

Fabian Staudinger  
Dr. med. dent.

## **Rolle der Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitor-Positronen-Emissions-Tomographie/ Computer-Tomographie bei Patienten mit Kopf-/ Hals-Tumoren, Lungentumoren, Pankreastumoren und Rektum-/ Analtumoren**

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

Für Diagnostik, Verlaufskontrolle, Therapie und Prognose eines Tumorleidens ist das korrekte Tumorstaging von entscheidender Bedeutung. Für diese Diagnostik wird häufig das PET/CT eingesetzt.

Da eine Vielzahl von Tumoren und entzündlicher Prozesse einen erhöhten Glucosestoffwechsel haben, ist eine Visualisierung mittels radioaktiv-markierter  $F^{18}$ -Fluor-desoxyglukose möglich. Neue Ansätze ermöglichen jedoch eine spezifischere Detektion des Tumorgewebes. Hierzu werden Liganden verwendet, die nicht von der Stoffwechselaktivität abhängig sind, sondern an Oberflächenmerkmalen der (Tumor-) Zellen bzw. des assoziierten Tumorstromas binden. Eine dieser möglichen Zielstrukturen ist das Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP) der CAFs (*Cancer associated fibroblasts*); einer für das Tumorstroma typischen Zellart.

Vorangegangene Studien zu diesem, als FAPI (Fibroblasten-Aktivierungs-Protein-Inhibitor) bezeichneten Tracer, zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse; es wird von hoher Tumorspezifität und schneller intratumoraler Anreicherung bei gleich-zeitiger schneller Body- bzw. Bloodpool-Clearance berichtet. Vorteilhaft für den klinischen Alltag erscheinen, neben der Unabhängigkeit von der Normoglykämie des Patienten, auch die schnellere Tracerkinetik und die Möglichkeit der Darstellung von Pathologien in Regionen mit physiologisch hohem Glucose-Umsatz, wie bspw. in Gehirn, Mundschleimhaut und Leber.

In dieser Arbeit sollte nun die FAPI-Biodistribution bei vier verschiedenen Tumorentitäten und die Biodistribution vier verschiedener Tracer-Generationen quantifiziert und verglichen werden. Insgesamt wurden 81 Patienten ausgewertet, darunter 20 Patienten mit Kopf-/ Hals-Tumoren, 21 Patienten mit Pankreastumoren, 22 Patienten mit Rektum-/Analtumoren und 18 Patienten mit Lungentumoren. In einem zweiten Schritt der Auswertung wurden die Patienten, entsprechend der bei der Untersuchung verwendeten FAPI-Tracer-Generation [FAPI-04 (n=46), FAPI-46 (n=20), FAPI-47 (n=10) und FAPI-02 (n=5)] betrachtet.

Zur Ermittlung der Biodistribution wurden die 1h nach i.v. Injektion des FAPI-Tracers generierten PET/CT-Datensätze mittels einer *region-of-interest (ROI)*-Quantifizierung ausgewertet. Ermittelt wurden bei allen Patienten das maximale bzw. das mittlere *Standardized-Uptake-Value* ( $SUV_{max}$  bzw.  $SUV_{mean}$ ) der individuell vorliegenden Läsionen (Primärtumor/ Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen, Gewebismetastasen) und repräsentativer Messstellen des physiologischen Back-grounds. Es wurden intraindividuelle Mittelwerte der sich entsprechenden Mess-stellen gebildet.

Für das gesamte Kollektiv konnten in den malignen Läsionen hochsignifikant höhere  $SUV_{max}$ - und  $SUV_{mean}$ - Werte als für die physiologische Biodistribution gemessen werden. Der Median

der  $SUV_{max}$  lag bei einem Wert von 13 für Primärtumor/ Rezidiv, bei einem Wert von 10 für Lymphknotenmetastasen, bei einem Wert von 8 für Fernmetastasen und bei einem Wert von 1,5 für die physiologische Biodistribution. Die errechneten Tumor-to-background Ratios lagen mindestens bei 6 ( $SUV_{mean}$ ; Tumor/ Bloodpool) und maximal bei 25 ( $SUV_{mean}$ ; Tumor/ Fettgewebe).

Beim Vergleich der Tumorentitäten konnte zwischen den untersuchten Gruppen keine signifikante Differenz in Primärtumor/Rezidiv, LK-Metastasen und Fern-metastasen festgestellt werden.

Es wurden bei der Messung des Primärtumors/Rezidivs  $SUV_{max}$ - Mediane von 15,5 bei Kopf-/ Hals- Tumoren, 13 bei Lungentumoren, 13 bei Pankreastumoren und 11 bei Rektum-/Analtumoren erreicht. Die Differenzen der malignen Läsionen zur gemessenen Backgroundanreicherung waren in allen Untergruppen, sowohl für  $SUV_{max}$  als auch für  $SUV_{mean}$ , signifikant. Auch die Auswertung der verwendeten Tracer-Generationen zeigte für Primärtumore/ Rezidive keine signifikanten Unterschiede. Alle Tracer-Generationen erlaubten eine sichere Abgrenzung der malignen Läsionen; die Analyse der Tracer-Subtypen innerhalb der Tumorentitäten offenbarte Anreicherungen vergleichbarer Stärke.

Zusammenfassend konnte, der bisherigen klinischen Erfahrung entsprechend, quantifiziert werden, dass der diagnostische Einsatz der verwendeten FAPI-Tracer-Generationen bei allen untersuchten Tumorentitäten gleichsam gerechtfertigt ist.

Auf Grund der beschriebenen prozessualen und diagnostischen Vorteile scheint der FAPI-Tracer das Potential zu besitzen, zur Diagnostik der Kopf-/Hals-Tumore, Lungentumore, Pankreastumore und Rektum-/Analtumore flächendeckend etabliert werden zu können.

Künftige wissenschaftliche Forschungsansätze könnten eine Aufarbeitung der Sensitivität und Spezifität mittels histologischer Ergebniskorrelation, den Vergleich mit etablierten nuklearmedizinischen Tracern oder die Biodistribution bei diversen anderen Tumorentitäten beinhalten.