказалась более эффективной при обнаружении поражений (133).

ПЭТ/КТ с FAPI демонстрирует потенциал в характеристике лимфом и дает дополнительную информацию, однако следует отметить, что ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG демонстрирует более высокие показатели в стадировании и выявлении поражений (рис. 6). При множественной миеломе ПЭТ/КТ с FAPI не имеет явных преимуществ в выявлении поражений, но может использоваться как ценный дополнительный метод. Несмотря на то что гибридная визуализация FAPI не превосходит по эффективности ^{18}F FDG в диагностике гематологических злокачественных опухолей, необходимы дальнейшие исследования для полного изучения клинического применения гибридной визуализации FAPI.

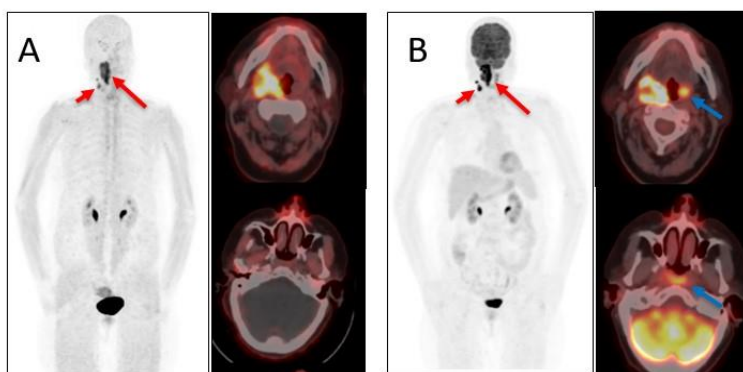


Рисунок 6. ПЭТ/КТ с FAPI (А) была выполнена для выявления поражения кольца Пирогова Вальдейера у 63-летнего пациента, которому в целях стадирования была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F FDG (В) с диагнозом диффузная В-крупноклеточная лимфома правой небной миндалины (Университет Газиантеп, отделение ядерной медицины). (А) Было отмечено, что первичная злокачественная опухоль (длинная красная стрелка) и метастазы лимфатических узлов (короткая красная стрелка), наблюдаемые на ПЭТ/КТ с FAPI, показали высокий уровень поглощения FAPI, хотя и не такой высокий, как ^{18}F FDG. (В) С другой стороны, при визуализации ^{18}F FDG наблюдалось интенсивное поглощение радиофармпрепарата в глоточной и левой небной тонзиллярной областях (синие стрелки). Эти проявления, не выявившие значительного поглощения FAPI, были подтверждены как совместимые с реактивными процессами во

время наблюдения, и вовлечение кольца Владейера в первичное заболевание было исключено.

Вывод

В заключение следует отметить, что последние исследования пролили свет на замечательный потенциал гибридного метода с FAPI в онкологической визуализации. Гибридная визуализация с FAPI показала многообещающие результаты в обнаружении и характеристике опухолей, предоставляя ценную информацию для диагностики, стадирования и оценки ответа на лечение. Полученные результаты подчеркивают потенциальную роль гибридной визуализации FAPI в ведении онкологических пациентов, особенно при злокачественных новообразованиях головы и шеи, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, яичников, шейки матки и рака мочевыделительной системы. Гибридная визуализация FAPI обеспечивает непревзойденную чувствительность при выявлении первичных опухолей, метастатических очагов и даже ранних стадий рака, особенно солидных злокачественных новообразований. Это обеспечивает раннее и точное обнаружение, что позволяет своевременно принять меры и разработать индивидуальную стратегию лечения, улучшающую клинические результаты для пациентов.

Проведенные в настоящее время исследования, подчеркивающие универсальность гибридной визуализации FAPI, являются важной основой для дальнейших исследований и клинических применений. При этом предполагается, что гибридная визуализация FAPI обладает большим потенциалом для принятия решений о лечении, мониторинга эффективности терапии и, в конечном счете, улучшения качества лечения пациентов, открывая новую эру в области прецизионной онкологии. Поскольку гибридная визуализация FAPI продолжает стремительно развиваться, в будущем необходимо изучить эффективность FAPI в различных клинических случаях, оптимизировать протоколы визуализации и изучить возможности сочетания с другими диагностическими и терапевтическими методами. Ожидается, что с дальнейшим развитием гибридная визуализация с FAPI станет незаменимым инструментом в лечении онкологических заболеваний, предоставляя

клиницистам широкие возможности для точного и персонализированного ведения пациентов.

Ключевые слова: FAP, гибридная визуализация, визуализация рака, ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, ОФЭКТ/КТ, FAP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dolznig H, Schweifer N, Puri C, et al. Characterization of cancer stroma markers: in silico analysis of an mRNA expression database for fibroblast activation protein and endosialin. *Cancer Immun.* 2005;5:10. Published 2005 Aug 3.
2. Goscinski MA, Suo Z, Flørenes VA, et al. FAP-alpha and uPA show different expression patterns in premalignant and malignant esophageal lesions. *Ultrastruct Pathol.* 2008;32(3):89-96. doi:10.1080/01913120802034934
3. Wikberg ML, Edin S, Lundberg IV, et al. High intratumoral expression of fibroblast activation protein (FAP) in colon cancer is associated with poorer patient prognosis. *Tumour Biol.* 2013;34(2):1013-1020. doi:10.1007/s13277-012-0638-2
4. Jia J, Martin TA, Ye L, et al. FAP- α (Fibroblast activation protein- α) is involved in the control of human breast cancer cell line growth and motility via the FAK pathway. *BMC Cell Biol.* 2014;15:16. Published 2014 May 21. doi:10.1186/1471-2121-15-16
5. Mhawech-Fauceglia P, Yan L, Sharifian M, et al. Stromal Expression of Fibroblast Activation Protein Alpha (FAP) Predicts Platinum Resistance and Shorter Recurrence in patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Microenviron.* 2015;8(1):23-31. doi:10.1007/s12307-014-0153-7
6. Zou B, Liu X, Zhang B, et al. The Expression of FAP in Hepatocellular Carcinoma Cells is Induced by Hypoxia and Correlates with Poor Clinical Outcomes. *J Cancer.* 2018;9(18):3278-3286. Published 2018 Sep 7. doi:10.7150/jca.25775
7. Yu LN, Liu Z, Tian Y, Zhao PP, Hua X. FAP-a and GOLPH3 Are Hallmarks of DCIS Progression to Invasive Breast Cancer. *Front Oncol.* 2019;9:1424. Published 2019 Dec 17. doi:10.3389/fonc.2019.01424

8. Coto-Llerena M, Ercan C, Kancherla V, et al. High Expression of FAP in Colorectal Cancer Is Associated With Angiogenesis and Immunoregulation Processes. *Front Oncol.* 2020;10:979. Published 2020 Jul 8. doi:10.3389/fonc.2020.00979
9. Li M, Cheng X, Rong R, Gao Y, Tang X, Chen Y. High expression of fibroblast activation protein (FAP) predicts poor outcome in high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1032. Published 2020 Oct 27. doi:10.1186/s12885-020-07541-6
10. Moreno-Ruiz P, Corvigno S, Te Grootenhuis NC, et al. Stromal FAP is an independent poor prognosis marker in non-small cell lung adenocarcinoma and associated with p53 mutation. *Lung Cancer.* 2021;155:10-19. doi:10.1016/j.lungcan.2021.02.028
11. Sun L, Ke M, Wang X, et al. FAPhigh α -SMA^{low} cancer-associated fibroblast-derived SLPI protein encapsulated in extracellular vesicles promotes ovarian cancer development via activation of PI3K/AKT and downstream signaling pathways. *Mol Carcinog.* 2022;61(10):910-923. doi:10.1002/mc.23445
12. Abd El-Azeem MA, Ali MA, El-Shorbagy SH. Expression of GLUT4 and FAP in urothelial bladder carcinoma: correlation with angiogenesis and clinicopathological characteristics. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2022;34(1):40. Published 2022 Sep 26. doi:10.1186/s43046-022-00145-0
13. Li B, Ding Z, Calbay O, et al. FAP is critical for ovarian cancer cell survival by sustaining NF- κ B activation through recruitment of PRKDC in lipid rafts. *Cancer Gene Ther.* 2023;30(4):608-621. doi:10.1038/s41417-022-00575-x
14. Wang X, Hui S, Tan C, et al. Comprehensive analysis of immune subtypes reveals the prognostic value of cytotoxicity and FAP+ fibroblasts in stomach adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother.* 2023;72(6):1763-1778. doi:10.1007/s00262-023-03368-9
15. Pellinen T, Sandeman K, Blom S, et al. Stromal FAP Expression is Associated with MRI Visibility and Patient Survival in Prostate Cancer. *Cancer Res Commun.* 2022;2(3):172-181. Published 2022 Mar 21. doi:10.1158/2767-9764.CRC-21-0183
16. Mori N, Jin J, Krishnamachary B, et al. Functional roles of FAP- α in metabolism, migration and invasion of human cancer cells. *Front Oncol.* 2023;13:1068405. Published 2023 Mar 1. doi:10.3389/fonc.2023.1068405

17. Yang X, Lin Y, Shi Y, et al. FAP Promotes Immunosuppression by Cancer-Associated Fibroblasts in the Tumor Microenvironment via STAT3-CCL2 Signaling. *Cancer Res.* 2016;76(14):4124-4135. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-2973
18. Chen L, Qiu X, Wang X, He J. FAP positive fibroblasts induce immune checkpoint blockade resistance in colorectal cancer via promoting immunosuppression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;487(1):8-14. doi:10.1016/j.bbrc.2017.03.039
19. Cremasco V, Astarita JL, Grauel AL, et al. FAP Delineates Heterogeneous and Functionally Divergent Stromal Cells in Immune-Excluded Breast Tumors. *Cancer Immunol Res.* 2018;6(12):1472-1485. doi:10.1158/2326-6066.CIR-18-0098
20. Wu QQ, Zhao M, Huang GZ, et al. Fibroblast Activation Protein (FAP) Overexpression Induces Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Oral Squamous Cell Carcinoma by Down-Regulating Dipeptidyl Peptidase 9 (DPP9). *Onco Targets Ther.* 2020;13:2599-2611. Published 2020 Mar 27. doi:10.2147/OTT.S243417
21. Huang M, Fu M, Wang J, et al. TGF- β 1-activated cancer-associated fibroblasts promote breast cancer invasion, metastasis and epithelial-mesenchymal transition by autophagy or overexpression of FAP- α . *Biochem Pharmacol.* 2021;188:114527. doi:10.1016/j.bcp.2021.114527
22. Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med.* 2018;59(9):1415-1422. doi:10.2967/jnumed.118.210443
23. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.* 2019;60(3):386-392. doi:10.2967/jnumed.118.215913
24. Sollini M, Kirienko M, Gelardi F, Fiz F, Gozzi N, Chiti A. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4396-4414. doi:10.1007/s00259-021-05475-0
25. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of ^{68}Ga -FAPI-46 PET Imaging in Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2020;61(8):1171-1177. doi:10.2967/jnumed.119.236786
26. Ballal S, Yadav MP, Moon ES, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, dosimetry of [^{68}Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi, and the head-

to-head comparison with [¹⁸F]F-FDG PET/CT in patients with various cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):1915-1931. doi:10.1007/s00259-020-05132-y

27. Ballal S, Yadav MP, Roesch F, et al. Head-to-Head Comparison between [⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi and [¹⁸F]F-FDG PET/CT Imaging in Patients with Breast Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(4):521. Published 2023 Mar 31. doi:10.3390/ph16040521

28. Moon ES, 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. *Molecules*. 2021;26(12):3482. Published 2021 Jun 8. doi:10.3390/molecules26123482

29. Greifenstein L, Kramer CS, Moon ES, et al. From Automated Synthesis to In Vivo Application in Multiple Types of Cancer-Clinical Results with [⁶⁸Ga]Ga-DOTA^{5m}.SA.FAPi. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(8):1000. Published 2022 Aug 14. doi:10.3390/ph15081000

30. Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(11):3651-3667. doi:10.1007/s00259-022-05842-5

31. Pang Y, Zhao L, Meng T, et al. PET Imaging of Fibroblast Activation Protein in Various Types of Cancer Using ⁶⁸Ga-FAP-2286: Comparison with ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-FAPI-46 in a Single-Center, Prospective Study. *J Nucl Med*. 2023;64(3):386-394. doi:10.2967/jnumed.122.264544

32. Zang J, Wen X, Lin R, et al. Synthesis, preclinical evaluation and radiation dosimetry of a dual targeting PET tracer [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-RGD. *Theranostics*. 2022;12(16):7180-7190. Published 2022 Oct 9. doi:10.7150/thno.79144

33. Zhao L, Wen X, Xu W, et al. Clinical Evaluation of ⁶⁸Ga-FAPI-RGD for Imaging of Fibroblast Activation Protein and Integrin $\alpha_v\beta_3$ in Various Cancer Types [published online ahead of print, 2023 May 4]. *J Nucl Med*. 2023;jnumed.122.265383. doi:10.2967/jnumed.122.265383

34. Hong H, Zha Z, Zhao R, et al. [⁶⁸Ga]Ga-HBED-CC-FAPi Derivatives with Improved Radiolabeling and Specific Tumor Uptake. *Mol Pharm*. 2023;20(4):2159-2169. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.2c01112

35. Millul J, Bassi G, Mock J, et al. An ultra-high-affinity small organic ligand of fibroblast activation protein for tumor-targeting

- applications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(16):e2101852118. doi:10.1073/pnas.2101852118
36. Backhaus P, Gierse F, Burg MC, et al. Translational imaging of the fibroblast activation protein (FAP) using the new ligand [⁶⁸Ga]Ga-OncoFAP-DOTAGA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(6):1822-1832. doi:10.1007/s00259-021-05653-0
37. Giesel FL, Adeberg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT Using Either ¹⁸F-AIF or Cold-Kit ⁶⁸Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med*. 2021;62(2):201-207. doi:10.2967/jnumed.120.245084
38. Hu K, Wang L, Wu H, et al. [¹⁸F]FAPI-42 PET imaging in cancer patients: optimal acquisition time, biodistribution, and comparison with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2833-2843. doi:10.1007/s00259-021-05646-z
39. Wei Y, Zheng J, Ma L, et al. [¹⁸F]AIF-NOTA-FAPI-04: FAP-targeting specificity, biodistribution, and PET/CT imaging of various cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2761-2773. doi:10.1007/s00259-022-05758-0
40. Lindner T, Altmann A, Krämer S, et al. Design and Development of ^{99m}Tc-Labeled FAPI Tracers for SPECT Imaging and ¹⁸⁸Re Therapy. *J Nucl Med*. 2020;61(10):1507-1513. doi:10.2967/jnumed.119.239731
41. Luo X, Zhang Z, Cheng C, et al. SPECT Imaging with Tc-99m-Labeled HYNIC-FAPI-04 to Extend the Differential Time Window in Evaluating Tumor Fibrosis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(3):423. Published 2023 Mar 10. doi:10.3390/ph16030423
42. Syed M, Flechsig P, Liermann J, et al. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(12):2836-2845. doi:10.1007/s00259-020-04859-y
43. Röhrich M, Syed M, Liew DP, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of adenoid cystic carcinomas - Imaging analysis and histological validation. *Radiother Oncol*. 2021;160:192-201. doi:10.1016/j.radonc.2021.04.016
44. Gu B, Xu X, Zhang J, et al. The Added Value of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT in Patients with Head and Neck Cancer of Unknown Primary with ¹⁸F-FDG-Negative Findings. *J Nucl Med*. 2022;63(6):875-881. doi:10.2967/jnumed.121.262790
45. Jiang Y, Wen B, Li C, et al. The performance of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective

- comparison with 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(7):2114-2126. doi:10.1007/s00259-023-06138-y
46. Promteangtrong C, Siripongsatian D, Jantarato A, et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-FAPI-46 and 18F-FDG PET/CT for Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Exploratory Study. *J Nucl Med*. 2022;63(8):1155-1161. doi:10.2967/jnumed.121.262831
47. Chen S, Chen Z, Zou G, et al. Accurate preoperative staging with [68Ga]Ga-FAPI PET/CT for patients with oral squamous cell carcinoma: a comparison to 2-[18F]FDG PET/CT. *Eur Radiol*. 2022;32(9):6070-6079. doi:10.1007/s00330-022-08686-7
48. Qin C, Liu F, Huang J, et al. A head-to-head comparison of 68Ga-DOTA-FAPI-04 and 18F-FDG PET/MR in patients with nasopharyngeal carcinoma: a prospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(10):3228-3237. doi:10.1007/s00259-021-05255-w
49. Ding H, Liang J, Qiu L, et al. Prospective comparison of 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT for tumor staging in nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol*. 2022;12:1047010. Published 2022 Dec 8. doi:10.3389/fonc.2022.1047010
50. Zheng J, Liu F, Lin K, et al. [68Ga]Ga-FAPI PET/CT Improves the T Staging of Patients with Newly Diagnosed Nasopharyngeal Carcinoma: A Comparison with [18F]F-FDG. *Mol Imaging Biol*. 2022;24(6):973-985. doi:10.1007/s11307-022-01748-8
51. Zhao L, Pang Y, Zheng H, et al. Clinical utility of [68Ga]Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) positron emission tomography/computed tomography for primary staging and recurrence detection in nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3606-3617. doi:10.1007/s00259-021-05336-w
52. Mu X, Huang X, Jiang Z, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic performance, uptake values, and comparison with 2-[18F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(4):1205-1215. doi:10.1007/s00259-022-06067-2
53. Fu H, Wu J, Huang J, et al. 68Ga Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT in the Detection of Metastatic Thyroid Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *Radiology*. 2022;304(2):397-405. doi:10.1148/radiol.212430
54. Sayiner ZA, Elboğa U, Sahin E, et al. Comparison of 68Ga-FAPI-04 and 18F-FDG PET/CT for diagnosis of metastatic lesions in

patients with recurrent papillary thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med.* 2023;26(1):41-46. doi:10.1967/s002449912560

55. Chen Y, Zheng S, Zhang J, Yao S, Miao W. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) patients. *Ann Nucl Med.* 2022;36(7):610-622. doi:10.1007/s12149-022-01742-8

56. Ballal S, Yadav MP, Roesch F, et al. Head-to-Head Comparison of [68Ga]Ga-DOTA.SA.FAPi and [68Ga]Ga-DOTANOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging for the Follow-Up Surveillance of Patients with Medullary Thyroid Cancer [published online ahead of print, 2023 Jun 1]. *Thyroid.* 2023;10.1089/thy.2023.0008. doi:10.1089/thy.2023.0008

57. Kömek H, Can C, Güzel Y, et al. 68Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the 18F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35(6):744-752. doi:10.1007/s12149-021-01616-5

58. Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Superiority of 68Ga-FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to 18FDG PET/CT scan in breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(12):1321-1331. doi:10.1007/s12149-021-01672-x

59. Zheng S, Lin J, Zhu Y, et al. 68Ga-FAPI Versus 18F-FDG PET/CT in Evaluating Newly Diagnosed Breast Cancer Patients: A Head-to-Head Comparative Study. *Clin Nucl Med.* 2023;48(3):e104-e109. doi:10.1097/RLU.0000000000004523

60. Eshet Y, Tau N, Apter S, et al. The Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Detection of Metastatic Lobular Breast Cancer. *Clin Nucl Med.* 2023;48(3):228-232. doi:10.1097/RLU.0000000000004540

61. Backhaus P, Burg MC, Roll W, et al. Simultaneous FAPI PET/MRI Targeting the Fibroblast-Activation Protein for Breast Cancer. *Radiology.* 2022;302(1):39-47. doi:10.1148/radiol.2021204677

62. Backhaus P, Burg MC, Asmus I, et al. Initial Results of 68Ga-FAPI-46 PET/MRI to Assess Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *J Nucl Med.* 2023;64(5):717-723. doi:10.2967/jnumed.122.264871

63. Li Y, Lin X, Li Y, et al. Clinical Utility of F-18 Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) for Primary Staging in Lung Adenocarcinoma: a Prospective Study. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(2):309-320. doi:10.1007/s11307-021-01679-w

64. Wu J, Deng H, Zhong H, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Patients With Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:924223. Published 2022 Jul 4. doi:10.3389/fonc.2022.924223
65. Wang L, Tang G, Hu K, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT in the Evaluation of Advanced Lung Cancer. *Radiology.* 2022;303(1):191-199. doi:10.1148/radiol.211424
66. Liu H, Yang X, You Z, Hu Z, Chen Y. Role of 68Ga-FAPI-04 PET/CT in the Initial Staging of Esophageal Cancer. *Rolle von 68Ga-FAPI-04 PET/CT in der Erstinszenierung von Speiseröhrenkrebs. Nuklearmedizin.* 2023;62(1):38-44. doi:10.1055/a-1984-8044
67. Ristau J, Giesel FL, Haefner MF, et al. Impact of Primary Staging with Fibroblast Activation Protein Specific Enzyme Inhibitor (FAPI)-PET/CT on Radio-Oncologic Treatment Planning of Patients with Esophageal Cancer. *Mol Imaging Biol.* 2020;22(6):1495-1500. doi:10.1007/s11307-020-01548-y
68. Zhao L, Chen S, Chen S, et al. 68Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT on gross tumour volume delineation for radiotherapy planning of oesophageal cancer. *Radiother Oncol.* 2021;158:55-61. doi:10.1016/j.radonc.2021.02.015
69. Liu H, Hu Z, Yang X, Dai T, Chen Y. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG Uptake in Esophageal Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:875081. Published 2022 Jun 16. doi:10.3389/fonc.2022.875081
70. Zhao L, Pang Y, Chen S, et al. Prognostic value of fibroblast activation protein expressing tumor volume calculated from [68 Ga]Ga-FAPI PET/CT in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(2):593-601. doi:10.1007/s00259-022-05989-1
71. Hu X, Zhou T, Ren J, et al. Response Prediction Using 18F-FAPI-04 PET/CT in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma Treated with Concurrent Chemoradiotherapy. *J Nucl Med.* 2023;64(4):625-631. doi:10.2967/jnumed.122.264638
72. Gündoğan C, Kömek H, Can C, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-FAPI-04 PET/CT in the staging and restaging of gastric adenocarcinoma. *Nucl Med Commun.* 2022;43(1):64-72. doi:10.1097/MNM.0000000000001489

73. Zhang S, Wang W, Xu T, et al. Comparison of Diagnostic Efficacy of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for Staging and Restaging of Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2022;12:925100. Published 2022 Jul 1. doi:10.3389/fonc.2022.925100
74. Jiang D, Chen X, You Z, et al. Comparison of [68 Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG for the detection of primary and metastatic lesions in patients with gastric cancer: a bicentric retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):732-742. doi:10.1007/s00259-021-05441-w
75. Chen H, Pang Y, Li J, et al. Comparison of [68Ga]Ga-FAPI and [18F]FDG uptake in patients with gastric signet-ring-cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *Eur Radiol.* 2023;33(2):1329-1341. doi:10.1007/s00330-022-09084-9
76. Du T, Zhang S, Cui XM, et al. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG PET/MRI in the Preoperative Diagnosis of Gastric Cancer. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2023;2023:6351330. Published 2023 Apr 8. doi:10.1155/2023/6351330
77. Miao Y, Feng R, Guo R, et al. Utility of [68Ga]FAPI-04 and [18F]FDG dual-tracer PET/CT in the initial evaluation of gastric cancer. *Eur Radiol.* 2023;33(6):4355-4366. doi:10.1007/s00330-022-09321-1
78. Lin R, Lin Z, Chen Z, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [18F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(8):2960-2971. doi:10.1007/s00259-022-05799-5
79. Kuten J, Levine C, Shamni O, et al. Head-to-head comparison of [68Ga]Ga-FAPI-04 and [18F]-FDG PET/CT in evaluating the extent of disease in gastric adenocarcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):743-750. doi:10.1007/s00259-021-05494-x
80. Wu C, Zhang X, Zeng Y, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT versus [18F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors [published correction appears in *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Sep 16;:]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50(1):194-204. doi:10.1007/s00259-022-05955-x
81. Pang Y, Zhao L, Luo Z, et al. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology.* 2021;298(2):393-402. doi:10.1148/radiol.2020203275
82. Qin C, Shao F, Gai Y, et al. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG

- PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63(1):81-88. doi:10.2967/jnumed.120.258467
83. Liu H, Yang X, Liu L, Qu G, Chen Y. Comparison of 18 F-FDG and 68 Ga-FAPI-04 Uptake in Postoperative Re-evaluation of Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Clin Nucl Med.* 2023;48(4):304-308. doi:10.1097/RLU.0000000000004604
84. Wang Y, Luo W, Li Y. [68Ga]Ga-FAPI-04 PET MRI/CT in the evaluation of gastric carcinomas compared with [18F]-FDG PET MRI/CT: a meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2023;28(1):34. Published 2023 Jan 18. doi:10.1186/s40001-023-00997-9
85. Prashanth A, Kumar Ravichander S, Eswaran P, Kalyan S, Maheswari Babu S. Diagnostic performance of Ga-68 FAPI 04 PET/CT in colorectal malignancies. *Nucl Med Commun.* 2023;44(4):276-283. doi:10.1097/MNM.0000000000001661
86. Kömek H, Can C, Kaplan İ, et al. Comparison of [68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [18F]FDG PET/CT in colorectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(11):3898-3909. doi:10.1007/s00259-022-05839-0
87. Qin C, Song Y, Gai Y, et al. Gallium-68-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET in gastrointestinal cancer: insights into diagnosis and management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(12):4228-4240. doi:10.1007/s00259-022-05847-0
88. Li C, Tian Y, Chen J, et al. Usefulness of [68Ga]FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for the detection of primary tumour and metastatic lesions in gastrointestinal carcinoma: a comparative study. *Eur Radiol.* 2023;33(4):2779-2791. doi:10.1007/s00330-022-09251-y
89. Polack M, Hagens SC, 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. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(9):1776-1784. doi:10.1007/s12094-022-02832-9
90. Şahin E, Elboğa U, Çelen YZ, Sever ÖN, Çayırılı YB, Çimen U. Comparison of 68Ga-DOTA-FAPI and 18FDG PET/CT imaging modalities in the detection of liver metastases in patients with gastrointestinal system cancer. *Eur J Radiol.* 2021;142:109867. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109867
91. Koerber SA, Staudinger F, Kratochwil C, et al. The Role of 68Ga-FAPI PET/CT for Patients with Malignancies of the Lower

Gastrointestinal Tract: First Clinical Experience. *J Nucl Med.* 2020;61(9):1331-1336. doi:10.2967/jnumed.119.237016

92. Lin X, Li Y, Wang S, et al. Diagnostic value of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 in patients with colorectal cancer in comparison with [¹⁸F]F-FDG PET/CT. *Front Oncol.* 2023;12:1087792. Published 2023 Jan 9. doi:10.3389/fonc.2022.1087792

93. Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT Modalities in Gastrointestinal System Malignancies with Peritoneal Involvement. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(5):789-797. doi:10.1007/s11307-022-01729-x

94. Kosmala A, Serfling SE, Schlötelburg W, et al. Impact of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT on Staging and Therapeutic Management in Patients With Digestive System Tumors. *Clin Nucl Med.* 2023;48(1):35-42. doi:10.1097/RLU.0000000000004480

95. Strating E, Wassenaar E, Verhagen M, et al. Fibroblast activation protein identifies Consensus Molecular Subtype 4 in colorectal cancer and allows its detection by ⁶⁸Ga-FAPI-PET imaging. *Br J Cancer.* 2022;127(1):145-155. doi:10.1038/s41416-022-01748-z

96. Shi X, Xing H, Yang X, et al. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(1):196-203. doi:10.1007/s00259-020-04882-z

97. Shi X, Xing H, Yang X, et al. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ¹⁸F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1593-1603. doi:10.1007/s00259-020-05070-9

98. Guo W, Pang Y, Yao L, et al. Imaging fibroblast activation protein in liver cancer: a single-center post hoc retrospective analysis to compare [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT versus MRI and [¹⁸F]-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(5):1604-1617. doi:10.1007/s00259-020-05095-0

99. Wang H, Zhu W, Ren S, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 Versus ¹⁸F-FDG PET/CT in the Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:693640. Published 2021 Jun 25. doi:10.3389/fonc.2021.693640

100. Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, et al. Comparisons of Quantitative Parameters of Ga-68-Labelled Fibroblast Activating Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT and [¹⁸F]F-FDG PET/CT in Patients with Liver Malignancies. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(5):818-829. doi:10.1007/s11307-022-01732-2

101. Zhang J, He Q, Jiang S, et al. [¹⁸F]FAPI PET/CT in the evaluation of focal liver lesions with [¹⁸F]FDG non-avidity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(3):937-950. doi:10.1007/s00259-022-06022-1
102. Rajaraman V, Meenakshi LA, Selvaraj AJ, Pottakkat B, Halanaik D. Role of 68 Ga-FAPI PET/CT in Assessing Hepatobiliary Malignancies : A Prospective Pilot Study. *Clin Nucl Med*. 2023;48(6):e281-e288. doi:10.1097/RLU.0000000000004641
103. Pabst KM, Trajkovic-Arsic M, Cheung PFY, et al. Superior Tumor Detection for ⁶⁸Ga-FAPI-46 Versus ¹⁸F-FDG PET/CT and Conventional CT in Patients with Cholangiocarcinoma [published online ahead of print, 2023 Apr 6]. *J Nucl Med*. 2023;jnumed.122.265215. doi:10.2967/jnumed.122.265215
104. Pang Y, Zhao L, Shang Q, et al. Positron emission tomography and computed tomography with [⁶⁸Ga]Ga-fibroblast activation protein inhibitors improves tumor detection and staging in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(4):1322-1337. doi:10.1007/s00259-021-05576-w
105. Zhang Z, Jia G, Pan G, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/MR and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with pancreatic cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2877-2888. doi:10.1007/s00259-022-05729-5
106. Liu Q, Shi S, Liu S, et al. The added value of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in pancreatic cancer: a comparison to [¹⁸F]F-FDG. *Eur Radiol*. 2023;33(7):5007-5016. doi:10.1007/s00330-023-09445-y
107. Chen R, Yang X, Yu X, et al. Tumor-to-blood ratio for assessment of fibroblast activation protein receptor density in pancreatic cancer using [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(3):929-936. doi:10.1007/s00259-022-06010-5
108. Rasinski P, Af Burén S, Holstensson M, et al. Tumor Characterization by [⁶⁸Ga]FAPI-46 PET/CT Can Improve Treatment Selection for Pancreatic Cancer Patients: An Interim Analysis of a Prospective Clinical Trial [published online ahead of print, 2023 Jun 22]. *J Nucl Med*. 2023;jnumed.123.265481. doi:10.2967/jnumed.123.265481
109. Ding J, Qiu J, Hao Z, et al. Prognostic value of preoperative [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with resectable pancreatic ductal adenocarcinoma in correlation with immunohistological

characteristics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(6):1780-1791. doi:10.1007/s00259-022-06100-4

110. Lang M, Spektor AM, Hielscher T, et al. Static and Dynamic ^{68}Ga -FAPI PET/CT for the Detection of Malignant Transformation of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasia of the Pancreas. *J Nucl Med*. 2023;64(2):244-251. doi:10.2967/jnumed.122.264361

111. Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of ^{68}Ga -FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *J Nucl Med*. 2021;62(6):779-786. doi:10.2967/jnumed.120.253062

112. Zhu Z, Cheng K, Yun Z, et al. [^{18}F] AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT can predict treatment response and survival in patients receiving chemotherapy for inoperable pancreatic ductal adenocarcinoma [published online ahead of print, 2023 Jun 17]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;10.1007/s00259-023-06271-8. doi:10.1007/s00259-023-06271-8

113. Liermann J, Syed M, Ben-Josef E, et al. Impact of FAPI-PET/CT on Target Volume Definition in Radiation Therapy of Locally Recurrent Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):796. Published 2021 Feb 14. doi:10.3390/cancers13040796

114. Guberina N, Kessler L, Pöttgen C, et al. [^{68}Ga]FAPI-PET/CT for radiation therapy planning in biliary tract, pancreatic ductal adeno-, and adenoidcystic carcinomas. *Sci Rep*. 2022;12(1):16261. Published 2022 Sep 28. doi:10.1038/s41598-022-20447-6

115. Lan L, Zhang S, Xu T, et al. Prospective Comparison of ^{68}Ga -FAPI versus ^{18}F -FDG PET/CT for Tumor Staging in Biliary Tract Cancers. *Radiology*. 2022;304(3):648-657. doi:10.1148/radiol.213118

116. Liu X, Liu H, Gao C, Zeng W. 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. *Front Oncol*. 2023;13:1093861. Published 2023 Feb 17. doi:10.3389/fonc.2023.1093861

117. Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. ^{68}Ga -FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(12):4089-4100. doi:10.1007/s00259-021-05378-0

118. Wang Q, Yang S, Tang W, Liu L, Chen Y. ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 PET/CT as a Promising Tool for Differentiating Ovarian Physiological Uptake: Preliminary Experience of Comparative Analysis With ^{18}F -

FDG. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:748683. Published 2021 Oct 4. doi:10.3389/fmed.2021.748683

119. Zheng W, Liu L, Feng Y, Wang L, Chen Y. Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI-04 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/computed tomography in the detection of ovarian malignancies. *Nucl Med Commun*. 2023;44(3):194-203. doi:10.1097/MNM.0000000000001653

120. Liu S, Feng Z, Xu X, et al. Head-to-head comparison of [¹⁸F]-FDG and [⁶⁸Ga]-DOTA-FAPI-04 PET/CT for radiological evaluation of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(5):1521-1531. doi:10.1007/s00259-022-06096-x

121. Xi Y, Sun L, Che X, et al. A comparative study of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/MR and [¹⁸F]FDG PET/CT in the diagnostic accuracy and resectability prediction of ovarian cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(9):2885-2898. doi:10.1007/s00259-023-06235-y

122. Zhang X, Song W, Qin C, et al. Uterine Uptake of ⁶⁸Ga-FAPI-04 in Uterine Pathology and Physiology. *Clin Nucl Med*. 2022;47(1):7-13. doi:10.1097/RLU.0000000000003968

123. Wegen S, Roth KS, Weindler J, et al. First Clinical Experience With [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT Versus [¹⁸F]F-FDG PET/CT for Nodal Staging in Cervical Cancer. *Clin Nucl Med*. 2023;48(2):150-155. doi:10.1097/RLU.0000000000004505

124. Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, et al. Feasibility of [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(10):3571-3580. doi:10.1007/s00259-022-05761-5

125. Novruzov E, Dendl K, Ndlovu H, et al. Head-to-head Intra-individual Comparison of [⁶⁸Ga]-FAPI and [¹⁸F]-FDG PET/CT in Patients with Bladder Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2022;24(4):651-658. doi:10.1007/s11307-022-01715-3

126. Koerber SA, Finck R, Dendl K, et al. Novel FAP ligands enable improved imaging contrast in sarcoma patients due to FAPI-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(12):3918-3924. doi:10.1007/s00259-021-05374-4

127. Zhang A, Meng X, Yao Y, Zhou X, Zhang Y, Li N. Head-to-head assessment of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT vs [¹⁸F]FDG PET/CT in fibroblastic tumors. *Eur J Radiol*. 2022;155:110507. doi:10.1016/j.ejrad.2022.110507

128. Kessler L, Ferdinandus J, Hirmas N, et al. ⁶⁸Ga-FAPI as a Diagnostic Tool in Sarcoma: Data from the ⁶⁸Ga-FAPI PET Prospective

- Observational Trial. *J Nucl Med.* 2022;63(1):89-95. doi:10.2967/jnumed.121.262096
129. Gu B, Liu X, Wang S, et al. Head-to-head evaluation of [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in recurrent soft tissue sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(8):2889-2901. doi:10.1007/s00259-022-05700-4
130. Jin X, Wei M, Wang S, et al. Detecting Fibroblast Activation Proteins in Lymphoma Using ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT. *J Nucl Med.* 2022;63(2):212-217. doi:10.2967/jnumed.121.262134
131. Chen X, Wang S, Lai Y, et al. Fibroblast Activation Protein and Glycolysis in Lymphoma Diagnosis: Comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT [published online ahead of print, 2023 Jun 29]. *J Nucl Med.* 2023;jnumed.123.265530. doi:10.2967/jnumed.123.265530
132. Elboga U, Sahin E, Cayirli YB, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]-FAPI PET/CT and [¹⁸F]-FDG PET/CT in Multiple Myeloma: Clinical Experience. *Tomography.* 2022;8(1):293-302. Published 2022 Feb 1. doi:10.3390/tomography8010024
133. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [¹⁸F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):963-979. doi:10.1007/s00259-021-05522-w