

Bölüm 2

⁶⁸GA FAPI-04 PET BT İLE ONKOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Yunus GÜZEL¹

GİRİŞ

Pozitron emisyon tomografisi (PET), çeşitli pozitron yayan radyofarmasötiklerden elde edilen gama ışınlarını tespit ederek bilgisayar vasıtasıyla üç farklı kesitsel düzlemde görüntüleme imkânı sunar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüler birleştirilerek elde edilen PET/BT görüntüleri anatomik lokalizasyonun daha da net tespitine imkân sağlar.

PET/BT, günümüzde kanserli hastaların tanı, tedaviye yanıt ve takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Tümör hücrelerinde glukoz metabolizması gösteren Flor-18(¹⁸F) ile işaretli Fluoro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) ile yapılan görüntüleme klinikte halen en sık kullanılan PET radyofarmasötüğüdür. Son on yılda prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ve somatostatin reseptörleri (SSTR) gibi tümör hücrelerinin daha farklı biyolojik özelliklerinin incelenmesine imkân sağlayan bileşiklerin Galyum-68(⁶⁸Ga) radyonüklidi ile bağlanmasıyla yapılan PET/BT görüntüleme modaliteleri rutin klinik kullanımda yerini almıştır. Bu bileşiklerin FDG'den farklı olarak beta ışını yayan Lutesyum-177(¹⁷⁷Lu) ile birleştirilerek teranostik özelliklerinin bulunması öne çıkan avantajlarından biridir. Ancak prostat kanseri ve nöroendokrin tümörler gibi sınırlı sayıdaki tümör tipindeki etkinlikleri ve özellikle epitelyal orjinli tümöral lezyonlardaki düşük tutulumları bu bileşiklerin onkoloji pratiğindeki yaygın kullanımını sınırlamaktadır.

Epitelyal kanserlerde tümör stroması fibroblastlardan, hücre dışı matriks proteinleri, yeni oluşan kan damarları ve fagositik hücre birikimlerinden oluşmaktadır. Her ne kadar tümörün stromal komponenti epitelyal kanser kütlelerinin %20-50'sini oluştursa da şiddetli desmoplastik reaksiyonları olan bazı tümörlerde bu oran %90'a çıkabilir. Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında, tümör

¹ Uzm. Dr., SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği,
e-mail: drguzel@gmail.com

çapının 1-2 mm'nin üzerine çıkması için bu stromanın oluşumunu gerektiği gösterilmiştir (1). Tümör stromasında bulunan kanser ilişkili fibroblastlar, hem malign hücreleri hem de immün sistem ve endotelial hücreler gibi malign olmayan çevre hücreleri etkileyen bir takım faktörleri salgılayarak malign tümörlerin mikroçevresinde gerekli değişikliklere ve düzenlemelere yol açar (2).

Kanserle ilişkili fibroblastlar, normal fibroblastlardan farklı özelliklere sahip olup normal fibroblastlarda bulunmayan bir takım proteinlerin ekspresyonunu arttırmaları. Bu proteinlerden biri, hem dipeptidil peptidaz aktivitesi hem de endopeptidaz aktivitesi olan bir tip II transmembran serin proteazı olan fibroblast aktivasyon proteindir (FAP) (3-5).

FAP kanserle ilişkili fibroblastlarda aşırı şekilde eksprese edilir ve tümöral lezyonların sahip olduğu yeniden şekillenmiş matris, anjiyogenez, kemoterapi direnci ve immüno-supresyon gibi çeşitli tümör teşvik edici faaliyetlerde yer alır. FAP çoğu normal doku ve organda oldukça düşük ekspresyon gösterdiğinden radyonüklid ile işaretlendiğinde keskin kontrast sunan görüntülerin elde edilmesini sağlar. Yakın zamanda geliştirilen radyonüklid işaretli FAP-spesifik enzim inhibitörleri (FAPI'ler), yüksek stromal içeriğe sahip tümörlerde çok yüksek kontrastla görüntülemeye izin vererek pantümöral görüntüleme ajanları olarak giderek artan bir sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. FAPI, DOTA ya da diğer şelatlar aracılığıyla ⁶⁸Ga radyonüklidine bağlanarak ile görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir gibi ¹⁷⁷Lu veya Yttrium-90(⁹⁰Y) gibi terapötik özellikleri bulunan radyonüklidlerle bağlanarak tedavi amacıyla kullanıma potansiyeli taşır (6,7).

RADYOFARMASÖTİK

Germanyum-68(⁶⁸Ge) / Galyum-68(⁶⁸Ga) jeneratörü adlı cihaz ile yarılanma ömrü 270,8 gün olan ⁶⁸Ge izotopunun bozunarak sağılarak 67,71 dakika yarı ömüre sahip ⁶⁸Ga izotopu elde edilir. ⁶⁸Ga kız radyonüklidinin maksimum enerjisi 1,92 Mev olup hastane içinde kullanılabilen radyofarmasötikler üretilir. ⁶⁸Ga radyonüklidin %89'u 1,8 Mev'lik pozitron bozunumuyla ve %11'lik elektron yakalama yoluyla stabil bir izotop olan Çinko-68 (⁶⁸Zn)'e dönüşür.

Sentez odasında İyi Üretim Uygulaması (GMP) uyumlu bir prosedüre tabi ⁶⁸Ge / ⁶⁸Ga jeneratörü (iThemba LABS, S.A) ile standart bir işaretleme dizisi kullanılarak tam otomatik olarak ürün elde edilir. 25 µg (15 nmol) FAPI-04 ve tek kullanımlık bir kaset kiti (ABX, Radeberg, Almanya) ile donatılmış bir GRP modülü (SCINTOMICS GmbH, Fürstfeldbruck, Almanya) ile birleştirilir.

Kısaca, radyo-etiketleme 25 µgr FAPI-04, 3 mL HEPES çözeltisi ve 1.5 mL (⁶⁸Ga) çözeltisi (5 M-1.5 mL NaCl3 içinde 0.5-0.6 GBq ila pH 3.4-3.5) ayarlanarak gerçekleştirilir. Karışım, 100 °C'de 20 dakika ısıtıldıktan sonra bir C18 kartuşundan geçirilir. Kartuştan bir mililitre etanol ve 1 mL su ayrıştırılır ve 14 mL fosfat tampon çözeltisi ilave edilir. 14 mL fosfat tampon çözeltisi ile seyreltildikten sonra pH 7'ye ayarlanır. İşaretleme verimliliği ve radyokimyasal saflık, radyo-ince tabaka kromatografisi ve radyo-yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) Agilent 1260 Infinity sıvı kromatografi sistemi (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, ABD) kullanılarak belirlenir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisine dayalı kalite kontrolünün ardından ⁶⁸Ga etiketli FAPI-04 konjugatlarının radyokimyasal saflıkları ≥ %95 olduktan sonra kullanıma hazırdır. Elde edilen radyofarmasötik kilogram başına 2 MBq olacak şekilde intravenöz olarak enjekte edilir.

ÇEKİM PROSEDÜRÜ

Görüntüleme öncesi açlık gerekmez. Mümkünse bol hidrasyon ve bağırsak temizliği önerilir. Çekim öncesi mesane boşaltılmalıdır. Görüntüleme PET/BT cihazında tercihen kollar yukarıda olacak şekilde ve supin pozisyonda alınır. Yatak başına en az 2 dakika olacak şekilde PET görüntüleri alınır. Hemen ardından alınan BT görüntüleri bilgisayar yardımıyla çeşitli rekonstrüksiyon yöntemlerinden geçirilerek füzyon görüntüleri elde edilir.

⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT için en yüksek doz alan organ mesane duvarı olup ortalama toplam vücut absorbe dozu 5,82E-03 mGy/MBq; efektif doz 7,80E-03 mSv/MBq olarak rapor edilmiştir (8).

FAPI İLE ONKOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Neoplazi gelişiminde önemli bir role sahip olan kanserle ilişkili fibroblastlar, tümör mikroçevresinin ana bileşenidir. FAP, çoğu tümöral lezyonda kanserle ilişkili fibroblastların yüzey belirteci olup aşırı eksprese edilen tip II membrana bağlı bir glikoprotein enzimidir (6, 9).

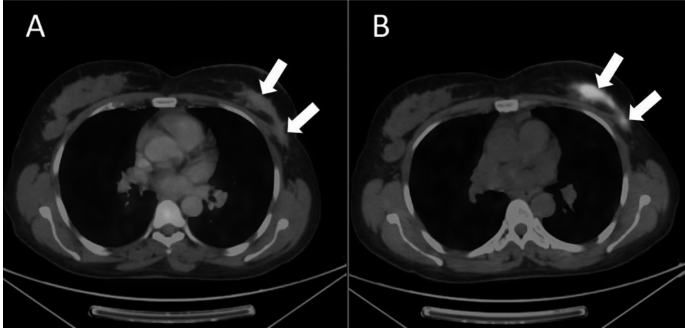
Pantümoral görüntüleme denemesi ilk olarak Welt ve arkadaşları tarafından 1994 yılında İyot-131(¹³¹I) işaretli monoklonal antikor F19 (131I-mAbF19) ile sintigrafik olarak yapılmıştır. Çoğunlukla epitelyal tümör hücrelerinde bulunan bir glikoprotein olan FAP'ın tanınması prensibine dayanmaktadır (1). Ardından 2018 yılında Loktev ve arkadaşları yaptıkları hayvan ve insan çalışmalarında PET ajanı olarak ilk FAPI moleküllerini bildirdiler (6).

Kratochwil ve ark. (10) 28 farklı tümör tipinde 50 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ve hemen ardından Chen ve ark. (11) 68 hasta üzerinde yaptığı çalışmada

¹⁸F- FDG PET/BT'ye kıyasla ⁶⁸Ga FAPI PET/BT'de dikkat çekici derecede yüksek alım ve keskin görüntü kontrastını gösterdiler

Meme kanserinde FAPI görüntüleme:

Kömek ve ark. (12) yaptığı çalışmada ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin primer meme lezyonlarını saptamadaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %95,6 olarak saptanırken, ¹⁸F-FDG PET/BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %78,2 ve %100 olarak saptanmıştır. Bununla birlikte primer meme tümöründe, lenf nodu tutulumlarında, akciğer ve kemik metastazlarının SUVmax değerleri ve tümör arka plan oranları FAPI görüntülemeye FDG görüntülemeye anlamlı derecede yüksek olarak izlendiği bildirilmiştir. Ding ve ark. (13) yapmış olduğu hayvan çalışmasında 4T1 evre meme kanseri modelinde tümör metastazının erken evresinde FAPI'nin, FDG'ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir. Meme kanserli hastalarda ek lezyonların tespitine yönelik yapılmış olan başka bir çalışmada ¹⁸F-FDG PET/BT ye kıyasla ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'de daha fazla lezyon bildirilmiş olup sonuçların kemoterapi rejiminde değişikliğe yol açtığını bildirmişlerdir (14). Şekil 1'de meme kanserli bir hastanın görüntüleri verilmiştir.



Şekil 1. 29 yaşında infiltratif meme kanserini tanıyan kadın hastanın (A) ¹⁸F-FDG PET/BT ve (B) ⁶⁸Ga-FAPI PET/BT görüntülerinde patolojik tutulum alanları gösterilmektedir (oklar).

Baş Boyun Kanserinde FAPI görüntüleme:

Promteangtrong ve ark. (15), baş ve boyun kanserlerinde ilk evreleme ve nüks tespitinde, FAP ekspresyonlu tümör hacmi metabolik tümör hacminden daha büyük saptanmış olup diğer parametrelerde anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (15). Oral kavite tümörleri ile yapılan başka bir çalışmada, ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin boyun lenf nodu metastazlarının saptanmasında ¹⁸F-FDG

PET/BT'deki yanlış pozitifliği azalttığı ve cerrahi öncesi evrelemede gelecek vaad eden bir görüntüleme yöntemi olabileceği bildirilmiştir (16).

Nazofarenks kanserlerinde ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin, primer tümörün tespitinde ve özellikle kafa tabanı ve intrakraniyal invazyonun değerlendirilmesinde, şüpheli uzak metastazların saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/BT'ye kıyasla daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir (17).

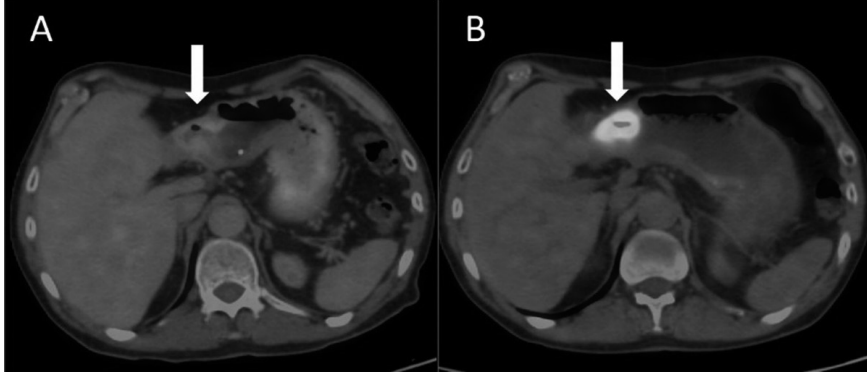
Akciğer tümörlerinde FAPI görüntüleme:

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda Can ve ark. (18) yapmış olduğu çalışmada, ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT ile ¹⁸F-FDG PET/BT'ye göre daha fazla lezyon ve daha yüksek tanısal doğruluk saptanmasına rağmen TNM evrelemede tanısal doğruluk açısından her iki yöntemin istatistiksel olarak birbirinden üstün olmadığı saptanmıştır. Yakın zamanlı başka bir çalışmada, farklı patolojik evrelere sahip KHDAK hastalarında ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin özellikle lokalize hastalığı olanlarda daha iyi evreleme performansı gösterdiği bildirilmiştir (19). Bunlara ek olarak akciğer kanserinin evrelemede ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin, özellikle beyin, lenf nodları, kemik ve plevra metastazlarının saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/BT'den daha iyi performans gösterdiği çok sayıda çalışma mevcuttur (20, 21).

Gastrointestinal sistem tümörlerinde FAPI görüntüleme:

Lui ve ark. (22) özefagus kanserli bir hastada ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin metastatik lezyonları tespit etmede ¹⁸F-FDG PET/BT 'ye göre daha üstün olduğu, tanı, evreleme ve tedaviye yanıtın değerlendirmesine yardımcı olabileceği belirtmiştir. ⁶⁸Ga-FAPI PET/BT'nin, özofagus kanserinde uygun tümör-arka plan kontrastı göstererek radyoterapi planlamasında hedef hacim tanımlaması için ek bilgi sağlayabileceği ve tümörün coğrafik kayıplarını önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (23).

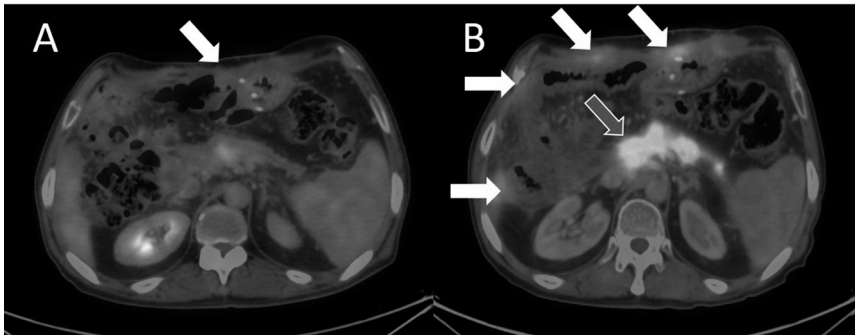
Mide kanserinde ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin, primer mide tümörünün, lenf nodu invazyonlarının, peritoneal yüzey ve kemik metastazlarını daha iyi değerlendirebildiği ve tekrarlayan hastalıkta daha fazla veri sağlayarak tedaviye yanıtı izleme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca ¹⁸F-FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT ile yeni tümöral odaklarını saptayarak hastalık evresini değiştirebildiği bildirilmiştir (25). Taşlı yüzük hücreli mide karsinomu olan hastalarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, primer ya da nüks tümörleri ve metastatik lezyonları saptamada ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin ¹⁸F-FDG PET/BT'ye kıyasla daha yüksek tutulum, tümör-arka plan oranı ve tanısal doğruluk sergilediği bildirilmiştir (26). Şekil 2'de mide kanserli bir hastanın görüntülerine yer verilmiştir.



Şekil 2. 45 yaşında mide müsinöz adenokarsinomu tanısı alan erkek hastanın (A) 18F-FDG PET/BT ve (B) 68Ga-FAPI PET/BT görüntülerinde patolojik tutulum alanları gösterilmektedir (oklar).

Kolorektal tümörlerde yakın zamanda yapılan bir çalışmada, primer tümörün, lenf nodu ve peritoneal metastazların saptanmasında ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin ¹⁸F-FDG PET/BT'ye kıyasla çok daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (27).

Gastrointestinal sistem tümörlerinin tanısal değerlendirilmesi üzerine yapılan bir metaanalizde ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/BT'nin, yüksek doğruluk ve hassasiyete sahip olduğu ve klinisyenlerin primer tümörün, lenf nodu ve uzak metastazların değerlendirilmesinde ¹⁸F-FDG PET/BT'ye kıyasla bu görüntüleme modalitesini kullanmayı düşünebileceği bildirilmiştir (28). Şekil 3'de malign periton tutulumu olan bir hastanın görüntülerine yer verilmiştir.



Şekil 3. 63 yaşında mide adenokarsinomu nedeniyle opere olan ve malign peritoneal tutulumları saptanan erkek hastanın (A) 18F-FDG PET/BT ve (B) 68Ga-FAPI PET/BT görüntülerinde patolojik tutulum alanları gösterilmektedir (beyaz oklar). Pankreasta enflamatuar nedeni tutulumlar mavi okla gösterilmiştir.

Sonuç olarak ^{68}Ga -FAPİ PET/BT, gastrointestinal sistem kanserlerinde yüksek tanısal performans göstermiş, daha doğru evreleme ve rehberlik sağlayarak hasta yönetimi üzerinde kritik bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (29).

Karaciğer tümörlerinde FAPİ görüntüleme:

Shi ve ark. (30), primer hepatik malignitelerin saptanmasında ^{68}Ga -FAPİ PET/BT'nin, ^{18}F -FDG PET/BT 'ye kıyasla üstün potansiyele sahip olduğunu bildirmiştir. Yapılan başka bir çalışmada elde edilen bulgular, ^{68}Ga -FAPİ PET/BT'nin primer karaciğer tümörlerini ve metastatik lezyonlarını doğru bir şekilde tanımlama duyarlılığının kontrastlı BT ve magnetik rezonans (MR) görüntülemeye eşdeğer olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte ^{68}Ga -FAPİ PET/BT, karaciğer lezyonlarını tespit etmede ^{18}F -FDG PET/BT'den daha üstün olup tümör evrelemesine, nüks saptanmasına ve gerekli tedavi değişikliklerinin yapılmasına olanak sağlayabilir (31). Ek olarak son zamanlarda yapılan başka bir çalışmada, hepatik maligniteleri saptamada ^{68}Ga -FAPİ kullanılarak yapılan PET/MR veya PET/BT'nin, tek başına ^{18}F -FDG PET/BT veya MR ile karşılaştırıldığında daha üstün olduğu gösterildi (32).

Mide, pankreas ve kolanjiokarsinoma hastalarında vaka bazında ve lezyon bazında karşılaştırmayı içeren sistematik bir derlemede ^{68}Ga -FAPİ PET/BT'nin daha doğru evreleme, hasta yönetiminde daha iyi karar vermeye olanak tanıdığı ve tanısal görüntülemede büyük potansiyel barındırdığı gösterilmiştir (33).

Pankreas tümörlerinde FAPİ görüntüleme:

^{18}F -FDG PET/BT ile karşılaştırıldığında, ^{68}Ga -FAPİ PET/BT primer pankreas tümörlerini, lenf nodu invazyonlarını ve metastazları saptamada daha yüksek hassasiyet göstermekte ve TNM evrelemesinin daha doğru yapılmasına olanak tanımaktadır (34). Röhrich ve ark. (35) yaptığı çalışmalarında ^{68}Ga -FAPİ PET/BT için yüksek oranda tutulum ve çok daha iyi tümör-arka plan oranları ile pankreas adenokarsinomları için umut verici bir görüntüleme yöntemi olduğunu belirtmişlerdir. ^{68}Ga -FAPİ PET/BT ile yapılan TNM evrelemesi, kontrastlı tomografi ile yapılan evreleme ile karşılaştırıldığında, tüm hastaların yaklaşık yarısında ve nüks hastalığı olan hastaların neredeyse tamamında evrelemeyi değiştirdiğini tespit etmişlerdir. Bunlara ek olarak dinamik FAPİ PET/BT görüntülemede, primer tümörün, inflamatuvar veya fibrotik pankreas lezyonlarından ayırımında yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

Yine başka bir çalışmada, şüpheli lenf nodu metastazlarının saptanmasında ^{68}Ga -FAPİ PET/BT'nin, ^{18}F -FDG PET/BT'den daha iyi olabileceği vurgulanmıştır. Ek olarak ^{68}Ga -FAPİ-04 PET/MR'nin çok kesitli MR görüntülemenin, obstrüktif

inflamasyonu olan hastalarda pankreas lezyonlarının daha iyi anlaşılmasına ve küçük boyutlu karaciğer metastazlarının saptanmasında yardımcı olduğu bildirilmiştir (36).

Jinekolojik tümörlerde FAPI görüntüleme:

Dendl ve ark. (37,38) çeşitli jinekolojik maligniteler üzerine yapmış oldukları çalışmalarında, FAPI ekspresyonunun hormonal stimülasyonlardan etkilenmesi belirtilmesine rağmen ⁶⁸Ga-FAPI PET/BT'de primer ve metastatik lezyonlarda daha yüksek oranda tutulumlar izlenmiş ve tümör-arka plan oranının yüksek olmasından dolayı daha keskin kontrastlanma elde edildiği belirtilmiştir.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarda birçok kanser türünde ⁶⁸Ga-FAPI PET/BT'nin primer tümöre ek olarak, lenf nodu ve uzak organ metastazlarının saptanmasında ¹⁸F-FDG PET/BT'den daha üstün olduğu kaydedilmiştir. Ancak elde edilen bulguların büyük çoğunluğu yalnızca küçük ve heterojen hasta gruplarından oluşan tek merkezli çalışmalardan elde edilmiştir. ⁶⁸Ga-FAPI PET/BT ile gastrointestinal sistem tümörleri başta olmak üzere pek çok kanser türünde daha doğru evreleme yaparak klinisyene hastalık yönetiminde daha isabetli karar verebileceği büyük potansiyel sunabilmektedir. Ek olarak radyoterapi planlamada iyileştirilmiş bir hedef hacim tanımlamasına yol açtığı ön sonuçlar gelecekte yapılacak çalışmalar için umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Welt S, Divgi CR, Scott AM, et al. Antibody targeting in metastatic colon cancer: a phase I study of monoclonal antibody F19 against a cell-surface protein of reactive tumor stromal fibroblasts. *J Clin Oncol.* 1994;12(6):1193-203. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1193.
2. Gascard P, Tlsty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* 2016;30(9):1002-19. doi: 10.1101/gad.279737.116.
3. Park JE, Lenter MC, Zimmermann RN, et al. Fibroblast activation protein, a dual specificity serine protease expressed in reactive human tumor stromal fibroblasts. *J Biol Chem.* 1999;274(51):36505-12. doi: 10.1074/jbc.274.51.36505.
4. Rettig WJ, Garin-Chesa P, Healey JH, et al. Regulation and heteromeric structure of the fibroblast activation protein in normal and transformed cells of mesenchymal and neuroectodermal origin. *Cancer Res.* 1993;53(14):3327-35.
5. Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(18):7235-9. doi: 10.1073/pnas.87.18.7235.
6. Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *J Nucl Med.* 2018;59(9):1423-1429. doi: 10.2967/jnumed.118.210435.
7. 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.

8. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation Dosimetry and Biodistribution of ⁶⁸Ga-FAPI-46 PET Imaging in Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2020;61(8):1171-1177. doi: 10.2967/jnumed.119.236786.
9. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, et al. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(5-6):454-63. doi: 10.1002/prca.201300095.
10. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(6):801-805. doi: 10.2967/jnumed.119.227967.
11. Chen H, Pang Y, Wu J, Zhao L, Hao B, Wu J, Wei J, Wu S, Zhao L, Luo Z, Lin X, Xie C, Sun L, Lin Q, Wu H. Comparison of [⁶⁸Ga] Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F] FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(8):1820-1832. doi: 10.1007/s00259-020-04769-z.
12. 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.
13. Ding F, Huang C, Liang C, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 vs. ¹⁸F-FDG in a longitudinal preclinical PET imaging of metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;49(1):290-300. doi: 10.1007/s00259-021-05442-9.
14. Elboga U, Sahin E, Kus T, et al. Superiority of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to ¹⁸F-FDG PET/CT scan in breast cancer. *Ann Nucl Med.* 2021;35(12):1321-1331. doi: 10.1007/s12149-021-01672-x.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Can C, Kepenek F, Kömek H, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun.* 2022;43(10):1084-1091. doi: 10.1097/MNM.0000000000001607.
19. 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.
20. Giesel FL, Heussel CP, Lindner T, et al. FAPI-PET/CT improves staging in a lung cancer patient with cerebral metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(8):1754-1755. doi: 10.1007/s00259-019-04346-z.
21. 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.
22. Liu Q, Shi S, Xu X, et al. The superiority of [⁶⁸Ga]-FAPI-04 over [¹⁸F]-FDG PET/CT in imaging metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(4):1248-1249. doi: 10.1007/s00259-020-04997-3.
23. 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.
24. 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.

25. 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. doi: 10.3389/fonc.2022.925100.
26. 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.* 2022 Aug 17. doi: 10.1007/s00330-022-09084-9.
27. 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.
28. Huang D, Wu J, Zhong H, et al. [⁶⁸Ga] Ga-FAPI PET for the evaluation of digestive system tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022 Nov 3. doi: 10.1007/s00259-022-06021-2.
29. Qin C, Song Y, Gai Yet 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Veldhuijzen van Zanten SEM, Pieterman KJ, Wijnhoven BPL, et al. FAPI PET versus FDG PET, CT or MRI for Staging Pancreatic-, Gastric- and Cholangiocarcinoma: Systematic Review and Head-to-Head Comparisons of Diagnostic Performances. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(8):1958. doi: 10.3390/diagnostics12081958.
34. 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 .
35. Röhrich M, Naumann P, Giesel FL, et al. Impact of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *J Nucl Med.* 2021;62(6):779-786. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001375.
36. Zhang Z, Jia G, Pan G, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of ⁶⁸ Ga-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.
37. Dendl K, Koerber SA, Finck R, et al. ⁶⁸Ga-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.
38. Dendl K, Koerber SA, Tamburini K, et al. Advancement and Future Perspective of FAPI PET/CT In Gynecological Malignancies. *Semin Nucl Med.* 2022;52(5):628-634. doi: 10.1053/j.semnucmed.2022.04.002.