

Julie Sigrid Lucienne Vasamillette  
Dr. med.

## **Therapiemonitoring mit Hilfe von dynamischen positronenemissionstomographischen Untersuchungen mit $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose bei Patienten mit Weichteilsarkomen**

Promotionsfach: Nuklearmedizin - DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Antonia Dimitrakopoulou-Strauss

Das Ziel der Arbeit ist es, aus Bildern von dynamischen  $^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglukose-positronenemissionstomographien (FDG-PET) eine Aussage zum Therapiemonitoring bei Patienten mit Weichteilsarkomen abzuleiten. Hierzu werden zwei Patientengruppen mit hochgradigen Weichteilsarkomen miteinander verglichen. Die Ethikvoten der Studien liegen vor (L-293/2003, AFmu-409/2004). Alle Patienten wurden aufgeklärt und haben eine Einverständniserklärung unterschrieben.

Die Arbeit befasst sich mit 48 Patienten mit hochgradigen Weichteilsarkomen. PET-Aufnahmen wurden bei beiden Patienten-Gruppen vor und nach der Chemotherapie aufgezeichnet. 17 Patienten leiden an bereits metastasierten Sarkomen und erhalten eine adjuvante Chemotherapie nach dem AIG-Regime. Die Patienten erhalten Tag 1 75mg/m<sup>2</sup> (In 250 ml NaCl 0.9% über 30min) Adriamycin und an Tag 1-4 1500mg/m<sup>2</sup> (In 1000ml G 5% über 60min) Ifosfamid für 6 Zyklen. Zusätzlich wird ihnen der Wachstumsfaktor G-CSF verabreicht. Nach 4 Zyklen wird ein Restaging nach RECIST-Kriterien vorgenommen. Eine Operation zur Exzision ist nicht geplant. Die dynamische posttherapeutische PET-Aufnahme wird nach einem Zyklus des AIG-Regimes vorgenommen. Die weiteren 31 Patienten leiden an nicht-metastasierenden hochgradigen Weichteilsarkomen und erhalten eine neoadjuvante Chemotherapie nach dem EIA-Regime: An Tag 1 und 4 erhalten die Patienten 125mg/m<sup>2</sup> Etoposid, an Tag 1-4 1500mg/m<sup>2</sup> Ifosfamid und an Tag 1 50mg/m<sup>2</sup> Adriamycin. Im Anschluss erhalten diese Patienten eine operative Exzision des Primärtumors. Die erhaltenen Präparate werden histologisch untersucht und nach den Kriterien von Salzer-Kuntschik eingestuft. Die posttherapeutische dynamische PET-Aufnahme wird hier nach dem zweiten vollendeten Zyklus der Chemotherapie vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt wird auch ein klinisches Restaging nach RECIST durchgeführt.

Die Ergebnisse der FDG-PET-Messungen wurden visuell ausgewertet und weiterhin mit einer speziellen Auswertesoftware die Kinetikparameter sowohl von Kompartimentmodellen (SUV, SUVmax, „Vascular Fraction“  $v_B$ ,  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$ ,  $k_4$ , FDG-Influx), als auch von Non-Kompartiment-Modellen (Fraktale Dimension FD) berechnet. Die Ergebnisse in den beiden Teil-Studien sollen miteinander verglichen werden.

Im Restaging ergab sich bei den AIG-Patienten nach 4 Zyklen der Chemotherapie folgende Verteilung nach RECIST-Kriterien: 1 „no evidence of disease“ (NED), 4 „partial remission“ (PR), 3 „stable disease“ (SD), 9 „progressive disease“ (PD). Diese vier Klassen werden dann für die statistischen Auswertungen in zwei Gruppen zusammengefasst: NED und PR entsprechen den „Respondern“, SD und PD entsprechen den „Non-Respondern“. Bei den AIG-Patienten werden basierend auf den RECIST-Kriterien fünf Patienten als ansprechend auf die Therapie eingestuft und die anderen 12 als nicht-ansprechend. Bei den EIA-Patienten ergibt das Restaging nach zwei Zyklen Chemotherapie 3 NED, 7 PR, 19 SD und 2 PD. Daraus ergeben sich 10 „Responder“ und 21 „Non-Responder“. Zusätzlich konnten die

Gewebeproben von 25 der 31 Patienten erfasst werden. Dabei ergab die histologische Auswertung bei einer Einteilung nach den Kriterien von Salzer-Kuntschik 12 „Responder“ und 13 „Non-Responder“ auf das EIA-Chemotherapieregime. Ein Ansprechen auf die Therapie bedeutet dabei <10% vitales Tumorgewebe im Exzisionspräparat.

Die bei den PET-Untersuchungen gemessenen Kinetikparameter zeigten alle eine Abnahme der Werte nach der Therapie im Vergleich zu vorher. Der mittlere SUV lag bei den AIG-Patienten vor Therapie bei 6.930, danach bei 4.594. Bei den EIA-Patienten fiel der mittlere SUV von 4.622 vor Therapie auf 2.834 nach Therapie. Der mittlere FDG-Influx nahm bei den AIG-Patienten von 0.069 vor Therapie auf 0.060 nach Therapie ab – bei den EIA-Patienten fiel der mittlere Influx von 0.050 auf 0.033 nach zwei Zyklen der Therapie. Die mittlere Fraktale Dimension veränderte sich bei den AIG-Patienten von einem Wert von 1.289 zu einem Wert von 1.268; bei den EIA-Patienten von 1.266 zu 1.194. Im Zuge der Diskriminanzanalyse zeigte sich, welche Parameter eine besonders hohe Aussagekraft in Bezug auf das Therapie-Monitoring mittels Positronen-Emissions-Tomographie vorweisen. Die höchste korrekte Klassifikationsrate für die Patienten des AIG-Regimes ließ sich mit der Kombination des SUV und dem Kinetikparameter  $k_1$  von sowohl vor als auch nach der Therapie erreichen: Der Wert lag bei 90%. Die Sensitivität dieser Kombination lag bei 80.00%, die Spezifität bei 93.33%, der positive Vorhersagewert (PPV) bei 80.00% und der negative (NPV) bei 93.33%. Das gleiche Ergebnis für die diagnostische Genauigkeit erzielte die Kombination aus SUV,  $k_1$  und  $k_2$  beider Untersuchungen – mit einer Sensitivität von 60.00%, einer Spezifität von 100.00%, einem PPV von 100.00% und einem NPV von 88.24%. Für die EIA-Gruppe waren bei einer Klassifikation nach RECIST-Kriterien vB, FD und der FDG-Influx die Kinetikparameter mit dem höchsten CCR. Dieser lag bei 80.00%. Die Sensitivität lag hier bei 70.00%, die Spezifität bei 86.67%, der PPV bei 77.78% und der NPV lag bei 81.25%. Die best-klassifizierbarsten Parameter bei einer Einteilung nach den histopathologischen Kriterien von Salzer-Kuntschik waren der SUV und der FDG-Influx beider Messungen, vor und nach Therapie: Der Wert lag hier bei 83.33% mit einer Sensitivität von 78.60%, einer Spezifität von 90.00%, einem positiven Vorhersagewert von 91.67% und einem negativen Vorhersagewert von 75.00%.

Die aus den FDG-PET-Messungen gewonnenen Kinetikparameter können für ein individuell ausgerichtetes Therapiemonitoring von Patienten mit Weichteilsarkomen von Nutzen sein: Toxische Nebenwirkungen durch Fehltherapien können dem Patienten erspart werden. Die Schwierigkeit dieses Verfahrens liegt darin, die kleinen Änderungen im Verlauf der Therapie schon früh zu erfassen. Jedoch bietet die Kombination der in dieser Arbeit erörterten Kinetikparameter einen vielversprechenden Ansatz.