

УДК: 615.3:539.163:616.61-053.2

Д. О. Джу́жа¹✉, С. Д. Мясоєдов²¹ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, вул. Юлії Здановської, 33/43, м. Київ, 03200, Україна²Національний університет охорони здоров'я України МОЗ України, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна

РАДІОФАРМПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ ІНГІБІТОРІВ ФІБРОБЛАСТ-АКТИВУЮЧОГО ПРОТЕЇНУ В ОНКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

В огляді розглянуті питання застосування нового перспективного класу радіонуклідних трейсорів, заснованого на інгібіторах фібробласт-активуючого протеїну (ФАП), що є маркером канцер-асоційованих фібробластів мікрооточення більшості злоякісних пухлин. ФАП-інгібітори (ФАПІ) можуть мітитися широким спектром радіонуклідів, що забезпечує проведення як радіонуклідної діагностики, так і терапії. Показано, що при більшості пухлин позитронна емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ) з міченими ФАПІ забезпечує рівень діагностики, який може бути порівняний з ПЕТ/КТ з ¹⁸F-фтордезоксиглюкозою (ФДГ) або перевищує його. Радіофармпрепарати (РФП) на основі ФАПІ мають певні переваги перед ФДГ: нема необхідності призначення дієти та спеціальної підготовки, можливість швидкого отримання зображень з високою контрастністю, підвищена чутливість в областях з високим глюкозним метаболізмом. Необхідні подальші широкі проспективні дослідження для оцінки діагностичної ефективності ФАПІ-РФП і визначення кола показань для їх застосування.

Ключеві слова: фібробласт-активуючий протеїн, інгібітори фібробласт-активуючого протеїну, ФАПІ-ПЕТ/КТ, радіонуклідна діагностика, радіонуклідна терапія.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2023. Вип. 28. С. 49–64. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-49-64

D. O. Dzhuzha¹✉, S. D. Myasoyedov²¹Nonprofit Organization National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, 33/43 Julia Zdanovska Str., Kyiv, 03022, Ukraine²Shupyk National Healthcare University of Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorogozhytska Str., Kyiv, 04112, Ukraine

RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON FIBROBLAST ACTIVATION PROTEIN INHIBITORS IN ONCOLOGICAL PRACTICE

The review is devoted to the application of the new perspective class of radionuclide tracers, based on inhibitors of the fibroblast activation protein (FAP), which is a marker of cancer-associated fibroblasts of microenvironment of most malignant tumors. FAP inhibitors (FAPI) can be labeled by a wide spectrum of radionuclides, which can provide both radionuclide diagnostics and radionuclide therapy. It was showed, that the diagnostic efficacy of FAPI positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in various cancers is similar to ¹⁸F-fluorodesoxyglucose-PET/CT or superior. The FAPI radiopharmaceuticals (RP) have some advantage compared to ¹⁸F-fluorodesoxyglucose (FDG): no need for special preparation and diet, fast imaging with high contrast, and increased sensitivity in region with high glucose metabolism. FAPI-PET/CT may be an important addition to conventional methods in all stages of diagnostic process in oncology, especially when ¹⁸F-FDG cannot be used. It is need to further wide prospective investigations for assessing of diagnostic efficacy of FAPI-RP and determination of indications for its using.

Key words: fibroblast activation protein; radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors; FAPI-PET/CT; radionuclide diagnostics; radionuclide therapy.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2023;28:49-64. doi: 10.33145/2304-8336-2023-28-49-64

✉ Джу́жа Дмитро Олександрович, e-mail: dadzhukrn@ukr.net

✉ Dmytro Dzhuzha, e-mail: dadzhukrn@ukr.net

ВСТУП

Злоякісні новоутворення складаються з неопластичних клітин і різних незлоякісних тканинних елементів, що формують пухлинне мікрооточення (ПМО) – строму пухлини, яка складає більшу її частину (до 90 %) і має загальні компоненти у різних типах новоутворень. ПМО включає клітини базальної мембрани і капіляри, мезенхімальні стовбурові, імунні, епітеліальні, жирові клітини та гетерогенну популяцію фібробластоподібних клітин, що позначаються як канцер-асоційовані фібробласти (КАФ). Клітини ПМО взаємодіють між собою через складну динамічну мережу біологічно активних речовин [1]. Пухлинні клітини індукують активацію фібробластів та інших клітин ПМО, обумовлюючи, таким чином, виникнення нової специфічної пухлинно-асоційованої стромы, як інтегральної частини пухлинної інвазії, найбільш вигідної для їхнього виживання [2].

Продукція різних факторів росту, хемокінів і цитокінів нераковими стромальними елементами сприяє ремоделюванню позаклітинного матриксу, індукції ангиогенезу, клітинній міграції, медикаментозній резистентності та евазії імунного нагляду, полегшуючи розвиток метастазів. Клітини ПМО можуть суттєво модулювати відповідь на терапію мутантних злоякісних клітин, що сприяє їх постійній проліферації та інвазивній поведінці [3, 4].

КАФ походять з локальних та циркулюючих фібробластів, ендотеліальних клітин судин, стовбурових клітин кісткового мозку, жирових клітин і навіть з ракових клітин шляхом епітеліально-мезенхімального переходу [5]. Спектр джерел походження, принаймні частково, пояснює існування фенотипово різних підгруп КАФ, які сприяють гетерогенності властивостей пухлин в окремих їх ділянках [6]. Активація КАФ незворотна, вони мають достатньо високу проліферативну здатність і не можуть бути видалені шляхом апоптозу [7, 8]. КАФ генетично стабільніші, ніж ракові клітини, і тому менш схильні до розвитку резистентності до терапії.

КАФ можуть продукувати як раково-специфічний позаклітинний матрикс, так і різні розчинні біологічно активні сполуки, такі як фактори росту, цитокіни та ензими, і виявляються надзвичайно потужними модифікаторами пухлинного прогресування та метастазування [1]. Розвиток КАФ у пухлинній стромі супроводжується їх морфологічними і молекулярними змінами, що ведуть до експресії особливих поверхневих маркерів, таких як α -актин гладенької мускулатури (α -SMA), віментин, десмін, рецептор тромбоцитарного фактору росту бета (РТФР-бета) і фібробласт-активуєчий протеїн (ФАП) [2, 6].

INTRODUCTION

Malignant tumors are consisted of neoplastic cells and various noncancerous tissue elements, which form the tumor microenvironment (TME) – tumoral stroma, constituting its main part (up to 90 %) and owing general components in different types of tumors. TME includes the basal membrane cells and capillars, the mesenchymal stem, immune, epithelial, adipose cells and heterogenic population of fibroblast-like cells, named as cancer-associated fibroblasts (CAFs). The TME cells interact within themselves through the complex dynamic net of biologically active substances [1]. Tumoral cells induce activation of fibroblasts and other TME cells, thus causing occurrence of a new specific tumor-associated stroma, as an integrated part of tumoral invasion, mostly beneficial for their survival [2].

Production of various growth factors, chemokines and cytokines by non-cancer stromal elements stimulates the extracellular matrix remodeling, induction of angiogenesis, cellular migration, medicinal resistance, the immune supervision evasion, stimulating the spread of metastases. The TME cells are capable to modulate therapeutic answer of mutated malignant cells essentially, promoting their persistent proliferation and invasive behavior [3, 4].

CAFs originate from local and circulating fibroblasts, endothelial cells, vascular cells, the bone marrow derived stem cells, adipose cells and even from the cancer cells through epithelial-mesenchymal transition [5]. The naturally wide spectrum of origin explains, merely partly, the existence of phenotypically different subgroups of CAFs, promoting tumoral feature of heterogeneity in some of their parts [6]. The CAFs activation is irreversible; they owe high proliferative capacity and can not be removed in apoptotic way [7, 8]. CAFs are genetically more stable, than cancer cells, and thus are less prone to development of resistance to therapy.

CAFs may produce together with cancer-specific extracellular matrix various soluble biologically active compounds, such as cytokines, enzymes, and growth factors and manifest themselves as most potent modifiers of tumoral progress and metastatic spread [1]. The CAFs development inside tumoral stroma is accompanied by their morphological and molecular changes, leading to expression of special surface markers, such as smooth muscle actin (α -SMA), vimentin, desmin, platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFRB) and fibroblast activation protein (FAP) [2, 6].

Фібробласт-активуєчий протеїн

На відміну від інших маркерів ФАП присутній в КАФ більш ніж 90 % епітеліальних пухлин [9]. ФАП є мембранним глікопротеїном II типу, що належить до родини дипептидилпептидаз-4 (DPP4) з подвійною дипептидилпептидазною і ендопептидазною активністю, яка розщеплює субстрати у постпроліновому зв'язку. Протеїн ще отримав назву сепраза, він складається з 760 амінокислот, що створюють короткий цитоплазматичний домен (6 амінокислот), трансмембранний домен (20 амінокислот) і великий позаклітинний домен (734 амінокислоти) [10].

Як наслідок ензимних і неензимних ефектів, ФАП безпосередньо посилює проліферацію, міграцію та інвазію стромальних фібробластів та інших клітин, включно з пухлинними, епітеліальними та імунними клітинами, що призводить до інвазивності, деградації позаклітинного матриксу, васкуляризації пухлини та уникнення нею імунного нагляду [11, 12]. Відповідно до цього, при багатьох злоякісних пухлинах, особливо при колоректальному раку, раку підшлункової залози, раку яєчників, гепатоцелюлярному раку та недрібноклітинному раку легень, експресія ФАП корелює з високою пухлинною інвазією, збільшеним ризиком метастазування у лімфатичні вузли і зниженою виживаністю хворих [4].

Окрім гіперекспресії в КАФ, ФАП визначається у пухлинних клітинах сарком кісток і м'яких тканин, меланом. Він також може бути селективно експресований у клітинах при доброякісних захворюваннях і в нормальних тканинах під час ремоделювання. До них відносяться стромальні клітини, мезенхімальні стовбурові клітини в період ембріогенезу, активовані фібробласти під час заживання ран, формуванні фіброзу легень, печінки, при атеросклерозі, запальних реакціях, таких як артрити, а також в ішемічній тканині серця після інфаркту міокарду [13–15]. У тканинах здорової дорослої людини його практично нема, в незначній кількості він може визначатися у матці, шийці матки, плаценті, грудній залозі та шкірі [3].

Радіофармпрепарати (РФП) на основі ФАП

Маркування КАФ радіонуклідами відкриває широкі перспективи для функціональної візуалізації, а пригнічення їхньої функції може бути дієвим напрямком лікування пухлин, при цьому використання ФАП, як ідентифікатора КАФ, уявляється найбільш ефективним.

Хоча ФАП задіяний у численних фізіологічних і патофізіологічних процесах, його субстратний

Fibroblast activation protein

Unlike other markers, FAP is present in CAFs of more than 90 % of epithelial tumors [9]. FAP represents the membrane glycoprotein type II, belonging to the dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) family with the double dipeptidyl peptidase and endopeptidase activity, which splits substrates in a postproline bond. Another name of the protein is seprase, it consists of 760 amino acids, which create a short cytoplasmic domain (6 amino acids), the transmembrane domain (20 amino acids), and large extracellular domain (734 amino acids) [10].

As a consequence of enzymatic and nonenzymatic effects FAP directly strengthens the processes of proliferation, migration and invasion of stromal fibroblasts and other cells, including tumoral, epithelial and immune cells, leading to invasive transformation, the extracellular matrix degradation, tumoral vascularization, and escape from the immune supervision [11, 12]. In accordance to the abovementioned processes, in most malignant tumors, especially in colorectal cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, hepatocellular cancer and non-small cell pulmonary cancer, the FAP expression correlates with high tumoral invasion, enhanced risk of metastatic spread to lymphatic nodes in patients with lower survival [4].

Apart from hyperexpression in CAFs, FAP is determined in tumoral cells of the bone and soft tissue sarcomas, and melanomas. It also may be selectively expressed in cells in benign diseases, as well as in normal tissues while remodeling take place. They include stromal cells, mesenchymal stem cells in the period of embryogenesis, activated fibroblasts during healing of the wounds, while formation of pulmonary and hepatic fibrosis, in the atherosclerosis, inflammatory reactions, such as arthritis, and in the heart ischemic tissue after myocardial infarction [13–15]. In tissues of healthy adult person it is practically absent; it may be determined in a small amount in uterus, cervix, placenta, mammary gland and skin [3].

Radiopharmaceuticals (RP) based on fibroblast activation protein inhibitors (FAPi)

The CAFs marking with radionuclides open wide perspectives for functional visualization, while their function inhibition may be as efficient trend in treatment of tumors. In this sense the FAP application, as the CAFs identifier, appears to be mostly effective.

Although FAP is involved in a lot of physiological and pathophysiological processes, its substrate

діапазон залишається здебільшого невідомим, а патерни експресії не до кінця вивчені. Головні труднощі у вивченні ФАП були пов'язані з відсутністю достатньо ефективних методів маркування цієї протеази, серед яких найбільш перспективним виявилось застосування інгібіторів [10]. Знання дипептидного субстрату, необхідного для ФАП, робить можливим синтез великої кількості різних низькомолекулярних сполук, що пригнічують специфічну пролілпептидазну активність ензиму. Розробка в останнє десятиріччя сильних і високо-селективних інгібіторів на основі сполук боронової кислоти та хіноліну дозволила значно просунути в дослідженні ФАП і клітин, що експресують ФАП [16, 17].

Ранні роботи, присвячені ФАП-інгібіторам (FAPI), стосувалися похідних піролідин-2-боронової кислоти, з котрих першим клінічно випробуваним був ValboroPro (Talabostat, PT-100). Препарат показав значну афінність до декількох членів родини DPP4, але не був достатньо селективним для ФАП [18].

Низькомолекулярні FAPI (UAMC-1110) на основі 4-хінолінил-гліцил-2-ціанопіролідину позбавлені недоліків похідних піролідин-2-боронової кислоти завдяки їх високій афінності та селективності до ФАП [16].

Більшість останніх робіт, що стосуються FAPI, направлені на хімічну модифікацію низькомолекулярних інгібіторів на основі хіноліну для отримання препаратів з більш високою афінністю та поліпшеною фармакокінетикою. Хороші клінічні результати показали декілька сполук: FAPI-02, FAPI-04, FAPI-46, FAPI-34, FAPI-74, DOTA.SA. FAPI, DOTA.5m.SA.FAPI, DOTA-2P(FAPI)2, FAPI-42. Багато препаратів знаходиться у розробці і деякі демонстрували перспективні доклінічні результати – FGlc-FAPI, QCP01, QCP02, AAZTA5.SA.FAPI [19]. Для деяких FAPI створені технології і модулі автоматичного синтезу [20].

На основі хелатних сполук розроблені методи маркування FAPI достатньо широким спектром радіонуклідів, і таким чином був створений новий клас РФП, як для діагностики, так і для лікування [21].

FAPI-РФП, мічені ^{68}Ga за допомогою хелатора DOTA, в основному представлені FAPI-04, FAPI-46, FAPI-74, DOTA.SA. FAPI, DOTA.5m.SA.FAPI, DOTA-2P(FAPI)2. Завдяки високому накопиченню в пухлині, дуже низькій фіксації в нормальних тканинах і швидкому кліренсу ^{68}Ga -FAPI-РФП забезпечують чітку контрастність зображень при позитронній емісійній томографії/комп'ютерній то-

мографії. діапазон залишається здебільшого невідомим, а експресійні патерни не до кінця вивчені. Головні труднощі у вивченні ФАП були пов'язані з відсутністю достатньо ефективних методів маркування цієї протеази, серед яких найбільш перспективним виявилось застосування інгібіторів [10]. Знання дипептидного субстрату, необхідного для ФАП, робить можливим синтез великої кількості різних низькомолекулярних сполук, що пригнічують специфічну пролілпептидазну активність ензиму. Розробка в останнє десятиріччя сильних і високо-селективних інгібіторів, базованих на бороновій кислоті та хіноліні, дозволила значно просунути в дослідженні ФАП і клітин, що експресують ФАП [16, 17].

Ранні дослідження на FAPI були присвячені піролідин-2-бороновим кислотам, з яких першим клінічно випробуваним був ValboroPro (Talabostat, PT-100). Препарат показав значну афінність до декількох членів родини DPP4, але не був достатньо селективним до ФАП [18].

Низькомолекулярні FAPI на основі 4-хінолінил-гліцил-2-ціанопіролідину не демонструють недоліків піролідин-2-боронових кислот завдяки їх високій афінності та селективності до ФАП [16].

Більшість останніх досліджень на FAPI спрямовані на хімічну модифікацію низькомолекулярних інгібіторів на основі хіноліну для отримання препаратів з більш високою афінністю та поліпшеною фармакокінетикою. Корисні клінічні результати показали декілька сполук, таких як FAPI-02, FAPI-04, FAPI-46, FAPI-34, FAPI-74, DOTA.SA. FAPI, DOTA.5m.SA.FAPI, DOTA-2P(FAPI)2, FAPI-42. Багато препаратів знаходиться у розробці і деякі продемонстрували перспективні доклінічні результати – FGlc-FAPI, QCP01, QCP02, AAZTA5.SA.FAPI [19]. Для деяких FAPI розроблені технології і модулі автоматичного синтезу [20].

На основі хелатних сполук розроблені методи маркування FAPI широким спектром радіонуклідів, і таким чином був створений новий клас РФП для діагностики та лікування [21].

FAPI-РФП, мічені ^{68}Ga за допомогою хелатора DOTA, в основному представлені FAPI-04, FAPI-46, FAPI-74, DOTA.SA. FAPI, DOTA.5m.SA.FAPI, DOTA-2P(FAPI)2. Завдяки високому накопиченню в пухлині, дуже низькій фіксації в нормальних тканинах і швидкому кліренсу ^{68}Ga -FAPI-РФП забезпечують чітку контрастність зображень при позитронній емісійній томографії/комп'ютерній то-

мографії (ПЕТ/КТ) вже за декілька хвилин після введення. Зазвичай підвищена радіоактивність виявляється тільки в ділянці ниркових мисок і сечового міхура, без накопичення в нирковій паренхімі, що суттєво для можливого терапевтичного застосування [21, 22].

Для проведення FAPI-ПЕТ пацієнтам не потрібна спеціальна підготовка і дієта, дослідження з отриманням зображень високої якості можуть виконуватися протягом від 10 хвилин до 1 години після введення [23]. Дози, що визначались для ^{68}Ga -FAPI-02, ^{68}Ga -FAPI-04, ^{68}Ga -FAPI-46, були в межах 1,4–1,8 мЗв/100 МБк, і порівнянні з дозами при використанні інших РФП – ^{68}Ga -DOTATOC/DOTATATE, ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -фтордезоксиглюкозою (ФДГ) [21, 24].

При порівнянні ^{68}Ga -FAPI з ^{18}F -ФДГ визначалось суттєво менше його накопичення в головному мозку, печінці та слизовій ротоглотки, при цьому не відмічалось особливої різниці в накопиченні в інших нормальних тканинах і пухлинах, хоча спостерігалось покращене співвідношення пухлина/фон (СПФ) [21].

При оцінці фармакокінетики FAPI-02, FAPI-04 в 28 типах пухлин було виділено три групи новоутворень залежно від інтенсивності накопичення: з найбільш високою (> 12) середньою максимальною величиною стандартизованого накопичення (SUV_{max}) – саркоми, рак стравоходу, рак грудної залози, рак легень, холангіосаркома; з проміжною SUV_{max} (6–12) – рак голови та шиї, рак передміхурової залози, рак яєчників, рак підшлункової залози, гепатоцелюлярний рак, колоректальний рак; найбільш низьке накопичення ($\text{SUV}_{\text{max}} < 6$) відмічалось при феохромоцитомі, нирковоклітинному раку, диференційованому раку щитоподібної залози, раку шлунка (РШ), аденоїдкістозному раку. Однак, значні розбіжності величин накопичення спостерігалися в межах усіх типів пухлин [22].

У зв'язку з достатньо широким розповсюдженням обладнання і технологій для виробництва фтор-18 та апаратури для ПЕТ, а також з урахуванням обмежених можливостей генераторів $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, були проведені розробки FAPI, мічених ^{18}F . Чутливість і просторове розрізнення ПЕТ з РФП, міченими ^{18}F , вищі, ніж при ^{68}Ga -ПЕТ, що покращує контрастність зображення. Удосконалення технологій внесення радіоактивних міток і синтез нових хелатних сполук дозволили забезпечити створення ефективних ^{18}F -FAPI-РФП. Випробування ^{18}F -FAPI-74 і ^{18}F -NOTA-FAPI-04 в клінічних умовах показало високу якість зобра-

(PET)/computed tomography (CT) already in several minutes after injection. Conventionally enhanced radioactivity is observed in the region of renal bowls and bladder only, without accumulation in renal parenchyma, what is beneficial for the possible therapeutic application [21, 22].

For the FAPI-PET conduction the patients do not need a special preparation and diet, and the investigations with obtaining of high quality images may be accomplished in 10 min to 1 h after the injection [23]. The effective doses, determined for ^{68}Ga -FAPI-02, ^{68}Ga -FAPI-04, ^{68}Ga -FAPI-46, were in the range 1.4–2.0 mSv/100 MBq, and are comparable to the doses when using such RP as ^{68}Ga -DOTATOC/DOTATATE, ^{68}Ga -PSMA-11, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) [21, 24].

As a result of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG comparing, the substantially lower accumulations in the brain, liver and oropharyngeal mucosa were revealed, and no essential difference was observed in accumulation in other normal tissues and tumors, although the better tumor-to-background ratio (TBR) was observed [21].

While estimating pharmacokinetics of FAPI-02, FAPI-04 in 28 tumoral types three groups of tumors were delineated, depending on the accumulation intensity: with the highest (>12) average index of maximal standardized uptake value (SUV_{max}) in sarcomas, esophageal cancer, breast cancer, pulmonary cancer, cholangiocarcinoma; with the intermediate SUV_{max} (6–12) in the head and neck cancer, prostate cancer, ovarian cancer, pancreatic cancer, hepatocellular cancer, colorectal cancer; the lowest uptake ($\text{SUV}_{\text{max}} < 6$) was noted in pheochromocytoma, renal cell cancer, differentiated thyroid cancer, gastric cancer (GC), adenoidcystic cancer. However, large range of the uptake values was observed in all types of tumors [22].

Because of sufficiently wide spreading of equipment and technologies for manufacturing of fluorine-18 and apparatuses for PET, as well as taking into account the restricted capacities of the $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generators, there were conducted elaborations of new FAPI traced by ^{18}F . Sensitivity and spatial resolution of PET with RP, traced by ^{18}F , is higher, than in ^{68}Ga -PET, what enhances the image contrasting capacity. Technological improvements concerning introduction of radioactive label and synthesis of new chelate compounds have permitted to provide the creation of effective ^{18}F -FAPI-RP. Clinical testing of ^{18}F -FAPI-74 and ^{18}F -NOTA-

жень та ефективність діагностики. Застосування ^{18}F -FAPI-74 при пухлинах легень показало краще СПФ через 1 годину після введення і менші поглинуті дози, ніж при використанні інших РФП, мічених ^{18}F [25, 26].

Оскільки однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (ОФЕКТ) є більш економічною і розповсюдженою альтернативою ПЕТ, створені РФП, які можуть міститися генераторними радіонуклідами $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{188}Re – FAPI-34, QCP01, QCP02. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-34 забезпечує високу контрастність зображень і показав хороші результати в діагностиці пухлинного процесу, РФП може міститися ^{188}Re , що робить можливим його використання в радіонуклідній терапії. Препарат застосовувався для сцинтиграфії та ОФЕКТ при метастатичному раку яєчників і раку підшлункової залози з послідуною терапією ^{90}Y -FAPI-34. Зіставлення з результатами ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -FAPI-46 показало, що $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-34 накопичується в тих же пухлинних вогнищах з відмінною якістю зображення [27]. У доклінічних дослідженнях показана можливість отримання якісних сцинтиграфічних зображень з ^{111}In -QCP02 [28].

Застосування FAPI-46, міченого ^{153}Sm і ^{90}Y , для лікування метастазів саркоми м'яких тканин дозволило досягти певного позитивного результату, що може зумовлюватись експресією ФАП як в КАФ, так і в клітинах саркоми [29].

Розроблено методику мічення йодом-131 FAPI-2 і FAPI-4 та проведено апробацію РФП, що показала ефективність їх використання для онкологічної терапії. Методика дозволяє мітити FAPI-РФП астатом-211, який є оптимальним радіонуклідом для радіонуклідної терапії цими носіями [30].

Діагностична ефективність застосування FAPI-РФП

З часу першого клінічного застосування у 2018 році діагностичні можливості FAPI-РФП досліджувались на широкому колі онкологічних і неонкологічних захворювань [31]. Метааналіз даних літератури (23 дослідження) щодо стадіювання та рестадіювання різних злоякісних пухлин показав чутливість ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ/КТ в пулі при розрахунках за числом пацієнтів 99 %, специфічність – 87 %. При аналізі за кількістю вогнищ чутливість складала для первинних пухлин 100 %, для віддалених метастазів – 93 % [32]. Зіставлення результатів ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 і ^{18}F -ФДГ показало більш високі рівні накопичення FAPI-РФП в пух-

FAPI-04 showed a high quality of images and diagnostic efficacy. Application of ^{18}F -FAPI-74 in pulmonary tumors demonstrated better TBR in 1 h after injection and lesser adsorbed doses, than while application of other RP, traced by ^{18}F [25, 26].

Taking into account, that single-photon emission computed tomography (SPECT) constitutes a more economical and a widely-applied alternative versus PET, there were created new RP, which may be traced by the generator radionuclides, such as $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{111}In , ^{188}Re – FAPI-34, QCP01, QCP02. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-34 provides high contrasting ability of obtained images and has shown good results in diagnosis of a tumoral process. RP may be traced by ^{188}Re , what enables its application in radionuclide therapy. RP was applied for scintigraphy and SPECT in metastatic ovarian cancer and pancreatic cancer with consequent therapy, using ^{90}Y -FAPI-34. Comparison with results of PET/CT with ^{68}Ga -FAPI-46 has shown that $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -FAPI-34 accumulates in the same tumoral lesions with high quality of the images [27]. The possibility of obtaining of qualitative scintigraphic images with ^{111}In -QCP02 was demonstrated in the preclinical investigation [28].

Application of FAPI-46, traced by ^{153}Sm and ^{90}Y , for treatment of the soft tissue sarcoma metastases permitted to achieve a certain positive result, what may be explained by FAP expression in CAFs as well as in the sarcoma cells [29].

The procedure of labeling of FAPI-2 and FAPI-4 by iodine-131 was elaborated and the RP testing accomplished, showing efficacy of its application for oncological theranostics. The procedure allows labeling FAPI-RP by astatine-211, which constitutes an optimal radionuclide for therapy, using these carriers [30].

Diagnostic efficacy of the FAPI RP in clinical application

From the time of first clinical application in 2018 yr diagnostic possibilities of FAPI-RP were investigated in wide spectrum of oncological and benign diseases [31]. Meta-analysis of the literature data (23 articles) on staging and restaging of various malignant tumors showed on patient-based analysis the ^{68}Ga -FAPI-PET/CT pooled sensitivity 99 %, pooled specificity – 87 %. While on lesion-based analysis pooled sensitivity for the primary tumors was 100 %, for the distant metastases – 93 % [32]. Comparison of the results of PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 and ^{18}F -FDG showed higher levels of accumulation of FAPI-RP in tumoral lesions and the enhanced

линних вогнищах і вищі чутливість та точність, як при діагностиці первинних пухлин, так і регіонарних та віддалених метастазів, за винятком множинної мієломи і лімфом, при яких ці показники були нижче [33].

У хворих з пухлинами голови та шиї ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ порівняно з ^{18}F -ФДГ дозволяла покращити стадіювання, контурування мішеней для променевої терапії та прогностичні оцінки для плоскоклітинного раку ротової порожнини, назофарингеальної карциноми та аденоїдної кістозної карциноми [34, 35].

FAPI-ПЕТ/КТ дозволила діагностувати первинний осередок у 5 (27,2 %) з 18 хворих з пухлинами голови та шиї, у яких ФДГ-ПЕТ/КТ не виявила пухлинних вогнищ, в той же час метод не показав переваг у діагностиці регіонарних і віддалених метастазів [36]. При зіставленні результатів ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -FAPI-46 і ^{18}F -ФДГ $\text{VSN}_{\text{макс}}$ та СПФ були достовірно вище ($p < 0,001$) з ^{68}Ga -FAPI. Додаткова інформація була отримана з ^{68}Ga -FAPI в 10 % випадків при негативних результатах ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ, тоді як ^{18}F -ФДГ забезпечила новими даними в 8 %. Великий об'єм пухлини, визначений на ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -FAPI, був суттєво вище, ніж при ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ та рутинних методах. Визначення стадії процесу з ^{68}Ga -FAPI і ^{18}F -ФДГ в основному збігалось, проте порівняно з рутинними методами відмічалось підвищення стадії у 33 % хворих [37]. У хворих з плоскоклітинним раком голови та шиї діагностичні показники ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -FAPI-46 і ^{18}F -ФДГ при аналізі за кількістю осередків ураження були однаковими: чутливість – 100 %, специфічність – 50 %, точність – 94,4 % [38].

Зіставлення результатів ^{68}Ga -FAPI і ^{18}F -ФДГ ПЕТ/КТ у хворих з метастатичним диференційованим раком щитоподібної залози показало, що $\text{VSN}_{\text{макс}}$ у шийних, медіастинальних та легеневих метастазах значно вище при застосуванні ^{68}Ga -FAPI. Чутливість ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ/КТ була вища, як при діагностиці шийних метастазів (83% проти 65 %, $p = 0,01$), так і віддалених (79 % проти 59 %, $p = 0,001$) [39].

^{68}Ga -FAPI-ПЕТ показала високі рівні СПФ у первинних пухлинах і метастазах недрібноклітинного раку легень. Точність методу в N-стадіюванні складала 80 %, M-стадіюванні – 92,9 % [40]. ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ/КТ покращує діагностику метастазів і забезпечує більш точне стадіювання у хворих з первинно діагностованим недрібноклітинним раком легень порівняно з ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ [41]. У

sensitivity and accuracy in diagnosis of various solid primary tumors, regional and distant metastases, but excluding multiple myeloma and lymphoma, in which these indices were lower [33].

In the head and neck tumors patients ^{68}Ga -FAPI-PET in comparison with ^{18}F -FDG have permitted to improve the staging, the target contouring for radiation therapy and prognostic estimates for the squamous cell cancer of oral cavity, nasopharyngeal carcinoma and adenoid cystic carcinoma [34, 35].

FAPI-PET/CT have permitted to diagnose a primary focus in 5 (27.2 %) of 18 patients with the head and neck tumors, in whom FDG-PET/CT did not reveal the foci, and at the same time the method did not show advantages in diagnosis of regional and distant metastases [36]. While comparing PET/CT with ^{68}Ga -FAPI-46 and ^{18}F -FDG, the SUV_{max} and TBR were significantly higher ($p < 0.001$) in ^{68}Ga -FAPI. Additional information was obtained with ^{68}Ga -FAPI in 10 % of cases in negative results of ^{18}F -FDG-PET/CT, while ^{18}F -FDG presented new data in 8 %. Large tumoral volumes, determined using ^{68}Ga -FAPI-PET/CT, were essentially higher, than in ^{18}F -FDG-PET/CT and conventional methods. The staging using ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG gave mainly similar results, but in comparison with conventional methods the stage raise in 33 % of the patients was noted [37]. In patients with the head and neck cancer the diagnostic indices of PET/CT using ^{68}Ga -FAPI-46 and ^{18}F -FDG on lesion-based analysis were similar: sensitivity was 100 %, specificity – 50 %, and accuracy – 94.4 % [38].

The results of comparison between ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG-PET/CT in patients with metastatic differentiated thyroid cancer have shown that SUV_{max} in cervical, mediastinal and pulmonary metastases is significantly higher in the ^{68}Ga -FAPI application. Sensitivity of ^{68}Ga -FAPI-PET/CT was higher in the diagnosis of regional (83 % versus 65 %, $p = 0.01$) and distant metastases (79 % versus 59 %, $p = 0.001$) [39].

^{68}Ga -FAPI-PET showed high levels of TBR in the primary tumors and metastases of non-small cell pulmonary cancer. The accuracy of the N-staging constituted 80 %, and the M-staging – 92.9 % [40]. ^{68}Ga -FAPI-PET/CT improves the metastases diagnostics and provides more accurate staging in patients with primarily diagnosed non-small cell pulmonary cancer, comparing with ^{18}F -FDG-PET/CT [41]. In patients with a pulmonary adenocarcinoma ^{18}F -FAPI-PET/CT diagnosed more quantity of

хворих з аденокарциномами легень ^{18}F -FAPI-ПЕТ/КТ діагностувала більшу кількість пухлинних вогнищ і продемонструвала точніше, ніж ^{18}F -ФДГ, визначення меж пухлинного процесу, особливо у лімфатичних вузлах, головному мозку, плеврі. За даними методу стадія TNM була уточнена у 17,6 % хворих. Однак МРТ головного мозку дозволяє ідентифікувати вогнища менших розмірів і в більшій кількості, ніж ^{18}F -FAPI-ПЕТ/КТ [42].

Метааналіз (18 робіт, 524 пацієнтів), присвячений оцінці ефективності ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ/КТ в діагностиці первинних пухлин та метастазів шлунково-кишкового тракту, показав високу діагностичну цінність методу. Чутливість FAPI-РФП, що визначалась за кількістю хворих, складала 98 %, чутливість, визначена за кількістю вогнищ, в діагностиці первинних пухлин дорівнювала 97 %, метастазів – 94 % [43].

У зв'язку з високою експресією ФАП при раку стравоходу FAPI-ПЕТ показує високі рівні накопичення РФП і СПФ при первинних і метастатичних ураженнях. ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04-ПЕТ/КТ має більшу чутливість, ніж ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ при діагностиці первинних вогнищ раку стравоходу (100 % проти 96 %), регіонарних (95 % проти 75 %, $p < 0,001$) і віддалених (100 % проти 72 %, $p = 0,008$) метастазів, що дозволяє покращити стадіювання, яке є визначальним при лікуванні цієї пухлини [22, 44].

^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 ПЕТ показує вищі $\text{VSN}_{\text{макс}}$ і СПФ при первинному РШ, а також більш високі СПФ в метастазах в лімфатичні вузли та очеревину порівняно з ^{18}F -ФДГ-ПЕТ. Результати застосування ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 були порівнянними з даними ^{18}F -ФДГ при діагностиці первинних пухлин і регіонарних метастазів та перевершували їх у випадках перитонеальних і кісткових метастазів. У всіх хворих в разі рестадіювання метод показував більше ділянок ураження та забезпечував більш чітке контурування пухлинного об'єму [45]. За даними J. Kuten зі співавт. [46], рівень діагностики первинного РШ при ^{18}F -ФДГ-ПЕТ складав 50 %, тоді як при FAPI-ПЕТ – 100 %. Оскільки ^{18}F -ФДГ-ПЕТ має обмеження у діагностиці деяких злоякісних пухлин шлунку, таких як немезенхімальна дифузна карцинома, муцинозна карцинома, індолентна клітинна карцинома, застосування FAPI-ПЕТ може змінити ставлення до ПЕТ/КТ при цих типах пухлин [19, 47]. У метааналізі, присвяченому зіставленню ефективності ПЕТ/КТ/МРТ з ^{68}Ga -FAPI-04 і ^{18}F -ФДГ у хворих на РШ (5 досліджень, 148 пацієнтів), підтверджені переваги застосування

tumoral foci and demonstrated more precise, than in ^{18}F -FDG determination of the tumoral process borders, especially in the lymphatic nodes, brain and pleura. In accordance to the method data, the TNM stage was specified in 17.6 % of patients. However, magnetic resonance imaging (MRI) of the brain permits to identify the lesions of lesser dimensions and in more quantity, than ^{18}F -FAPI-PET/CT [42].

Meta-analysis (18 articles, 524 patients), devoted to estimation of the ^{68}Ga -FAPI-PET/CT efficacy in diagnostics of the primary tumors and metastases of the digestive system tumors, has shown high diagnostic value of the method. Sensitivity of FAPI-RP, determined on patient-based analysis was 98 %, while on lesion-based evaluations sensitivity for the primary tumors was 97 %, for the metastases – 94 % [43].

Due to high expression of FAP in esophageal cancer, FAPI-PET shows high levels of RP uptake and TBR in primary and metastatic lesions. ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04-PET/CT has a higher sensitivity than ^{18}F -FDG-PET/CT for primary foci (100 % versus 96 %), lymph nodes (95 % versus 75 %, $p < 0.001$), and distant (100 % versus 72 %, $p = 0.008$) metastases, allowing to improve staging of esophageal cancer, which is crucial to managing this tumor [22, 44].

^{68}Ga -DOTA-FAPI-04-PET demonstrates higher SUV_{max} and TBR in primary GC, as well as higher TBR in the lymph nodes and peritoneum metastases in comparison with ^{18}F -FDG-PET. Results of the ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 application were comparable with ^{18}F -FDG in diagnosis of the primary tumors and regional metastases and prevailed in presence of the peritoneal and bone metastases. In all restaging patients the method detected more lesions and showed clearer tumor delineation [45]. In accordance to data of J. Kuten et al. [46], the level of diagnosis of primary GC in ^{18}F -FDG-PET have constituted 50 %, while in FAPI-PET – 100 %. Taking into account that ^{18}F -FDG-PET has restrictions concerning diagnosis of some malignant gastric cancers (non-mesenchymal diffuse carcinoma, mucinous carcinoma, indolent cell carcinoma), the application of FAPI-PET may change estimated indications for PET/CT in these types of tumors [19, 47]. In meta-analysis (5 articles, 148 patients), devoted to comparison of efficacy of PET/CT/MRI with ^{68}Ga -FAPI-04 and ^{18}F -FDG in the patients with GC, the advantages of ^{68}Ga -FAPI-04 in diagnostics of the primary tumors, lymph nodes and peritoneum metastases were confirmed.

^{68}Ga -FAPi-04 у діагностиці первинних пухлин, метастазів у лімфатичні вузли та очеревину. Необхідні подальші дослідження для оцінки діагностичних показників FAPi-РФП при різних типах РШ [48].

Натепер FAPi є найкращими РФП для ПЕТ при діагностиці злоякісних пухлин печінки, оскільки високе неспецифічне накопичення ^{18}F -ФДГ в нормальній печінковій тканині суттєво впливає на точність дослідження. Чутливість ^{68}Ga -FAPi-04-ПЕТ/КТ при діагностиці гепатоцелюлярного раку складала 85,7 %, (^{18}F -ФДГ – 57,1 %, $p = 0,002$), при діаметрі вогнищ 2 см і менше – 68,8 % (ФДГ – 18,8 %, $p = 0,008$), при помірно і високо диференційованих формах – 83,3 % (ФДГ – 33,3 %, $p = 0,031$) [49]. Чутливість ^{68}Ga -FAPi-04 ПЕТ/КТ в діагностиці первинних гепатоцелюлярного раку і внутрішньопечінкової холангіокарциноми складала 96–100 %, тоді як з ^{18}F -ФДГ – 58–65 % [50, 51]. В іншому дослідженні чутливість FAPi-ПЕТ в діагностиці первинних пухлин печінки була 100 %, ^{18}F -ФДГ-ПЕТ – 58,8 % [52].

Колоректальний рак має високу експресію ФАП, що створює хороші передумови для візуалізації з FAPi-РФП, яка може підвищити ефективність стадіювання та рестадіювання, відігравати важливу роль у моніторингу рецидивів і корекції лікування [53]. Чутливість ^{68}Ga -FAPi-04-ПЕТ/КТ в діагностиці первинних пухлин складала 100 %, метастазів у лімфатичні вузли – 90 %, перитонеальних метастазів – 100 %, тоді як при використанні ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ ці показники були відповідно – 100, 80 і 55 %. ^{68}Ga -FAPi-04 забезпечував в разі метастатичного ураження лімфатичних вузлів значно вищі VSN_{max} і СПФ, ніж ^{18}F -ФДГ [54].

У хворих на рак підшлункової залози ^{68}Ga -FAPi-ПЕТ/КТ показала порівняно з ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ більш високу чутливість в діагностиці первинних пухлин, регіонарних і віддалених метастазів і виявилась точнішою при стадіюванні. Необхідні подальші дослідження для оцінки можливостей методу в модифікації лікування порівняно зі стандартними схемами обстеження [55].

При метааналізі результатів діагностики перитонеальних метастазів за допомогою ^{68}Ga -FAPi-ПЕТ/КТ чутливість, що визначалась за кількістю хворих, складала 98,2 %, визначена за кількістю вогнищ – 99,9 %, тоді як при дослідженні з ^{18}F -ФДГ ці показники були відповідно 55,9 % і 27,3 % [56].

Застосування ^{68}Ga -FAPi-ПЕТ/КТ при різних гінекологічних пухлинах (рак яєчників, рак шийки матки, рак ендометрія, гладком'язова саркома матки, рак маточних труб, рак грудної залози) показало ви-

Further investigations for estimating diagnostic indications of FAPi-RP-PET/CT in different types of GC are necessary [48].

Currently FAPi constitute the best RP for PET in diagnostics of hepatic malignant tumors, because high nonspecific accumulation of ^{18}F -FDG in normal hepatic tissue essentially influences on the diagnostic efficacy. Sensitivity of ^{68}Ga -FAPi-04-PET/CT in the hepatocellular cancer diagnosis constitutes 85.7 % (^{18}F -FDG – 57.1 %, $p = 0.002$), in the foci diameter 2 cm and lesser is 68.8 % (FDG – 18.8 %, $p = 0.008$), while in moderately and highly differentiated forms is 83.3 % (FDG – 33.3 %, $p = 0.031$) [49]. Sensitivity of ^{68}Ga -FAPi-04-PET/CT in diagnosis of primary hepatocellular cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma constitutes 96–100 %, while in ^{18}F -FDG-PET/CT – 58–65 % [50, 51]. In another investigation the FAPi-PET sensitivity in diagnosis of the primary hepatic tumors was 100 %, while ^{18}F -FDG PET was 58.8 % [52].

Colorectal cancer has high expression of FAP, this creates good prerequisites for visualization with FAPi-RP and it may raise the efficacy of staging and restaging processes, playing a significant role during the recurrence monitoring and treatment correction [53]. Sensitivity of ^{68}Ga -FAPi-04-PET/CT in diagnosis of primary tumors was 100 %, of the lymph node metastases – 90 %, peritoneal metastases – 100 %, while using ^{18}F -FDG-PET/CT these indices were 100, 80 and 55 %, respectively. ^{68}Ga -FAPi-04 provided significantly higher SUV_{max} and TBR, than ^{18}F -FDG in cases of the lymph nodes metastatic affection [54].

In patients with pancreatic cancer ^{68}Ga -FAPi-PET/CT, compared with ^{18}F -FDG-PET/CT, showed higher sensitivity in diagnosis of the primary tumors, regional and distant metastases, and more precision in staging. Further investigations estimating possibilities of the method to modify the conventional diagnostic strategy are necessary [55].

According meta-analysis of the efficacy ^{68}Ga -FAPi-PET/CT in detection of the peritoneal metastases, the pooled sensitivity on patient-based analysis was 98.2 %, and on lesion-based analysis was 99.9 %, while in ^{18}F -FDG-PET/CT these indices were 55.9 and 27.3 %, respectively [56].

Application of ^{68}Ga -FAPi-PET/CT in different gynecological tumors (ovarian cancer, cervical cancer, endometrial cancer, leiomyosarcoma of the uterus, tubal cancer, breast cancer) demon-

соке $ВСН_{\max}$ при первинних та метастатичних ураженнях. СПФ було достовірно вище порівняно з ^{18}F -ФДГ при віддалених метастазах (13,0 проти 5,7, $p = 0,047$) і мало тенденцію до збільшення при ураженні лімфатичних вузлів (13,0 проти 5,7, $p = 0,6$). Однак, існує значна різниця в накопиченні FAPI у пременопаузальних і постменопаузальних пацієнтів в ендометрії ($ВСН_{\max}$ 11,7 проти 3,0) та грудній залозі ($ВСН_{\max}$ 1,8 проти 1,0), що може впливати на чутливість діагностики вогнищ цих локалізацій. Завдяки високому накопиченню РФП ^{68}Ga -FAPI-ПЕТ/КТ може бути високоефективним методом стадіювання і моніторингу онкогінекологічних хворих [57].

^{68}Ga -FAPI ПЕТ/КТ виявилась перспективною діагностичною методикою і у хворих на рак сечового міхура. РФП показав значне накопичення з більш високим, ніж у ^{18}F -ФДГ середнім $ВСН_{\max}$ як в первинній інтрамуральній пухлині, так і в метастазах в лімфатичні вузли, кістки, легені. FAPI-РФП дозволили додатково діагностувати 30 % вогнищ, не виявлених за допомогою ФДГ [58].

ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 оцінюється як більш чутливий метод діагностики кісткових метастазів, ніж з ^{18}F -ФДГ: чутливість відповідно 100 і 81,7 %. Накопичення FAPI-РФП було значно вище як при остеобластичних, так і остеолітичних метастазах [59].

У діагностиці сарком м'яких тканин різних типів ПЕТ/КТ з ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 виявила більш високі $ВСН_{\max}$ і СПФ в пухлинних осередках і перевершувала ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ в чутливості, специфічності, точності, предикативних показниках позитивного і негативного результатів при ліпосаркомі, злоякісній солітарній фіброзній пухлині та інтердигітальній дендритоклітинній саркомі. Накопичення ^{18}F -ФДГ було більш високим в разі недиференційованій плеоморфній саркоми та рабдоміосаркоми [60].

ВИСНОВКИ

FAPI-РФП являють собою новий перспективний клас радіофармпрепаратів, що базується на інгібіції ФАП, який є маркером фіброblastів мікрооточення більшості пухлин. FAPI-РФП можуть мітитися широким спектром радіонуклідів, що забезпечує проведення як радіонуклідної діагностики, так і терапії. Застосування FAPI-РФП не потребує спеціальної підготовки пацієнтів, фармакокінетика РФП дозволяє проводити дослідження вже через декілька хвилин після введення і отримувати зображення високої якості. ПЕТ/КТ з FAPI-РФП при більшості пухлин забезпе-

strated a high mean SUV_{\max} in both the primary and metastatic lesions. TBR was significantly higher compared to ^{18}F -FDG for distant metastases (13.0 versus 5; $p = 0.047$) and by trend for regional metastases (31.9 versus 27.4; $p = 0.6$). Nevertheless, there existed significant difference in FAPI accumulation in premenopausal and postmenopausal patients in endometrium (SUV_{\max} 11.7 versus 3.0) and mammary gland (SUV_{\max} 1.8 versus 1.0), what may affect the diagnostic efficacy for lesions of these localizations. Due to high trace uptake ^{68}Ga -FAPI-PET/CT may be a highly promising method for staging and follow-up of gynecological patients [57].

^{68}Ga -FAPI-PET/CT evolved as perspective diagnostic procedure in patients with the bladder carcinoma. RP demonstrated significant accumulation with higher than in ^{18}F -FDG average SUV_{\max} in the primary intramural bladder tumor as well as in the metastases in lymph nodes, bones, and lungs. FAPI-RP permitted to determine additionally 30 % of foci, not revealed with FDG [58].

PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 is evaluated as a more effective method for diagnosis of the bone metastases, than with ^{18}F -FDG: the sensitivity was 100.0 and 81.7 %, respectively. Accumulation of FAPI-RP was significantly higher in osteoblastic, as well as osteolytic metastases [59].

In diagnosis of the soft tissues sarcomas of various types PET/CT with ^{68}Ga -DOTA-FAPI-04 showed higher SUV_{\max} and TBR in tumoral lesions and exceeded ^{18}F -FDG-PET/CT in sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive values in liposarcoma, malignant solitary fibrous tumor, and interdigitating dendritic cell sarcoma. Accumulation of ^{18}F -FDG was higher in undifferentiated pleomorphic sarcoma and rhabdomyosarcoma [60].

CONCLUSION

Radiolabeled FAPI constitute a new perspective class of RP, which are markers of the cancer-associated fibroblasts in most of malignant tumors. FAPI-RP may be traced by wide spectrum of radionuclides, what provides conducting both the radionuclide diagnostics and therapy. Application of FAPI-RP does not demand the special preparation of the patients, the RP pharmacokinetics permits to obtain the high quality images already in several minutes after injection. In majority of tumors FAPI-RP-PET/CT guarantees the diag-

чує рівень діагностики, що може бути порівняним з ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ або перевершує його. Метод може бути важливим доповненням до ^{18}F -ФДГ-ПЕТ/КТ на всіх етапах діагностичного процесу, особливо в тих випадках, коли ^{18}F -ФДГ не застосовується. Необхідні подальші широкі проспективні дослідження для всебічної оцінки діагностичної ефективності FAPI-РФП і визначення кола показань для їх застосування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment / K. M. Bussard, L. Mutkus, K. Stumpf et al. *Breast Cancer Res.* 2016. Vol. 18, no.1. P. 84. doi: 10.1186/s13058-016-0740-2.
2. Осинский С. П. Микроокружение опухолевых клеток и опухолевая прогрессия. Факторы стромального микроокружения. *Здоров'я України.* 2013. № 3. С. 36-39.
3. Altmann A., Haberkor U., Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein. *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, no. 1. P. 160-167. doi: 10.2967/jnumed.120.244806.
4. Could fibroblast activation protein (FAP)-specific radioligands be considered as pan-tumor agents? / H. Roustaei, Z. Kiamanesh, E. Askari et al. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2022. Vol. 2022. P. 3948873. doi: 10.1155/2022/3948873.
5. Gascard P., Tisty T. D. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* 2016. Vol. 30, no. 9. P. 1002-1019. doi: 10.1101/gad.279737.116.
6. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment / L. Bu, H. Baba, N. Yoshida et al. *Biological Oncogene.* 2019. Vol. 38, no. 25. P. 4887-4901. doi: 10.1038/S41388-019-0765-y.
7. Orimo A., Weinberg R. A. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. *Cell Cycle.* 2006. Vol. 5, no. 15. P. 1597-1601. doi: 10.4161/cc.5.15.3112.
8. Cirri P., Chiarugi P. Cancer-associated fibroblasts and tumor cells: a diabolic liaison driving cancer progression. *Cancer Metastas Rev.* 2012. Vol. 31, no. 1-2. P. 195-208. doi: 10.1007/S10555-011-9340-x.
9. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers / M. J. Scania, B. K. Raj, B. Calvo et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. Vol. 91, no.12. P. 5657-5661. doi: 10.1073/pnas.91.12.5657.
10. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy / E. J. Hamson, F. M. Keane, S. Tholen et al. *Proteomics Clin. Appl.* 2014. Vol. 8, no. 5-6. P. 454-463. doi: 10.1002/prca.201300095.

nostic level, comparable with ^{18}F -FDG-PET/CT or overpowers it. The method may be the important addition to ^{18}F -FDG-PET/CT in all stages of diagnostic process, especially in the cases, when ^{18}F -FDG is not used. Conduction of further prospective trials is necessary for estimation of the updated method diagnostic efficacy and determination of the indications for application.

Conflicts of interest statement

No potential conflicts of interest were disclosed.

REFERENCES

1. Bussard KM, Mutkus L, Stumpf K, Gomes-Manzano C, Marini FC. Tumor-associated stromal cells as key contributors to the tumor microenvironment. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):84. doi: 10.1186/s13058-016-0740-2.
2. Osinsky SP. [Microenvironment of tumorous cell and tumor progression. Factors of stromal microenvironment]. *Zdorovia Ukrainy.* 2013;(3):36-39. Russian.
3. Altmann A, Haberkor U, Siveke J. The latest developments in imaging of fibroblast activation protein. *J Nucl Med.* 2021;62(1):160-167. doi:10.2967/jnumed.120.244806.
4. Roustaei H, Kiamanesh Z, Askari E, Sadeghi R, Aryana K, Treglia G. Could fibroblast activation protein (FAP)-specific radioligands be considered as pan-tumor agents? *Contrast Media Mol Imaging.* 2022;2022:3948873. doi: 10.1155/2022/3948873.
5. Gascard P, Tisty TD. Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes Dev.* 2016;30(9):1002-1019. doi: 10.1101/gad.279737.116.
6. Bu L, Baba H, Yoshida N, Miyake K, Yasuda T, Uchihara T, et al. Biological heterogeneity and versatility of cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment. *Oncogene.* 2019; 38(25):4887-4901. doi: 10.1038/S41388-019-0765-y.
7. Orimo A, Weinberg RA. Stromal fibroblasts in cancer: a novel tumor-promoting cell type. *Cell Cycle.* 2006;5(15):1597-1601. doi: 10.4161/cc.5.15.3112.
8. Cirri P, Chiarugi P. Cancer-associated fibroblasts and tumor cells: a diabolic liaison driving cancer progression. *Cancer Metastas Rev.* 2012;31(1-2):195-208. doi: 10.1007/S10555-011-9340-x.
9. Scania MJ, Raj BK, Calvo B, Garin-Chesa P, Sanz-Moncasi MP, Heally JH, et al. Molecular cloning of fibroblast activation protein alpha, a member of the serine protease family selectively expressed in stromal fibroblasts of epithelial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91(12):5657-5661. doi: 10.1073/pnas.91.12.5657.
10. Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, Schilling O, Gorrelli MD. Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics Clin Appl.* 2014;8(5-6):454-463. doi: 10.1002/prca.201300095.

11. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implications (review) / F. Zi, J. He, D. He et al. *Mol. Med. Rep.* 2015. Vol. 11, no. 5. P. 3203-3211. doi: 10.3892/mmr.2015.S197.
12. Jacob M., Chang L., Pure E. Fibroblast activation protein in remodeling tissues. *Curr. Mol. Med.* 2012. Vol. 12, no.10. P.1220-1243. doi: 10.2174/156652412803833607.
13. Effects of the fibroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fibrosis / C. Egger, C. Cagnet, C. Gerard et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 809. P. 64-72. doi: 10.1002/jmri.24603.
14. Increased N-terminal cleavage of alpha-2-antiplasmin in patients with liver chirrohosis / S. Uitte de Willige, J. J. Malfliet, H. L. Janssen et al. *J. Thromb. Heamost.* 2013. Vol. 11, no.11. P. 2029-2036. doi: 10.1111/jth.12396.
15. Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction / J. Tillmanns, D. Hoffmann, Y. Habbaba et al. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2015. Vol. 87. P. 194-203. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.08.016.
16. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidin scaffold / K. Jansen, L. Heirbaut, J. L. Chehg et al. *ACS Medical Chem. Lett.* 2013. Vol. 4, no. 5. P. 491-496. doi: 10.1021/ml300410d.
17. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase / S. E. Poplawski, J. H. Lai, Y. Li et al. *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56, no. 9. P. 3467-3477. doi: 10.1021/jm400351a.
18. Phase II trial talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer / R. M. Eager, C. C. Cunningham, N. Senzer et al. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.).* 2009. Vol. 21, no. 6. 464-472. doi: 10.1016/j.clon.2009.04.007.
19. FAPI PET/CT in cancer imaging: a potential novel molecule of the century / R. Huang, Y. Pu, S. Huang et al. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 854658. doi: 10.3389/fonc.2022.854658.
20. From automated synthesis to in vivo application in multiple types of cancer-clinical results with [^{68}Ga]Ga-DATA5m.SA.FAPI / L. Greifenstein, C. S. Kramer, E. S. Moon et al. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022. Vol. 15, no. 8. P.1000. doi: 10.3390/ph15081000.
21. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: biodistribution and preliminary dosimetry estimate of 2 DOTA-containing FAP-targeting agents in patients with various cancers / F. L. Giesel, C. Kratochwil, T. Lindner et al. *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 386-92. doi: 10.2967/jnumed.118.215913.
22. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: mean intensity of tracer-uptake (SUV) in 28 different kinds of cancer / C. Kratochwil, P. Flechsig, T. Lindner et al. *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60, no. 6. P. 801-805. doi: 10.2967/jnumed.119.227967.
23. [^{18}F]FAPI-42 PET imaging in cancer patients: optimal acquisition time, biodistribution, and comparison with [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 / K. Hu, L.Wang, H. Wu, et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 8. P. 2833-2843. doi: 10.1007/s00259-021-05646-z.
11. Zi F, He J, He D, Li Y, Yang L, Cai Z. Fibroblast activation protein α in tumor microenvironment: recent progression and implications (review). *Mol Med Rep.* 2015;11(5):3203-3211. doi: 10.3892/mmr.2015.S197.
12. Jacob M, Chang L, Pure E. Fibroblast activation protein in remodeling tissues. *Curr Mol Med* 2012;12(10):1220-1243. doi: 10.2174/156652412803833607.
13. Egger C, Cagnet C, Gerard C, Wang Q, Xiao C, Han Y, 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: 10.1002/jmri.24603.
14. Uitte de Willige S, Malfliet JJ, Janssen HL, Leebcek FW, Rijken DC. Increased N-terminal cleavage of alpha-2-antiplasmin in patients with liver chirrohosis. *J Thromb Heamost.* 2013;11(11):2029-2036. doi: 10.1111/jth.12396.
15. Tillmanns J, Hoffmann D, HabbabaY, Schmitto JD, Sedding D, Fraccarollo D, 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.
16. Jansen K, Heirbaut L, Chehg JL, Joossens J, Ryabtsova O, Coss P, et al. Selective inhibitors of fibroblast activation protein (FAP) with a (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidin scaffold. *ACS Medical Chem Lett.* 2013;4(5):491-496. doi: 10.1021/ml300410d.
17. Poplawski SE, Lai JH, Li Y, Jin Z, Liu Y, Wu W, et al. Identification of selective and potent inhibitors of fibroblast activation protein and prolyl oligopeptidase. *J Med Chem.* 2013;56(9):3467-3477. doi: 10.1021/jm400351a.
18. Eager RM, Cunningham CC, Senzer N, Richards DA, Raju RN, Jones B, et al. Phase II trial talabostat and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(6):464-72. doi: 10.1016/j.clon.2009.04.007.
19. Huang R, Pu Y, Huang S, Yang C, Yang F, Pu Y, et al. FAPI PET/CT in cancer imaging: a potential novel molecule of the century. *Front Oncol.* 2022;12:854658. doi: 10.3389/fonc.2022.854658.
20. Greifenstein L, Kramer CS, Moon ES, Rosch F, Klega A, Landvogt C, et al. From automated synthesis to in vivo application in multiple types of cancer-clinical results with [^{68}Ga]Ga-DATA5m.SA.FAPI. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(8):1000. doi: 10.3390/ph15081000.
21. Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, Marschalek MM, Loktev A, Lehnert W, 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;60:386-392. doi: 10.2967/jnumed.118.215913.
22. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, Abderrahim L, AltmannA, Mier W, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: mean intensity of tracer-uptake (SUV) in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(6):801-805. doi: 10.2967/jnumed.119.227967.
23. Hu K, Wang L, Wu H, Huang S, Tian Y, Wang Q, et al. [^{18}F]FAPI-42 PET imaging in cancer patients: optimal acquisition time, biodistribution, and comparison with [^{68}Ga]Ga-FAPI-04. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(8):2833-2843. doi: 10.1007/s00259-021-05646-z.

24. Radiation dosimetry and biodistribution of ^{68}Ga -FAPI-46 PET imaging in cancer patients / C. Meyer, M. Dahbom, T. Lindner et al. *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, no. 8. P. 1171-1177. doi: 10.2967/jnumed.119.236786.
25. FAPI-74 PET/CT using either ^{18}F -AIF or cold-kit ^{68}Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumour delineation in lung cancer patients / F. L. Giesel, S. Adeberg, M. Syed et al. *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62, no. 2. P. 201-207. doi: 10.2967/jnumed.120.245084.
26. Clinical translational evaluation of A19180-NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumor imaging / S. Wang, X. Zhou, X. Xu et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, no. 13. P. 4259-4271. doi: 10.1007/s00259-021-05470-5.
27. Design and development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ^{188}Re therapy / T. Lindner, A. Altmann, S. Kramer et al. *J. Nucl. Med.* 2020. Vol. 61, no.10. P. 1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.
28. Imaging of fibroblast activation protein in cancer xenografts using novel (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine-based small molecules / S. L. Slania, D. Das, A. Lisok et al. *J. Med. Chem.* 2021. Vol. 64, no. 7. P. 4059-4070. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02171.
29. [^{153}Sm]Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma / C. Kratochwil, F. L. Giesel, H. Rathke et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48. P. 3011-3013. doi: 10.1007/s00259-021-05273-8.
30. Synthesis and preliminary evaluation of ^{131}I -FAPI tracers for cancer theranostics / H. Ma, F. Li, G. Shen et al. *Mol. Pharm.* 2021. Vol. 18, no. 11. P. 4179-4187. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c005.
31. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor-based radiopharmaceuticals: cancer and beyond / M. Li, M. H. Younis, Y. Zhang et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 8. P. 2844-2868. doi: 10.1007/s00259-022-05706-y.
32. State-of-the-art of FAPI-PET imaging: a systematic review and meta-analysis / M. Sollini, M. Kirienko, F. Gherardi et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48. P. 4396-4414. doi: 10.1007/s00259-021-054750-0.
33. The potential utility of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with [^{18}F]FDG / L. Lan, H. Liu, Y. Wang et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 3. P. 963-979. doi: 10.1007/s00259-021-05522-w.
34. Clinical utility of [^{68}Ga]Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) positron emission tomography/computed tomography for primary staging and recurrence detection in nasopharyngeal carcinoma / L. Zhao, Y. Pang, H. Zheng et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, no.11. P. 3606-3617. doi: 10.1007/s00259-021-05336-w.
35. FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of adenoidcystic carcinoma – imaging analysis and histology / Meyer C, Dahbom M, Lindner T, Vauclin S, Mona C, Slavik R, 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.
25. Giesel FL, Adeberg S, Syed M, Lindner T, Jimenez-Franco LD, Mavriopoulou, et al. FAPI-74 PET/CT using either ^{18}F -AIF or cold-kit ^{68}Ga labeling: biodistribution, radiation dosimetry, and tumour delineation in lung cancer patients. *J Nucl Med.* 2021;62(2):201-207. doi: 10.2967/jnumed.120.245084.
26. Wang S, Zhou X, Xu X, Ding J, Liu S, Hou X, et al. Clinical translational evaluation of A19180-NOTA-FAPI for fibroblast activation protein-targeted tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4259-4271. doi: 10.1007/s00259-021-05470-5.
27. Lindner T, Altmann A, Kramer S, Kleist C, Loktev A, Kratochwil C, et al. Design and development of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled FAPI tracers for SPECT imaging and ^{188}Re therapy. *J Nucl Med.* 2020;61(10):1507-1513. doi: 10.2967/jnumed.119.239731.
28. Slania SL, Das D, Lisok A, Du Y, Jiang Z, Mease RC, et al. Imaging of fibroblast activation protein in cancer xenografts using novel (4-quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine-based small molecules. *J Med Chem.* 2021;64(7):4059-4070. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c02171.
29. Kratochwil C, Giesel FL, Rathke H, Fink R, Dendl K, Debus J, et al. [^{153}Sm]Samarium-labeled FAPI-46 radioligand therapy in a patient with lung metastases of a sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:3011-3013. doi: 10.1007/s00259-021-05273-8.
30. Ma H, Li F, Shen G, Cai H, Liu W, Lan T, et al. Synthesis and preliminary evaluation of ^{131}I -FAPI tracers for cancer theranostics. *Mol Pharm.* 2021;18(11):4179-4187. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c005.
31. Li M, Younis MH, Zhang Y, Cai W, Lan X. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor-based radiopharmaceuticals: cancer and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(8):2844-2868. doi: 10.1007/s00259-022-05706-y.
32. Sollini M, Kirienko M, Gherardi 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;48:4396-4414. doi: 10.1007/s00259-021-054750-0.
33. Lan L, Liu H, Wang Y, Deng J, Peng D, Feng 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 [^{18}F]FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(3):963-979. doi: 10.1007/s00259-021-05522-w.
34. Zhao L, Pang Y, Zheng H, Han C, Gu J, Sun L, et al. Clinical utility of [^{68}Ga]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.
35. Rohrich M, Syed M, Giesel F, Liermann J, Choyke P, Kauczor HU, et al. FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of adenoidcystic carcinoma – imaging analysis and histo-

- ical validation / M. Rohrich, M. Syed, F. Giesel et al. *Radiother. Oncol.* 2021. Vol. 160. P. 192-201. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.016.
36. The added value of ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT in patients with head and neck cancer of unknown primary with ^{18}F -FDG negative findings / B. Gu, X. Xu, J. Zhang et al. *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, no. 6. P. 875-881. doi: 10.2967/jnumed.121262790.
37. Head-to-head comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT and [^{18}F]F-FDG-PET/CT for radiotherapy planning in head and neck cancer / S. Wegen, L. van Heek, P. Linde et al. *Mol. Imaging Biol.* 2022. Vol. 24, no. 6. P. 986-994. doi.org/10.1007/s11307-022-01749-7.
38. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -FAPI-46 and ^{18}F -FDG PET/CT for evaluation of head and neck squamous cell carcinoma: a single-center exploratory study / C. Promteangtrong, D. Siripongsatian, A. Jantarato et al. *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, no. 8. P. 1155-1161. doi: 10.2967/jnumed.121.262831.
39. ^{68}Ga -fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT / H. Fu, J. Wu, J. Huang et al. *Radiology.* 2022. Vol. 304, no. 2. P. 397-405. doi: 10.1148/radiol.212430.
40. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer / J. Wu, H. Deng, H. Zhong et al. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 4, no. 12. P. 924223. doi:10.3389/fonc.2022.924223.
41. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer / L. Wang, G. Tang, K. Hu et al. *Radiology.* 2022. Vol. 303, no. 1. P. 191-199. doi: 10.1148/radiol.211424.
42. Clinical utility of F-18 labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) for primary staging in lung adenocarcinoma: a prospective study / Y. Li, X. Lin, Y. Li et al. *Mol. Imaging Biol.* 2022. Vol. 24, no. 2. P. 309-320. doi: 10.1007/s11307-021-01679-w.
43. [^{68}Ga]Ga-FAPI PET for the evaluation of digestive system tumors: systematic review and meta-analysis / D. Huang, J. Wu, H. Zhong et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2023. Vol. 50, no. 3. P. 908-920. doi: 10.1007/s00259-022-06021-2.
44. Comparison of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [^{18}F]FDG uptake in esophageal cancer / H. Liu, Z. Hu, X. Yang et al. *Front. Oncol.* 2022. Vol. 12. P. 875081. doi: 10.3389/fonc.2022.875081.
45. [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [^{18}F]FDG PET/CT / R. Lin, Z. Lin, Z. Chen et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 8. P. 2960-2971. doi: 10.1007/s00259-022-05799-5.
46. [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG PET/CT in evaluation the extent of disease in gastric adenocarcinoma / J. Kuten, C. Levine, O. Shamni et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 2. P. 743-750. doi: 10.1007/s00259-021-05494-x.
47. Comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG for the detection of primary and metastatic lesions in the patients with gastric cancer: a bicentric retrospective study / D. Jiang, X. Chen, Z. You et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 2. P. 732-742. doi: 10.1007/s00259-021-05441-w.
- logical validation. *Radiother Oncol.* 2021;160:192-201. doi: 10.1016/j.radonc.2021.04.016.
36. Gu B, Xu X, Zhang J, Ou X, Xia Z, Guan Q, et al. The added value of ^{68}Ga -FAPI-04 PET/CT in patients with head and neck cancer of unknown primary with ^{18}F -FDG negative findings. *J Nucl Med.* 2022;63(6):875-881. doi: 10.2967/jnumed.121262790.
37. Wegen S, van Heek L, Linde P, Claus K, Akuamoa-Boateng D, Baues C, et al. Head-to-head comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-46-PET/CT and [^{18}F]F-FDG-PET/CT for radiotherapy planning in head and neck cancer. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(6):986-994. doi: 10.1007/s11307-022-01749-7.
38. Promteangtrong C, Siripongsatian D, Jantarato A, Kunawudhi A, Kiatkittikul P, Yaset S, et al. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -FAPI-46 and ^{18}F -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.
39. Fu H, Wu J, Huang J, Sun L, Wu H, Guo W, et al. ^{68}Ga -fibroblast activation protein inhibitor PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer: comparison with ^{18}F -FDG PET/CT. *Radiology.* 2022;304(2):397-405. doi: 10.1148/radiol.212430.
40. Wu J, Deng H, Zhong H, Wang T, Rao Z, Wang Y, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Front Oncol.* 2022; 4(12):924223. doi:10.3389/fonc.2022.924223.
41. Wang L, Tang G, Hu K, Liu X, Zhou W, Li H, et al. Comparison of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of advanced lung cancer. *Radiology.* 2022;303(1):191-199. doi: 10.1148/radiol.211424.
42. Li Y, Lin X, Li Y, Lv J, Hou P, Liu S, 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.
43. Huang D, Wu J, Zhong H, Li Y, Han Y, He Y, et al. [^{68}Ga]Ga-FAPI PET for the evaluation of digestive system tumors: systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023; 50(3):908-920. doi: 10.1007/s00259-022-06021-2.
44. Liu H, Hu Z, Yang X, Dai T, Chen Y. Comparison of [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [^{18}F]FDG uptake in esophageal cancer. *Front Oncol.* 2022;12:875081. doi 10.3389/fonc.2022.875081.
45. Lin R, Lin Z, Chen Z, Zheng S, Zhang J, Zang J, et al. [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [^{18}F]FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 49(8):2960-2971. doi: 10.1007/s00259-022-05799-5.
46. Kuten J, Levine C, Shamni O, Pelles S, Wolf I, Lahat G, et al. [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG PET/CT in evaluation 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.
47. Jiang D, Chen X, You Z, Wang H, Zhang X, Li X, et al. Comparison of [^{68}Ga]Ga-FAPI-04 and [^{18}F]FDG for the detection of primary and metastatic lesions in the 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.

48. 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. Vol. 28, no. 1. P. 34. doi.org/10.1186/s40001-023-00997-9.
49. ⁶⁸Ga-FAPI-04 versus ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma / H. Wang, W. Zhu, S. Ren et al. *Front. Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 693640. doi: 10.3389/fonc.2021.693640.
50. Comparisons of quantitative parameters of Ga-68-labelled fibroblast activating protein inhibitor (FAPI) PET/CT and [¹⁸F]-FDG PET/CT in patients with liver malignancies / D. Siripongsatian, C. Promteangtrong, A. Kunawudhi et al. *Mol. Imaging Biol.* 2022. Vol.24, no. 5. P. 818-829. doi: 10.1007/s11307-022-01732-2.
51. 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 / W. Guo, Y. Pang, L. Zhao et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, no 5. P. 1604-1617. doi: 10.1007/s00259-020-05095-0.
52. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and ¹⁸F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study / X. Shi, H. Xing, X. Yang et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, no. 5. P. 1593-1603. doi: 10.1007/s00259-021-05070-9.
53. FAPI PET/CT in diagnostic and treatment management of colorectal cancer: review of current research status / Z. Cheng, S. Wang, S. Xu et al. *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12. P. 577. doi: 10.3390/jcm1202057.
54. Comparison of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT and [¹⁸F]FDG PET/CT in colorectal cancer / H. Komek, C. Can, I. Kaplan et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 11. P. 3898-3909. doi: 10.1007/s00259-022-05839-0.
55. Positron emission tomography and computed tomography with [⁶⁸Ga]Ga-fibroblast activation protein inhibitors improves tumor detection and staging in patients with pancreatic cancer / Y. Pang, L. Zhao, Q. Shang et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 4. P. 1322-1337. doi: 10.1007/s00259-021-05576-w.
56. Gege Z., Xueju W., Bin J. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the detection of peritoneal metastases: systematic review and meta analysis. *Am. J. Roentgenol.* 2023. Vol. 220, no. 4. P. 490-498. doi: 10.2214/AJR.22.28402.
57. ⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies / K. Dendl, S.A. Koerber, R. Finck et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, no. 12. P. 4089-4100. doi: 10.1007/s00259-021-05378-0.
58. Head-to-head intra-individual comparison of [⁶⁸Ga]-FAPI and [¹⁸F]-FDG PET/CT in patients with bladder cancer / E. Novruzov, K. Dendl, H. Ndlovu et al. *Mol. Imaging Biol.* 2022. Vol. 24, no. 4. P. 651-658. doi: 10.1007/s11307-022-01715-3.
59. Comparison of the relative diagnostic performance of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]FDG PET/CT for the detection of bone metastasis in patients with different cancers / J. Wu, Y. Wang, T.
48. 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. doi: 10.1186/s40001-023-00997-9.
49. Wang H, Zhu W, Ren S, Kong Y, Huang Q, Zhao J, et al. ⁶⁸Ga-FAPI-04 versus ¹⁸F-FDG PET/CT in the detection of hepatocellular carcinoma. *Front Oncol.* 2021;11:693640. doi: 10.3389/fonc.2021.693640.
50. Siripongsatian D, Promteangtrong C, Kunawudhi A, Kiatkittikul P, Boonkawan N, Chinnanthachai C, et al. Comparisons of quantitative parameters of Ga-68-labelled fibroblast activating protein inhibitor (FAPI) PET/CT and [¹⁸F]-FDG PET/CT in patients with liver malignancies. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(5):818-829. doi:10.1007/s11307-022-01732-2.
51. Guo W, Pang Y, Zhao L, FAN C, Ke J, Guo P, 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.
52. Shi X, Xing H, Yang X, Li F, Yao S, Congwei J, 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/s00259-021-05070-9.
53. Cheng Z, Wang S, Xu S, Du B, Li X, Li Y. FAPI PET/CT in diagnostic and treatment management of colorectal cancer: review of current research status. *J Clin Med.* 2023;12:577. doi: 10.3390/jcm1202057.
54. Komek H, Can C, Kaplan I, Gundogan C, Kepenek F, Karaoglan H, et al. Comparison of [⁶⁸Ga]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.
55. Pang Y, Zhao L, Shang Q, Meng T, Zhao L, Feng L, 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.
56. Gege Z, Xueju W, Bin J. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT and FDG PET/CT for the detection of peritoneal metastases: systematic review and meta analysis. *Am J Roentgenol.* 2023; 220(4):490-498. doi: 10.2214/AJR.22.28402.
57. Dendl K, Koerber SA, Finck R, Mokoala KMG, Staudinger F, Schillinds L, 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.
58. Novruzov E, Dendl K, Ndlovu H, Choyke PL, Dabir M, Beu M, 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.
59. Wu J, Wang Y, Liao T, Rao Z, Gong W, Ou L, et al. Comparison of the relative diagnostic performance of [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [¹⁸F]FDG PET/CT for the detection of bone metastasis in patients

- Liao et al. *Front. Oncol.* 2021. Vol. 11. P. 737827. doi: 10.3389/fonc.2021.737827.
60. Head-to-head evaluation of [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA FAPI-04 PET/CT in recurrent soft tissue sarcoma / B. Gu, X. Liu, S. Wang et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49, no. 8. P. 2889-2901. doi: 10.1007/s00259-022-05700-4.
- with different cancers. *Front Oncol.* 2021;11:737827. doi: 10.3389/fonc.2021.737827.
60. Gu B, Liu X, Wang S, Xu X, Liu X, Hu 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.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Джу́жа Дмитро Олександрович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник науково-дослідного відділення ядерної медицини ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, м. Київ, ORCID ID: 0009-0000-4346-7194

Мясоєдов Станіслав Дмитрович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології Національного університету охорони здоров'я України, МОЗ України, м. Київ, ORCID ID: 0000-0003-0095-1140

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dmytro O. Dzhuzha – Doctor of Medical Sciences, Senior Research Associate, Department of Nuclear Medicine, Nonprofit Organisation National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0009-0000-4346-7194

Stanislav D. Myasoyedov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Faculty of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0003-0095-1140

Стаття надійшла до редакції 30.09.2023

Received: 30.09.2023