

Matthäus Cieciera  
Dr.med.

## **Leberläsionen neuroendokriner Tumoren vor Radiopeptid-Therapie: semi-automatische Therapiestratifizierung und Vergleich prognostischer Faktoren aus PET- und MRT-Bildgebung**

Fach/Einrichtung: Radiologie  
Doktorvater: Apl.-Prof. Dr. med. Frederik L. Giesel

### **Allgemeiner Teil**

Neuroendokrine Tumoren stellen durch ihre Seltenheit und klinische Manifestation eine besondere Herausforderung dar – sowohl im diagnostischen, als auch im therapeutischen Bereich. Neben den auf die meisten Tumoren anwendbaren Methoden wie der Perfusionsanalyse bieten neuroendokrine Tumoren durch ihre hohe Dichte von Somatostatin-Rezeptoren unter Ihren Oberflächenproteinen einen Ansatzpunkt für diverse erweiterte diagnostische und therapeutische Verfahren. Insbesondere dem Molekül DOTATOC kommt dabei eine herausragende Rolle in der nuklearmedizinischen Behandlung zu. Da neuroendokrine Tumoren eine seltene Entität sind und sich die resultierenden Methoden erst in den vergangenen Jahrzehnten entwickelt haben, besteht in vielen Belangen bezüglich der Möglichkeiten und Limitationen der Verfahren noch Unklarheit. Einigen dieser Fragestellungen widmete sich diese Arbeit.

### **Läsionsgrößen korrelieren mit ihren SUVmax**

In den durchgeführten Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der Größe einer Leberläsion eines neuroendokrinen Tumors und deren SUVmax im DOTATOC-PET bestätigte sich dieser in Form einer positiven linearen Korrelation. Der mittlere jeweilige Korrelationskoeffizient der untersuchten Patienten betrug dabei 0,846 (Bereich 0,316 bis 1,000; SD 0,174;  $p < 0,0001$ ). Die Korrelation unter Nutzung aller untersuchten Läsionen betrug 0,611. Diese Korrelation ist anzunehmen für den beobachteten Größen- und SUVmax-Bereich.

### **Leber-Gesamtvolumetrien zur Therapiestratifizierung sind durchführbar**

Da die standardmäßige manuelle radiologische Läsionsanalyse zur Quantifizierung insbesondere bei einer hohen Anzahl an Läsionen als eine besondere Herausforderung darstellen kann, stellte der zweite Studienteil eine neuartige Methode zur nutzerunabhängigen Läsionsanalyse für verbesserte diagnostische Surrogate dar.

Unter Verwendung der Fraunhofer MEVIS Software ist eine dreidimensionale Segmentierung aller Läsionen einer von Filiae neuroendokriner Tumoren befallenen Leber möglich. Eine solche halbautomatische Akquisition der Läsionen zur Untersuchung der Verteilung der Tumorlast liefert essentielle Informationen zur Therapiestratifizierung für eine geplante Verwendung von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC,  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC und anderen PRRT-Therapeutika. Weiterhin besteht allerdings ein Verbesserungsbedarf bei der genutzten Software zur Segmentierung, in Form einer Steigerung der Verlässlichkeit und Geschwindigkeit der Quantifizierung, sowie der Fehleranfälligkeit in gewissen Situationen, die manuelle Überarbeitungen nötig machen. Die Analyse der Verteilung der einzelnen Läsionen auf die Gesamtumorlast eines Patienten könnte in Zukunft in eine automatisierte Software integriert werden.

### **Prognose des Therapieansprechens mittels Grenzwert im SRSD**

Die Bedeutung erhöhter SUVmax im DOTATOC-PET in Bezug auf die Erkennung neuroendokriner Tumoren und deren Metastasen wurde bereits hinreichend bewiesen. Da sich die Ergebnisse dieser Untersuchung jedoch nicht in Form nominaler Werte – als Tumor-Ja-Nein Aussagen – darstellen, sondern vielmehr in ihrer Natur auf einer Verhältnisskala anzusiedeln sind, stellt sich die Frage nach der Möglichkeit einer differenzierteren Beurteilung dieser Werte. Im Rahmen einer Verlaufskontrolle konnte gezeigt werden, dass eine läsionsgrößenbereinigte Angabe der SUVmax die Möglichkeit bietet, das Therapieansprechen auf eine PRRT-Kombinationstherapie vorherzusagen. Unter Verwendung der oben genannten Untersuchungssequenz im <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET und Gd-EOB-DTPA MRT kann das Outcome einer Läsion daher mit Hilfe eines Grenzwertes von 0,851 SUVmax/mm (SRSD) vorhergesagt werden. Die beschriebenen SRSD können als Differenzierungssurrogate, und zur Beurteilung der Zieloberfläche vor einer PRRT und im Allgemeinen fungieren.

### **Möglichkeiten und Limitationen dynamischer MRT**

Dynamische, kontrasterhöhte MRT Sequenzen haben als Untersuchungsmodalität den Vorteil, dass sie die unterschiedliche Durchblutung in verschiedenen Geweben abbilden können. Eine starke Durchblutung ist für Tumorzellen von entscheidender Bedeutung. Die Beurteilung der Eignung einer dce MRT als Werkzeug zur Erkennung und differenzierten Analyse der Dignität und des Differenzierungsgrades eines Tumors im Allgemeinen, oder wie hier bei einer Leberläsion im speziellen, steht allerdings, wie auch in vielen anderen Fällen, noch aus. Nicht zuletzt macht es die Vielzahl an verschiedenen Parametern, die der Beschreibung der Perfusion einer ROI dienen, schwierig, konkrete und gezielte Zusammenhänge zwischen Outcome, Differenzierungs- und Perfusionsparametern zu finden.

In der durchgeführten statistischen Untersuchung wurden daher eine Reihe von Perfusionsparametern mit verlässlicheren Ergebnissen aus DOTATOC-PET und dem Outcome korreliert. So scheint es eine Verbindung zu geben zwischen der TTP (rel. AIF) und den Therapieansprechen nach einer PRRT. Slope und maximum (rel. AIF) hingegen scheinen als Surrogate für die Differenzierung einer Läsion dienlich sein zu können. Abschließend kann festgehalten werden, dass das dce MRT sowohl über die Differenzierung laut DOTATOC-PET, als auch das Therapieansprechen Informationen liefern könnte. Um dies zu bestätigen, bräuchte es in Zukunft weitere Studien mit größeren Patientenkohorten, bei welchen gezielt nach Zusammenhängen zwischen oben genannten, vielversprechend erscheinenden Parametern und der Differenzierung beziehungsweise dem Outcome geforscht wird.