

Frederik Marcel Glatting

Dr. med.

The diagnostic relevance of different fibroblast activation protein inhibitor - radiotracer variants and of multiple timepoint image acquisition in malignant, inflammatory/reactive and degenerative lesions

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Huber

Die Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI)-PET-Bildgebung richtet sich gegen Fibroblast Activation Protein (FAP)-positive, aktivierte Fibroblasten, welche in der Mikroumgebung von Tumoren als Krebs-assoziierte-Fibroblasten sowie bei benignen Pathologien, z.B. bei inflammatorischen, reaktiven sowie degenerativen Prozessen, auftreten können. Beim FAPI-PET handelt es sich um eine vielversprechende Bildgebungstechnik für eine Vielzahl von malignen und nicht-malignen Pathologien. Dennoch kann die Differenzierung zwischen malignen und nicht-malignen Prozessen auf der Grundlage einer statischen PET-Bildgebung zu einem einzelnen Aufnahmezeitpunkt herausfordernd sein. Außerdem wurde bisher der optimale Akquisitionszeitpunkt nach Tracerinjektion noch nicht identifiziert und gegenwärtig werden ferner verschiedene Varianten des FAPI-Tracers verwendet, jede mit unterschiedlichen Bildgebungscharakteristika. In dieser retrospektiven Analyse wird der diagnostische Wert der FAPI-PET-Bildgebung zu multiplen Zeitpunkten unter Verwendung von ^{68}Ga -FAPI-02, ^{68}Ga -FAPI-46 und ^{68}Ga -FAPI-74 bei malignen, inflammatorischen sowie degenerativen Läsionen evaluiert und Schlussfolgerungen für Protokolle der FAPI-Bildgebung gezogen. Zudem wird eine Subgruppen-Analyse angewandt und die Kinetik der Tracer-Aufnahme für jeden Tracer einzeln beschrieben bzgl. derjenigen FAPI-positiven Läsionen, welche häufig im klinischen Alltag auftreten.

Ganzkörper-PET-Scans von 24 Patienten, d.h. acht Patienten pro Tracer-Variante von ^{68}Ga -FAPI-02, ^{68}Ga -FAPI-46 oder ^{68}Ga -FAPI-74, wurden zu mehreren Zeitpunkten 10, 22, 34, 46 und 58 Minuten nach der Verabreichung von 150-250 MBq an ^{68}Ga -FAPI-Tracer-Molekülen akquiriert. Die Bioverteilung der Radiotracer im Patienten wurde als maximale sowie mittlere Standardized Uptake Values (SUV_{max} , SUV_{mean}) bestimmt, indem sphärische Regions of interest (ROIs) im jeweiligen physiologischen Organparenchym platziert wurden. Zur Bestimmung der SUVs der Pathologien wurden ebenfalls sphärische ROIs um die FAPI-positiven Läsionen in den ^{68}Ga -FAPI-Scans eingezeichnet und automatisch an ein dreidimensionales Volumen unter Verwendung einer 50%-70% Isokontur angepasst. Auf der Grundlage klinischer Informationen und der Morphologie in der CT wurden die (Sub-)Klassen der malignen, inflammatorischen bzw. reaktiven und degenerat-

iven Läsionen festgelegt. Anschließend wurden die Detektionsraten der malignen und der nicht-malignen Läsionen bestimmt und die Target-To-Background-Ratios (TBRs) im Vergleich zum mediastinalen Blutpool und zum Fettgewebe für alle Akquisitionszeitpunkte berechnet. Die Einstufung der Tracer-Aufnahme als Zunahme, Konstanz oder Abnahme erfolgt für die klassifizierten Pathologien anhand der Trends der mittleren SUV_{max} - sowie SUV_{mean} -Werte über die Zeit und basierend auf einer visuellen Einschätzung.

Die Analyse der Bioverteilung zeigte eine Abnahme der Tracer-Aufnahme über die Zeit für die meisten physiologischen Gewebe mit Ausnahme des Fettgewebes, welches eine Zunahme zeigte, und des Rückenmarks mit konstanten Werten. Insgesamt wurden 134 maligne, inflammatorische bzw. reaktive und degenerative Läsionen analysiert. Dabei wurden geringfügig reduzierte Detektionsraten für die ersten beiden Zeitpunkte (bei 10 Minuten: ^{68}Ga -FAPI-02 mit 95.7%, ^{68}Ga -FAPI-46 mit 94.1% und ^{68}Ga -FAPI-74 mit 97.2%; bei 22 Minuten: ^{68}Ga -FAPI-02 mit 100.0%, ^{68}Ga -FAPI-46 mit 96.1% und ^{68}Ga -FAPI-74 mit 100.0%) festgestellt, welche im Anschluss für die weiteren drei Zeitpunkte von 34 Minuten bis 58 Minuten post injectionem (p.i.) auf einem konstanten Niveau verblieben (^{68}Ga -FAPI-02 mit 100.0%, ^{68}Ga -FAPI-46 mit 98.0% und ^{68}Ga -FAPI-74 mit 100.0%). In den malignen und inflammatorischen Läsionen war die Aufnahme der drei Tracer-Varianten höher im Vergleich zu den degenerativen Läsionen. ^{68}Ga -FAPI-46 wies dabei die höchste Tracer-Aufnahme und zugleich die höchsten TBRs verglichen mit den beiden anderen Tracer-Varianten in allen Pathologien auf. Bei allen drei Tracer-Varianten nahmen die TBRs bezogen auf den Blutpool für alle Pathologien über die Zeit zu, wohingegen die TBRs bezogen auf das Fettgewebe konstant verblieben oder geringfügig über die Zeit abnahmen. Maligne Pathologien in Form von Primären, Lokalrezidiven und Metastasen zeigten unterschiedliche sowohl Zeit- als auch Tracer-abhängige Aufnahmeverhalten. Diese Trends manifestierten sich zudem in einigen Subklassen der malignen, inflammatorischen bzw. reaktiven und degenerativen Pathologien. Insbesondere konnten diese Unterschiede über die Zeit im direkten Vergleich zwischen der Tracer-Aufnahme bei Pankreaskarzinomen (Konstanz oder Zunahme) und bei entzündlichen Läsionen des Pankreas (Abnahme) beobachtet werden.

^{68}Ga -FAPI-PET/CT zu multiplen Zeitpunkten ist eine vielversprechende Bildgebungsmodalität sowohl für viele maligne als auch für benigne Läsionen, welche einen diagnostischen Vorteil für die Unterscheidung von malignen und nicht-malignen FAPI-positiven Pathologien im Vergleich zu der Bildgebung zu einem einzelnen Zeitpunkt bietet. Hohe Detektionsraten und TBRs über die Zeit unterstreichen, dass die PET-Bildgebung bei Zeitpunkten früher als 60 Minuten p.i. Bilddatensätze mit hohen Kontrasten liefern kann. Hinsichtlich der klinischen Umsetzbarkeit im Einklang mit einer suffizienten Detektionsrate könnte eine Bildakquisition zwischen 30 und 40 Minuten p.i. einen ausgewogenen

Kompromiss darstellen. Zudem zeigen verschiedene FAPI-Tracer-Varianten bedeutsame Unterschiede bzgl. der Biodistribution über die Zeit, sodass diese unter Berücksichtigung der klinischen Fragestellung sorgfältig ausgewählt werden sollten. Die Unterschiede im Verhalten der Aufnahmekinetik der Radiotracer in malignen und in benignen Pathologien könnte die Interpretation von FAPI-positiven Läsionen erleichtern.