

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Diagnostik und Therapiemonitoring  
von neuroendokrinen Tumoren mittels MRT und SSTR-PET/CT**

**Habilitationsschrift**  
zur Erlangung der Venia Legendi  
für das Fach Radiologie  
der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**vorgelegt von**

Dr. med. Maria Katharina Ingenerf

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

<b>Fachmentorat:</b>	Prof. Dr. med. Jens Ricke Prof. Dr. med. Schmid-Tannwald PD Dr. med. Petra Zimmermann
<b>Gutachter:</b>	Prof. Dr. med. Matthias Frölich Prof. Dr. med. Thomas Lauenstein
<b>Dekan:</b>	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
<b>Tag des Fakultätskolloquium:</b>	31.03.2025

<b>1</b>	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>2</b>	<b>EINLEITENDE ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
3.1	NEUROENDOKRINE TUMOREN: CHARAKTERISIERUNG, DIAGNOSTIK UND THERAPIEANSÄTZE .....	8
3.2	SOMATOSTATINREZEPTOR-PET/CT .....	9
3.3	DIFFUSIONSGEWICHTETE MRT .....	10
<b>4</b>	<b>THEMENRELEVANTE WISSENSCHAFTLICHE ARBEITEN.....</b>	<b>12</b>
4.1	DIAGNOSTIK VON NEUROENDOKRINEN TUMOREN .....	12
4.1.1	<i>Vergleich der MRT und SSTR- PET/CT bei der Diagnose von extrahepatischen Metastasen neuroendokriner Tumoren .....</i>	12
4.2	EVALUATION DES THERAPIEANSPRECHENS VON NETs .....	14
4.2.1	<i>Evaluation des Therapieansprechens von hepatisch metastasierten NETs nach Radioembolisation.....</i>	15
4.2.2	<i>Quantitative SSTR-PET/CT und MRT in der Beurteilung des Everolimus-Ansprechens bei neuroendokrinen Tumoren .....</i>	20
4.2.3	<i>Beurteilung des Therapieansprechens von neuroendokrinen Tumoren nach CAPTEM.....</i>	23
<b>5</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>27</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>PUBLIKATIONSVERZEICHNIS.....</b>	<b>31</b>
7.1	ORIGINALARBEITEN ALS ERST- ODER LETZTAUTOR .....	31
7.2	ORIGINALARBEITEN ALS KOAUTOR .....	32
7.3	SONSTIGE VERÖFFENTLICHUNGEN .....	34
7.3.1	<i>Kasuistiken/Case Reports .....</i>	34
7.3.2	<i>Übersichtsartikel/Reviews.....</i>	34
7.3.3	<i>Buchkapitel/Book Chapters.....</i>	34
<b>8</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>35</b>



## 2 Einleitende Zusammenfassung

In der vorliegenden kumulativen Habilitation wird der Einsatz moderner bildgebender Verfahren, insbesondere der diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) und der Somatostatin-Rezeptor-Positronen-Emissions-Tomographie (SSTR-PET/CT), für die Diagnostik und das Therapiemonitoring von neuroendokrinen Tumoren (NET) umfassend analysiert.

NETs sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien mit einer steigenden Inzidenz. Aufgrund ihrer oft asymptomatischen Verlaufsform und des langsamen Wachstums werden sie häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Für fortgeschrittene NETs stehen moderne Therapieoptionen, wie zielgerichtete Therapien (z. B. Everolimus, PRRT) und neue Chemotherapie-Regime (z. B. CAPTEM) zur Verfügung, doch das Therapiemonitoring gestaltet sich zunehmend herausfordernd, sowohl aufgrund der unterschiedlichen Effekte dieser Behandlungsansätze als auch durch die spezifische Biologie der NETs.

Ein zentraler Aspekt dieser Habilitation ist die Entwicklung innovativer Ansätze zur Evaluierung des Therapieansprechens. Herkömmliche Ansprechkriterien, wie die RECIST-Kriterien, stoßen bei der Beurteilung von NETs an ihre Grenzen, da sie primär auf morphologischen Veränderungen basieren. In diesem Kontext gewinnen funktionelle Bildgebungsparameter wie die SUV-Werte der SSTR-PET/CT und die ADC-Werte der DWI-MRT zunehmend an Bedeutung, da sie wertvolle Informationen über die Tumorbiologie liefern.

Die SSTR-PET/CT ermöglicht die funktionelle Darstellung von Somatostatinrezeptoren und hat sich in der NET-Diagnostik als Goldstandard etabliert. Die DWI-MRT auf der anderen Seite, die die Brownsche Molekularbewegung von Wassermolekülen zur Quantifizierung von Gewebediffusion nutzt, bietet eine wertvolle Möglichkeit zur Unterscheidung zwischen vitalem Tumorgewebe und posttherapeutischen Veränderungen.

Abschnitt 4.1 untersucht die diagnostische Genauigkeit verschiedener MRT-Sequenzen im Vergleich zur SSTR-PET/CT bei der Identifikation extrahepatischer Metastasen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von DWI mit Standard-Sequenzen eine höhere Sensitivität bei der Erkennung extrahepatischer Metastasen, insbesondere in Lymphknoten und Knochen, bietet als Standard-Sequenzen mit Kontrastmittel. Diese Befunde legen nahe, dass die MRT mit DWI,

besonders für Low-Risk-Patienten, als sinnvolle alternative Methode zur PET/CT in der Langzeitüberwachung betrachtet werden sollte.

Im folgenden Abschnitt 4.2 wird das radiologische Therapiemonitoring von NETs für drei unterschiedliche Therapieformen (TARE, Everolimus und CAPTEM) untersucht.

Abschnitt 4.2.1 widmet sich dem Therapieansprechen bei NETs nach der selektiven internen Radiotherapie (TARE). Eine Herausforderung bei der Beurteilung des Therapieansprechens besteht darin, dass post-ablative Veränderungen im Tumorgewebe nicht immer signifikante Größenveränderungen aufweisen. Die Arbeiten zeigen, dass Metastasen mit partieller Remission signifikante Anstiege der ADC-Werte aufweisen, während Responder nach TARE signifikante Abnahmen der SUV-Werte in den Zielläsionen aufweisen. Die Verhältnisse der SUV-Werte der Tumoren zu gesunder Milz oder Leber, erweisen sich dabei als die besten prädiktiven Marker für ein verlängertes HPFS und übertreffen dabei die Veränderungen der ADC-Werte. Neben klinischen Parametern wie einem niedrigen Ki-67-Wert und dem Fehlen extrahepatischer Metastasen konnten auch bildgebende prognostische Marker identifiziert werden, insbesondere das prätherapeutische Tumor-zu-Leber-Verhältnis und der SUVmax der Lebermetastasen.

In Abschnitt 4.2.2 wird die Rolle quantitativer Bildgebungsparameter in der Beurteilung des Therapieansprechens bei NETs unter Everolimus untersucht. Die Hemmung des mTOR-Proteins durch Everolimus hat sich als wirksam erwiesen, jedoch zeigen die objektiven Ansprechraten nur eine begrenzte Auswirkung auf die Größenveränderungen der Tumore. Es zeigen sich allerdings signifikante Unterschiede in den ADC-Werten zwischen Respondern und Non-Respondern, wobei Responder erstaunlicherweise eine Abnahme der ADC-Werte aufweisen. Die prädiktive Rolle der quantitativen SSTR-PET/CT wird ebenfalls beleuchtet, wobei das Tumor-zu-Leber-Verhältnis signifikant mit dem PFS korreliert. Höhere SUV-Werte vor der Therapie sind mit besseren Ansprechraten korreliert.

In Abschnitt 4.2.3 wird die Beurteilung des Therapieansprechens nach Chemotherapie mit Capecitabin und Temozolomid (CAPTEM) analysiert. Obwohl CAPTEM effektiv ist, variieren die Ansprech- und Überlebensraten erheblich, weshalb eine sorgfältige Patientenselektion und -überwachung notwendig ist, um unnötige Toxizität zu vermeiden. Non-Responder weisen höhere Ki-67-Werte und eine größere hepatische Tumorlast auf. Die ADC-Werte unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen: Non-Responder zeigen einen Abfall der ADC, während

Responder einen Anstieg aufweisen. Darüber hinaus weisen Responder signifikant höhere SUV-Werte vor der Therapie auf und zeigen eine deutliche Reduktion nach der Behandlung.

Zusammenfassend bieten die Arbeiten eine Grundlage für den erweiterten Einsatz quantitativer Bildgebungstechniken in der personalisierten Therapieüberwachung von NET-Patienten. Die Integration von MRT- und SSTR-PET/CT-Daten könnte nicht nur das Monitoring der Patienten verbessern, sondern auch zur Validierung neuer therapeutischer Ansätze beitragen. Langfristig könnte dies die Prognose und Lebensqualität von NET-Patienten signifikant erhöhen.

### 3 Einleitung

#### 3.1 Neuroendokrine Tumoren: Charakterisierung, Diagnostik und Therapieansätze

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien, die aus neuroendokrinen Zellen hervorgehen und in verschiedenen Organen des Körpers auftreten können. Am häufigsten betreffen sie das gastroenteropankreatische System und die Lunge (Riss et al., 2021). In den letzten Jahrzehnten wurde ein Anstieg der Inzidenz von NETs verzeichnet, was zum Teil auf verbesserte diagnostische Verfahren zurückzuführen ist (Rossi and Massironi, 2022).

Die WHO-Klassifikation der NETs erfolgt anhand des Differenzierungsgrades und des Ki-67-Proliferationsindexes, wobei gut differenzierte Tumoren (G1 und G2) eine günstigere Prognose haben als schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (G3), die durch ein aggressiveres Verhalten charakterisiert sind (Rindi et al., 2022). Der Ki-67-Index spielt eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung der Tumorproliferation und damit des Krankheitsverlaufs (La Rosa, 2023).

Die Diagnostik von NETs stellt eine besondere Herausforderung dar, da diese Tumoren häufig unspezifische Symptome verursachen oder asymptomatisch bleiben, bis sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben. In bis zu 70 % der Fälle werden NETs erst im metastasierten Stadium, meist mit hepatischer Beteiligung, diagnostiziert (Norheim et al., 1987, Yao et al., 2016). Die Diagnostik stützt sich auf eine Kombination von bildgebenden Verfahren, endoskopischen Techniken und immunhistochemischen Markern.

Die Behandlung von NETs orientiert sich am Differenzierungsgrad, Tumorstadium und der Lokalisation. Bei gut differenzierten, lokal begrenzten Tumoren stellt die chirurgische Resektion die bevorzugte Therapieoption dar (Oberg, 2003). In fortgeschrittenen Stadien ist eine multimodale Therapie erforderlich. Bei symptomatischen oder fortgeschrittenen NETs werden häufig Somatostatinanaloge (SSAs) wie Octreotid oder Lanreotid eingesetzt, die die Hormonproduktion und das Tumorwachstum verlangsamen. Für Patienten, die unter SSA-Therapie progredient sind oder eine höhere Tumorlast aufweisen, stehen zielgerichtete Therapien (z.B. Everolimus oder Sunitinib) (Pavel et al., 2020, Barat et al., 2020) sowie

Chemotherapie (z.B. CAPTEM) zur Verfügung. Zudem werden interventionelle Verfahren wie die Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) eingesetzt, bei denen radioaktiv markierte Peptide gezielt an die Tumorzellen binden und diese bestrahlen (Ramage et al., 2018). Lokoregionale Therapieoptionen wie die transarterielle Embolisation (TAE), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und transarterielle Radioembolisation (TARE) sind gängige Methoden zur Reduktion der Tumorlast und zur Kontrolle der Symptomatik bei hepatischer Metastasierung (Pavel et al., 2020, Barat et al., 2020). In stabilen, asymptomatischen Verläufen gut differenzierter Tumoren kann auch eine engmaschige klinische und radiologische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Für schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC G3) ist die platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin/Etoposid) der Standard, da diese Tumoren eine aggressive Biologie aufweisen. In speziellen Fällen kann eine Temozolomid-basierte Chemotherapie erwogen werden.

### **3.2 Somatostatinrezeptor-PET/CT**

Die Somatostatinrezeptor-PET/CT (SSTR-PET/CT) ist ein essenzielles diagnostisches Verfahren zur Beurteilung von Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET). Sie ermöglicht die funktionelle Darstellung von Somatostatinrezeptoren, die in der Regel auf der Zelloberfläche von NETs exprimiert werden, und kombiniert diese mit den anatomischen Informationen einer Computertomographie (CT).

Für die PET/CT werden spezifische Radiopharmaka verwendet, die an Somatostatinrezeptoren binden, wie <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr-Octreotate (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE) und <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr-Octreotide (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC). Beide sind Gallium-68-markierte Peptide, die sich an den Subtyp 2 der Somatostatinrezeptoren (SSTR2) heften (Virgolini et al., 2010). Neuere Entwicklungen umfassen auch die Anwendung von <sup>18</sup>F-SiFAlin-TATE (Litau et al., 2015).

Diese Radiopharmaka emittieren Positronen, die bei der Kollision mit Elektronen zu zwei Photonen zerstrahlen, die in entgegengesetzte Richtungen ausgesendet werden. Diese Photonen werden von den Detektoren des PET-Scanners erfasst, was die Erstellung eines Bildes der Rezeptordichte des Tumors ermöglicht.

Die PET-Bildgebung liefert wichtige funktionelle Informationen, während die CT-Bildgebung morphologische Details wie Größe und Struktur der Tumoren darstellt. Die Kombination beider Verfahren ermöglicht eine präzise Fusion funktioneller und anatomischer Informationen, wobei die räumliche Auflösung der PET stark von der Energie der emittierten Photonen und der verwendeten Detektortechnologie abhängt.

Die SSTR-PET/CT zeigt eine hohe Sensitivität in der Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen sowie Peritonealkarzinose und unbekannten Primärtumoren (Sadowski et al., 2016). Diese Technik hat sich als unverzichtbar für das Staging und Re-Staging von NET-Patienten etabliert. Darüber hinaus spielt die SSTR-PET/CT eine zentrale Rolle in der Therapieplanung, insbesondere bei der Peptid-Rezeptor-Radiotherapie (PRRT), da sie eine präzise Abschätzung des Somatostatinrezeptorstatus des Tumors ermöglicht.

Ein Nachteil der SSTR-PET/CT ist die damit verbundene Strahlenbelastung sowie die eingeschränkte Verfügbarkeit dieser spezialisierten Technik in einigen Regionen. Trotz dieser Einschränkungen bleibt die SSTR-PET/CT der Goldstandard in der NET-Diagnostik und -Therapieplanung (Pavel et al., 2020).

### 3.3 Diffusionsgewichtete MRT

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das die Brownsche Molekularbewegung von Wassermolekülen im Gewebe nutzt, um Unterschiede in der Gewebestruktur zu visualisieren. Diese Technik ermöglicht es, Tumoren und andere Gewebearten differenziert zu beurteilen, indem die Beweglichkeit der Wassermoleküle erfasst wird. Die Diffusion von Wassermolekülen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, darunter Zelldichte, Integrität der Zellmembranen und die mikrovaskuläre Umgebung. Bei gesundem Gewebe können Wassermoleküle relativ frei diffundieren, was zu einer hohen Diffusionsrate führt. In Tumorgeweben, die häufig eine hohe Zelldichte und eng gepackte Zellen aufweisen, ist die Diffusion eingeschränkt, was als Diffusionsrestriktion bezeichnet wird (Bammer, 2003).

Die Diffusionsbildgebung erfolgt durch den Einsatz von zwei Gradientenimpulsen zwischen dem Hochfrequenzimpuls, die die Bewegung der Wassermoleküle messen um die Diffusion sichtbar zu machen (Dietrich et al., 2010). Der erste Gradientenimpuls führt zu einer Phasenverschiebung

der Wasserstoffprotonen, während der zweite Gradientenimpuls eine Rephasierung bewirken soll. Bei einer Bewegung der Wasserstoffmoleküle aufgrund der Brownschen Molekularbewegung ist die Rephasierung unvollständig, was zu einem Signalverlust führt (Huisman, 2003). Bei einer Diffusionsrestriktion hingegen tragen alle Protonen zum Signal bei, da keine örtliche Bewegung der Protonen stattgefunden hat (Stejskal and Tanner, 1965). Der b-Wert steuert die Stärke der Diffusionsgewichtung und beeinflusst die Sensitivität für die Detektion von Wassermolekülbewegungen. Er ist proportional zu Faktoren wie der Gradientenamplitude, der Dauer des angewandten Gradienten und dem Zeitintervall zwischen den Gradientenpaaren (Thoeny and De Keyzer, 2007). Niedrige b-Werte führen zu einem T2-gewichteten Kontrast, während hohe b-Werte eine stärkere Diffusionsgewichtung erzeugen und somit die Differenzierung von Gewebe mit eingeschränkter Diffusion (z. B. Tumoren) ermöglichen.

Der Apparent Diffusion Coefficient (ADC) quantifiziert die Signalabnahme und das Maß der Diffusionsstärke. Der ADC kann aus den diffusionsgewichteten Bildern verschiedener b-Werte (mindestens einem niedrigen und einem hohen b-Wert) berechnet werden, indem die Steigung der logarithmischen Auftragung der Signalintensität gegen den b-Wert herangezogen wird. Der resultierende ADC hat die Einheit  $\text{mm}^2/\text{s}$ . Die simultane Darstellung der berechneten ADC-Werte der einzelnen Voxel ermöglicht die Erstellung einer Parameterkarte des ADC (ADC-Map), die die räumliche Verteilung der verschiedenen Diffusionswerte innerhalb einer Bildschicht zeigt. Eine Diffusionsrestriktion ist dabei in der ADC-Map an einem niedrigen Signal erkennbar.

Die Fähigkeit der DWI-MRT, zwischen Geweben mit unterschiedlichen Diffusionseigenschaften zu unterscheiden, ist z.B. hilfreich bei der Charakterisierung von Tumoren und Narbengewebe. Tumoren zeigen in der Regel eine stärkere Diffusionsrestriktion als Narbengewebe, was die DWI-MRT zu einem hilfreichen Tool in der Nachsorge macht, um Tumorrezidive von posttherapeutischen Veränderungen zu unterscheiden (Messina et al., 2020).

## 4 Themenrelevante wissenschaftliche Arbeiten

### 4.1 Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren

#### 4.1.1 Vergleich der MRT und SSTR- PET/CT bei der Diagnose von extrahepatischen Metastasen neuroendokriner Tumoren

*Ingenerf M, Rübenthaler J, Wenter V, Zacherl M, Völter F, Winkelmann M, et al. Evaluation of MRI in the diagnostic accuracy of extrahepatic metastases in neuroendocrine tumors in comparison with the reference standard somatostatin-receptor-PET/CT. Front Oncol. 2023*

Die SSTR-PET/CT gilt als Goldstandard für das Staging neuroendokriner Tumoren(Pavel et al., 2020). Im Vergleich dazu bietet die MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln einen überlegenen Weichteilkontrast, was zu höherer Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von Lebermetastasen führt (Puhr-Westerheide et al., 2019).

Besonders hervorzuheben ist die DWI-MRT als funktionelles Verfahren, das ohne ionisierende Strahlung und Kontrastmittel auskommt und eine vergleichsweise kurze Akquisitionszeit hat. In der Nachsorge von NET-Patienten wird empfohlen, über 15 Jahre hinweg alternierend Ganzkörper-PET/CT und MRT des Leber/Bauchraums durchzuführen. Angesichts der kumulierten Strahlenbelastung könnte die Ganzkörper-MRT für Low-Risk-Patienten eine klinisch relevante Alternative zur PET/CT in der langfristigen Tumornachsorge darstellen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die diagnostische Genauigkeit verschiedener MRT-Sequenzen im Vergleich zur SSTR-PET/CT bei der Identifikation extrahepatischer Metastasen zu bewerten. Es wurde eine retrospektive Analyse von 127 NET-Patienten durchgeführt, die sowohl eine Leber-MRT als auch eine SSTR-PET/CT erhielten. Die MRT-Daten wurden in vier Sequenzkombinationen analysiert: native T1 + T2, T1 + T2 + DWI, T1 + T2 + kontrastmittelverstärkte T1 (CE) sowie T1 + T2 + DWI + CE.

Die SSTR-PET/CT identifizierte insgesamt 1.094 extrahepatische Läsionen, einschließlich 611 Knochenmetastasen, 326 Lymphknotenmetastasen und 106 peritonealen Metastasen. In der Läsions-basierten Analyse erzielten die Kombinationen T1 + T2 + DWI und T1 + T2 + DWI + CE jeweils 71 % (779 bzw. 775 Läsionen). In der Patienten-basierten Analyse wies die Kombination

T1 + T2 + DWI mit 85 % die höchste Sensitivität und die Kombination T1 + T2 + DWI + CE mit 100 % die höchste Spezifität auf.

Insgesamt konnten gute Detektionsraten für Lymphknoten- und Knochenmetastasen mit T1 + T2 + DWI (77 % und 75 %) sowie T1 + T2 + DWI + CE (76 % und 74 %) erreicht werden. Die Zugabe von Kontrastmitteln brachte keinen signifikanten Vorteil bei der Detektion von Knochenmetastasen. Peritoneale Herde wurden nur subphrenisch oder an der Gerota-Faszie zufriedenstellend nachgewiesen, wobei das intravenöse Kontrastmittel die Detektion kardiophrenischer Lymphknoten und Pankreas-NETs verbesserte.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass die Kombination von DWI mit Standard-Sequenzen eine höhere Sensitivität bei der Erkennung extrahepatischer Metastasen, insbesondere bei Lymphknoten- und Knochenmetastasen, bietet als die Standard-Sequenzen mit Kontrastmittel. Diese Ergebnisse belegen den Nutzen der DWI-MRT in der klinischen Routine zur Überwachung von NET-Patienten. Die Zugabe von Kontrastmitteln erhöht zwar die Spezifität, ist jedoch nicht in allen Fällen notwendig. Diese Befunde legen nahe, dass die MRT, insbesondere bei Patienten mit niedrigem Risiko, als alternierende Methode zur PET/CT in der Langzeitüberwachung in Betracht gezogen werden sollte.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 2):

Ingenerf M, Rübenthaler J, Wenter V, et al. Evaluation of MRI in the diagnostic accuracy of extrahepatic metastases in neuroendocrine tumors in comparison with the reference standard somatostatin-receptor-PET/CT. *Front Oncol.* 2023;13:1194152.  
doi:10.3389/fonc.2023.1194152

**Figure 1: 69-jähriger Patient mit Knochenmetastasen eines gastrointestinalen NET**

Das CT (A) zeigt eine lytische Läsion (Pfeil), die schwer zu definieren ist. Allerdings zeigt die Knochenmetastase eine signifikant erhöhte SSR-Expression im 18F-SiFAlin-TATE PET (B). Die Läsion ist stark diffusionseingeschränkt (C), jedoch war sie auf dem kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Bild (D) sowie auf dem T2-gewichteten Bild (E) nicht sichtbar

## 4.2 Evaluation des Therapieansprechens von NETs

Neuroendokrine Tumoren (NETs) werden häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, was eine kurative Resektion oft unmöglich macht. In solchen Fällen konzentriert sich die Therapie auf Symptomkontrolle und die Begrenzung der Tumorausbreitung. Hierbei stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung, darunter Chemotherapie, PRRT, Somatostatin-Analoga und zielgerichtete Therapien. Angesichts dieser Vielfalt ist es entscheidend, frühzeitig zu eruieren, ob die gewählte Therapie erfolgreich ist.

Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgt durch eine Kombination klinischer Parameter und bildgebender Verfahren. Zu den klinischen Markern zählen Laborwerte wie Chromogranin A (CgA), die als Indikatoren für die Tumoraktivität dienen. Jedoch können bestimmte therapeutische Einflüsse, wie die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern, zu falsch-positiven Ergebnissen führen (Tsai et al., 2021).

In der bildgebenden Diagnostik sind die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) die gängigste Methode zur Beurteilung des Therapieansprechens (Eisenhauer et al., 2009). Diese Kriterien basieren auf Veränderungen der Tumogröße und unterteilen das Ansprechen in vier Kategorien: komplette Remission, partielle Remission, stabile Erkrankung und Progression. Ursprünglich für die Bewertung zytotoxischer Therapien entwickelt, stoßen diese Kriterien jedoch bei neueren Therapiekonzepten an Grenzen.

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, wurden modifizierte Response-Kriterien eingeführt, wie die mRECIST für das hepatozelluläre Karzinom (HCC), die eine Abnahme des arteriellen Hyperenhancements berücksichtigen (Lencioni and Llovet, 2010), sowie die Choi-Kriterien für gastrointestinale Stromatumoren, die zusätzlich die Tumordichte einbeziehen (Choi et al., 2007) (Choi, 2008).

Alternative Bildgebungsverfahren, wie die SSTR-PET/CT, bieten die Möglichkeit einer differenzierten Beurteilung der Rezeptorexpression der Tumoren und liefern damit wichtige Informationen über deren biologisches Verhalten. Während für die <sup>18</sup>F-FDG PET/CT bereits definierte Ansprechkriterien existieren, wie die Deauville- oder PERCIST-Kriterien (Wahl et al., 2009), ist die quantitative Auswertung der SSTR-Bildgebung nicht standardisiert. Vorangegangene Studien deuten auf einen prognostischen Nutzen der SUV bei NET-Patienten, z.B. für die Therapie mit SSA oder PRRT (Ezziddin et al., 2014, Koch et al., 2014).

Die DWI-MRT ermöglicht eine präzisere Bewertung der Gewebezellularität und damit eine verbesserte Charakterisierung der Tumorantwort (Messina et al., 2020).

Obwohl die RECIST-Kriterien in der allgemeinen Onkologie weit verbreitet sind, zeigen sie bei NETs deutliche Einschränkungen. Die langsame Tumorentwicklung kann dazu führen, dass NETs fälschlicherweise als „stabile Erkrankung“ klassifiziert werden, während sie tatsächlich auf die Therapie ansprechen. Zudem erfassen die RECIST-Kriterien ausschließlich Größenveränderungen und ignorieren funktionelle Parameter, die durch moderne Bildgebungstechniken wie SSTR-PET/CT oder DWI-MRT erfasst werden können. Auch die Heterogenität der NETs, bei der verschiedene Tumoreale unterschiedlich auf die Therapie reagieren, wird von den RECIST-Kriterien nicht ausreichend abgebildet (Reccia et al., 2023).

Daher ist eine kombinierte Bewertung, die auch funktionelle Bildgebungsparameter einbezieht, für ein umfassendes Therapie-Response-Assessment von großer Bedeutung. Ein Ziel dieser Arbeit besteht darin, die Relevanz dieser Parameter weiter zu untersuchen und ihr Anwendungspotenzial im klinischen Kontext besser zu definieren. In den folgenden Teilarbeiten werden verschiedene Therapieoptionen — die TARE als lokal-ablative Therapie, Everolimus als zielgerichtete Therapie und CAPTEM als Chemotherapie — hinsichtlich der Evaluation des Therapieansprechens durch die vorgestellten bildgebenden Verfahren analysiert.

#### 4.2.1 Evaluation des Therapieansprechens von hepatisch metastasierten NETs nach Radioembolisation

Die selektive interne Radiotherapie (Transarterial Radioembolization, TARE) mit <sup>90</sup>Yttrium hat sich als effektive Behandlungsoption für Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen von neuroendokrinen Tumoren (NELMs) etabliert (Pavel et al., 2020). Bei dieser minimalinvasiven Technik werden radioaktive Mikrosphären direkt in die Leberarterien injiziert, um die Tumoren gezielt zu bestimmen, während das umgebende gesunde Gewebe geschont wird. TARE zielt darauf ab, die Tumorlast zu reduzieren und die Symptome zu kontrollieren, insbesondere bei Patienten, die nicht für eine chirurgische Resektion in Frage kommen.

Die frühzeitige Beurteilung des Therapieansprechens nach TARE stellt jedoch eine Herausforderung dar. Morphologische Veränderungen, wie die Umwandlung in nekrotisches

oder fibrotisches Gewebe im verbleibenden Tumor, führen nicht zwangsläufig zu einer messbaren Größenänderung, die durch die RECIST-Kriterien erfasst werden könnte. Diese Limitationen der RECIST-Kriterien können nach lokoregionalen Therapien oft zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Therapieansprechens führen (Schmid-Tannwald et al., 2015).

Vielversprechende Ansätze zur Verbesserung der Evaluierung des Ansprechens nach Radioembolisation zeigen sich in der Anwendung funktioneller, quantitativer Bildparameter wie dem ADC aus der DWI und dem SUV aus der FDG-PET/CT (Barabasch et al., 2018, Schmeel et al., 2017b, Sun et al., 2010, Szyszko et al., 2007). Allerdings sind nur wenige Studien zur Bewertung der DWI für die Therapieevaluation von NET-Metastasen nach TARE bisher verfügbar (Gowdra Halappa et al., 2013).

Ziel der Teilprojekte 1 bis 3 war es daher, die funktionellen, quantitativen Bildparameter in MRT und PET/CT (ADC, SUV, Vaskularisation) hinsichtlich ihres Wertes zur Therapieevaluation nach Radioembolisation im Vergleich zu konventionellen Parametern zu untersuchen.

#### **4.2.1.1 Bewertung der ADC bei TARE-Behandlung von NET-Lebermetastasen: Eine Machbarkeitsstudie.**

**Katharina Ingenerf M, Karim H, Fink N, et al. Apparent diffusion coefficients (ADC) in response assessment of transarterial radioembolization (TARE) for liver metastases of neuroendocrine tumors (NET): a feasibility study. Acta Radiol 2021**

In dieser retrospektiven Machbarkeitsstudie wurden 43 Patienten mit insgesamt 120 Zielläsionen untersucht, die aufgrund von Lebermetastasen von NET mit TARE behandelt wurden. Alle Patienten erhielten prä- und postinterventionelle MRT-Untersuchungen mittels DWI.

Ziel der Studie war es, die Eignung des ADC als Marker zur Beurteilung des Therapieansprechens zu evaluieren. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit partieller Remission (PR) gemäß den RECIST 1.1- und mRECIST-Kriterien im ersten Follow-up-MRT einen signifikanten Anstieg der ADC-Werte aufwiesen ( $p < 0,005$ ). Im Gegensatz dazu blieben die ADC-Werte in der Gruppe mit progredienter Erkrankung (PD) unverändert. Zudem wiesen Therapie-ansprechende Lebermetastasen signifikant höhere prozentuale Veränderungen der ADC-Werte auf als Non-Responder (PD und stabile Erkrankung, SD) ( $p < 0,05$ ).

Die Studie bestätigte frühere Beobachtungen, dass NET-Metastasen nach TARE eine Abnahme des arteriellen Enhancements zeigen, ohne dass dies zwingend mit Größenveränderungen korreliert (Braat et al., 2019). Die Analyse gemäß mRECIST ergab, dass eine erhebliche Anzahl der als stabil (SD) klassifizierten Läsionen nach RECIST 1.1 eine Reduktion des arteriellen Enhancements aufwies, was eine Umklassifizierung von SD zu PR ermöglichte. Nach RECIST 1.1 wurden 73 % der Läsionen als SD und 23 % als PR klassifiziert, während diese Verteilung gemäß mRECIST auf 23 % SD und 63 % PR umgeändert wurde.

Die Ergebnisse legen nahe, dass ADC-Werte eine vielversprechende Ergänzung bei der Beurteilung des Therapieansprechens nach TARE bei Patienten mit NET-Lebermetastasen darstellen können. Insbesondere die Kombination von ADC-Messungen mit modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST) ermöglicht eine präzisere Bewertung morphologischer Veränderungen, die über die reine Tumorgrößenbestimmung hinausgehen.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 1):

Katharina Ingenerf M, Karim H, Fink N, et al. Apparent diffusion coefficients (ADC) in response assessment of transarterial radioembolization (TARE) for liver metastases of neuroendocrine tumors (NET): a feasibility study. *Acta Radiol.* Jul 5 2021;2841851211024004. doi:10.1177/02841851211024004

**Figure 2 Ein 59-jähriger Mann mit Lebermetastasen eines ilealen NET, klassifiziert als PR.**

(a) Prä-interventionelles kontrastverstärktes T1-gewichtetes Bild (arterielle Phase) zeigt eine hypervaskularisierte Läsion (Pfeil) mit 26 mm und eingeschränkter Diffusion (b) sowie korrelierender Signalabsenkung in der ADC-Map (c). Nach TARE zeigt die Metastase eine mäßige Größenabnahme auf 20 mm (PR) und deutlich weniger arterielle Anreicherung (e). Die Diffusionsrestriktion nimmt ab bei zunehmend hyperintensem Signal in der ADC-Map (f).

#### 4.2.1.2 Bewertung von PET/CT und MRT bei neuroendokrinen Lebermetastasen nach TARE: Kurz- und Langzeitanalyse.

*Ingenerf M, Kiesl S, Karim S, et al. (68)Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE). Cancers (Basel) 2021*

In dieser Folgestudie wurde die Effektivität von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT und MRT mit DWI zur quantitativen Beurteilung des Therapieansprechens bei Patienten mit NELM nach TARE analysiert. Insgesamt wurden 32 Patienten inkludiert. Es wurden SUV und ADC-Werte von drei Ziel-Läsionen sowie von tumorfreiem Milz- und Lebergewebe erhoben. Zudem wurden die Tumor-zu-Milz- (T/S) und Tumor-zu-Leber-Verhältnisse (T/L) berechnet.

Das Therapieansprechen wurde gemäß den RECIST 1.1 und den mRECIST evaluiert. Das langfristige Ansprechen wurde als hepatisches progressionsfreies Überleben (HPFS) über Zeiträume von 6, 12 und mehr als 24 Monaten definiert.

Die Analyse ergab, dass Responder (PR + SD) nach TARE signifikante Zunahmen der ADC-Werte und signifikante Abnahmen der SUV-Werte in den Zielläsionen zeigten; im Gegensatz zu Non-Respondern (PD), bei denen diese Veränderungen nicht auftraten. Diese Ergebnisse waren unabhängig von den Bewertungsstandards (RECIST 1.1, mRECIST oder HPFS). Eine ROC-Analyse identifizierte die prozentualen Veränderungen des T/S- und T/L-Verhältnisses als die besten prädiktiven Parameter für ein verlängertes HPFS, wobei ein  $\Delta\text{SUV T/S}$  von <23 % als optimaler Schwellenwert galt, um Patienten mit einem verlängerten HPFS (30,2 Monate vs. 13,4 Monate;  $p = 0,0002$ ) zu identifizieren.

Interessanterweise zeigte die Response-Klassifikation nach mRECIST und RECIST 1.1 keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben (OS).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass frühzeitige quantitative Veränderungen der SUV-Tumor-zu-Organ-Verhältnisse nach TARE wertvolle prädiktive Marker für das langfristige Therapieansprechen bei NELM darstellen. Diese Parameter erwiesen sich gegenüber absoluten SUV-Messungen ( $\Delta\text{SUVmax/SUVmean}$ ) und der  $\Delta\text{ADC}$  als überlegen und könnten zur Optimierung von Therapieentscheidungen herangezogen werden.

#### 4.2.1.3 Identifikation prognostischer Parameter bei der Behandlung von neuroendokrinen Lebermetastasen mit TARE mittels $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT.

**Ingenerf M, Grawe F, Winkelmann M, et al.** Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: Identification of prognostic parameters at  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT. **Diagn Interv Imaging** 2023.

Diese Studie untersucht den prognostischen Wert klinischer und bildgebender Parameter bei Patienten mit NELM, die mit TARE behandelt wurden. Frühere Forschungen konzentrierten sich hauptsächlich auf klinische Parameter wie die hepatische Tumorlast und das Vorhandensein extrahepatischer Metastasen. Diese Faktoren wurden jedoch meist bei Patienten mit primärem Leberzellkarzinom oder kolorektalem Karzinom evaluiert, deren Prognosen sich erheblich von denen der NET-Patienten unterscheiden (Schaefer et al., 2022, Schmeel et al., 2017a).

Insgesamt wurden 48 Patienten mit NELM in die Analyse eingeschlossen. Die prätherapeutischen Bildgebungen umfassten sowohl  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT als auch MRTs, wobei ADC- und SUV-Werte, einschließlich der Tumor-zu-Organ-Verhältnisse erfasst wurden. Zusätzlich wurden klinische Parameter wie die hepatische Tumorlast (HTL), das Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen, Chromogranin A (CgA), der Ki-67-Index und der Bilirubinspiegel untersucht..

Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse identifizierte mehrere signifikante prognostische Faktoren: Ein niedriger Ki-67-Wert ( $\leq 5\%$ ), eine geringe hepatische Tumorlast ( $< 10\%$ ) und das Fehlen extrahepatischer Metastasen waren mit einem verlängerten Gesamtüberleben (OS) und einer erhöhten HPFS assoziiert. Unter den bildgebenden Parametern erwies sich das SUVmean-zu-SUVmax-Verhältnis von Tumor zu Leber (Tmean/Lmax) als der einzige signifikante Prädiktor. Ein Schwellenwert von  $> 1,9$  führte zu einer Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens (69 vs. 33 Monate) und einer 1,5-fach längeren medianen HPFS (30 vs. 19 Monate). Für das progressionsfreie Überleben (PFS) war ein erhöhter Ausgangswert des SUVmax ( $> 28$ ) der einzige signifikante prognostische Faktor; Patienten mit einem SUVmax  $> 28$  zeigten ein verlängertes PFS (16,9 vs. 6,5 Monate).

Die Studie zeigt, dass prätherapeutische Bildgebungsparameter, insbesondere das Tmean/Lmax-Verhältnis und der SUVmax, bei der Vorhersage des Therapieerfolges von NELM-Patienten nach TARE hilfreich sein können und somit die Patientenwahl und das Management unterstützen könnten.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 2):

Ingenerf M, Grawe F, Winkelmann M, et al. Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: Identification of prognostic parameters at 68Ga-DOTATATE PET/CT. *Diagn Interv Imaging*. Jul 13 2023;doi:10.1016/j.diii.2023.06.007

**Figure 3: Gesamtüberleben für verschiedene, unabhängige prognostische Parameter.** (A) Patienten mit einem präinterventionellen SUV-Wert (Tumor mean/Leber max) > 1,9 wiesen ein signifikant erhöhtes medianes Gesamtüberleben von 69,1 Monaten (95% Konfidenzintervall: 40,3–113,7 Monate) im Vergleich zu 33,1 Monaten (95% CI: 19,4–46,9 Monate) bei Patienten mit niedrigen Tmean/Lmax ratios in der baseline auf ( $p < 0,04$ ). (B) Patienten mit einem niedrigen Ki-67 ( $\leq 5\%$ ) des Primärtumors zeigten ein längeres medianes Gesamtüberleben von 73,3 Monaten im Vergleich zu denen mit höherem Ki-67-Index (26,1 Monate;  $p = 0,054$ ). (C) Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der hepatischen Tumorlast.

#### 4.2.2 Quantitative SSTR-PET/CT und MRT in der Beurteilung des Everolimus-Ansprechens bei neuroendokrinen Tumoren

Die Hemmung des mTOR-Proteins stellt eine vielversprechende Therapiestrategie für fortgeschrittene NETs dar. Everolimus, ein oral einzunehmender mTOR-Inhibitor, hat sich aufgrund seiner antiproliferativen und antiangiogenen Eigenschaften als fester Bestandteil in der Zweitlinientherapie etabliert (Pavel et al., 2016). Obwohl die RADIANT-3-Studie die Wirksamkeit von Everolimus bestätigte, waren die objektiven Tumoransprechraten mit nur 5 % in der Everolimus-Gruppe relativ gering. Dies deutet darauf hin, dass der positive Effekt auf das progressionsfreie Überleben (PFS) hauptsächlich auf die Stabilisierung des Tumorwachstums oder auf geringfügige Tumorverkleinerungen zurückzuführen ist, die nicht die Schwelle für ein partielles Ansprechen nach den RECIST-Kriterien erreichen(Yao et al., 2011). Diese Beobachtungen legen nahe, dass herkömmliche Ansprechkriterien, die sich primär auf die Messung von Tumorgrößenveränderungen konzentrieren, für die Beurteilung zielgerichteter Therapien mit antiproliferativen oder antiangiogenen Effekten, wie Everolimus, bei langsam wachsenden Tumoren wie NETs nicht optimal sind (Garcia-Carbonero et al., 2015).

In den folgenden Abschnitten werden zwei Arbeiten präsentiert, die die Anwendung quantitativer Bildgebungsparameter, insbesondere von SSTR-PET/CT und MRT, zur Beurteilung des

Ansprechens auf Everolimus bei Patienten mit NETs untersuchen und deren prognostische Relevanz evaluieren.

#### 4.2.2.1 Bewertung des Everolimus-Ansprechens anhand quantitativer MRT-Parameter bei neuroendokrinen Tumoren

*Ingenerf M, Kiesl S, Winkelmann M, et al. Treatment Assessment of pNET and NELM after Everolimus by Quantitative MRI Parameters. Biomedicines 2022*

Diese Studie analysiert das Ansprechen auf Everolimus bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (pNET) und Lebermetastasen (NELM) anhand quantitativer MRT-Parameter. Insgesamt wurden 17 Patienten mit 42 Zielläsionen untersucht, wobei die Einteilung in Responder ( $PFS \geq 11$  Monate) und Non-Responder ( $PFS < 11$  Monate) auf dem medianen PFS der RADIANT-3-Studie basierte.

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme der minimalen ADC-Werte (ADCmin) in den NELMs der Responder, während bei den Non-Respondern ein Anstieg der ADCmin-Werte festgestellt wurde ( $p < 0,03$ ). Auffällig war, dass der ADC der pNETs bei den Respondern unter Therapie anstieg, während sich bei den Non-Respondern keine Veränderungen ergaben.

Zusätzlich ergab die Analyse des Signalintensitätsverhältnisses (SI) von Tumor zu Leber (T/L) in nativen T1-gewichteten Bildern signifikante Unterschiede. Bei den Respondern nahm die T1-Signalintensität im Verhältnis zur Leber zu, während sie bei den Non-Respondern abnahm ( $p < 0,02$ ). Bei den pNETs war eine umgekehrte Reaktion zu beobachten: Responder zeigten eine Abnahme der T1-Signalintensität, während Non-Responder eine Zunahme aufwiesen. Dies deutet darauf hin, dass die Therapieeffekte sowohl bei NELM als auch bei pNET variieren können, was im Kontext der kleinen Kohorte vorsichtig interpretiert werden sollte.

Die abnehmenden ADC-Werte bei Respondern in NELMs stehen im Widerspruch zu gängigen Annahmen, da Therapien, die Apoptose und Nekrose induzieren, normalerweise einen Anstieg der ADC-Werte zur Folge haben. Diese abweichenden Ergebnisse könnten auf den spezifischen Wirkmechanismus von zytostatischen Therapien wie Everolimus zurückzuführen sein, der sich von klassischen zytotoxischen Ansätzen unterscheidet. Ähnliche Befunde wurden bereits bei hypervaskulären Tumoren wie HCC und RCC nach zielgerichteter Therapie dokumentiert.

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse darauf hin, dass quantitative MRT-Parameter wie ADC und T1-Signalintensitäten wertvolle prädiktive Marker sein könnten, um das Ansprechen auf Everolimus besser zu überwachen als die etablierten Größenkriterien.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 2A und Abbildung 6A):

Ingenerf M, Kiesl S, Winkelmann M, et al. Treatment Assessment of pNET and NELM after Everolimus by Quantitative MRI Parameters. *Biomedicines*. Oct 18 2022;10(10):doi:10.3390/biomedicines10102618

**Figure 4: Veränderungen von ADC und leberadaptierten Signalintensitäten bei Respondern und Non-Respondern.**

Links) Der ADCmin in ansprechenden NELMs nahm signifikant nach der Therapie ab ( $p < 0,02$ ), während er in nicht-ansprechenden NELMs zunahm ( $p < 0,03$ ). (Rechts) Das Verhältnis der T1-Signalintensität der NELM zur T1-Signalintensität der Leber (T/L-Verhältnis) zeigte eine signifikante Zunahme in der Responder-Gruppe nach Therapiebeginn, während das T/L-Verhältnis in der Non-Responder-Gruppe tendenziell abnahm.

#### 4.2.2.2 Prognostische Rolle der quantitativen SSTR-PET/CT bei der Vorhersage des Everolimus-Ansprechens

Karim H, Winkelmann M, Grawe F, Völter F, Auernhammer C, Rübenthaler J, Ricke J, Ingenerf M, Schmid-Tannwald C. Quantitative SSTR-PET/CT: a potential tool for predicting everolimus response in neuroendoctine tumour patients. *Radiol Oncol*. 2024. (Karim et al., 2024)

In dieser Studie wurde die Rolle der quantitativen SSTR-PET/CT-Bildgebung bei der Vorhersage des Ansprechens auf Everolimus bei Patienten mit NET und Lebermetastasen (NELM) untersucht. Insgesamt wurden 29 Patienten retrospektiv analysiert, die sowohl vor als auch nach der Therapie mit  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE-PET/CT untersucht wurden. Ziel dieser Studie war es, zu evaluieren, ob funktionelle Bildgebungsparameter überlegene prädiktive Marker für das Therapieansprechen im Vergleich zu herkömmlichen, größenbasierten Kriterien darstellen.

Zu den zentralen Ergebnissen gehörte, dass das Tmean/Lmax-Verhältnis von Lebermetastasen als einziger signifikanter prognostischer Marker mit dem PFS assoziiert war. Patienten mit einem höheren Tmean/Lmax-Verhältnis ( $> 2$ ) wiesen ein signifikant längeres PFS auf. Darüber hinaus

stellten sich prozentuale Veränderungen des Tumor-zu-Leber- (T/L) und Tumor-zu-Milz-Verhältnisses (T/S) als signifikante Prädiktoren für das PFS heraus, während keine signifikanten Unterschiede in der Tumogröße zwischen Respondern und Non-Respondern festgestellt wurden. Dies unterstreicht die potenzielle Überlegenheit der quantitativen SSTR-PET/CT gegenüber den etablierten, auf Tumogrößen basierenden Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 2):

Karim H, Winkelmann M, Grawe F, et al. Quantitative SSTR-PET/CT: a potential tool for predicting everolimus response in neuroendocrine tumour patients. *Radiol Oncol.* Jun 12 2024;doi:10.2478/raon-2024-0032

**Figure 5: 31-jähriger Patient mit nicht-ansprechender Lebermetastase eines pankreatischen neuroendokrinen Tumors.** In der prätherapeutischen PET/CT (A, B) war das Tumor-zu-Leber-Verhältnis (T/L) gering. Nach drei Monaten Everolimus-Behandlung zeigte die Lebermetastase (Pfeil) im CT eine Größenzunahme (C), und gleichzeitig einen signifikant erhöhten <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-Uptake in der PET/CT.

#### 4.2.3 Beurteilung des Therapieansprechens von neuroendokrinen Tumoren nach CAPTEM

Die Chemotherapie mit Capecitabin und Temozolomid (CAPTEM) hat sich als effektives und sicheres systemisches Regime für Patienten mit metastasierten oder fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren (NET) etabliert, insbesondere bei gut differenzierten pankreatischen NETs (Al-Toubah et al., 2021, Dogan et al., 2022). Die Ansprechraten variieren zwischen 17% und 70%, während die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) zwischen 4 und 38,5 Monaten liegt (Strosberg et al., 2011, Arrivi et al., 2022).

In vitro-Studien haben einen synergistischen apoptotischen Effekt zwischen Capecitabin und Temozolomid dokumentiert, wobei der spezifische Wirkmechanismus bei NETs weiterhin unklar bleibt (Arrivi et al., 2022, Fine et al., 2005). Capecitabin wirkt, indem es 5-Fluorodeoxyuridintriphasphat in die DNA einbaut, was die Thymidylatsynthase hemmt und die

Reparaturaktivität von Methylguanina-DNA-Methyltransferase (MGMT) herabsetzt(Fine et al., 2005). Temozolomid entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch Alkylierung und Methylierung von DNA an den O6- und N7-Positionen von Guanin, was zu DNA-Mismatches und Zelltod führt (Cives et al., 2016).

Studien zu klinischen Biomarkern wie MGMT-Expression, ALT-Aktivierung und Ki-67-Index haben bislang kontroverse Ergebnisse geliefert (Wang et al., 2021, Cives et al., 2016). Bisher gibt es keine Arbeiten, die die Nützlichkeit von bildgebenden Parametern zur Überwachung des Therapieansprechens oder zur Prognose des Ansprechens auf CAPTEM bei Patienten mit metastasierten NETs evaluiert haben. Dabei besteht ein dringender Bedarf an prädiktiven Biomarkern, um Therapieversagen und unnötige Exposition gegenüber Toxizität zu vermeiden (Wang et al., 2021).

In den folgenden Arbeiten wird die Rolle klinischer und bildgebender Parameter zur Vorhersage und Überwachung des Therapieansprechens auf CAPTEM näher analysiert.

#### **4.2.3.1 Evaluation klinischer und MRT-Parameter zur Vorhersage und Überwachung des Therapieansprechens von CAPTEM**

*Ingenerf M, Auernhammer C, Lorbeer R, Winkelmann M, Mansournia S, Mansour N, et al. Utility of clinical and MR imaging parameters for prediction and monitoring of response to capecitabine and temozolomide (CAPTEM) therapy in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. Radiol Oncol. 2024.*

Diese retrospektive Studie untersuchte die Eignung klinischer und multiparametrischer MRT-Parameter zur Vorhersage und Beurteilung des Therapieansprechens auf CAPTEM bei Patienten mit Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren (NETs). Insgesamt wurden 44 Patienten analysiert, bei 33 lagen prätherapeutische und Follow-up-MRT-Daten vor. Bewertet wurden Tumorgröße, der ADC-Wert sowie die Signalintensitäten der NELM. Ergänzend wurden klinische Parameter wie Chromogranin A (CgA) und der Ki-67-Index analysiert.

Die mittlere PFS betrug 5,7 Monate, das mediane OS lag bei 25 Monaten. Non-Responder wiesen höhere Ki-67-Werte im Primärtumor und eine größere hepatische Tumorlast auf. Nach der Therapie zeigten sich bei den Non-Respondern steigende CgA-Werte, während sie bei den

Respondern leicht sanken. Zudem unterschieden sich die ADC-Werte signifikant zwischen den Gruppen: Bei Non-Respondern kam es zu einem Abfall des ADCmin und des leberadaptierten ADCmean, während bei den Respondern ein Anstieg dieser Werte festgestellt wurde.

Die ROC-Analyse identifizierte die Veränderung des leberadaptierten ADCmean als stärksten prädiktiven Marker für das Therapieansprechen. Eine Kombination aus Veränderungen der Tumogröße und des ADCmin zeigte die beste Sensitivität und Spezifität und war den herkömmlichen größenspezifischen Kriterien überlegen.

Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen entfernt.

Siehe Originalpublikation (Abbildung 3):

Ingenerf M, Auernhammer C, Lorbeer R, et al. Utility of clinical and MR imaging parameters for prediction and monitoring of response to capecitabine and temozolomide (CAPTEM) therapy in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors. *Radiol Oncol.* Apr 14 2024;doi:10.2478/raon-2024-0024

**Figure 6 56-jähriger Patient mit Lebermetastase eines pankreatischen NET, klassifiziert als Non-Responder mit einem PFS von 3 Monaten.** Die Ausgangsbilder zeigen eine hypointense Läsion in Segment 4A auf dem T1-gewichteten Bild (A), starke arterielle Anreicherung (B) und eingeschränkte Diffusion im DW-MR (C, D). Nach drei Monaten CAPTEM vergrößerte sich die Metastase (E) bei reduzierter arterieller Anreicherung (F) und zunehmender restriktiver Diffusion.

#### 4.2.3.2 Quantitative SSTR-PET/CT zur Vorhersage des Ansprechens und Überlebens bei Patienten mit pNET unter CAPTEM-Therapie

**Ingenerf M, Karim H, Auernhammer C, Zacherl M, Wenter V, Winkelmann M, et al. Quantitative SSTR-PET/CT for predicting response and survival outcomes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors receiving CAPTEM. Radiol Oncol.** 2023

In dieser retrospektiven Studie wurde die prädiktive Rolle der SSTR- PET/CT sowie klinischer Parameter bei Patienten mit pNET und Lebermetastasen (NELM) untersucht, die mit CAPTEM behandelt wurden. Insgesamt wurden 22 Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl prätherapeutische als auch Verlaufskontrollen mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/-TOC PET/CT

durchgeführt wurden. Analysiert wurden dabei verschiedene SUV-Werte der Zielmetastasen, darunter das Tumor-zu-Leber (T/L)- und Tumor-zu-Milz (T/S)-Verhältnis sowie klinische Parameter wie Chromogranin A (CgA) und der Ki-67-Index.

Die Ergebnisse zeigten, dass Responder, definiert nach RECIST 1.1-Kriterien (partielle oder komplette Remission), eine signifikant längere PFS im Vergleich zu Non-Respondern aufwiesen (10 Monate vs. 4 Monate,  $p = 0.022$ ). Responder wiesen in der prätherapeutischen PET/CT signifikant höhere SUV-Werte auf, insbesondere beim Tmax/Smean-Verhältnis der Lebermetastasen. Ein höheres Tmax/Smean-Verhältnis war dabei stark mit einer besseren Prognose und einer längeren PFS assoziiert.

Im Verlauf zeigte sich bei Respondern eine signifikante Reduktion der SUV-Werte in den Zielmetastasen, was auf ein Ansprechen der Therapie impliziert. Im Gegensatz dazu waren bei Non-Respondern entweder keine Veränderungen oder eine Zunahme der SUV-Werte zu beobachten, was mit einem Fortschreiten der Erkrankung korrelierte.

Neben den bildgebenden Parametern wurden auch klinische Marker untersucht. Höhere CgA-Werte sowie ein höherer Ki-67-Index waren tendenziell mit einer schlechteren Prognose und einem geringeren Ansprechen assoziiert, wenngleich diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren.

Zusammenfassend zeigt die Studie, dass quantitative SSTR-PET/CT-Messungen, insbesondere das Tmax/Smean-Verhältnis, wertvolle prädiktive Marker für das Therapieansprechen bei pNET-Patienten unter CAPTEM-Therapie darstellen. Veränderungen der SUV-Werte stehen in enger Verbindung mit dem Behandlungserfolg oder -versagen und bieten eine vielversprechende Methode zur Überwachung der Therapieeffektivität.

## 5 Abkürzungsverzeichnis

<b>ADC</b>	Apparent Diffusion Coefficient
<b>CgA</b>	Chromogranin A
<b>CE</b>	Contrast-enhanced, kontrastverstärkt
<b>DWI</b>	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
<b>HPFS</b>	Hepatisches Progressionsfreies Überleben
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NET</b>	Neuroendokrine Tumoren
<b>NELM</b>	Neuroendokrine Lebermetastasen
<b>OS</b>	Overall Survival (Gesamtüberleben)
<b>PET/CT</b>	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PRRT</b>	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
<b>PFS</b>	Progressionsfreies Überleben
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>SSTR</b>	Somatostatinrezeptor
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Value
<b>TARE</b>	Transarterielle Radioembolisation

## 6 Literaturverzeichnis

- AL-TOUBAH, T., PELLE, E., VALONE, T., HAIDER, M. & STROSBERG, J. R. 2021. Efficacy and Toxicity Analysis of Capecitabine and Temozolomide in Neuroendocrine Neoplasms. *J Natl Compr Canc Netw*, 20, 29-36.
- ARRIVI, G., VERRICO, M., ROBERTO, M., BARCHIESI, G., FAGGIANO, A., MARCHETTI, P., MAZZUCA, F. & TOMAO, S. 2022. Capecitabine and Temozolomide (CAPTEM) in Advanced Neuroendocrine Neoplasms (NENs): A Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancer Manag Res*, 14, 3507-3523.
- BAMMER, R. 2003. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*, 45, 169-84.
- BARABASCH, A., HEINZEL, A., BRUNERS, P., KRAEMER, N. A. & KUHL, C. K. 2018. Diffusion-weighted MRI Is Superior to PET/CT in Predicting Survival of Patients Undergoing 90Y Radioembolization of Hepatic Metastases. *Radiology*, 288, 764-773.
- BARAT, M., COTTEREAU, A. S., KEDRA, A., DERMINE, S., PALMIERI, L. J., CORIAT, R., DAUTRY, R., TSELIKAS, L., SOYER, P. & DOHAN, A. 2020. The Role of Interventional Radiology for the Treatment of Hepatic Metastases from Neuroendocrine Tumor: An Updated Review. *J Clin Med*, 9.
- BRAAT, A., KAPPADATH, S. C., AHMADZADEHFAR, H., STOTHERS, C. L., FRILLING, A., DEROOSE, C. M., FLAMEN, P., BROWN, D. B., SZE, D. Y., MAHVASH, A. & LAM, M. 2019. Radioembolization with (90)Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 42, 413-425.
- CHOI, H. 2008. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*, 13 Suppl 2, 4-7.
- CHOI, H., CHARNSANGAVEJ, C., FARIA, S. C., MACAPINLAC, H. A., BURGESS, M. A., PATEL, S. R., CHEN, L. L., PODOLOFF, D. A. & BENJAMIN, R. S. 2007. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol*, 25, 1753-9.
- CIVES, M., GHAYOURI, M., MORSE, B., BRELSFORD, M., BLACK, M., RIZZO, A., MEEKER, A. & STROSBERG, J. 2016. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*, 23, 759-67.
- DIETRICH, O., BIFFAR, A., BAUR-MELNYK, A. & REISER, M. F. 2010. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol*, 76, 314-22.
- DOGAN, I., TASTEKIN, D., KARABULUT, S. & SAKAR, B. 2022. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) is effective in metastatic well-differentiated gastrointestinal neuroendocrine tumors. *J Dig Dis*, 23, 493-499.
- EISENHAUER, E. A., THERASSE, P., BOGAERTS, J., SCHWARTZ, L. H., SARGENT, D., FORD, R., DANCEY, J., ARBUCK, S., GWYTHER, S., MOONEY, M., RUBINSTEIN, L., SHANKAR, L., DODD, L., KAPLAN, R., LACOMBE, D. & VERWEIJ, J. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45, 228-47.
- EEZZIDDIN, S., ATTASSI, M., YONG-HING, C. J., AHMADZADEHFAR, H., WILLINEK, W., GRÜNWALD, F., GUHLKE, S., BIERSACK, H. J. & SABET, A. 2014. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med*, 55, 183-90.
- FINE, R. L., FOGELMAN, D. R. & SCHREIBMAN, S. M. 2005. Effective treatment of neuroendocrine tumors With temozolomide and capecitabine. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 4216-4216.
- GARCIA-CARBONERO, R., GARCIA-FIGUEIRAS, R., CARMONA-BAYONAS, A., SEVILLA, I., TEULE, A., QUINDOS, M., GRANDE, E., CAPDEVILA, J., ALLER, J., ARBIZU, J. & JIMENEZ-FONSECA, P. 2015. Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): current perspectives and future trends of an exciting field in development. *Cancer Metastasis Rev*, 34, 823-42.
- GOWDRA HALAPPA, V., CORONA-VILLALOBOS, C. P., BONEKAMP, S., LI, Z., REYES, D., COSGROVE, D., PAWLICK, T. M., DIAZ, L. A., BHAGAT, N., ENG, J., GESCHWIND, J. F. & KAMEL, I. R. 2013. Neuroendocrine liver metastasis treated by using intraarterial therapy: volumetric functional imaging biomarkers of early tumor response and survival. *Radiology*, 266, 502-13.
- HUISMAN, T. A. 2003. Diffusion-weighted imaging: basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma. *Eur Radiol*, 13, 2283-97.

- KARIM, H., WINKELMANN, M., GRAWE, F., VÖLTER, F., AUERNHAMMER, C., RÜBENTHALER, J., RICKE, J., INGENERF, M. & SCHMID-TANNWALD, C. 2024. Quantitative SSTR-PET/CT: a potential tool for predicting everolimus response in neuroendocrine tumour patients. *Radiol Oncol.*
- KOCH, W., AUERNHAMMER, C. J., GEISLER, J., SPITZWEG, C., CYRAN, C. C., ILHAN, H., BARTENSTEIN, P. & HAUG, A. R. 2014. Treatment with octreotide in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the ileum: prognostic stratification with Ga-68-DOTA-TATE positron emission tomography. *Mol Imaging*, 13, 1-10.
- LA ROSA, S. 2023. Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. *Endocrine Pathology*, 34, 79-97.
- LENCIONI, R. & LLOVET, J. M. 2010. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 30, 52-60.
- LITAU, S., NIEDERMOSEN, S., VOGLER, N., ROSCHER, M., SCHIRRMACHER, R., FRICKER, G., WÄNGLER, B. & WÄNGLER, C. 2015. Next Generation of SiFAlin-Based TATE Derivatives for PET Imaging of SSTR-Positive Tumors: Influence of Molecular Design on In Vitro SSTR Binding and In Vivo Pharmacokinetics. *Bioconjug Chem*, 26, 2350-9.
- MESSINA, C., BIGNONE, R., BRUNO, A., BRUNO, A., BRUNO, F., CALANDRI, M., CARUSO, D., COPPOLINO, P., ROBERTIS, R., GENTILI, F., GRAZZINI, I., NATELLA, R., SCALISE, P., BARILE, A., GRASSI, R. & ALBANO, D. 2020. Diffusion-Weighted Imaging in Oncology: An Update. *Cancers (Basel)*, 12.
- NORHEIM, I., OBERG, K., THEODORSSON-NORHEIM, E., LINDGREN, P. G., LUNDQVIST, G., MAGNUSSON, A., WIDE, L. & WILANDER, E. 1987. Malignant carcinoid tumors. An analysis of 103 patients with regard to tumor localization, hormone production, and survival. *Ann Surg*, 206, 115-25.
- OBERG, K. 2003. Diagnosis and treatment of carcinoid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*, 3, 863-77.
- PAVEL, M., O'TOOLE, D., COSTA, F., CAPDEVILA, J., GROSS, D., KIANMANESH, R., KRENNING, E., KNIGGE, U., SALAZAR, R., PAPE, U. F. & ÖBERG, K. 2016. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*, 103, 172-85.
- PAVEL, M., ÖBERG, K., FALCONI, M., KRENNING, E. P., SUNDIN, A., PERREN, A. & BERRUTI, A. 2020. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 31, 844-860.
- PUHR-WESTERHEIDE, D., CYRAN, C. C., SARGSYAN-BERGMANN, J., TODICA, A., GILDEHAUS, F. J., KUNZ, W. G., STAHL, R., SPITZWEG, C., RICKE, J. & KAZMIERCZAK, P. M. 2019. The added diagnostic value of complementary gadoxetic acid-enhanced MRI to (18)F-DOPA-PET/CT for liver staging in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Imaging*, 19, 73.
- RAMAGE, J., NARAEV, B. G. & HALFDANARSON, T. R. 2018. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*, 45, 236-248.
- RECCIA, I., PAI, M., KUMAR, J., SPALDING, D. & FRILLING, A. 2023. Tumour Heterogeneity and the Consequent Practical Challenges in the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*, 15.
- RINDI, G., METE, O., UCCELLA, S., BASTURK, O., LA ROSA, S., BROSENS, L. A. A., EZZAT, S., DE HERDER, W. W., KLIMSTRA, D. S., PAPOTTI, M. & ASA, S. L. 2022. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol*, 33, 115-154.
- RISS, P., SCHEUBA, K. & STROBEL, O. 2021. [Endocrine and neuroendocrine tumors]. *Chirurg*, 92, 996-1002.
- ROSSI, R. E. & MASSIRONI, S. 2022. The Increasing Incidence of Neuroendocrine Neoplasms Worldwide: Current Knowledge and Open Issues. *J Clin Med*, 11.
- SADOWSKI, S. M., NEYCHEV, V., MILLO, C., SHIH, J., NILUBOL, N., HERSCOVITCH, P., PACAK, K., MARX, S. J. & KEBEBEW, E. 2016. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Enter-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*, 34, 588-96.
- SCHAEFER, N., GRÖZINGER, G., PECH, M., PFAMMATTER, T., SOYDAL, C., ARNOLD, D., KOLLIGS, F., MALEUX, G., MUNNEKE, G., PEYNIRCIOLU, B., SANGRO, B., PEREIRA, H., ZEKA, B., DE JONG, N. & HELMBERGER, T. 2022. Prognostic Factors for Effectiveness Outcomes After Transarterial Radioembolization in Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Multicentre Observational Study CIRT. *Clin Colorectal Cancer*, 21, 285-296.
- SCHMEEL, F. C., SIMON, B., LUETKENS, J. A., TRABER, F., MEYER, C., SCHMEEL, L. C., SABET, A., EZZIDDIN, S., SCHILD, H. H. & HADIZADEH, D. R. 2017a. Prognostic value of pretreatment diffusion-weighted magnetic resonance imaging for outcome prediction of colorectal cancer liver metastases undergoing 90Y-microsphere radioembolization. *J Cancer Res Clin Oncol*, 143, 1531-1541.
- SCHMEEL, F. C., SIMON, B., SABET, A., LUETKENS, J. A., TRABER, F., SCHMEEL, L. C., EZZIDDIN, S., SCHILD, H. H. & HADIZADEH, D. R. 2017b. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging

- predicts survival in patients with liver-predominant metastatic colorectal cancer shortly after selective internal radiation therapy. *Eur Radiol*, 27, 966-975.
- SCHMID-TANNWALD, C., STROBL, F. F., THEISEN, D., MUACEVIC, A., STINTZING, S., REISER, M. F. & TRUMM, C. G. 2015. Diffusion-weighted MRI Before and After Robotic Radiosurgery (Cyberknife(R)) in Primary and Secondary Liver Malignancies: A Pilot Study. *Technol Cancer Res Treat*, 14, 191-9.
- STEJSKAL, E. O. & TANNER, J. E. 1965. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42, 288-292.
- STROSBERG, J. R., FINE, R. L., CHOI, J., NASIR, A., COPPOLA, D., CHEN, D. T., HELM, J. & KVOLS, L. 2011. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 117, 268-75.
- SUN, Y. S., ZHANG, X. P., TANG, L., JI, J. F., GU, J., CAI, Y. & ZHANG, X. Y. 2010. Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology*, 254, 170-8.
- SZYSZKO, T., AL-NAHHAS, A., CANELO, R., HABIB, N., JIAO, L., WASAN, H., PAGOU, M. & TAIT, P. 2007. Assessment of response to treatment of unresectable liver tumours with 90Y microspheres: value of FDG PET versus computed tomography. *Nucl Med Commun*, 28, 15-20.
- THOENY, H. C. & DE KEYZER, F. 2007. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 17, 1385-93.
- TSAI, H.-J., HSIAO, C.-F., CHANG, J. S., CHEN, L.-T., CHAO, Y.-J., YEN, C.-J. & SHAN, Y.-S. 2021. The Prognostic and Predictive Role of Chromogranin A in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors – A Single-Center Experience. *Frontiers in Oncology*, 11.
- VIRGOLINI, I., AMBROSINI, V., BOMANJI, J. B., BAUM, R. P., FANTI, S., GABRIEL, M., PAPATHANASIOU, N. D., PEPE, G., OYEN, W., DE CRISTOFORO, C. & CHITI, A. 2010. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37, 2004-10.
- WAHL, R. L., JACENE, H., KASAMON, Y. & LODGE, M. A. 2009. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1, 122s-50s.
- WANG, W., ZHANG, Y., PENG, Y., JIN, K. Z., LI, Y. L., LIANG, Y., TAN, H. Y., YU, X. J., ZHOU, Z. W. & CHEN, J. 2021. A Ki-67 Index to Predict Treatment Response to the Capecitabine/Temozolomide Regimen in Neuroendocrine Neoplasms: A Retrospective Multicenter Study. *Neuroendocrinology*, 111, 752-763.
- YAO, J. C., PAVEL, M., LOMBARD-BOHAS, C., CUTSEM, E. V., VOI, M., BRANDT, U., HE, W., CHEN, D., CAPDEVILA, J., VRIES, E. G. E. D., TOMASSETTI, P., HOBDAY, T., POMMIER, R. & ÖBERG, K. 2016. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 34, 3906-3913.
- YAO, J. C., SHAH, M. H., ITO, T., BOHAS, C. L., WOLIN, E. M., VAN CUTSEM, E., HOBDAY, T. J., OKUSAKA, T., CAPDEVILA, J., DE VRIES, E. G., TOMASSETTI, P., PAVEL, M. E., HOOPEN, S., HAAS, T., LINCY, J., LEBWOHL, D. & ÖBERG, K. 2011. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*, 364, 514-23.

## 7 Publikationsverzeichnis

### 7.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

1. **Ingenerf, M.**, S. Kiesl, S. Karim, L. Beyer, H. Ilhan, J. Rübenthaler, M. Seidensticker, J. Ricke and C. Schmid-Tannwald (2021). "(68)Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE)." **Cancers** (Basel) 13(17)
2. **Katharina Ingenerf, M.**, H. Karim, N. Fink, H. Ilhan, J. Ricke, K. M. Treitl and C. Schmid-Tannwald (2021). "Apparent diffusion coefficients (ADC) in response assessment of transarterial radioembolization (TARE) for liver metastases of neuroendocrine tumors (NET): a feasibility study." **Acta Radiol**: 2841851211024004.
3. **Ingenerf, M.**, S. Kiesl, M. Winkelmann, C. J. Auernhammer, J. Rübenthaler, F. Grawe, M. P. Fabritius, J. Ricke and C. Schmid-Tannwald (2022). "Treatment Assessment of pNET and NELM after Everolimus by Quantitative MRI Parameters." **Biomedicines** 10(10).
4. **Ingenerf, M.**, F. Grawe, M. Winkelmann, H. Karim, J. Ruebenthaler, M. P. Fabritius, J. Ricke, R. Seidensticker, C. J. Auernhammer, M. J. Zacherl, M. Seidensticker and C. Schmid-Tannwald (2023). "Neuroendocrine liver metastases treated using transarterial radioembolization: Identification of prognostic parameters at 68Ga-DOTATATE PET/CT." **Diagn Interv Imaging**.
5. **Ingenerf, M.** , J. Ruebenthaler, V. Wenter, M. Zacherl, F. Völter, M. Winkelmann, H. Karim, R. Schinner , J. Ricke, F. Berger, C. Schmid-Tannwald (2023) Evaluation of MRI in the diagnostic accuracy of extrahepatic metastases in neuroendocrine tumors (NETs) in comparison to the reference standard somatostatin-receptor (SSTR) - PET/CT." **Front Oncol**.
6. **Ingenerf, M.**, H. Karim, C. Auernhammer, M. Zacherl, V. Wenter, M. Winkelmann, J. Ricke, F. Berger and C. Schmid-Tannwald (2023). "Quantitative SSTR-PET/CT for predicting response and survival outcomes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors receiving CAPTEM." **Radiol Oncol**.
7. **Ingenerf M**, C. Auernhammer, R. Lorbeer, M. Winkelmann, S.Mansournia, N. Mansour N, N. Hesse, K. Heinrich, J. Ricke, F. Berger, C. Schmid-Tannwald (2024). „Utility of clinical and MRI imaging parameters for prediction and monitoring of response to CAPTEM in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors." **Radiol Oncol**
8. S Karim, R Seidensticker, Ass.-Prof. , M Seidensticker, J Ricke, Prof. , R Schinner, K Treitl, J Rübenthaler, **M Ingenerf\***, C Schmid-Tannwald (2024). „Role of diffusion-

weighted imaging in response prediction and evaluation after high dose rate brachytherapy in patients with colorectal liver metastases." **Radiol Oncol**

9. Karim H, Winkelmann M, Grawe F, Völter F, Auernhammer C, Rübenthaler J, Ricke J, **Ingenerf M\***, Schmid-Tannwald C (2024). Quantitative SSTR-PET/CT: a potential tool for predicting everolimus response in neuroendocrine tumour patients. **Radiol Oncol.**

## 7.2 Originalarbeiten als Koautor

1. Runtemund, J., J. Rübenthaler, N. von Münchhausen, **M. Ingenerf**, F. Grawe, G. Biechele, F. G. Gassert, F. Tollens, J. Rink, S. Cecatka, C. Schmid-Tannwald, M. F. Froelich, D. A. Clevert and M. L. Schnitzer (2022). "Diagnostic Workup for Patients with Solid Renal Masses: A Cost-Effectiveness Analysis." **Cancers (Basel) Journal**
2. Rodler, S., O. Solyanik, **M. Ingenerf**, M. Fabritius, G. B. Schulz, F. Jokisch, Y. Volz, T. Westhofen, B. Ebner, J. Casuscelli, A. Kretschmer, R. Waidelich, B. Schlenker, C. Stief, A. Buchner and L. Eismann (2022). "Accuracy and prognostic value of radiological lymph node features in variant histologies of bladder cancer." **World J Urol**
3. Grawe, F., N. Rosenberger, **M. Ingenerf**, L. Beyer, R. Eschbach, A. Todica, R. Seidensticker, C. Schmid-Tannwald, C. C. Cyran, J. Ricke, P. Bartenstein, C. J. Auernhammer, J. Ruebenthaler and M. P. Fabritius (2023). "Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs." **Cancer Imaging**
4. Karim, H., M. Thormann, J. Omari, A. Surov, R. Schinner, R. Seidensticker, **M. Ingenerf**, J. Ricke and C. Schmid-Tannwald (2023). "Diffusion-weighted MRI (DWI) for assessment of response to high-dose-rate CT-guided brachytherapy (HDR-BT) of hepatocellular carcinoma." **Acta Radiol:** 2841851231154498.
5. Winkelmann, M., V. Blumenberg, K. Rejeski, V. L. Büklein, **M. Ingenerf**, M. Unterrainer, C. Schmidt, F. J. Dekorsy, P. Bartenstein, J. Ricke, M. von Bergwelt-Baildon, M. Subklewe and W. G. Kunz (2023). "Staging of lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy: reasons for discordance among imaging response criteria." **Cancer Imaging** 23(1): 44.
6. Winkelmann, M., V. Blumenberg, K. Rejeski, C. Quell, V. L. Büklein, **M. Ingenerf**, M. Unterrainer, C. Schmidt, F. J. Dekorsy, P. Bartenstein, J. Ricke, M. von Bergwelt-Baildon, M. Subklewe and W. G. Kunz (2023). "Prognostic value of pre-infusion tumor growth rate for patients with lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy." **Cytotherapy**.
7. Schnitzer, M. L., J. Buchner, G. Biechele, F. Grawe, **M. Ingenerf**, N. von Münchhausen, C. G. Kaiser, W. G. Kunz, M. F. Froelich, C. Schmid-Tannwald and J. Rübenthaler (2023). "Economic evaluation of 18F-FDG PET/CT, MRI and CE-CT in selection of

colorectal liver metastases eligible for ablation - A cost-effectiveness analysis." **Eur J Radiol** 163: 110803.

8. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Büklein VL, **Ingenerf M**, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG (2023). "Predictive value of pre-infusion tumor growth rate for the occurrence and severity of CRS and ICANS in lymphoma under CAR T-cell therapy". **Ann Hematol**.
9. 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 (2023). "Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs." **Cancer Imaging**
10. 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 (2023). "Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors." **Cancer Imaging**.
11. Winkelmann M, Blumenberg V, Rejeski K, Quell C, Büklein V, **Ingenerf M**, Unterrainer M, Schmidt C, Dekorsy FJ, Bartenstein P, Ricke J, von Bergwelt-Baildon M, Subklewe M, Kunz WG (2023). "Modification of Lugano criteria by pre-infusion tumor kinetics improves early survival prediction for patients with lymphoma under chimeric antigen receptor T-cell therapy". **J Immunother Cancer**.
12. Mansour N, Heinrich K, Zhang D, Winkelmann M, **Ingenerf M**, Gold L, Klambauer K, Rudelius M, Klauschen F, von Bergwelt-Baildon M, Ricke J, Heinemann V, Westphalen CB, Kunz WG (2024). "Patient eligibility for trials with imaging response assessment at the time of molecular tumor board presentation". **Cancer Imaging**.
13. Horng A, **Ingenerf M**, Berger F, Steffinger D, Rübenthaler J, Zacherl M, Wenter V, Ricke J, Schmid-Tannwald C (2024). "Synchronous neuroendocrine liver metastases in comparison to primary pancreatic neuroendocrine tumors on MRI and SSR-PET/CT". **Front Oncol**.
14. Wehlte L, Walter J, Daisenberger L, Kuhnle F, **Ingenerf M**, Schmid-Tannwald C, Brendel M, Kauffmann-Guerrero D, Heinzerling L, Tufman A, Pfluger T, Völter F (2024). "The Association between the Body Mass Index, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and SUV of the Non-Tumorous Lung in the Pretreatment [<sup>18</sup>F]FDG-PET/CT of Patients with Lung Cancer". **Diagnostics (Basel)**.
15. Solyanik O, Chaloupka M, Clevert DA, Schmidt VF, **Ingenerf M**, Kazmierczak P, Stief CG, Ricke J, Apfelbeck M (2024). "Prospective close monitoring of the effect of vascular-targeted photodynamic therapy and high intensity focused ultrasound of localized prostate cancer by multiparametric magnetic resonance imaging". **World J Urol**.

## 7.3 Sonstige Veröffentlichungen

### 7.3.1 Kasuistiken/Case Reports

1. Hiebeler, M., R. Franke, **M. Ingenerf**, S. Krause, P. Mohassel, K. Pak, A. Mammen, B. Schoser, C. G. Bönnemann and M. C. Walter (2022). "Slowly Progressive Limb-Girdle Weakness and HyperCKemia - Limb Girdle Muscular Dystrophy or Anti-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Reductase-Myopathy?" **J Neuromuscul Dis** 9(5): 607-614.

### 7.3.2 Übersichtsartikel/Reviews

1. **Ingenerf, M.** and C. Schmid-Tannwald (2023). Magnetic resonance enterography/enteroclysis : Technical aspects and indications. **Radiologie** (Heidelb) 63(6): 429-434.
2. **Ingenerf M**, Schmid-Tannwald C. "Diffusion-weighted imaging in Crohn's disease." Radiologie (Heidelb). 2023.
3. Berger F, **Ingenerf M**, Auernhammer CJ, Cyran C, Ebner R, Zacherl M, Ricke J, Schmid-Tannwald C. (2024) "Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas [Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors]." **Radiologie** (Heidelb)

### 7.3.3 Buchkapitel/Book Chapters

1. Duale Reihe Radiologie (Thieme), Kapitel 6 Ösophagus, Magen, Dünn- und Dickdarm (2022)
2. Duale Reihe Radiologie (Thieme), Kapitel 7.3 Pankreas (2022)

## 8 Danksagung

Zuallererst möchte ich meiner Mentorin und Wegbegleiterin, PD Dr. med. Christine Schmid-Tannwald, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Während der gesamten Dauer meiner Habilitationsarbeit stand sie mir mit ihrer fachlichen Expertise, unermüdlichen Neugier und ihrem unerschütterlichen Optimismus zur Seite. Ohne ihre Geduld, ihren Teamgeist und ihre kontinuierliche Unterstützung wäre diese Arbeit in ihrer jetzigen Form nicht möglich gewesen. Die langjährige Zusammenarbeit war für mich ein unschätzbares Privileg und legte nicht nur den Grundstein für diese Arbeit, sondern führte auch zu einer tiefen und wertvollen Freundschaft.

Weiterhin danke ich unserem Klinikdirektor, Prof. Dr. med. Jens Ricke, für seine stete Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit. Seine Expertise, beständige Förderung und sein Vertrauen in meine Ideen sowie meine Entwicklung haben mir die Möglichkeit gegeben, diese Arbeit zu verwirklichen. Er ermutigte mich stets, Herausforderungen nicht als Hindernisse, sondern als Chancen zu betrachten.

Ein besonderer Dank gilt allen Kolleginnen und Kollegen unserer Klinik, die mich über die Jahre begleitet haben. Besonders erwähnen möchte ich Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler, Dr. Michael Winkelmann, Dr. med. Olga Solyanik, PD Dr. med. Matthias Fabritius, und Dr. med. Sophia Kiesl.

Für ihre wertvolle Unterstützung bedanke ich mich zudem bei meinen Kollegen aus der Statistik, Regina Schinner und Roberto Lorbeer.

Mein Dank geht auch an meine Kooperationspartner aus den klinischen Fachdisziplinen für die vertrauensvolle Zusammenarbeit und die konstruktive Kritik. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Bartenstein aus der Nuklearmedizin, Prof. Dr. med. C. Auernhammer aus der Medizinischen Klinik IV sowie Prof. Dr. med. M. Seidensticker aus der interventionellen Radiologie für die erfolgreiche wissenschaftliche Kooperation.

Für sein Verständnis und seine unermüdliche Unterstützung gilt mein besonderer Dank meinem Partner Ivano Alvino. Ebenso gilt mein herzlicher Dank meinen Eltern und meiner Schwester, die mir stets den Rücken gestärkt und die Basis für meinen beruflichen Weg geschaffen haben.