

УДК 615.3:539.163:616.61-053.2

Д. О. Джужа✉

ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, вул. Юлії Здановської, 33/43, м. Київ, 03200, Україна

## РАДІОФАРМПРЕПАРАТИ НА ОСНОВІ АНТАГОНІСТІВ ХЕМОКІНОВОГО РЕЦЕПТОРА CXCR4 В ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Огляд присвячений питанням застосування в онкологічній практиці нового класу туморотропних радіофармпрепаратів (РФП) - лігандів до хемокінових рецепторів. Хемокіновий рецептор CXCR4 представляє особливий інтерес як молекулярна мішень при діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин, оскільки відіграє важливу роль у канцерогенезі. Взаємодіючи з хемокіном CXCL12, він активує клітинні сигнальні шляхи, що впливають на проліферацію пухлинних клітин, ангиогенез, ріст метастазів і пригнічення апоптозу. Рецептор CXCR4 підвищено експресований на поверхнях клітин при багатьох гемобластозах і солідних пухлин; інтенсивність експресії корелює з погіршеним прогнозом. Розроблені численні інгібітори осі CXCR4/CXCL12 та їхні мічені радіонуклідами аналоги, які дозволяють візуалізувати CXCR4 і проводити радіолігандну терапію. Показані можливості застосування радіофармпрепарату  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor для діагностики гемобластозів і солідних пухлин. Терапевтичний радіофармпрепарат  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather апробований у комплексному лікуванні розповсюджених гемобластозів і показав безпосередню протипухлинну активність та бажаний мієлоаблятивний ефект. Враховуючи вже отримані результати та важливість нових терапевтичних підходів, особливо в області рефрактерних розповсюджених злоякісних процесів, очевидно, ці дослідження отримають подальший розвиток.

**Ключові слова:** хемокіновий рецептор CXCR4;  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor;  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather; CXCR4-спрямована радіонуклідна діагностика; радіолігандна терапія гемобластозів.

*Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2024. Вип. 29. С. 19–33. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-19-33*

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

D. O. Dzhuzha✉

Nonprofit Organization «National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine»,  
33/43 Julia Zdanovska Str., Kyiv, 03022, Ukraine

## RADIOPHARMACEUTICALS BASED ON ANTAGONISTS OF CHEMOKINE RECEPTOR CXCR4 IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ONCOLOGICAL DISEASES

The review is devoted to the use of a new class of radiopharmaceuticals (RPs) – chemokine receptor ligands – in oncological practice. The chemokine receptor CXCR4 is of particular interest as a molecular target in the diagnosis and treatment of malignant tumors, as it plays an important role in carcinogenesis. By interacting with the chemokine CXCL12, it activates cell signaling pathways that affect tumor cell proliferation, angiogenesis, metastasis growth, and apoptosis inhibition. The CXCR4 receptor is overexpressed on the cell surfaces of many hematological malignancies and solid tumors; the expression is correlated with poor prognosis. Numerous inhibitors of the CXCR4/CXCL12 axis and their radionuclide-labeled analogues have been developed, which allow visualization of CXCR4 and radioligand therapy. The possibilities of using RP  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor for the diagnosis of hemoblastosis and solid tumors are shown. The therapeutic RP  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather was tested in the complex treatment of spread hemoblastoses and showed the direct antitumor activity and the desired myeloablative effect. Taking into account the results already obtained and the importance of new therapeutic approaches, especially in the field of refractory spread malignancies, it is obvious that these studies will be further developed.

**Key words:** chemokine receptor CXCR4;  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor;  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather; CXCR4-directed radionuclide diagnostics; radioligand therapy of hematological malignancies.

*Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2024;29:19-33. doi: 10.33145/2304-8336-2024-29-19-33*

### ВСТУП

Одним з основних перспективних напрямків у розробці нових туморотропних радіофармпрепаратів (РФП) в останнє десятиріччя є створення мічених агентів, що забезпечують тераностику злоякісних неопластичних процесів на основі антагоністів хемокінового рецептора CXCR4.

Хемокіни (хемотаксичні цитокіни) є групою невеликих протеїнів, що складаються з 60–90 амінокислот і мають на N-кінці цистеїнові залишки, за числом і розташуванням яких вони об'єднуються у чотири групи (CC, CXC, CX3C, XC хемокіни). Існує близько 50 хемокінів, їх первинна функція – індукування клітинної міграції [1].

Ендогенними партнерами хемокінів є хемокінові рецептори, їхня взаємодія дозволяє активувати хемотаксис клітин в напрямку до градієнту хемокінів. Особливий інтерес представляє хемокіновий рецептор CXCR4, який бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. CXCR4 поєднаний з G-протеїном і розташовується на поверхні клітин. Структурно він складається з 352 амінокислотних залишків, що створюють сім трансмембранних структур зі спіральними екстрамембранними ділянками,

### INTRODUCTION

In last decade the one of perspective stream in development of new tumor radiopharmaceuticals (RP) is the creation of targeted agents, which allow theranostics of malignant neoplasms on the base of antagonists of chemokine receptor CXCR4.

Chemokines (chemokine cytokines) are the group of the little proteins, consisting from 60–90 amine acids and having on the N-terminals cysteine residues, according its number and arrangement they are united into four groups (CC, CXC, CX3C, XC chemokines). There are about 50 chemokines; their primary function is inducing cell migration [1].

Endogenous partners of chemokines are the chemokine receptors, interacting with which they can activate cell chemotaxis towards the chemokine gradient. Of particular interest is the chemokine receptor CXCR4, which take parts in many physiological and pathological processes. CXCR4 is coupled with G-protein and located on the cell surface. Structurally it consists of 352 amino acid residuals, which forming seven transmembrane structures with helical extramembrane

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

поєднаними шістьма петлями. Поєднуючись з єдиним природним лігандом CXCL12 (стромальний клітинний фактор-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ), рецептор CXCR4 активує MAPK сигнальний шлях, що призводить до змін генної експресії, полімеризації актину, перебудов клітинного скелету та міграції клітин [2, 3].

У тілі людини високі рівні експресії рецептора CXCR4 відмічаються в клітинах гемопоетичної системи. Хемокин CXCL12 головним чином експресований у кістковому мозку (КМ), лімфатичних вузлах, легенях, серці, тимусі та печінці [4].

Вісь CXCR4-CXCL12 відіграє важливу роль в ембріональному розвитку гемопоетичної, нервової та серцево-судинної систем. Під час ембріогенезу CXCR4, який експресований на клітинах-попередниках, забезпечує їх міграцію з місць виникнення до кінцевої локалізації, де вони диференціюються в тканини і органи [5, 6].

У постнатальному періоді рецептор CXCR4 бере участь в процесах гемопоезу, неоангіогенезу, імунної відповіді [2]. Висока експресія CXCR4 на клітинах імунної системи, таких як макрофаги, Т-лімфоцити і нейтрофіли, є одним із ключових моментів, що визначають їх міграцію до осередків запалення [7].

Рецептор CXCR4 також залучений в патогенез різних захворювань і насамперед пухлинних процесів. Активуючи різні сигнальні шляхи (RAS-MARK, PI3K-AKT-mTOR, JAK-STAT, PLC), вісь CXCR4-CXCL12 стимулює проліферацію пухлинних клітин, пригнічує апоптоз і сприяє метастазуванню [8]. Хоча багато механізмів онкогенезу, що задіяні, та точки їх активації ще не вивчені, прогноз більшості пухлин погіршується зі збільшенням експресії CXCR4 [2, 7]. Експериментальні моделі раку підшлункової залози, щитоподібної залози, простати, колоректального раку показали, що метастазування опосередковується CXCR4 шляхом активації і міграції ракових клітин у напрямку органів, що експресують CXCL12 [2].

Рівні CXCR4 особливо підвищені при гемобластозах, таких як множинна мієлома (ММ), неходжкінська лімфома (НХЛ), хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ), гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ), очевидно, як наслідок високої експресії CXCR4 на поверхні нормальних гемопоетичних клітин [6].

Підвищена експресія CXCR4 була також виявлена в різних солідних пухлинах: недрібноклітинному раку легень [9, 10], раку передміхурової залози [11], колоректальному раку [12], раку грудної залози [13, 14], гліобlastомах [15], нейроендокринних пухлинах [16].

parts united with six loops. Connecting with single natural ligand CXCL12 (stromal cell factor-1 $\alpha$ , SDF-1 $\alpha$ ) receptor CXCR4 activates signaling pathway MAPK, that leads to gene expression modification, actine polymerization, remodeling cell skeleton, and cell migration [2, 3].

In human body the overexpression of receptor CXCR4 is observed in cells of the haemopoietic system. Chemokine CXCL12 is mainly overexpressed in bone marrow, lymph nodes, lungs, heart, thymus, and liver [4].

Axis CXCR4-CXCL12 plays an important role in embryonic development of haemopoietic, nervous, and cardiovascular systems. During embryogenesis CXCR4 is expressed on progenitor cells promoting its migration from place of origin to their destination, where they differentiate into tissues and organs [5, 6].

Postnatally receptor CXCR4 participates in the processes of haemopoiesis, neoangiogenesis, and immune response [2]. High expression of CXCR4 on the cells of immune system such as macrophages, T-lymphocytes, and neutrophils is one of the pivotal moments, which determined its migration to the inflammation foci [7].

Receptor CXCR4 is involved in the pathogenesis of various diseases and primarily tumor processes. By activating different signaling pathways (RAS-MARK, PI3K-AKT-mTOR, PLC, JAK-STAT) axis CXCR4-CXCL12 stimulates proliferation of tumor cells, inhibits apoptosis, and promotes metastasis [8]. Although many of involved mechanisms of oncogenesis and their application points have not yet been studied, the prognosis mostly of tumors became worse with increasing of expression of CXCR4 [2, 7]. Experimental models of cancer of pancreas, thyroid gland, prostate, colorectal carcinoma showed, that metastasis is mediated by CXCR4 through activation and migration of the cancer cells towards the organs, which expressed CXCL12 [2].

CXCR4 is overexpressed in hematological malignances such as multiply myeloma (MM), non-Hodgkin lymphoma (NHL), chronic lymphocyte leukemia (CLL), acute myeloblastic leukemia (AML), obviously as results of the high CXCR4 expression on the surface of normal haemopoietic cells [6].

High expression of CXCR4 has also been found in various solid neoplasms: non-small cell lung cancer [9, 10], prostate cancer [11], colorectal cancer [12], breast cancer [13, 14], glioblastomas [15], and neuroendocrine tumors [16].

Експресія CXCR4 на різних імунних клітинах, особливо на макрофагах і Т-лімфоцитах, вказує на можливість його використання для візуалізації хронічних запальних захворювань [7].

Підвищена експресія CXCR4 в ділянці інфаркту міокарда, що виникає в результаті інфільтрації лейкоцитами ділянок ураження, може бути використана для оцінки об'єму ураження міокарда і потенціалу відновлення в процесі моніторингу [17–21]. Установлена суттєва роль CXCR4 в ремоделюванні судин після уражень, дестабілізації атеросклеротичних бляшок і формуванні аневризм [22]. CXCR4-спрямована позитронна емісійна томографія (ПЕТ) успішно використовувалась для ідентифікації атеросклеротичних уражень [23, 24].

Наряду з цим, встановлено, що підвищена експресія CXCR4 суттєво впливає на розвиток нейродегенеративних захворювань [25].

### Радіофармпрепарати на основі антагоністів CXCR4

Враховуючи роль CXCR4 в канцерогенезі, в останнє десятиріччя було розроблено багато антагоністів до цього рецептора, які розподіляються на 4 основні групи: непептидні антагоністи CXCR4, такі як похідні біциклама AMD3100, низькопептидні антагоністи (T140), антитіла до CXCR4 і модифіковані агоністи та антагоністи до CXCL12 [6]. В експериментальних моделях на мишах терапія, спрямована на CXCR4 із застосуванням низькомолекулярних антагоністів, пептидних похідних CXCL12, інгібіторів CXCL12, антитіл до CXCR4, приводила до збільшення загальної виживаності, перш за все, завдяки запобіганню розвитку віддалених метастазів [26].

У зв'язку з необхідністю для клінічного застосування візуалізації CXCR4 і кількісної оцінки його експресії були проведені дослідження, спрямовані на розроблення відповідних специфічних РФП. Оцінювались 3 групи сполук: мічені радіонуклідами аналоги AMD3100 і AMD3465, мічені пептиди на основі T-140 та мічені циклічні пептиди на основі FC-131. Серед сполук, що розглядались, оптимальним РФП виявився аналог FC-131 <sup>68</sup>Ga-Pentixafor, який має високу афінність та селективність до CXCR4 людини, швидку ренальну екскрецію і низьке фонове накопичення, що забезпечує висококонтрастну ПЕТ-візуалізацію *in vivo* тканин, які експресують CXCR4. Натепер <sup>68</sup>Ga-Pentixafor є єдиним діагностичним РФП, що знайшов широке застосування у клінічній практиці. Проте, специфіч-

CXCR4 overexpression on different immune cells, especially macrophages and T-lymphocytes, indicates the possibility of its use for imaging chronic inflammatory diseases [7].

High CXCR4 expression in the region of infarcted myocardium, which appears as result of leukocyte infiltration, may be used to assess the extent of infarcted myocardium and the recovery potential during the monitoring [17–21]. The essential role of CXCR4 in the remodeling of blood vessels after a lesion, destabilization of atherosclerotic plaques and the formation of aneurysms has been determined [22]. CXCR4-directed positron emission tomography (PET) was successfully used for identification of atherosclerotic lesions [23, 24].

It has also been established that high CXCR4 expression significantly affects the development of neurodegenerative diseases [25].

### Radiopharmaceuticals based on antagonists of CXCR4

Considering the role of CXCR4 in carcinogenesis, in last decade multiply antagonists to this receptor were developed, which divided on four main groups: nonpeptide antagonists CXCR4, such as bicyclam derivate AMD3100, small peptide CXCR4 antagonists (T140), antibodies to CXCR4, and modified CXCL12 agonists and antagonists [6]. In experimental mice models CXCR4-directed therapy with low-molecular CXCR4 antagonists, peptide derivatives of CXCL12, CXCL12 inhibitors, antibodies to CXCR4 leads to prolonged overall survival, primarily by preventing distant metastasis [26].

In connection with the need for clinical use of visualization of CXCR4 expression and its quantitative assessment, studies were conducted aimed at developing appropriate specific RP. Three groups of compounds were evaluated: radiolabeled bicyclam AMD3100 and AMD3465 analogs, radiolabeled peptides based T-140, and radiolabeled cyclic peptides based FC-131. Among the compounds that were considered, the optimal one turned out to be the analogue FC-131 <sup>68</sup>Ga-Pentixafor, which has a high affinity and selectivity for human CXCR4, fast renal excretion and low background accumulation, which provides high-contrast PET imaging of tissues expressing CXCR4 *in vivo*. Currently, <sup>68</sup>Ga-Pentixafor is the only diagnostic RP that is widely used in clinical practice. However, the specificity of Pentixafor changes significantly even with minimal structural changes, which leads to a decrease in

ність Pentixafor значно змінюється навіть при мінімальних структурних змінах, що веде до зменшення афінності до CXCR4 і робить його версії, мічені  $^{177}\text{Lu}$  і  $^{90}\text{Y}$ , неефективними при використанні як терапевтичних РФП [27]. Тому в якості терапевтичного препарату був обраний аналогічний пептид, що отримав назву Pentixather. Ефективність тераностичного підходу  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor/ $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather була показана на різних експериментальних моделях гострого лімфобластного лейкозу (ГЛЛ) і ГМЛ [28].

Впродовж останніх років велись дослідження, спрямовані на вдосконалення існуючих CXCR4-спрямованих РФП [1]. Модифікація лінкерних структур в Pentixafor и Pentixather дозволила отримати нові РФП з поліпшеними характеристиками ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-r-a-ARA-CPCR4), що дає змогу говорити про створення другого покоління препаратів для радіолігандної терапії (РЛТ), спрямованої на CXCR4 [29].

### Візуалізація гемобластозів

Перший і найбільший клінічний досвід застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor для візуалізації гемобластозів був отриманий у хворих на ММ [30, 31]. При первинній діагностиці ММ  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ виявилась більш чутливою, ніж ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозою ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) (93,3 % проти 53,3 %); кількісні показники накопичення  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor більшою мірою корелювали зі стадією і біологічними маркерами [31, 32].

Показана ефективність діагностичного і тераностичного застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor і  $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather у хворих на рефрактерний ГМЛ [26, 33]. Можливість тераностичного використання  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor при РЛТ дифузної В-великоклітинної лімфоми продемонстрована С. Лара зі співавт. [34].

У зв'язку з необхідністю застосування розширеного комплексу досліджень при діагностиці лімфоми маргінальної зони (ЛМЗ), що включає ендоскопію органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), біопсію КМ та комп'ютерну томографію (КТ), розглядалися можливості  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ, оскільки при цій нозології ефективність ФДГ-ПЕТ обмежена [35, 36]. Дані  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ призвели до зміни констатації стадії захворювання у 27 % хворих, при цьому у 85,2 % з них відмічалось підвищення стадії, і були проведені відповідні зміни лікувальної тактики. Діагностична точність методу складала 94 % за даними ендоскопії ШКТ і 76,8 % – біопсії КМ. Застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ дає змогу покращити існуючі діагностичні алгоритми [36, 37]. Можливість підвищення ефективності діагностики за до-

афінності для CXCR4 and makes its version radiolabeled with  $^{177}\text{Lu}$  and  $^{90}\text{Y}$  ineffective when used as therapeutic RP [27]. In this regards, a similar peptide was chosen as a therapeutic RP, which was named Pentixather. The efficacy of theranostics approach  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor/ $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather has been shown in various experimental models of the acute lymphoblastic leukemia (ALL) and AML [28].

In recent years, the studies have been conducted aimed at improving existing CXCR4-directed RP [1]. Modification of linker structures in Pentixafor and Pentixather made it possible to obtain new RP with improved characteristics ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-r-a-ARA-CPCR4), which allows us to talk about creation of a second generation of RP for CXCR4-directed radioligand therapy (RLT) [29].

### Visualization of hematological malignancies

The first and most large clinical experience of using  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor for imaging in hematological malignancies has been getting in patients with MM [30, 31]. At primary diagnostics of MM  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET was more sensitivity than PET with  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (93.3 % vs. 53.3 %), quantitative indices of accumulation of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor more correlated with the stage and biological markers [31, 32].

The effectiveness of diagnostic and theranostics using of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor and  $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather was showed in patients with refractory AML [26, 33]. The possibility of using  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor at RLT of diffuse large B-cell lymphoma was demonstrated C. Lara et al. [34].

In connection with the necessity to apply the extended complex of investigations in the diagnosis of marginal zone lymphoma (MZL), which includes the endoscopies of gastrointestinal tract (GIT), bone marrow biopsy, and computed tomography (CT), the possibilities of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET were considered, since the effectiveness of  $^{18}\text{F}$ -FDG in this nosology is limited [35, 36]. Data of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET led to a change of a disease stage in 27% of patients, of whom 85.2 % had an elevated stage and the appropriate changes in treatment strategy were made. Diagnostic accuracy of the method with regard GIT endoscopy was 94 %, with regard to bone marrow biopsy was 76.8 %. The application of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET allows to improve existing diagnostic

помогою  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ/КТ у хворих на ЛМЗ, включно з лімфомою мукозоасоційованої лімфоїдної тканини (ЛМАЛТ), відмічена і R. Werner зі співавт. [38].

У хворих на ЛМАЛТ шлунку позитронна емісійна томографія / магнітно-резонансна томографія (ПЕТ/МРТ) з  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor застосовувалась для оцінки ефективності лікування після ерадикації *Helicobacter pylori*. Точність, чутливість, специфічність, позитивний та негативний предикативні показники у визначенні залишкової ЛМАЛТ склали відповідно 97,0; 95,0; 100,0; 100,0 і 92,9 %, що робить метод перспективним тестом для оцінки резидуального процесу [39].

Вивчення можливостей застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ/МРТ у хворих на мантийноклітинну лімфому (МКЛ) показало високу контрастність зображень і чутливість методу (100 %), яка була достовірно вища, ніж при  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ/МРТ (75,2 %). Метод може бути ефективною альтернативою  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ у діагностиці МКЛ [40].

У хворих на мієлопроліферативні пухлини (первинний мієлофіброз, істинна поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія) застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor забезпечило ефективність діагностики 100 %. Зміни кількісних даних ПЕТ/КТ в ході лікування відповідали терапевтичному результату, вказуючи на можливість їх застосування для оцінки ефективності лікування [41].

При рідкісній формі НХЛ макроглобулінемії Вальденстрема / лімфоплазмочитарній лімфомі застосування  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor виявилось більш чутливим, ніж  $^{18}\text{F}$ -ФДГ як у діагностиці процесу (100 % проти 73,3 %), так і в оцінці ефективності хіміотерапії [42–44].

У хворих з лімфомами центральної нервової системи (ЦНС) при первинній діагностиці, оцінці ефективності лікування і моніторингу рецидивів  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ/КТ показала високу контрастність зображень і діагностичну точність 100 %. В оцінці результатів терапії  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor виявився більш точним, ніж  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ/КТ і може бути більш перспективним РФП в діагностиці уражень ЦНС [45].

### Візуалізація солідних пухлин

Перше застосування ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor у хворих на солідні пухлини (рак підшлункової залози, простати, грудної залози, печінки, невідомої локалізації, дрібноклітинний рак легень, меланома, гліобластома) показали помірне та гетерогенне

алгоритми [36, 37]. The possibility of increasing diagnostic efficiency with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET in MZL patients, including the lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), was also noted by R. Werner et al. [38].

In patients with MALT lymphoma of the stomach, positron emission tomography/magnetic resonance imaging (PET/MRI) with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor was used to evaluate the treatment efficacy after *Helicobacter pylori* eradication. The accuracy, sensitivity, specificity, positive and negative predicative values in determination residual MALT lymphoma were 97.0, 95.0, 100.0, 100.0, and 92.9 %, respectively, that makes this method a promising test for the assessments of the residual process [39].

The study of possibilities of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET/MRI application in patients with mantle cell lymphoma (MCL) showed high contrast of images and sensitivity of the method 100%, which was significantly higher than in PET/MRI with  $^{18}\text{F}$ -FDG (75,2 %). This method can be the effective alternative to  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in diagnosis of MCL [40].

In patients with myeloproliferative tumors (primary myelofibrosis, true polycythemia, essential thrombocythemia), the use of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor ensured a diagnostic efficiency of 100%. Changes in quantitative PET/CT data during treatment corresponded to the therapeutic outcome, indicating that they can be used to assess the effectiveness of treatment [41].

In a rare form of NHL, Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma,  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor was more sensitive than  $^{18}\text{F}$ -FDG in both diagnosing the process (100% vs. 73.3%) and assessing the effectiveness of chemotherapy [42–44].

In patients with central nervous system (CNS) lymphoma,  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET/CT showed high image contrast and diagnostic accuracy (100%) in the initial diagnosis, evaluation of treatment efficacy and monitoring of relapse. In assessing the results of therapy,  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor proved to be more accurate than  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT and may be a more promising radiopharmaceutical in the diagnosis of CNS lesions [45].

### Visualization of solid tumors

The first use of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET in patients with solid tumors (pancreatic, prostate, breast, liver, unknown localization, small cell lung cancer, melanoma, glioblastoma) showed moderate and heterogeneous accumulation of radiopharmaceuticals, and in

накопичення РФП, а в деяких випадках відсутність будь-якої експресії, що не відповідало профілю експресії CXCR4 при дослідженнях *in vitro* [46]. В той же час виявлено виражене накопичення РФП з високим співвідношенням пухлина / фон (СПФ) при дрібноклітинному раку легень (ДКРЛ), що було підтверджено іншими дослідженнями [9, 47, 48].

Продемонстрована доволі висока ефективність ПЕТ з  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor у хворих на розповсюджений аденокарциномний рак (АКР). При візуальній і кількісній оцінці суттєвих відмінностей від результатів  $^{18}\text{F}$ -ФДГ-ПЕТ не визначалось, у 70 % обстежених була виявлена експресія CXCR4 достатня для проведення РЛТ з  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather [49].

Серед групи хворих на холангіокарциному, рак яєчників, нирково-клітинний рак показана суттєва кореляція між концентрацією CXCR4, що визначалася імунологічно, і накопиченням  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor в пухлинних осередках, при цьому холангіокарцинома мала найбільше накопичення РФП, яке в 7 разів перевищувало фон [50].

Зіставлення результатів ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ і  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor показало однакову або більш низьку ефективність візуалізації CXCR4 при злоякісних нейроендокринних пухлинах. Однак, оскільки збільшення проліферативного індексу пов'язано зі зменшенням експресії соматостатинових рецепторів і ростом експресії CXCR4, дослідження з  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor може забезпечити відбір кандидатів на лікування  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather [51–53].

Показана можливість застосування CXCR4-спрямованих РФП для діагностики і лікування гліобластом, в яких за даними імуногістохімічних досліджень виявлена висока експресія CXCR4, як і велика між- і внутрішньопухлинна варіативність. Ці результати повинні з обережністю переноситися на експресію, яка визначається на CXCR4-спрямованій ПЕТ *in vivo*. Тим не менш, пацієнти з високим накопиченням  $^{68}\text{Ga}$ -Pentaxifor можуть бути кандидатами на РЛТ з  $^{177}\text{Lu}$ -Pentaxither [54].

Недавнє дослідження діагностичної ефективності  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-ПЕТ у хворих на 23 солідні пухлини показало підвищене накопичення у 67,8 % сканів. Середнє СПФ складало 4,4 (1,05–4,98). Найбільша величина максимального стандартизованого накопичення ( $\text{VSN}_{\text{макс}}$ ) визначалася при раку яєчника, ДКРЛ, десмопластичній круглоклітинній пухлині та АКР. У 40,8 % сканів реєструвалось більше 5 осередків накопичення РФП, з яких у 28,6 %  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  була більше 10, що робить

some cases the absence of any expression, which did not correspond to the expression profile of CXCR4 in studies *in vitro* [46]. At the same time, a pronounced accumulation of radiopharmaceuticals with a high tumor/background ratio (TBR) was found in small cell lung cancer (SCLC), which was confirmed by other studies [9, 47, 48].

A fairly high efficiency of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET in patients with advanced adrenocortical cancer (ACC) has been demonstrated. Visual and quantitative evaluation did not reveal any significant differences from the results of  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, and 70% of the subjects showed CXCR4 expression sufficient for RLT with  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather [49].

Among the group of patients with cholangiocarcinoma, ovarian cancer, and renal cell carcinoma, a significant correlation was shown between the concentration of CXCR4, determined immunologically, and the accumulation of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor in tumor foci, with cholangiocarcinoma having the highest accumulation of radiopharmaceuticals, which was 7 times higher than the background [50].

Comparison of the results of PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor showed the same or lower efficiency of CXCR4 visualization in malignant neuroendocrine tumors. However, since the increase in the proliferative index is associated with a decrease in the expression of somatostatin receptors and an increase in the expression of CXCR4, the study with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor can provide a selection of candidates for  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather treatment [51–53].

The possibility of using CXCR4-directed radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of glioblastomas, in which high CXCR4 expression was detected by immunohistochemical studies, as well as greater inter- and intratumoral variability, has been shown. These findings should be cautiously translated to the expression detected on CXCR4-directed PET *in vivo*. Nevertheless, patients with high  $^{68}\text{Ga}$ -Pentaxifor accumulation may be candidates for RLT with  $^{177}\text{Lu}$ -Pentaxither [54].

A recent study of the diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor-PET in patients with 23 solid tumors showed increased accumulation in 67.8% of scans; the mean TBR was 4.4 (1.05–4.98). The highest maximum standardized uptake value ( $\text{SUV}_{\text{макс}}$ ) was determined in ovarian cancer, SCLC, desmoplastic round cell tumor and ACR. In 40.8% of scans, more than 5 foci of RP accumulation were recorded, of which 28.6% had a  $\text{SUV}_{\text{макс}}$

CXCR4-спрямовану РЛТ в цій групі потенційно можливою [55].

Таким чином, ДКРЛ, АКР, холангіокарцинома, рак яєчників та дедиференційовані нейроендокринні пухлини можуть бути найбільш перспективними типами солідних пухлин для CXCR4-спрямованої ПЕТ.

Накопичення  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor і контрастність зображень при проведенні CXCR4-спрямованої ПЕТ досліджені у 690 хворих на різні солідні пухлини і гемобластози. Найбільше накопичення РФП зареєстровано при ММ ( $\text{VSN}_{\text{макс}}$  більше 12). Друге за величиною накопичення було виявлено при АКР, мантийноклітинній лімфомі, аденокортикальній аденомі і ДКРЛ. Остеосаркома, рак сечового пухиря, рак голови та шиї і саркома Юїнга показали найнижчу середню  $\text{VSN}_{\text{макс}}$  (менше 6). Аналогічні результати були отримані для СПФ, найбільші величини визначались при розповсюджених гемобластозах – ММ, МКЛ і ГЛЛ [56].

### CXCR4-спрямована радіолігандна терапія

Отримання достатньо високих поглинутих доз при застосуванні  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather в експериментальних моделях ГЛЛ і ГМЛ привели до застосування РФП у трьох пацієнтів з рефрактерним ГМЛ. Після успішної РЛТ усі пацієнти підлягали алогенній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). У одного пацієнта, що отримав додатково анти-CD66 радіоімунотерапію, відмічена довгострокова повна відповідь [57].

Перший вдалий досвід застосування CXCR4-спрямованої РЛТ сприяв використанню цього методу при інших гемобластозах. Найбільший досвід застосування  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather був отриманий у хворих на поширені стадії ММ. Рівні початкової відповіді були високими, однак суттєвого збільшення загальної виживаності не спостерігалось [58]. У групі з 8 хворих на ММ при проведенні РЛТ поглинуті дози в мієломних осередках досягали 70 Гр. У одного пацієнта була отримана повна відповідь, у п'яти – часткова. Один хворий помер внаслідок сепсису під час апластичної фази [59].

Окремі позитивні результати при використанні РЛТ  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather спостерігались у хворих з рецидивною дифузною великоклітинною В-клітинною лімфомою. У чотирьох пацієнтів була отримана часткова або змішана відповідь, двоє хворих померли через розвиток аспергильозу центральної нервової системи і сепсису [34].

Найбільш перспективною CXCR4-спрямована РЛТ може бути у хворих на Т-клітинну лімфому, оскільки у цій важкій для лікування категорії пацієнтів дося-

of more than 10, making CXCR4-directed RLT in this group potentially possible [55].

Thus, SCLC, ACC, cholangiocarcinoma, ovarian cancer, and dedifferentiated neuroendocrine tumors may be the most promising solid tumor types for CXCR4-directed PET.

The accumulations of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor and image contrast during CXCR4-directed PET were studied in 690 patients with various solid tumors and hematological malignancies. The highest accumulation of radiopharmaceuticals was recorded in MM ( $\text{SUV}_{\text{max}} > 12$ ). The second highest accumulation was detected in ACC, mantle cell lymphoma, adrenocortical adenoma and SCLC. Osteosarcoma, bladder cancer, head and neck cancer, and Ewing's sarcoma showed the lowest mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (less than 6). Similar results were obtained for the TBR, with the highest values determined in advanced hemoblastoses – MM, MCL and ALL [56].

### CXCR4-directed radioligand therapy

Obtaining sufficiently high absorbed doses with  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather in experimental models of ALL and AML led to the use of RT in three patients with refractory AML. After successful RLT, all patients underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). In one patient who received additional anti-CD66 radioimmunotherapy, a long-term complete response was noted [57].

The first successful experience with CXCR4-directed RLT led to the use of this method in other hematological malignancies. The most extensive experience with  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather was obtained in patients with advanced MM. The initial response rates were high, but no significant increase in overall survival was observed [58]. In a group of 8 patients with MM, the absorbed doses in myeloma foci reached 70 Gy during RLT. One patient had a complete response, and five had a partial response. One patient died as a result of sepsis during the aplastic phase [59].

Some positive results with  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather RLT were observed in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Four patients had a partial or mixed response, two patients died due to aspergillosis of CNS and sepsis [34].

The most promising CXCR4-directed radiotherapy may be in patients with T-cell lymphoma, since in this difficult-to-treat category of patients, control of the tumor process was



гався контроль над пухлинним процесом. У 4 пацієнтів з рецидивним захворюванням при застосуванні  $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather поглинуті дози в екстрamedулярних осередках коливалися в межах 17,4–33,2 Гр, у всіх хворих був отриманий певний ефект, який оцінювався рівнем лактатдегідрогенази. Один хворий помер після РЛТ внаслідок септицемії, у решти реєструвався повний або частковий регрес з подальшим відновленням рівня лейкоцитів. Хворим з успішним результатом РЛТ додатково призначалася радіоімунотерапія  $^{188}\text{Re}$ -анти-CD66. Застосування РЛТ у хворих з Т-клітинною лімфомою уявляється найбільш перспективним, що вказує на необхідність проспективних досліджень в цьому напрямку [60].

Завдяки високій специфічності РФП РЛТ в цілому відносно безпечна і пацієнтами переноситься задовільно [61]. Зазвичай внаслідок терапевтичних активностей  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather розвивається цитопенія без ознак гострої токсичності, однак у доволі значної частини хворих може виникати синдром лізису пухлини з розвитком ниркової недостатності або нейтропенічний сепсис до проведення ТГСК [55, 57]. Для запобігання смертельним наслідкам перед РЛТ необхідно вживати заходів відповідно до протоколів із запобігання синдрому лізису пухлини. Іншим способом запобігання може бути заміна лютецію-177 ( $T_{1/2}=6,7$  діб) ітрієм-90 ( $T_{1/2}=2,7$  діб), що дозволяє зменшити інтервал між РЛТ і ТГСК та тривалість апластичної фази і, таким чином, знизити вірогідність розвитку інфекційних ускладнень [61].

В теперішній час  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather застосовується при різних гемобластозах не тільки для досягнення протипухлинного ефекту, а й як спосіб створення умов для проведення алогенної або автогенної ТГСК. Абляція гемопоетичних стовбурових клітин в кісткотовозкових нішах, що створюється CXCR4-спрямованою РЛТ, може бути використана для підготовки хворих до ТГСК як доповнення до антикластерної або радіоімунної трансплантаційної клітинної терапії.

В той же час, при солідних злоякісних пухлинах, у комплексному лікуванні яких алогенна ТГСК не передбачена, мієлоабляція, що створюється CXCR4-спрямованою РЛТ, не допустима і є головною проблемою. Без ризику для стовбурових клітин РЛТ може бути технічно застосована при пухлинах з вираженою рецепторною експресією, таких як АКР або ДКРЛ, однак, необхідні подальші розробки і проспективні дослідження [7]. Такий підхід може бути використаний у хворих з рефрактерною пухлиною в термінальній стадії, коли вибір лікування обмежений і можливості вичерпані. В цьому випадку ліку-

achieved. In 4 patients with relapsed disease, when using  $^{177}\text{Lu}$ -Pentixather, the absorbed doses in the extramedullary foci ranged from 17.4 to 33.2 Gy, and all patients had a certain effect, which was assessed by the level of lactate dehydrogenase. One patient died after RLT as a result of septicemia, the rest had complete or partial regression with subsequent recovery of leukocyte count. Patients with a successful result of RLT were additionally prescribed  $^{188}\text{Re}$ -anti-CD66 radioimmunotherapy. The use of RLT in patients with T-cell lymphoma seems to be the most promising, which indicates the need for prospective studies in this direction [60].

Due to the high specificity of RP, RLT is generally relatively safe and well tolerated [61]. Usually, cytopenia without signs of acute toxicity develops as a result of the therapeutic activities of  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather, but a significant proportion of patients may develop tumor lysis syndrome with the development of renal failure or neutropenic sepsis before HSCT [55, 57]. To prevent fatal outcomes, measures should be taken before RLT in accordance with protocols to prevent tumor lysis syndrome. Another way of prevention may be the replacement of lutetium-177 ( $T_{1/2}=6.7$  days) with yttrium-90 ( $T_{1/2}=2.7$  days), which reduces the interval between RLT and HSCT and the duration of the aplastic phase and thus reduces the likelihood of infectious complications [61].

At present,  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather is used in various hematological malignancies not only to achieve an antitumor effect, but also as a way to create conditions for allogeneic or autologous HSCT. The ablation of hematopoietic stem cells in bone marrow niches created by CXCR4-directed RLT can be used to prepare patients for HSCT as an adjunct to anti-cluster or radioimmune transplant cell therapy.

At the same time, in solid malignancies, in the complex treatment of which allogeneic HSCT is not provided, myeloablative effect created by CXCR4-directed RLT is not acceptable and is a main problem. Without risk to stem cells, RLT can be technically applied in tumors with pronounced receptor expression, such as ACC or SCLC, however, further development and prospective studies are needed [7]. This approach can be used in patients with refractory tumors in the terminal stage, when the choice of treatment is limited and the possibilities are exhausted. In

вання  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather може бути проведено як сальважний метод при наявності стовбурових клітин, зібраних перед попередніми хіміотерапевтичними протоколами [53].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, причетність хемокінового рецептора CXCR4 до процесів проліферації пухлинних клітин, ангиогенезу, росту метастазів і пригнічення апоптозу при взаємодії з хемокіном CXCL12 дозволяє використовувати його як молекулярну мішень для діагностики та лікування злоякісних пухлин. Рецептор CXCR4 підвищено експресований на поверхнях клітин багатьох гемобластозів і солідних пухлин; інтенсивність експресії корелює з погіршеним прогнозом. Розроблені численні інгібітори осі CXCR4/CXCL12 та їхні мічені радіонуклідами аналоги, що дозволяють візуалізувати CXCR4 і проводити радіонуклідну терапію. Серед РФП для візуалізації практичне клінічне застосування отримав  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor, який може використовуватися для діагностики гемобластозів і певного кола солідних пухлин, а також захворювань серцево-судинної системи і запальних процесів. Ефективність  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor в діагностиці низки гемобластозів перевершує  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. Показана доцільність його включення в діагностичний супровід онкогематологічних хворих. Терапевтичний РФП  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather апробований для застосування у комплексному лікуванні рецидивних гемобластозів. Враховуючи вже отримані результати і важливість нових терапевтичних підходів, особливо в області рефрактерних розповсюджених процесів, очевидно, що ці дослідження отримують подальший розвиток.

## Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yu J., Zhou X., Shen L. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors. *Molecules*. 2023. Vol. 28. P. 4707. doi: 10.3390/molecules28124707.
2. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide / U. M. Domanska, R. C. Kruizanga, W. B. Nagengast et al. *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49, no. 1. P. 219-230. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.005.
3. Novel theranostic approaches targeting CCR4-receptor, current status and translational prospectives: a systematic review / J. Gorica, M. S. De Feo, F. Corica et al. *Pharmaceuticals*. 2023. Vol. 16, no. 2. P. 313. doi: 10.3390.ph16020313.

this case, treatment with  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather can be performed as a salvage method in the presence of stem cells collected before previous chemotherapy protocols [53].

## CONCLUSIONS

Thus, the involvement of the chemokine receptor CXCR4 in the processes of tumor cell proliferation, angiogenesis, metastasis growth and inhibition of apoptosis in interaction with the chemokine CXCL12 allows it to be used as a molecular target for the diagnosis and treatment of malignant tumors. The CXCR4 receptor is overexpressed on the cell surfaces of many hematological malignancies and solid tumors; the intensity of expression correlates with a poor prognosis. Numerous inhibitors of the CXCR4/CXCL12 axis and their radiolabeled analogs have been developed to visualize CXCR4 and to perform radionuclide therapy. Among the RPs for imaging,  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor, which can be used for the diagnosis of hemoblastoses and a certain range of solid tumors, as well as diseases of the cardiovascular system and inflammatory processes, has found application in clinical practice. The efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor in the diagnosis of a number of hemoblastoses is superior to  $^{18}\text{F}$ -FDG. The expediency of its inclusion in the diagnostic support of oncohematological patients has been shown. The therapeutic RP  $^{177}\text{Lu}/^{90}\text{Y}$ -Pentixather has been approved for use in the complex treatment of recurrent hematological malignancies. Taking into account the results already obtained and the importance of new therapeutic approaches, especially in the field of refractory advanced processes, it is obvious that these studies will be further developed.

## Conflicts of interest statement

No potential conflicts of interest were disclosed.

## REFERENCES

1. Yu J, Zhou X, Shen L. CXCR4-targeted radiopharmaceuticals for the imaging and therapy of malignant tumors. *Molecules*. 2023; 28:4707. doi: 10.3390/molecules28124707.
2. Domanska UM, Kruizanga RC, Nagengast WB, Timmer-Bosscha H, Huls G, de Vries EG, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):219-30. doi: 10.1016/j.ejca.2012.05.005.
3. Gorica J, De Feo MS, Corica F, Sidrak MMA, Conte M, Filippi L, et al. Novel theranostic approaches targeting CCR4-receptor, current status and translational prospectives: a systematic review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(2):313. doi: 10.3390.ph16020313.

4. Juarez J., Bendall L., Bradstock K. Chemokines and their receptors as therapeutic targets: the role of the SDF-1/CXCR4 axis. *Curr. Pharm. Des.* 2004. Vol. 10, no. 11. P. 1245-1259. doi: 10.2174/1381612043452640.
5. Function of the chemokine receptor CXCR in haematopoiesis and in cerebellar development / Y. R. Zou, A. H. Kottmann, M. Kuroda et al. *Nature.* 1998. Vol. 393, no. 6685. P. 595-599. doi: 10.1038/31269.
6. CXCR4 ligands: the next big hit? / A. M. E. Walenkamp, C. Lapa, K. Herrmann et al. *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58. P. 77s-82s. doi: 10.2967/jnumed.116.186874.
7. Schottelius M., Herrman K., Lapa C. In vivo targeting of CXCR4 – new horizons. *Cancers.* 2021. Vol. 13. P. 5920-5937. doi: 10.3390/cancers13235920.
8. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenical communication networks / F. Guo, Y. Wang, J. Liu et al. *Oncogene.* 2016. Vol. 35, no. 7. P. 816-826. doi: 10.1038/onc.2015.139.
9. Somatostatin and CXCR4 expression patterns in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lungs relative to small cell lung cancer / C. Stumpf, D. Kaemmerer, E. Neubauer et al. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 144, no. 10. P. 1921-1932. doi: 10.1007/s00432-018-2722-5.
10. Differential expression of CXCR4 is associated with the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cells / L. Su, J. Zhang, H. Xu et al. *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11, no. 23. P. 8273-8280. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0537.
11. The impotence of the CXCL12-CXCR4 chemokine ligand-receptor interaction in prostate cancer metastases / M. Arya, H. R. Patel, C. McGurk et al. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2004. Vol. 4, no. 4. P. 291-303.
12. Nuclear localization of CXCR4 determines prognosis for colorectal cancer patients / F. M. Speetjens, G. J. Liefers, C. J. Korbee et al. *Cancer Microenviron.* 2009. Vol. 2, no.1. P. 1-7. doi: 10.1007/s12307-008-0016-1.
13. Multiple functions of CXCL12 in a syngeneic model of breast cancer / S. A. Williams, Y. Harata-Lee, I. Comerford et al. *Mol. Cancer.* 2010. Vol. 9. P. 250. doi: 10.1186/1476-4598-9-250.
14. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastases / A. Muller, B. Homey, H. Soto et al. *Nature.* 2001. Vol. 410, no. 6824. P. 50-56. doi: 10.1038/35065016.
15. CXCL12/CXCR4 signaling in malignant brain tumors: a potential pharmacological therapeutic target / M. Terasaki, Y. Sugita, F. Arakawa et al. *Brain Tumor Pathol.* 2011. Vol. 28, no. 2. P. 89-97. doi: 10.1087/s10014-010-0013-1.
16. Differential expression and prognostic value of the chemokine receptor CXCR4 in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms / D. Kaemmerer, C. Reimann, E. Specht et al. *Oncotarget.* 2015. Vol. 6, no. 5. P. 3346-3358. doi: 10.18632/oncotarget.3242.
17. Molecular imaging of the chemokine receptor CXCR4 after acute myocardial infarction / J. T. Thackeray, T. Derlin, A. Haghikia et al. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2015. Vol. 8, no. 12. P. 1417-1426. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.008.
4. Juarez J., Bendall L., Bradstock K. Chemokines and their receptors as therapeutic targets: the role of the SDF-1/CXCR4 axis. *Curr Pharm Des.* 2004;10(11):1245-59. doi: 10.2174/1381612043452640. PMID: 25078139.
5. Zou YR, Kottmann AH, Kuroda M, Taniuchi I, Littman DR. Function of the chemokine receptor CXCR in haematopoiesis and in cerebellar development. *Nature.* 1998;393(6685):595-9. doi: 10.1038/31269.
6. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 ligands: the next big hit? *J Nucl Med.* 2017;58:77s-82s. doi: 10.2967/jnumed.116.186874.
7. Schottelius M, Herrman K, Lapa C. In vivo targeting of CXCR4 – new horizons. *Cancers.* 2021,13:5920-37. doi: 10.3390/cancers13235920.
8. Guo F., Wang Y, Liu J, Mok SC, Xue F, Zhang W. CXCL12/CXCR4: a symbiotic bridge linking cancer cells and their stromal neighbors in oncogenical communication networks. *Oncogene.* 2016;35(7): 816-26. doi: 10.1038/onc.2015.139. PMID: 25961926.
9. Stumpf C, Kaemmerer D, Neubauer E, Sanger J, Schulz S, Lupp A. Somatostatin and CXCR4 expression patterns in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the lungs relative to small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(10):1921-32. doi: 10.1007/s00432-018-2722-5.
10. Su L, Zhang J, Xu H, Wang Y, Chu Y, Liu R, et al. Differential expression of CXCR4 is associated with the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2005; 11(23):8273-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0537.
11. Arya M, Patel HR, McGurk C, Tatoud R, Kloker H, Masters J, et al. The impotence of the CXCL12-CXCR4 chemokine ligand-receptor interaction in prostate cancer metastases. *J Exp Ther Oncol.* 2004;4(4):291-303.
12. Speetjens FM, Liefers GJ, Korbee CJ, Mesker WE, van de Velde CJ, van Vierherghe RL, et al. Nuclear localization of CXCR4 determines prognosis for colorectal cancer patients. *Cancer Microenviron.* 2009;2(1):1-7. doi: 10.1007/s12307-008-0016-1.
13. Williams SA, Harata-Lee Y, Comerford I, Anderson RL, Smyth MJ, McColl SR. Multiple functions of CXCL12 in a syngeneic model of breast cancer. *Mol Cancer.* 2010;9:250. doi: 10.1186/1476-4598-9-250.
14. Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastases. *Nature.* 2001;410(6824):50-6. doi: 10.1038/35065016.
15. Terasaki M, Sugita Y, Arakawa F, Okada Y, Ohshima K, Shigemori M. CXCL12/CXCR4 signaling in malignant brain tumors: a potential pharmacological therapeutic target. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(2):89-97. doi: 10.1087/s10014-010-0013-1.
16. Kaemmerer D, Reimann C, Specht E, Wirtz RM, Sayeg M, Baum RP, et al. Differential expression and prognostic value of the chemokine receptor CXCR4 in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget.* 2015;6(5):3346-58. doi: 10.18632/oncotarget.3242.
17. Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, Napp C, Wang Y, Ross TL, et al. Molecular imaging of the chemokine receptor CXCR4 after acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(12): 1417-26. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.008.

18. [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression after myocardial infarction / C. Lapa, T. Reiter, R. A. Werner et al. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2015. Vol. 8, no. 12. P. 1465-1471. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.007.
19. Nahrendorf M., Swirski F. K. PET imaging of leukocytes in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015. Vol. 8, no. 12. P. 1427-1429. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.004.
20. Upregulated myocardial CXCR4-expression after myocardial infarction assessed by simultaneous Ga-68 pentixafor PET/MRT / C. Rischpler, S. G. Nekolla, H. Kossmann et al. *J. Nucl. Cardiol.* 2016. Vol. 23, no.1. P. 131-133. doi: 10.1007/s12350-95-0347-5.
21. Imaging of C-X-C motif chemokine receptor CXCR4 expression after myocardial infarction with [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT in correlation with cardiac MRI / T. Reiter, M. Kircher, A. Schirbel et. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2018. Vol. 11, no. 10. P. 1541-1543. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.001.
22. Schober A., Bernhagen J., Weber C. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2008. Vol. 86, no. 7. P. 761-770. doi: 10.1007/s00109-008-0334-2.
23. Imaging of cytokine receptor CXCR4 in atherosclerotic plaques with the radiotracer <sup>68</sup>Ga-Pentixafor for PET / F. Hyafil, J. Pelisek, I. Laitinen et al. *J. Nucl. Med.* 2017. Vol. 58, no. 3. P. 499-506. doi: 10.2967/jnumed.116.179663.
24. Clinical molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in atherosclerotic plaque using <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET: correlation with cardiovascular risk factors and calcified plaque burden / D. Weiberg, J. T. Thackeray, G. Daum et al. *J. Nucl. Med.* 2018. Vol. 59, no. 2. P. 266-272. doi: 10.2967/jnumed.117.196485.
25. CXCR4 involvement in neurodegenerative diseases / L. W. Bonham, C. M. Karch, C. C. Fan et al. *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8, no.1. P. 73. doi: 10.1038/s41398-017-0049-7.
26. CXCR-directed theranostics in oncology and inflammation / M. Kircher, P. Herhaus, M. Schottelius et al. *Ann. Nucl. Med.* 2018. Vol. 32. P. 503-511. doi.org/10.1007/s12149-018-1290-8.
27. The influence of different metal-chelate conjugates of pentixafor on the CXCR4 affinity / A. Poschenrieder, M. Schottelius, M. Schwaiger et al. *EJNMMI Res.* 2016. Vol. 6, no. 1. P. 36. doi: 10.1186/s13550-016-0193-8.
28. Dual targeting of acute leukemia and supporting niche by CXCR4-directed theranostics / S. Habringer, C. Lapa, P. Herhaus et al. *Theranostics*. 2018. Vol. 8, no. 2. P. 369-383. doi: 10.7150/thno.21397.
29. A new class of PentixaFor- and PentixaTher-based theranostic agents with enhanced CXCR4-targeting efficiency / T. Osl, A. Schmidt, M. Schwaiger et al. *Theranostics*. 2020. Vol. 10. P. 8264-8280. doi: 10.7150/thno.45537.
30. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma / K. Philipp-Abbrederis, K. Herrmann, S. Knop et al. *EMBO Mol. Med.* 2015. Vol. 7. P. 477-487. doi.org/10.15252/emmm.201404698.
18. Lapa C, Reiter T, Werner RA, Ertl G, Wester H-J, Buck AK, et al. [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1465-71. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.09.007.
19. Nahrendorf M, Swirski FK. PET imaging of leukocytes in patients with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(12):1427-9. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.004.
20. Rischpler C, Nekolla SG, Kossmann H, Dirschingner RJ, Schottelius M, Hyafil F, et al. Upregulated myocardial CXCR4-expression after myocardial infarction assessed by simultaneous Ga-68 pentixafor PET/MRT. *J Nucl Cardiol*. 2016;23(1):131-3. doi: 10.1007/s12350-95-0347-5.
21. Reiter T, Kircher M, Schirbel A, Werner RA, Kropf S, Ertl G, et al. Imaging of C-X-C motif chemokine receptor CXCR4 expression after myocardial infarction with [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT in correlation with cardiac MRI. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(10):1541-43. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.001.
22. Schober A, Bernhagen J, Weber C. Chemokine-like functions of MIF in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(7): 761-70. doi: 10.1007/s00109-008-0334-2.
23. Hyafil F, Pelisek J, Laitinen I, Schottelius M, Mohring M, Doring Y et al. Imaging of cytokine receptor CXCR4 in atherosclerotic plaques with the radiotracer <sup>68</sup>Ga-Pentixafor for PET. *J Nucl Med*. 2017; 58(3):499-506. doi: 10.2967/jnumed.116.179663.
24. Weiberg D, Thackeray JT, Daum G, Sohns JM, Kropf S, Wester HJ, et al. Clinical molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in atherosclerotic plaque using <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET: correlation with cardiovascular risk factors and calcified plaque burden. *J Nucl Med*. 2018;59(2):266-72. doi: 10.2967/jnumed.117.196485.
25. Bonham LW, Karch CM, Fan CC, Tan C, Geier EG, Wang Y, et al. CXCR4 involvement in neurodegenerative diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):73. doi: 10.1038/s41398-017-0049-7.
26. Kircher M, Herhaus P, Schottelius M, Buck AK, Werner RA, Wester H-J, et al. CXCR-directed theranostics in oncology and inflammation. *Annals Nucl. Med*. 2018;32:503-11. doi.org/10.1007/s12149-018-1290-8.
27. Poschenrieder A, Schottelius M, Schwaiger M, Kessler H, Wester H-J. The influence of different metal-chelate conjugates of pentixafor on the CXCR4 affinity. *EJNMMI Res*. 2016;6(1):36. doi: 10.1186/s13550-016-0193-8.
28. Habringer S, Lapa C, Herhaus P, Schottelius M, Istvanffy R, Steiger K, et al. Dual targeting of acute leukemia and supporting niche by CXCR4-directed theranostics. *Theranostics*. 2018;8(2):369-83. doi: 10.7150/thno.21397.
29. Osl T, Schmidt A, Schwaiger M, Schottelius M, Wester H-J. A new class of PentixaFor- and PentixaTher-based theranostic agents with enhanced CXCR4-targeting efficiency. *Theranostics*. 2020;10:8264-80. doi: 10.7150/thno.45537.
30. Philipp-Abbrederis K, Herrmann K, Knop S, Schottelius M, Eiber M, Luckerath K, et al. In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma.

31. [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma – comparison to [<sup>18</sup>F]FDG and laboratory values / C. Lapa, M. Schreder, A. Schirbel et al. *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 205-212. doi: 10.7150/thno.16576.
32. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with <sup>68</sup>Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to (18)F-FDG PET/CT / Q. Pan, X. Cao, Y. Luo et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2020. Vol. 47. P. 537-546. doi: 10.1007/s00259-019004605-z.
33. Targeted positron emission tomography imaging of CXCR4 expression in patients with acute myeloid leukemia / P. Herhaus, S. Habringer, K. Philipp-Abbrederis et al. *Haematologica*. 2016. Vol. 101, no.8. P. 932-940. doi: 10.3324/haematol.2016.142976.
34. Feasibility CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma / C. Lapa, H. Hanscheid, M. Kircher et al. *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 60-64. doi: 10.2967/jnumed.118.210997.
35. Improved primary staging of marginal-zone lymphoma by addition of CXCR4 directed PET/CT / J. Duell, F. Krummenast, A. Schirbel et al. *J. Nucl. Med.* 2021. Vol. 62. P. 1415-1421. doi: 10.2967/jnumed.120.257279.
36. Response assessment with the CXCR4-directed positron emission tomography tracer [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor in a patient with extranodal marginal zone lymphoma of the orbital cavities / P. Herhaus, S. Habringer, T. Vag et al. *EJNMMI Res*. 2017. Vol.7. P. 51. doi: 10.1186/s13550-017-0294-z.
37. Chemokine receptor PET/CT provides relevant staging and management changes in marginal zone lymphoma / J. Duell, A. K. Buk, M. P. F. Hartra et al. *J. Nucl. Med.* 2023. Vol. 64. P. 1889-1894. doi:10.2967/jnumed.123.266074.
38. CXCR4-targeted theranostics in hematooncology: opportunities and challenges / R. Werner, A. Haug, C. Buske et al. *Nuklearmedizin*. 2023. Vol. 63, no. 2. P. 57-61. doi: 10.1055/a-2194-9965.
39. CXCR4 PET/MRI for follow-up of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after first-line Helicobacter pylori eradication / M. E. Mayerhoefer, M. Raderer, W. Lamm et al. *Blood*. 2022. Vol. 139, no. 2. P. 240-244. doi: 10.1182/blood.2021013239.
40. CXCR4 PET imaging of mantle cell lymphoma using [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor: comparison with [<sup>18</sup>F]FDG-PET / M. E. Mayerhoefer, M. Raderer, W. Lamm et al. *Theranostics*. 2021. Vol. 1. P. 567-578. doi.org/10.7150/thno.48620.
41. <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT for detection of chemokine receptor CXCR4 expression in myeloproliferative neoplasms / S. Kraus, A. Dierks, L. Rasche et al. *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63. P. 96-99. doi: 10.2967/jnumed.121.262206.
42. <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression in Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmocytic lymphoma: comparison to <sup>18</sup>F-FDG PET/CT / Y. Luo, X. Cao, Q. Pan et al. *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 1724-1729. doi: 10.2967/jnumed.119.226134.
- EMBO Mol Med*. 2015;7:477-87. doi.org/10.15252/emmm.201404698.
31. Lapa C, Schreder M, Schirbel A, Samnick S, Kortum KM, Herrmann K, et al. [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor-PET/CT for imaging chemokine receptor CXCR4 expression in multiple myeloma – comparison to [<sup>18</sup>F]FDG and laboratory values. *Theranostics*. 2017;7:205-12. doi: 10.7150/thno.16576.
32. Pan Q, Cao X, Luo Y, Li J, Feng J, Li F. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with <sup>68</sup>Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: comparison to (18)F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:537-46. doi: 10.1007/s00259-019004605-z.
33. Herhaus P, Habringer S, Philipp-Abbrederis K, Vag T, Gerngross C, Schottelius M, et al. Targeted positron emission tomography imaging of CXCR4 expression in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101(8). doi: 10.3324/haematol.2016.142976.
34. Lapa C, Hanscheid H, Kircher M, Schirbel A, Winderlich G, Werner RA, et al. Feasibility CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2019;60:60-4. doi: 10.2967/jnumed.118.210997.
35. Duell J, Krummenast F, Schirbel A, Klassen P, Samnick S, Rauert-Wunderlich H, et al. Improved primary staging of marginal-zone lymphoma by addition of CXCR4 directed PET/CT. *J Nucl Med*. 2021;62:1415-21. doi: 10.2967/jnumed.120.257279.
36. Herhaus P, Habringer S, Vag T, Steiger K, Slotta-Huspenina J, Gerngross C, et al. Response assessment with the CXCR4-directed positron emission tomography tracer [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor in a patient with extranodal marginal zone lymphoma of the orbital cavities. *EJNMMI Res*. 2017;7:51. doi: 10.1186/s13550-017-0294-z.
37. Duell J, Buk AK, Hartra MPF, Schlötelburg W, Schneid S, Weich A, Chemokine receptor PET/CT provides relevant staging and management changes in marginal zone lymphoma. *J Nucl Med*. 2023;64:1889-94. doi:10.2967/jnumed.123.266074.
38. Werner R, Haug A, Buske C, Heidegger S, Illert AL, Bassermann F, et al. CXCR4-targeted theranostics in hematooncology: opportunities and challenges. *Nuklearmedizin*. 2023. doi: 10.1055/a-2194-9965.
39. Mayerhoefer ME, Raderer M, Lamm W, Weber M, Kiesewetter B, Rohrbeck J, et al. CXCR4 PET/MRI for follow-up of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma after first-line Helicobacter pylori eradication. *Blood*. 2022;139(2):240-4. doi: 10.1182/blood.2021013239.
40. Mayerhoefer ME, Raderer M, Lamm W, Pichler V, Pfaff S, Weber M, et al. CXCR4 PET imaging of mantle cell lymphoma using [<sup>68</sup>Ga]Pentixafor: comparison with [<sup>18</sup>F]FDG-PET. *Theranostics*. 2021;1:567-78. doi.org/10.7150/thno.48620.
41. Kraus S, Dierks A, Rasche L, Kertels O, Kircher M, Schirbel A, et al. <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT for detection of chemokine receptor CXCR4 expression in myeloproliferative neoplasms. *J Nucl Med*. 2022;63:96-9. doi: 10.2967/jnumed.121.262206.
42. Luo Y, Cao X, Pan Q, Feng J, Cao X, Li F. <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET/CT for imaging of chemokine receptor 4 expression in Waldenstrom

43. Chemokine receptor CXCR4-targeted PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor shows superiority to  $^{18}\text{F}$ -FDG in a patient with Waldenstrom macroglobulinemia / Y. Luo, Q. Pan, J. Li et al. *Clin. Nucl. Med.* 2018. Vol. 43, no. 7. P. 548-550. doi: 10.1097/RLU.0000000000002131.
44. Chemokine receptor 4-targeted  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT in response assessment of Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmocytic lymphoma: comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT / Q. Pan, X. Cao, Y. Luo et al. *Clin. Nucl. Med.* 2021. Vol. 46, no. 9. P. 732-737. doi: 10.1097/RLU.0000000000003760.
45. CXCR4-directed PET/CT with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Pentixafor in central nervous system lymphoma: a comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT / Z. Chen, A. Yang, J. Zhang et al. *Mol. Imaging Biol.* 2022. Vol. 24, no. 3. P. 416-424. doi: 10.1007/s11307-021-01664-3.
46. First experience with chemokine receptor CXCR4-targeted PET imaging of patients with solids cancers / T. Vag, C. Gerngross, P. Herhaus et al. *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, no. 5. P. 741-746. doi: 10.2967/jnumed.115.161034.
47.  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT for imaging chemokine receptor 4 expression in small cell lung cancer – initial experience / C. Lapa, K. Luckerath, M. Rudellius et al. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 9288-9295. doi: 10.18632/oncotarget.7063.
48.  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT demonstrating higher CXCR4 density in small cell lung carcinoma than non small cell variant / A. Watts, B. Singh, R. Basher et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, no. 5. P. 909-910. doi: 10.1007/s00259-017-3622-7.
49. Investigation of the chemokine receptor 4 as potential theranostic target in adrenocortical cancer patients / C. Bluemel, S. Hahner, B. Heinze et al. *Clin. Nucl. Med.* 2017. Vol. 42. P. e29-34. doi: 10.1097/RLU.0000000001435.
50. CXCR4-directed imaging in solid tumors / R. A. Werner, S. Kircher, T. Higuchi et al. *Front. Oncol.* 2019. Vol. 9. P. 770. doi: 10.3389/fonc.2019.00770.
51. CXCR4-directed PET/CT in patients with newly diagnosed neuroendocrine carcinomas / A. Weich, R. A. Werner, A. K. Buck et al. *Diagnostics (Basel).* 2021. Vol. 11, no. 4. P. 605. doi: 10.3390/diagnostics11040605.
52. Imaging of chemokine receptor 4 in neuroendocrine tumors – a triple trace comparative approach / R. A. Werner, A. Weich, T. Higuchi et al. *Theranostics.* 2017. Vol. 7. P. 1489-1498. doi: 10.7150/thno.18754.
53. CXCR4-targeted theranostics in oncology / A. K. Buck, S. E. Serfling, T. Lindner et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49. P. 4133-4144. doi: 10.1007/s00259-022-05849-y.
54. CXCR4 expression in glioblastoma tissue and the potential for PET imaging and treatment with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-Pentixafor/[ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-Pentixather / S. M. Jacobs, P. Wesseling, B. de Keizer et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2022. Vol. 49. P. 481-491. doi: 10.1007/s00259-021-05196-4.
55. CXCR4-directed PET/CT with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-Pentixafor in solid tumors – a comprehensive analysis of imaging findings and comparison with macroglobulinemia/lymphoplasmocytic lymphoma: comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2019;60:1724-9. doi: 10.2967/jnumed.119.226134.
43. Luo Y, Pan Q, Li J, Feng J, Li F. Chemokine receptor CXCR4-targeted PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor shows superiority to  $^{18}\text{F}$ -FDG in a patient with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Nucl Med.* 2018;43(7):548-50. doi: 10.1097/RLU.0000000000002131.
44. Pan Q, Cao X, Luo Y, Li J, Li F. Chemokine receptor 4-targeted  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT in response assessment of Waldenstrom macroglobulinemia/lymphoplasmocytic lymphoma: comparison to  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2021;46(9):732-37. doi: 10.1097/RLU.0000000000003760.
45. Chen Z, Yang A, Zhang J, Chen A, Zhang Y, Huang C, et al. CXCR4-directed PET/CT with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Pentixafor in central nervous system lymphoma: a comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2022;24(3): 416-24. doi: 10.1007/s11307-021-01664-3.
46. Vag T, Gerngross C, Herhaus P, Eiber M, Philipp-Abberderis K, Graner FP, et al. First experience with chemokine receptor CXCR4-targeted PET imaging of patients with solids cancers. *J Nucl Med.* 2016;57(5): 741-6. doi: 10.2967/jnumed.115.161034.
47. Lapa C, Luckerath K, Rudellius M, Schmid JS, Schoene A, Schierbel A, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT for imaging chemokine receptor 4 expression in small cell lung cancer – initial experience. *Oncotarget.* 2016;7:9288-95. doi: 10.18632/oncotarget.7063.
48. Watts A, Singh B, Basher R, Singh H, Bal A, Kapoor R, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -Pentixafor PET/CT demonstrating higher CXCR4 density in small cell lung carcinoma than non small cell variant. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(5):909-10. doi: 10.1007/s00259-017-3622-7.
49. Bluemel C, Hahner S, Heinze B, Fassnacht M, Krois M, Bley TA, et al. Investigation of the chemokine receptor 4 as potential theranostic target in adrenocortical cancer patients. *Clin Nucl Med.* 2017;42:e29-34. doi: 10.1097/RLU.0000000001435.
50. Werner RA, Kircher S, Higuchi T, Kircher M, Schirbel A, Wester HJ, et al. CXCR4-directed imaging in solid tumors. *Front Oncol.* 2019;9:770. doi: 10.3389/fonc.2019.00770.
51. Weich A, Werner RA, Buck AK, Hartrampf PE, Serfling SE, Scheurlen M, et al. CXCR4-directed PET/CT in patients with newly diagnosed neuroendocrine carcinomas. *Diagnostics (Basel).* 2021;11. doi: 10.3390/diagnostics11040605.
52. Werner RA, Weich A, Higuchi T, Schmid JS, Schirbel A, Lassmann M, et al. Imaging of chemokine receptor 4 in neuroendocrine tumors – a triple trace comparative approach. *Theranostics.* 2017; 7:1489-98. doi: 10.7150/thno.18754.
53. Buck AK, Serfling SE, Lindner T, Hanscheid H, Schirbel A, Hahner S, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:4133-44. doi: 10.1007/s00259-022-05849-y.
54. Jacobs SM, Wesseling P, de Keizer B, Tolboom N, Ververs FFT, Krijger GC, et al. CXCR4 expression in glioblastoma tissue and the potential for PET imaging and treatment with [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-Pentixafor/[ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-Pentixather. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:481-91. doi: 10.1007/s00259-021-05196-4.

- histopathology / N. Dreher, S. Hahner, C. T. Fuß et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2024. Vol. 51, no. 5. P. 1383-1394. doi: 10.1007/s00259-023-06547-z.
56. Imaging of C-X-C motif chemokine receptor 4 expression in 690 patients with solid or hematologic neoplasms using <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET / A. K. Buck, A. Haug, N. Dreher et al. *J. Nucl. Med.* 2022. Vol. 63, no. 11. P. 1687-1692. doi: 10.2967/jnumed.121.263693.
57. Dual targeting of acute leukemia and supporting niche by CXCR4-directed theranostics / S. Habringer, C. Lapa, P. Herhaus et al. *Theranostics*. 2018. Vol. 8. P. 369-383. doi: 10.7150/thno.21397.
58. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease / K. Herrmann, M. Schottelius, C. Lapa et al. *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. P. 248-251. doi: 10.2967/jnumed.115.167361.
59. CXCR4-directed endoradiotherapy induces high response rates in extramedullary replaced multiple myeloma / C. Lapa, K. Herrmann, A. Schirbel et al. *Theranostics*. 2017. Vol. 7. P. 1589-1597. doi: 10.7150/thno.19050.
60. C-X-C motif chemokine receptor 4-targeted radioligand therapy in patients with advanced T-cell lymphoma / A. K. Buck, G. U. Grigoleit, S. Kraus et al. *J. Nucl. Med.* 2023. Vol. 64, no. 1. P. 34-39. doi: 10.2967/jnumed.122.264207.
61. Side effects of CXC-chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixather before hemopoetic stem cell transplantation / S. Maurer, P. Herhaus, R. Lippenmeyer et al. *J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 60. P. 1399-1405. doi: 10.2967/jnumed.118.223420.
55. Dreher N, Hahner S, Fuß CT, Schlotelburg W, Hartrampf P, Serfling SE, et al. CXCR4-directed PET/CT with [<sup>68</sup>Ga]Ga-Pentixafor in solid tumors – a comprehensive analysis of imaging findings and comparison with histopathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;12. PMID: 38082196. doi: 10.1007/s00259-023-06547-z.
56. Buck AK, Haug A, Dreher N, Lambertini A, Higuchi T, Lapa C, et al. Imaging of C-X-C motif chemokine receptor 4 expression in 690 patients with solid or hematologic neoplasms using <sup>68</sup>Ga-Pentixafor PET. *J Nucl Med*. 2022. doi: 10.2967/jnumed.121.263693.
57. Habringer S, Lapa C, Herhaus P, Schottwilius M, Istvanffy R, Steiger K, et al. Dual targeting of acute leukemia and supporting niche by CXCR4-directed theranostics. *Theranostics*. 2018;8:369-83. doi: 10.7150/thno.21397.
58. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, Osl T, Poschehrieder A, Hanscheid H, et al. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med*. 2016;57:248-51. doi: 10.2967/jnumed.115.167361.
59. Lapa C, Herrmann K, Schirbel A, Hanscheid H, Luckerath K, Schottelius M, et al. CXCR4-directed endoradiotherapy induces high response rates in extramedullary replaced multiple myeloma. *Theranostics*. 2017;7:1589-97. doi: 10.7150/thno.19050.
60. Buck AK, Grigoleit GU, Kraus S, Schirbel A, Heinsch M, Dreher N, et al. C-X-C motif chemokine receptor 4-targeted radioligand therapy in patients with advanced T-cell lymphoma. *J Nucl Med*. 2023;64(1):34-9. doi: 10.2967/jnumed.122.264207.
61. Maurer S, Herhaus P, Lippenmeyer R, Hanscheid H, Kircher M, Schirbel A, et al. Side effects of CXC-chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixather before hemopoetic stem cell transplantation. *J Nucl Med*. 2019;60:1399-405. doi: 10.2967/jnumed.118.223420.

## ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРА

**Джу́жа Дмитро Олександрович**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник науково-клінічного відділення радіонуклідної діагностики і терапії РФП у відкритому вигляді, ДНП «Національний інститут раку» МОЗ України, м. Київ  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-4346-7194>.

## 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: <https://orcid.org/0009-0000-4346-7194>.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2024

Received: 07.05.2024