

[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT in a patient with peritoneal carcinomatosis

I. van den Brink, MD¹; A.J. Poot, PhD¹; O.W. Kranenburg, PhD²; S.G. Elias, MD, PhD³; A.J. Witkamp, MD, PhD²; E.A. Strating, MD²; R. de Roos¹; J. Bemelmans¹; M. Dingemans¹; F.F.T. Ververs, PhD¹; B. de Keizer, MD, PhD¹; M.G.E.H. Lam, MD, PhD¹; A.F. van den Hoven, MD, PhD¹

¹Department of Radiology and Nuclear Medicine, ²Department of Surgical Oncology, ³Department of Epidemiology, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht

Abstract

We present a case of a patient, previously treated for peritoneal metastases from colorectal cancer with HIPEC surgery, who underwent PET/CT with [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 at our centre to determine whether peritoneal carcinomatosis had recurred. This was the first clinical application of this novel tracer that targets cancer associated fibroblast activity. Conventional contrast enhanced CT and MRI were acquired in conjunction. The [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT clearly demonstrated intense focal tracer uptake in a pelvic peritoneal deposition that was also apparent on CT. In addition, [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT demonstrated another peritoneal deposition on the serosal surface of a bowel wall that was missed in the clinical CT and MRI read, as well as more subtle diffuse peritoneal metastatic involvement in the abdomen, which was not at all visible on radiological imaging. This case illustrates the anticipated clinical value that FAPI-PET/CT may come to play in challenging oncological imaging tasks such as the detection of peritoneal carcinomatosis.

Case

A 71-year old male presented with abdominal pain, vomiting and constipation, raising the clinical

suspicion of ileus. Notably, he had already been hospitalised with recurrent episodes of ileus in the weeks before.

Two years earlier, the patient had been diagnosed with a caecal adenocarcinoma after participating in the national screening

programme for colorectal cancer. Staging CT showed three suspect locoregional lymph nodes and no distant metastasis. Within a month of diagnosis, he presented with obstructive bowel symptoms and underwent emergency surgery with the intent of a right hemicolectomy. During surgery however, extensive

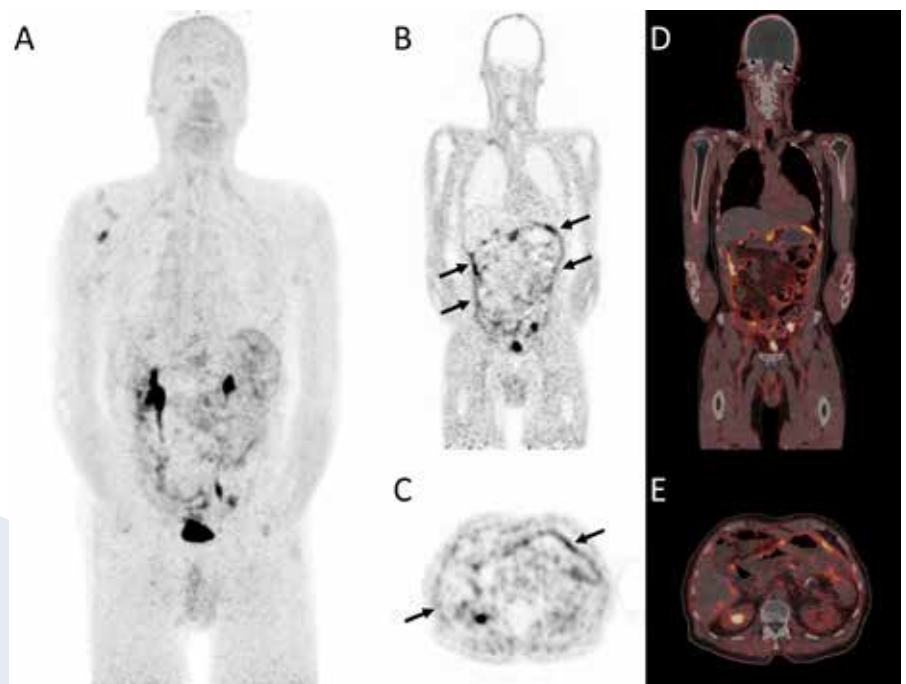


Figure 1. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT images corresponding with the reported case. The MIP image (A) shows no physiological uptake except for renal tracer excretion. Focal intense pathological activity is seen in pelvic peritoneal depositions, but this is better appreciated in the images of Figure 2 and 3. Diffuse increased activity along the abdominal peritoneal lining (arrows) on the coronal and axial images (B-E) corresponds to diffuse peritoneal carcinomatosis. Non-malignant focal FAPI uptake in the right shoulder, interpreted as aspecific inflammatory musculoskeletal fibroblast activity.

peritoneal carcinomatosis was revealed (peritoneal cancer index (PCI) was 27). Thus, no hemicolectomy was performed and an ileostomy was created. Subsequently, the patient received standard first-line chemotherapy. Following laparoscopic restaging to PCI 15, extensive cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) were performed. Pathological post-treatment staging was ypT3N1aM1. After treatment, the patient had no clinical or radiological signs of recurrence for a year.

During his recent hospitalisations, repeated CT abdomen and MRI showed mild dilatation of bowel loops, without an abrupt calibre change to indicate a mechanical ileus. A new small peritoneal lesion was found deep in the pelvis, with a differential diagnosis of recurrent peritoneal carcinomatosis or postoperative changes.

During his latest admission, PET/CT with the novel radiopharmaceutical [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 showed intense tracer uptake in two focal peritoneal lesions as well as diffuse peritoneal activity, confirming recurrent peritoneal carcinomatosis (figure 1, 2). On the same day, contrast enhanced CT and MRI (protocol optimised for peritoneal carcinomatosis detection) were acquired. Only the focal peritoneal lesion deep in the pelvis, adjacent to the sigmoid colon, was recognised during clinical read of the CT and MRI. The serosal lesion, ventrally located in the left hemi-abdomen, was initially not recognised, presumably due to its close proximity to the bowel wall. This lesion was identified with the aid of the [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT (figure 3). The diffuse peritoneal disease was not at all visible on CT or MRI. The PET also showed physiological renal tracer excretion and focal tracer uptake in the right shoulder at the level

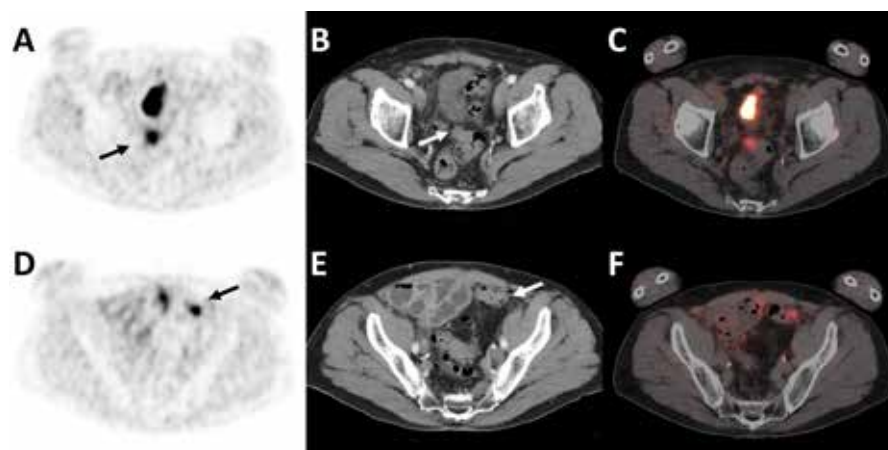


Figure 2. Axial PET (A,D), CT (B,E) and fusion (C,F) images show pathological activity in focal peritoneal metastatic lesions in the pelvis. The lesion adjacent to the sigmoid colon (A-C; arrow) was the only lesion identified on CT and MRI. On the contrary, the ventrally located serosal lesion in the left hemi-abdomen (D-F; arrow), was initially not recognised on CT and MRI, presumably due to its close proximity to the bowel wall.

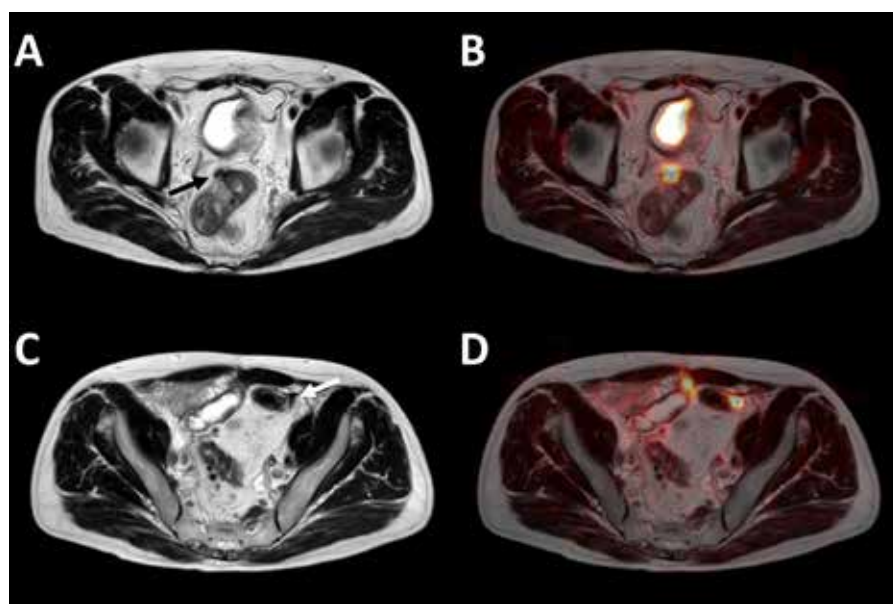


Figure 3. Axial T2-weighted MRI images (A,C) and PET-MRI fusion (B,D) images depicting the same lesions as in figure 2.

of the joint capsular attachment to the glenoid bone, without signs of osteoarthritis on CT. The shoulder uptake was interpreted as aspecific inflammatory musculoskeletal fibroblast activity, potentially related to frozen shoulder.

Second-line systemic therapy was initiated and follow up imaging was planned for treatment evaluation.

Discussion

[⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 belongs to a class of tracers targeting the fibroblast

activation protein (FAP), which is expressed on the surface of cancer-associated fibroblasts (CAFs). CAFs are important modulators of the tumour stroma, which represents up to 90% of the total tumour tissue (1) and are increasingly recognised as an important determinant of cancer behaviour (2). CAFs contribute to the acidity and stiffness of the tumour stroma, which in turn promotes invasive cancer growth, escape from the immune system and metastatic spread. This insight initially led to the development of FAP targeting therapeutic agents including FAP inhibitors (FAPIs), and has more recently enabled the development of FAPI-based radiotracers for PET imaging.

The first successful FAPI-based radiotracers were developed at the University Hospital Heidelberg. These are quinolone-based inhibitors coupled with chelators (DOTA) that specifically bind to human and murine FAP and are almost completely internalised. FAPI-04 showed the best combination of stability in human serum, affinity for FAP and a slow excretion (3). Subsequent efforts to further improve tumour uptake and retention culminated in the development of the FAPI-46 molecule (4). In this patient, we were able to use FAPI-46 and label it with gallium-68 fully automatic. This is a practical solution for clinical application (5). The most recent tracer innovations include the development of the squaric acid (SA) containing radiopharmaceuticals [⁶⁸Ga]Ga-DOTA.SA.FAPI and [⁶⁸Ga]Ga-DOTA^{5m}.SA.FAPI, as well as [¹⁸F]- and [^{99m}Tc] labelled FAPI tracers (6,7). Thus far, none of these radiopharmaceuticals are commercially available. Like [¹⁸F]FDG, FAPI-based radiotracers have been shown to accumulate in a broad range of cancer types (8,9). However, contrary to [¹⁸F]FDG, most show very limited background activity.

FAPI-04 and FAPI-46 show virtually no physiological uptake except for renal excretion. This is one of the key benefits over [¹⁸F]FDG, where physiological metabolic activity in the brain, Waldeyer's ring, heart, liver, spleen, pancreas, bowel and bladder may mask pathology. FAPI-PET imaging may also be able to reveal smaller tumours compared with [¹⁸F]FDG, because CAFs may outnumber epithelial cancer cells in many cases. Another benefit of FAPI-tracers is that imaging is unaffected by metabolic state, rendering pre-procedural fasting unnecessary, and avoiding problems associated with hyperinsulinemia and brown adipose tissue activation. In addition to its anticipated benefits for tumour detection, FAPI imaging may reveal important prognostic information, since high FAP expression has been correlated with high grade of local tumour invasion, increased risk of lymph node metastases and decreased overall survival (1). Our case illustrates current challenges with peritoneal carcinomatosis detection. The pre-surgical CT and MRI failed to reveal widespread peritoneal carcinomatosis, which was apparent upon visual inspection during laparoscopy. For this reason, diagnostic laparoscopy remains the gold standard for diagnosis and evaluation of disease extent. The peritoneal cancer index is an important prognostic factor for overall survival, and can be used to determine resectability of peritoneal metastases in colorectal cancer (10). If disease extent on FAPI-PET imaging turns out to accurately reflect the laparoscopic PCI score, unnecessary surgical procedures may be avoided in patients with extensive disease. The exact role of FAPI-PET imaging will have to be established in the future. Although we expect it to solve a variety of clinical challenges, it will probably not be a fix-all solution. First, not all malignancies show high FAP

expression, especially not mucoid type adenocarcinomas. Second, a variety of benign diseases have already been shown to lead to increased tracer uptake on FAPI-PET imaging (7). This is probably related to increased FAP expression in the wound-healing stroma of inflammatory and primarily fibrotic diseases, which has the upside that FAPI-PET may also turn out to be a valuable asset in the imaging of various non-malignant diseases. Besides diagnostic opportunities, FAP-targeting radioligands are currently investigated as therapeutics too. Very low FAP expression in normal organs, high expression in tumours and its location on the outside of the CAF membrane make it an attractive target for radionuclide therapy. This may be especially advantageous for cancers such as pancreatic and ovarian carcinoma, for which current treatment options hold limited therapeutic success. While research is still mostly in the preclinical stage, a single patient treated with [⁹⁰Y]-FAPI-04 for metastatic breast cancer showed significant tumour retention and a reduction in bone pain (3). With FAPI radioligands, the future may hold an exciting new class of theranostics.

Acknowledgements

We thank SOFIE Biosciences for providing the FAPI compound.

i.vandenbrink-2@umcutrecht.nl ♦

References

1. Zi F, He J, He D et al., Fibroblast activation protein a in tumor microenvironment: recent progression and implications, *Mol Med Rep* 2015;11:3203-11
2. Kalluri R, The biology and function of fibroblasts in cancer, *Nat Rev Cancer* 2016;16:582-98
3. Lindner T., Loktev A., Altmann A. et al., Development of Quinolone-Based Theranostic Ligands

- for the Targeting of Fibroblast Activation Protein, J Nucl Med 2018;59(9):1415-22
4. Loktev A., Lindner T., Burger E.M. et al., Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention, J Nucl Med 2019;60(10):1421-9
 5. Fully-automated production of [(68)Ga]Ga-FAPI-46 for clinical application. Spreckelmeyer S, Balzer M, Poetzsch S, Brenner W. EJNMMI Radiopharm Chem. 2020 Dec 17;5(1):31
 6. Moon E.S., Elvas F., Vliegen G. et al., Targeting fibroblast activation protein (FAP): next generation PET radiotracers using squaramide coupled bifunctional DOTA and DATA5m chelators, EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry 2020;5:19
 7. Altmann A., Haberkorn U., Siveke J., The latest developments in imaging fibroblast activation protein (FAP), J Nucl Med 2021;62(2):160-7
 8. Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. Ga-FAPI PET/CT: Tracer uptake in 28 different kinds of cancer. J Nucl Med. 2019;60:801-5
 9. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [(68)Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [(18)F]FDG PET/CT findings. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Jan;48(1):73-86
 10. Faron M., Macovei R., Goéré D. et al., Linear Relationship of Peritoneal Cancer Index and Survival in Patients with Peritoneal Metastases from Colorectal Cancer, Ann Surg Oncol 2016;23(1):114-9



VERKORTE BIJSLUITER

VIZAMYL™ 400 MBq/mL solution for injection

Dit document bevat gedeeltelijke informatie van de samenvatting van de productkenmerken (SPC).

Voor volledig informatie raadpleeg de SPC. Indicaties en goedkeuringen kunnen variëren in verschillende landen.

Verdere informatie op aanvraag.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING VAN WERKZAME BESTANDDELEN: Elke ml oplossing voor injectie bevat 400 MBq flutemetamol (¹⁸F) op de referentiedatum en -tijd. De activiteit per flacon kan variëren van 400 MBq tot 4000 MBq of van 400 MBq tot 6000 MBq op de referentiedatum en -tijd. **FARMACEUTISCHE VORM:** Oplossing voor injectie. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** VIZAMYL is een radiofarmaca geïndiceerd voor het positronemissietomografisch (PET) afbeelden van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques in het brein van volwassen patiënten met cognitieve stoornissen die onderzocht worden op de ziekte van Alzheimer (AD) en andere oorzaken van cognitieve stoornissen. VIZAMYL dient gebruikt te worden in combinatie met een klinische evaluatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** **Dosering:** Volwassenen: De aanbevolen activiteit voor een volwassene is 185 MBq flutemetamol (¹⁸F) intraveneus toegediend (als een bolus binnen ca. 40 seconden). Het injectievolume mag niet minder zijn dan 1 ml en niet meer dan 10 ml. **Wijze van toediening:** VIZAMYL is voor intraveneus gebruik. De activiteit van flutemetamol (¹⁸F) moet onmiddellijk vóór injectie worden gemeten met een dosiskalibrator. Injectie van VIZAMYL via een korte intraveneuze katheter (ca. 12,5 cm of korter) beperkt de mogelijkheid van adsorptie van de werkzame stof door de katheter. VIZAMYL is voor multidoseringsgebruik. Het mag niet worden verdund. De dosis wordt door middel van intraveneuze bolusinjectie binnen ongeveer 40 seconden toegediend. Bij gebruik van een intraveneuze lijn dient de injectie gevolgd te worden door een intraveneuze spoeling met 5 ml tot 15 ml steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie om ervoor te zorgen dat de gehele dosis wordt toegediend. **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 van de SPC vermelde hulpstoffen). **BELANGRIJKSTE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK:** Mogelijkheid van overgevoeligheds- of anafylactische reacties. Nier-/leverinsufficiëntie: Flutemetamol (¹⁸F) wordt grotendeels langs hepatobiliaire weg uitgescheiden en patiënten met een leverfunctiestoornis lopen het risico op een verhoogde stralingsbelasting. **Interpretatie van VIZAMYL-beelden:** VIZAMYL-beelden mogen uitsluitend geïnterpreteerd worden door getrainde beoordelaars van PET-scans met flutemetamol (¹⁸F). Een negatieve scan wijst op geen of een geringe dichtheid van corticale neuritische β-amyloïdplaques. Een positieve scan wijst op matige tot hoge dichtheid van plaques. Bij het inschatten van de dichtheid van neuritische β-amyloïdplaques zijn beeldinterpretatiefouten, inclusief vals-negatieven en vals-positieven, waargenomen. De PET-beelden dienen geïnterpreteerd te worden met behulp van een Sokoloff-, Rainbow- of spectrumkleurenschaal. Interpretatie van de beelden wordt visueel uitgevoerd door vergelijking van de activiteit in de corticale grijze stof met de activiteit in de aangrenzende corticale witte stof. Atrofie kan in vele gebieden van de hersenen aanwezig zijn en kan de interpretatie van de beelden moeilijker maken omdat verlies van grijze stof resulteert in een gereduceerde traceropname waardoor een positieve scan moeilijker te herkennen is. Het wordt sterk aanbevolen eventueel beschikbare Mrof CT-beelden te beoordelen als hulpmiddel bij het interpreteren van het VIZAMYL-beeld, vooral wanneer atrofie wordt vermoed. Beperkingen van het gebruik: Met alleen een positieve scan kan de diagnose AD of een andere cognitieve

aandoening niet worden gesteld aangezien afzetting van neuritische plaque in grijze stof aanwezig kan zijn bij asymptomatische oudere patiënten en sommige neurodegeneratieve dementieën (ziekte van Alzheimer, maar ook Lewy body-dementie en Parkinson-dementie). De werkzaamheid van flutemetamol (¹⁸F) voor het voorspellen van de ontwikkeling van AD of het monitoren van de respons op therapie is niet bewezen (zie rubriek 5.1). Bepaalde scans kunnen moeilijk te interpreteren zijn als gevolg van beeldruis, atrofie met een verdunde corticale schors of beeldvervalsing, wat kan leiden tot interpretatiefouten. Voor gevallen waarbij onzekerheid bestaat over de locatie van de grijze stof en van grens tussen witte en grijze stof op de PET-scan, en waarbij er een recente geregistreerde CT- of MRI-scan beschikbaar is, dient de beoordelaar de gefuseerde PET-CT- of PET-MRI-scan te onderzoeken om het verband tussen de PET-radioactiviteit en de anatomie van de grijze stof te verduidelijken. Na de procedure. Nauw contact met kleine kinderen en zwangere vrouwen moet gedurende de eerste 24 uren na de injectie beperkt worden. Specifieke waarschuwingen: Dit radiofarmaca bevat (7 vol %) ethanol (alcohol), d.w.z. tot maximaal 552 mg (ongeveer 0,7 ml) per dosis. Deze hoeveelheid kan schadelijk zijn voor patiënten met alcoholisme, en er moet rekening mee worden gehouden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een hoog risico, zoals patiënten met leveraandoeningen of epilepsie. Dit radiofarmaca bevat tot 41 mg (of 1,8 mmol) natrium per dosis. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen. **BELANGRIJKSTE BIJWERKINGEN:** Anafylactische reactie, Hartkloppingen, Hyperventilatie, Aangezichtshypo-esthesie, Strakke huid, Zwelling van gezicht, Rugklachten, Strakke spieren, Onbehaaglijk gevoel op de borst, Oedeem, Pyrexie, Verhoogde bloeddruk, Bloedsuikerspiegel verlaagd, Bloedlactaatdehydrogenase verhoogd, Ademhaling versneld. **FARMACOTHERAPEUTISCHE CATEGORIE & AFLEVERSTATUS:** Radiofarmaca voor diagnostiek van het centraal zenuwstelsel, ATCcode: V09AX04. Geneesmiddel op medisch voorschrift (U.R). **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** GE Healthcare AS, Nydoveien 1, NO-0485 Oslo, Noorwegen. **NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN HANDEL BRENGEN:** EU/1/14/941/001, EU/1/14/941/002. **DATUM:** SPC gedateerd januari 2020; verkorte bijsluiters gedateerd 11 maart 2020.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Bijwerkingen kunnen ook direct worden gerapporteerd aan GE Healthcare B.V.: Benelux.PVcomplaint@ge.com of Tel. (+31) 040 2991000.

GE Healthcare B.V., Cygne centre, De Rondom 8, 5612 AP, Eindhoven, www.gehealthcare.com
 © 2020 General Electric Company.
 GE, the GE Monogram and VIZAMYL are trademarks of General Electric Company.
 05-2020 JB55523NL1/OS THE NETHERLANDS