

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Die funktionelle Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET/CT bei Patienten mit einem
metastasierten Schilddrüsenkarzinom

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Freba Ahmaddy

aus

Berlin

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Andrei Todica

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. Johannes Rübenthaler
Prof. Dr. med. Gabriele Pöpperl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.03.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ahmaddy, Freba

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Die funktionelle Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET/CT bei Patienten mit einem metastasierten Schilddrüsenkarzinom“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 22.03.2021

Ort, Datum

Freba Ahmaddy

Unterschrift Doktorandin

Inhaltsverzeichnis

1. Publikationsliste	5
2. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen	6
3. Einleitung	7
4. Inhalte der Promotionsarbeit	13
5. Zusammenfassung	17
6. Abstract	18
7. Veröffentlichung I	19
8. Veröffentlichung II	20
9. Literaturverzeichnis	21
10. Danksagung.....	24

1. Publikationsliste

Die vorliegende kumulative Dissertation umfasst folgende bereits veröffentlichte Arbeiten:

Ahmaddy F., Burgard C., Beyer L., Köhler V. F., Bartenstein P., Fabritius M. P., Geyer Th., Wenter V., Ilhan H., Spitzweg Ch., Todica A. **¹⁸F-FDG-PET/CT in Patients with Advanced, Radioiodine Refractory Thyroid Cancer Treated with Lenvatinib.** Cancers 2021, 13, 317.

<https://doi.org/10.3390/cancers13020317>

Wenter V., Albert N. L., **Ahmaddy F.**, Marcus Unterrainer, Hornung J., Ilhan H., Bartenstein P., Spitzweg Ch., Kneidinger N., Todica A. **The Diagnostic Challenge of Coexistent Sarcoidosis and Thyroid Cancer - a Retrospective Study.** BMC Cancer 2021, 21, 139.

<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07745-w>

2. Eigenbeitrag zu den Veröffentlichungen

Beitrag zu Veröffentlichung I

Im Rahmen dieser Erst-Autorenschaft führte ich die Datenakquise und Auswertung der PET- und CT-Daten durch. Diese umfasste die Segmentierung und Quantifizierung der PET-Parameter und die RECIST-Auswertung der CT-Daten. Ebenfalls führte ich selbstständig die statistische Analyse durch und verfasste das Manuskript, welches durch die beteiligten Co-Autoren überarbeitet und durch den Letztautor supervidiert wurde.

Beitrag zu Veröffentlichung II

Im Rahmen der Co-Autorenschaft führte ich die Datenakquise und statistische Analyse gemeinsam mit der Erst-Autorin durch. Zudem überarbeitete und revidierte ich das Manuskript.

3. Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom (TC) stellt die häufigste maligne endokrine Neoplasie mit weltweit steigender Inzidenz dar [1, 2]. In Deutschland erkranken jährlich ca. 6100 Menschen mit einem 2 : 1 Verhältnis von Frauen zu Männern (9,2 : 3,8 pro 100 000 Einwohner) [3]. Es wird zwischen mehreren histologischen Subtypen unterschieden. Die folgenden Studien umfassen das differenzierte TC und das gering differenzierte TC. Das differenzierte TC (engl. differentiated thyroid carcinoma, DTC) stellt den häufigsten histologischen Subtyp dar und umfasst das papilläre (papillary thyroid carcinoma, PTC) und follikuläre TC (engl. follicular thyroid carcinoma, FTC), die zusammen 85 – 95 % aller TC ausmachen. Das gering differenzierte TC (engl. poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) wird hingegen in nur 2 – 5 % der Fälle nachgewiesen [4-6]. Das PTC und FTC haben nach leitliniengerechter Therapie eine insgesamt exzellente Prognose (5-Jahres-Überlebensrate > 98 %) [6]. Das PDTC zeigt Gefäßinvasionen und häufig bereits initial oder im Verlauf der Erkrankung Lymphknoten- und Fernmetastasen (5-Jahres-Überlebensrate 51 %) [7].

Das TC wird üblicherweise initial nach der „tumor-nodes-metastasis“ (TNM) Klassifikation der „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) anhand der Tumorausbreitung, Invasion benachbarter Strukturen sowie Lymphknoten-/Fernmetastasen eingeteilt [8]. Eine in Deutschland übliche Risikostratifizierung der DTC Patienten in drei Untergruppen basiert auf der TNM-Klassifikation bei Primärpräsentation: very low-risk (pT1a, cN0/pN0, cM0), low-risk (pT1b, pT2, cN0/ pN0, cM0) und high-risk (pT3, pT4, jedes N, alle M1) [9]. Die Stadieneinteilung bestimmt das weitere therapeutische Vorgehen.

Das TC wird nach einem multimodalen, risikoadaptierten Therapiekonzept behandelt. Die leitliniengerechte Therapie umfasst in den häufigsten Fällen zunächst die chirurgische totale Thyreoidektomie mit ggf. ergänzender Lymphadenektomie. Postoperativ erfolgt beim PTC, FTC und PDTC eine Radiojodtherapie (RJT) mit ^{131}I in adjuvanter Zielsetzung zur Ablation des Schilddrüsenrestgewebes sowie potenziell verbliebenden mikroskopischen Tumorgewebes [10]. Zur Erhöhung der Wirksamkeit der Radiojodtherapie durch eine verbesserte Aufnahme der Therapiesubstanz wird ein TSH-Spiegel $> 30 \text{ mU/l}$ angestrebt. Dies kann entweder durch eine Hormonkarenz von etwa 4 – 6 Wochen nach Thyreoidektomie oder eine intramuskuläre Injektion von rekombinantem Thyroidea-stimulierendes Hormon (rhTSH) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen vor der Therapie erreicht werden. Es folgt eine lebenslange TSH-Suppression, um so das TSH-abhängige Wachstum von möglicherweise verbliebenen Resttumorzellen zu unterdrücken.

In 5 – 10 % der TC Patienten kann sich eine aggressive Verlaufsform mit Fernmetastasen entwickeln (6 – 7 neue Fälle/Jahr) [11]. Während das metastasierte TC mit erhaltener Jodavidität weiterhin eine gute Prognose zeigt, kommt es in 60 – 70 % der Fälle zum Verlust dieser Jodavidität [5]. Das radiojodrefraktäre TC wird wie folgt definiert: (a) mindestens eine Läsion ohne Radiojod-Aufnahme in der Ganzkörperszintigraphie, (b) Progress innerhalb eines Jahres nach RJT, (c) Persistenz der Erkrankung nach Verabreichung einer kumulativen Aktivitätsmenge von mehr als 22 GBq (600 mCi) ^{131}I [4]. Das inoperabel metastasierte, radiojodrefraktäre DTC geht dann mit einer deutlich schlechteren Prognose mit einer eingeschränkten Lebenserwartung von 3 - 5 Jahren einher (10-Jahres-Überlebensrate von 20 %) [12]. Die auftretenden Metastasen sind in den meisten Fällen in der Lunge (50 %), in den Knochen (25 %) oder kombiniert in beidem (20 %) lokalisiert [4]. Die therapeutischen

Möglichkeiten für das fortgeschrittene, inoperable oder radiojodrefraktäre DTC sind limitiert. Konventionelle Chemotherapien konnten keine ausreichende Wirksamkeit zeigen und sind daher nach internationalen Leitlinien nicht empfohlen [13, 14].

In den letzten Jahren kommen zunehmend Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) in der Behandlung des metastasierten DTC zum Einsatz. Hierbei stellen die Tyrosinkinasen die Zielstrukturen dar. Es handelt sich um Enzyme aus der Familie der Proteinkinasen, die zentrale Signalübertragungswege im Prozess der Transformation von benignen zu malignen Zellen steuern [15]. Die Funktion der Proteinkinasen besteht primär in der Vermittlung von Schlüsselsignalen, die stimulierend auf die Tumorpheriferation, Angiogenese, Invasion, Metastasenbildung und das Unterbinden von Apoptose in der Tumorzelle als auch in der Tumorumgebung (wie beispielsweise des Gefäßendothels) wirken. In der Regulation von Wachstum, Tumorgenese und Progression des TC, insbesondere des PTC, spielt der „mitogen-activated protein-Kinase“ - (MAPK) Signalweg eine zentrale Rolle und wird stimuliert durch aktivierende Mutationen in „b-rapidly accelerated fibrosarcoma“ (BRAF), „rat sarcoma“ (RAS) und „rearranged in transformation/papillary thyroid carcinomas“ (RET-PTC). Die Aktivierung des MAPK Signalwegs stimuliert zudem die Expression von Onkoproteinen, wie „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), „mesenchymal-epithelial transition factor“ (MET) und vielen weiteren [16].

Für das fortgeschrittene, radiojodrefraktäre DTC sind aktuell zwei TKIs von der „Food and Drug Administration“ (FDA) und der „European Medicines Agency“ (EMA) zugelassen: Lenvatinib und Sorafenib. In der Klinik für Endokrinologie (LMU, München) wird seit einigen Jahren bei Patienten mit fortgeschrittenem, radiojodrefraktärem DTC die Therapie mit Lenvatinib durchgeführt, da dessen Wirksamkeit in mehreren Studien nachgewiesen wurde [11, 17-19].

Lenvatinib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor der VEGF 1 – 3, Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor receptors, FGFR) 1 – 4, PDGF-R sowie der RET und KIT Protoonkogene [20, 21]. Die Wirksamkeit von Lenvatinib wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem, radiojodrefraktären DTC in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten „Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid (SELECT)“ untersucht [17]. Lenvatinib verlängerte das progressionsfreie Überleben (engl. progression-free survival, PFS) um 14,7 Monate (medianes PFS 18,3 versus 3,6 Monate, $p < 0,001$).

Bei der Therapie mit Lenvatinib sind multiple, teils schwerwiegende Nebenwirkungen wie arterielle Hypertonie, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Fatigue, Übelkeit, Mukositis, Hand-Fuß-Syndrom, Proteinurie, Alopezie u.a. bekannt [17, 22]. Eine strikte Nachsorge, insbesondere in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn, ist aufgrund der teils beachtlichen Nebenwirkungen sowie zur Beurteilung des Therapieansprechens dringend erforderlich.

Der aktuelle Standard zur Beurteilung des Therapieansprechens, welches häufig mit der Überlebensdauer korreliert, ist die Veränderung der Tumormasse basierend auf anatomischer Bildgebung (mittels CT) [23-25]. Die „European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC), das „National Cancer Institute“ (NCI) der USA und das „National Cancer Institute of Canada Clinical Trials“ (NCIC CTG) entwickelten gemeinsam im Jahr 2000 die „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.0) [26], die 2009 aktualisiert wurden (RECIST 1.1) [27]. Das zentrale Kriterium zur Beurteilung des onkologischen Therapieansprechens ist hierbei die anatomische Größenänderung der Tumormasse. Sie wird in vier Kategorien eingeteilt: „complete response“ (CR), „partial remission“ (PR), „stable disease“ (SD) und „progressive disease“ (PD).

Da neuere Tumortherapien wie TKIs im Gegensatz zu konventionellen Chemotherapien jedoch vermehrt zytostatisch (Zellwachstum hemmend) und nicht zytotoxisch (zellschädigend/Zelltod herbeiführend) wirken [28, 29], sind die bisher angewandten Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens nur noch eingeschränkt gültig. So kann das Ergebnis auch ohne Zeichen einer morphologischen Tumorreduktion verbessert werden. Aufgrund dieser Einschränkungen bedarf es neuer Parameter, um das Therapieansprechen und damit einhergehend das Überleben unabhängig von Änderungen der Tumormasse beurteilen zu können.

In den letzten Jahren kommt zunehmend die ^{18}F -Fluor-desoxyglucose Positronen-Emissions-Tomographie (^{18}F -FDG-PET) zum Einsatz, bei der es sich um eine nicht-invasive Erfassung und Darstellung des Glukosemetabolismus mittels des Radiopharmakons ^{18}F -FDG im Körper handelt. Um PET-Parameter zur Erfassung des Therapieansprechens objektivierbar und reproduzierbar nutzen zu können, hat Wahl et al. im Jahr 2000 die „Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors“ (PERCIST) veröffentlicht [27] und 2009 aktualisiert (PERCIST 1.0) [24]. Durch die semiquantitative Bestimmung akkumulierter Aktivitätsmengen mittels des Standardized Uptake Value (SUV) kann die relative Steigerung des Glukosestoffwechsels im Tumor erfasst werden. Die prozentuale Änderung des SUV im Verlauf definiert hierbei das Therapieansprechen. Um das Therapieansprechen nach PERCIST bestimmen zu können, muss zunächst die Änderung im peak SUV gemessen werden, also der mittleren SUV in einer fixierten 1 ml Sphäre in der Tumorregion mit der höchsten ^{18}F -FDG-Aufnahme. Zudem können weitere PET-Parameter wie der mittlere und maximale SUV ($\text{SUV}_{\text{mean/max}}$) sowie volumenbezogen die Metabolic Tumor Volume (MTV) und Total Lesion Glycolysis (TLG) ermittelt werden.

Die Fusionsbildgebung ^{18}F -FDG-PET/CT kombiniert die funktionelle (PET-Komponente) mit der anatomischen Bildgebung (CT-Komponente) und kommt an der Klinik für Nuklearmedizin (LMU, München) überwiegend zum Einsatz. Es konnte gezeigt werden, dass die kombinierte ^{18}F -FDG-PET/CT akkurater Läsionen lokalisieren und charakterisieren kann als eine separate CT- und PET - Bildgebung mit erst anschließender Fusion oder gar separater Befundung [30]. Beim TC ist das ^{18}F -FDG-PET/CT diagnostisch insbesondere bei Patienten mit erhöhten Tumormarker Thyreoglobulin, aber einer negativen posttherapeutischen ^{131}I -Ganzkörperszintigraphie von großem Nutzen. Zudem stellt es in der Nachsorge eine sensitive Methode zur Diagnostik von Lokalrezidiven und Metastasen dar [30].

Bei hoher Sensitivität der ^{18}F -FDG-PET/CT in der Diagnose des metastasierten TC ist die Spezifität jedoch eingeschränkt. So ist die ^{18}F -FDG-Aufnahme nicht nur in Tumorzellen, sondern beispielsweise auch in Entzündungszellen erhöht, so dass eine Differenzierung der Ursachen einer erhöhten Aufnahme nicht zwangsläufig möglich ist. Beispielsweise ist bei Patienten mit einer Sarkoidose, einer idiopathisch inflammatorischen Erkrankung, bei der Granulome vorwiegend in Lunge und Lymphknoten gebildet werden, ein teilweise ähnliches Befallsmuster wie bei Patienten mit einem in Lunge und/oder Lymphknoten metastasierten TC, zu beobachten. Eine erhöhte ^{18}F -FDG-Aufnahme in Lungenherden und/oder Lymphknoten kann dann in beiden Erkrankungen vorkommen, jedoch aufgrund unterschiedlicher Ursachen (Tumor vs. Entzündung).

4. Inhalte der Promotionsarbeit

Die funktionelle Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET/CT bei Patienten mit einem metastasierten Schilddrüsenkarzinom unter Therapie mit Lenvatinib

Der TKI Lenvatinib stellt bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, radiojodrefraktären differenzierten TC eine effektive Therapieoption dar [17]. Aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen ist jedoch eine frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens im Verlauf unabdingbar. Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wertigkeit der funktionellen Bildgebung. Diese erfolgte mittels ^{18}F -FDG-PET (modifizierte PERCIST und quantitative Parameter) im Vergleich zur morphologischen Bildgebung mittels CT (RECIST 1.1) in der Fusionsbildgebung ^{18}F -FDG-PET/CT zur Bestimmung des Therapieansprechens. Zudem sollte evaluiert werden, ob das PFS und das krankheitsspezifische Überleben (engl. disease-specific survival, DSS) anhand der funktionellen Bildgebung vorhergesagt werden kann.

Bei 22 Patienten wurde anhand modifizierter „Positron Emission Tomography Response Criteria In Solid Tumors“ 1.0 (mPERCIST) Analyse im prätherapeutischen sowie in der Verlaufsbildgebung nach 3 und 6 Monaten das Therapieansprechen beurteilt und mit dem klinischen Goldstandard (RECIST) im konventionellen CT verglichen. Anschließend wurden die Patienten nach Therapieansprechen und Therapieversagen in zwei Gruppen unterteilt, dabei CR, PR und SD als Tumorkontrolle (DC) gewertet.

Nach $3,7 \pm 1,0$ Monaten waren Verlaufsdaten von 19 Patienten verfügbar. 12/19 Patienten zeigten DC nach mPERCIST und 14/19 nach RECIST. Kein Patient zeigte CR nach RECIST, wohingegen 3 Patienten CR nach mPERCIST zeigten. Nach $5,4 \pm 1,4$ Monaten konnten Verlaufsdaten von allen 22 Patienten evaluiert werden. In dieser zweiten Verlaufsbildgebung

konnte im Verlauf häufiger PD (mPERCIST/RECIST: 11/6) festgestellt werden. Zu beiden Zeitpunkten des Verlaufs konnte die Mehrheit der Patienten nach morphologischen Kriterien als stabil und nach funktionellen Kriterien als progredient eingestuft werden (siehe [31], **Abbildung 1**).

Neben dem mPERCIST bestimmenden SUV_{peak} wurden die weiteren PET-Parameter $SUV_{mean/max}$, MTV und TLG bestimmt. Alle Patienten mit einem Therapieansprechen nach RECIST zeigten einen Abfall sämtlicher untersuchter PET-Parameter. Hier wiesen vom prä- zum posttherapeutischen Verlauf nach 3 als auch 6 Monaten alle Patienten mit DC im Vergleich zu PD signifikant niedrigere SUV_{peak} (3 Monate: $p = 0,004$, 6 Monate: $p = 0,023$), SUV_{max} (3 Monate: $p = 0,003$, 6 Monate: $p = 0,008$), MTV (3 Monate: $p = 0,010$, 6 Monate: $p = 0,006$) und TLG Werte auf (3 Monate: $p = 0,019$, 6 Monate: $p = 0,011$), wohingegen kein signifikanter Unterschied beim SUV_{mean} (3 Monate: 0,336, 6 Monate 0,677) beobachtet werden konnte (siehe [31], **Abbildung 2**).

In der Überlebenszeitanalyse zeigten Therapieversager nach mPERCIST zu beiden Zeitpunkten ein signifikant kürzeres PFS und DSS, wohingegen nach RECIST nur ein signifikant kürzeres DSS, jedoch nicht PFS beobachtet werden konnte (siehe [31], **Tabelle 2 und Abbildung 3**). Für alle anderen PET-Parameter konnte zu beiden Zeitpunkten keine Assoziation zwischen PFS und DSS gezeigt werden.

Zusammenfassend scheint die Beurteilung des Therapieansprechens mittels ^{18}F -FDG-PET dem morphologischen Ansprechen mittels CT überlegen und kann bei Patienten mit einem fortgeschrittenen, radiojodrefraktären differenzierten TC unter Therapie mit Lenvatinib den weiteren Krankheitsverlauf vorhersagen.

Die diagnostische Herausforderung eines koexistierenden metastasierten Schilddrüsenkarzinoms und einer Sarkoidose

Läsionen einer Sarkoidose können sich bildmorphologisch wie ein metastasiertes TC bzw. Rezidiv darstellen, da beide Erkrankungen typischerweise die Lunge und Lymphknoten befallen können. Ziel dieser Studie war die Evaluation des klinischen Verlaufs von Patienten mit einem TC nach RJT und begleitender Sarkoidose der Lunge und/oder Lymphknoten.

Aus einer klinikinternen Datenbank mit 3285 Patienten wurden 16 Patienten mit einem TC und begleitender Sarkoidose der Lunge und/oder Lymphknoten zwischen 1996 und 2018 ermittelt. Alle Patienten unterliefen eine totale Thyreoidektomie und RJT. Die Nachsorge des TC umfasste regelmäßige sonographische Kontrollen des Halses sowie laborchemische Untersuchungen der Schilddrüsenparameter. Bei Verdacht auf einen persistierenden Tumor oder eines Tumorrezidivs erfolgten zudem weitere bildmorphologische Untersuchungen wie Röntgen-Thorax, CT des Thorax, MRT des Halses oder ¹⁸F-FDG-PET/CT. Zur Diagnose und Nachsorge der Sarkoidose wurden bei den Kollegen der Pulmonologie laborchemische und bildgebende Untersuchungen sowie ggf. eine bronchoalveoläre Lavage und histopathologische Untersuchung durchgeführt. Der klinische Verlauf - mit seinen Herausforderungen hinsichtlich des Patientenmanagements und der Diagnostik - wurde evaluiert.

Während eines medianen Verlaufs von 4,9 Jahren (0,8 – 15,0 Jahre) konnte zwischen einer Sarkoidose und einem persistierenden oder rezidivierenden TC bei 10 von 16 Patienten unterschieden werden.

Bei 8 Studienpatienten erfolgten 22 ^{18}F -FDG-PET/CT Untersuchungen im klinischen Verlauf. Hier zeigten sowohl pulmonale Läsionen und Lymphknoten vom TC als auch der Sarkoidose eine erhöhte ^{18}F -FDG Aufnahme. Kleine Lungenläsionen zeigten unabhängig der zugrundeliegenden Erkrankung keine entsprechende ^{18}F -FDG Aufnahme. Retrospektiv führte die positive Anamnese für ein TC bzw. die zu der Zeit fehlende Diagnose einer Sarkoidose, zur systematischen Fehldiagnose von ^{18}F -FDG-speichernden Lymphknoten mediastinal und bilhilär sowie von Lungenmetastasen.

Bei 3 Patienten konnte mithilfe des ^{18}F -FDG-PET/CT der klinische Verlauf und das Therapieansprechen der Sarkoidose als auch des TC erfasst werden. Hierzu kann beispielhaft der Verlauf eines Studienpatienten mit bilhilärer Lymphadenektomie und TC im ^{18}F -FDG-PET/CT (siehe [32], **Abbildung 2**) und erhöhtem Tg (9,0 ng/ml) ein Jahr nach RJT aufgeführt werden. Nach histopathologisch gesicherter Diagnose einer aktiven Sarkoidose und anschließender erfolgreicher Therapie zeigt sich im ^{18}F -FDG-PET/CT ein abfallender SUV_{max} von 8,3 auf 4,2 und Größenregredienz der Lymphknoten. Im Verlauf zeigt sich jedoch laborchemisch ein immer weiter steigender Tg (2434 ng/ml) mit ^{18}F -FDG-positiven Lungenmetastasen, hilären Lymphknotenmetastasen und einem Lokalrezidiv. Nach multimodaler Therapie einschließlich einer systemischen Therapie mit Lenvatinib zeigte sich bildmorphologisch eine PR mit deutlich abfallendem Tg (12,3 ng/ml).

Zusammenfassend stellt diese seltene Koexistenz eine diagnostische Herausforderung dar und bedarf daher eines multimodalen, interdisziplinären Diagnostik- und Therapiekonzepts.

5. Zusammenfassung

Das metastasierte, radiorefraktäre TC stellt eine diagnostische Herausforderung mit limitierten Therapieoptionen dar. Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die funktionelle Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET mit dem aktuellen klinischen Goldstandard, der morphologischen Bildgebung mittels CT, zur Beurteilung des Therapieansprechens zu vergleichen und die prognostische Wertigkeit für das PFS und DSS zu evaluieren. Zudem sollte damit auf die einhergehenden Herausforderungen aufmerksam gemacht werden. In den hierfür durchgeführten Studien wurde das ^{18}F -FDG-PET/CT daher zum einen bei Patienten mit einem fortgeschrittenen TC unter Therapie mit Lenvatinib, zum anderen auch bei Patienten mit einem TC und einer vorbekannten bzw. erst im klinischen Verlauf diagnostizierten Sarkoidose analysiert. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die funktionelle Bildgebung mittels ^{18}F -FDG-PET bei Patienten unter Therapie mit Lenvatinib die morphologische Bildgebung hinsichtlich des Therapieansprechens übertrifft und zudem einen Prädiktor für das Überleben darstellt. Somit stellt das ^{18}F -FDG-PET/CT als Hybridbildgebung, welche funktionelle und anatomische Informationen kombiniert, eine vielversprechende diagnostische Untersuchung dar, die die diagnostische Genauigkeit verbessert und somit Patienten, die von der Therapie profitieren selektieren kann. Daher sollte die funktionelle Bildgebung zunehmenden Einsatz in der klinischen Routine finden. Trotz hoher Sensitivität stellt die eingeschränkte Spezifität der ^{18}F -FDG-PET/CT eine allgemeine Limitation dieses bildgebenden Verfahrens dar. Dies konnte anhand der weiteren Studie an Patienten mit einem TC und einer Sarkoidose gezeigt werden. Für eine optimale, individuelle Diagnosestellung der Patienten bleibt daher ein multimodales, interdisziplinäres Konzept unabdingbar.

6. Abstract

Metastatic, radioiodine-refractory DTC represents a diagnostic challenge with limited treatment options. The aim of this doctoral thesis was to establish functional imaging by ^{18}F -FDG-PET and compare with morphologic imaging by CT, the current clinical gold standard, for the assessment of treatment response and to evaluate the prognostic value for progression-free survival and disease-specific survival as well as to draw attention to the challenges involved. In the studies performed for this purpose, ^{18}F -FDG-PET/CT was therefore analyzed in patients with advanced thyroid carcinoma under therapy with Lenvatinib as well as in patients with thyroid carcinoma and coexisting sarcoidosis or sarcoidosis diagnosed during follow-up. In conclusion, functional imaging by ^{18}F -FDG-PET was shown to outperform morphologic imaging in terms of treatment response in patients receiving therapy with Lenvatinib, and also to be a predictor of survival. Thus, ^{18}F -FDG-PET/CT as a hybrid imaging combining functional and anatomical information represents a promising diagnostic modality that can improve diagnostic accuracy and select patients who will benefit from therapy. Therefore, functional imaging should find increasing use in routine clinical practice. Nevertheless, the high sensitivity but limited specificity of ^{18}F -FDG-PET/CT represents a limitation of this imaging modality, which could be demonstrated by the further study of patients suffering from thyroid carcinoma and coexisting sarcoidosis. Therefore, a multimodal, interdisciplinary approach remains essential for an optimal, individual diagnosis of each patient.

7. Veröffentlichung I

Ahmaddy F., Burgard C., Beyer L., Köhler V. F., Bartenstein P., Fabritius M. P., Geyer Th., Wenter V., Ilhan H., Spitzweg Ch., Todica A. **¹⁸F-FDG-PET/CT in Patients with Advanced, Radioiodine Refractory Thyroid Cancer Treated with Lenvatinib.** *Cancers* 2021, 13, 317.
<https://doi.org/10.3390/cancers13020317>

8. Veröffentlichung II

Wenter V., Albert N. L., **Ahmaddy F.**, Marcus Unterrainer, Hornung J., Ilhan H., Bartenstein P., Spitzweg Ch., Kneidinger N., Todica A. **The Diagnostic Challenge of Coexistent Sarcoidosis and Thyroid Cancer - a Retrospective Study.** BMC Cancer 2021, 21, 139.

<https://doi.org/10.1186/s12885-020-07745-w>

9. Literaturverzeichnis

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019. **69**(1): p. 7-34.
2. Kent, W.D., et al., Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *Cmaj*, 2007. **177**(11): p. 1357-61.
3. Koch-Institut, R., Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017, Robert Koch-Institut.
4. Schlumberger, M. and S.I. Sherman, Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*, 2012. **166**(1): p. 5-11.
5. Fugazzola, L., et al., 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J*, 2019. **8**(5): p. 227-245.
6. Ibrahimasic, T., et al., Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. **99**(4): p. 1245-52.
7. Patel, K.N. and A.R. Shaha, Poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer. *Cancer Control*, 2006. **13**(2): p. 119-28.
8. Tuttle, R.M., B. Haugen, and N.D. Perrier, Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*, 2017. **27**(6): p. 751-756.
9. Dietlein M., L., M., Reiners C, Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungskorridore und interdisziplinäre Konzepte. *Thieme Refresher*, 2013(Onkologie): p. 5 1-32.
10. M. Dietlein, W.E., F. Grünwald, M. Lassmann, F. A. Verburg, M. Luster, Radiojodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4). *DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) 10/2015*.
11. Nervo, A., et al., Lenvatinib in Advanced Radioiodine-refractory Thyroid Cancer: A Snapshot of Real-life Clinical Practice. *Anticancer Res*, 2018. **38**(3): p. 1643-1649.
12. Durante, C., et al., Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(8): p. 2892-9.

13. Cooper, D.S., et al., Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2009. **19**(11): p. 1167-214.
14. Sherman, S.I., Early clinical studies of novel therapies for thyroid cancers. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. **37**(2): p. 511-24, xi.
15. Zhang, J., P.L. Yang, and N.S. Gray, Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(1): p. 28-39.
16. Xing, M., Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*, 2013. **13**(3): p. 184-99.
17. Schlumberger, M., et al., Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*, 2015. **372**(7): p. 621-30.
18. Balmelli, C., et al., Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer - A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *J Cancer*, 2018. **9**(2): p. 250-255.
19. Brose, M.S., et al., Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol*, 2017. **35**(23): p. 2692-2699.
20. Spitzweg, C., et al., Advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: the sodium iodide symporter and other emerging therapeutic targets. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014. **2**(10): p. 830-42.
21. Cabanillas, M.E. and M.A. Habra, Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*, 2016. **42**: p. 47-55.
22. Berdelou, A., et al., Lenvatinib for the Treatment of Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer in Real-Life Practice. *Thyroid*, 2017.
23. Bruzzi, P., et al., Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(22): p. 5117-25.
24. Wahl, R.L., et al., From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 2009. **50 Suppl 1**: p. 122s-50s.
25. Pinker, K., C. Riedl, and W.A. Weber, Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(Suppl 1): p. 55-66.

26. Therasse, P., et al., New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(3): p. 205-16.
27. Eisenhauer, E.A., et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. **45**(2): p. 228-47.
28. Costelloe, C.M., et al., Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer*, 2010. **1**: p. 80-92.
29. Choi, H., Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*, 2008. **13 Suppl 2**: p. 4-7.
30. Boellaard, R., et al., FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(2): p. 328-54.
31. Ahmaddy, F., et al., (18)F-FDG-PET/CT in Patients with Advanced, Radioiodine Refractory Thyroid Cancer Treated with Lenvatinib. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(2).
32. Wenter V., Albert N.L., Ahmaddy F., Unterrainer M., Hornung J., Ilhan H., Bartenstein P., Spitzweg Ch., Kneidinger N., Todica A, The Diagnostic Challenge of Coexistent Sarcoidosis and Thyroid Cancer - a Retrospective Study. *BMC Cancer*, 2021.

10. Danksagung

Abschließend möchte ich mich noch bei denjenigen Personen bedanken, ohne deren Mithilfe diese Promotionsarbeit nicht entstanden wäre:

Mein besonderer Dank für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit gilt meinem Erstbetreuer und Doktorvater PD Dr. Andrei Todica.

Herrn Prof. Dr. Bartenstein möchte ich ausgesprochen für seine Unterstützung und Geduld danken.

Meiner Kollegin und Freundin Dr. Leonie Beyer möchte ich für ihre immerwährende Ermutigung und Hilfsbereitschaft herzlich danken. Durch ihre wissenschaftliche Expertise und die Gespräche mit ihr, wurde mir ein noch besserer thematischer Zugang für die Verfassung dieser Arbeit ermöglicht.

Prof. Dr. Spitzweg und Dr. Viktoria Köhler möchte ich für die gute Zusammenarbeit und die wissenschaftlichen Anregungen danken. Zudem haben sie mir, die für diese Arbeit notwendigen Datensätze zur Verfügung gestellt, wofür ich mich besonders bedanken möchte.

Besonderen Dank gilt auch PD Dr. Vera Wenter, die mich mit ihrem Fachwissen bei der Erstellung meiner Arbeit sehr unterstützt hat sowie Prof. Dr. Nathalie Albert, die mich aufgrund ihrer wissenschaftlichen Expertise und Zielstrebigkeit von Anfang an motiviert hat, den Weg in diesen spannenden Bereich der Medizin einzuschlagen und meinen Forschungsschwerpunkt im Bereich der Nuklearmedizin zu setzen.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mich seit Beginn meines Studiums bei der Verfolgung meiner Ziele mit ganzem Herzen unterstützt hat. Henrik Grawe ist diese Arbeit gewidmet.