

MALİGN OLMAYAN HASTALIKLARDA FAPI HİBRİT GÖRÜNTÜLEME

Umut ELBOĞA¹
Yusuf Burak ÇAYIRLI²

Giriş

Fibroblast aktivasyon proteini (FAP), serin proteaz ailesine ait, tip II transmembran glikoprotein türlerindendir. Aktive edilmiş fibroblastlar, stromal hücreler ve tümör ilişkili fibroblastların membranlarında eksprese edilir ve doku yenilenmesi, yara iyileşmesi, kanser progresyonu da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir (1). Bu bölümde FAP'ın yapısı, fonksiyonu, malign olmayan (benign) çeşitli hastalıklardaki ekspresyonu ve buna ilişkin FAPI hibrit görüntüleme ile ilgili mevcut literatür ve gelecek projeksiyonları incelenecektir.

FAP Yapısı ve Fonksiyonu

FAP'ın yapısı X-ray kristalografi ve elektron mikroskopuyla ayrıntılı olarak araştırılmıştır. FAP, 760 amino asitten oluşur ve 1-4 arası kalıntılar intraselüler bölümü, 5-25 arası kalıntılar transmembran bölümü, 26-760 arası kalıntılar ise ekstraselüler bölümü oluşturur. 54-492 arası kalıntılar β -propeller bölgesini, 27-53 ve 493-760 arası kalıntılar ise α/β -hidrolaz bölgesini oluşturur. α/β -hidrolaz bölgesi, FAP'ın enzimatik aktivitesinden sorumlu olan aktif bölgeyi içerirken, β -propeller bölgesi substrat tanıma ve bağlanmada görevlidir (2,3).

FAP, dipeptidil peptidaz IV (CD26), DPP8, DPP9 ve prolin karboksipeptidaz (PCP) gibi prolin peptidaz ailesinin bir üyesi olup DPP-IV'e en çok benzeyen proteazlardan biridir ve %70 amino asit dizisi benzerliği paylaşır. Hem FAP hem de DPP-IV, dipeptidil peptidaz aktivitesine sahiptir ancak endopeptidaz aktivitesi sadece FAP'a özgüdür (2,4). FAP'ın dipeptidil peptidaz aktivitesi; nöropeptit Y, peptit YY, substans P ve beyin natriüretik peptit 32'yi parçalamasına olanak tanır (5). FAP'ın endopeptidaz aktivitesinin bilinen substratları arasında denatüre kollajen tip I ve III (jelatinin bileşenleri), α -2 antiplasmin-parçalayan enzim (APCE) ve fibroblast büyüme faktörü 21 (FGF-21) bulunur (6-8). Ayrıca katalitik olarak mutant FAP üzerine yapılan çalışmalarda FAP'ın kanser patofizyolojisinde özellikle non-enzimatik fonksiyonlar sergilediği ve bir takım sinyal yollarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (9-11).

Malign Olmayan Hastalıklarda FAP Ekspresyonu

Normal fibroblastlar, sağlıklı vücutta ekstraselüler matris içerisinde oldukça yaygın olarak bulunur ve çeşitli koşullar altında aktive olma potansiyeline sahiptirler. Bu aktive olma durumu, yara iyileşmesi, doku tamiri ve doku fibrozisi gibi benign

¹ Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Departmanı, umutelboga@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-3650-8258

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

müştür (71). ST elevasyonlu miyokardiyal enfarktüs sonrasında aktive olan miyokardiyal fibroblastlarla ilişkili dinamik değişiklikleri FAPI PET/MRG ile gözlemleyen bir klinik çalışmada, iyileşmenin iki fazından ilki olan enflamatuvar faz sırasında ödeme sekonder artan interstisyel hacmin gadolinyum MRG ile tespit edilebildiği ortaya konulmuştur. Ancak, iyileşmenin ikinci fazı olan tamir fazındaki fibrozisle alakalı değişikliklerin hastalığın erken evrelerinde gadolinyum MRG ile gözlenemeyeceğine dikkat çekilmiştir. Aksine, FAPI PET/MRG ise bu fazda fibrozisin yayılımını ve sol ventrikülün yeniden şekillenmesine olan etkisini tespit edebilecek potansiyele sahiptir (69). Öte yandan, fibrozis varlığında gadolinyum MRG'nin fokal fibrozis odaklarını etkin bir şekilde saptayabildiği, ancak difüz interstisyel fibrozisi saptamada yetersiz kaldığı gözlenmiştir. FAPI PET enfarktüs sahasında aktif fibrotik aktiviteyi yansıtan aktif fibroblastları görüntülerken kardiyak MRG, yeniden şekillenme hakkında bilgi sağlayabilen skar dokusunun boyutunu göstermektedir (70,71). Ek olarak, hayvan modellerinden farklı olarak, insanlarda ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü sonrası görülen FAPI tutulumunun 12 aya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Bu da insanlardaki kardiyak tamir süreçlerinin veya sol ventrikülün yeniden şekillenmesinin hayvan modellerinden daha uzun sürdüğüne işaret etmektedir (69). Yapılan klinik çalışmalarda, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sağ ventrikülde izlenen FAPI tutulumunun normal miyokart ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak arttığı dikkat çekmiştir. Ayrıca FAPI tutulumunun sağ ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre belirgin bir artış gösterdiği ve ventrikül disfonksiyonunun FAPI tutulumu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (72,73). Ek olarak, FAPI tutulumunun total pulmoner direnç ve N-terminal pro-BNP ile de pozitif bir korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (72). Arter duvarlarının FAPI hibrit görüntüleme ile incelenmesini konu alan başka bir çalışmada, yaygın kalsifikasyonu olmayan aktif arteriyel segmentlerin, yaygın kalsifikasyona sahip ileri evre

kronik lezyonlara göre önemli ölçüde daha yüksek FAPI tutulumu gösterdiği saptanmıştır. Kardiyovasküler risk faktörleri artmış olan hastalarda düşük riskli hastalara göre anlamlı düzeyde artmış FAPI tutulumu gösterilmiştir. Obezitenin arteriyel tutulum üzerinde daha belirgin bir etkiye sahip olduğu gözlenmiş, ancak bunun obez hastalarda artan görüntü gürültüsüyle ilişkili olabileceği de belirtilmiştir. Ayrıca aterosklerotik plaklarda ve ince fibröz kapsüllerde artan FAP ekspresyonları immünohistolojik incelemelerle doğrulanmıştır (74).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda renal fibrozis ve kronik böbrek hastalığında sağlıklı böbreklere göre FAPI tutulumunun anlamlı düzeyde arttığı gösterilmiştir. FAPI tutulumu fibrozis derecesi ve kronik böbrek yetmezliğinin ciddiyeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (75,76). Ayrıca kronik böbrek hastalarında görülen FAPI tutulumunun GFR ile negatif korelasyon gösterdiği gözlemlenmiştir (76). Aynı şekilde, kronik böbrek hastalığı modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan prelinik çalışmada FAPI tutulumunun sağlıklı kontrollere göre anlamlı bir şekilde arttığı ve fibrozis derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca artan FAPI tutulumunun, renal fibroziste artan TGF- β 1 ve α -SMA parametreleriyle de ilişkili olduğu dikkat çekmiştir (77). Akut böbrek hasarını değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada FAPI ve FDG PET/BT tetkiklerinin karşılaştırıldığı bir grup kanser hastasında, her iki tetkikin de akut böbrek hasarında değerli bilgiler sağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, FAPI tutulumunun akut böbrek hasarında FDG'ye göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Ayrıca FAPI tutulumunun serum kreatinin gibi böbrek fonksiyonu parametreleriyle ilişkili olduğu ve FAPI hibrit görüntülemenin kanser hastalarında akut böbrek hasarını değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (78).

IgG4 ilişkili hastalığın değerlendirilmesinde FAPI PET/BT'nin etkinliği, FDG PET/BT ile karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada, FAPI PET/BT'nin aktif hastalık

lezyonlarını tespit etmede FDG PET/BT'ye göre daha üstün tanılabilirlik ve özgüllük gösterdiği bulunmuştur. FAPI hibrit görüntüleme, düşük glikoz metabolizmasına sahip organlar da dahil olmak üzere etkilenmiş organları daha iyi tespit etmiş ve hastalık tutulumunu daha net bir şekilde görüntülemiştir. Ayrıca FAPI PET/BT aktif ve aktif olmayan lezyonlar arasında daha iyi ayırım yapabilmış ve hastalık aktivitesinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Bu bulgular, FAPI hibrit görüntülemenin IgG4 ilişkili hastalığın değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemi olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (79).

Sonuç

Sonuçta, FAPI hibrit görüntüleme, FAP'ı hedef alan radyoizotopları PET/BT veya PET/MRG görüntüleme ile birleştiren bir yöntemdir ve malign olmayan çeşitli hastalıklarda umut verici sonuçlar göstermiştir. Çalışmalar; fibroblast aktivasyonunun, fibrotik değişikliklerin ve bazı enflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde FAPI hibrit görüntülemenin potansiyelini ortaya koymuştur. Genel olarak, FAPI hibrit görüntüleme, fibrozis ve enflamatuvar süreçlerin invaziv olmayan değerlendirmesine katkıda bulunma potansiyeline sahiptir. İyileştirilmiş tanı doğruluğu, hastalık yayılımı ve aktivitesinin daha iyi karakterizasyonunu bu sayede sağlayabilir ve tedavi kararlarında yardımcı olabilir. Elbette FAPI hibrit görüntülemenin klinik yararını belirlemek ve malign olmayan olgulara ilişkin uygulamalardaki tam potansiyelini tespit etmek için ileri araştırma ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. 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):36505-36512. doi:10.1074/jbc.274.51.36505
2. Goldstein LA, Gherzi G, Piñero-Sánchez ML, et al. Molecular cloning of seprase: a serine integral membrane protease from human melanoma. *Biochim Biophys Acta.* 1997;1361(1):11-19. doi:10.1016/s0925-4439(97)00032-x
3. Aertgeerts K, Levin I, Shi L, et al. Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha. *J Biol Chem.* 2005;280(20):19441-19444. doi:10.1074/jbc.C500092200
4. Rosenblum JS, Kozarich JW. Prolyl peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol.* 2003;7(4):496-504. doi:10.1016/s1367-5931(03)00084-x
5. Keane FM, Nadvi NA, Yao TW, et al. Neuropeptide Y, B-type natriuretic peptide, substance P and peptide YY are novel substrates of fibroblast activation protein-α. *FEBS J.* 2011;278(8):1316-1332. doi:10.1111/j.1742-4658.2011.08051.x
6. Christiansen VJ, Jackson KW, Lee KN, et al. Effect of fibroblast activation protein and alpha2-antiplasmin cleaving enzyme on collagen types I, III, and IV. *Arch Biochem Biophys.* 2007;457(2):177-186. doi:10.1016/j.abb.2006.11.006
7. Levy MT, McCaughan GW, Abbott CA, et al. Fibroblast activation protein: a cell surface dipeptidyl peptidase and gelatinase expressed by stellate cells at the tissue remodelling interface in human cirrhosis. *Hepatology.* 1999;29(6):1768-1778. doi:10.1002/hep.510290631
8. Dunshee DR, Bainbridge TW, Kljavin NM, et al. Fibroblast Activation Protein Cleaves and Inactivates Fibroblast Growth Factor 21. *J Biol Chem.* 2016;291(11):5986-5996. doi:10.1074/jbc.M115.710582
9. Ramirez-Montagut T, Blachere NE, Sviderskaya EV, et al. FAPalpha, a surface peptidase expressed during wound healing, is a tumor suppressor. *Oncogene.* 2004;23(32):5435-5446. doi:10.1038/sj.onc.1207730
10. Huang Y, Simms AE, Mazur A, et al. Fibroblast activation protein-α promotes tumor growth and invasion of breast cancer cells through non-enzymatic functions. *Clin Exp Metastasis.* 2011;28(6):567-579. doi:10.1007/s10585-011-9392-x
11. Lv B, Xie F, Zhao P, et al. Promotion of Cellular Growth and Motility Is Independent of Enzymatic Activity of Fibroblast Activation Protein-α. *Cancer Genomics Proteomics.* 2016;13(3):201-208.
12. Gabbiani G, Ryan GB, Majne G. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia.* 1971;27(5):549-550. doi:10.1007/BF02147594
13. Micallef L, Vedrenne N, Billet F, et al. The myofibroblast, multiple origins for major roles in normal and pathological tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012;5(Suppl 1):S5. Published 2012 Jun 6. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S5
14. Desmoulière A, Darby IA, Gabbiani G. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis. *Lab Invest.* 2003;83(12):1689-1707. doi:10.1097/01.lab.0000101911.53973.90
15. Darby IA, Laverdet B, Bonté F, et al. Fibroblasts and myofibroblasts in wound healing. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:301-311. Published 2014 Nov 6. doi:10.2147/CCID.S50046

16. Müller GA, Rodemann HP. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidneys with histologically proven interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis.* 1991;17(6):680-683. doi:10.1016/s0272-6386(12)80351-9
17. Levy MT, McCaughan GW, Marinos G, et al. Intrahepatic expression of the hepatic stellate cell marker fibroblast activation protein correlates with the degree of fibrosis in hepatitis C virus infection. *Liver.* 2002;22(2):93-101. doi:10.1034/j.1600-0676.2002.01503.x
18. Keane FM, Yao TW, Seelk S, et al. Quantitation of fibroblast activation protein (FAP)-specific protease activity in mouse, baboon and human fluids and organs. *FEBS Open Bio.* 2013;4:43-54. Published 2013 Dec 8. doi:10.1016/j.fob.2013.12.001
19. Acharya PS, Zukas A, Chandan V, et al. Fibroblast activation protein: a serine protease expressed at the remodeling interface in idiopathic pulmonary fibrosis. *Hum Pathol.* 2006;37(3):352-360. doi:10.1016/j.humpath.2005.11.020
20. Wenlong L, Leilei Y, Wei F, et al. Luciferase expression is driven by the promoter of fibroblast activation protein- α in murine pulmonary fibrosis. *Biotechnol Lett.* 2015;37(9):1757-1763. doi:10.1007/s10529-015-1855-8
21. Fan MH, Zhu Q, Li HH, et al. Fibroblast Activation Protein (FAP) Accelerates Collagen Degradation and Clearance from Lungs in Mice. *J Biol Chem.* 2016;291(15):8070-8089. doi:10.1074/jbc.M115.701433
22. Egger C, Cannet C, Gérard C, et al. Effects of the fibroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol.* 2017;809:64-72. doi:10.1016/j.ejphar.2017.05.022
23. Rovedatti L, Di Sabatino A, Knowles CH, et al. Fibroblast activation protein expression in Crohn's disease strictures. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(5):1251-1253. doi:10.1002/ibd.21446
24. Dienus K, Bayat A, Gilmore BF, et al. Increased expression of fibroblast activation protein-alpha in keloid fibroblasts: implications for development of a novel treatment option. *Arch Dermatol Res.* 2010;302(10):725-731. doi:10.1007/s00403-010-1084-x
25. Milner JM, Kevorkian L, Young DA, et al. Fibroblast activation protein alpha is expressed by chondrocytes following a pro-inflammatory stimulus and is elevated in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R23. doi:10.1186/ar1877
26. Bauer S, Jendro MC, Wadle A, et al. Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(6):R171. doi:10.1186/ar2080
27. Ospelt C, Mertens JC, Jüngel A, et al. Inhibition of fibroblast activation protein and dipeptidylpeptidase 4 increases cartilage invasion by rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1224-1235. doi:10.1002/art.27395
28. Busso N, Wagtmann N, Herling C, et al. Circulating CD26 is negatively associated with inflammation in human and experimental arthritis. *Am J Pathol.* 2005;166(2):433-442. doi:10.1016/S0002-9440(10)62266-3
29. Wäldele S, Koers-Wunrau C, Beckmann D, et al. Deficiency of fibroblast activation protein alpha ameliorates cartilage destruction in inflammatory destructive arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):12. Published 2015 Jan 20. doi:10.1186/s13075-015-0524-6
30. Brokopp CE, Schoenauer R, Richards P, et al. Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin-cap fibroatheromata. *Eur Heart J.* 2011;32(21):2713-2722. doi:10.1093/eurheartj/ehq519
31. Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, et al. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;87:194-203. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.08.016
32. Tillmanns J, Fraccarollo D, Galuppo P, et al. Changes in concentrations of circulating fibroblast activation protein alpha are associated with myocardial damage in patients with acute ST-elevation MI. *Int J Cardiol.* 2017;232:155-159. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.037
33. 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
34. Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *J Nucl Med.* 2019;60(10):1421-1429. doi:10.2967/jnumed.118.224469
35. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [68 Ga] 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
36. Zheng S, Lin R, Chen S, et al. Characterization of the benign lesions with increased 68Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35(12):1312-1320. doi:10.1007/s12149-021-01673-w
37. Lan L, Liu H, Wang Y, et al. The potential utility of [68 Ga] 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
38. Pirasteh A, Periyasamy S, Meudt JJ, et al. Staging Liver Fibrosis by Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET in a Human-Sized Swine Model. *J Nucl Med.* 2022;63(12):1956-1961. doi:10.2967/jnumed.121.263736
39. Scharitzer M, Macher-Beer A, Mang T, et al. Evaluation of Intestinal Fibrosis with 68Ga-FAPI PET/MR Enterography in Crohn Disease. *Radiology.* 2023;307(3):e222389. doi:10.1148/radiol.222389
40. Chen L, Zhong X, Li L, et al. [68Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT on assessing Crohn's disease intestinal lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(5):1360-1370. doi:10.1007/s00259-023-06107-5
41. Röhrich M, Leitz D, Glatting FM, et al. Fibroblast Activation Protein-Specific PET/CT Imaging in Fibrotic Interstitial Lung Diseases and Lung Cancer: A Translational Exploratory Study. *J Nucl Med.* 2022;63(1):127-133. doi:10.2967/jnumed.121.261925
42. Rosenkrans ZT, Massey CF, Bernau K, et al. [68 Ga] Ga-FAPI-46 PET for non-invasive detection of pulmonary fibrosis disease activity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(11):3705-3716. doi:10.1007/s00259-022-05814-9
43. Qin X, Wang S, Liu X, et al. Diagnostic Value of 18F-NO-

- TA-FAPI PET/CT in a Rat Model of Radiation-Induced Lung Damage. *Front Oncol.* 2022;12:879281. Published 2022 Jun 2. doi:10.3389/fonc.2022.879281
44. Sviridenko A, Boehm A, di Santo G, et al. Enhancing Clinical Diagnosis for Patients With Persistent Pulmonary Abnormalities After COVID-19 Infection: The Potential Benefit of 68 Ga-FAPI PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2022;47(12):1026-1029. doi:10.1097/RLU.0000000000004437
 45. Gong JN, Chen BX, Xing HQ, et al. Pulmonary artery imaging with 68 Ga-FAPI-04 in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension [published online ahead of print, 2022 Aug 4] [published correction appears in *J Nucl Cardiol.* 2022 Sep 19]. *J Nucl Cardiol.* 2022;10.1007/s12350-022-03069-3. doi:10.1007/s12350-022-03069-3
 46. Qin C, Song Y, Liu X, et al. Increased uptake of 68Ga-DO-TA-FAPI-04 in bones and joints: metastases and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(2):709-720. doi:10.1007/s00259-021-05472-3
 47. Wang Y, Li Y, Han L, et al. 18F-FDG and 68 Ga-FAPI PET/CT for the evaluation of periprosthetic joint infection and aseptic loosening in rabbit models. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):592. Published 2022 Jun 20. doi:10.1186/s12891-022-05537-w
 48. Wang Y, Liu H, Yao S, et al. Using 18F-fluorodeoxyglucose and 68Ga-fibroblast activation protein inhibitor PET/CT to evaluate a new periprosthetic joint infection model of rabbit due to *Staphylococcus aureus*. *Nucl Med Commun.* 2022;43(2):232-241. doi:10.1097/MNM.0000000000001495
 49. Wang Y, Wang R, Zhang X, et al. Diagnostic efficiency of [68 Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 in differentiating periprosthetic hip joint infection and aseptic failure [published online ahead of print, 2023 Feb 23]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;10.1007/s00259-023-06146-y. doi:10.1007/s00259-023-06146-y
 50. Ge L, Fu Z, Wei Y, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of [18F]AlF-NOTA-FAPI-04 for PET imaging of rheumatoid arthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(12):4025-4036. doi:10.1007/s00259-022-05836-3
 51. Dorst DN, Rijpkema M, Buitinga M, et al. Targeting of fibroblast activation protein in rheumatoid arthritis patients: imaging and ex vivo photodynamic therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2999-3009. doi:10.1093/rheumatology/keab664
 52. Luo Y, Pan Q, Zhou Z, et al. 68Ga-FAPI PET/CT for Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study. *Radiology.* 2023;307(3):e222052. doi:10.1148/radiol.222052
 53. Zhang Q, Lin X, Wang W, et al. Evaluation of 18F-FAPI-04 Imaging in Assessing the Therapeutic Response of Rheumatoid Arthritis [published online ahead of print, 2023 Apr 5]. *Mol Imaging Biol.* 2023;10.1007/s11307-023-01817-6. doi:10.1007/s11307-023-01817-6
 54. Siebermair J, Köhler MI, Kupusovic J, et al. Cardiac fibroblast activation detected by Ga-68 FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling. *J Nucl Cardiol.* 2021;28(3):812-821. doi:10.1007/s12350-020-02307-w
 55. Heckmann MB, Reinhardt F, Finke D, et al. Relationship Between Cardiac Fibroblast Activation Protein Activity by Positron Emission Tomography and Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020;13(9):e010628. doi:10.1161/CIRCIMAGING.120.010628
 56. Lyu Z, Han W, Zhao H, et al. A clinical study on relationship between visualization of cardiac fibroblast activation protein activity by Al18F-NOTA-FAPI-04 positron emission tomography and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:921724. Published 2022 Aug 22. doi:10.3389/fcvm.2022.921724
 57. Treutlein C, Distler JHW, Tascilar K, et al. Assessment of myocardial fibrosis in patients with systemic sclerosis using [68Ga]Ga-FAPI-04-PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(6):1629-1635. doi:10.1007/s00259-022-06081-4
 58. Wang X, Guo Y, Gao Y, et al. Feasibility of 68Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT in Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022;15(11):1960-1970. doi:10.1016/j.jcmg.2022.06.004
 59. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, et al. Early Detection of Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis Using 68Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:614997. Published 2021 Feb 25. doi:10.3389/fcvm.2021.614997
 60. Wang L, Wang Y, Wang J, et al. Myocardial Activity at 18F-FAPI PET/CT and Risk for Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Radiology.* 2023;306(2):e221052. doi:10.1148/radiol.221052
 61. Barton AK, Tzolos E, Bing R, et al. Emerging molecular imaging targets and tools for myocardial fibrosis detection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(3):261-275. doi:10.1093/ehjci/jeac242
 62. Wang G, Yang Q, Wu S, et al. Molecular imaging of fibroblast activity in pressure overload heart failure using [68 Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(2):465-474. doi:10.1007/s00259-022-05984-6
 63. Sun F, Wang C, Feng H, et al. Visualization of Activated Fibroblasts in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction with [18F]AlF-NOTA-FAPI-04 PET/CT Imaging. *Mol Pharm.* 2023;20(5):2634-2641. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00075
 64. Song W, Zhang X, He S, et al. 68Ga-FAPI PET visualize heart failure: from mechanism to clinic. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(2):475-485. doi:10.1007/s00259-022-05994-4
 65. Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, et al. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a 68Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04. *J Nucl Med.* 2019;60(12):1743-1749. doi:10.2967/jnumed.119.226993
 66. Qiao P, Wang Y, Zhu K, et al. Noninvasive Monitoring of Reparative Fibrosis after Myocardial Infarction in Rats Using 68Ga-FAPI-04 PET/CT. *Mol Pharm.* 2022;19(11):4171-4178. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.2c00551
 67. Notohamiprodjo S, Nekolla SG, Robu S, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in a patient after acute myocardial infarction using 68Ga-FAPI-04. *J Nucl Cardiol.* 2022;29(5):2254-2261. doi:10.1007/s12350-021-02603-z
 68. Kessler L, Kupusovic J, Ferdinandus J, et al. Visualizati-

- on of Fibroblast Activation After Myocardial Infarction Using 68Ga-FAPI PET. *Clin Nucl Med*. 2021;46(10):807-813. doi:10.1097/RLU.00000000000003745
69. Zhang M, Quan W, Zhu T, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in patients with acute myocardial infarction: potential role of predicting left ventricular remodeling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(3):839-848. doi:10.1007/s00259-022-06015-0
 70. Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT, et al. Cardiac Fibroblast Activation in Patients Early After Acute Myocardial Infarction: Integration with MR Tissue Characterization and Subsequent Functional Outcome. *J Nucl Med*. 2022;63(9):1415-1423. doi:10.2967/jnumed.121.263555
 71. Xie B, Wang J, Xi XY, et al. Fibroblast activation protein imaging in reperfused ST-elevation myocardial infarction: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(8):2786-2797. doi:10.1007/s00259-021-05674-9
 72. Gu Y, Han K, Zhang Z, et al. 68Ga-FAPI PET/CT for molecular assessment of fibroblast activation in right heart in pulmonary arterial hypertension: a single-center, pilot study. *J Nucl Cardiol*. 2023;30(2):495-503. doi:10.1007/s12350-022-02952-3
 73. Chen BX, Xing HQ, Gong JN, et al. Imaging of cardiac fibroblast activation in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(4):1211-1222. doi:10.1007/s00259-021-05577-9
 74. Wu M, Ning J, Li J, et al. Feasibility of In Vivo Imaging of Fibroblast Activation Protein in Human Arterial Walls. *J Nucl Med*. 2022;63(6):948-951. doi:10.2967/jnumed.121.262863
 75. Zhou Y, Yang X, Liu H, et al. Value of [68Ga]Ga-FAPI-04 imaging in the diagnosis of renal fibrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(11):3493-3501. doi:10.1007/s00259-021-05343-x
 76. Conen P, Pennetta F, Dendl K, et al. [68 Ga]Ga-FAPI uptake correlates with the state of chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(10):3365-3372. doi:10.1007/s00259-021-05660-1
 77. Mao H, Chen L, Wu W, et al. Noninvasive Assessment of Renal Fibrosis of Chronic Kidney Disease in Rats by [68Ga]Ga-FAPI-04 Small Animal PET/CT and Biomarkers. *Mol Pharm*. 2023;20(5):2714-2725. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.3c00163
 78. Chi X, Yang X, Li G, et al. A Comparative Study of 18F-FAPI-42 and 18F-FDG PET/CT for Evaluating Acute Kidney Injury in Cancer Patients. *Mol Imaging Biol*. 2023;10.1007/s11307-023-01820-x. doi:10.1007/s11307-023-01820-x