

# De diagnostische waarde van Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) PET/CT in urogenitale maligniteiten - een systematische review

M.J. Hagens, MD<sup>1</sup>; P.J. van Leeuwen, MD, PhD<sup>1</sup>; M. Wondergem, MD, PhD<sup>2</sup>; T.N. Boellaard, MD, PhD<sup>3</sup>; Prof. F. Sanguedolce, MD, PhD<sup>4</sup>; D.E. Oprea-Lager, MD, PhD<sup>5</sup>; Prof. A. Bex, MD, PhD<sup>1</sup>; Prof. A.N. Vis, MD, PhD<sup>6</sup>; Prof. H.G. van der Poel, MD, PhD<sup>1</sup>; L.S. Mertens, MD, PhD<sup>1</sup>, in collaboration with the EAU Section of Urological Imaging

<sup>1</sup>Afdeling Urologie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam; <sup>2</sup>Afdeling Nucleaire Geneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar; <sup>3</sup>Afdeling Radiologie, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam; <sup>4</sup>Afdeling Urologie, Fundació Puigvert, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spanje; <sup>5</sup>Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam; <sup>6</sup>Afdeling Urologie, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam

## Abstract

Nauwkeurige stadiëring van urogenitale maligniteiten is van cruciaal belang. Ondanks dat deze stadiëring over de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd is, blijven er uitdagingen bestaan. Deze systematische review geeft een overzicht van de bestaande literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten. Een systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase en Medline. De daaropvolgende methodologie volgde de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) richtlijnen. Middels een narratieve synthese van de geïncorporeerde studies en beschrijvende statistieken werden de gegevens samengevat. Studies werden kritisch beoordeeld met behulp van een aangepaste versie van een instrument voor kwaliteitsbeoordeling van case reports. In totaal werden 22 retrospectieve studies geïncorporeerd, welke de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

onderzochten, waaronder prostaatscarinomen, urothelcarinomen van de blaas en bovenste urinewegen, niercelcarinomen, en testiscarcinomen. FAPI-PET/CT kon lokale en gemetastaseerde ziekte (lymfogeen, ossaal of visceraal) effectief visualiseren dankzij een hoge *tumor-to-background ratio* (TBR), zelfs in moeilijke gevallen zoals PSMA-negatieve prostaatscarinomen. Vergeleken met FDG- en PSMA-PET/CT liet FAPI-PET/CT wisselende resultaten zien, waarbij zowel meer als minder metastasen werd gedetecteerd. De fysiologische renale klaring van FAPI-radiotracers belemmerde de visualisatie van veel urothelcarinomen van de blaas en bovenste urinewegen. Huidig onderzoek wijst op het potentieel van FAPI-PET/CT om zowel lokale als gemetastaseerde ziekte effectief te visualiseren bij geselecteerde patiënten met urogenitale maligniteiten. Echter, gezien de schaarsheid aan en lage kwaliteit van gegevens is voorzichtigheid bij het interpreteren van deze bevindingen geboden.

## Introductie

Nauwkeurige stadiëring van urogenitale maligniteiten is van cruciaal belang (1-6). De recente vooruitgang op het gebied van moleculaire beeldvorming, zoals fluorodeoxyglucose (FDG) en prostaat-specifiek membraanantigeen (PSMA) positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT), heeft de stadiëring van urogenitale maligniteiten aanzienlijk verbeterd (7-9). Echter, er blijven uitdagingen bestaan. Huidige modaliteiten hebben een relatief lage sensitiviteit, waardoor niet alle metastasen worden gedetecteerd, ook kunnen er fout-positieven optreden door fysiologische opname in weefsels die buiten het interessegebied vallen of door (postoperatieve) ontsteking, en soms is er een gebrek aan PSMA-expressie. Het onderzoeken van alternatieven beeldvormingsmodaliteiten is daarom essentieel (10-12).

Tumoren bevatten een diversiteit aan celtypen en bestaan niet uitsluitend uit neoplastische cellen (figuur 1) (13). *Cancer-associated fibroblasts* zijn overvloedig aanwezig in tumoren en vervullen diverse cruciale functies, waaronder het stimuleren van tumorgroei, celinvasie en metastasering, angiogenese, en

het reguleren van de immuunrespons (14). Het merendeel van deze *cancer-associated fibroblasts* onderscheidt zich door overexpressie van het *fibroblast activation protein* (FAP), wat hen een aantrekkelijk doelwit maakt voor moleculaire beeldvormingstechnieken (15,16). Onlangs is een FAP-inhibitor (FAPI) geïdentificeerd die na labeling met positron emitterende isotopen tumoren in vivo kon visualiseren met PET/CT-beeldvorming (17). Recente publicaties hebben aangetoond dat FAPI-PET/CT sterke positieve signalen oplevert bij verschillende maligniteiten, zonder de beperkingen van FDG- en PSMA-PET/CT (18-20). In deze review evalueren we systematisch de huidige literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT voor urogenitale maligniteiten.

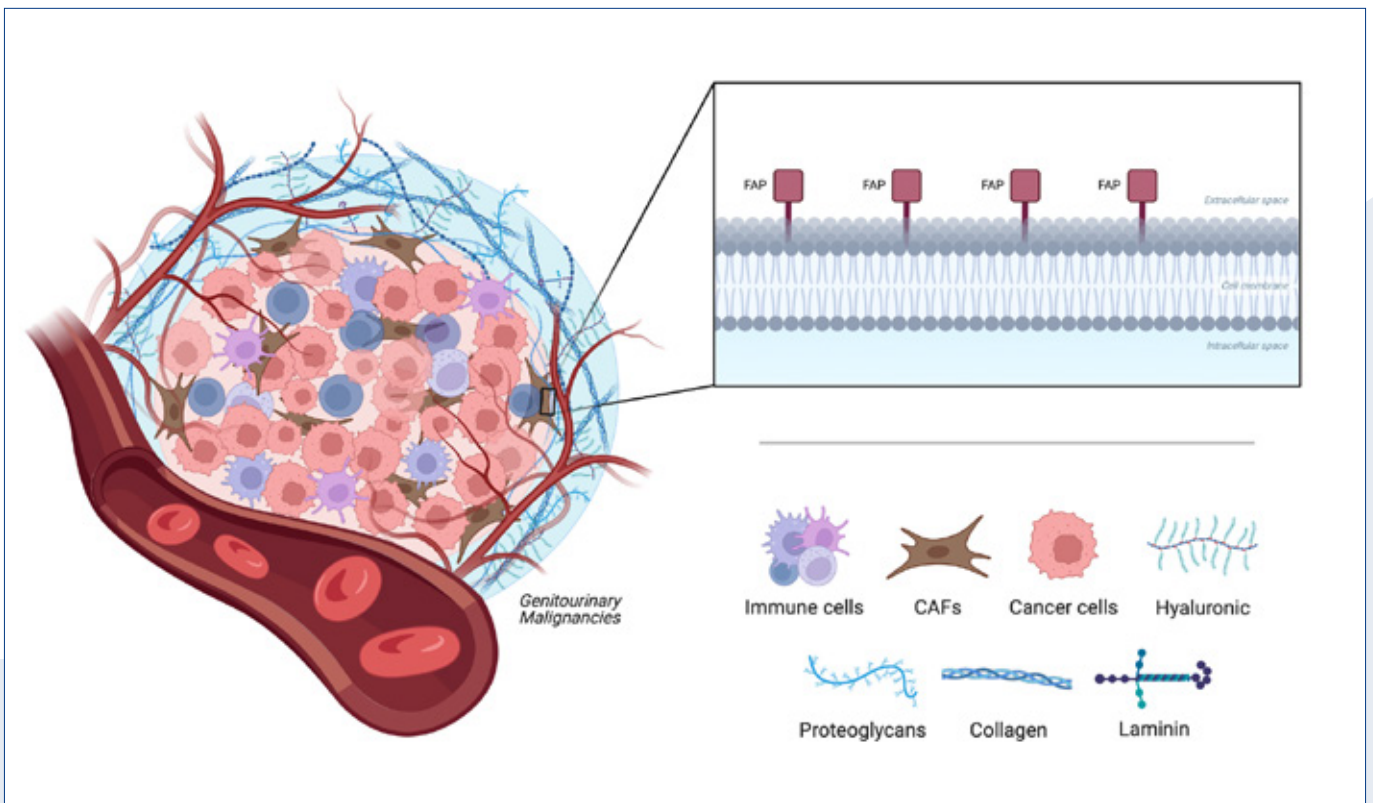
**Methode**

Een systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase en Medline. Er is gezocht naar Engelstalige artikelen binnen publicaties die verschenen zijn in de afgelopen 10 jaar. Er werden geen andere beperkingen toegepast. De volledige zoekopdrachten zijn bijgevoegd als aanvullend materiaal (Supplement Bestand 1). De daaropvolgende methodologie volgde de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) richtlijnen (21). Studies werden geïncludeerd als ze de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT onderzochten bij patiënten met urogenitale maligniteiten. Publicaties werden uitgesloten als ze betrekking hadden op niet-klinische resultaten en waren gepubliceerd als ingezonden brieven, redactionele artikelen, studieprotocollen,

commentaren of 'grijze' literatuur. Ten slotte, als meerdere studies resultaten van overlappende cohorten rapporteerden, werd alleen de meest recente publicatie opgezocht.

**Review proces en data extractie**

De screening van abstracts en volledige teksten en de daaropvolgende gegevensextractie werden onafhankelijk van elkaar uitgevoerd door twee auteurs (M.J.H. en L.S.M.). Verschillen tussen beoordelaars werden door discussie opgelost. Relevante referentielijsten van publicaties werden handmatig gescreend om verdere studies te identificeren. Het PRISMA-stroomschema dat het systematische reviewproces beschrijft, met het aantal geïdentificeerde artikelen dat in elke fase werd geïncludeerd of geëxcludeerd, wordt weergegeven



Figuur 1. Grafische voorstelling van de tumor microenvironment met cancer associated fibroblasts (CAFs) en hun overexpressie van fibroblast activation protein (FAP). Gemaakt met BioRender.com.

in figuur 2. Dezelfde twee auteurs hebben de data-extractie uitgevoerd en middels kruiscontroles de nauwkeurigheid ervan gewaarborgd.

### Kwaliteitsbeoordeling en statistische analyse

Middels een narratieve synthese van de geïncludeerde studies en beschrijvende statistieken werden de gegevens samengevat. De diagnostische waarde van FAPI-PET/CT werd beschreven met betrekking tot haar vermogen om gemetastaseerde ziekte te detecteren en werd indien mogelijk vergeleken met huidige moleculaire beeldvormingsmodaliteiten en beschikbare histopathologische resultaten. Een meta-analyse werd niet uitgevoerd, vanwege de verwachte heterogeniteit van de opgenomen studies. Ervan uitgaande dat geïdentificeerde rapporten

voornamelijk niet-gerandomiseerde studies zouden omvatten, zoals cohortstudies en casusrapporten, werden geïdentificeerde studies kritisch beoordeeld met behulp van een aangepaste versie van een instrument voor kwaliteitsbeoordeling van casusrapporten (22).

### Resultaten

In totaal kwamen 22 studies in aanmerking voor inclusie, waarvan alle retrospectief waren en met een hoog of onduidelijk risico op bias (19,23-43). Supplement Tabel 1 geeft een samenvatting van de kwaliteitsbeoordeling. Opgenomen studies richtten zich op het beoordelen van de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten, waaronder prostaatcarcinomen, urotheelcarcinomen van de

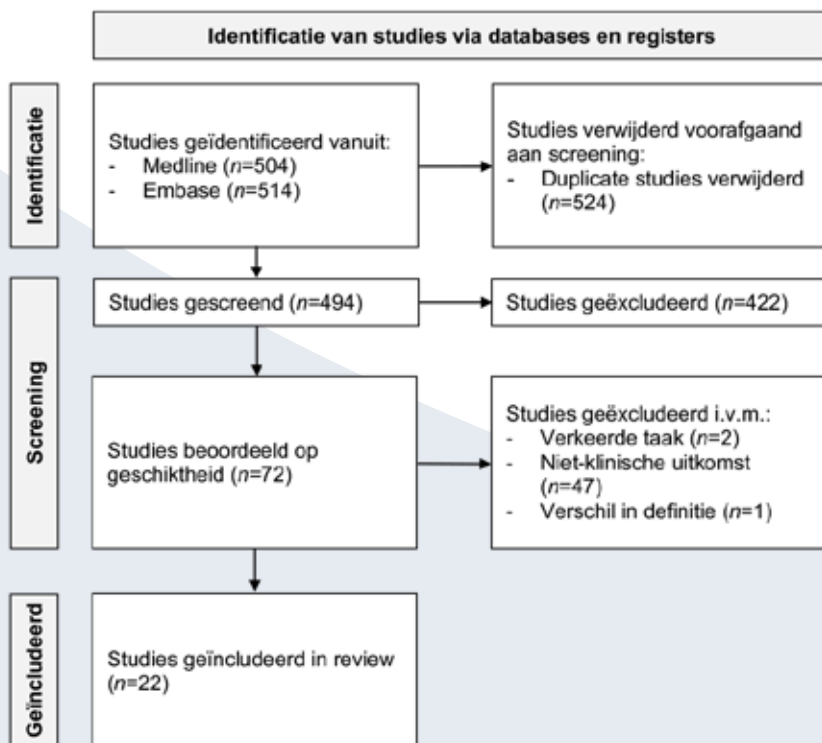
blaas en bovenste urinewegen, niercelcarcinomen en testiscarcinomen. Deze systematische review omvatte in totaal 69 patiënten. Tabel 1 presenteert artikelinformatie, populatiekenmerken, en details over moleculaire beeldvorming gegroepeerd per tumortype.

### FAPI-PET/CT in prostaatcarcinomen

Twaalf studies beschreven FAPI-PET/CT voor stadiëring van prostaatcarcinomen. Het merendeel van de studies omvatte een reeds bekende gemetastaseerde populatie met een voorgeschiedenis van eerdere behandelingen (19,29,34,37,40-42). FAPI-PET/CT kon metastasen (lymfogeen, ossaal of visceraal) effectief visualiseren dankzij een hoge *tumorto-background ratio* (TBR). Bij nieuw gediagnosticeerde patiënten kon de primaire tumor eveneens goed gevisualiseerd worden (23,26,28,31,32). In vergelijking met andere moleculaire beeldvormingsmodaliteiten, zoals FDG en PSMA PET/CT, laat FAPI-PET/CT wisselende resultaten zien, waarbij zowel meer als minder metastasen werd gedetecteerd (23,26,29,34,40-42). Vooral in verder gevorderde stadia van prostaatcarcinomen laat FAPI-PET/CT goede diagnostische resultaten zien (37,40-42). Interessant is dat zelfs bij patiënten met PSMA-negatieve tumoren, FAPI-PET/CT lokale en gemetastaseerde ziekte kon visualiseren (26,37,40,42). Histopathologische onderbouwing was beperkt beschikbaar, met name vanwege de reeds bekende gemetastaseerde populatie. Indien histopathologische resultaten wel beschikbaar waren, werd deze bevestiging beperkt tot de primaire tumor.

### FAPI-PET/CT in urotheelcarcinomen van de blaas en bovenste urinewegen

Vier studies beschreven FAPI-PET/CT voor stadiëring van



Figuur 2. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis stroomdiagram met de resultaten van de zoekopdrachten en de selectie van volledige onderzoeken die in de review zijn opgenomen.

Bijlage:Tabel 1. Samenvatting van geïncludeerde onderzoeken naar FAPI PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

Identificatie	Methodologie		Histopathologie		Bevindingen op moleculaire beeldvorming		
	Ontwerp	n	Type histologie	Stadium van ziekte	Setting	FAPI-radiotracer	Evaluatie van ziekte
<b>Prostaatcarcinoom</b>							
<i>Kratochwil et al. (19)</i>	CS	16	Neuro-endocrien carcinoom en adenocarcinoom	NB	NB	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Cai et al. (23)</i>	CR	1	Gemengd grootcellig neuro-endocrien-acinair adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan PSMA PET/CT. FDG PET/CT bleek aan de andere kant superieur aan zowel FAPI als PSMA PET/CT, omdat er meer gemetastaseerde laesies werden gevisualiseerd in de lever.
<i>Pang et al. (26)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Tatar et al. (28)</i>	CR	1	Signet ring-like cell carcinoma	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Tatar et al. (29)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gelokaliseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Zonder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT. De primaire laesie werd echter duidelijker gevisualiseerd op FDG PET/CT.
<i>Xu et al. (31)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Onbekend*	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel (gemetastaseerde) laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Yang et al. (32)</i>	CR	1	Solitaire fibreuze tumor	Gelokaliseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Zonder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met FDG PET/CT. De primaire laesie werd echter duidelijker gevisualiseerd op FDG PET/CT.
<i>Aryana et al. (34)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met minder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT inferieur aan PSMA PET/CT. Gemetastaseerde laesies werden echter wel duidelijker gevisualiseerd door FAPI PET/CT.
<i>Kesch et al. (37)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Kessel et al. (40)</i>	CS	6	Neuro-endocrien carcinoom en adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met zowel meer als minder gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT noch superieur noch inferieur te zijn aan FDG PET/CT.
<i>Isik et al. (41)</i>	CR	2	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT. PSMA PET/CT detecteerde daarentegen meer gemetastaseerde laesies bij de ene patiënt en minder bij de andere.

<i>Khreish et al. (42)</i>	CR	1	Adenocarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan zowel FDG als PSMA PET/CT
<b>Urotheelcarcinoom van de Blaas en Bovenste Urinewegen</b>							
<i>Novruzov et al. (25)</i>	CS	8	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04 and -46	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT
<i>Unterrainer et al. (30)</i>	CS	15	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-46	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Dendl et al. (33)</i>	CS	4	Urotheelcarcinoom	Gelokaliseerd en gemetastaseerd	Stadiëring en herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04, -46 and -74	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Viergever et al. (43)</i>	CS	2	Urotheelcarcinoom	Gemetastaseerd	Staging	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT
<b>Niercelcarcinoom</b>							
<i>Kratochwil et al. (19)</i>	CS	1	Niercelcarcinoom NNO	NB	NB	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Dong et al. (24)</i>	CR	1	Niercelcarcinoom sarcomatoid	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<i>Pang et al. (27)</i>	CR	1	Chromofob niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Stadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan FDG PET/CT. Daarnaast werd de primaire tumor wel met FAPI PET/CT gevisualiseerd en niet met FDG-PET/CT.
<i>Civan et al. (35)</i>	CR	1	Papillair niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij evenveel gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT vergelijkbaar te zijn met PSMA en FDG PET/CT.
<i>Xie et al. (38)</i>	CR	1	Chromofob niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Met meer gedetecteerde gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT superieur aan zowel FDG als PSMA PET/CT
<i>Yang et al. (39)</i>	CR	1	Heldercellig niercelcarcinoom	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Er werd geen vergelijkende moleculaire beeldvorming uitgevoerd. FAPI-PET/CT bleek echter een waardevol modaliteit te zijn bij verschillende veelvoorkomende kankersoorten, aangezien een uitstekende visualisatie van de tumor in primaire en gemetastaseerde laesies werd waargenomen.
<b>Testiscarcinoom</b>							
<i>Kaplan et al. (36)</i>	CR	1	Gemengde kiemceltumor	Gemetastaseerd	Herstadiëring	<sup>68</sup> Ga-FAPI-04	Bij een gelijke detectie van gemetastaseerde laesies bleek FAPI PET/CT alsnog superieur aan FDG PET/CT. Gemetastaseerde laesies werden duidelijker gevisualiseerd middels FAPI PET/CT.

Gegevens van geïnccludeerde studies over methodologie, patiëntenpopulatie en bevindingen bij moleculaire beeldvorming. *FAPI* fibroblast activation protein inhibitor, *PET/CT* positron emission tomography/computed tomography, *CR* case report, *CS* case series, *FDG* fluorodeoxyglucose, *PSMA* prostaat-specifiek membraanantigeen, *NB* gegevens niet beschikbaar, *NNO* niet nader omschreven. \*Er werd abnormale opname waargenomen in een intracraniale laesie, hoewel gemetastaseerde ziekte niet werd vastgesteld.



urotheelcarcinomen. Het merendeel van de studies omvatte urotheelcarcinomen van de blaas, waarbij het vaak een nieuw gediagnosticeerde populatie betrof (25,30,33,43). De hoge TBR faciliteert een uitstekende visualisatie van metastasen (25,30,33,43). Echter, vanwege het verhoogde achtergrondsignaal in de urine als gevolg van renale klaring, waren primaire tumoren in de blaas en de bovenste urinewegen vaak niet zichtbaar (25,30,33). Op vergelijkbare wijze vormden lymfeklieren in nabijheid van de urinewegen een soortgelijke uitdaging (30). FAPI-PET/CT liet verbeterde diagnostische resultaten zien ten opzichte van FDG-PET/CT. Het identificeerde meer metastasen en herclassificeerde verdachte laesies op FDG-PET/CT correct als niet-verdacht (25,30,43). Histopathologische onderbouwing was ook in deze studies beperkt beschikbaar. *Unterrainer et al.* toonden aan dat FAPI-PET/CT lymfekliermetastasen nauwkeurig kon identificeren; slechts in één geval, uit 6 die een lymfeklierdissectie ondergingen, werd een histopathologisch bevestigde lymfeklier gemist (30).

#### **FAPI-PET/CT in niercelcarcinomen**

Zes studies beschreven FAPI PET/CT voor stadiëring van niercelcarcinomen, waarbij verschillende subtypes onderzocht zijn (sarcomatoïd, chromofobe, papillaire en heldercellig) (19,24,27,35,38,39). Het betrof zowel een nieuw gediagnosticeerde als reeds bekende gemetastaseerde patiëntenpopulatie. Ook bij nierceltumoren werd een uitstekende visualisatie van zowel de primaire als de gemetastaseerde laesie beschreven, met uitzondering van *Kratochwil et al.*. Vanwege het gebrek aan fysiologische cerebrale opname bij FAPI-radiotracers kon zelfs een solitaire metastase in de choroid plexus gedetecteerd worden (39). FAPI-PET/CT identificeerde evenveel

of meer metastasen ten opzichte van FDG-PET/CT. Indien de primaire laesie niet werd gevisualiseerd op FDG-PET/CT, kon deze op FAPI-PET/CT wel goed gevisualiseerd worden (27). Vanwege hogere TBR's van FAPI-radiotracers werd eveneens een verbeterde delineatie van laesies waargenomen. Histopathologische onderbouwing van FAPI-positieve laesies was ditmaal wel aanwezig; verdachte laesies werden consequent bevestigd als maligniteiten (24,27,39).

#### **FAPI-PET/CT in testiscarcinomen**

De diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij testiscarcinomen is slechts één keer onderzocht, bij een patiënt met een gemetastaseerde gemengde kiemceltumor (36). In tegenstelling tot eerdergenoemde urogenitale maligniteiten, toonde deze studie slechts een matige visualisatie van de tumor. Desalniettemin was de visualisatie wel verbeterd ten opzichte van FDG-PET/CT. Helaas was ook hier geen histopathologische onderbouwing beschikbaar.

#### **Discussie**

Moleculaire beeldvormingstechnieken zijn van diagnostische waarde bij verschillende urogenitale maligniteiten (7,44,45). Echter blijven er uitdagingen bestaan, waardoor er continu naar nieuwe beeldvormingsmodaliteiten wordt gezocht. Deze systematische review vat de bestaande literatuur samen met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij urogenitale maligniteiten. Het geven van definitieve conclusies over de waarde ervan in de stadiëring van zowel lokale als gemetastaseerde ziekte wordt beperkt door het lage aantal patiënten en de over het algemeen lage kwaliteit van geïncludeerde studies. Desalniettemin biedt deze uitgebreide review waardevolle inzichten voor toekomstig onderzoek. Het is duidelijk dat onderzoek

naar FAPI-PET/CT nog in de kinderschoenen staat. In tegenstelling tot urogenitale maligniteiten, heeft onderzoek naar de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT in andere tumorsoorten reeds significant vooruitgang geboekt (46-52). FAPI-PET/CT heeft met name potentieel getoond bij gastro-intestinale en pulmonale maligniteiten. De verbeterde prestaties in vergelijking met FDG-PET/CT bij het identificeren van primaire tumoren, lokale recidieven, lymfeklierbetrokkenheid en diverse gemetastaseerde laesies benadrukken de potentiële waarde ervan (46-52). Echter, de impact van FAPI-PET/CT op het therapeutische beleid van urogenitale maligniteiten is nog onbekend. Aankomende klinische onderzoeken, zoals geregistreerd op ClinicalTrials.gov, omvatten niet enkel de gastro-intestinale en pulmonale maligniteiten, maar juist een breder spectrum aan maligniteiten (mamma-, ovarium-, prostaat- en urotheelcarcinomen). Bij disseminatie-onderzoek van urogenitale maligniteiten worden zowel voordelen als nadelen van FAPI-PET/CT gezien (19,33,53-55). Een belangrijk voordeel is de hoge TBR, waardoor nauwkeurige visualisatie van tumoren mogelijk is. Een ander groot voordeel is de minimale accumulatie van FAPI-radiotracers in het abdomen en het darmkanaal, waardoor gemetastaseerde ziekte in deze gebieden (d.w.z. peritoneale metastasen) beter kan worden opgespoord (33,43,54-58). Nadelen die over het algemeen geassocieerd worden met FAPI-radiotracers hebben te maken met de renale klaring, een kenmerk dat gedeeld wordt met FDG en bepaalde PSMA-radiotracers. De urineactiviteit die gepaard gaat met FAPI-PET/CT beperkt de zichtbaarheid van primaire tumoren in de blaas en de bovenste urinewegen (30,56,57,59). Desalniettemin suggereert de snelle en intense opname van FAPI-radiotracers in tumoren, vaak al binnen

tien minuten na toediening van de tracer, een mogelijke oplossing (33). Door vroegtijdige acquisitie van PET-beelden, nog voordat renale klaring van FAPI-radiotracers optreedt, kan de invloed van urineactiviteit worden verminderd.

Een vergelijking van FAPI-PET/CT met PSMA- en FDG-PET/CT bij urogenitale maligniteiten levert belangrijke inzichten op. FAPI PET/CT onderscheidt zich door juist niet de metabole activiteit, maar specifiek de *tumor microenvironment* te visualiseren. Hierdoor verbetert de visualisatie van tumoren in uitdagende situaties, zoals bij hersenmetastasen van nierceltumoren, en biedt het de mogelijkheid om reactieve en gemetastaseerde lymfeklieren van elkaar te onderscheiden (25,30,39,60). FAPI-PET/CT liet wisselende resultaten zien, wat wijst op mogelijke afhankelijkheid van FAP-expressie; FAP-expressie neemt aanzienlijk toe met ziekteprogressie, waarbij de laagste expressie bij goedaardige en indolente patiënten wordt gezien (37,61). Aangezien FAPI-PET/CT ook juist goede resultaten liet zien in PSMA-negatieve prostaatacarinomen, wordt de suggestie gewekt dat FAPI-PET/CT mogelijk meer diagnostische waarde heeft in gevorderde ziektestadia en in deze specifieke subset (26,37,40,42). FAPI-PET/CT is daarnaast niet vrij van fout-positieve bevindingen. Ondanks dat FAP-overexpressie voornamelijk voorkomt bij maligniteiten, kan het ook aanwezig zijn tijdens *extracellular matrix remodeling*, wondgenezing en andere goedaardige aandoeningen, zoals artritis, fibrose, atherosclerose, auto-immuunziekten en metabole aandoeningen (15,31). Fout-negatieve en fout-positieve bevindingen blijven derhalve mogelijk met FAPI-PET/CT; echter, hun percentages kunnen middels deze review niet betrouwbaar worden beoordeeld vanwege het beperkte aantal patiënten en het ontbreken van histopathologische onderbouwing.

Ook al heeft FAPI-PET/CT veelbelovende resultaten laten zien bij urogenitale maligniteiten, niet alle urogenitale maligniteiten zijn in deze review aan bod gekomen. Zo zijn de meer zeldzame urogenitale maligniteiten niet meegenomen, zoals het urachuscarcinoom, het urethracarcinoom of het plaveiselcelcarcinoom van de penis. Studies naar de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij deze zeldzame maligniteiten werden niet geïdentificeerd of waren niet geschikt voor inclusie. Bevindingen met betrekking tot de toepassing van FAPI-PET/CT bij plaveiselcelcarcinomen van de penis zijn echter wel gerapporteerd als conferentieabstract (62). *Eismann et al.* beschreef de succesvolle identificatie van alle histopathologisch bevestigde lymfekliermetastasen door FAPI-PET/CT. Bij de helft van hun patiënten werd traceropname van FAPI waargenomen in primaire laesies, terwijl bij de overige helft de visualisatie van primaire laesies werd bemoeilijkt door verhoogde urineactiviteit - een patroon dat in overeenstemming is met eerdere observaties (30,56,57). Verbeterde beeldvormingsprotocollen kunnen de visualisatie van primaire laesies verbeteren, hoewel deze resultaten nog worden afgewacht (62). Naast diagnostische mogelijkheden biedt FAP eveneens een aangrijpingspunt voor therapeutische mogelijkheden. De hoge TBR en de lange retentietijd van FAPI-radiotracers maken therapeutische toepassingen mogelijk; labeling van FAPI-radiotracers met alfa- of bèta-emitterende isotopen resulteert in een krachtig therapeutisch middel (63). Momenteel richt onderzoek zich voornamelijk op het beoordelen van de haalbaarheid, biodistributie en dosimetrie van op FAPI-gebaseerde therapieën bij verschillende maligniteiten (64). Hoewel gegevens over dergelijke therapieën bij urogenitale maligniteiten beperkt

zijn, groeit het besef van de mogelijke voordelen ervan. Dit geldt met name voor personen voor wie de huidige therapeutische opties onvoldoende of ongeschikt zijn (bijvoorbeeld bij het ontbreken van PSMA-expressie) (28,30,33,34,35,40-42). Vanwege de nieuwe aard van deze beeldvormingsmodaliteit is onze review met name beperkt door de retrospectieve aard van alle geïnccludeerde onderzoeken, die voornamelijk bestaan uit case reports, case series en retrospectieve cohortonderzoeken. Derhalve zijn inherente limitaties zoals selectiebias en publicatiebias aanwezig. De opgenomen studies vertoonden allemaal een significant of onduidelijk risico op bias en misten een gestandaardiseerde benadering voor het rapporteren van uitkomsten. Bovendien zijn de bevindingen op FAPI-PET/CT nog niet gevalideerd vanwege het gebrek aan histopathologische bevestiging of vervolgebeldvorming. Verder was het totale aantal onderzochte patiënten minimaal en werd er aanzienlijke heterogeniteit waargenomen, waardoor het onmogelijk was om conclusies te trekken of uitspraken te doen over de sensitiviteit of specificiteit van FAPI-PET/CT. Deze huidige bevindingen onderstrepen de beperkingen van het huidige onderzoek en benadrukken de noodzaak van zorgvuldige en uitgebreide verkenning en documentatie van deze nieuwe beeldvormingsmodaliteit in de context van urogenitale maligniteiten.

## Conclusie

Deze systematische review geeft een overzicht van de bestaande literatuur met betrekking tot de diagnostische waarde van FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten, en benadrukt de beperkte beschikbaarheid en lage kwaliteit van de gegevens. Huidig onderzoek wijst op het potentieel

van FAPI-PET/CT om zowel lokale als gemetastaseerde ziekte effectief te visualiseren bij geselecteerde patiënten met urogenitale maligniteiten. Vooralsnog lijkt het gebruik van FAPI-PET/CT het meest geschikt voor onderzoeksdoeleinden totdat de diagnostische waarde ervan in de klinische praktijk is vastgesteld. ♦

## Referenties

- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol.* 2021;79:243-62
- Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2021;79:82-104
- Brouwer OR, Albersen M, Parnham A, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology Collaborative Guideline on Penile Cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;83:548-60
- Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82:399-410
- Patrikidou A, Cazzaniga W, Berney D, et al. European Association of Urology Guidelines on Testicular Cancer: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023:S0302-2838(23)02732-X
- Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. *Eur Urol.* 2023;84:49-64
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395:1208-16
- Richters A, van Ginkel N, Meijer RP, et al. Staging fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for muscle-invasive bladder cancer: a nationwide population-based study. *BJU Int.* 2023;132:420-7
- Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Versleijen MWJ, et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography Has High Diagnostic Value for Pelvic and Distant Staging in Patients with High-risk Penile Carcinoma. *Eur Urol Focus.* 2022;8:98-104
- Einerhand SMH, Zuur LG, Wondergem MJ, et al. The Implementation of FDG PET/CT for Staging Bladder Cancer: Changes in the Detection and Characteristics of Occult Nodal Metastases at Upfront Radical Cystectomy? *J Clin Med.* 2023;12:3367
- Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 2009;104:640-4
- Jansen BHE, Bodar YJL, Zwezerijnen GJC, et al. Pelvic lymph-node staging with 18F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:509-20
- Valkenburg KC, de Groot AE, Pienta KJ. Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:366-81
- Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:839-49
- Dendl K, Koerber SA, Kratochwil C, et al. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Cancers (Basel). 2021;13:4946
- Costa A, Kieffer Y, Scholer-Dahirel A, et al. Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2018;33:463-79.e10
- Jansen K, Heirbaut L, Cheng JD, et al. Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS Med Chem Lett.* 2013;4:491-6
- Lindner T, Loktev A, Giesel F, et al. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2019;4:16
- Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60:801-5
- Giesel FL, Kratochwil C, Lindner T, et al. <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *J Nucl Med.* 2019;60:386-92
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097
- Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016;25:1520-31
- Cai J, Xu W, Meng T, et al. Visualization of Intermetastatic Heterogeneity in Mixed



- Neuroendocrine Carcinoma-Acinar Adenocarcinoma of the Prostate by 68 Ga-PSMA, 68 Ga-FAPI, and 18 F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2023;48:743-5
24. Dong A, Yang B, Bai Y, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT in a Small Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma With Widespread Metastases. *Clin Nucl Med*. 2023;48:457-9
  25. Novruzov E, Dendl K, Ndlovu H, et al. Head-to-head Intra-individual Comparison of [68Ga]-FAPI and [18F]-FDG PET/CT in Patients with Bladder Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2022;24:651-8
  26. Pang Y, Meng T, Xu W, et al. 68 Ga-FAPI PET/CT Detected Non-PSMA/FDG-Avid Primary Tumor in De Novo Metastatic Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2022;47:1108-11
  27. Pang Y, Wei J, Shang Q, et al. 68Ga-Fibroblast Activation Protein Inhibitor, a Promising Radiopharmaceutical in PET/CT to Detect the Primary and Metastatic Lesions of Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2021;46:177-9
  28. Tatar G, Baykal Koca S, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT In Primary Signet Ring-Like Cell Carcinoma of Prostate With Bone Metastases. *Clin Nucl Med*. 2023;48:e188-9
  29. Tatar G, Ergül N, Baloğlu MC, et al. 68Ga-PSMA and 68Ga-FAPI-04 PET/CT Findings With 18F-FDG PET/CT in a Patient With Recurrent Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2023;48:e135-7
  30. Unterrainer LM, Lindner S, Eismann L, et al. Feasibility of [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for detection of nodal and hematogenous spread in high-grade urothelial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:3571-80
  31. Xu T, Zhao Y, Ding H, et al. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT imaging in a case of prostate cancer with shoulder arthritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:1254-5
  32. Yang T, Zhu R, Guo Z, et al. Solitary Fibrous Tumor of the Prostate Shown on FAPI PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2023;48:530-1
  33. Dendl K, Finck R, Giesel FL, et al. FAP imaging in rare cancer entities-first clinical experience in a broad spectrum of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49:721-31
  34. Aryana K, Manafi-Farid R, Amini H, et al. 68 Ga-FAPI-46 PET/CT in a Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patient With Low PSMA Expression. *Clin Nucl Med*. 2022;47:972-3
  35. Civan C, Isik EG, Karadogan S, et al. 68 Ga-FAPI-04 PET/CT and 18 F-FDG PET/CT in Metastatic Papillary Renal Cell Cancer. *Clin Nucl Med*. 2023;48:e223-4
  36. Kaplan İ, Can C, Güzel Y, et al. 68 GA-FAPI-04 PET/CT Versus 18 F-FDG PET/CT in Imaging of Malignant Mixed Germ Cell Testicular Tumor. *Clin Nucl Med*. 2023;48:e195-7
  37. Kesch C, Yirga L, Dendl K, et al. High fibroblast-activation-protein expression in castration-resistant prostate cancer supports the use of FAPI-molecular theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49:385-9
  38. Xie F, Fu L, Zhou W. Superiority of 68Ga-FAPI-04 in Delineation of Soft Tissue and Liver Metastases in Chromophobe Renal Cell Carcinoma for Restaging. *Clin Nucl Med*. 2022;47:e758-9
  39. Yang J, Dong A, Zuo C. 68Ga-FAPI-04 PET/CT in Solitary Choroid Plexus Metastasis From Renal Cell Carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2022;47:885-7
  40. Kessel K, Seifert R, Weckesser M, et al. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging. *Ann Nucl Med*. 2022;36:293-301
  41. Isik EG, Has-Simsek D, Sanli O, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET Imaging of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Compared With 68Ga-PSMA and 18F-FDG PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2022;47:e54-5
  42. Khreish F, Rosar F, Kratochwil C, et al. Positive FAPI-PET/CT in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient with PSMA-negative/FDG-positive disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:2040-1
  43. Viergever BJ, Strating E, Lam M, et al. Fibroblast Activation Protein identifies progressive bladder cancer and allows peritoneal metastasis detection by 68Ga-FAPI PET/CT imaging. *Mol Imaging Biol*. SUBMITTED.
  44. Voskuilen CS, van Gennep EJ, Einerhand SMH, et al. Staging 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Changes Treatment Recommendation in Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2022;5:366-9
  45. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, et al. Diagnostic Value of 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol Oncol*. 2020;3:73-9
  46. Yang L, Xu S, Cheng L, et al. [18F] AIF-NOTA-FAPI-04 PET/CT as a promising tool for imaging fibroblast activation protein in gastrointestinal system cancers: a prospective investigation of comparative analysis with 18F-FDG. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50:4051-63
  47. Wu M, Wang Y, Yang Q, et al. Comparison of Baseline 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT for

- Prediction of Response and Clinical Outcome in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma Treated with PD-1 Inhibitor and Lenvatinib. *J Nucl Med.* 2023;64:1532-9
48. Rasinski P, Af Burén S, Holstensson M, et al. Tumor Characterization by [68Ga]FAPI-46 PET/CT Can Improve Treatment Selection for Pancreatic Cancer Patients: An Interim Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Nucl Med.* 2023;64:1232-7
  49. Wei Y, Ma L, Li P, et al. FAPI Compared with FDG PET/CT for Diagnosis of Primary and Metastatic Lung Cancer. *Radiology.* 2023;308:e222785
  50. Xu W, Cai J, Peng T, et al. Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 18F-Fibroblast Activation Protein Inhibitor-74 for Evaluation of Gastrointestinal Cancer: Comparison with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2024;65:40-51
  51. Wu C, Zhang X, Zeng Y, et al. [18F]FAPI-42 PET/CT versus [18F]FDG PET/CT for imaging of recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50:194-204.
  52. Qin C, Song Y, Gai Y, et al. Gallium-68-labeled fibroblast activation protein inhibitor PET in gastrointestinal cancer: insights into diagnosis and management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:4228-40
  53. Giesel FL, Kratochwil C, Schlittenhardt J, et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of 68Ga-FAPI and 18F-FDG PET/CT in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:4377-85
  54. Chen H, Pang Y, Wu J, et al. Comparison of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 and [18F]FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47:1820-32
  55. Chen H, Zhao L, Ruan D, et al. Usefulness of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive [18F]FDG PET/CT findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:73-86
  56. Giesel FL, Adebeg S, Syed M, et al. FAPI-74 PET/CT Using Either 18F-AIF or Cold-Kit 68Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2021;62:201-7
  57. Kou Y, Jiang X, Yao Y, et al. Physiological tracer distribution and benign lesion incidental uptake of Al18F-NOTA-FAPI-04 on PET/CT imaging. *Nucl Med Commun.* 2022;43:847-54
  58. Sharma P, Singh SS, Gayana S. Fibroblast Activation Protein Inhibitor PET/CT: A Promising Molecular Imaging Tool. *Clin Nucl Med.* 2021;46:e141-50
  59. Mertens LS, Bruin NM, Vegt E, et al. Catheter-assisted 18F-FDG-PET/CT imaging of primary bladder cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2012;33:1195-201
  60. Shang Q, Zhao L, Pang Y, et al. 68Ga-FAPI PET/CT Distinguishes the Reactive Lymph Nodes From Tumor Metastatic Lymph Nodes in a Patient With Nasopharyngeal Carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2022;47:367-8
  61. Hintz HM, Gallant JP, Vander Griend DJ, et al. Imaging Fibroblast Activation Protein Alpha Improves Diagnosis of Metastatic Prostate Cancer with Positron Emission Tomography. *Clin Cancer Res.* 2020;26:4882-91
  62. Eismann L, Toms J, Holzgreve A, et al. [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT Prior to Surgery in Squamous Penile Cancer - Preliminary Clinical Results. *J Urol.* 2023;209:e685-6
  63. Calais J, Mona CE. Will FAPI PET/CT Replace FDG PET/CT in the Next Decade? Point-An Important Diagnostic, Phenotypic, and Biomarker Role. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;216:305-6
  64. Baum RP, Schuchardt C, Singh A, et al. Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using 177Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *J Nucl Med.* 2022;63:415-23

Supplement Tabel 1. Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde onderzoeken naar FAPI-PET/CT bij verschillende urogenitale maligniteiten

Identificatie		Methodologie		Items voor kwaliteitsbeoordeling			
Referentie	Ontwerp	<i>n</i>	Adequate beschrijving	Betrouwbaar resultaat	Overtuigend bewijs	Alternatieve verklaring	
<b>Prostaatcarcinoom</b>							
<i>Aryana et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Cai et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Isik et al. (2022)</i>	CR	2	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kesch et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Khreish et al. (2019)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kratochwil et al. (2019)</i>	CS	16	Nee	Ja	Nee	Nee	
<i>Pang et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Tatar et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Tatar et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Xu et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Deels	
<i>Yang et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Kessel et al. (2022)</i>	CS	6	Ja	Ja	Deels	Nee	
<b>Urotheelcarcinoom van de Blaas en Bovenste Urinewegen</b>							
<i>Novruzov et al. (2022)</i>	CS	8	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Unterrainer et al. (2022)</i>	CS	15	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Viergever et al. (2023)</i>	CS	2	Ja	Ja	Ja	Nee	
<i>Dendl et al. (2022)</i>	CS	4	Ja	Ja	Deels	Nee	
<b>Niercelcarcinoom</b>							
<i>Civan et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Dong et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Kratochwil et al. (2019)</i>	CS	1	Nee	Ja	Nee	Nee	
<i>Pang et al. (2021)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	
<i>Xie et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Nee	Nee	
<i>Yang et al. (2022)</i>	CR	1	Ja	Ja	Ja	Ja	
<b>Testiscarcinoom</b>							
<i>Kaplan et al. (2023)</i>	CR	1	Ja	Ja	Deels	Nee	

Adequate beschrijving: de patiënt werd adequaat beschreven (d.w.z. hoofdklacht, voorgeschiedenis, klinische en laboratorium evaluaties, behandelingen); Betrouwbare uitkomst: er werd een accurate diagnose gesteld (d.w.z., er werden valide en betrouwbare uitkomstmaten gebruikt); Overtuigend bewijs: er werd overtuigend bewijs ter ondersteuning van de diagnose gepresenteerd (d.w.z., histopathologische bevestiging van primaire/metastatische laesies, of beschrijving van het bewijs voor de diagnose); Alternatieve verklaringen: alternatieve verklaringen werden overwogen en weerlegd (differentiële diagnose werd geïllustreerd en wetenschappelijk uitgesloten, of onderliggende mogelijke mechanismen die de bevinding zouden kunnen verklaren werden behandeld).

**Medline:**

((exp "FAPI"/ OR exp "Fibroblast Activation Protein Inhibitor"/) AND (exp "Bladder Cancer"/ OR exp "Muscle Invasive Bladder Cancer"/ OR exp "MIBC"/ OR exp "Urothelial Carcinoma"/ OR exp "Prostate Cancer"/ OR exp "PCa"/ OR exp "Penile Cancer"/ OR exp "PeCa"/ OR exp "Renal Cancer"/ OR exp "Kidney Cancer"/ OR exp "Urachal Cancer"/ OR exp "Urachus Cancer"/ OR exp "Testicular Cancer"/ OR exp "Testis Carcinoma"/ OR exp "Seminoma"/ OR exp "Non-Seminoma"/ OR exp "Upper Tract Urothelial Carcinoma"/ OR exp " UTUC"/ OR exp "Urological Malignancies"/).  
ti,ab,kf.)

**Embase:**

(('FAPI'/ OR exp 'Fibroblast Activation Protein Inhibitor'/) AND ('Bladder Cancer'/ OR exp 'Muscle Invasive Bladder Cancer'/ OR exp 'MIBC'/ OR exp 'Urothelial Carcinoma'/ OR exp 'Prostate Cancer'/ OR exp 'PCa'/ OR exp 'Penile Cancer'/ OR exp 'PeCa'/ OR exp 'Renal Cancer'/ OR exp 'Kidney Cancer'/ OR exp 'Urachal Cancer'/ OR exp 'Urachus Cancer'/ OR exp 'Testicular Cancer'/ OR exp 'Testis Carcinoma'/ OR exp 'Seminoma'/ OR exp 'Non-Seminoma'/ OR exp 'Upper Tract Urothelial Carcinoma'/ OR exp ' UTUC'/ OR exp 'Urological Malignancies'/):ti,ab,kw)

Supplement Bestand 1. Zoekstrategie per gebruikte zoekmachine (Medline en Embase).

**NEW** e-learning course on  
the ADPD Education Portal

**Detecting Brain  
Amyloid Burden  
with PET**

Click here  
to register  
and earn  
your certificate  
on completion



<https://bit.ly/47noWYq>

Sponsored by



GE HealthCare

© 2024 GE HealthCare.  
GE is a trademark of General Electric Company used under trademark license.  
03-2024 JB00341NL/OS