

Anna-Maria Spektor

Dr. med.

Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PET/CT) mittels eines ⁶⁸Gallium-markierten Inhibitors des Fibroblasten Aktivierungsproteins (FAP) bei intraduktalen papillär muzinösen Neoplasien des Pankreas (IPMN): Analyse statischer und dynamischer PET-Parameter und Targetvalidierung mittels Immunhistochemie

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Manuel Röhrich

Intraduktale papillär muzinöse Neoplasien (IPMN) sind Vorläuferläsionen des hoch letalen duktales Adenokarzinoms des Pankreas (PDAC), die abhängig von ihrem Dysplasiegrad in low grade (LG) und high grade (HG) unterteilt werden. Letztere stellen aufgrund ihrer hohen Malignisierungswahrscheinlichkeit eine Operationsindikation dar. Um einerseits Komplikationen durch überflüssige Operationen zu vermeiden und andererseits einen Progress rechtzeitig zu unterbinden, ist eine sichere Differenzierung beider Dysplasiegrade im klinischen Alltag wichtig. Vorgegangene Studien zeigten eine spezifische Anreicherung des ⁶⁸Gallium- (⁶⁸Ga) markierten Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP)-Inhibitors (⁶⁸Ga-FAPI) in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit der Computertomographie (CT) (⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT) in verschiedenen Tumoren. Zudem war mittels einer unterschiedlich starken Traceranreicherung eine Abgrenzung der Präkanzerosen von Neoplasien möglich. Dies führte zur Arbeitshypothese, dass eine Differenzierung zwischen LG- und HG-IPMN anhand ihres ⁶⁸Ga-FAPI-Uptakes möglich sein könnte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, herauszuarbeiten, ob die ⁶⁸Ga-FAPI-PET/CT, die die Sichtbarmachung von FAP-positiven aktivierten, tumorassoziierten Fibroblasten ermöglicht, durch ein spezifisches Aufnahmeverhalten im Vergleich zu den etablierten Modalitäten eine präzisere Differenzierung zwischen LG- und HG-IPMN ermöglicht. Die Ergebnisse sollten anschließend mittels immunhistochemischer Färbung (IHC) gegen die Marker für aktivierte Fibroblasten FAP und alpha smooth muscle actin (α SMA) validiert werden.

Hierfür wurden 25 Patient*innen mit Verdacht auf IPMN mittels ⁶⁸Ga-FAPI-74-PET/CT untersucht und die Läsion anschließend histologisch gesichert. Die PET-Bilder wurden bei allen Patient*innen 60 Minuten nach Tracerapplikation statisch und bei 21 Patient*innen zusätzlich dynamisch, direkt nach der Applikation beginnend, akquiriert. Als Parameter für die Intensität des ⁶⁸Ga-FAPI-74-Uptakes in Normalgewebe und IPMN wurden die maximale standardized uptake values (SUVmax) und mittleren SUV (SUVmean) herangezogen. Für die Darstellung der Uptakedynamik wurden Zeitaktivitätskurven (TAC) mit der zugehörigen time to peak (TTP) gewählt. Mittels Kinetic Modeling erfolgte anhand des 2-tissue Compartment-Modells die Analyse des Bindungsverhaltens von ⁶⁸Ga-FAPI-74 in IPMN. Die Immunhistochemie gegen FAP erfolgte in 294 Präparaten (3 pro Patient*in), die semiquantitativ anhand des immunreaktiven Scores (IRS), als Produkt aus den Prozent- und Intensitätsscores, und des human epidermal growth factor receptor 2/neural (Her2/neu) Scores ausgewertet wurden.

HG-IPMN zeigten etwa doppelt so hohe durchschnittliche SUVmax und SUVmean wie LG-IPMN. Die TAC von HG-IPMN zeichnete sich durch einen langsamen Anstieg mit einem späten Peak aus, welcher in eine langsame Washout-Phase überging. Die TAC der LG-IPMN zeigte hingegen einen frühen Peak gefolgt von einer schnell sinkenden Signalintensität. Die durchschnittlichen k1 und k2-Werte der HG-IPMN waren im Vergleich zu den LG-IPMN etwa um die Hälfte kleiner. Die statistische Analyse der gewählten Parameter ergab eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Trennung zwischen HG- und LG-IPMN sowie zwischen gegebener und nicht-gegebener Indikation zur Operation mittels SUVmax und SUVmean. Die höchste Trennschärfe konnte mittels der TTP erzielt werden. In der IHC wurde eine steigende Expression von FAP im Stroma der Läsion mit zunehmender Malignität beobachtet. So waren sowohl die IRS wie auch Her2/neu Scores der LG-IPMN im Vergleich zu HG-IPMN deutlich geringer. Die mit HG-IPMN assoziierten PDAC zeigten wiederum höhere Scores als HG-IPMN, wobei hier bei der Betrachtung nach Grading der PDAC, der schlechtere Differenzierungsgrad die höchste FAP-Expression aufwies. Eine direkte Gegenüberstellung der durchschnittlichen IRS mit den durchschnittlichen SUVmax, SUVmean und TTP bekräftigte den konkordanten Anstieg der nuklearmedizinischen Parameter sowie der FAP-Expression mit zunehmender Malignität. Im Gegensatz zu FAP, zeigte sich in allen Läsionen eine vergleichbare Expression von α SMA, sodass FAP zusätzlich ein spezifischerer Marker für aktivierte Fibroblasten in IPMN zu sein scheint.

Zusammenfassend erlaubte der Tracer ^{68}Ga -FAPi-74 eine spezifische Detektion sowie Differenzierung von LG- und HG-IPMN aufgrund seines unterschiedlichen Bindungsverhaltens. So war der Uptake in HG-IPMN durchschnittlich höher, die Anreicherung langsamer und das Bindungsverhalten stärker als in LG-IPMN. Dies wurde durch den immunhistologischen Nachweis erhöhter FAP-Expression mit steigender Malignität bestätigt. Diese Ergebnisse bieten einen Anhalt dafür, dass es sich bei der ^{68}Ga -FAPi-PET/CT um eine neue präzise Modalität zur präoperativen Dignitätsdifferenzierung der IPMN handeln könnte.