

Johanna Maria Daum

Dr. med. dent

Positronenemissionstomographie mit Computertomographie (PET/CT) mittels eines ^{68}Ga -markierten Inhibitors des Fibroblasten Aktivierungsproteins (FAP) bei ^{18}F -markierter Fluordesoxyglukose-negativen pulmonalen Läsionen

Fach/ Einrichtung: Radiologie

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

Sogenannte Cancer-associated-fibroblasts (CAFs) spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Progression einer Vielzahl maligner Tumoren. CAFs unterscheiden sich von physiologischen, ortsständigen Fibroblasten, durch die Expression bestimmter Oberflächenproteine wie dem Fibroblasten-Aktivierungsprotein (FAP), einem membrangebundenen Glycoprotein mit Dipeptidylpeptidase- und Endopeptidaseaktivität. Mit ^{68}Ga markierte FAP-Inhibitoren (^{68}Ga -FAPIs) sind vielversprechende neue Substanzen für die onkologische Diagnostik und Therapie, insbesondere für die Positronenemissionstomographie (PET) bei verschiedenen malignen Tumoren, einschließlich dem Bronchialkarzinom (BC). Die ^{18}F -Fluordesoxyglucose-PET (^{18}F -FDG-PET) gilt als bevorzugte BC-Bildgebungsmethode in der Klinik. Jedoch sind einige Subtypen von BC, insbesondere BC mit lepidischem Wachstumsmuster, in der ^{18}F -FDG-PET-negativ, wodurch die Beurteilung einzelner karzinomverdächtiger Lungenläsionen erschwert ist. In vorangegangenen Studien konnten bereits die Anwesenheit von CAFs in BCs nachgewiesen werden. Dies führte zur Arbeitshypothese, dass ^{18}F -FDG-negative BCs bei Vorhandensein von CAFs die FAP exprimieren, in der ^{68}Ga -FAPi-PET nachweisbar sind.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, zu ermitteln, ob CAFs in ^{18}F -FDG-negativen BCs (insbesondere BCs mit lepidischem Wachstumsmuster) FAP exprimieren und FAP-positiv sind. Zudem soll anhand statischer und dynamischer ^{68}Ga -FAPi-PET Aufnahmen das Signalverhalten von FAPi in BCs im Hinblick auf die Diagnostik von BCs analysiert werden.

Zunächst wurden Hämatoxylin- und Eosin-(HE)-Färbung und FAP-Immunhistochemie von 24 BCs mit lepidischem Wachstumsmuster angefertigt und visuell ausgewertet. Zudem wurden statische und dynamische ^{68}Ga -FAPi-46 PET-Aufnahmen von 19 Patient*innen mit ^{18}F -FDG-

negativen pulmonalen Rundherden akquiriert und die pulmonalen Läsionen wurden anschließend histologisch gesichert. Zur Messung der Intensität des ^{68}Ga -FAPI-46-Uptakes wurden in BCs und benignen pulmonalen Läsionen die maximalen und mittleren standardisierten Uptake-Werte (SUV_{max} / SUV_{mean}) und die Tumor-Hintergrund-Verhältnisse (TBR_{max} , TBR_{mean}) gegen Blut und relative Parameter (^{68}Ga -FAPI im Verhältnis zu ^{18}F -FDG) verwendet. Um die Dynamik des Traceruptakes zu veranschaulichen, wurden Zeit-Aktivitäts-Kurven (TAC), Zeit bis zum Peak (TTP) und die Steigung aus den dynamischen ^{68}Ga -FAPI-PET-Aufnahmen abgeleitet. Außerdem wurden statistische Parameter (Sensitivität, Spezifität, AUC) anhand von Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven ausgewertet. Des Weiteren wurde bei 15 von 19 der Patient*innen eine semiquantitative Auswertung der Immunhistochemie gegen FAP durchgeführt, indem die FAP-Expression in % und die Signalintensität in den Biopsiepräparaten analysiert wurden.

Die Expression von FAP auf CAFs in BCs mit lepidischem Wachstumsmuster wurde durch die FAP-Immunhistochemie nachgewiesen. BCs zeigten höhere Werte als benigne Läsionen bei allen statischen Parametern in der ^{68}Ga -FAPI-PET/CT sowie in den Verhältnissen von ^{68}Ga -FAPI-PET/CT zu ^{18}F -FDG-PET/CT (SUV_{max} , SUV_{mean} , TBR_{max} , TBR_{mean}). Anhand der dynamischen Bildgebung konnten unterschiedliche Verläufe der TACs von BCs und benignen Läsionen festgestellt werden: Die TACs der BCs zeigten einen zeitlich verzögerten Peak, gefolgt von einer langsamen Washout-Phase, während die TACs der benignen Läsionen einen frühen Peak, gefolgt von einer schnellen Washout-Phase, aufwiesen. Der Sachverhalt zeigte sich statistisch in der signifikant erhöhten durchschnittlichen time to peak (TTP) sowie der signifikant kleineren durchschnittlichen Abnahme der TAC für BCs. Die höchsten AUC-Werte zeigten die relativen Parameter (^{68}Ga -FAPI/ ^{18}F -FDG) SUV_{max} und TBR_{max} , während die höchste errechnete Sensitivität und Spezifität die Parameter SUV_{mean} und den relativen (^{68}Ga -FAPI/ ^{18}F -FDG) TBR_{max} aufwiesen.

Zusammenfassend erlaubt der Tracer ^{68}Ga -FAPI-46 eine Differenzierung von ^{18}F -FDG-negativen BCs und benignen pulmonalen Läsionen. So war der ^{68}Ga -FAPI-Uptake in BCs signifikant höher als in benignen pulmonalen Läsionen. Ebenso war die Anreicherungskinetik von BCs verzögert im Vergleich zu benignen pulmonalen Läsionen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die ^{68}Ga -FAPI-46-PET ein leistungsfähiges, neues Werkzeug zur Bewertung von ^{18}F -FDG-negativen Läsionen ist und die Diagnostik in diesem klinischen Kontext optimieren könnte.