

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

Staging und Therapiemonitoring endokrinologischer Tumorerkrankungen mittels molekularer Bildgebung

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Nuklearmedizin der
Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Dr. med. Freba Grawe
(geb. Ahmaddy)

2024

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Das Schilddrüsenkarzinom.....	4
1.2 Neuroendokrine Tumoren.....	5
2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten	8
2.1 Einfluss der minimalen extrathyreoidalen Tumorausbreitung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom auf das Therapieansprechen nach initialer Radiojodtherapie ..	8
2.2 Die Rolle der [¹⁸ F]FDG PET/CT beim gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom.....	10
2.3 Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Leber MRT in der Detektion von Lebermetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren	12
2.4 Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Histopathologie in der Detektion von Lebermetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren.....	14
2.5 Validierung des SSTR-RADS 1.0 zur strukturierten Befundung und Therapieplanung von neuroendokrinen Tumoren mittels SSTR-PET/CT	16
3. Abkürzungsverzeichnis	18
4. Verzeichnis der Originalarbeiten	19
5. Literaturverzeichnis	20

1. Einleitung

Die molekulare Bildgebung ist ein faszinierender Bereich in der medizinischen Forschung und Diagnostik. Sie ermöglicht es, mithilfe von radioaktiv markierten Substanzen, so genannter Tracer, biologische Prozesse auf molekularer Ebene im lebenden Organismus sichtbar zu machen. In der nuklearmedizinischen Bildgebung werden zur Markierung der Tracer gammastrahlende Radioisotope eingesetzt, deren Strahlung von einer Gammakamera erfasst werden. Hierdurch lässt sich die Tracerverteilung im Körper entweder als planares Szintigramm oder 3D als Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) darstellen. Als Beispiel sei die Skelettszintigraphie zur Darstellung des Knochenstoffwechsels mit Tc-99m markierten Diphosphonaten genannt. Zudem kommen Positronenemitter zum Einsatz, deren diametral nach Annihilation der Positronen emittierten Gammaquanten mithilfe der Positronenemissionstomographie (PET) erfasst werden. Hier sei als Beispiel die PET mit 2-Desoxy-2-Fluor-D-Glukose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) genannt, die das Ausmaß des Glukosemetabolismus von Gewebe bildlich darstellt. Heutzutage wird besonders die SPECT, aber auch die PET hauptsächlich als multimodale Bildgebung in Kombination mit einer Computertomographie (CT) als modernes Hybridverfahren durchgeführt (SPECT/CT bzw. PET/CT). Diese Technologie kombiniert die Vorzüge beider Technologien (exakte anatomische Detaillierung in der CT, komplementäre Informationen über den Stoffwechsel durch die molekulare Bildgebung), ermöglicht damit präzise und detaillierte Einblicke in den menschlichen Körper und hat einen bedeutenden Einfluss auf die Diagnose und Behandlung von verschiedenen Krankheiten. Ein häufiges Anwendungsgebiet molekularer Bildgebung ist die Krebsdiagnostik. Die nachfolgend beschriebenen Forschungsarbeiten befassen sich hauptsächlich mit der prätherapeutischen Diagnosestellung, dem Therapiemonitoring und der strukturierten Befundung endokrinologischer Tumorerkrankungen. Im Speziellen wird die Rolle der

molekularen Bildgebung beim Schilddrüsenkarzinom und bei neuroendokrinen Tumoren untersucht.

1.1 Das Schilddrüsenkarzinom

Das Schilddrüsenkarzinom (engl. thyroid carcinoma, TC) stellt die häufigste maligne endokrine Neoplasie mit weltweit steigender Inzidenz dar (1,2). Hierbei unterscheidet sich das differenzierte TC (engl. differentiated thyroid carcinoma, DTC) vom sehr selten auftretenden gering differenzierten TC (engl. poorly differentiated thyroid carcinoma, PDTC) (3,4). Das TC wird nach einem multimodalen, risikoadaptierten Therapiekonzept behandelt (5). Die leitliniengerechte Therapie umfasst in der Regel zunächst die chirurgische totale Thyreoidektomie mit ggf. ergänzender Lymphadenektomie. Postoperativ erfolgt eine Radioiodtherapie (RIT) mit Na^{[131]I} in adjuvanter Zielsetzung zur Ablation des Schilddrüsenrestgewebes sowie potenziell verbliebenem mikroskopischen Tumorgewebe bzw. von bereits initial vorliegenden lymphogenen oder hämatogenen Metastasen (6). Als Therapieerfolg gilt ein im weiteren Verlauf normalisierter Tumormarker Thyreoglobulin (<0,5 ng/ml), ein in den Kontrolluntersuchungen unauffällige ^{[131]I}-Ganzkörperszintigraphie sowie ein unauffälliger sonographischer Befund zervikal.

Mit zunehmender Entdifferenzierung verlieren die Tumorzellen häufig ihre Fähigkeit ^{[131]I} zu konzentrieren, die hieraus resultierende verminderte Radioiodavidität führt zu einer nur eingeschränkten Wirksamkeit der RIT. Mit dem Verlust der Radioiodavidität geht andererseits das aggressive Tumorverhalten bei Entdifferenzierung einher mit einem zunehmenden Glukosemetabolismus, welcher mittels PET unter Verwendung von 2-Desoxy-2-Fluor-D-Glukose (^[18F]FDG) präzise nachgewiesen werden kann (7).

Teilprojekt 1 befasst sich mit der Rolle der molekularen Bildgebung mittels [¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT in der Erfassung der lokalen Tumorausbreitung beim DTC. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die molekulare Bildgebung eine entscheidende Rolle in der Detektion von Lymphknotenmetastasen, einem Risikofaktor für einen verminderten Therapieerfolg von DTCs, einnimmt und zu einem veränderten Patientenmanagement mit intensivierter Nachsorge führen kann. Diese Identifikation von onkologischen *high-risk* bzw. *low-risk* Patienten spielt für ein risikoadaptiertes Therapiekonzept in der personalisierten Medizin eine zentrale Rolle.

Teilprojekt 2 untersucht den Stellenwert der molekularen Bildgebung mittels [¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie, SPECT/CT und [¹⁸F]FDG PET/CT beim PDTC. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass der strukturelle Tumornachweis in der molekularen Bildgebung signifikant mit einem verkürzten tumorspezifischen Überleben assoziiert ist. Insbesondere konnten wir die PET-Positivität von Fernmetastasen als einzigen signifikanten Prognosefaktor für ein kürzeres Überleben identifizieren. Dieses Ergebnis stellt die zentrale Rolle der Bildgebung mittels [¹⁸F]FDG PET/CT beim PDTC dar.

1.2 Neuroendokrine Tumoren

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Magens-Darm-Trakts und des Pankreas gehören zu den gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien vom epithelialen Typ (GEP-NEN), die ihren Ursprung aus neuroendokrinen Zellen des gastroenteropankreatischen Systems haben (8). Aufgrund ihres seltenen Vorkommens und ihrer Heterogenität kann die Diagnose des NETs sowie das Patientenmanagement im weiteren Krankheitsverlauf eine Herausforderung darstellen (9–11). Die Leber ist die häufigste Lokalisation für Fernmetastasen (12,13). Da eine hohe hepatische Tumorlast

mir einer erheblichen Morbidität und Mortalität einhergeht, ist eine frühzeitige Diagnose und ein akkurates Staging für eine optimale Behandlung von NET-Patienten unerlässlich (14,15). Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) basiert die Tumorklassifikation von gastroenteropankreatischen NETs auf der Morphologie sowie dem Proliferationsindex (Ki-67) und wird demnach in Grad (G) 1 - 3 eingeteilt (16). G1 (Ki-67 <2%) und G2 (Ki-67 3-20%) NETs zeigen eine hohe SSR-Expression auf, wohingegen G3 (Ki-67 >20%) NETs mit einem höheren Glukosestoffwechsel und einer geringeren SSR-Expression vergesellschaftet sind (14,17). Die Überexpression von SSR in G1 und G2 NETs dient als Grundlage für die funktionelle Bildgebung mittels PET/CT und Somatostatinrezeptor-Analoga (SSR-PET/CT). Die Anwendung der SSR-PET/CT zur Theranostik – d.h. Staging und nachfolgend Therapie mittels Peptidradiorezeptorthherapie (PRRT) von NET – ist zunehmend in der klinischen Routine verbreitet und spielt eine zentrale Rolle im Management von NET-Patienten. Da basierend auf der Auswertung dieser Scans häufig spezifische Handlungsempfehlungen abgegeben werden sollen, einschließlich der Frage, ob eine solche PRRT für den Patienten geeignet wäre, ist eine präzise Interpretation von SSR-PET/CTs von größter Bedeutung. Hierzu wurden mehrere sogenannte „Frameworks“ zur standardisierten Interpretation von Tracern mit potenziellen theranostischen Implikationen eingeführt, so beispielsweise die *SSTR-RADS 1.0 zur Diagnostik und Therapieplanung von NETs* (18).

In **Teilprojekt 3** wird die Rolle der SSR-PET/CT im Vergleich zur Magnetresonanztomographie (MRT) der Leber untersucht und die diagnostische Genauigkeit der SSR-PET/CT evaluiert. Unsere Ergebnisse konnten zeigen, dass die SSR-PET/CT eine wichtige bildgebende Methode mit hoher diagnostischer Genauigkeit in der Detektion von Lebermetastasen eines NETs darstellt und unter Beachtung von wenigen möglichen Fallstricken als alleinige diagnostische Bildgebung dienen kann.

Im hierauf aufbauenden **Teilprojekt 4** wird der Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Histopathologie, in der Evaluation von Lebermetastasen des NET verglichen. Auch hier konnte die hohe diagnostische Genauigkeit des SSR-PET/CTs bestätigt werden. Allerdings waren aufgrund der bekannten Tumorheterogenität des NETs, insbesondere bei G2 NETs, etwa 4-5% der Leberläsionen SSR-negativ, so dass in diesen Fällen eine ergänzende Bildgebung mittels [¹⁸F]FDG PET/CT erforderlich ist.

In **Teilprojekt 5** wird das zunehmend in der onkologischen Diagnostik in den Vordergrund tretende Thema der strukturierten Befundung behandelt. Es konnte gezeigt werden, dass eine Stratifizierung von SSTR-PET/CTs mittels SSTR-RADS 1.0 reproduzierbar und akkurat ist und das Patientenmanagement beim NET vereinfachen und verbessern kann.

2. Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

2.1 Einfluss der minimalen extrathyreoidalen Tumorausbreitung beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom auf das Therapieansprechen nach initialer Radiojodtherapie

Ahmaddy F*, Wenter V*, Ilhan H, Wacker D, Unterrainer M, Knösel T, Bartenstein P, Spitzweg C, Lehner S, Todica A. Effects of the Minimal Extrathyroidal Extension on Early Response Rates after (Adjuvant) Initial Radioactive Iodine Therapy in PTC Patients. *Cancers* (Basel). 2020 Nov 13;12(11):3357. doi: 10.3390/cancers12113357.

Das Ausmaß der Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose stellt einen Schlüsselfaktor in der Vorhersage des Therapieansprechens beim DTC dar (20). Die *makroskopische* extrathyreoidale Tumorausdehnung ist ein bekannter Risikofaktor für ein schlechtes Outcome nach Thyreoidektomie und RIT (21–23). Der Einfluss der *minimalen* extrathyreoidalen Tumorausbreitung (minimal extrathyroidal extension, mETE) wird unter Experten hingegen vielfach diskutiert (24,25). In der bisherigen TNM-Klassifikation für das DTC führte die mETE dazu, dass Patienten unabhängig von der Größe des Tumors mindestens in das Tumorstadium T3 hochgestuft wurden (26). Eine wesentliche Änderung in der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation bestand darin, dass die mETE nicht mehr ausschlaggebend für das T-Stadium ist (27). Da in der klinischen Routine jedoch häufig Lymphknotenmetastasen in diesem Patientenkollektiv beobachtet wurden, war das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss der mETE auf die Primärpräsentation und das frühe Therapieansprechen nach RIT beim DTC anhand laborchemischer Schilddrüsenparameter sowie sonographischer und insbesondere molekularer Bildgebung ([¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie und -SPECT/CT) zu untersuchen. Hierzu wurden insgesamt 455 Patienten mit einem T3-Stadium allein aufgrund einer mETE nach der neuesten TNM-Klassifikation reklassifiziert und mit einer Kontrollgruppe verglichen, die aus Patienten mit einem T1/2-Stadium ohne mETE

bestand und weiter in Untergruppen mit und ohne Lymphknotenmetastasen (N0/Nx- und N1a/N1b-Subgruppen) unterteilt wurde, um die Primärpräsentation und das Therapieansprechen nach der initialen RIT zu untersuchen. **Abbildung 1** demonstriert das untersuchte Studienkollektiv.

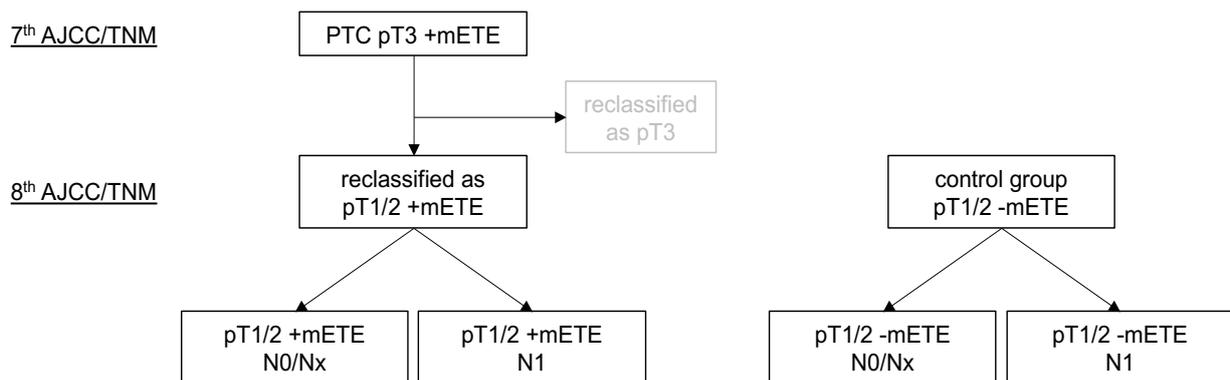


Abbildung 1 Studienkollektiv. Dargestellt sind die nach der neuen 8. TNM-Klassifikation reklassifizierten Studienpatienten (links) sowie die Kontrollgruppe (rechts). PTC, papillary thyroid carcinoma; mETE, minimal extrathyroidal extension.

Das Therapieansprechen nach initialer RIT war in der Gesamtgruppe als auch in beiden Untergruppen vergleichbar ($p=n.s.$; siehe **Figure 1**, Ahmaddy et al., 2020 (19)). In der Primärpräsentation zeigten +mETE Patienten signifikant höhere Raten an zervikalen Lymphknotenmetastasen im [¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie und -SPECT/CT ($p=0,001$) und das N1a/N1b-Stadium (HR 0,716; 95% KI 0,536 - 0,956, $p= 0,024$) wurde als unabhängiger prognostischer Faktor für ein schlechteres Therapieansprechen identifiziert. Somit zeigte die mETE zwar keinen negativen Einfluss auf das frühe Therapieansprechen, jedoch stellte sie einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von Lymphknotenmetastasen dar (siehe **Table 3**, Ahmaddy et al., 2020 (19)). Die Detektion dieses Risikofaktors führt wiederum zu einem veränderten Patientenmanagement mit intensivierter Primärdiagnostik und Nachsorge, insbesondere mittels [¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie und -SPECT/CT zur Diagnose von Lymphknotenmetastasen.

2.2 Die Rolle der [¹⁸F]FDG PET/CT beim gering differenzierten Schilddrüsenkarzinom

Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, Geyer T, Burgard C, Bartenstein P, Ilhan H, Spitzweg C, Todica A. Course of Disease and Clinical Management of Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2021 Oct 22;13(21):5309. doi: 10.3390/cancers13215309.

Das PDTC stellt eine seltene, aber aggressive Variante des Schilddrüsenkarzinoms dar und trägt zu einem erheblichen Anteil der mit Schilddrüsenkarzinomen assoziierten Mortalität bei (29). Ziel dieser Arbeit war den klinischen Verlauf von Patienten mit einem PDTC darzustellen und den prognostischen Wert des Therapieansprechens auf die initiale RIT für das Überleben zu beurteilen. Außerdem sollten mögliche Risikofaktoren für ein verkürztes Überleben herausgearbeitet werden, um das Management von Patienten mit einem PDTC zu optimieren. Es wurden 47 Patienten mit einem PDTC eingeschlossen. Die Patienten wurden je nach Ansprechen auf die initiale RIT in drei Gruppen eingeteilt (*siehe **Figure 1**, Grawe et al., 2021 (28)*): kein Nachweis der Erkrankung (engl. no evidence of disease, NED), biochemischer Nachweis der Erkrankung (engl. biochemical evidence of disease, B-ED) und struktureller Nachweis der Erkrankung (engl. structural evidence of disease, S-ED).

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass das Ansprechen auf die erste RIT den weiteren klinischen Verlauf bestimmt. Alle Patienten mit gutem Ansprechen (NED), d.h. ohne nachweisbare Tumormarker und ohne pathologische Aufnahme im [¹³¹I]-Ganzkörperszintigraphie/-SPECT/CT oder [¹⁸F]FDG PET/CT, zeigen das längste Überleben, während Patienten mit B-ED ein intermediäres Überleben zeigen. Im Vergleich zu Patienten mit N-ED und B-ED zeigen Patienten mit S-ED ein signifikant niedrigeres krankheitsspezifisches Überleben mit 14 Todesfällen der 47 eingeschlossenen Patienten (*siehe **Figure 2**, Grawe et al., 2021 (28)*). Insbesondere konnten wir die PET-Positivität von Fernmetastasen beim PDTC als einzigen

signifikanten Prognosefaktor für ein kürzeres krankheitsspezifisches Überleben identifizieren.

2.3 Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Leber MRT in der Detektion von Lebermetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Grawe F, Rosenberger N, Ingenerf M, Beyer L, Eschbach R, Todica A, Seidensticker R, Schmid-Tannwald C, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Auernhammer CJ, Ruebenthaler J, Fabritius MP. Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs. *Cancer Imaging*. 2023 Apr 25;23(1):41. doi: 10.1186/s40644-023-00556-9.

Eine hepatische Metastasierung führt bei Patienten mit einem neuroendokrinen Tumor zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und stellt einen zentralen Risikofaktor für ein verkürztes Langzeitüberleben dar (9,15,31). Die MRT gilt bisher als nicht-invasiver Referenzstandard in der Evaluation von Lebermetastasen. Aufgrund von Kontraindikationen wie beispielsweise metallischem Fremdmaterial oder Klaustrophobie ist die MRT jedoch nicht allen Patienten zugänglich (32,33). Da sich die PET/CT als one-stop-shop Methode bereits in der Diagnostik von anderen Tumorerkrankungen bewährt hat, sollte in dieser Arbeit die Rolle der SSR-PET/CT mittels [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC und [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TATE im Vergleich zum Referenzstandard in der Detektion von Lebermetastasen eines NETs untersucht werden. Hierzu wurden 2383 SSR-PET/CTs sowie die in einem Intervall von max. 3 Monaten korrelierenden MRTs der Leber von insgesamt 1000 NET-Patienten eingeschlossen. SSR-PET/CT- und MRT-Untersuchungen wurden retrospektiv hinsichtlich einer Lebermetastasierung ausgewertet und entweder in beiden bildgebenden Modalitäten detektiert oder im MRT, aber nicht im SSR-PET/CT detektiert (falsch-negativ) oder im SSR-PET, aber nicht im MRT detektiert (falsch-positiv). Insgesamt zeigte die SSR-PET/CT im Vergleich zur Referenzbildgebung in der Detektion von Lebermetastasen exzellente Ergebnisse mit einer Sensitivität von 97,0% (95%CI: 96,0%, 97,7%), Spezifität von 97,7% (95%CI: 96,3%, 98,7%), PPV von 99,0% (95%CI: 98,4%, 99,4%) und NPV von 93,0% (95%CI: 91,0, 94,8%). Es kam in 51 (2,1%) Fällen zu falsch-negativen Ergebnissen und in 16 (0,7%) Fällen zu falsch-

positiven Ergebnissen. Der häufigste Grund für eine fehlende Traceranreicherung (falsch-negativ) in der SSR-PET/CT war die geringe Größe der Läsionen bei Patienten mit insgesamt geringer hepatischer Tumorlast (n=36). In der MRT waren die Läsionen überwiegend <0,6 cm (n=30) sowie wenige Läsionen 0,7 cm (n=3) und 1,2 cm (n=3). Unsere Ergebnisse konnten eine hohe diagnostische Genauigkeit der SSR-PET/CT in der Detektion von Lebermetastasen bei NETs mit einer hohen Sensitivität und Spezifität nachweisen.

2.4 Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Histopathologie in der Detektion von Lebermetastasen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Fabritius MP, Soltani V, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Schnitzer ML, Ebner R, Mansournia S, Hinterberger A, Lohse A, Sheikh GT, Winkelmann M, Knösel T, Ingenerf M, Schmid-Tannwald C, Kunz WG, Rübenthaler J, **Grawe F**. Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer Imaging*. 2023 Sep 28;23(1):92. doi: 10.1186/s40644-023-00614-2.

Aufbauend auf die zuvor beschriebene Studie, war Ziel dieser Arbeit den Stellenwert der SSR-PET/CT im Vergleich zur Histopathologie zur Detektion von Lebermetastasen zu untersuchen. Historisch gesehen gilt die Histologie als Goldstandard zur Diagnose von Lebermetastasen des NETs. Hierzu kann Gewebematerial zum einen mittels Biopsie und zum anderen im Rahmen einer Metastasenresektion oder Hemihepatektomie gewonnen werden. Die Biopsie zum Gewinn von Gewebematerial ist jedoch potenziell mit beträchtlichen Nebenwirkungen, wie beispielsweise der Blutungs- oder Infektionsgefahr, verbunden. Zudem sind Biopsien invasiv, kostspielig und erfassen nur einen Teil des Tumors. In den letzten Jahren hat sich die SSR-PET/CT als nicht-invasive Bildgebungsmodalität zur Diagnose und Stadieneinteilung differenzierter NETs etabliert. In einer läsionsbasierten Analyse sollten Leberläsionen eines NETs im SSR-PET/CT mit dem vorliegenden histologischen Befund hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit zum Nachweis von Lebermetastasen verglichen werden. Hierbei zeigten 133 von 139 (95,7%) Leberläsionen eine malignomtypische SSR-Expression im SSR-PET/CT, wohingegen in der Histopathologie 127 von 139 (91,4%) Läsionen als Lebermetastasen eines NET diagnostiziert wurden. Daraus ergab sich eine PPV von 91% für das SSR-PET/CT. In 6 Fällen wurde eine erneute Biopsie der initial histopathologisch negativen Leberläsionen durchgeführt und verbesserte die PPV auf 95,5%. Der häufigste Grund für falsch-negative histopathologische Befunde war nicht erfasstes Tumorgewebe im Sinne

einer unzureichenden bioptischen Probeentnahme.

In 6 Fällen (4,3%) detektierte die Histologie Lebermetastasen eines NET, jedoch ohne entsprechendes Korrelat in der SSR-PET/CT. Diese SSR-negativen Leberläsionen konnten alle den G2 NETs mit einem Ki-67 zwischen 2% und 15% zugeordnet werden. Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass die SSR-PET/CT eine sehr genaue Bildgebungsmethode zur Diagnose von Lebermetastasen bei Patienten mit nachgewiesenem NET darstellt. Allerdings ist aufgrund der bekannten Tumorheterogenität von NETs, insbesondere bei G2 NETs, etwa 4-5% der Leberläsionen SSR-negativ und erfordern daher eine ergänzende Bildgebung mittels [¹⁸F]FDG PET/CT.

2.5 Validierung des SSTR-RADS 1.0 zur strukturierten Befundung und Therapieplanung von neuroendokrinen Tumoren mittels SSTR-PET/CT

Grawe F, Ebner R, Geyer T, Beyer L, Winkelmann M, Sheikh GT, Eschbach R, Schmid-Tannwald C, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Heimer MM, Faggioni L, Spitzweg C, Fabritius MP, Auernhammer CJ, Ruebenthaler J. Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. *Eur Radiol.* 2023 May;33(5):3416-3424. doi: 10.1007/s00330-023-09518-y.

Die standardisierte Befundung in der onkologischen Bildgebung hat zunehmend an Bedeutung gewonnen, da sie eine reproduzierbare und konsistente Befundung ermöglichen, die Kommunikation mit dem überweisenden Arzt vereinfachen und Fehlinterpretationen minimieren kann (18,36,37). Es konnten bereits zahlreiche sogenannte *Reporting and Data System (RADS)* für verschiedene Organe und bildgebende Modalitäten etabliert werden, so beispielsweise die PI-RADS Klassifikation zur Beurteilung der Prostata in der MRT. Das kürzlich publizierte *SSTR-RADS 1.0* zur strukturierten Befundung mittels SSTR-PET/CT zeigte bereits erste vielversprechende Ergebnisse in der Diagnostik und Therapieplanung von NET (37).

Ziel dieser Studie war es, die intra- und interreader-Übereinstimmung von SSTR-RADS 1.0 zu ermitteln. Hierzu wurden SSTR-PET/CT [⁶⁸Ga]Ga-DOTATOC Scans von 100 Patienten mit Verdacht auf oder histologisch gesichertem NET eingeschlossen und von 4 Readern, einem erfahrenen Radiologen und Nuklearmediziner sowie einem unerfahrenen Radiologen und Nuklearmediziner nach der 5-Punkte Skala der SSTR-RADS 1.0 beurteilt. Hierbei wurden max. 5 sogenannte Target-Läsionen (ausgewählt nach Organkompartimenten Leber, Lymphknoten, Weichgewebe, Skelett, Lunge; nicht mehr als 3 Läsionen pro Organ) mit eindeutigem Befund im CT oder höchstem Traceruptake im PET von unauffällig bzw. definitiv gutartig (SSTR-RADS 1) bis hoch verdächtig für NET (SSTR-RADS 5) klassifiziert. Der höchste Läsions-Score ergibt den

Gesamtscore. Zudem sollten die Reader anhand des Befundes zu jedem Patienten eine Empfehlung bezüglich einer PRRT (ja/nein) abgeben. Zur Evaluation der intrareader Übereinstimmung wurden die Scans nach etwa 6 Wochen erneut von jedem Reader beurteilt.

Insgesamt zeigten unsere Ergebnisse, dass eine Stratifizierung von SSTR-PET/CTs mittels SSTR-RADS 1.0 reproduzierbar und akkurat ist. Außerdem konnte eine hohe inter- and intrareader Übereinstimmung zwischen Readern mit unterschiedlichen Erfahrungsgraden nachgewiesen werden, so dass insgesamt ein vereinfachtes und verbessertes Management von NET-Patienten im klinischen Alltag durch die Anwendung der strukturierten Befundung mittels SSTR-RADS 1.0 gewährleistet sein kann. Bei unerfahrenen Readern zeigten sich jedoch in der Beurteilung von Lymphknoten (ICC 0,501) sowie der bildbasierten Entscheidung bezüglich der Empfehlung zur PRRT (ICC 0,663) eingeschränkte Ergebnisse, so dass hier Reader mit hohem Erfahrungsgrad eine wichtige Rolle spielen. Der intraclass coefficient (ICC) wurde berechnet.

3. Abkürzungsverzeichnis

SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
TC	Thyroid carcinoma
DTC	Differentiated thyroid carcinoma
PDTC	Poorly differentiated thyroid carcinoma
RIT	Radioiodtherapie
[¹⁸ F]FDG	¹⁸ F-Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose
NET	Neuroendokriner Tumor
GEP	Gastroenteropankreatisch
G	Grad
SSR	Somatostatinrezeptor
PRRT	Peptidradiorezeptortherapie
MRT	Magnetresonanztomographie
mETE	Minimal extrathyroidal extension
TNM	Tumor-Node-Metastasis
HR	Hazard ratio
NED	No evidence of disease
B-ED	Biochemical evidence of disease
S-ED	Structural evidence of disease
DSS	Disease-specific survival
PPV	Positive predictive value
NPV	Negative predictive value
WHO	Weltgesundheitsorganisation
RADS	Reporting and Data System
ICC	Intraclass coefficient

4. Verzeichnis der Originalarbeiten

Ahmaddy F*, Wenter V*, Ilhan H, Wacker D, Unterrainer M, Knösel T, Bartenstein P, Spitzweg C, Lehner S, Todica A. Effects of the Minimal Extrathyroidal Extension on Early Response Rates after (Adjuvant) Initial Radioactive Iodine Therapy in PTC Patients. *Cancers* (Basel). 2020 Nov 13;12(11):3357. doi: 10.3390/cancers12113357.

* Geteilte Erst- oder Letztautorenschaft

Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, Geyer T, Burgard C, Bartenstein P, Ilhan H, Spitzweg C, Todica A. Course of Disease and Clinical Management of Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2021 Oct 22;13(21):5309. doi: 10.3390/cancers13215309.

Grawe F, Rosenberger N, Ingenerf M, Beyer L, Eschbach R, Todica A, Seidensticker R, Schmid-Tannwald C, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Auernhammer CJ, Ruebenthaler J, Fabritius MP. Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs. *Cancer Imaging*. 2023 Apr 25;23(1):41. doi: 10.1186/s40644-023-00556-9.

Fabritius MP, Soltani V, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Schnitzer ML, Ebner R, Mansournia S, Hinterberger A, Lohse A, Sheikh GT, Winkelmann M, Knösel T, Ingenerf M, Schmid-Tannwald C, Kunz WG, Rübenthaler J, **Grawe F**. Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer Imaging*. 2023 Sep 28;23(1):92. doi: 10.1186/s40644-023-00614-2.

Grawe F, Ebner R, Geyer T, Beyer L, Winkelmann M, Sheikh GT, Eschbach R, Schmid-Tannwald C, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Heimer MM, Faggioni L, Spitzweg C, Fabritius MP, Auernhammer CJ, Ruebenthaler J. Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. *Eur Radiol*. 2023 May;33(5):3416-3424. doi: 10.1007/s00330-023-09518-y.

5. Literaturverzeichnis

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* Januar 2023;73(1):17–48.
2. Kent WDT, Hall SF, Isotalo PA, Houlden RL, George RL, Groome PA. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ.* 20. November 2007;177(11):1357–61.
3. Schlumberger M, Sherman SI. Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol.* Januar 2012;166(1):5–11.
4. Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, u. a. 2019 European Thyroid Association Guidelines for the Treatment and Follow-Up of Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* Oktober 2019;8(5):227–45.
5. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B, u. a. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. *Nuklearmedizin.* 2007;46(5):213–9.
6. Riemann B. [Indications and results of radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer]. *Chirurg.* Dezember 2020;91(12):1013–6.
7. Gild ML, Topliss DJ, Learoyd D, Parnis F, Tie J, Hughes B, u. a. Clinical guidance for radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* April 2018;88(4):529–37.
8. Rübenthaler J, Auernhammer C, Harun I, Ricke J, Cyran CC. Neuroendokrine Tumoren von Magen, Duodenum und Pankreas. *Der Radiologe.* 1. November 2019;59(11):961–7.
9. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, u. a. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 1. Oktober 2017;3(10):1335–42.
10. Kulke MH, Benson AB 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Choti MA, u. a. Neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 1. Juni 2012;10(6):724–64.
11. Bodei L, Ambrosini V, Herrmann K, Modlin I. Current Concepts in (68)Ga-DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. *J Nucl Med.* November 2017;58(11):1718–26.
12. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–44.
13. Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape UF, u. a. Cost comparison of ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* Januar 2012;39(1):72–82.
14. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, u. a. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26–32.
15. Swiha MM, Sutherland DEK, Sistani G, Khatami A, Abazid RM, Mujoomdar A, u. a. Survival

- predictors of (177)Lu-Dotatate peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with progressive well-differentiated neuroendocrine tumors (NETS). *J Cancer Res Clin Oncol*. Januar 2022;148(1):225–36.
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, u. a. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. Januar 2020;76(2):182–8.
 17. Rufini V, Baum RP, Castaldi P, Treglia G, De Gaetano AM, Carreras C, u. a. Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors. *Abdominal Imaging*. 1. Dezember 2012;37(6):1004–20.
 18. Werner RA, Solnes LB, Javadi MS, Weich A, Gorin MA, Pienta KJ, u. a. SSTR-RADS Version 1.0 as a Reporting System for SSTR PET Imaging and Selection of Potential PRRT Candidates: A Proposed Standardization Framework. *J Nucl Med*. Juli 2018;59(7):1085–91.
 19. Ahmaddy F, Wenter V, Ilhan H, Wacker D, Unterrainer M, Knösel T, u. a. Effects of the Minimal Extrathyroidal Extension on Early Response Rates after (Adjuvant) Initial Radioactive Iodine Therapy in PTC Patients. *Cancers (Basel)*. 13. November 2020;12(11).
 20. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. Juni 2010;17(6):1471–4.
 21. Ito Y, Kudo T, Kobayashi K, Miya A, Ichihara K, Miyauchi A. Prognostic factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma in the lymph nodes, lung, and bone: analysis of 5,768 patients with average 10-year follow-up. *World J Surg*. Juni 2012;36(6):1274–8.
 22. Verburg FA, Mäder U, Tanase K, Thies ED, Diessl S, Buck AK, u. a. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab*. Januar 2013;98(1):172–80.
 23. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, Shaha AR, Shah JP. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg*. November 1995;170(5):467–70.
 24. Arora N, Turbendian HK, Scognamiglio T, Wagner PL, Goldsmith SJ, Zarnegar R, u. a. Extrathyroidal extension is not all equal: Implications of macroscopic versus microscopic extent in papillary thyroid carcinoma. *Surgery*. Dezember 2008;144(6):942–7; discussion 947-948.
 25. Al-Qurayshi Z, Shama MA, Randolph GW, Kandil E. Minimal extrathyroidal extension does not affect survival of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. Mai 2017;24(5):221–6.
 26. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, u. a. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. Januar 2016;26(1):1–133.
 27. Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. Januar 2018;68(1):55–63.
 28. Grawe F, Cahya A, Fabritius MP, Beyer L, Wenter V, Ruebenthaler J, u. a. Course of Disease and Clinical Management of Patients with Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 22. Oktober 2021;13(21).
 29. Ibrahimovic T, Ghossein R, Shah JP, Ganly I. Poorly Differentiated Carcinoma of the Thyroid

Gland: Current Status and Future Prospects. *Thyroid*. März 2019;29(3):311–21.

30. Grawe F, Rosenberger N, Ingenerf M, Beyer L, Eschbach R, Todica A, u. a. Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs. *Cancer Imaging*. 25. April 2023;23(1):41.
31. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, u. a. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. Januar 2014;15(1):e8-21.
32. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, Deguelte-Lardière S, Brix H, Kianmanesh R, u. a. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology*. 2017;104(3):264–72.
33. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, Vullierme MP, Tubach F, Paradis V, u. a. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology*. August 2013;268(2):390–9.
34. Fabritius MP, Soltani V, Cyran CC, Ricke J, Bartenstein P, Auernhammer CJ, u. a. Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer Imaging*. 28. September 2023;23(1):92.
35. Grawe F, Ebner R, Geyer T, Beyer L, Winkelmann M, Sheikh GT, u. a. Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. *Eur Radiol*. Mai 2023;33(5):3416–24.
36. Hofman MS, Lau WFE, Hicks RJ. Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics*. April 2015;35(2):500–16.
37. Werner RA, Weich A, Kircher M, Solnes LB, Javadi MS, Higuchi T, u. a. The theranostic promise for Neuroendocrine Tumors in the late 2010s - Where do we stand, where do we go? *Theranostics*. 2018;8(22):6088–100.