

Aus der Klinik für Nuklearmedizin der Heinrich-Heine-  
Universität Düsseldorf

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel

Unterscheidung von benignen und malignen  
Läsionen im  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI PET/CT anhand von  
quantitativen PET/CT-Parametern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Mardjan Dabir

2024

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. Matthias Schott

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

***Distinguishing Benign and Malignant Findings on [68 Ga]-FAPI PET/CT Based on Quantitative SUV Measurements***

Dabir, M., Novruzov, E., Mattes-György, K., Beu, M., Dendl, K., Antke, C., Koerber, S. A., Röhrich, M., Kratochwil, C., Debus, J., Haberkorn, U., & Giesel, F. L. (2023). Distinguishing Benign and Malignant Findings on [68 Ga]-FAPI PET/CT Based on Quantitative SUV Measurements. *Molecular imaging and biology*, 25(2), 324–333. 2023 (Dabir et al. 2023).

# Zusammenfassung

Das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP), ist ein spezifisches Enzym, das von Fibroblasten exprimiert wird und als Zielstruktur des PET/CT-Radioliganden FAPI (*fibroblast activation protein inhibitor*) dient. Fibroblasten sind Zellen, die integraler Bestandteil des Bindegewebes im menschlichen Körper sind und sich hauptsächlich im Ruhezustand befinden. Sie können jedoch aus diesem Zustand im Rahmen verschiedener Prozesse aktiviert werden, wie bei der Wundheilung, bei der der Fibrose oder im Rahmen einer chronischen Inflammation. Tumorfibroblasten sind dagegen ein großer Bestandteil des Tumorstromas und exprimieren ebenfalls FAP. Daher zielte die aktuelle Studie darauf ab, zu analysieren, ob sich die Anreicherungsintensität des Radioliganden  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04/02 im PET/CT zwischen malignen und benignen Zuständen signifikant unterscheidet.

Eine retrospektive Analyse wurde an 155 Patienten mit verschiedenen malignen Neubildungen durchgeführt, die zwischen Juli 2017 und März 2020 ein  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04/02-PET/CT in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg erhalten haben. Es wurden die quantitativen PET/CT-Parameter  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  und die Verhältnisse von Läsion-zu-Hintergrund (LBR; *lesion to background-ratio*) der FAP-Aufnahme in benignen Prozessen gemessen und diese mit malignen Läsionen verglichen (Primarius und/oder 2 exemplarische Metastasen, falls vorhanden). Zudem wurde eine *Receiver Operating Characteristic* (ROC) Kurvenanalyse durchgeführt, um den prädiktiven Wert der quantitativen PET/CT-Parameter zu vergleichen. Wir bestimmten die Sensitivität, Spezifität, den optimalen *Cutoff-value* und das 95% Konfidenzintervall für diese Parameter.

Im Vergleich zu malignen Läsionen wiesen gutartige Läsionen eine signifikant geringere FAP-Aufnahme auf. Mit Hilfe der ROC-Analyse konnten Grenzwerte für diese Läsionen basierend auf  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  und LBR festgelegt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Intensität der FAP-Aufnahme zwischen malignen und benignen Zuständen signifikant unterscheidet und möglicherweise auf ihre unterschiedlichen pathophysiologischen Ursprünge zurückzuführen sind. Diese Unterscheidung kann dem diagnostizierenden Kliniker behilflich sein, falsch-positive Befunde zu vermeiden.

# Summary

The Fibroblast Activation Protein (FAP) is a specific enzyme expressed by fibroblasts and serves as the target for FAPI-PET/CT (fibroblast activation protein inhibitor). Fibroblasts are cells that are an integral part of the connective tissue in the human body and are predominantly in a quiescent state. However, they can be activated as part of various processes, such as wound healing, fibrosis or chronic inflammation. Cancer associated fibroblasts (CAFs) make up a large component of the tumor stroma, and similarly express FAP. Therefore, the current study aimed to determine whether the uptake of FAPI (Fibroblast Activation Protein Inhibitor) differs between malignant and benign conditions in a  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04/02-PET/CT.

A retrospective evaluation was carried out on 155 patients with different cancer types who underwent  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04/02-PET/CT from July 2017 to March 2020 at the Department of Nuclear Medicine of the University Hospital Heidelberg. We measured the quantitative PET/CT parameters  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , and lesion-to-background ratios of FAP uptake in benign processes. Then we juxtaposed these findings to malignant lesions (primary and/or 2 exemplary metastases, if present). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was also performed to compare the predictive value of the quantitative PET/CT parameters. Additionally, we determined the sensitivity, specificity, optimal cutoff value, and 95% confidence interval (CI) for each parameter.

Compared to malignant lesions, benign lesions had a significantly lower uptake of FAPI. ROC analysis helped establish cutoff values for benign vs. malignant lesions based on  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , and LBR.

This study was conducted to provide a systematic evaluation of FAP uptake patterns in benign and malignant conditions. The findings suggest that the intensity of FAP uptake can help differentiate between malignant and benign conditions due to their distinct pathophysiological origins. This could help prevent false positive results in the diagnostic evaluation of FAPI-PET/CT.

# Abkürzungsverzeichnis

<b>BPH</b>	Benigne Prostatahyperplasie
<b>Bq</b>	Becquerel
<b>CAF</b>	<i>Cancer associated fibroblast</i>
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>EMT</b>	Epitheliale-mesenchymale Transition
<b>et al.</b>	<i>Et alii/aliae</i>
<b><sup>18</sup>F</b>	Fluor-18-Isotop
<b>FAP</b>	<i>Fibroblast activation protein alpha</i>
<b>FAPi</b>	<i>Fibroblast activation protein inhibitor</i>
<b><sup>18</sup>F-FDG</b>	18F-Fluordesoxyglucose (2-Deoxy-2-(18F)-Fluor-D-Glukose)
<b><sup>68</sup>Ga</b>	Gallium-68-Isotop
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>keV</b>	Kiloelektronenvolt
<b>LBR</b>	<i>Lesion-to-background-ratio</i>
<b>LOR</b>	<i>Line of response</i>
<b>m</b>	männlich
<b>MBq</b>	Megabecquerel
<b>MIP</b>	<i>Maximum Intensity Projection</i>
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>mSV</b>	Millisievert
<b>n</b>	Anzahl
<b>p</b>	Signifikanzniveau
<b>PET/MRT</b>	Kombinierte Positronenemissionstomographie mit Magnetresonanztomographie
<b>PET/CT</b>	Kombinierte Positronenemissionstomographie mit Computertomographie
<b>ROI</b>	<i>Region of interest</i>
<b>SUV<sub>max</sub></b>	<i>Standardized uptake value maximum</i>
<b>SUV<sub>mean</sub></b>	<i>Standardized uptake value mean</i>
<b><sup>99m</sup>Tc</b>	Technetium-99m-Isotop
<b>TBR</b>	Tumor-to-background-ratio
<b>u. a.</b>	unter anderem
<b>VOI</b>	<i>Volume of interest</i>
<b>vs.</b>	<i>versus</i>

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie maligner Tumorerkrankungen allgemein .....	1
1.2 PET/CT in der Diagnostik.....	2
1.2.1 Nuklearmedizinische Radioliganden .....	2
1.2.2 Funktionsweise des PET/CT's .....	2
1.2.3 <sup>18</sup> F-Fluordesoxyglucose.....	5
1.2.4 Stellenwert von <sup>18</sup> F-FDG.....	5
1.2.5 Limitationen von <sup>18</sup> F-FDG-PET/CT .....	6
1.3 FAPI .....	7
1.3.1 Definition .....	7
1.3.2 Das Tumorstroma.....	8
1.3.3 Tumorassoziierte Fibroblasten .....	9
1.3.4 Fibroblasten und ihre Rolle bei der Inflammation und der Fibrose .....	11
1.3.5 Fibroblasten Aktivierungsprotein alpha .....	13
1.3.6 Entwicklung der FAP-Liganden.....	14
1.3.7 FAP-Liganden im diagnostischen Einsatz maligner Erkrankungen.....	15
1.3.8 FAP-Liganden im diagnostischen Einsatz benigner Erkrankungen.....	16
1.3.9 FAP-Liganden im therapeutischen Einsatz .....	16
1.4 Ziele der Arbeit.....	17
1.5 Ethikvotum.....	19
2. Diskussion .....	20
2.1 Motivation und klinischer Nutzen .....	20
2.2 Interpretation und Einordnung der Studie .....	20
2.3 Limitationen .....	26
2.4 Schlussfolgerungen.....	26
3. Literaturverzeichnis.....	28

# 1. Einleitung

## 1.1 Epidemiologie maligner Tumorerkrankungen allgemein

Bösartige Tumorerkrankungen stellen nach Herz-Kreislaufkrankungen die Hauptursache für Todesfälle in Deutschland dar. Zu den primären vermeidbaren Risikofaktoren, die maßgeblich zur Entstehung von Krebs beitragen, gehören der Konsum von Tabak und Alkohol (*Cancer 2022*). Zu den nicht vermeidbaren Ursachen gelten als Hauptrisikofaktor das Alter und genetische Ursachen (Robert Koch-Institut). Laut Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) belief sich die Inzidenzrate für bösartige Tumorerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018 auf etwa 498.000 Fälle (Robert Koch-Institut), während sie im Jahr 2010 noch auf 477.300 betrug (RKI), entsprechend einer Steigerung der Inzidenz von ca. 4,34 %. Dieser Anstieg lässt sich teilweise auf die höhere Lebenserwartung der westlichen Bevölkerung zurückführen. Die Lebenserwartung der deutschen Bevölkerung lag Stand 2019/2021 bei 83,4 Jahren für Frauen und 78,5 Jahren für Männer, im Jahr 2009 lag sie bei 82,5 Jahren für Frauen und 77,3 Jahren bei Männern (Statistisches Bundesamt 2022). Dagegen wurde ein Rückgang der altersstandardisierten Krebssterberaten in Deutschland verzeichnet, diese sank zwischen 2009 und 2019 bei Frauen um 5 % und bei Männern um 12% (*Krebs - Krebs gesamt 2023*). Ein Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten in Bezug auf Krebs kann multifaktorieller Ursache sein, unter anderem einer Verbesserung der medizinischen Versorgung, Früherkennung und Screening, Präventionsmaßnahmen und Fortschritte in der Forschung.

Auch die Diagnostik maligner Neubildungen beeinflusst maßgeblich die Lebenserwartung und Sterberate der Bevölkerung. Das Gebiet der Nuklearmedizin ist für die Diagnostik und Verlaufskontrolle verschiedenster Tumorentitäten unverzichtbar und nutzt hierfür diverse PET-Radiopharmaka (Tien Cong et al. 2022; Girard et al. 2021; Graham et al. 2017). Die akkurate Diagnostik in der Nuklearmedizin beeinflusst die Stadieneinteilung und Therapien verschiedenster Krebserkrankungen. Dies setzt voraus, dass der Nuklearmediziner über umfangreiches Wissen bezüglich der biochemischen Anreicherungskinetik verschiedener PET-Radiopharmaka im physiologischen Zustand sowie in malignen und benignen Prozessen verfügt.

## 1.2 PET/CT in der Diagnostik

### 1.2.1 Nuklearmedizinische Radioliganden

Nuklearmedizinische Radioliganden sind spezielle Moleküle, die an radioaktive Isotope gebunden sind und spezifisch an bestimmte Zielstrukturen im Körper binden. Diese Radioliganden werden in der Nuklearmedizin verwendet, um Informationen über biologische Prozesse im Körper zu gewinnen. Nuklearmedizinische Radiopharmaka emittieren ionisierende Strahlung und werden sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie eingesetzt. In der Diagnostik bieten sie die Möglichkeit, als nicht invasive Methode physiologische und pathologische Prozesse zu visualisieren. Radiopharmaka können intravenös, oral oder per Inhalation verabreicht werden. Hierfür bedarf es nur geringsten Substanzmengen im nano- bis pikomolaren Bereich, sodass von den Radiopharmaka keine pharmakologische Wirkung ausgeht. Der Teil des Radiopharmakons, das eine Visualisierung ermöglicht, ist das Radionuklid. Mittels eines Verbindungsstückes geht das Radionuklid eine Bindung mit einem biologischen Zielmolekül, dem Pharmakon, ein. Das Pharmakon dient dem Radioisotop als Vehikel und transportiert dieses zur Zielstruktur, z.B. zu einem bestimmten Organ oder Tumor. Je nach Aufbau dieses Zielmoleküls (Rezeptor, Enzym, Antigen, Zellmembranmolekül) zeigen sich hierbei unterschiedliche Anreicherungsmechanismen. Der  $\gamma$ -Strahler Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (HWZ) und seiner einfachen Herstellung das meistgenutzte Radionuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik. Es wird insbesondere für Szintigraphie- und SPECT-Verfahren eingesetzt. Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) und Gallium-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ), beides Positronenemitter, sind die primär verwendeten *Tracer* in der kombinierten Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET/CT) (Dietlein et al. 2017; Kuwert et al. 2008).

### 1.2.2 Funktionsweise des PET/CT's

In der Nuklearmedizin werden Radiopharmaka zur bildlichen Darstellung mittels Szintigraphie, PET/CT oder PET/MRT (kombinierte Positronenemissionstomographie mit Magnetresonanztomographie) verwendet. Das PET/CT nimmt heutzutage in der onkologischen Diagnostik eine zentrale Rolle ein, sei es im *Staging* maligner Neubildungen, bei der Verlaufsbeobachtung oder bei der Kontrolle des Therapieerfolgs.

Im Rahmen des PET/CT's wird dem Patienten eine radioaktiv markierte Substanz in eine Vene injiziert. Hierfür werden Radionuklide verwendet, die Positronen emittieren ( $\beta^+$ -Zerfall). Trifft dieses Positron auf ein Elektron im Körper des Patienten, werden zwei hochenergetische Photonen diametral mit einer Energie von 511 keV ausgesandt, die sich im elektromagnetischen Spektrum der Gamma-Quanten befinden (Cherry et al. 2011). Die dabei entstandene Gammastrahlung wird auch Vernichtungsstrahlung genannt. Die beiden Photonen treffen in entgegengesetzter Richtung auf die Detektoren des PET-Scanners, der ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Mit Hilfe der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieses Ereignisses schließt der Detektor auf die räumliche Verteilung im Körper des Patienten und errechnet das Bild. Jedoch wird das ankommende Signal nur weiterverarbeitet, wenn beide  $\gamma$ -Quanten auf den Detektionskristall nahezu gleichzeitig auftreffen. Das fast gleichzeitige Eintreffen der Quanten wird als Koinzidenz bezeichnet. Da die Vernichtungsphotonen entgegengesetzt emittiert werden, deutet eine Koinzidenz darauf, dass sich die Annihilation auf einer Verbindungslinie, *line of response* (LOR) genannt, befindet (Cherry et al. 2011). Jedoch kommt es aufgrund verschiedener Faktoren (z.B. bei unterschiedlich langer Strecke von der Strahlenquelle zum Detektorring) zu einer geringen Zeitdifferenz, diese darf allerdings nicht mehr als 10 Nanosekunden betragen, um als wahre Koinzidenz (*Trues*) zu zählen. Je höher die Anzahl der wahren Koinzidenzen einer Datenakquisition, desto sensitiver ist das Messergebnis. Neben den wahren Koinzidenzen gibt es auch zufällige Koinzidenzen (*Randoms*), bei denen zwei Quanten auf den Detektor treffen, die nicht aus einem Annihilationsereignis stammen. Auch können Gammastrahlen durch Wechselwirkungen im Gewebe gestreut werden, bevor sie vom Detektor erfasst werden. Diese gestreuten Ereignisse werden "*Scatter Coincidence*" genannt und müssen, zusammen mit den zufälligen Koinzidenzen, herausgefiltert werden. (Kahl-Scholz und Vockelmann 2017). Die Unterscheidung dieser Ereignisse (*Trues*, *Randoms* und *Scatter Coincidence*) ist wichtig, um PET-Bilder zu erzeugen, die die tatsächliche Verteilung des Radioliganden im Körper darstellen.

Seit ca. zwei Jahrzehnten werden zur sequenziellen Akquisition von CT- und PET-Bildern ausschließlich Kombinationsgeräte verwendet. In diesen integrierten Systemen sind sowohl PET als auch CT in einer gemeinsamen *Gantry* untergebracht, womit das Umpositionieren des Patienten entfällt. Die Kombination

nuklearmedizinischer und radiologischer Technologien ermöglicht eine präzise anatomische Lokalisierung der Verteilung des Radioliganden (Kahl-Scholz und Vockelmann 2017). Durch Erfassung sequenzieller Bettpositionen wird ein Ganzkörper-PET/CT oder ein PET/CT des Rumpfes akquiriert. Anschließend werden beide Bilddatensätze fusioniert unter Anwendung einer CT-basierten Schwächungskorrektur. Zur Befundung werden transversale, koronale und sagittale Schnittbilder herangezogen. Außerdem wird eine *maximum intensity projection* (MIP) errechnet, die als rotierende Animation der gesamten PET-Aufnahme dargestellt wird und einen übersichtlichen Eindruck der bedeutendsten *Tracer*-Anreicherungen (Läsionen) bietet (Dietlein et al. 2017).

Der *standardized uptake value* (SUV) ist ein wichtiger quantitativer Parameter in der PET/CT-Diagnostik. Er beschreibt eine normierte Aktivitätsverteilung des PET-*Tracers* in einer ROI (Region of Interest). Die entsprechende Formel lautet (Dietlein et al. 2017):

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq} \times \text{g}^{-1}] \times \text{Körpergewicht [g]}}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}}$$

Der SUV-Wert beschreibt somit, unter Berücksichtigung des Körpergewichts, der applizierten Aktivität und der Aktivitätskonzentration, die *Tracer*-Konzentration in einer umschriebenen Region des Patienten, die durch den Auswerter mittels einer zweidimensionalen ROI festgelegt wird. Diese wird dann automatisch von der Computersoftware in ein dreidimensionales Volumen (VOI) übertragen. Man unterscheidet hierbei den SUV<sub>max</sub>, der den höchsten Wert der Aktivität in der festgelegten ROI darstellt, sowie den SUV<sub>mean</sub>, der den Mittelwert der Aktivität in der VOI angibt. Um eine Reproduzierbarkeit der Daten zu ermöglichen (z.B. bei Injektion verschiedener Dosen, je nach Körpergewicht) wird zudem häufig die *tumor to background ratio* (TBR) bzw. die *lesion to background ratio* (LBR) hinzugezogen, wobei die Hintergrund-ROI meist in der Aorta des Thorax gesetzt wird (Wang et al. 2010).

Der SUV wird in der onkologischen PET/CT-Diagnostik unter anderem verwendet, um die Aktivität und Größe von Tumoren zu bewerten oder das Therapieansprechen zu beurteilen. Ein hoher SUV kann auf einen aggressiven, metabolisch aktiven Tumor hinweisen, während ein niedriger SUV darauf hindeuten kann, dass ein Tumor auf eine Behandlung reagiert oder weniger aggressiv ist. Jedoch sollte dessen Interpretation

stets mit anderen klinischen und bildgebenden Informationen kombiniert werden, da viele Faktoren den SUV beeinflussen können.

### 1.2.3 $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose

Der in 1977 erstmalig synthetisierte PET-*Tracer*  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) (Gallagher et al. 1977; T. Ido/C. N. Wan/J. S. Fowler/A. P. Wolf) spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik vieler onkologischer Tumorentitäten. Das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -FDG besteht aus einem Glucose-Analogen, das an der Stelle einer normalen Hydroxyl-Gruppe an der C2-Position ein Positron-emittierendes Fluor-18 besitzt (Dietlein et al. 2017). Als Analogon der Glucose simuliert es somit den lokalen Glucoseverbrauch im Gewebe.  $^{18}\text{F}$ -FDG wird durch einen Glucosetransporter in die Zelle transportiert und dort mittels Hexokinase phosphoryliert. In der phosphorylierten Form kann  $^{18}\text{F}$ -FDG jedoch nicht weiter metabolisiert werden (Hellman et al. 2006). Da die Dephosphorylierung des FDG-6-Phosphats in FDG in den Organen lange andauert, kommt es zum sogenannten „*metabolic trapping*“ innerhalb der Zelle. Die Intensität der Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG erlaubt somit eine Aussage über den Glucoseverbrauch verschiedener Organe. Tumorzellen besitzen bekanntermaßen einen hohen Stoffwechsel und somit einen hohen Glucoseverbrauch (Warburg-Effekt), daher zeigt sich hier in vielen Tumorentitäten eine intensive Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG im Vergleich zu gesundem Gewebe (Plathow und Weber 2008).

Laut Leitlinien zum FDG-PET/CT in der Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (Krause et al. 2007) wird in Deutschland eine Aktivität von 350 MBq  $^{18}\text{F}$ -FDG appliziert bei einem Körpergewicht von 70 kg. Hierbei gibt sich eine effektive Dosis von 6,7 Millisievert (mSv). Der PET-*Tracer* wird mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt. Die HWZ von 110 Minuten für  $^{18}\text{F}$ -FDG ermöglicht längere Transportwege vom Hersteller zur Klinik und eine breite Anwendung dieses Radioliganden.

### 1.2.4 Stellenwert von $^{18}\text{F}$ -FDG

Die klinischen Indikationen von  $^{18}\text{F}$ -FDG reichen vom *Staging/Restaging* bei bekannter neoplastischen Erkrankung, zur Unterscheidung von Benignität und Malignität bei unklaren Befunden, zur Kontrolle des Therapieerfolgs nach Chemotherapie bzw. Bestrahlung, zur Suche eines unbekanntes Primärtumors (CUP-Syndrom; *cancer of unknown primary*) oder zur Detektion eines Tumorrezidivs (Almuhaideb et al. 2011).

Exemplarisch ist das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT beim *Staging* des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) ein etabliertes Untersuchungsverfahren (Kandathil et al. 2018), insbesondere aufgrund der limitierten Bewertungsmöglichkeit von Lymphknoten im konventionellen CT. Eine multizentrische Studie zeigte, dass eine Kombination von  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und konventioneller Diagnostik zu einer signifikanten Reduzierung unnötiger Operationen führte (van Tinteren et al. 2002). Zudem ist das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zum *Staging* von Mammakarzinomen ab dem Stadium IIb (Groheux und Hindie 2021) empfohlen. Ferner ist das Verfahren bei Erstdiagnose eines Plattenepithelkarzinoms zur Detektion von Fernmetastasen indiziert (Machiels et al. 2020). Zu den nicht onkologischen Indikationen zählen beispielsweise die Diagnostik von akuten entzündlichen Erkrankungen (z.B. Fieber unbekanntes Ursprungs oder Verdacht auf Endokarditis), chronisch entzündlichen Erkrankungen, wie Sarkoidose, oder die Differentialdiagnose von Demenzen (Zhuang und Codreanu 2015).

### 1.2.5 Limitationen von $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT

Trotz des breiten Einsatzspektrums des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT's und der langjährigen Kenntnisse der Anreicherungskinetik bringt der *Tracer* einige Limitationen mit sich. Zum einen können aufgrund von Partialvolumeneffekten falsch negative Befunde bei kleinen Läsionen (< 7 mm) auftreten (Soret et al. 2007). Zum anderen treten häufig falsch negative Ergebnisse bei Karzinomen niedriger metabolischer Rate auf, z.B. bei differenzierten neuroendokrinen Tumoren, hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen, bestimmten Lymphom-Subtypen (wie Marginalzelllymphom) sowie bei Prostatakarzinomen (Hellman et al. 2006; Talbot et al. 2010; Adams et al. 1998; Tsukamoto et al. 2007; Wallitt et al. 2017). Zudem zeigt das Pankreaskarzinom, welches mit einer der schlechtesten Prognosen aller malignen Tumorentitäten verbunden ist, unbefriedigende diagnostische Ergebnisse bei der Anwendung von  $^{18}\text{F}$ -FDG (Pu et al. 2021; Kato et al. 2013).

Auch die physiologische Anreicherungskinetik des Radioliganden beeinträchtigt zum Teil die Diagnostik.  $^{18}\text{F}$ -FDG akkumuliert intensiv in Geweben mit einem physiologisch hohen Glucosemetabolismus. Aufgrund der starken Akkumulation dieses *Tracers* im Großhirnkortex ist dieser für die Diagnostik von Hirnmetastasen ungeeignet (Manohar et al. 2013). Darüber hinaus erweist sich das  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT als wenig sensitiv bei hepatischen Läsionen < 1 cm aufgrund einer signifikanten physiologischen Hintergrundaktivität der Leber. Angesichts der renalen *Tracer*-Ausscheidung kommt

es zu einer höheren Strahlenbelastung der ausscheidenden Harnorgane sowie zu einem ungünstigen Kontrast zwischen Tumoren und Organen der ableitenden Harnwege. Zusätzlich kommt es zu einer höheren  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung in Makrophagen und Granulationsgewebe, somit können inflammatorische Prozesse, postoperative Veränderungen und postradiogene Veränderungen mit einer erhöhten  $^{18}\text{F}$ -FDG-Aufnahme verbunden sein und zu falsch positiven Ergebnissen führen (Almuhaideb et al. 2011).

Die Patientenvorbereitung im klinischen Alltag birgt ebenfalls Herausforderungen. Der Patient muss vor *Tracer*-Injektion eine Nahrungskarenz von mindestens vier Stunden einhalten und es sollte ein adäquater Blutglucosespiegel von  $< 200$  ng/ml sichergestellt sein (Surasi et al. 2014). Diese Anforderung kann bei der verbreiteten Erkrankung Diabetes mellitus Typ II zu wiederkehrenden Schwierigkeiten führen. Weiterhin sollte nach Injektion eine vermehrte Muskelaktivität vermieden werden.

Angesichts der bekannten Einschränkungen des Pantumor-*Tracers*  $^{18}\text{F}$ -FDG wurde die Entwicklung neuer potenzieller PET-*Tracer* vorangetrieben. Im Jahr 2018 veröffentlichten Wissenschaftler aus Heidelberg erste Ergebnisse mit dem PET-Radioliganden FAPI (*Fibroblast Activation Protein Inhibitor*) (Lindner et al. 2018).

## 1.3 FAPI

### 1.3.1 Definition

FAPI ist ein neuer, theranostischer PET-*Tracer* basierend auf einem FAP-spezifischen Enzyminhibitor, der von tumorassoziierten Fibroblasten (*cancer associated fibroblasts* oder „CAFs“) überexprimiert wird (Gascard und Tlsty 2016). Der Begriff „Theranostik“ bezieht sich auf die sowohl diagnostischen als auch therapeutischen Einsatzmöglichkeiten dieses PET-*Tracers*. Für diagnostische Zwecke wird FAPI häufig mit  $^{68}\text{Ga}$  verbunden. Heutzutage wird FAPI in einigen Zentren als Pantumor-*Tracer* angewendet, der als Alternative zu  $^{18}\text{F}$ -FDG vielversprechende Ergebnisse liefert (Pang et al. 2021; Kratochwil et al. 2019; Dendl et al. 2021; Çermik et al. 2022). Besonders hervorzuheben ist, dass im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG bei einigen Tumorentitäten eine optimierte TBR bzw. LBR festgestellt wurde (Giesel et al. 2021b). Auch gibt es bereits Einzelfallstudien mit therapeutischen Betastrahlern, wie  $^{90}\text{Y}$  zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankungen und ausgeschöpften Therapieoptionen (Rathke et al. 2021; Ferdinandus et al. 2022).

### 1.3.2 Das Tumorstroma

Ein bösartiger Tumor ist ein komplexes Gebilde, das sowohl aus neoplastischen Zellen als auch dem Tumorstroma besteht. Das Tumorstroma selbst ist eine vielfältige Ansammlung unterschiedlicher Zellen und Komponenten. Dazu gehören die tumorassoziierten Fibroblasten, Adipozyten, Endothelzellen, Entzündungszellen, Immunzellen und die extrazelluläre Matrix (Anderberg und Pietras 2009). Die extrazelluläre Matrix stellt dabei das strukturelle Gerüst bereit, das diese Zellansammlung stützt (Bissell und Radisky 2001). Das Tumorstroma ist hoch dynamisch und interagiert ständig mit den Tumorzellen (Giatromanolaki et al. 2007).

#### Das Tumorstroma

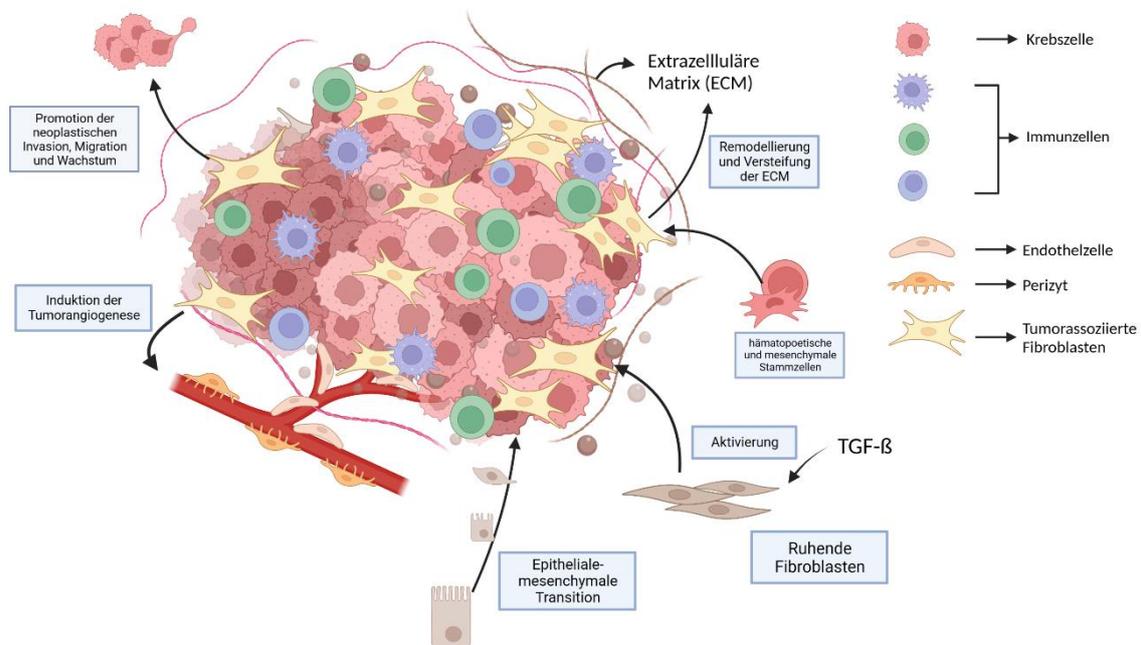


Abb. 1: Schematischer Aufbau des Tumorstromas, der Ursprung tumorassoziierter Fibroblasten und deren Auswirkung auf das Tumorstroma. TGF-β: Transforming growth factor beta. Erstellt mit BioRender.com.

Es kann das Verhalten der Tumorzellen beeinflussen und beeinflusst wiederum, wie der Tumor auf Therapien anspricht (Bremnes et al. 2011). Die Entstehung des Tumorstromas beruht auf komplexe Signale dieser Komponenten (Liotta und Kohn 2001). Während der Entstehung und dem Wachstums des Tumorstromas beeinflussen die verschiedenen Komponenten dessen Progression und führen zu morphologischen Veränderungen der Zellarchitektur (siehe Abb. 1) (Egeblad et al. 2010). Die komplexe Wechselwirkung zwischen den Zellen und der extrazellulären Matrix im Tumorstroma bietet verschiedene Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Therapien (Ho et al. 2020; Valkenburg et al. 2018). Das Verständnis dieser heterogenen Einheit ist daher von

außerordentlichem Interesse der aktuellen Tumorforschung, um effektivere Behandlungsansätze zu entwickeln.

Zu den sogenannten „*Hallmarks of Cancer*“, die die Prinzipien der Tumorentstehung beschreiben, zählen u. a. die ungehemmte Proliferation der bösartigen Zellen durch zahlreiche Signalkaskaden, somatische Mutationen, die Induktion der Angiogenese, die Resistenz gegenüber Wachstumsinhibitoren sowie die Invasion und Metastasierung mithilfe der epithelialen-mesenchymalen Transition (EMT) (Hanahan und Weinberg 2011). Die EMT befähigt trans-differenzierte Epithelzellen (d.h. Epithelzellen, die ihre übliche Zell-Zell-Verbindungen aufgelöst haben und sich in bewegliche und invasive Mesenchymzellen differenziert haben) zur Invasion und Infiltration in das umgebende Gewebe und zur Evasion der Apoptose. Die EMT spielt eine wichtige Rolle in der Embryogenese und der Fibrose, zudem wird sie als kritischer Schritt in der Entstehung und Metastasierung von Krebs betrachtet (Thiery und Sleeman 2006).

Während Haddow zunächst die Ähnlichkeiten zwischen der Wundheilung und der Tumorentstehung beschrieb, prägte Dvorak im Jahr 1986 die These, dass Tumoren „Wunden sind, die nicht heilen“ (Haddow 1972; Dvorak 1986). Dieses Konzept stützt auf der Beobachtung, dass die Mechanismen der Tumorentstehung, der Wundheilung und die der chronischen Inflammation sich ähnlichen molekularen Mechanismen zu Nutze machen. Dvorak erweiterte 2019 diese Theorie und postulierte, dass Tumoren im Wesentlichen Wunden sind, die ständig heilen, jedoch ohne Abschluss dieses Vorganges und dadurch dem Prozess der physiologischen Wundheilung zum Teil ähneln (Dvorak 2019). So können zum Beispiel zentrale Tumoranteile „heilen“, wenn Tumorzellen ohne Gefäßanbindung sich zu einem dichten, kollagenem Zellhaufen formieren. Dagegen finden sich in Randbereichen von Tumoren Mechanismen, die chronisch inflammatorischen Prozessen ähneln, wie z.B. die vermehrte Angiogenese, die erhöhte vaskuläre Permeabilität und die Produktion von Stromazellen (Nagy et al. 2008; Detmar et al. 1994).

### 1.3.3 Tumorassoziierte Fibroblasten

Tumorassoziierte Fibroblasten bzw. CAFs sind eine heterogene Zellklasse, die einen erheblichen Anteil des Tumorstromas ausmachen (Pietras und Ostman 2010). Morphologisch ähneln CAFs großen, elongierten, spindelförmigen Zellen (Ao et al.

2015). Tumorassoziierte Fibroblasten verfügen über eine Vielzahl von Proteasen und Proteaseinhibitoren, die sich in der Regel an der Zelloberfläche befinden (Augoff et al. 2014), wie  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -Smooth muscle actin), Vimentin oder FAP $\alpha$  (*fibroblast activation protein alpha*) (Nurmik et al. 2020). Allerdings sind keiner der o.g. Marker ausschließlich spezifisch für CAFs, da sie z.B. auch auf Zellen mesenchymalen Ursprungs (wie Adipozyten oder Perizyten) nachgewiesen wurden (Kahounová et al. 2018; Chen et al. 2021b). Ein Kennzeichen der CAFs gegenüber normalen, ruhenden Fibroblasten ist ihr aktiver Zustand, jedoch teilen die CAFs auch einige Marker mit ruhenden Fibroblasten, z.B.  $\alpha$ -SMA, Integrin- $\beta$ 1, und FSP1 (*Ferroptosis suppressor protein 1*) (Costa et al. 2018).

Die Ursprünge der CAFs sind vielfältig. Sie können aus ruhenden Gewebsfibroblasten hervorgehen oder sie können sich aus Endothelzellen, Epithelzellen, vaskulären glatten Muskelzellen, Perizyten, Adipozyten oder aus Knochenmarkszellvorstufen differenzieren. Weiterhin kann ihr Ursprung in mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks liegen. Zudem können sie aus Tumorzellen entstehen, die sich mittels EMT transdifferenzieren (Anderberg und Pietras 2009; Ringuette Goulet et al. 2018).

CAFs können mit Hilfe verschiedenster Botenstoffe Wechselwirkungen mit den umgebenden Tumorzellen eingehen und diese direkt beeinflussen (Bhowmick et al. 2004). Zum einen stimulieren sie die Zellproliferation durch die Freisetzung verschiedener Wachstumshormone, wie dem *hepatocyte growth factor* (HGF) oder von Zytokinen, wie Interleukin-6 (Bhowmick et al. 2004). Zudem fördern CAFs die tumoreigene Angiogenese u. a. mit Hilfe des Signalproteins VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) (Thijssen et al. 2004; Fukumura et al. 1998).

Bösartige Neubildungen kennzeichnen sich durch Invasion in das umliegende Gewebe und Metastasierung in Lymph- und Blutbahnen. Dies induzieren die CAFs, indem sie *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) und HGF sezernieren, welche wiederum die EMT begünstigen (Bhowmick et al. 2004). TGF- $\beta$  trägt maßgeblich zur Aufrechterhaltung und zum Wachstum des Tumorkomplexes sowie zur Transdifferenzierung der CAFs bei (Shangguan et al. 2012). Tan et al. beschreiben exemplarisch, dass TGF- $\beta$  die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen in CAFs induziert und die Tumorentstehung von kolorektalen Karzinomen fördert (Tan et al. 2019).

Mit Hilfe der verschiedenen Signalkaskaden zwischen CAFs und den Tumorzellen werden Matrix-Metalloproteinasen gebildet, die die extrazelluläre Matrix remodellieren und zur Stabilität des Tumors beitragen (Santi et al. 2018). Es wurde nachgewiesen, dass die proinflammatorischen Eigenschaften der CAFs die Infiltration von Makrophagen ins Gewebe verstärken, zusätzlich die Angiogenese fördern und somit das Tumorwachstum begünstigen (Erez et al. 2010).

Die *Seed-and-Soil*-Theorie ist eine Hypothese, die von Stephen Paget im späten 19. Jahrhundert aufgestellt wurde, um zu erklären, warum bestimmte Tumore bevorzugt in bestimmten Organen Metastasen bilden. Die Theorie besagt, dass die Samen (Tumorzellen) nicht in jedem Gewebe oder Organ gleichermaßen gut wachsen können. Stattdessen benötigen sie einen geeigneten "Boden", der eine unterstützende Mikroumgebung bietet, damit die Metastasen sich ausbreiten können (Akhtar et al. 2019). Die *Seed-and-Soil*-Theorie kann auch auf die Wechselwirkung zwischen dem Tumorstroma und den CAFs übertragen werden. Das Tumorstroma initiiert unter anderem die Aktivierung und Rekrutierung von CAFs. Die aktivierten CAFs wiederum fördern durch eine Remodellierung des Tumorstromas und durch verschiedenste Signalkaskaden reziprok das Wachstum, die Migration und die Invasion der Tumorzellen in das umgebende Gewebe und begünstigen hiermit die Tumorprogression und die Therapieresistenz (Kuzet und Gaggioli 2016). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Interaktion zwischen dem Tumorstroma und den CAFs hochkomplex und noch nicht eindeutig geklärt ist. Dies verdeutlicht eine *in vitro* Studie mit Pankreaskrebszellen, die einen tumorsuppressiven Effekt des Glykoproteins SPARC (*Secreted Protein, Acidic and Rich in Cysteine*) auf Pankreaskrebszellen feststellte. SPARC ist ein Protein, das ebenfalls in stromalen Fibroblasten überexprimiert wird (Sato et al. 2003).

#### 1.3.4 Fibroblasten und ihre Rolle bei der Inflammation und der Fibrose

Fibroblasten befinden sich ubiquitär im Gewebe, meist jedoch in einem ruhenden Zustand. Sie haben eine spindelförmige, längliche Erscheinung (Takahashi-Iwanaga 1991). Sie sind wichtig für die Aufrechterhaltung der Gewebestruktur und -integrität sowie für die Heilungsprozesse nach Verletzungen (Tomasek et al. 2002).

Die Inflammation ist eine physiologische Antwort auf einen Gewebsschaden. Als Antwort auf einen Gewebsschaden, etwa durch eine Wunde oder Entzündung, kann

der Fibroblast in einen aktiven Zustand übergehen. Dies dient dazu, notwendige extrazelluläre Matrixproteine für die Wundheilung zu produzieren, (z.B. Kollagen und Fibronectin) um die Stabilität des Granulationsgewebes zu gewährleisten. Es folgt eine Rekrutierung der Fibroblasten, die zur Zellreparatur beitragen. Weiterhin kommt es bei einem Gewebsschaden (u. a. getriggert durch Hypoxie) zu einer Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie TGF- $\beta$  und VEGF. Hierdurch werden eine Vielzahl heterogener Zellen rekrutiert, z.B. Granulozyten, Monozyten oder Makrophagen.

Im Laufe des Wundheilungsprozesses nimmt die Zahl der Myofibroblasten zu, die eine spezialisierte Form der Fibroblasten darstellen und Charakteristika von Fibroblasten und glatten Muskelzellen aufweisen (Sappino et al. 1990; Rønnov-Jessen und Petersen 1993), sowie die Wundkontraktion fördern. Ist die Wunde geheilt oder vernarbt, sind diese Zellen in Folge eines programmierten Zelltods nicht mehr nachweisbar (Darby et al. 1990; Desmoulière et al. 1995). Im Idealfall handelt es sich somit bei der Inflammation um einen selbstlimitierenden Prozess. Im Rahmen einer pathologischen Fibrosierung persistieren die Myofibroblasten im Gewebe, erhöhen die Produktion von Matrixproteinen, kontrahieren das Gewebe und fördern hiermit den Fibrosierungsprozess (Darby und Hewitson 2007). Persistiert dieser fibrotische Vorgang, kann ein Organschaden entstehen. Im Falle einer chronischen Wundheilung findet dieser Prozess in unkoordinierter Weise und in unterschiedlichen Phasen statt. Aufgrund des fehlenden Endresultats einer geheilten Wunde, kommt es zur Narbenbildung. Ähnliche Prozesse können in inneren Organen wie Leber, Lunge oder Nieren vorkommen und zu fibrotischen Organveränderungen und im äußersten Fall zum Organversagen führen (Darby et al. 1990). Das Vorkommen und die Charakteristika von Myofibroblasten in fibrotisch veränderten Organen wurde ausgiebig analysiert, einschließlich der Lungenfibrose (Kuhn und McDonald 1991), der Leberfibrose (Schmitt-Gräff et al. 1994), der kardialen Fibrose (Leslie et al. 1991) und bei der Wundheilung (Grinnell 1994).

Zusammengefasst spielen Fibroblasten und Myofibroblasten eine entscheidende Rolle im benignen pathologischen Prozess der Fibrose. Sie migrieren zur Wundstelle, proliferieren dort, synthetisieren extrazelluläre Matrixproteine und verdichten und verhärten die Matrixstruktur durch Kontraktion (Darby et al. 1990).

### 1.3.5 Fibroblasten Aktivierungsprotein alpha

Das Fibroblasten Aktivierungsprotein alpha (FAP $\alpha$  oder FAP) ist ein membrangebundenes, homodimeres, integrales Glykoprotein, das als Zielstruktur des PET-*Tracers* FAPI dient (Niedermeyer et al. 1998). FAP ist eine Serinprotease, die zur Familie der Dipeptidyl-Peptidasen 4 (DDP 4) gehört (Aertgeerts et al. 2005). FAP zeichnet sich dadurch aus, dass es (anders als die weiteren 3 Enzyme der DDP4-Gruppe) sowohl eine Dipeptidylpeptidase- als auch eine Endopeptidaseaktivität besitzt (Hamson et al. 2014; Aertgeerts et al. 2005), wobei die Endopeptidase-Aktivität überwiegt. Diese Protease-Komplexe befinden sich an sogenannten Invadopodien, den Auswüchsen der Zelloberfläche (Monsky et al. 1994). Die Fähigkeit von DDP 4 und FAP $\alpha$ , komplexe Interaktionen miteinander und mit anderen Membranmolekülen einzugehen und mit ihnen zu kommunizieren, fördert die maligne Progression (Cheng et al. 2002; Huber et al. 2003; Kuzet und Gaggioli 2016). Hierbei spielt die Prozessierung verschiedener extrazellulärer Substrate (wie Chemokine und Neuropeptid Y) und die Proteolyse extrazellulärer Komponenten eine wichtige Rolle (Chen und Kelly 2003). Im Gegensatz dazu, berichten Studien, dass FAP $\alpha$  ebenfalls eine Tumorsuppressoraktivität besitzt (Tsujimoto et al. 1999; Ramirez-Montagut et al. 2004). FAPI wird von FAP-exprimierenden Zellen innerhalb von 1 Stunde fast vollständig internalisiert (Fischer et al. 2012; Loktev et al. 2018). FAP wird von den meisten Karzinomen epithelialen Ursprungs, u. a. dem Brustkarzinom (Kelly et al. 1998), Kolonkarzinom (Iwasa et al. 2003) oder dem Pankreaskarzinom (Shi et al. 2012) exprimiert. Einige Studien beschreiben eine Korrelation der FAP-Expression in CAFs mit einer schlechteren Prognose von Tumorerkrankungen, wie dem Ovarialkarzinom (Zhang et al. 2011), dem Kolonkarzinom (Henry et al. 2007) oder dem Pankreaskarzinom (Cohen et al. 2008).

Allerdings zeigt sich auch eine vermehrte Expression von FAP in chronisch benignen Prozessen, wie bei der Wundheilung (Rettig et al. 1988), dem Gewebeumbau (Jacob et al. 2012), der Fibrose (Levy et al. 1999), oder bei entzündlichen Prozessen, wie der Arthritis (Bauer et al. 2006; Milner et al. 2006). Zudem konnte eine Expression von FAP in atherosklerotischen Plaques (Brokopp et al. 2011) und nach Myokardinfarkten nachgewiesen werden (Tillmanns et al. 2015). Eine immunhistochemische Färbung zeigte eine erhöhte FAP-Expression im Cervix und im Uterus (insbesondere während der proliferativen Phase) sowie geringfügig auch im Pankreasgewebe (Schuberth et

al. 2013). In weiteren, physiologischen Geweben sowie in benignen Tumoren wurde keine signifikante FAP $\alpha$  Expression detektiert (Rettig et al. 1988).

### 1.3.6 Entwicklung der FAP-Liganden

FAPI ist ein neuer, „theranostischer“ PET-*Tracer*, der von Lindner et. al 2018 (Lindner et al. 2018) auf Grundlage der von Jansen et. al beschriebenen FAP-spezifischen Inhibitoren entwickelt und synthetisiert wurde (Jansen et al. 2013). Erste *in vitro* Studien, Mausmodelle und Einzelfallstudien am Menschen mit FAPI-02 und FAP-01 mit dem diagnostischen Nuklid  $^{68}\text{Gallium}$  in Kombination mit dem Chelator DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) zeigten eine gute Internalisierung des *Tracers* im Tumorgewebe, einen niedrigen *Uptake* in physiologischem Gewebe und eine rasche Ausscheidung (Loktev et al. 2018; Loktev et al. 2019). Ausgehend von FAPI-02 wurden eine Vielzahl von Abkömmlingen entwickelt, um die Tumorretention des *Tracers* und den Bildkontrast im Vergleich zu gesundem Gewebe zu optimieren. FAPI-04 und FAPI-46 überzeugten hierbei mit einer verlängerten Tumorretention in einigen Tumorentitäten (Loktev et al. 2019). Ein Vergleich von 6 Patienten, die ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und ein  $^{68}\text{G}$ -FAPI-04-PET/CT erhielten, zeigte einen äquivalenten oder sogar leicht verbesserten Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast für  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 (Giesel et al. 2019).

Der Einsatz von  $^{68}\text{Gallium}$  mit FAPI birgt allerdings aufgrund der kurze HWZ von  $^{68}\text{Ga}$  (68 Minuten) logistische Herausforderungen. Es erfordert einen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator in der Nähe des Einsatzortes, der meist lediglich Kapazität zur Herstellung für 2-3 Patienten hat. Die Markierung von FAPI mit  $^{18}\text{F}$  dagegen würde dieses Problem, aufgrund der längeren HWZ von Fluor (ca. 110 Minuten), umgehen. Zudem verfügen bereits einige Zentren in Deutschland über einen Zyklotron zur Herstellung von  $^{18}\text{F}$ . Darüber hinaus verbessert die geringere „*positron range*“ von  $^{18}\text{F}$  die räumliche Auflösung. Anders als  $^{68}\text{Gallium}$ -FAPI-02, -04 oder -46, die zur Komplexbildung des Chelators DOTA eine Erwärmung von  $95^\circ$  benötigen, kann  $^{18}\text{F}$ -FAPI-74 mit dem Chelator NOTA (1,4,7-Triazacyclononan-1,4,7-Triessigsäure) bei Raumtemperatur hergestellt werden und somit die Synthese erleichtern (Giesel et al. 2021a; Sanchez-Crespo 2013; Lindner et al. 2021).

### 1.3.7 FAP-Liganden im diagnostischen Einsatz maligner Erkrankungen

Erste *in vivo* Studien mit den FAP-Liganden verglichen dessen *Uptake* mit dem gängigen Tumor-*Tracer*  $^{18}\text{F}$ -FDG (Giesel et al. 2019; Kratochwil et al. 2019; Loktev et al. 2018). Hierbei zeigte sich eine vergleichbar hohe Aufnahme des FAP-Liganden im Tumorgewebe im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -FDG bei gleichzeitig niedrigem FAP-*Uptake* im Gehirn, der Leber und in der oralen/pharyngealen Mukosa. Zwischen FAPI-02 und FAPI-04 wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Giesel et al. 2019).

Im Jahr 2019 untersuchten Kratochwil et al. das Anreicherungsverhalten von  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 bei 80 Patienten mit 28 unterschiedlichen Tumorentitäten. Es zeigte sich ein hoher FAP-*Uptake* bei Sarkomen, Ösophaguskarzinomen, Mammakarzinomen, cholangiozellulären Karzinomen und Bronchialkarzinomen bei gleichzeitig geringerem Hintergrund-*Uptake* (Kratochwil et al. 2019). Seit 2019 steigt die Anzahl der FAPI-Studien rasant an, wobei anfangs Studien mit kleiner Patientenzahl und heterogenen Tumorentitäten dominierten. Inzwischen wird FAPI-PET/CT vermehrt zu Tumordetektion eingesetzt, insbesondere bei Patienten mit unklaren Ergebnissen im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. Vorrangig handelt es sich hierbei um Patienten mit hepatozellulärem Karzinomen, cholangiozellulären Karzinomen, Pankreaskarzinomen, gynäkologischen Neoplasien und bei Patienten mit Karzinomen unklaren Ursprungs (CUP-Syndrom) (Chen et al. 2021a).

Intraindividuelle Vergleiche zwischen  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI und  $^{18}\text{F}$ -FDG zeigten eine vergleichbare Tumor-Anreicherung, bei gleichzeitig geringerer Hintergrundaktivität von FAP-Liganden, welches eine insgesamt höhere TBR erzielte (Giesel et al. 2021b). FAPI-04 zeigte eine bessere diagnostische Effizienz in Bezug auf Lebermetastasen, peritonealen Metastasen und Hirnmetastasen (Chen et al. 2020). Dennoch ist zu beachten, dass  $^{18}\text{F}$ -FDG im klinischen Alltag nicht zur primären Diagnostik von Lebermetastasen oder Hirnmetastasen eingesetzt wird. Hierfür dient die MRT als Mittel der ersten Wahl, sodass ein Vergleich von FAP-Liganden und  $^{18}\text{F}$ -FDG in diesen Organen kritisch betrachtet werden sollte. Zudem konnten vergleichende Studien keine Überlegenheit von FAP-Liganden gegenüber dem Standard-*Tracer*  $^{18}\text{F}$ -FDG bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen, Insulinomen, differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, Lymphomen oder multiplem Myelomen nachweisen (Kratochwil et al. 2019; Lan et al. 2022; Elboga et al. 2022).

### 1.3.8 FAP-Liganden im diagnostischen Einsatz benigner Erkrankungen

Im Laufe des klinischen Einsatzes von FAP-Liganden zeigte sich, dass der *Tracer* sich auch in physiologischen bzw. nicht malignen Geweben vermehrt anreichert (Dondi et al. 2022). Die Studienlage zeigte zuletzt einen Einsatz von FAP-Liganden bei Herzerkrankungen (Tillmanns et al. 2015), der IgG4-assoziierten Erkrankung (Jia et al. 2023; Luo et al. 2021b; Wallace et al. 2015) und bei entzündlichen Erkrankungen (Luo et al. 2021a).

Die IgG4-assoziierte Erkrankung ist eine Immunerkrankung, die multiple Organe mit tumorartigen Raumforderungen befallen kann (Wallace et al. 2015). Eine Vergleichsstudie mit Patienten, die innerhalb kurzer Zeit ein  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und ein  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-PET erhielten, zeigte einen möglichen Ansatzpunkt zur Unterscheidung zwischen inflammatorischen und fibrotischen Veränderungen; Läsionen mit FDG-Mehrspeicherungen wiesen histopathologisch eine vorwiegend lymphoplasmatische Infiltration von IgG4<sup>+</sup>-Zellen auf, während FAP-positive Läsionen vermehrt FAP-exprimierende Fibroblasten enthielten. Dies ist relevant, da fibrotischen Läsionen im Rahmen der IgG4-assoziierten Erkrankung eine geringere Ansprechrate auf antiinflammatorische Therapien haben (Luo et al. 2021b; Jia et al. 2023).

Präklinische Studien mit Mäusen zeigte eine vermehrte FAP-Expression nach induziertem Myokardinfarkt, insbesondere in der peri-Infarktzone. Zudem wurde mittels immunhistochemischer Färbung eine FAP-Expression von aktivierten Fibroblasten im ischämischen myokardialen Gewebe von Menschen festgestellt (Tillmanns et al. 2015). Eine retrospektive Studie aus Essen beschreibt eine Korrelation zwischen einem erhöhtem myokardialen FAP-*Uptake* und einer Prävalenz der koronaren Herzkrankheit sowie einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (Siebermair et al. 2021). Allerdings fehlt es diesbezüglich an großen Kohortenstudien und einer histopathologischen Validierung dieser Ergebnisse.

### 1.3.9 FAP-Liganden im therapeutischen Einsatz

Da FAP $\alpha$  vorrangig im Tumorstroma aufzufinden ist, stellt es ein attraktives Ziel für therapeutische Zwecke dar. Eine präklinische Studie mit Mausmodellen mit Pankreas-Tumorenograften und einer Radioligandentherapie mit dem Alphastrahler  $^{225}\text{Ac}$ -FAP-04 zeigten hierbei eine signifikante Suppression des Tumorwachstums (Watabe et al. 2020).

Bislang sind die klinischen Erfahrungswerte mit therapeutischen FAP-Liganden begrenzt auf Endstadiumtherapien oder individuellen Heilversuchen. Ein vielversprechendes Beispiel ist der Fall einer Patientin mit diffus metastasiertem Mamma-Karzinom, die nach therapeutischem Einsatz von  $^{90}\text{Y}$ trium-FAPI-04 eine signifikante Schmerzlinderung angab (Lindner et al. 2018). Eine weitere Studie, die 11 onkologische Patienten mit unterschiedlichen fortgeschrittenen Krebserkrankungen (Pankreaskarzinom, Mammakarzinom, Rektumkarzinom, Ovarialkarzinom) umfasste, deren Therapieoptionen ausgeschöpft waren, erhielten eine Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -FAP-2286. Bei einer guten Tumorretention des *Tracers* berichteten 3 Patienten über eine Schmerzreduktion, hingegen traten bei 3 Patienten Nebenwirkungen auf, darunter Panzytopenie, Leukozytopenie und eine Zunahme der Schmerzintensität (Baum et al. 2022).

## 1.4 Ziele der Arbeit

Wie in zahlreichen Studien beschrieben, zeigen FAP-Liganden eine gute Anreicherungskinetik in diversen malignen Erkrankungen. Im Verlauf klinischer Studien zeigte sich jedoch, häufig als Zufalls- oder Nebenbefund, dass der *Tracer* auch in benignen Prozessen, sowohl physiologischer als auch pathologischer Natur, eine erhöhte Anreicherung aufwies. Diese Beobachtung stellt den Kliniker nun vor die Herausforderung, eine erhöhte FAP-Anreicherung im PET/CT im korrekten klinischen Kontext zu interpretieren. Da es weder praktikabel noch ethisch vertretbar ist, jedes Organ mit moderatem bis erhöhtem FAP-*Uptake* einer bioptischen Untersuchung zu unterziehen, ist das Verständnis des FAP-Anreicherungsverhaltens in benignen und malignen Prozessen von hoher Relevanz für den Diagnostiker. Dieses Wissen ermöglicht es, das Risiko von falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden zu minimieren.

Das vorrangige Ziel dieser Forschungsarbeit ist es, zu evaluieren, ob maligne Prozesse eine signifikant unterschiedliche Intensität der FAP-Anreicherung im Vergleich zu benignen Prozessen aufweisen. Eine solche Differenzierung könnte von substanzieller Relevanz sein, da es das Potenzial hat, zu einer präziseren Charakterisierung der FAP-Anreicherungen beizutragen. Im Rahmen der Arbeit wurden  $^{68}\text{Ga}$ -FAP-*PET/CT*'s (FAP-02 und FAP-04) von 155 Patienten retrospektiv analysiert und mithilfe quantitativer PET/CT-Parameter statistisch ausgewertet. Die Daten stammen aus einem Patientenkollektiv des Routinebetriebs der Klinik für

Nuklearmedizin der Universitätsklinik Heidelberg. Die Quantifizierung erfolgte mittels  $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  und Lesion-to-background-ratio (LBR) wobei die Hintergrund-Aktivität aus der Anreicherung im Blutpool (Aorta descendens des Thorax) hinzugezogen wurde. Der SUV wurde in Organen und Geweben gemessen, die einen  $SUV_{max}$  von  $>2$  zeigten und nicht von Malignität befallen waren. Zur Einschätzung von Benignität und Malignität wurden die Befunde des jeweiligen  $^{68}Ga$ -FAP- $PET/CT$ 's, die klinische Diagnose, die weitere bildgebende Diagnostik (CT, MRT,  $^{18}F$ FDG- $PET/CT$ ), Anamnese, sowie - falls vorhanden - die histopathologischen Befunde herangezogen. Weiterhin wurden die SUV-Werte, falls vorhanden, im Primärtumor sowie, falls vorhanden, in zwei repräsentativen Metastasen gemessen.

Um die prädiktiven Möglichkeiten der quantitativen  $PET/CT$ -Parameter ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$  und LBR) einzuschätzen, wurde zudem eine *Receiver Operating Characteristic* Kurvenanalyse (ROC-Analyse) und die Messung der *Area Under Curve* (AUC) nach DeLong (DeLong et al. 1988) angewendet. Die ROC-Analyse ermöglicht einen Vergleich der quantitativen Parameter hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, *Cutoff-Value* und Konfidenzintervall.

Als zu untersuchende Haupthypothese wurde hierbei definiert, dass FAP-Mehranreicherungen in benignen und malignen Geweben signifikant voneinander unterscheidbar sind. Auch wurde untersucht, ob ein Unterschied zwischen  $SUV_{max}$  und  $SUV_{mean}$  bzw. LBR in benignen und malignen Geweben besteht. Es wurde eine Studienpopulation mit einer Vielzahl von verschiedenen Tumorentitäten analysiert, um die Aussagekraft der zu untersuchenden Haupthypothese zu kräftigen.

## 1.5 Ethikvotum

Ein Ethikvotum mit der Studiennummer S-358/2022 liegt vor und wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Heidelberg genehmigt.

## 2 Diskussion

### 2.1 Motivation und klinischer Nutzen

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die das Anreicherungsverhalten von FAP-Liganden in verschiedenen malignen Grunderkrankungen untersuchten. Darüber hinaus wurden zahlreiche Vergleichsstudien publiziert, die sowohl intra- als auch interindividuell die Anreicherung von FAP-Liganden mit dem Pantumor-*Tracer*  $^{18}\text{F}$ -FDG verglichen. Aufgrund der erst kürzlichen Einführung von FAPI in der klinischen Praxis fehlt es aktuell noch an aussagekräftigen Daten bezüglich des Anreicherungsmusters dieses Radioliganden in Organen und Geweben, die nicht mit einer malignen Grunderkrankung im Zusammenhang stehen. Da sich eine vermehrte FAP-Expression nicht nur in tumorassoziierten Fibroblasten zeigt, sondern auch in den reaktivierten, zuvor ruhenden Fibroblasten (zum Beispiel im Rahmen einer Fibrose), ist eine sichere Einordnung von FAP-Mehranreicherungen aktuell noch eine Herausforderung für den diagnostizierenden Arzt.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Häufigkeit und klinische Bedeutung von FAP-Anreicherungen zu untersuchen, die nicht auf maligne Prozesse zurückzuführen sind. Hierfür wurden Daten von Patienten analysiert, die aufgrund ihrer malignen Grunderkrankung ein  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PET/CT (FAP-02 oder FAP-04) in der Universitätsklinik Heidelberg erhielten. Insgesamt wurden 618 Anreicherungen gemessen, die (in Zusammenschau weiterer Bildgebung und Patienteninformation) am ehesten benignen Ursprung herrührten. Diese wurden den insgesamt 292 gemessenen FAP-Anreicherungen malignen Ursprungs gegenübergestellt und statistisch evaluiert. Des Weiteren wurden die prädiktiven Vorhersagewerte von semiquantitativen SUV-Parametern mittels einer ROC-Analyse beurteilt.

### 2.2 Interpretation und Einordnung der Studie

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass der neuartige PET-*Tracer* FAPI weitgehend sicher zwischen gutartigen und bösartigen Läsionen unterscheiden kann. In Zusammenschau mit der guten Sensitivität des Radioliganden zur Erkennung maligner Läsionen und der einfachen klinischen Handhabung aufgrund der Unabhängigkeit des

*Tracers* vom Glucose-Metabolismus, kann angenommen werden, dass FAPI das Potential hat, sich als *Pantumor-Tracer* zu etablieren. Auf die einzelnen FAP-Mehranreicherungen in benignen Geweben möchte ich im Folgenden eingehen.

In dieser Studie zeigte sich in 59 Fällen ein erhöhter *FAP-Uptake* in den größeren Arterien, nicht nur in Fällen mit CT-morphologisch abgrenzbaren atherosklerotischen Plaques, auch in großen thorakalen, abdominalen und koronaren Gefäßen ohne visuell abgrenzbare atherosklerotische Plaques. Die Atherosklerose ist die vermehrte Akkumulation von verschiedenen Fetten, wie Cholesterinester, in der Subendothelialschicht der arteriellen Blutgefäße. Diese Fettansammlungen können rupturieren und zu einem Myokardinfarkt, plötzlichen Herztod oder Schlaganfall führen. Eine Studie aus dem Jahr 2021 hat eine erhöhte FAP-Expression in atherosklerotisch veränderten Koronararterien im Vergleich zu Koronararterien ohne atherosklerotische Plaques festgestellt (Mohmand-Borkowski und Rozmysłowicz 2021). Es wird vermutet, dass es in der Umgebung der Plaque einer subklinische Atherosklerose zu einer Infiltration von Makrophagen kommt, die unter anderem TNF $\alpha$  sezernieren, was zu einer vermehrten FAP-Expression führt (Brokopp et al. 2011). Diese Hypothese müsste jedoch noch dahingehend geprüft werden, ob eine erhöhte FAP-Anreicherung speziell in Koronararterien ein geeigneter prognostischer Faktor ist, um eine klinische Manifestation einer koronaren Herzkrankheit vorauszusagen.

In 32 Fällen wurde ein moderater bis erhöhter *FAP-Uptake* in den Hoden gemessen. Die mehrschichtigen Samenkanälchen sind von einer Lamina propria umgeben, die aus einer Basalmembran besteht. Dagegen befinden sich in den mittleren bis äußeren Schichten myoide Zellen, Bindegewebszellen und Fibroblasten, die äußerste Schicht besteht hauptsächlich aus Fibroblasten (Davidoff et al. 1990). Die Zusammensetzung der peritubulären Schicht kann sich jedoch deutlich verändern. Eine Studie beschreibt, dass eine von peritubulären Mastzellen produzierte Tryptase eine peritubuläre Fibrosierung begünstigt. Hierbei handelt es sich um eine fibrotische Verdickung der Wände der Samenkanälchen, die sogar zur Infertilität führen kann (Meineke et al. 2000). Berücksichtigt man das zum Teil fortgeschrittene Alter der Mehrheit der untersuchten männlichen Patienten, könnte vermutet werden, dass eine Korrelation dieser fibrotischen Veränderungen mit einer erhöhten FAP-Anreicherung in den Hoden

bestehen kann. Weitere Untersuchungen wären jedoch erforderlich, um diese mögliche Verbindung zu untersuchen.

In fast einem Drittel der untersuchten Fälle wurde ein moderater bis diffus erhöhter *FAP-Uptake* im Pankreas beobachtet. In einigen dieser Fälle konnte dies auf vorangegangene operative Eingriffe, wie eine partielle Pankreasresektion, postoperative Pankreatitis oder Komplikationen nach einer Operation zurückgeführt werden. Interessanterweise gab es auch Fälle, in denen weder vorherige Operationen im Abdominalbereich nachgewiesen werden konnten, noch Informationen über eine akute Pankreatitis in der Patientengeschichte vorhanden waren. Dies legt nahe, dass der *FAP-Uptake* in diesen Fällen möglicherweise mit einer chronischen Pankreatitis oder fibrotischen Veränderungen im Pankreasparenchym in Verbindung stehen könnte. Zhang et al. analysierten in diesem Zusammenhang 7 Patienten mit diffus oder fokal erhöhter Anreicherung von  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-04 und validierten 3 dieser Befunde mittels Biopsie. Das histopathologische Ergebnis zeigte, dass die erhöhte FAP-Anreicherung mit einer Pseudozyste des Pankreas, einer Pankreatitis, bzw. der IgG4-Erkrankungen zusammenhing. In den weiteren 4 Fällen konnte in den MRT-Verlaufskontrollen kein Korrelat zur der FAP-Mehranreicherung identifiziert werden. Hierbei könnte es sich, laut den Autoren, möglicherweise um kleinste fibrotische Veränderungen im Pankreasparenchym gehandelt haben oder einem unspezifischen physiologischen *Tracer-Uptake* (Zhang et al. 2021). Jedoch bedarf es weiterer klinischen Studien mit größeren Patientenkollektiven, um diese Hypothese zu bekräftigen.

Zudem wurde ein erhöhter *FAP-Uptake* in Lokalisation aktiver Wundheilung nach Operationen festgestellt. Die erhöhte Anreicherung in der frühen postoperativen Periode, die sowohl im  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET als auch im FAPI-PET zu beobachten ist, erschwert die Diagnostik eines frühen Tumorrezidivs bzw. einer Tumorpersistenz und bleibt daher weiterhin eine diagnostische Herausforderung (Li et al. 2023).

Bisher veröffentlichte Fallberichte beschreiben bereits eine Hochregulation von FAPI bei Patienten mit einer Thyreoiditis und assoziierten fibrotischen Veränderungen des Schilddrüsenparenchyms (Zhou et al. 2021). Im Gegensatz dazu wurde bereits eine begrenzte Sensitivität von FAP-Liganden bei der Diagnostik von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen aufgezeigt (Kratochwil et al. 2019; Giesel et al. 2019). In unserem Kollektiv identifizierten wir einen bestätigten Fall eines Patienten mit

Hashimoto-Thyreoiditis, der eine diffus erhöhte FAP-Speicherung im Schilddrüsenparenchym aufwies. Allerdings konnte bei der Mehrheit der Patienten mit einem fokal oder diffus erhöhten FAP-*Uptake* in der Schilddrüse keine Schilddrüsenerkrankung festgestellt werden. Eine diffuse FAP-Mehrspeicherung im Schilddrüsenparenchym könnte mit einer (subklinischen) fibrotischen Veränderung der Parenchymstruktur des Organs im Zusammenhang stehen, wie sie typischerweise bei Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse beobachtet werden. Beispiele hierfür sind die latente oder floride Hashimoto-Thyreoiditis (Volpé 1978), der Morbus Basedow (Smith et al. 2011) oder die immunassoziierte Thyreoiditis, die häufig durch immunsuppressive Therapien ausgelöst wird. Eine kürzlich publizierte Studie von Liu et al. unterstützt diese Hypothese (Liu et al. 2021).

In Übereinstimmung mit den oben genannten Ergebnissen zeigte sich bei 42% der männlichen Patienten in unserer Studie ein meist diffus erhöhter und teilweise auch fokaler erhöhter FAP-*Uptake* in der Prostata. Die Prävalenz der Prostatitis in der allgemeinen Population liegt in der Literatur zwischen etwa 2,2% und 9,7% (Krieger et al. 2008), während die Prostatahyperplasie in der 5. Lebensdekade eine hohe Prävalenz von über 50% aufweist (Gross und Netsch 2022). Vor diesem Hintergrund erscheint eine vierfach erhöhte Inzidenz der Prostatitis als Ursache für den erhöhten *Uptake* in der Prostata in unserem Patientenkollektiv weniger wahrscheinlich. Weiterhin weisen einige Forschungsarbeiten darauf hin, dass die Inflammation eine bedeutende Rolle bei der Entstehung und Progression der benignen Prostatahyperplasie (BPH) spielt (Nickel et al. 2008; Steiner et al. 2003). Es könnte daher einen Zusammenhang zwischen einer BPH und einem diffusen FAP-Mehr-*Uptake* in der Prostata geben, dies müsste jedoch durch weitere Untersuchungen noch bestätigt werden. Hesterberg et al. demonstrierten, dass die FAP-Expression angrenzend an das maligne Prostatagewebe im Stadium Gleason 4 erhöht ist, insbesondere im Vergleich zu benignem Prostatagewebe (Hesterberg et al. 2021). Daher stellt sich die Frage, ob eine fokale FAP-Mehrspeicherung im Prostataparenchym weitere diagnostische Untersuchungen nach sich ziehen sollte, um ein möglicherweise unentdecktes Prostatakarzinom frühzeitig zu identifizieren oder ob ein erhöhter FAP-*Uptake* als Ausdruck einer BPH betrachtet werden sollte. Hierfür bedarf es weiterer klinischer Studien.

In Übereinstimmung mit zuvor veröffentlichten Studien (Zhao et al. 2020; Tatar et al. 2023), konnten wir in einigen Fällen auch einen erhöhten *FAP-Uptake* im Leberparenchym feststellen. Aufgrund des normalerweise sehr niedrigen *FAP-Uptakes* im Leberparenchym und eines konsekutiv exzellenten Tumor-Hintergrund-Kontrasts, werden FAP-Liganden als ein vielversprechendes, neues diagnostisches Mittel zur Detektion primärer und sekundärer hepatischer Malignität gehandelt (Levy et al. 1999). Allerdings ist als Gegenargument zu nennen, dass einem Leberkarzinom üblicherweise eine Leberfibrose oder eine Leberzirrhose zugrunde liegt (Schuppan und Afdhal 2008) und somit das diagnostische Fenster eingeschränkt sein kann. Zudem beschreiben Levy et al., dass die FAP-Expression im Leberparenchym mit dem Grad der Fibrosierung korreliert (Levy et al. 2002). Die vorliegende Arbeit unterstützt diese Korrelation, jedoch sollten die hier vorliegenden Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden, da in dieser Studie die Anzahl der Patienten mit erhöhtem *FAP-Uptake* in der Leber begrenzt waren (n = 9).

Eine Limitation des FAPI-PET/CT's ist die erhöhte FAP-Anreicherung im Rahmen chronischer oder entzündlicher Prozesse der Lunge, wie Bronchiektasien, restriktive Lungenveränderungen, Pneumonien oder die Lungenfibrose. Aktuell gilt die CT als Standardmethode zur Evaluation einer Lungenfibrose. Ihr Hauptnachteil liegt jedoch darin, dass die CT lediglich morphologische Veränderungen darstellen kann, die oft erst in fortgeschrittenen Stadien erkennbar sind (Raghu et al. 2018; Win et al. 2014). Neue Studien weisen allerdings darauf hin, dass aktivierte Fibroblasten eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der interstitiellen Lungenkrankheit spielen (Visscher und Myers 2006; Kottmann et al. 2012). Eine Studie mit <sup>68</sup>Ga-FAPI-46 Mausmodellen mit pulmonaler Fibrose beschreibt eine gute Detektions- und Aktivitätsrate der Lungenfibrose mit dem FAP-Liganden und deutet auf das Potenzial zur Schließung dieser diagnostischen Lücke hin (Rosenkrans et al. 2022).

In der Analyse dieses Patientenkollektivs wurde in der Mehrheit der Fälle ein moderat erhöhter *FAP-Uptake* im Rektum festgestellt, ohne dass eine CT-morphologisch nachweisbare Pathologie vorlag. Zheng et al. berichten ebenfalls über dieses Phänomen und schlussfolgern, dass der erhöhte *FAP-Uptake* im Rektum möglicherweise auf eine fibröse Gewebshyperplasie oder einer chronischen Inflammation in Verbindung mit rektalen varikösen Venen zurückzuführen ist (Zheng et al. 2021). Es kann vermutet werden, dass eine wiederkehrende, starke Belastung

bzw. Druck im Rektum mikroskopische Verletzungen verursachen könnten, bzw. eine sogenannte nicht heilende Wunde, wie Dvorak bereits postulierte. Hiermit ließe sich die erhöhte FAP-Expression erklären, die bei einem Großteil des Patientenguts im Rektum gemessen wurde. Allerdings gibt es zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Studie, die eine Korrelation zwischen fibröser Gewebshyperplasie bei varikösen Venen und einer vermehrten FAP-Expression beschreibt.

In 72 Fällen wurde eine vermehrte Anreicherung in Gelenken und Knochen festgestellt. Da FAP-Liganden eine gute Anreicherungskinetik in Knochenmetastasen aufweisen (Kratochwil et al. 2019; Qin et al. 2022) und degenerative bzw. rheumatoide Gelenkerkrankungen bei älteren Patientengruppen häufig vorkommen, ist eine Differenzierung zwischen benignen und malignen Ursachen mittels der FAP-Anreicherungsintensität äußerst relevant. Dabei sollte nicht nur die Intensität der FAP-Speicherung, sondern auch die Lokalisation der verdächtigen Läsion im Knochen betrachtet werden.

In unserem Kollektiv zeigte sich die größte Überschneidung der FAP-Speicherung von malignem und benignem Gewebe im Uterus und den Mammæ. Gleichzeitig zeigte sich eine große Varianz der FAP-Anreicherung im Uterus und in den Mammæ innerhalb des Kollektivs weiblicher Patientinnen. Erste klinische Untersuchungen zeigen eine höhere FAP-Speicherung in den reproduktiven Organen bei prämenopausalen und peri-menopausalen Frauen im Vergleich zu postmenopausalen Frauen (Zhang et al. 2022). Die unterschiedliche, und teils sehr hohe FAP-Anreicherung im Uterus könnte durch Veränderung der Uterusschleimhaut oder durch die Aktivierung von Wundheilungsprozessen im Menstruationszyklus bedingt sein. Passend hierzu zeigte eine *in vitro*-Studie eine Östrogen-vermittelten Aktivierung von Fibroblasten in uterinen Myomen (Luo et al. 2014). Dieser Umstand schränkt jedoch die Einsatzmöglichkeiten von FAP-Liganden bei Patientinnen ein, die von einem Zervixkarzinom oder einem Endometriumkarzinom betroffen sind (Zhang et al. 2022).

In fast 1/3 der Patienten des Kollektivs wurde ein leicht bis moderat erhöhter FAP-*Uptake* im Ösophagus gemessen, überwiegend im unteren Drittel des Organs. Die gastroösophageale Refluxkrankheit hat in Europa eine hohe Prävalenz von ca. 8,8 - 25,9 %. Da Protonenpumpenhemmer zur Behandlung einer Refluxösophagitis nicht rezeptpflichtig sind, können diese Zahlen jedoch als unterschätzt gewertet werden

(Kellerman und Kintanar 2017; El-Serag et al. 2014). Einige Studien suggerieren, dass säurehaltiger Magensaft im Ösophagus Wundheilungsprozesse triggern, die zur Immunmodulation und schließlich zur Aktivierung inflammatorischer Zytokine und Chemokine führen (Chiang et al. 2020). Wie bereits beschrieben, können inflammatorische Zytokine die Transition von Fibroblasten zu Myofibroblasten fördern, was schließlich zur Fibrose führt und konsekutiv zu einer erhöhten FAP-Expression (Kendall und Feghali-Bostwick 2014).

## 2.3 Limitationen

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, in der ausschließlich Patienten mit bekannter maligner Grunderkrankung untersucht wurden, kommt es zwangsläufig zu einer „*selection bias*“, die die Aussagekraft der Studie einschränkt. Weiterhin fehlt der Studie ein Goldstandard zur Validierung der benignen Läsionen. Allerdings wäre eine pathologische Sicherung und Analyse jeder unklaren FAP-mehranreichernden Läsion unethisch und eine Unterscheidung von benignen und malignen Läsionen durch einen erfahrenen Arzt meist gut möglich.

Letztlich handelt es sich hierbei um ein unizentrisches Studiendesign. Weitere, multizentrische Studien sind nötig, um die Nützlichkeit der quantitativen Schwellenwerte bzw. *Cutoff*-Werte zur Differenzierung von benignen und malignen FAPI-Anreicherungen zu validieren.

## 2.4 Schlussfolgerungen

Die vorliegende statistische Auswertung und die ROC-Analyse zeigen, dass sich benigne und maligne Läsionen im  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI-PET/CT akkurat anhand von quantitativen SUV-Parametern unterscheiden lassen. Anhand dieser Ergebnisse kann die Diagnostik eines FAPI-PET/CT's, insbesondere unter Berücksichtigung der individuellen Patienteninformationen, weitgehend genau vorhergesagt und falsch positive Befunde in Zukunft vermieden werden. Die Vermeidung von Fehlinterpretationen ist nicht nur für die korrekte Diagnosestellung, sondern auch für die Auswahl der optimalen Therapie und für die Prognose des Patienten bedeutend. Darüber hinaus kann ein tiefgehendes Verständnis des FAP-Anreicherungsverhaltens in benignen und malignen Prozessen auch dazu beitragen, die strukturelle und funktionelle Pathophysiologie dieser Prozesse besser zu verstehen. Die erhöhte Präzision und die daraus resultierende verbesserte Patientenversorgung könnten

ebenfalls zu einer Effizienzsteigerung des Gesundheitssystems beitragen, da Fehldiagnosen und unangemessene Behandlungen vermieden werden können.

### 3. Literaturverzeichnis

1. (2022). Cancer. Online verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (abgerufen am 12.11.2022).
2. (2023). Krebs - Krebs gesamt. Online verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs\\_gesamt/krebs\\_gesamt\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node.html) (abgerufen am 05.09.2023).
3. Adams, S./Baum, R./Rink, T./Schumm-Dräger, P. M./Usadel, K. H./Hör, G. (1998). Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine* 25 (1), 79–83. <https://doi.org/10.1007/s002590050197>.
4. Aertgeerts, Kathleen/Levin, Irena/Shi, Lihong/Snell, Gyorgy P./Jennings, Andy/Prasad, G. Sridhar/Zhang, Yanming/Kraus, Michelle L./Salakian, Shant/Sridhar, Vandana/Wijnands, Robert/Tennant, Mike G. (2005). Structural and kinetic analysis of the substrate specificity of human fibroblast activation protein alpha. *The Journal of biological chemistry* 280 (20), 19441–19444. <https://doi.org/10.1074/jbc.C500092200>.
5. Akhtar, Mohammed/Haider, Abdulrazzaq/Rashid, Sameera/Al-Nabet, Ajayeb Dakhilalla M. H. (2019). Paget's "Seed and Soil" Theory of Cancer Metastasis: An Idea Whose Time has Come. *Advances in anatomic pathology* 26 (1), 69–74. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000219>.
6. Almuhaideb, Ahmad/Papathanasiou, Nikolaos/Bomanji, Jamshed (2011). 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Annals of Saudi medicine* 31 (1), 3–13. <https://doi.org/10.4103/0256-4947.75771>.
7. Anderberg, Charlotte/Pietras, Kristian (2009). On the origin of cancer-associated fibroblasts. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)* 8 (10), 1461–1462. <https://doi.org/10.4161/cc.8.10.8557>.
8. Ao, Zheng/Shah, Sanket H./Machlin, Leah M./Parajuli, Ritesh/Miller, Philip C./Rawal, Siddarth/Williams, Anthony J./Cote, Richard J./Lippman, Marc E./Datar, Ram H./El-Ashry, Dorraya (2015). Identification of Cancer-Associated Fibroblasts in Circulating Blood from Patients with Metastatic Breast Cancer. *Cancer research* 75 (22), 4681–4687. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1633>.

9. Augoff, Katarzyna/Hryniewicz-Jankowska, Anita/Tabola, Renata/Czapla, Leszek/Szelachowski, Piotr/Wierzbicki, Jaroslaw/Grabowski, Krzysztof/Sikorski, Aleksander F. (2014). Upregulated expression and activation of membrane-associated proteases in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology reports* 31 (6), 2820–2826. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3162>.
10. Bauer, Stefan/Jendro, Michael C./Wadle, Andreas/Kleber, Sascha/Stenner, Frank/Dinser, Robert/Reich, Anja/Faccin, Erica/Gödde, Stefan/Dinges, Harald/Müller-Ladner, Ulf/Renner, Christoph (2006). Fibroblast activation protein is expressed by rheumatoid myofibroblast-like synoviocytes. *Arthritis research & therapy* 8 (6), R171. <https://doi.org/10.1186/ar2080>.
11. Baum, Richard P./Schuchardt, Christiane/Singh, Aviral/Chantadisai, Maythinee/Robiller, Franz C./Zhang, Jingjing/Mueller, Dirk/Eismant, Alexander/Almaguel, Frankis/Zboralski, Dirk/Osterkamp, Frank/Hoehne, Aileen/Reineke, Ulrich/Smerling, Christiane/Kulkarni, Harshad R. (2022). Feasibility, Biodistribution, and Preliminary Dosimetry in Peptide-Targeted Radionuclide Therapy of Diverse Adenocarcinomas Using <sup>177</sup>Lu-FAP-2286: First-in-Humans Results. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 63 (3), 415–423. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.259192>.
12. Bhowmick, Neil A./Neilson, Eric G./Moses, Harold L. (2004). Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 432 (7015), 332–337. <https://doi.org/10.1038/nature03096>.
13. Bissell, M. J./Radisky, D. (2001). Putting tumours in context. *Nature reviews. Cancer* 1 (1), 46–54. <https://doi.org/10.1038/35094059>.
14. Bremnes, Roy M./Dønnem, Tom/Al-Saad, Samer/Al-Shibli, Khalid/Andersen, Sigve/Sirera, Rafael/Camps, Carlos/Marinez, Inigo/Busund, Lill-Tove (2011). The role of tumor stroma in cancer progression and prognosis: emphasis on carcinoma-associated fibroblasts and non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 6 (1), 209–217. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181f8a1bd>.
15. Brokopp, Chad E./Schoenauer, Roman/Richards, Peter/Bauer, Stefan/Lohmann, Christine/Emmert, Maximilian Y./Weber, Benedikt/Winnik, Stephan/Aikawa,

Elena/Graves, Kirk/Genoni, Michele/Vogt, Peter/Lüscher, Thomas F./Renner, Christoph/Hoerstrup, Simon P./Matter, Christian M. (2011). Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin-cap fibroatheromata. *European heart journal* 32 (21), 2713–2722. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq519>.

16. Çermik, Tevfik Fikret/Ergül, Nurhan/Yılmaz, Burçak/Mercanoğlu, Güldem (2022). Tumor Imaging With 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT: Comparison With 18F-FDG PET/CT in 22 Different Cancer Types. *Clinical nuclear medicine* 47 (4), e333-e339. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000004073>.
17. Chen, Haojun/Pang, Yizhen/Wu, Jingxun/Zhao, Liang/Hao, Bing/Wu, Jing/Wei, Jihong/Wu, Siming/Zhao, Long/Luo, Zuoming/Lin, Xuehua/Xie, Chengrong/Sun, Long/Lin, Qin/Wu, Hua (2020). Comparison of 68GaGa-DOTA-FAPI-04 and 18F FDG PET/CT for the diagnosis of primary and metastatic lesions in patients with various types of cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 47 (8), 1820–1832. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04769-z>.
18. Chen, Haojun/Zhao, Liang/Ruan, Dan/Pang, Yizhen/Hao, Bing/Dai, Yaqing/Wu, Xiurong/Guo, Wei/Fan, Chunlei/Wu, Jingxun/Huang, Weipeng/Lin, Qin/Sun, Long/Wu, Hua (2021a). Usefulness of 68GaGa-DOTA-FAPI-04 PET/CT in patients presenting with inconclusive 18FFDG PET/CT findings. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48 (1), 73–86. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04940-6>.
19. Chen, Pei-Yu/Wei, Wen-Fei/Wu, Hong-Zhen/Fan, Liang-Sheng/Wang, Wei (2021b). Cancer-Associated Fibroblast Heterogeneity: A Factor That Cannot Be Ignored in Immune Microenvironment Remodeling. *Frontiers in immunology* 12, 671595. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671595>.
20. Chen, Wen-Tien/Kelly, Thomas (2003). Seprase complexes in cellular invasiveness. *Cancer metastasis reviews* 22 (2-3), 259–269. <https://doi.org/10.1023/a:1023055600919>.
21. Cheng, Jonathan D./Dunbrack, Roland L./Valianou, Matthildi/Rogatko, André/Alpaugh, R. Katherine/Weiner, Louis M. (2002). Promotion of tumor growth by murine fibroblast activation protein, a serine protease, in an animal model. *Cancer research* 62 (16), 4767–4772.

22. Cherry, Simon R./Phelps, Michael E./Dahlbom, Magnus (2011). PET. Physics, instrumentation, and scanners. New York/London, Springer.
23. Chiang, Cheng Che/Chen, Chin-Ming/Suen, Jau Ling/Su, Hsiang Han/Hsieh, Chong Chao/Cheng, Chih-Mei (2020). Stimulatory effect of gastroesophageal reflux disease (GERD) on pulmonary fibroblast differentiation. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 52 (9), 988–994. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.07.010>.
24. Cohen, Steven J./Alpaugh, R. Katherine/Palazzo, Irma/Meropol, Neal J./Rogatko, André/Xu, Zhiheng/Hoffman, John P./Weiner, Louis M./Cheng, Jonathan D. (2008). Fibroblast activation protein and its relationship to clinical outcome in pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 37 (2), 154–158. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31816618ce>.
25. Costa, Ana/Kieffer, Yann/Scholer-Dahirel, Alix/Pelon, Floriane/Bourachot, Brigitte/Cardon, Melissa/Sirven, Philemon/Magagna, Ilaria/Fuhrmann, Laetitia/Bernard, Charles/Bonneau, Claire/Kondratova, Maria/Kuperstein, Inna/Zinovyev, Andrei/Givel, Anne-Marie/Parrini, Maria-Carla/Soumelis, Vassili/Vincent-Salomon, Anne/Mechta-Grigoriou, Fatima (2018). Fibroblast Heterogeneity and Immunosuppressive Environment in Human Breast Cancer. *Cancer Cell* 33 (3), 463-479.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.01.011>.
26. Dabir, M./Novruzov, E./Mattes-György, K./Beu, M./Dendl, K./Antke, C./Koerber, S. A./Röhrich, M./Kratochwil, C./Debus, J./Haberkorn, U./Giesel, F. L. (2023). Distinguishing Benign and Malignant Findings on 68 Ga-FAPI PET/CT Based on Quantitative SUV Measurements. *Molecular imaging and biology* 25 (2), 324–333. <https://doi.org/10.1007/s11307-022-01759-5>.
27. Darby, I./Skalli, O./Gabbiani, G. (1990). Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 63 (1), 21–29.
28. Darby, Ian A./Hewitson, Tim D. (2007). Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *International review of cytology* 257, 143–179. [https://doi.org/10.1016/S0074-7696\(07\)57004-X](https://doi.org/10.1016/S0074-7696(07)57004-X).

29. Davidoff, M. S./Breucker, H./Holstein, A. F./Seidl, K. (1990). Cellular architecture of the lamina propria of human seminiferous tubules. *Cell and tissue research* 262 (2), 253–261. <https://doi.org/10.1007/BF00309880>.
30. DeLong, Elizabeth R./DeLong, David M./Clarke-Pearson, Daniel L. (1988). Comparing the Areas under Two or More Correlated Receiver Operating Characteristic Curves: A Nonparametric Approach. *Biometrics* 44 (3), 837. <https://doi.org/10.2307/2531595>.
31. Dendl, Katharina/Koerber, Stefan A./Finck, Rebecca/Mokoala, Kgomotso M. G./Staudinger, Fabian/Schillings, Lisa/Heger, Ulrike/Röhrich, Manuel/Kratochwil, Clemens/Sathekge, Mike/Jäger, Dirk/Debus, Jürgen/Haberkorn, Uwe/Giesel, Frederik L. (2021). 68Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48 (12), 4089–4100. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05378-0>.
32. Desmoulière, A./Redard, M./Darby, I./Gabbiani, G. (1995). Apoptosis mediates the decrease in cellularity during the transition between granulation tissue and scar. *The American journal of pathology* 146 (1), 56–66.
33. Detmar, M./Brown, L. F./Claffey, K. P./Yeo, K. T./Kocher, O./Jackman, R. W./Berse, B./Dvorak, H. F. (1994). Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *The Journal of experimental medicine* 180 (3), 1141–1146. <https://doi.org/10.1084/jem.180.3.1141>.
34. Dietlein, Markus/Kopka, Klaus/Schmidt, Matthias (Hg.) (2017). *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*. 8. Aufl. Stuttgart, Germany, Schattauer.
35. Dondi, Francesco/Albano, Domenico/Treglia, Giorgio/Bertagna, Francesco (2022). Emerging Role of FAPI PET Imaging for the Assessment of Benign Bone and Joint Diseases. *Journal of clinical medicine* 11 (15). <https://doi.org/10.3390/jcm11154514>.
36. Dvorak, H. F. (1986). Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *The New England journal of medicine* 315 (26), 1650–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJM198612253152606>.
37. Dvorak, Harold F. (2019). Tumors: Wounds That Do Not Heal-A Historical Perspective with a Focus on the Fundamental Roles of Increased Vascular

Permeability and Clotting. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 45 (6), 576–592. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687908>.

38. Egeblad, Mikala/Nakasone, Elizabeth S./Werb, Zena (2010). Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. *Developmental cell* 18 (6), 884–901. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.05.012>.
39. Elboga, Umut/Sahin, Ertan/Cayirli, Yusuf Burak/Okuyan, Merve/Aktas, Gokmen/Haydaroglu Sahin, Handan/Dogan, Ilkay/Kus, Tulay/Akkurd, Dervis Murat/Cimen, Ufuk/Mumcu, Vuslat/Kilbas, Benan/Celen, Yusuf Zeki (2022). Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and 18F-FDG PET/CT in Multiple Myeloma: Clinical Experience. *Tomography (Ann Arbor, Mich.)* 8 (1), 293–302. <https://doi.org/10.3390/tomography8010024>.
40. El-Serag, Hashem B./Sweet, Stephen/Winchester, Christopher C./Dent, John (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 63 (6), 871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>.
41. Erez, Neta/Truitt, Morgan/Olson, Peter/Arron, Sarah Tuttleton/Hanahan, Douglas (2010). Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner. *Cancer Cell* 17 (2), 135–147. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.041>.
42. Ferdinandus, Justin/Costa, Pedro Fragoso/Kessler, Lukas/Weber, Manuel/Hirmas, Nader/Kostbade, Karina/Bauer, Sebastian/Schuler, Martin/Ahrens, Marit/Schildhaus, Hans-Ulrich/Rischpler, Christoph/Grafe, Hong/Siveke, Jens T./Herrmann, Ken/Fendler, Wolfgang P./Hamacher, Rainer (2022). Initial Clinical Experience with 90Y-FAPI-46 Radioligand Therapy for Advanced-Stage Solid Tumors: A Case Series of 9 Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 63 (5), 727–734. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262468>.
43. Fischer, Eliane/Chaitanya, Krishna/Wüest, Thomas/Wadle, Andreas/Scott, Andrew M./van den Broek, Maries/Schibli, Roger/Bauer, Stefan/Renner, Christoph (2012). Radioimmunotherapy of fibroblast activation protein positive tumors by rapidly internalizing antibodies. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 18 (22), 6208–6218. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0644>.

44. Fukumura, Dai/Xavier, Ramnik/Sugiura, Takeyuki/Chen, Yi/Park, Eun-Chung/Lu, Naifang/Selig, Martin/Nielsen, Gunnlaugur/Taksir, Tatyana/Jain, Rakesh K./Seed, Brian (1998). Tumor Induction of VEGF Promoter Activity in Stromal Cells. *Cell* 94 (6), 715–725. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81731-6](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81731-6).
45. Gallagher, B. M./Ansari, A./Atkins, H./Casella, V./Christman, D. R./Fowler, J. S./Ido, T./MacGregor, R. R./Som, P./Wan, C. N./Wolf, A. P./Kuhl, D. E./Reivich, M. (1977). Radiopharmaceuticals XXVII. <sup>18</sup>F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 18 (10), 990–996. Online verfügbar unter <https://jnm.snmjournals.org/content/18/10/990>.
46. Gascard, Philippe/Ilsty, Thea D. (2016). Carcinoma-associated fibroblasts: orchestrating the composition of malignancy. *Genes & development* 30 (9), 1002–1019. <https://doi.org/10.1101/gad.279737.116>.
47. Giatromanolaki, Alexandra/Sivridis, Efthimios/Koukourakis, Michael I. (2007). The pathology of tumor stromatogenesis. *Cancer biology & therapy* 6 (5), 639–645. <https://doi.org/10.4161/cbt.6.5.4198>.
48. Giesel, Frederik L./Adeberg, Sebastian/Syed, Mustafa/Lindner, Thomas/Jiménez-Franco, Luis David/Mavriopoulou, Eleni/Staudinger, Fabian/Tonndorf-Martini, Eric/Regnery, Sebastian/Rieken, Stefan/El Shafie, Rami/Röhrich, Manuel/Flechsich, Paul/Kluge, Andreas/Altmann, Annette/Debus, Jürgen/Haberkorn, Uwe/Kratochwil, Clemens (2021a). FAPI-74 PET/CT Using Either <sup>18</sup>F-AIF or Cold-Kit <sup>68</sup>Ga Labeling: Biodistribution, Radiation Dosimetry, and Tumor Delineation in Lung Cancer Patients. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 62 (2), 201–207. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.245084>.
49. Giesel, Frederik L./Kratochwil, Clemens/Lindner, Thomas/Marschalek, Manfred M./Loktev, Anastasia/Lehnert, Wencke/Debus, Jürgen/Jäger, Dirk/Flechsich, Paul/Altmann, Annette/Mier, Walter/Haberkorn, Uwe (2019). <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Biodistribution and Preliminary Dosimetry Estimate of 2 DOTA-Containing FAP-Targeting Agents in Patients with Various Cancers. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60 (3), 386–392. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.215913>.

50. Giesel, Frederik L./Kratochwil, Clemens/Schlittenhardt, Joel/Dendl, Katharina/Eiber, Matthias/Staudinger, Fabian/Kessler, Lukas/Fendler, Wolfgang P./Lindner, Thomas/Koerber, Stefan A./Cardinale, Jens/Sennung, David/Roehrich, Manuel/Debus, Juergen/Sathekge, Mike/Haberkorn, Uwe/Calais, Jeremie/Serfling, Sebastian/Buck, Andreas L. (2021b). Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48 (13), 4377–4385. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05307-1>.
51. Girard, Antoine/Le Reste, Pierre-Jean/Metais, Alice/Chaboub, Nibras/Devillers, Anne/Saint-Jalmes, Hervé/Le Jeune, Florence/Palard-Novello, Xavier (2021). Additive Value of Dynamic FDOPA PET/CT for Glioma Grading. *Frontiers in medicine* 8, 705996. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.705996>.
52. Graham, Michael M./Gu, Xiaomei/Ginader, Timothy/Breheeny, Patrick/Sunderland, John J. (2017). <sup>68</sup>Ga-DOTATOC Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 58 (9), 1452–1458. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191197>.
53. Grinnell, F. (1994). Fibroblasts, myofibroblasts, and wound contraction. *The Journal of cell biology* 124 (4), 401–404. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.4.401>.
54. Groheux, David/Hindie, Elif (2021). Breast cancer: initial workup and staging with FDG PET/CT. *Clinical and translational imaging* 9 (3), 221–231. <https://doi.org/10.1007/s40336-021-00426-z>.
55. Gross, Andreas J./Netsch, Christopher (2022). Epidemiologie. In: Christopher Netsch/Andreas J. Gross (Hg.). *BENIGNES PROSTATASYNDROM. Diagnostik und therapie des bps.* [S.l.], Springer, 1–8.
56. Haddow, A. (1972). Molecular repair, wound healing, and carcinogenesis: tumor production a possible overhealing? *Advances in cancer research* 16, 181–234. [https://doi.org/10.1016/s0065-230x\(08\)60341-3](https://doi.org/10.1016/s0065-230x(08)60341-3).
57. Hamson, Elizabeth J./Keane, Fiona M./Tholen, Stefan/Schilling, Oliver/Gorrell, Mark D. (2014). Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy. *Proteomics. Clinical applications* 8 (5-6), 454–463. <https://doi.org/10.1002/prca.201300095>.

58. Hanahan, Douglas/Weinberg, Robert A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144 (5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
59. Hellman, Robert S./Krasnow, Arthur Z./Sudakoff, Gary S. (2006). Positron emission tomography for staging and assessment of tumor response of hepatic malignancies. *Seminars in interventional radiology* 23 (1), 21–32. <https://doi.org/10.1055/s-2006-939838>.
60. Henry, Leonard R./Lee, Hyung-Ok/Lee, John S./Klein-Szanto, Andres/Watts, Perry/Ross, Eric A./Chen, Wen-Tien/Cheng, Jonathan D. (2007). Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 13 (6), 1736–1741. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1746>.
61. Hesterberg, Amanda B./Rios, Brenda L./Wolf, Elysa M./Tubbs, Colby/Wong, Hong Yuen/Schaffer, Kerry R./Lotan, Tamara L./Giannico, Giovanna A./Gordetsky, Jennifer B./Hurley, Paula J. (2021). A distinct repertoire of cancer-associated fibroblasts is enriched in cribriform prostate cancer. *The journal of pathology. Clinical research* 7 (3), 271–286. <https://doi.org/10.1002/cjp2.205>.
62. Ho, Won Jin/Jaffee, Elizabeth M./Zheng, Lei (2020). The tumour microenvironment in pancreatic cancer - clinical challenges and opportunities. *Nature reviews. Clinical oncology* 17 (9), 527–540. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0363-5>.
63. Huber, Margit A./Kraut, Norbert/Park, John E./Schubert, Roland D./Rettig, Wolfgang J./Peter, Ralf U./Garin-Chesa, Pilar (2003). Fibroblast activation protein: differential expression and serine protease activity in reactive stromal fibroblasts of melanocytic skin tumors. *The Journal of investigative dermatology* 120 (2), 182–188. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12035.x>.
64. Iwasa, Satoshi/Jin, Xin/Okada, Kyoko/Mitsumata, Masako/Ooi, Akishi (2003). Increased expression of seprase, a membrane-type serine protease, is associated with lymph node metastasis in human colorectal cancer. *Cancer letters* 199 (1), 91–98. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(03\)00315-x](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(03)00315-x).
65. Jacob, M./Chang, L./Puré, E. (2012). Fibroblast activation protein in remodeling tissues. *Current molecular medicine* 12 (10), 1220–1243. <https://doi.org/10.2174/156652412803833607>.

66. Jansen, Koen/Heirbaut, Leen/Cheng, Jonathan D./Joossens, Jurgen/Ryabtsova, Oxana/Cos, Paul/Maes, Louis/Lambeir, Anne-Marie/Meester, Ingrid de/Augustyns, Koen/van der Veken, Pieter (2013). Selective Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP) with a (4-Quinolinoyl)-glycyl-2-cyanopyrrolidine Scaffold. *ACS medicinal chemistry letters* 4 (5), 491–496. <https://doi.org/10.1021/ml300410d>.
67. Jia, Guorong/Bian, Dejian/Cheng, Chao/Wang, Meitang/Zuo, Changjing (2023). The different manifestations of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-FAPI-04 PET/CT in evaluation of the steroid therapy response for IgG4-related disease: A case report. *Frontiers in Nuclear Medicine* 2. <https://doi.org/10.3389/fnume.2022.1038797>.
68. Kahl-Scholz, Martina/Vockelmann, Christel (Hg.) (2017). *Basiswissen Radiologie. Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.
69. Kahounová, Zuzana/Kurfürstová, Daniela/Bouchal, Jan/Kharaishvili, Gvantsa/Navrátil, Jiří/Remšík, Ján/Šimečková, Šárka/Študent, Vladimír/Kozubík, Alois/Souček, Karel (2018). The fibroblast surface markers FAP, anti-fibroblast, and FSP are expressed by cells of epithelial origin and may be altered during epithelial-to-mesenchymal transition. *Cytometry. Part A : the journal of the International Society for Analytical Cytology* 93 (9), 941–951. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23101>.
70. Kandathil, Asha/Kay, Fernando U./Butt, Yasmeen M./Wachsmann, Jason W./Subramaniam, Rathan M. (2018). Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 38 (7), 2134–2149. <https://doi.org/10.1148/rg.2018180060>.
71. Kato, Katsuhiko/Nihashi, Takashi/Ikeda, Mitsuru/Abe, Shinji/Iwano, Shingo/Itoh, Shigeki/Shimamoto, Kazuhiro/Naganawa, Shinji (2013). Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clinical nuclear medicine* 38 (6), 417–421. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182817d9d>.
72. Kellerman, Rick/Kintanar, Thomas (2017). *Gastroesophageal Reflux Disease*. *Primary care* 44 (4), 561–573. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.001>.

73. Kelly, T./Kechelava, S./Rozypal, T. L./West, K. W./Korourian, S. (1998). Seprase, a membrane-bound protease, is overexpressed by invasive ductal carcinoma cells of human breast cancers. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 11 (9), 855–863.
74. Kendall, Ryan T./Feghali-Bostwick, Carol A. (2014). Fibroblasts in fibrosis: novel roles and mediators. *Frontiers in pharmacology* 5, 123. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00123>.
75. Kottmann, Robert Matthew/Kulkarni, Ajit A./Smolnycki, Katie A./Lyda, Elizabeth/Dahanayake, Thinesh/Salibi, Rami/Honnons, Sylvie/Jones, Carolyn/Isern, Nancy G./Hu, Jian Z./Nathan, Steven D./Grant, Geraldine/Phipps, Richard P./Sime, Patricia J. (2012). Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor- $\beta$ . *American journal of respiratory and critical care medicine* 186 (8), 740–751. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0084OC>.
76. Kratochwil, Clemens/Flechsig, Paul/Lindner, Thomas/Abderrahim, Labidi/Altmann, Annette/Mier, Walter/Adeberg, Sebastian/Rathke, Hendrik/Röhrich, Manuel/Winter, Hauke/Plinkert, Peter K./Marme, Frederik/Lang, Matthias/Kauczor, Hans-Ulrich/Jäger, Dirk/Debus, Jürgen/Haberkorn, Uwe/Giesel, Frederik L. (2019). <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60 (6), 801–805. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>.
77. Krause, B. J./Beyer, T./Bockisch, A./Delbeke, D./Kotzerke, J./Minkov, V./Reiser, M./Willich, N. (2007). FDG-PET/CT in der Onkologie. Leitlinie. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 46 (6), 291–301. <https://doi.org/10.3413/nukmed-282>.
78. Krieger, John N./Lee, Shaun Wen Huey/Jeon, Jeonseong/Cheah, Phaik Yeong/Liong, Men Long/Riley, Donald E. (2008). Epidemiology of prostatitis. *International journal of antimicrobial agents* 31 Suppl 1 (Suppl 1), S85-90. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.08.028>.
79. Kuhn, C./McDonald, J. A. (1991). The roles of the myofibroblast in idiopathic pulmonary fibrosis. Ultrastructural and immunohistochemical features of sites of active extracellular matrix synthesis. *The American journal of pathology* 138 (5), 1257–1265.

80. Kuwert, Torsten/Grünwald, Frank/Haberkorn, Uwe/Krause, Thomas (Hg.) (2008). Nuklearmedizin. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme.
81. Kuzet, Sanya-Eduarda/Gaggioli, Cedric (2016). Fibroblast activation in cancer: when seed fertilizes soil. *Cell and tissue research* 365 (3), 607–619. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2467-x>.
82. Lan, Lianjun/Liu, Hanxiang/Wang, Yingwei/Deng, Jia/Peng, Dengsai/Feng, Yue/Wang, Li/Chen, Yue/Qiu, Lin (2022). The potential utility of 68 GaGa-DOTA-FAPI-04 as a novel broad-spectrum oncological and non-oncological imaging agent-comparison with 18FFDG. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 49 (3), 963–979. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05522-w>.
83. Leslie, K. O./Taatjes, D. J./Schwarz, J./vonTurkovich, M./Low, R. B. (1991). Cardiac myofibroblasts express alpha smooth muscle actin during right ventricular pressure overload in the rabbit. *The American journal of pathology* 139 (1), 207–216.
84. Levy, M. T./McCaughan, G. W./Abbott, C. A./Park, J. E./Cunningham, A. M./Müller, E./Rettig, W. J./Gorrell, M. D. (1999). Fibroblast activation protein: a cell surface dipeptidyl peptidase and gelatinase expressed by stellate cells at the tissue remodelling interface in human cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 29 (6), 1768–1778. <https://doi.org/10.1002/hep.510290631>.
85. Levy, M. T./McCaughan, G. W./Marinos, G./Gorrell, M. D. (2002). Intrahepatic expression of the hepatic stellate cell marker fibroblast activation protein correlates with the degree of fibrosis in hepatitis C virus infection. *Liver* 22 (2), 93–101. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2002.01503.x>.
86. Li, Xiang/Ma, Wenhui/Wang, Min/Quan, Zhiyong/Zhang, Mingru/Ye, Jiajun/Li, Guiyu/Zhou, Xiang/Ma, Taoqi/Wang, Junling/Yang, Weidong/Nie, Yongzhan/Wang, Jing/Kang, Fei (2023). 68Ga-FAPI-04 PET for Surveillance of Anastomotic Recurrence in Postoperative Patients with Gastrointestinal Cancer: a Comparative Study with 18F-FDG PET. *Molecular imaging and biology*. <https://doi.org/10.1007/s11307-023-01835-4>.
87. Lindner, Thomas/Altmann, Annette/Giesel, Frederik/Kratochwil, Clemens/Kleist, Christian/Krämer, Susanne/Mier, Walter/Cardinale, Jens/Kauczor, Hans-Ulrich/Jäger, Dirk/Debus, Jürgen/Haberkorn, Uwe (2021). 18F-labeled tracers

targeting fibroblast activation protein. *EJNMMI radiopharmacy and chemistry* 6 (1), 26. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00144-x>.

88. Lindner, Thomas/Loktev, Anastasia/Altmann, Annette/Giesel, Frederik/Kratochwil, Clemens/Debus, Jürgen/Jäger, Dirk/Mier, Walter/Haberkorn, Uwe (2018). Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 59 (9), 1415–1422. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210443>.
89. Liotta, L. A./Kohn, E. C. (2001). The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 411 (6835), 375–379. <https://doi.org/10.1038/35077241>.
90. Liu, Huipan/Yang, Xiao/Liu, Lin/Lei, Lei/Wang, Li/Chen, Yue (2021). Clinical Significance of Diffusely Increased Uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI in Thyroid Gland. *Frontiers in medicine* 8, 782231. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.782231>.
91. Loktev, Anastasia/Lindner, Thomas/Burger, Eva-Maria/Altmann, Annette/Giesel, Frederik/Kratochwil, Clemens/Debus, Jürgen/Marmé, Frederik/Jäger, Dirk/Mier, Walter/Haberkorn, Uwe (2019). Development of Fibroblast Activation Protein-Targeted Radiotracers with Improved Tumor Retention. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60 (10), 1421–1429. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.224469>.
92. Loktev, Anastasia/Lindner, Thomas/Mier, Walter/Debus, Jürgen/Altmann, Annette/Jäger, Dirk/Giesel, Frederik/Kratochwil, Clemens/Barthe, Philippe/Roumestand, Christian/Haberkorn, Uwe (2018). A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 59 (9), 1423–1429. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435>.
93. Luo, Ning/Guan, Qiyu/Zheng, Lihua/Qu, Xiaoyan/Dai, Hong/Cheng, Zhongping (2014). Estrogen-mediated activation of fibroblasts and its effects on the fibroid cell proliferation. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine* 163 (3), 232–241. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2013.11.008>.
94. Luo, Yaping/Pan, Qingqing/Xu, Hui/Zhang, Runfeng/Li, Ji/Li, Fang (2021a). Active uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48 (5), 1682–1683. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05129-7>.

95. Luo, Yaping/Pan, Qingqing/Yang, Huaxia/Peng, Linyi/Zhang, Wen/Li, Fang (2021b). Fibroblast Activation Protein-Targeted PET/CT with 68Ga-FAPI for Imaging IgG4-Related Disease: Comparison to 18F-FDG PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 62 (2), 266–271. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.244723>.
96. Machiels, J-P/René Leemans, C./Golusinski, W./Grau, C./Licitra, L./Gregoire, V. (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>.
97. Manohar, Kuruva/Bhattacharya, Anish/Mittal, Bhagwant R. (2013). Low positive yield from routine inclusion of the brain in whole-body 18F-FDG PET/CT imaging for noncerebral malignancies: results from a large population study. *Nuclear medicine communications* 34 (6), 540–543. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32836066c0>.
98. Meineke, V./Frungieri, M. B./Jessberger, B./Vogt, H./Mayerhofer, A. (2000). Human testicular mast cells contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile men. *Fertility and sterility* 74 (2), 239–244. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00626-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00626-9).
99. Milner, Jennifer M./Kevorkian, Lara/Young, David A./Jones, Debra/Wait, Robin/Donell, Simon T./Barksby, Emma/Patterson, Angela M./Middleton, Jim/Cravatt, Benjamin F./Clark, Ian M./Rowan, Andrew D./Cawston, Timothy E. (2006). Fibroblast activation protein alpha is expressed by chondrocytes following a pro-inflammatory stimulus and is elevated in osteoarthritis. *Arthritis research & therapy* 8 (1), R23. <https://doi.org/10.1186/ar1877>.
100. Mohmand-Borkowski, Adam/Rozmysłowicz, Tomasz (2021). Expression of fibroblast activation protein in human coronary vessels. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 49 (289), 5–8. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33713084/>.
101. Monsky, W. L./Lin, C. Y./Aoyama, A./Kelly, T./Akiyama, S. K./Mueller, S. C./Chen, W. T. (1994). A potential marker protease of invasiveness, seprase, is

localized on invadopodia of human malignant melanoma cells. *Cancer research* 54 (21), 5702–5710.

102. Nagy, Janice A./Benjamin, Laura/Zeng, Huiyan/Dvorak, Ann M./Dvorak, Harold F. (2008). Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis. *Angiogenesis* 11 (2), 109–119. <https://doi.org/10.1007/s10456-008-9099-z>.
103. Nickel, J. Curtis/Roehrborn, Claus G./O'Leary, Michael P./Bostwick, David G./Somerville, Matthew C./Rittmaster, Roger S. (2008). The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: examination of baseline data from the REDUCE trial. *European urology* 54 (6), 1379–1384. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.026>.
104. Niedermeyer, J./Enenkel, B./Park, J. E./Lenter, M./Rettig, W. J./Damm, K./Schnapp, A. (1998). Mouse fibroblast-activation protein--conserved Fap gene organization and biochemical function as a serine protease. *European journal of biochemistry* 254 (3), 650–654. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.1998.2540650.x>.
105. Nurmik, Martin/Ullmann, Pit/Rodriguez, Fabien/Haan, Serge/Letellier, Elisabeth (2020). In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. *International journal of cancer* 146 (4), 895–905. <https://doi.org/10.1002/ijc.32193>.
106. Pang, Yizhen/Zhao, Liang/Luo, Zuoming/Hao, Bing/Wu, Hua/Lin, Qin/Sun, Long/Chen, Haojun (2021). Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers. *Radiology* 298 (2), 393–402. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203275>.
107. Pietras, Kristian/Ostman, Arne (2010). Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Experimental cell research* 316 (8), 1324–1331. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.02.045>.
108. Plathow, Christian/Weber, Wolfgang A. (2008). Tumor cell metabolism imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 49 Suppl 2, 43S-63S. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.045930>.
109. Pu, Yongzhu/Wang, Chun/Zhao, Sheng/Xie, Ran/Zhao, Lei/Li, Kun/Yang, Conghui/Zhang, Rui/Tian, Yadong/Tan, Lixian/Li, Jindan/Li, Shujuan/Chen, Long/Sun, Hua (2021). The clinical application of 18F-FDG PET/CT in pancreatic

cancer: a narrative review. *Translational cancer research* 10 (7), 3560–3575. <https://doi.org/10.21037/tcr-21-169>.

110. Qin, Chunxia/Song, Yangmeihui/Liu, Xi/Gai, Yongkang/Liu, Qingyao/Ruan, Weiwei/Liu, Fang/Hu, Fan/Lan, Xiaoli (2022). Increased uptake of <sup>68</sup>Ga-DOTA-FAPI-04 in bones and joints: metastases and beyond. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 49 (2), 709–720. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05472-3>.
111. Raghu, Ganesh/Remy-Jardin, Martine/Myers, Jeffrey L./Richeldi, Luca/Ryerson, Christopher J./Lederer, David J./Behr, Juergen/Cottin, Vincent/Danoff, Sonye K./Morell, Ferran/Flaherty, Kevin R./Wells, Athol/Martinez, Fernando J./Azuma, Arata/Bice, Thomas J./Bouros, Demosthenes/Brown, Kevin K./Collard, Harold R./Duggal, Abhijit/Galvin, Liam/Inoue, Yoshikazu/Jenkins, R. Gisli/Johkoh, Takeshi/Kazerooni, Ella A./Kitaichi, Masanori/Knight, Shandra L./Mansour, George/Nicholson, Andrew G./Pipavath, Sudhakar N. J./Buendía-Roldán, Ivette/Selman, Moisés/Travis, William D./Walsh, Simon/Wilson, Kevin C. (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (5), e44-e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>.
112. Ramirez-Montagut, Teresa/Blachere, Nathalie E./Sviderskaya, Elena V./Bennett, Dorothy C./Rettig, Wolfgang J./Garin-Chesa, Pilar/Houghton, Alan N. (2004). FAPalpha, a surface peptidase expressed during wound healing, is a tumor suppressor. *Oncogene* 23 (32), 5435–5446. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207730>.
113. Rathke, Hendrik/Fuxius, Stefan/Giesel, Frederik L./Lindner, Thomas/Debus, Jürgen/Haberkorn, Uwe/Kratochwil, Clemens (2021). Two Tumors, One Target: Preliminary Experience With <sup>90</sup>Y-FAPI Therapy in a Patient With Metastasized Breast and Colorectal Cancer. *Clinical nuclear medicine* 46 (10), 842–844. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003842>.
114. Rettig, W. J./Garin-Chesa, P./Beresford, H. R./Oettgen, H. F./Melamed, M. R./Old, L. J. (1988). Cell-surface glycoproteins of human sarcomas: differential expression in normal and malignant tissues and cultured cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85 (9), 3110–3114. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.9.3110>.

- 115.** Ringuette Goulet, Cassandra/Bernard, Geneviève/Tremblay, Sarah/Chabaud, Stéphane/Bolduc, Stéphane/Pouliot, Frédéric (2018). Exosomes Induce Fibroblast Differentiation into Cancer-Associated Fibroblasts through TGF $\beta$  Signaling. *Molecular cancer research : MCR* 16 (7), 1196–1204. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-17-0784>.
- 116.** RKI. Krebs in Deutschland 2009/2010. Online verfügbar unter [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F\\_\\_blob%3DpublicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F__blob%3DpublicationFile) (abgerufen am 05.09.2023).
- 117.** Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Online verfügbar unter [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile) (abgerufen am 12.11.2022).
- 118.** Rønnev-Jessen, L./Petersen, O. W. (1993). Induction of alpha-smooth muscle actin by transforming growth factor-beta 1 in quiescent human breast gland fibroblasts. Implications for myofibroblast generation in breast neoplasia. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 68 (6), 696–707.
- 119.** Rosenkrans, Zachary T./Massey, Christopher F./Bernau, Ksenija/Ferreira, Carolina A./Jeffery, Justin J./Schulte, Jeffrey J./Moore, Melissa/Valla, Frank/Batterton, Jeanine M./Drake, Christopher R./McMillan, Alan B./Sandbo, Nathan/Pirasteh, Ali/Hernandez, Reinier (2022). 68 GaGa-FAPI-46 PET for non-invasive detection of pulmonary fibrosis disease activity. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 49 (11), 3705–3716. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05814-9>.
- 120.** Sanchez-Crespo, Alejandro (2013). Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 76, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.06.034>.
- 121.** Santi, Alice/Kugeratski, Fernanda G./Zanivan, Sara (2018). Cancer Associated Fibroblasts: The Architects of Stroma Remodeling. *Proteomics* 18 (5-6), e1700167. <https://doi.org/10.1002/pmic.201700167>.

- 122.** Sappino, A. P./Schürch, W./Gabbiani, G. (1990). Differentiation repertoire of fibroblastic cells: expression of cytoskeletal proteins as marker of phenotypic modulations. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 63 (2), 144–161.
- 123.** Sato, Norihiro/Fukushima, Noriyoshi/Maehara, Naoki/Matsubayashi, Hiroyuki/Koopmann, Jens/Su, Gloria H./Hruban, Ralph H./Goggins, Michael (2003). SPARC/osteonectin is a frequent target for aberrant methylation in pancreatic adenocarcinoma and a mediator of tumor-stromal interactions. *Oncogene* 22 (32), 5021–5030. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206807>.
- 124.** Schmitt-Gräff, A./Desmoulière, A./Gabbiani, G. (1994). Heterogeneity of myofibroblast phenotypic features: an example of fibroblastic cell plasticity. *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 425 (1), 3–24. <https://doi.org/10.1007/BF00193944>.
- 125.** Schuberth, Petra C./Hagedorn, Christian/Jensen, Shawn M./Gulati, Pratiksha/van den Broek, Maries/Mischo, Axel/Soltermann, Alex/Jüngel, Astrid/Marroquin Belaunzaran, Osiris/Stahel, Rolf/Renner, Christoph/Petrausch, Ulf (2013). Treatment of malignant pleural mesothelioma by fibroblast activation protein-specific re-directed T cells. *Journal of translational medicine* 11, 187. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-187>.
- 126.** Schuppan, Detlef/Afdhal, Nezam H. (2008). Liver cirrhosis. *Lancet (London, England)* 371 (9615), 838–851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9).
- 127.** Shangguan, Lei/Ti, Xinyu/Krause, Ulf/Hai, Bo/Zhao, Yanqiu/Yang, Zhenhua/Liu, Fei (2012). Inhibition of TGF- $\beta$ /Smad signaling by BAMBI blocks differentiation of human mesenchymal stem cells to carcinoma-associated fibroblasts and abolishes their protumor effects. *Stem cells (Dayton, Ohio)* 30 (12), 2810–2819. <https://doi.org/10.1002/stem.1251>.
- 128.** Shi, Min/Yu, Dang-Hui/Chen, Ying/Zhao, Chen-Yan/Zhang, Jing/Liu, Qing-Hua/Ni, Can-Rong/Zhu, Ming-Hua (2012). Expression of fibroblast activation protein in human pancreatic adenocarcinoma and its clinicopathological significance. *World journal of gastroenterology* 18 (8), 840–846. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i8.840>.
- 129.** Siebermair, J./Köhler, M. I./Kupusovic, J./Nekolla, S. G./Kessler, L./Ferdinandus, J./Guberina, N./Stuschke, M./Grafe, H./Siveke, J. T./Kochhäuser, S./Fendler, W.

P./Totzeck, M./Wakili, R./Umutlu, L./Schlosser, T./Rassaf, T./Rischpler, C. (2021). Cardiac fibroblast activation detected by Ga-68 FAPI PET imaging as a potential novel biomarker of cardiac injury/remodeling. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology* 28 (3), 812–821. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02307-w>.

- 130.** Smith, Terry J./Padovani-Claudio, Dolly A./Lu, Ying/Raychaudhuri, Nupur/Fernando, Roshini/Atkins, Stephen/Gillespie, Erin F./Gianoukakis, Andrew G./Miller, Barbra S./Gauger, Paul G./Doherty, Gerard M./Douglas, Raymond S. (2011). Fibroblasts expressing the thyrotropin receptor overarch thyroid and orbit in Graves' disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (12), 3827–3837. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1249>.
- 131.** Soret, Marine/Bacharach, Stephen L./Buvat, Irène (2007). Partial-volume effect in PET tumor imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (6), 932–945. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.035774>.
- 132.** Statistisches Bundesamt (2022). Entwicklung der Lebenserwartung in Deutschland. Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/sterbetafel.html;jsessionid=1DD6ABAD2506D5443AE0D6996FA67006.live712> (abgerufen am 13.11.2022).
- 133.** Steiner, Georg E./Newman, Martin E./Paikl, Doris/Stix, Ursula/Memaran-Dagda, Nima/Lee, Chung/Marberger, Michael J. (2003). Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate. *The Prostate* 56 (3), 171–182. <https://doi.org/10.1002/pros.10238>.
- 134.** Surasi, Devaki Shilpa/Bhambhani, Pradeep/Baldwin, Jon A./Almodovar, Samuel E./O'Malley, Janis P. (2014). <sup>18</sup>F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *Journal of nuclear medicine technology* 42 (1), 5–13. <https://doi.org/10.2967/jnmt.113.132621>.
- 135.** T. Ido/C. N. Wan/J. S. Fowler/A. P. Wolf. Fluorination with molecular fluorine. A convenient synthesis of 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. Online verfügbar unter <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00433a037> (abgerufen am 18.11.2022).

- 136.** Takahashi-Iwanaga, H. (1991). The three-dimensional cytoarchitecture of the interstitial tissue in the rat kidney. *Cell and tissue research* 264 (2), 269–281. <https://doi.org/10.1007/BF00313964>.
- 137.** Talbot, Jean-Noël/Fartoux, Laetitia/Balogova, Sona/Nataf, Valérie/Kerrou, Khaldoun/Gutman, Fabrice/Huchet, Virginie/Ancel, David/Grange, Jean-Didier/Rosmorduc, Olivier (2010). Detection of hepatocellular carcinoma with PET/CT: a prospective comparison of 18F-fluorocholine and 18F-FDG in patients with cirrhosis or chronic liver disease. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51 (11), 1699–1706. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.075507>.
- 138.** Tan, Hao-Xiang/Cao, Zhen-Bin/He, Ting-Ting/Huang, Tao/Xiang, Cai-Ling/Liu, Yu (2019). TGF $\beta$ 1 is essential for MSCs-CAFs differentiation and promotes HCT116 cells migration and invasion via JAK/STAT3 signaling. *OncoTargets and therapy* 12, 5323–5334. <https://doi.org/10.2147/OTT.S178618>.
- 139.** Tatar, Gamze/Beyhan, Ediz/Erol Fenercioğlu, Özge/Sevindir, İsa/Ergül, Nurhan/Çermik, Tefvik Fikret (2023). 68Ga-FAPI-04 PET/CT Findings in Patients with Liver Cirrhosis. *Molecular Imaging and Radionuclide Therapy* 32 (2), 146–149. <https://doi.org/10.4274/mirt.galenos.2022.80774>.
- 140.** Thiery, Jean Paul/Sleeman, Jonathan P. (2006). Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nature reviews. Molecular cell biology* 7 (2), 131–142. <https://doi.org/10.1038/nrm1835>.
- 141.** Thijssen, Victor L. J. L./Brandwijk, Ricardo J. M. G. E./Dings, Ruud P. M./Griffioen, Arjan W. (2004). Angiogenesis gene expression profiling in xenograft models to study cellular interactions. *Experimental cell research* 299 (2), 286–293. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.06.014>.
- 142.** Tien Cong, Bui/Cam Phuong, Pham/Thai, Pham-Van/Thuong, Vu-Le/Quang Hung, Nguyen/Hang, Dong-Thi/Anh Tuan, Hoang/Minh Khuy, Doan/Tuyen, Pham-Van/Minh Duc, Nguyen (2022). Prognostic Significance of PD-L1 Expression and Standardized Uptake Values in the Primary Lesions of Stage IV Adenocarcinoma Lung Cancer. *Frontiers in medicine* 9, 895401. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.895401>.
- 143.** Tillmanns, Jochen/Hoffmann, Daniel/Habbaba, Yasmin/Schmitto, Jan D./Sedding, Daniel/Fraccarollo, Daniela/Galuppo, Paolo/Bauersachs, Johann

- (2015). Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. *Journal of molecular and cellular cardiology* 87, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.08.016>.
- 144.** Tomasek, James J./Gabbiani, Giulio/Hinz, Boris/Chaponnier, Christine/Brown, Robert A. (2002). Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nature reviews. Molecular cell biology* 3 (5), 349–363. <https://doi.org/10.1038/nrm809>.
- 145.** Tsujimoto, Hiroyuki/Nishizuka, Satoshi/Redpath, J. Leslie/Stanbridge, Eric J. (1999). Differential gene expression in tumorigenic and nontumorigenic HeLa normal human fibroblast hybrid cells. *Molecular Carcinogenesis* 26 (4), 298–304. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2744\(199912\)26:4<298::AID-MC8>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2744(199912)26:4<298::AID-MC8>3.0.CO;2-M).
- 146.** Tsukamoto, Norifumi/Kojima, Masaru/Hasegawa, Masatoshi/Oriuchi, Noboru/Matsushima, Takafumi/Yokohama, Akihiko/Saitoh, Takayuki/Handa, Hiroshi/Endo, Keigo/Murakami, Hirokazu (2007). The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification. *Cancer* 110 (3), 652–659. <https://doi.org/10.1002/cncr.22807>.
- 147.** Valkenburg, Kenneth C./Groot, Amber E. de/Pienta, Kenneth J. (2018). Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy. *Nature reviews. Clinical oncology* 15 (6), 366–381. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0007-1>.
- 148.** van Tinteren, Harm/Hoekstra, Otto S./Smit, Egbert F./van den Bergh, Jan HAM/Schreurs, Ad J. M./Stallaert, Roland ALM/van Velthoven, Piet C. M./Comans, Emile F. I./Diepenhorst, Fred W./Verboom, Paul/van Mourik, Johan C./Postmus, Pieter E./Boers, Maarten/Teule, Gerrit J. J. (2002). Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *The Lancet* 359 (9315), 1388–1392. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08352-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08352-6).

- 149.** Visscher, Daniel W./Myers, Jeffrey L. (2006). Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society* 3 (4), 322–329. <https://doi.org/10.1513/pats.200602-019TK>.
- 150.** Volpé, R. (1978). The pathology of thyroiditis. *Human pathology* 9 (4), 429–438. [https://doi.org/10.1016/s0046-8177\(78\)80028-8](https://doi.org/10.1016/s0046-8177(78)80028-8).
- 151.** Wallace, Zachary S./Deshpande, Vikram/Mattoo, Hamid/Mahajan, Vinay S./Kulikova, Maria/Pillai, Shiv/Stone, John H. (2015). IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) 67 (9), 2466–2475. <https://doi.org/10.1002/art.39205>.
- 152.** Wallitt, Kathryn L./Khan, Sairah R./Dubash, Suraiya/Tam, Henry H./Khan, Sameer/Barwick, Tara D. (2017). Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 37 (5), 1512–1536. <https://doi.org/10.1148/rg.2017170035>.
- 153.** Wang, Peng/Meng, Zhaowei/Tan, Jian/Jia, Qiang/Zhang, Fuhai (2010). An improved method for measurement of target-to-background ratio in assessing mediastinal lesions on 18F-FDG coincidence SPECT/CT imaging. *Nuclear medicine communications* 31 (5), 398–404. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328336bc4a>.
- 154.** Watabe, Tadashi/Liu, Yuwei/Kaneda-Nakashima, Kazuko/Shirakami, Yoshifumi/Lindner, Thomas/Ooe, Kazuhiro/Toyoshima, Atsushi/Nagata, Kojiro/Shimosegawa, Eku/Haberkorn, Uwe/Kratochwil, Clemens/Shinohara, Atsushi/Giesel, Frederik/Hatazawa, Jun (2020). Theranostics Targeting Fibroblast Activation Protein in the Tumor Stroma: 64Cu- and 225Ac-Labeled FAPI-04 in Pancreatic Cancer Xenograft Mouse Models. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 61 (4), 563–569. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.233122>.
- 155.** Win, Thida/Thomas, Benjamin A./Lambrou, Tryphon/Hutton, Brian F./Screaton, Nicholas J./Porter, Joanna C./Maher, Toby M./Endozo, Raymondo/Shortman, Robert I./Afaq, Asim/Lukey, Pauline/Ell, Peter J./Groves, Ashley M. (2014). Areas of normal pulmonary parenchyma on HRCT exhibit increased FDG PET signal in IPF patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (2), 337–342. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2514-8>.

- 156.** Zhang, Xiao/Song, Wenyu/Qin, Chunxia/Liu, Fang/Lan, Xiaoli (2021). Non-malignant findings of focal <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 uptake in pancreas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 48 (8), 2635–2641. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05194-6>.
- 157.** Zhang, Xiao/Song, Wenyu/Qin, Chunxia/Song, Yangmeihui/Liu, Fang/Hu, Fan/Lan, Xiaoli (2022). Uterine Uptake of <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 in Uterine Pathology and Physiology. *Clinical nuclear medicine* 47 (1), 7–13. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003968>.
- 158.** Zhang, Yuan/Tang, Huijuan/Cai, Jing/Zhang, Ting/Guo, Jianfeng/Feng, Dilu/Wang, Zehua (2011). Ovarian cancer-associated fibroblasts contribute to epithelial ovarian carcinoma metastasis by promoting angiogenesis, lymphangiogenesis and tumor cell invasion. *Cancer letters* 303 (1), 47–55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.01.011>.
- 159.** Zhao, Liang/Gu, Jianwei/Fu, Kaili/Lin, Qin/Chen, Haojun (2020). <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT in Assessment of Liver Nodules in a Cirrhotic Patient. *Clinical nuclear medicine* 45 (10), e430-e432. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003015>.
- 160.** Zheng, Shan/Lin, Rong/Chen, Shaoming/Zheng, Jieling/Lin, Zefang/Zhang, Ying/Xue, Qianqian/Chen, Yun/Zhang, Jiaying/Lin, Kaixian/You, Xin/Yao, Shaobo/Miao, Weibing (2021). Characterization of the benign lesions with increased <sup>68</sup>Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Annals of nuclear medicine* 35 (12), 1312–1320. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01673-w>.
- 161.** Zhou, Yue/He, Jing/Chen, Yue (2021). <sup>68</sup>Ga-FAPI PET/CT imaging in a patient with thyroiditis. *Endocrine* 73 (2), 485–486. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02605-4>.
- 162.** Zhuang, Hongming/Codreanu, Ion (2015). Growing applications of FDG PET-CT imaging in non-oncologic conditions. *Journal of biomedical research* 29 (3), 189–202. <https://doi.org/10.7555/JBR.29.20140081>.

## 4. Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Prof. Dr. med. Giesel bedanken, der mich als Doktorvater und als Leiter der Klinik für Nuklearmedizin bei meiner Forschung und Ausbildung förderte und motivierte und mir dieses spannende Projekt ermöglichte.

Außerdem gilt mein Dank meinen Kollegen der Klinik für Nuklearmedizin in Düsseldorf und Heidelberg, die an dieser Studie beteiligt sind. Besonderen Dank gilt Dr. Katalin Mattes-György, Dr. Stefan Körber, Dr. Emil Novruzov sowie Dr. Dominik Schmitt, die mich bei der Korrektur des Skriptes und der Dissertation unterstützt haben.

Vielen Dank an Dr. Eduards Mamlins, Dr. Christina Antke und Dr. Yuriko Mori für die Unterstützung während meiner Ausbildung in der Nuklearmedizin.

Bei Frau cand. med. Katharina Dendl bedanke ich mich für die Einarbeitung in das Thema und die Unterstützung bei der Erstellung der Publikation.

Bei Herrn Markus Beu bedanke ich mich für die statistische Beratung.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter und meinem Ehemann, die mich stets liebevoll unterstützt und ermutigt haben.