

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
des Klinikums der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Molekulare Bildgebung zur Risikostratifizierung in der Onkologie

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi
im Fach

NUKLEARMEDIZIN

vorgelegt von

Dr. med. Wolfgang Fendler
geboren in Erlangen

München 2017

Der kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Originalarbeiten zu Grunde:

1. Combined scintigraphy and tumor marker analysis predicts unfavorable histopathology of neuroblastic tumors with high accuracy. **Fendler WP**, Wenter V, Thornton HI, Ilhan H, von Schweinitz D, Coppenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. PLoS One. 2015 accepted Jun 18.
2. Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumor grade at primary diagnosis and recurrence. **Fendler WP**, Chalkidis RP, Ilhan H, Knösel T, Herrmann K, Issels RD, Bartenstein P, Cyran CC, Lindner LH, Hacker M. Eur Radiol. 2015 Feb 19.
3. PET response criteria (PERCIST) predicts progression-free survival and time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma. **Fendler WP**, Lehmann M, Todica A, Herrmann K, Knösel T, Angele MK, Dürr HR, Rauch J, Bartenstein P, Cyran CC, Hacker M, Lindner LH. J Nucl Med. J Nucl Med. 2015 Feb 26.
4. Validation of several SUV-based parameters derived from FDG-PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. **Fendler WP**, Tiega DBP, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2013 Aug;54(8):1202-8.
5. Nomogram including pretherapeutic parameters for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer. **Fendler WP**, Ilhan H, Paprottka PM, Jakobs TF, Heinemann V, Bartenstein P, Khalaf F, Ezziddin S, Hacker M, Haug AR. Eur Radiol. 2015 Feb 28.
6. High ¹²³I-MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable histopathology. **Fendler WP**, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Coppenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jul 16.

7. The diagnostic value of ^{18}F -FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis. **Mueller WP**, Melzer HI, Schmid I, Copenrath E, Bartenstein P, Pfluger T. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Feb;40(3):356-63.

8. Impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT on the Surgical Management of Primary Neuroendocrine Tumors of the Pancreas or Ileum. Ilhan H*, **Fendler WP***, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, and Haug AR. Ann Surg Oncol. 2014 Sep 5. * authors contributed equally.

9. CD103 is a hallmark of tumor-infiltrating regulatory T cells. Anz D*, **Mueller W***, Golic M, Kunz WG, Rapp M, Koelzer VH, Ellermeier J, Ellwart JW, Schnurr M, Bourquin C, Endres S. Int J Cancer. 2011 Nov 15;129(10):2417-26., * authors contributed equally.

Ergebnisse

Molekulare Bildgebung eignet sich als nicht-invasive Modalität zur Risikostratifizierung im onkologischen Patienten. Die Darstellung des Metabolismus, im Speziellen des Glukoseumsatzes mit FDG und der Norepinephrin Aufnahme mit ^{123}I -MIBG, ermöglicht eine Tumorcharakterisierung mit prognostischer Bedeutung. Die folgenden Arbeiten beschäftigen sich mit der Anwendung dieser und weiterer Tracer zur Risikostratifizierung im Patienten. Der Inhalt ist entsprechend dem Expose wiedergegeben.

I. Kombinierte Auswertung von Szintigraphie und Serum-Tumormarkern zur Vorhersage der Histopathologie beim frühkindlichen Neuroblastom

Ziel

Die Tumor-Aggressivität bei Neuroblastomen wird anhand der Histopathologie auf Basis des „International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System“ bestimmt. Die Risikostratifizierung anhand des INRG Systems ist entscheidend für das therapeutische Vorgehen. Patienten mit einem undifferenzierten Neuroblastom erhalten ein aggressiveres Therapieregime verglichen mit Patienten mit differenzierten Tumoren, z.B. Ganglioneuomen. Ziel dieser Studie war eine Verbesserung der Vorhersage einer ungünstigen Histopathologie (UH) neuroblastischer Tumore durch die Kombination von Bildgebung und Serum-Parametern.

Material und Methoden

Zu diesem Zweck wurden ^{123}I -MIBG SPECT und MRT Untersuchungen bei 47 Patienten mit neuroblastischem Tumor vor Tumor-Resektion oder -Biopsie durchgeführt. Es wurde auf den SPECT Aufnahmen das semiquantitative Tumor-zu-Leber Zählraten-Verhältnis (TLCRR), auf den MRT Aufnahmen der größte Tumordurchmesser sowie die Beschaffenheit der Tumorränder, die Katecholamin-Konzentration im Urin sowie die Serum-Konzentration der Neuronen-spezifischen Enolase (NSE) bestimmt. Die Genauigkeit der Vorhersage einer UH wurde mittels ROC Analyse berechnet.

Ergebnisse

34 der 47 Patienten hatten eine UH. TLCRR und Serum NSE konnten jeweils eine UH mit moderater Genauigkeit vorhersagen. Der optimale Cut-off war 2.0 für TLCRR, mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 100% (AUC-ROC 0.86, $p < 0.001$). Der optimale Cut-off war 25.8 ng/ml für die Serum NSE, mit einer Sensitivität von 74% und einer Spezifität von 85% (AUC-ROC 0.81, $p = 0.001$, Abb. 1). Die Kombination der Parameter TLCRR/NSE reduzierte die falsch-negativ Rate von 11/9 auf fünf, und resultierte in einer verbesserten kombinierten Sensitivität und Spezifität von je 85% (AUC-ROC 0.85, $p < 0.001$).

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass ein hoher ^{123}I -MIBG Uptake sowie eine hohe Konzentration der Serum NSE mit dem Auftreten einer UH korreliert. Eine kombinierte Auswertung beider Parameter konnte die Vorhersage einer ungünstigen Histopathologie (UH) verbessern. MRT-Parameter sowie die Katecholamin-Konzentration im Urin sind nicht zur Vorhersage der UH geeignet.

(Combined scintigraphy and tumor marker analysis predicts unfavorable histopathology of neuroblastic tumors with high accuracy.

Fendler WP, Wenter V, Thornton HI, Ilhan H, von Schweinitz D, Copenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. PLoS One. 2015 accepted Jun 18.)

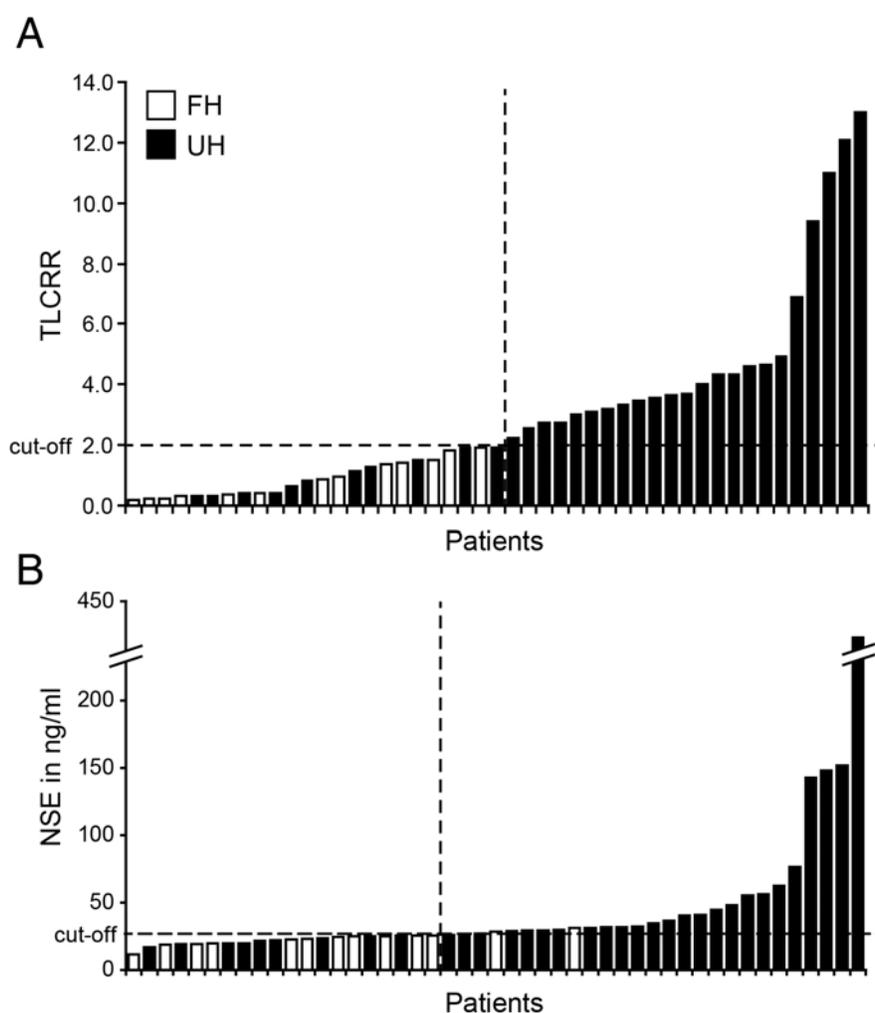


Abbildung 1. Stratifizierung der Histopathologie mittels (A) TLCRR und (B) NSE.

Patienten mit ungünstiger Histopathologie (UH) sind durch schwarze Balken, Patienten mit günstiger Histopathologie (FH) durch weiße Balken gekennzeichnet, jeweils sortiert nach zunehmenden Einzelwerten. Cut-off Werte gemäß ROC Analyse sind jeweils als horizontale gestrichelte Linie dargestellt. ROC = receiver-operating-characteristic, TLCRR = Tumor-zu-Leber Zählraten-Verhältnis, NSE = Neuronenspezifische Enolase.

II. Untersuchung der Wertigkeit verschiedener Parameter der FDG PET zur Vorhersage des histopathologischen Tumorgrades von Weichteiltumoren bei Erstdiagnose und Rezidiv

Ziel

Die Tumoraggressivität ist entscheidend für die therapeutische Strategie bei Patienten mit Weichteiltumoren. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wertigkeit verschiedener Parameter der FDG PET zur Vorhersage des histopathologischen Tumorgrades bei Erstdiagnose und Rezidiv.

Material und Methoden

Zu diesem Zweck wurden 129 Läsionen von 123 Patienten mit Weichteiltumoren ausgewertet. Die Patienten erhielten eine FDG PET zur Erstdiagnose (n = 79) oder bei Rezidiv (n = 44). Die Histopathologie war der Referenzstandard für den Tumorgrad. Es wurden absolute Werte und Tumor-zu-Leber Verhältnisse verschiedener Parameter des „standardized uptake value“ (SUV) mit dem histopathologischen Tumorgrad korreliert.

Ergebnisse

Der SUV_{max} war signifikant unterschiedlich zwischen niedriggradigen und hochgradigen Weichteiltumoren (Abb. 2). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigten SUV_{max} , SUV_{peak} , SUV_{max}/SUV_{liver} und SUV_{peak}/SUV_{liver} eine gute Korrelation mit dem histopathologischen Tumorgrad. SUV_{peak} (Fläche unter der „receiver-operating-characteristic“ Kurve, AUC-ROC: 0.82) und SUV_{peak}/SUV_{liver} (AUC-ROC: 0.82) konnten am besten zwischen niedriggradigen (WHO intermediär, Grad 1 Sarkome, und niedrigrisiko GIST) und hochgradigen (Grad 2/3 Sarkome und intermediär-/hochrisiko GIST) Tumoren unterscheiden: Der optimale Grenzwert für SUV_{peak}/SUV_{liver} war 2.4 mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 81% für die Vorhersage hochgradiger Tumore. Bei Tumorrezidiv war die Fläche unter der „receiver-operating-characteristic“ Kurve kleiner als 0.75 für jeden der untersuchten Parameter.

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass ein SUV_{peak} der mindestens das 2.4-Fache des mittleren Leberuptake beträgt, einen hohen Tumorgrad von Sarkomen bei Erstdiagnose mit einer guten diagnostischen Genauigkeit vorhersagen kann. Hingegen bei einem Sarkomrezidiv lässt sich von der FDG Aufnahme nicht auf die Tumoraggressivität schließen.

(Evaluation of several FDG PET parameters for prediction of soft tissue tumor grade at primary diagnosis and recurrence.

Fendler WP, Chalkidis RP, Ilhan H, Knösel T, Herrmann K, Issels RD, Bartenstein P, Cyran CC, Lindner LH, Hacker M. Eur Radiol. 2015 Feb 19.)

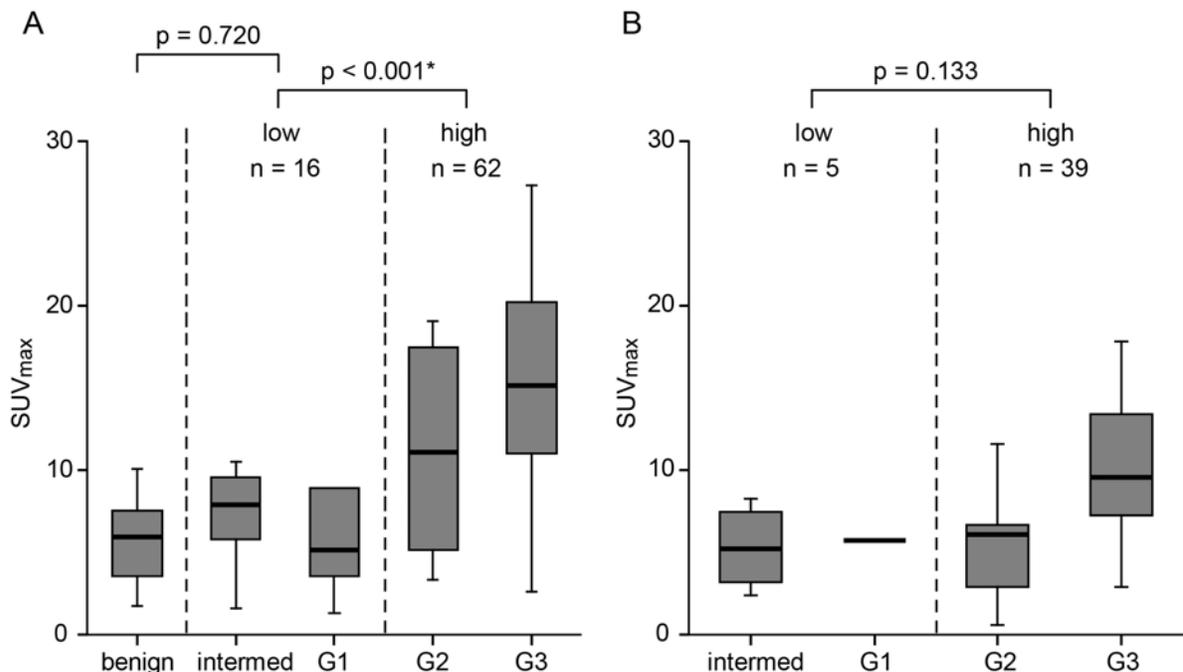


Abbildung 2. SUV_{max} von benignen, niedriggradigen (low), und hochgradigen (high) malignen Weichteiltumoren.

Boxplot des SUV_{max} von Tumoren bei (A) Erstdiagnose und (B) Rezidiv gruppiert nach dem WHO und FNCLCC System in benigne, niedriggradige (intermed = WHO intermediär, G1 = FNCLCC Grad 1 und niedrigrisiko GIST) und hochgradige (G2 = FNCLCC Grad 2, G3 = FNCLCC Grad 3 und hochrisiko GIST). * = signifikanter Unterschied nach dem Mann-Whitney Test. SUV = standardized uptake value.

III. Beurteilung des Therapieansprechens in der FDG PET nach kombinierter Chemotherapie und regionaler Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Weichteilsarkom

Ziel

Die Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie ist von großer Bedeutung bei Patienten mit Weichteiltumoren. Bei fehlendem Ansprechen kann frühzeitig auf eine andere Therapie gewechselt werden, um die Effizienz der Therapie zu steigern. Ziel dieser Arbeit war es, die prognostische Wertigkeit der PET und Computertomographie (CT) nach kombinierter Chemotherapie und regionaler Tiefenhyperthermie (RHT) bei Patienten mit Weichteilsarkom (WTS) zu untersuchen.

Material und Methoden

Zu diesem Zweck erhielten 73 Patienten mit WTS eine FDG PET/CT vor und nach 2-4 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit RHT. Das progressionsfreie Überleben (PFS) sowie die Zeit bis zu einem lokalen oder fernen Ereignis wurden neben anderen Faktoren mit dem Therapieansprechen in der PET (PERCIST 1.0) oder CT (RECIST 1.1) korreliert. Das Therapieansprechen nach PERCIST (n = 44/73) war ein unabhängiger Prädiktor für PFS (p = 0.002; HR 0.35, 95% CI 0.18-0.68) sowie für die Zeit bis zu einem lokalen oder fernen Ereignis (Abb. 3). Weitere unabhängige Prädiktoren für PFS waren die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie (p = 0.010; HR 0.39, 95% CI 0.20-0.80) sowie ein Tumordurchmesser < 5.7 cm bei Therapiestart (p = 0.012; HR 0.43, 95% CI 0.22-0.83). Therapieansprechen nach RECIST 1.1 zeigte sich in einer kleinen Patientengruppe (n = 22/73) und konnte PFS nur für extra-abdominale WTS vorhersagen (p = 0.048; HR 0.13, 95% CI 0.02-0.98).

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass das Therapieansprechen in der FDG PET progressionsfreies Überleben sowie die Zeit bis zu einem lokalen oder fernen Ereignis nach 2-4 Zyklen Chemotherapie plus RHT bei Patienten mit WTS vorhersagen kann.

(PET response criteria (PERCIST) predicts progression-free survival and

time to local or distant progression after chemotherapy with regional hyperthermia for soft-tissue sarcoma.

Fendler WP, Lehmann M, Todica A, Herrmann K, Knösel T, Angele MK, Dürr HR, Rauch J, Bartenstein P, Cyran CC, Hacker M, Lindner LH. J Nucl Med. J Nucl Med. 2015 Feb 26.)

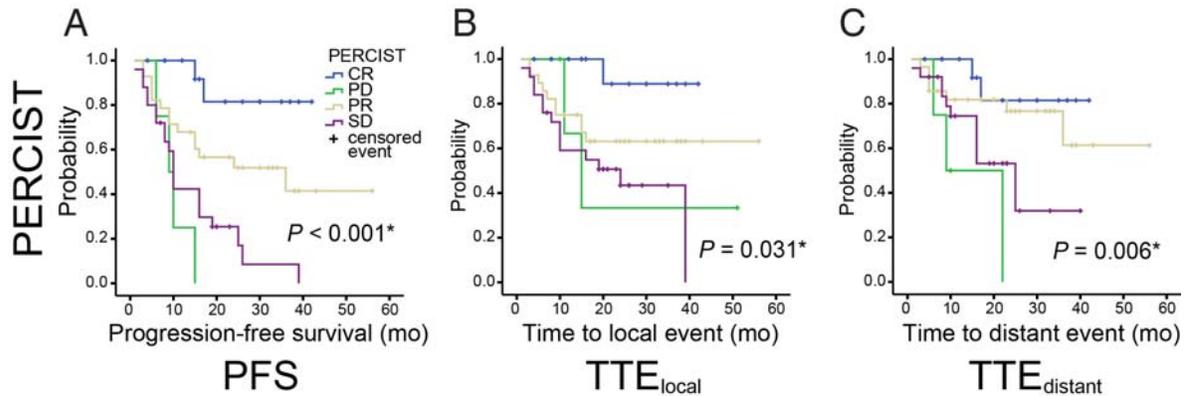


Abbildung 3. Kaplan-Meier Kurve für (A) progressionsfreies Überleben (PFS), (B) Zeit bis zu einem lokalen Ereignis (TTE_{local}) und (C) Zeit bis zu einem fernen Ereignis ($TTE_{distant}$) in Monaten (mo) bestimmt nach PERCIST (n = 73).

Abkürzungen: CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease. * $p < 0.05$ nach dem Log Rank Test.

IV. Prognostische Wertigkeit verschiedener SUV-basierter PET Parameter für das Überleben nach Radioembolisation von Lebermetastasen kolorektaler Tumore

Ziel

Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome zeigen häufig ein schnelles Tumorwachstum mit kurzem Überleben. ^{90}Y -Yttrium Radioembolisation (SIRT) ist in dieser Situation eine wertvolle therapeutische Option. Die Bestimmung des Ansprechens nach SIRT ist von großer Bedeutung, da hieraus Konsequenzen für die weitere Therapie und Prognose des Patienten gezogen werden können. Ziel dieser Studie ist daher, die prognostische Wertigkeit der FDG PET/CT für das Patientenüberleben nach SIRT zu untersuchen.

Material und Methoden

80 Patienten mit Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, die mit SIRT behandelt wurden, erhielten eine FDG PET/CT unmittelbar vor sowie 3 Monate nach Therapie. Die Parameter metabolisches Volumen (MetVol), „total lesion glycolysis“ (TLG), SUV_{max} und SUV_{peak} nach PERCIST 1.0 Kriterien wurden für die drei größten Lebermetastasen bestimmt. Die prozentuale Änderung dieser Parameter nach Therapie (Δ -MetVol, Δ -TLG, Δ - SUV_{peak} und Δ - SUV_{max}) wurde errechnet. Ein Abfall der PET Parameter >30% wurde als Ansprechen auf die Therapie (responder) definiert. Das Therapieansprechen wurde ferner nach RECIST 1.1 Kriterien bestimmt. Das Gesamtüberleben der Patienten sowie Toxizitätsereignisse wurden dokumentiert.

Ergebnisse

Das mediane Überleben der Patienten nach Therapie betrug 60 Wochen (Abb. 4A). Patienten mit Therapieansprechen nach Δ -MetVol und Δ -TLG zeigten im Follow-up ein signifikant längeres Überleben (Δ -MetVol responder: 92 versus 49 Wochen, $P = 0.006$; Δ -TLG responder: 91 versus 48 Wochen, $P = 0.025$; Abb. 4C und D). Weder RECIST 1.1 noch Änderungen des SUV_{peak} oder SUV_{max} nach Therapie waren prädiktiv für das Patientenüberleben ($P = 0.086$ für RECIST; $P = 0.310$ für Δ - SUV_{peak} ; $P = 0.155$ für Δ - SUV_{max} ; Abb. 4B).

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme des metabolischen Volumens und der total lesion glycolysis (TLG) prädiktiv für das Überleben nach Radioembolisation sind. Δ - SUV_{peak} , Δ - SUV_{max} und RECIST 1.1 Kriterien konnten das Überleben jedoch nicht vorhersagen.

(Validation of several SUV-based parameters derived from FDG-PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer.

Fendler WP, Tiega DBP, Ilhan H, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2013 Aug;54(8):1202-8.)

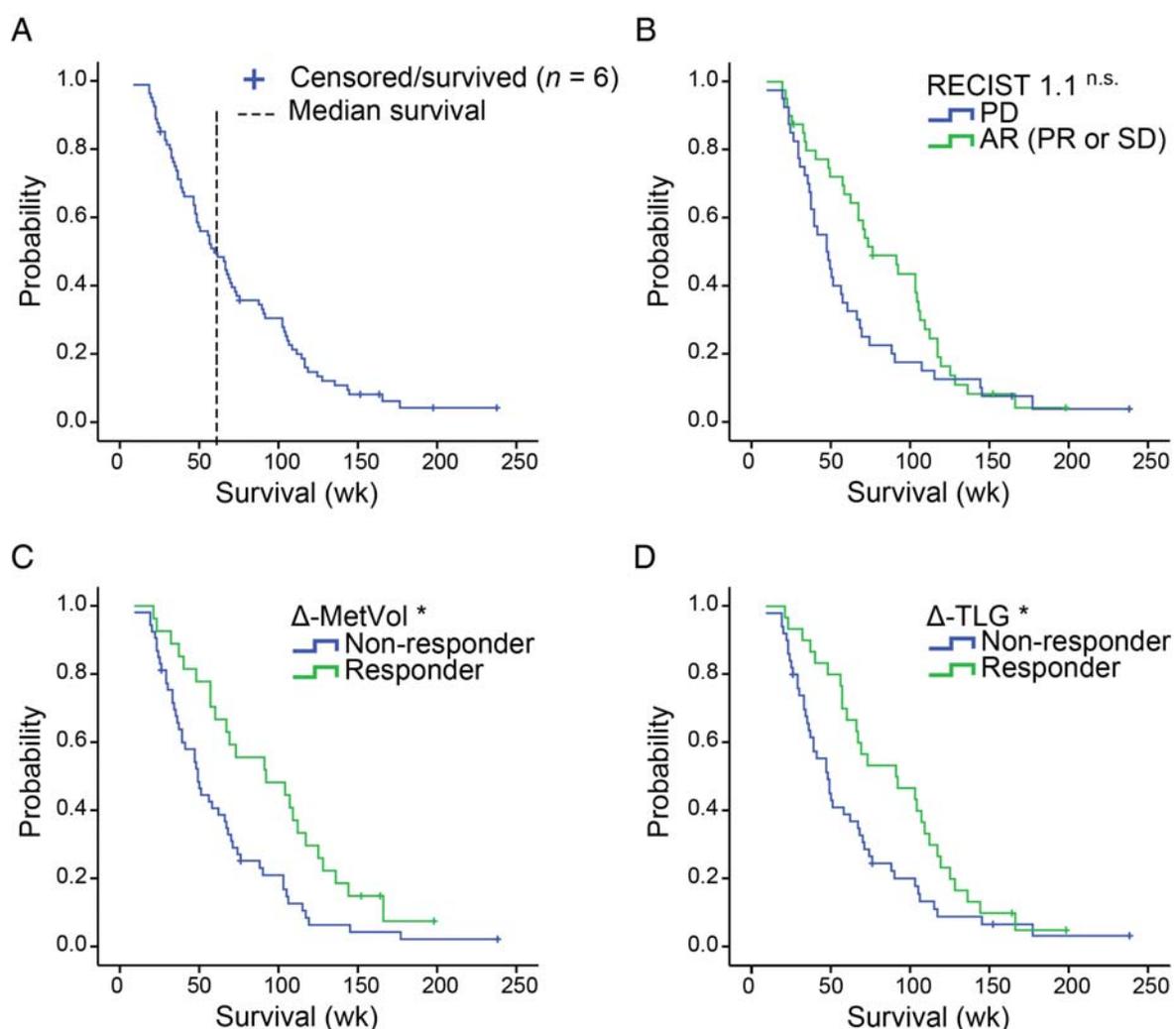


Abbildung 4. Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben, RECIST, Δ -MetVol und Δ -TLG.

(A) Kaplan-Meier Kurve und medianes Überleben der Studienkohorte nach SIRT. Vier Patienten waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben. Bei zwei Patienten wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes als zensiertes Überleben übernommen.

(B) Kaplan-Meier Kurve der Patienten mit Ansprechen (stable disease oder partial response; grüne Linie) oder nicht-Ansprechen (blaue Linie) gemäß RECIST 1.1. Der Unterschied war nach dem Log Rank Test nicht signifikant ($P = 0.086$).

(C und D) Kaplan-Meier Kurve als Funktion des Δ -MetVol und Δ -TLG. Patienten mit Therapieansprechen (grüne Linie) zeigten ein signifikant längeres Überleben als Patienten ohne Therapieansprechen (blaue Linie; Δ -MetVol: $P = 0.006$; Δ -TLG: $P = 0.025$). * $P < 0.05$, n.s. = nicht signifikant. PD = progressive disease, AR = any

response (Ansprechen), PR = partial response, SD = stable disease, MetVol = metabolic volume, TLG = total lesion glycolysis.

V. Erstellung eines Nomogramms aus prätherapeutischen Parametern zur Vorhersage des Überlebens nach SIRT beim hepatisch metastasierten kolorektalen Karzinom

Ziel

⁹⁰Y-Yttrium Radioembolisation (SIRT) ist eine palliative Therapieoption bei Patienten mit nicht-resektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. SIRT geht jedoch mit Nebenwirkungen einher und die Prognose nach diesem Eingriff unterscheidet sich interindividuell deutlich. Bei einigen Patienten kann der Verlauf nach SIRT durch ein schnelles Tumorwachstum mit kurzem Überleben gekennzeichnet sein. Die Vorhersage des Überlebens ist bei der Entscheidung für oder gegen eine SIRT daher von außerordentlicher Bedeutung.

Material und Methoden

Zu diesem Zweck wurden prätherapeutische Charakteristika von 100 Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms und Zustand nach Radioembolisation an der Universitätsklinik München ausgewertet. Ziel war die Erstellung eines Nomogramms zur Vorhersage des Patientenüberlebens. Prognostische Faktoren wurden über eine univariate Cox Regression ausgewählt und über eine multivariate Analyse auf Vorhersage des Patientenüberlebens getestet. Das Nomogramm wurde an einem externen Patientenkollektiv der Universitätsklinik Bonn (n = 25) validiert. Vier der 13 getesteten Faktoren waren in der multivariaten Analyse unabhängig voneinander mit kurzem Patientenüberleben assoziiert. Zu diesen gehörten: Keine Leberresektion vor SIRT (HR: 1.81, p = 0.014), Serum CEA \geq 150 ng/ml (HR: 2.08, p = 0.001), Serum Transaminasen \geq 2.5 x oberer Grenzwert (HR: 2.82, p = 0.001) und ein CT Durchmesser der zwei größten Leberherde in der Summe \geq 10 cm (HR: 2.31, p < 0.001). In der ROC Analyse zeigte sich eine Fläche unter der Kurve (AU-ROC) von 0.83 für die externe Kontrollgruppe. Das Nomogramm wurde schließlich aus diesen vier Faktoren erstellt (Abb. 5).

Zusammenfassung

Das von uns entwickelte Nomogramm ist somit ein einfaches System aus vier Parametern, die vor Therapiebeginn bestimmt werden. Es ermöglicht eine gute Vorhersage des Überlebens nach Radioembolisation für Patienten mit Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms.

(Nomogram including pretherapeutic parameters for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer.

Fendler WP, Ilhan H, Paprottka PM, Jakobs TF, Heinemann V, Bartenstein P, Khalaf F, Ezziddin S, Hacker M, Haug AR. Eur Radiol. 2015 Feb 28.)

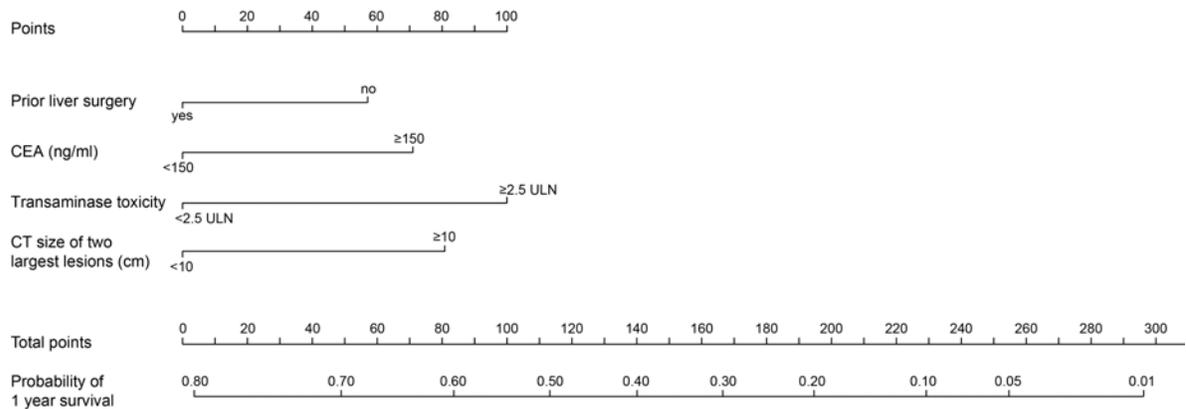


Abbildung 5. Nomogramm zur Vorhersage des 1-Jahres-Überlebens auf Basis von vier prätherapeutischen Faktoren.

Die Punktezahl für jede Kategorie wird summiert. Mit der Punktesumme lässt sich über die unten dargestellte Skala die Wahrscheinlichkeit des 1-Jahres-Überlebens bestimmen.

VI. Korrelation der ^{123}I -MIBG Aufnahme in neuroblastischen Tumoren mit der Histopathologie

Ziel

^{123}I -metaiodbenzylguanidin (^{123}I -MIBG) Szintigraphie ist eine Standarduntersuchung bei Erstdiagnose, Verlaufskontrolle und Verdacht auf Rezidiv in Patienten mit neuroblastischen Tumoren. Die Histopathologie eines neuroblastischen Tumors bestimmt entscheidend die Prognose des Patienten. Patienten mit differenzierten Ganglioneuromen besitzen eine deutlich bessere Prognose als Patienten, die z.B. an

einem entdifferenzierten Neuroblastom leiden. Ziel dieser Studie ist daher, die Wertigkeit der tumoralen ^{123}I -MIBG Aufnahme für die Vorhersage der Histopathologie eines neuroblastischen Tumors zu untersuchen.

Material und Methoden

Zu diesem Zweck wurden ^{123}I -MIBG „single-photon emission computed tomography“ (SPECT) Untersuchungen bei 55 pädiatrischen Patienten mit einem neuroblastischen Tumor ausgewertet und mit der Histopathologie nach Resektion oder Biopsie verglichen. Die Gewinnung der Histopathologie erfolgte im Mittel zwei Wochen nach der SPECT. Jede Läsion wurde nach dem International Neuroblastoma Pathology Classification System (INPC) ausgewertet. Es wurde zudem in der Histopathologie der „mitosis karyorrhesis index“ (MKI) sowie in der SPECT das semi-quantitative Tumor-zu-Leber Zählraten-Verhältnis (TLCRR) bestimmt. Des Weiteren wurde auf das Vorhandensein der MYCN Amplifikation und der p1 Deletion getestet.

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 61 Läsionen untersucht (11 Ganglioneurome, 11 Ganglioneuroblastome und 39 Neuroblastome). TLCRR war signifikant höher bei Neuroblastomen (mittlere TLCRR = 2.7) gegenüber Ganglioneuroblastomen (mittlere TLCRR = 1.0) oder Ganglioneuromen (mittlere TLCRR = 0.7) sowohl bei Erstdiagnose ($p < 0.001$) als auch in der Verlaufsbeurteilung ($p = 0.039$, Abb. 6). Eine intensive ^{123}I -MIBG Aufnahme zeigte sich insbesondere in Tumorgewebe mit hoher mitotischer Aktivität (MKI hoch oder intermediär) im Verlauf. Läsionen ohne signifikante ^{123}I -MIBG Aufnahme zeigten sich bei 36% der Ganglioneurome, 27% der Ganglioneuroblastome und 15% der Neuroblastome.

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass in pädiatrischen Patienten mit neuroblastischen Tumoren eine hohe Aufnahme in der ^{123}I -MIBG Szintigraphie eine ungünstige Histopathologie vorhersagt. Eine hohe ^{123}I -MIBG Aufnahme zeigte sich insbesondere in Neuroblastomen und in Tumoren mit hoher Mitoserate.

(High ^{123}I -MIBG uptake in neuroblastic tumours indicates unfavourable

histopathology.

Fendler WP, Melzer HI, Walz C, von Schweinitz D, Coppentrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Jul 16)

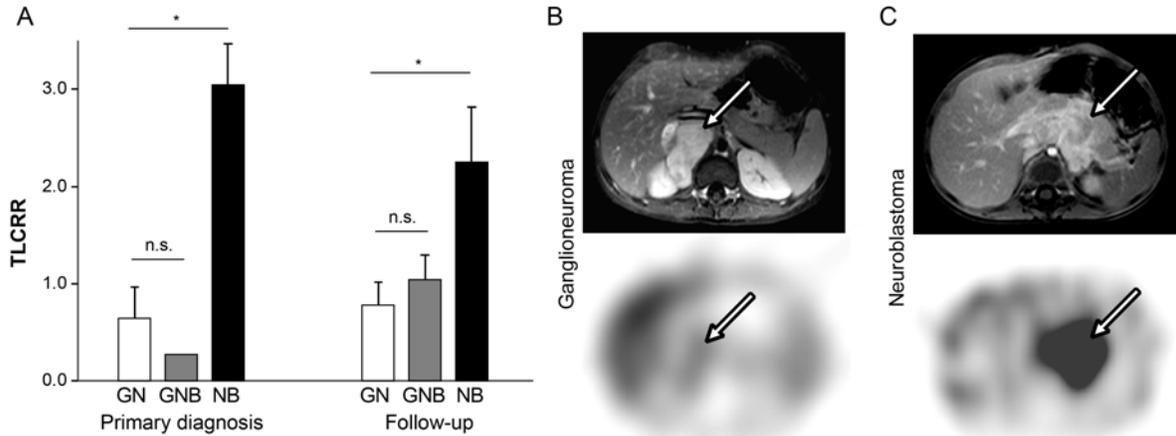


Abbildung 6. Mittlere ^{123}I -MIBG Aufnahme im Tumor unterteilt nach der INPC Gruppe.

(A) Zur Bestimmung der semi-quantitativen ^{123}I -MIBG Aufnahme wurde das Tumor-zu-Leber Zählraten-Verhältnis (TLCRR) als maximale Zählrate im Tumor geteilt durch die maximale Zählrate im Parenchym des rechten Leberlappens berechnet. Dargestellt sind mittlere TLCRR \pm SEM für jede INPC Gruppe bei Erstdiagnose und Verlaufskontrolle. GN: n = 11, GNB: n = 11, NB: n = 39. Unterschiede wurden mittels Student's t test getestet. *p < 0.05. n.s. = nicht signifikant.

(B) und (C) T1-gewichtete MRT sowie SPECT Bilder repräsentativer Tumorerläsionen: (B, Pfeile) Ganglioneurom der rechten Nebenniere in einem 5-jährigen Jungen (TLCRR: 0.8); (C, Pfeile) Neuroblastom der linken Nebenniere mit Mittellinienüberschreitung und Ummauerung der großen abdominalen Gefäße in einem 2 Jahre alten Mädchen (TLCRR: 4.9). NB = Neuroblastom, GNB = Ganglioneuroblastom, GN = Ganglioneurom.

VII. Die diagnostische Wertigkeit der PET/MRT bei kindlicher Histiolytose

Ziel

MRT und FDG PET/CT sind Routineuntersuchungen bei Patienten mit kindlicher Histiolytose. Ganzkörper PET/MRT Tomographen stehen seit 2012 für klinische Untersuchungen zur Verfügung und könnten die Vorteile beider Verfahren

kombinieren. Ziel dieser Studie ist daher ein Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der FDG PET und MRT bei kindlicher Histiocytose im Hinblick auf eine zukünftige kombinierte Untersuchung im Ganzkörper PET/MRT.

Material und Methoden

21 FDG PET und MRT Untersuchungen erfolgten bei 15 Patienten (m = 11, w = 4; Alter: 4 Monate bis 19 Jahre) mit Langerhans Histiocytose. Die PET Untersuchungen wurden mit einem Philips Allegro PET oder einem GE Discovery 690 PET/CT durchgeführt. Die Ganzkörper PET erfolgte 60 Minuten nach Gabe von FDG entsprechend der EANM Dosisvorgabe für Kinder. Die MRT Untersuchung erfolgte an einem Siemens Magnetom Vision 1,5T. Primäres Kriterium für die läsionsbasierte Auswertung waren Anhaltspunkte für vitales Tumorgewebe in beiden Modalitäten (Läsionsgröße und Grad der Kontrastmittel-Aufnahme in der MRT; SUV > mittlerer SUV im rechten Leberlappen in der PET). Die FDG PET und MRT Auswertung erfolgte getrennt und kombiniert. Die Ergebnisse wurden histologisch oder mittels Verlaufskontrolle (Intervall > 6 Monate) verifiziert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 53 Läsionen beurteilt. 13 Läsionen wurden histopathologisch gesichert. Die Sensitivität der PET versus MRT betrug 67% versus 81% und die Spezifität 76% versus 47%. Gegenüber der PET zeigte die MRT zusätzliche falsch positive Ergebnisse v.a. bei Skelett Läsionen nach erfolgreicher Chemotherapie (n = 7, Abb. 7). Die PET ergab falsch positive Resultate für das lymphatische Gewebe des Hals-Rachen-Raumes (n = 1) und für Knochenläsionen nach Therapie (n = 2). Die physiologische FDG Aufnahme des Gehirns trug zu falsch negativen Ergebnissen der PET bei intrazerebralem Befall (n = 2) bei. Die kombinierte Auswertung von PET und MRT senkte die Zahl an falsch negativen Ergebnissen bei Erstdiagnose. Es zeigte sich jedoch kein Vorteil der kombinierten Auswertung gegenüber der PET in der Verlaufsbeurteilung.

Zusammenfassung

Unsere retrospektive Studie zeigt eine hohe Wertigkeit der FDG PET für die Verlaufsbeurteilung aufgrund einer geringeren Zahl an falsch positiven Befunden nach Chemotherapie. Die MRT zeigte eine höhere Sensitivität und ist überlegen bei

Erstdiagnose, bei der Beurteilung von Hirnläsionen und bei der Biopsieplanung. Die kombinierte PET und MRT Auswertung verbesserte die Sensitivität bei Erstdiagnose aufgrund einer geringeren Anzahl an falsch negativen Ergebnissen. Dies deutet auf eine zukünftige wichtige Rolle der simultanen PET/MRT bei Erstdiagnose der kindlichen Histiozytose hin.

(The diagnostic value of ^{18}F -FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis.

Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, Copenrath E, Bartenstein P, Pfluger T. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Feb;40(3):356-63.)

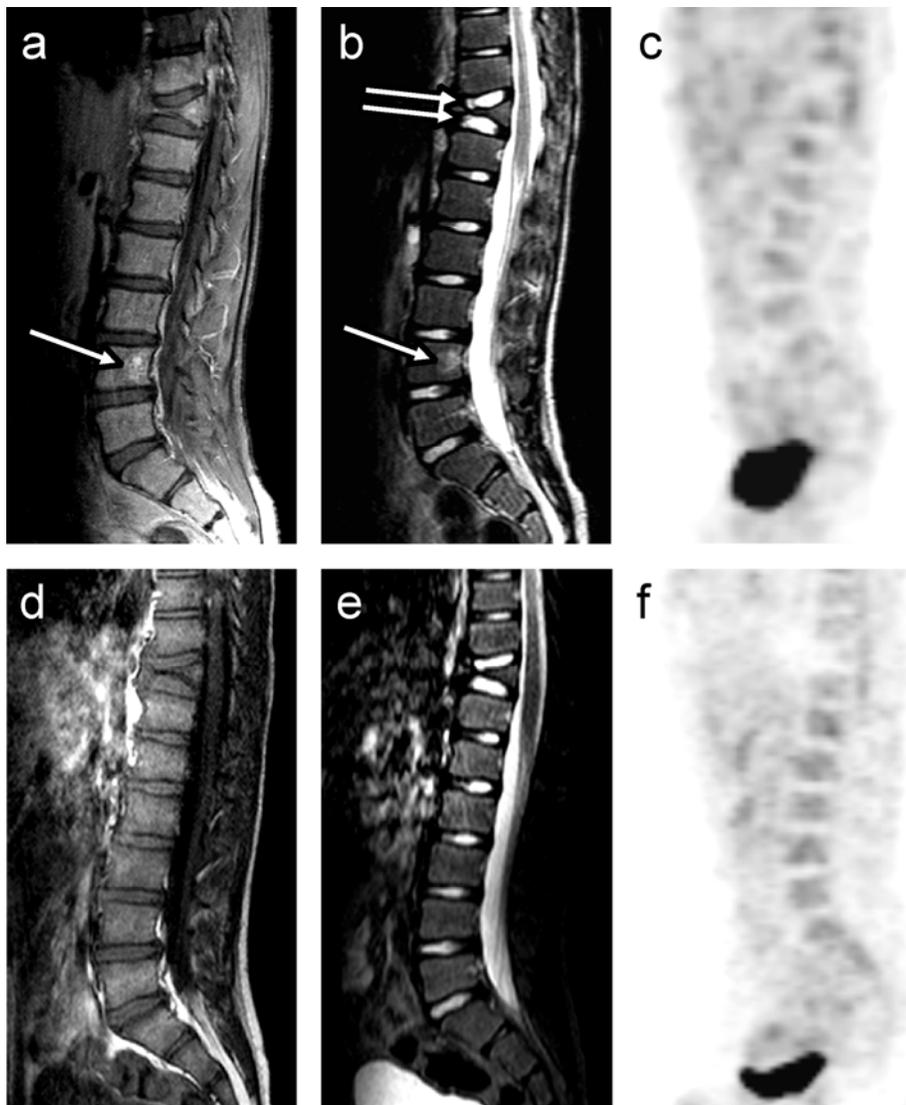


Abbildung 7. Falsch positiver Befund in der MRT bei einem 10 Jahre alten Jungen mit Knochenbefall.

(a-c) Falsch positiver MRT Befund 6 Monate nach Chemotherapie mit Prednison und Vinblastin: T2 STIR-hyperintense Läsion (b, Pfeil) mit Kontrastmittelaufnahme in der T1-gewichteten sagittalen MRT Aufnahme (a, arrow) in LWK4. Die PET zeigt in diesem Bereich einen normalen Glukose Metabolismus (c). Weitere Befunde: Vertebra plana des BWK11 (b, Doppelpfeil).

(d-f) In der Verlaufskontrolle nach 12 Monaten: Keine Läsion mit Kontrastmittelaufnahme (d) und keine T2-hyperintense Läsion (e) in der MRT. Die PET zeigt weiterhin eine normale Stoffwechselaktivität (f).

VIII. Einfluss der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT auf das chirurgische Vorgehen bei primären neuroendokrinen Tumoren des Pankreas oder Ileum

Ziel

Neuroendokrine Tumore (NET) entstehen meist als langsam wachsende Neoplasie in den Organen des Gastroenteropankreatischen Systems (GEP). Mehr als die Hälfte aller Patienten leidet bereits bei Erstdiagnose unter Metastasen in Lymphknoten, Leber oder anderen Organen und etwa 30% dieser Patienten versterben innerhalb von 5 Jahren nach Diagnose. Eine Resektion des Tumors ist die einzige kurative Behandlungsoption für Patienten mit NET des Ileum oder Pankreas. Die Mehrheit der GEP-NET exprimiert Somatostatinrezeptoren, besonders den Rezeptor-Subtyp 2 (SSTR2). Nach Injektion von radioaktiv markierten SSTR2 Agonisten (z.B. ^{68}Ga -DOTATATE) können diese Tumore mit kombinierter Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) dargestellt werden. Ein genaues präoperatives Staging ist entscheidend für die Planung eines Eingriffs, denn z.B. das Auftreten von Metastasen kann das operative Vorgehen grundlegend ändern.

Ergebnisse

^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Untersuchungen wurden vor einem chirurgischen Eingriff bei 44 Patienten mit Ileum (n = 26) oder Pankreas NET (n = 18) in unserer Klinik durchgeführt. Die Untersuchungen wurden von einem interdisziplinären Team aus Ärzten der Nuklearmedizin und Viszeralchirurgie retrospektiv ausgewertet. Der Plan für das chirurgische Vorgehen vor und nach Einsicht in die Befunde der PET/CT wurde dokumentiert. Das Team bewertete darüber hinaus, ob durch die PET/CT

zusätzliche nützliche Informationen für die OP Planung erhalten wurden. Die Ergebnisse der PET/CT änderten das geplante chirurgische Vorgehen in 9 von 44 (20%) Patienten. Eine Änderung ergab sich bei 3 von 26 (12%) Patienten mit Ileum NET und 6 von 18 (33%) Patienten mit Pankreas NET. Ergebnisse der Bildgebung führte in 6 Patienten (je 3 Fälle mit Pankreas und Ileum NET, Abb. 8) zu einem invasiveren Vorgehen und in 3 Patienten mit Pankreas NET zu einem weniger invasiven Vorgehen. Die PET/CT hat in 35 von 44 Patienten zu keiner Änderung des Vorgehens geführt, konnte jedoch in mehr als 95% der Fälle zusätzliche nützliche Informationen zur OP Planung beitragen.

Zusammenfassung

Somit konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der präoperativen ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT das operative Vorgehen in etwa einem Fünftel unserer Patienten mit NET beeinflusst. Eine Änderung des OP Plans ergab sich in etwa einem Drittel der Patienten mit Pankeas NET.

(Impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT on the Surgical Management of Primary Neuroendocrine Tumors of the Pancreas or Ileum.

Ilhan H*, **Fendler WP***, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, and Haug AR. Ann Surg Oncol. 2014 Sep 5. * **authors contributed equally.**)



Abbildung 8. Präoperative ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT bei einem 33 Jahre alten männlichen Patienten mit Ileum NET und Zustand nach Entfernung des Primarius.

Repräsentative axiale Aufnahmen in den fusionierten Bildern (a), der CT (b) und der PET (c) zeigen einen prominenten mesenterialen Lymphknoten im rechten Unterbauch mit Kontrastmittelaufnahme und SSTR2 Überexpression. Der Patient

erhielt eine erneute Operation mit Entfernung des mesenterialen Lymphknotens. Die histopathologische Auswertung bestätigte einen Lymphknotenbefall.

IX. CD103 ist ein Kennzeichen Tumor-infiltrierender regulatorischer T-Zellen

Ziel

Regulatorische T-Zellen (T_{reg}) vermitteln durch die Unterdrückung verschiedener Mechanismen des angeborenen und adaptiven Immunsystems immunologische Toleranz. Es konnte gezeigt werden, dass T_{reg} in das Tumorgewebe einwandern und dort körpereigene Abwehrmechanismen gegen den Tumor unterdrücken. T_{reg} Infiltrate im Tumor sind daher mit einer schlechten Prognose verbunden. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Oberflächenrezeptor zu identifizieren, der selektiv in Tumor-infiltrierenden T_{reg} exprimiert wird und sich somit als prognostischer Faktor für den individuellen Patienten und als Angriffspunkt für eine Immuntherapie gegen Krebs eignet.

Material und Methoden

In dieser Arbeit wurden verschiedene murine Tumormodelle mit Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie untersucht.

Ergebnisse

Es konnte gezeigt werden, dass CD103, ein Integrin der intraepithelialen Lymphozyten, in hohem Maße auf Tumor infiltrierenden T_{reg} exprimiert wird. Im CT26 Kolon Karzinom Modell exprimierten bis zu 90% der intratumoralen T_{reg} sowie 35 % der T_{reg} im Tumor-drainierenden Lymphknoten CD103 auf ihrer Oberfläche. Eine signifikante CD103 Expression wurde hingegen auf weniger als 20 % der T_{reg} und anderer T- und B-Zell Unterarten in peripheren lymphoiden Organen gefunden (Abb. 9). Die Dichte an intratumoralen CD103+ T_{reg} konnte in vivo positiv mit hohen Konzentrationen an intratumoralen TGF- β und schnellem Tumorwachstum korreliert werden. Nach Gabe von rekombinantem TGF- β und anti-TGF- β monoklonalen Antikörpern konnte in vitro gezeigt werden, dass das durch Tumorzellen produzierte TGF- β einen bedeutenden Anteil zur Entstehung der CD103

Expression intratumoralen T_{reg} beiträgt. Des Weiteren konnte über posttranskriptionelles Gen-Silencing des TGF- β Transkriptats die Anzahl intratumoraler CD103+ T_{reg} in vivo vermindert werden. Durch Therapie Tumor-tragender Mäuse mit CD103 blockierenden Antikörpern gelang es jedoch nicht, die Zahl intratumoraler T_{reg} zu reduzieren. E-Cadherin, der einzige bekannte Ligand des CD103, konnte durch Fluoreszenzmikroskopie in verschiedenen murinen Tumorarten nicht dargestellt werden.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass CD103 ein Kennzeichen regulatorischer T-Zellen in TGF- β sezernierenden Tumoren ist. Jedoch trägt CD103 nicht signifikant zum Homing oder zur Retention der T_{reg} im Tumorgewebe bei. CD103 stellt dennoch einen interessanten Marker für prognostisch ungünstige intratumorale T_{reg} dar und könnte als Angriffspunkt für das selektive Ausschalten dieser Zellen dienen.

(CD103 is a hallmark of tumor-infiltrating regulatory T cells.

Anz D*, **Mueller W***, Golic M, Kunz WG, Rapp M, Koelzer VH, Ellermeier J, Ellwart JW, Schnurr M, Bourquin C, Endres S. Int J Cancer. 2011 Nov 15;129(10):2417-26.,

*** authors contributed equally.)**

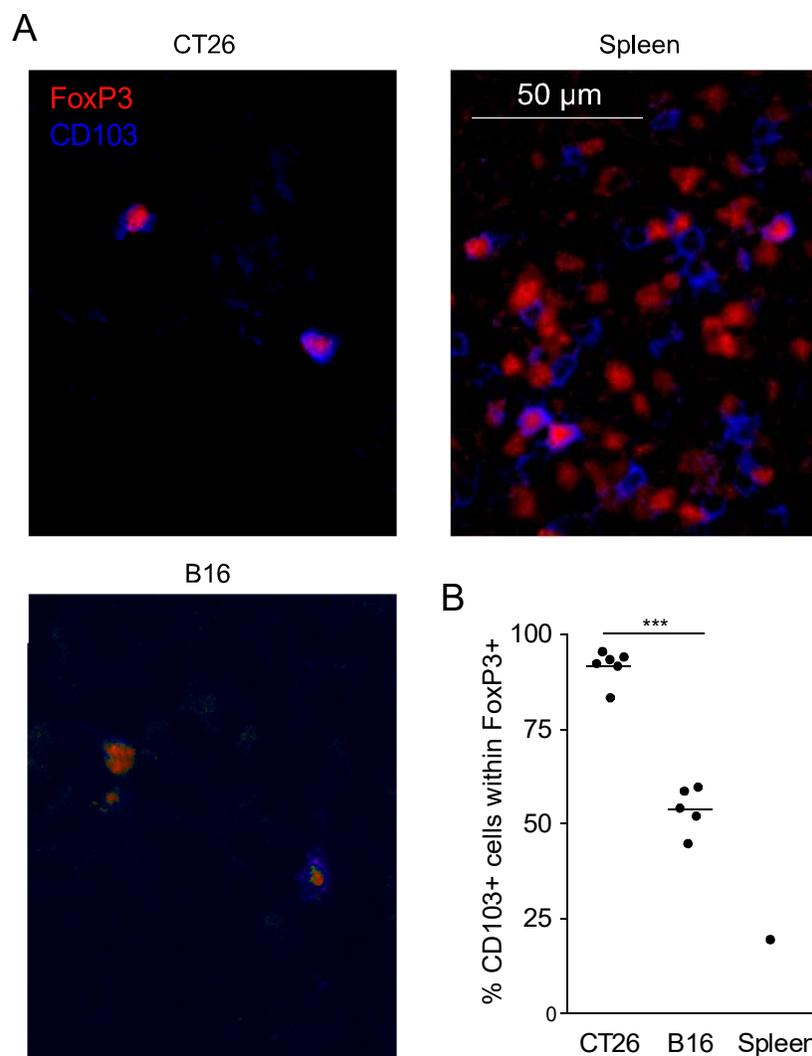


Abbildung 9. CD103 Expression intratumoraler T_{reg} unter dem Fluoreszenzmikroskop.

(A) 0.25×10^6 CT26 und 1×10^6 B16 Tumorzellen wurden in die rechte Flanke von Balb/c (CT26) oder C57BL/6 (B16) Mäusen injiziert. Nach zwei Wochen erfolgte die Organentnahme. Gefriergetrocknete Schnitte aus dem Tumorzentrum wurden mit anti-Maus FoxP3 (rot) und anti-Maus CD103 (blau) Antikörpern gefärbt. Bilder mehrerer nicht-überlappender Gesichtsfelder wurden unter dem Fluoreszenzmikroskop angefertigt. Repräsentative Bilder der Milz sowie der beiden Tumorarten sind dargestellt.

(B) Für jede CT26, B16 und Milzprobe wurde die Anzahl an CD103+ Zellen innerhalb der FoxP3+ T_{reg} bestimmt. Der prozentuale Anteil in jeder einzelnen Probe wird durch einen Datenpunkt dargestellt. Balken zeigen den Mittelwert. ***P < 0.001 nach dem Student's t test.

Zusammenfassung

Folgende Ziele konnten im Rahmen dieses Habilitationsprojektes erreicht werden: Es konnten mit der FDG PET mehrere Risikofaktoren bei Patienten mit Weichteilsarkom identifiziert werden. Ein Tumor SUV_{peak} , der mindestens das 2.4-fache des mittleren Leberuptake beträgt, sagte eine prognostisch ungünstige Histopathologie des Tumors mit einer guten diagnostischen Genauigkeit voraus. Zudem war eine Abnahme der Tumorglykolyse, gemessen an einem ΔSUV_{peak} von weniger als 30%, nach 2-4 Zyklen Chemotherapie prädiktiv für einen schnellen Tumorprogress. Es gelang des Weiteren mit der FDG PET die Prognose von Patienten mit kolorektalen Tumoren nach Radioembolisation abzuschätzen. Eine Abnahme des metabolischen Tumorumfanges von weniger als 30% war prädiktiv für ein kurzes Überleben nach SIRT. Durch Kombination mehrerer prätherapeutischer Variablen ist ein System zur Risikostratifizierung erstellt worden: Keine Leberresektion vor SIRT, Serum CEA ≥ 150 ng/ml, Serum Transaminasen ≥ 2.5 x oberer Grenzwert und ein CT Durchmesser der zwei größten Leberherde in der Summe ≥ 10 cm waren unabhängige Prädiktoren für ein kurzes 1-Jahres Überleben nach Radioembolisation. Mittels Szintigraphie und PET konnte das Risiko bei pädiatrischen Patienten mit Tumorerkrankungen abgeschätzt werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Aufnahme in der ^{123}I -MIBG Szintigraphie eine ungünstige Histopathologie bei pädiatrischen Patienten mit neuroblastischen Tumoren vorhersagt. In der gemeinsamen Auswertung von ^{123}I -MIBG Szintigraphie und Konzentration des Serum-Tumormarkters NSE wurde die Vorhersage einer ungünstigen Histopathologie weiter verbessert. Durch Kombination der FDG PET und MRT konnte eine Verbesserung des Tumorstaging bei Erstdiagnose in Patienten mit kindlicher Histiozytose erreicht werden. Bei Kindern mit einer Tumorerkrankung ist eine genaue Kenntnis des Befallsmusters sowie der Tumor-Aggressivität entscheidend sowohl zur Abschätzung der Prognose als auch für die Therapieentscheidung. In Patienten mit neuroendokrinen Tumoren konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse der präoperativen ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT die Einschätzung des Risikos und damit das operative Vorgehen in etwa einem Fünftel der Patienten beeinflusst. Schließlich wurde in verschiedenen präklinischen Tumormodellen mittels Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie der Oberflächenrezeptor CD103 als Kennzeichen immunsuppressiver und prognostisch-ungünstiger regulatorischer T-Zellen identifiziert.