

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

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Theranostik in der Nuklearmedizin: Stellenwert der molekularen Bildgebung  
mittels Szintigraphie, SPECT und PET für onkologische Therapieoptionen**

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Venia Legendi  
im Fach

**NUKLEARMEDIZIN**

vorgelegt von

Dr. med. Harun Ilhan  
geboren in Mannheim

München 2019



meiner Frau Clara,  
meinen Eltern,  
und meinem Bruder



*„Immer wieder wird von den verderbenbringenden, furchterregenden oder gar tödlichen Atomstrahlen gesprochen. Das ist ungerecht. Jemand, der zum Frühstück zehn Eier is[s]t statt eines, wird sich den Magen verderben. Und jemand, der statt einer Schlaftablette deren hundert schluckt, wird wahrscheinlich sterben. Jede Überdosierung ist für den lebendigen Organismus schädlich. Aber im rechten Verhältnis angewendet, ist auch die Radioaktivität heute schon ein wichtiger Helfer der Menschheit.“*

Robert Gerwin, Das neue Universum, 1955

(\*1922 - 2004) Deutscher Physiker und Journalist



**Der kumulativen Habilitationsschrift liegen folgende Originalarbeiten zu Grunde:**

1. Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study. **Ilhan H**, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D. Nuklearmedizin. 2016 Dec 6;55(6):221-227. Epub 2016 Sep 2.
2. Systematic evaluation of tumoral <sup>99m</sup>Tc-MAA uptake using SPECT and SPECT/CT in 502 patients before <sup>90</sup>Y radioembolization. **Ilhan H**, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2015 Mar;56(3):333-8. doi: 10.2967/jnumed.114.150565. Epub 2015 Feb 5
3. Predictive Value of <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT for <sup>90</sup>Y-Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors. **Ilhan H**, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2015 Nov;56(11):1654-60. doi: 10.2967/jnumed.115.162685. Epub 2015 Aug 27
4. Impact of (<sup>68</sup>Ga)-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. **Ilhan H**, Fendler WP, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, Haug AR. Ann Surg Oncol. 2015 Jan;22(1):164-71. doi: 10.1245/s10434-014-3981-2. Epub 2014 Sep 5.

5. Nephroprotective effects of enalapril after [177Lu]-DOTATATE therapy using serial renal scintigraphies in a murine model of radiation-induced nephropathy. **Ilhan H**, Wang H, Gildehaus FJ, Wängler C, Herrler T, Todica A, Schlichtiger J, Cumming P, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. *EJNMMI Res.* 2016 Dec;6(1):64. doi: 10.1186/s13550-016-0219-2. Epub 2016 Aug 11.
  
6. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on the Radiotherapeutic Approach to Prostate Cancer in Comparison to CT: A Retrospective Analysis. Schmidt-Hegemann NS, Eze C, Li M, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, Buchner A, Zamboglou C, Fendler WP, Ganswindt U, Cyran C, Bartenstein P, Belka C, **Ilhan H**. *J Nucl Med.* 2019 Jul;60(7):963-970.

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>11</b>
<b>2. Eigene Arbeiten</b>	<b>16</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
3.1 Eliminationsrate radiojod-positiver Lymphknotenmetastasen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach postoperativer Radioablation – eine bizenrische Studie	17
3.2 Systematische Auswertung des <sup>99m</sup> Tc-MAA Tumoruptions mittels SPECT und SPECT/CT bei 502 Patienten vor Radioembolisation mit <sup>90</sup> Y-Harz-Mikrosphären	19
3.3 Der prädiktive Wert der <sup>99m</sup> Tc-MAA SPECT für die <sup>90</sup> Y-Harz-Mikrosphären Verteilung in der Radioembolisation primärer und sekundärer Lebertumoren	21
3.4 Einfluss der <sup>68</sup> Ga-DOTATATE PET/CT auf das operative Vorgehen bei primären Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des Ileum	23
3.5 Serielle Nierenfunktionsszintigraphien zur Beurteilung der nephroprotektiven Eigenschaften von Enalapril in einem Mausmodell der strahleninduzierten Nephropathie nach <sup>177</sup> Lu-DOTATATE Therapie	24
3.6 Einfluss der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT auf das strahlentherapeutische Vorgehen bei Prostatakarzinomen im Vergleich zur Computertomographie: eine retrospektive Analyse	26
<b>4. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>29</b>
<b>5. Literaturverzeichnis</b>	<b>31</b>
<b>6. Eigenes Schriftenverzeichnis</b>	<b>35</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>47</b>



## 1. Einleitung

„Personalisierte Medizin“ beschreibt ein Schlagwort, das in den letzten Jahren im Gesundheitswesen und in der Betreuung von Patienten zunehmend an Stellenwert und Bedeutung gewonnen hat. Synonym wird auch oft der Begriff „individualisierte Medizin“ verwendet. Dabei ist es relativ schwierig sich unter diesen vergleichsweise abstrakten Begriffen konkrete Vorstellungen zu machen (1). Die personalisierte bzw. individualisierte Medizin beschreibt für den Krankheitsverlauf und die Behandlungsmethoden relevante Eigenschaften sowohl des einzelnen Patienten als auch dessen individueller Erkrankung, wobei diese Eigenschaften gleichzeitig auch in das jeweilige Behandlungskonzept einfließen. Das Ziel ist dabei eine maximale Therapieeffizienz bei geringer Nebenwirkungsrate (2). Die Grundlagen der personalisierten Medizin lassen sich in folgende Säulen untergliedern (1):

- I. Identifikation der optimalen Therapie für jeden Patienten
- II. Maximierung des therapeutischen Nutzens
- III. Minimierung der therapieassoziierten Nebenwirkungen
- IV. Identifikation von Biomarkern
- V. Stratifizierung der Patienten in Abhängigkeit dieser Ergebnisse

Mit diesen Punkten ist ein weiteres Schlagwort, das in der Medizin in den letzten Jahren an zunehmender Bedeutung gewonnen hat, eng verbunden: die Theranostik. Die Theranostik (englisch „thera(g)nostics“) ist ein Kofferwort, das sich aus den Wörtern Therapie und Diagnostik zusammensetzt und beschreibt den Zusammenhang zwischen diagnostischen Verfahren wie beispielsweise der Bildgebung, molekularen Parametern und Rezeptorstatus sowie individualisierten Therapieoptionen, die sich aus ihrer Abhängigkeit zur Diagnostik ergeben. Beispiele hierfür stellen eine auf die spezielle Erkrankung individualisierte Antikörper-Therapie, molekular zielgerichtete Therapie oder auch eine Therapie mit Nanopartikeln dar. Auf Grund der sehr breiten Fächerung von diagnostischen Verfahren und verschiedenen Therapieoptionen ist eine Konkretisierung des Ursprungs theranostischer Ansätze bzw. der Theranostik sehr schwierig. Die erste pubmed-gelistete Publikation zum Thema „theranostics“ aus dem Jahr 2004 von Picard

und Bergeron ist eine Übersichtsarbeit, in der die Verwendung molekularer diagnostischer Untersuchungsverfahren wie beispielsweise der Polymerase-Kettenreaktion zur Vervielfältigung von Nukleinsäuren als Grundlage für den effizienten Einsatz anti-mikrobieller Therapien bei Infektionskrankheiten beleuchtet wird (3). Nach Gilham et al. wurde das Grundprinzip der Theranostik jedoch erstmals im Jahre 1998 beschrieben (4). Die Zulassung des immunhistochemischen Assays HercepTest® zur Bestimmung des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2/neu und des monoklonalen Antikörpers Trastuzumab (Handelsname Herceptin®) zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms durch die Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde der USA (Food and Drug Administration, FDA) erläutert hierbei den engen Zusammenhang einer zielgerichteten Therapie und der obligaten Vordiagnostik, ohne die kein positiver Therapieeffekt zu erwarten ist (4). Das Ziel der Theranostik ist somit aus einer Gruppe an Patienten mittels eines diagnostischen Verfahrens bzw. Testes diejenigen Patienten zu identifizieren, die mit der größten Wahrscheinlichkeit von einer spezifischen Therapie profitieren werden.

In diesem Zusammenhang stellt die Theranostik im Sinne einer kausalen Verknüpfung von Diagnostik und Therapie bereits seit Jahrzehnten einen fundamentalen Bestandteil der Nuklearmedizin dar. Bereits in den 40er und 50er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde der Zusammenhang des Iod-Stoffwechsels bei Schilddrüsenerkrankungen unter Verwendung radioaktiver Jod-Isotope erforscht (5). Eine zu diesem Zeitpunkt als „theranostischer Ansatz“ charakterisierbare Verwendung radioaktiver Jod-Isotope wurde 1942 in einer Fallkasuistik von Keston et al. veröffentlicht. Bei einem Patienten mit einer femoralen Metastase eines Schilddrüsenkarzinoms konnte mit Hilfe der Radiojoddiagnostik eine hohe Jodspeicherung in der Metastase nachgewiesen werden, welche dann wiederum die Grundlage und Indikation für eine nachfolgende Radiojodtherapie rechtfertigte (6). Dieses Konzept ist bis heute Grundlage und Gegenstand der Radiojodtherapie in aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien zur Therapie von differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (7, 8).

Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Tumorentitäten, bei denen die nuklearmedizinische Diagnostik die Grundlage einer späteren Therapie darstellt. Ein ideales Beispiel stellen

Neuroendokrine Tumore (NET) dar, bei denen die Über-Expression von Somatostatin-Rezeptoren auf der Tumorzelloberfläche mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der planaren Szintigraphie und Single-Photon-Emissions-Tomographie (SPECT) visualisiert werden kann (9). Die Über-Expression von Somatostatin-Rezeptoren stellt jedoch auch gleichzeitig die Rationale zur Durchführung einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit  $\beta$ -Strahler markierten Somatostatin-Analoga dar (10). In aktuellen Leitlinien für Neuroendokrine Tumoren stellt daher die visuelle Überprüfung der Somatostatin-Rezeptor-Expression unter Einsatz der nuklearmedizinischen Bildgebung mittels PET und Szintigraphie/SPECT die Grundvoraussetzung zur Indikation zur Therapie dar (11).

Diese beiden Beispiele veranschaulichen die enge Verknüpfung der molekularen Bildgebung in der Nuklearmedizin mit dem Einsatz offener Radionuklide in der nuklearmedizinischen Therapie. Dabei wird in aller Regel der gleiche Aufnahmemechanismus in die Tumorzellen genutzt, so dass eine Translation von der Bildgebung zur Therapie offensichtlich erscheint. Darüber hinaus lassen sich jedoch auch im Rahmen weiterer onkologischer Therapieoptionen wie chirurgischen, systemischen oder lokal ablativen Therapieverfahren die besonderen Eigenschaften der nuklearmedizinischen Bildgebung zur Patientenselektion und Behandlungsplanung darstellen. Dies lässt sich erneut in idealer Weise am Beispiel von NET demonstrieren, in deren Therapiealgorithmen die Chirurgie, eine systemische Chemotherapie, molekular zielgerichtete Therapien, lokal ablativ Therapieverfahren aber auch systemische nuklearmedizinische Therapieoptionen wie die PRRT in Abhängigkeit der vorangegangenen Diagnostik und der individuellen Eigenschaften des Patienten eingesetzt werden (12, 13). Die Grundlage für die Wahl des individuell am besten geeigneten Verfahrens stellt die Bildgebung dar, die neben der konventionellen morphologischen Bildgebung auch molekulare, bildgebende Verfahren der Nuklearmedizin beinhaltet (13-15). Zahlreiche Publikationen konnten für die PET in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga – wie beispielsweise  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE – eine direkte Auswirkung der molekularen Bildgebung auf das Therapiemanagement bei NET nachweisen (16).

Aber auch bei weiteren Tumorentitäten lässt sich der Einfluss der nuklearmedizinischen Bildgebung auf tumorspezifische Therapieentscheidungen darstellen. Ein gutes Beispiel hierfür stellt die Radioembolisation dar.

Die Radioembolisation ist ein interdisziplinär durchgeführtes, lokal ablatives Verfahren zur Therapie primärer und sekundärer Lebertumoren, das in enger Kooperation von Nuklearmedizinern und interventionellen Radiologen durchgeführt wird (17). Im Rahmen der Radioembolisation werden bei Patienten mit lebereigenen oder sekundären Lebertumoren mit dem  $\beta$ -Strahler  $^{90}\text{Y}$  beladene Harz- oder Glasmikrosphären über die Leberarterie in und um die Tumoren appliziert. Unter Ausnutzung der dualen Gefäßversorgung der Leber kann somit insbesondere bei hypervaskularisierten Tumoren eine hohe Strahlendosis im Tumorgewebe bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Leberparenchyms erreicht werden, das wiederum überwiegend durch die Pfortader versorgt wird. In aktuellen Leitlinien zur Durchführung und Planung sowie zur Verhinderung von Komplikationen wird im Rahmen der Radioembolisation auf die enge Verknüpfung der prä-therapeutischen Szintigraphie mit radioaktiv markierten, makroaggregierten Albuminpartikeln ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ ) hingewiesen (18-20). Durch die Simulation der Therapie mit dem – abgesehen von der Strahlenbelastung – ungefährlichen  $\gamma$ -Strahler  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$  kann eine optimale Patientenselektion erfolgen. Darüber hinaus können radioembolisationsbedingte Komplikationen signifikant reduziert werden. Somit unterstreicht auch diese Therapieoptionen die enge Verknüpfung der nuklearmedizinischen Diagnostik und onkologischen Therapie im Sinne der Theranostik.

Des Weiteren stellen Prostatakarzinome eine weitere, ideale Tumorentität zur Abbildung der Theranostik in der Nuklearmedizin dar. Die Über-Expression des Transmembran-Glykoproteins Prostata-Spezifische-Membran-Antigen (PSMA) ermöglicht hier ein analoger Weise zu NET eine nuklearmedizinische Diagnostik mittels PET und SPECT (21) sowie eine systemische Tumorthherapie mittels  $^{177}\text{Lu}$ - oder  $^{225}\text{Ac}$ -markierter PSMA-Liganden (22-24).

Aus dem dargestellten Kontext ergeben sich daher zahlreiche Fragestellungen, die den Stellenwert der Nuklearmedizin mit dem Schwerpunkt der Bildgebung mittels Szintigraphie,

SPECT und PET im Rahmen theranostischer Therapieansätze in der Onkologie darstellen. Diese reichen hierbei von chirurgischen Therapieverfahren über lokal ablativ Verfahren bis zum Einsatz offener Radionuklide in der Nuklearmedizin. Vor diesem Hintergrund stellen sich die wichtigsten Ziele des Habilitationsprojektes zur Evaluierung theranostischer Ansätze in der Nuklearmedizin mit einem Fokus auf onkologische Therapieoptionen wie folgt dar:

I. Schilddrüsenkarzinome:

- Untersuchung des Stellenwertes der post-therapeutischen Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT für das Therapieansprechen im Rahmen der Radiojodtherapie bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (Teilprojekt 3.1)

II. Primäre und sekundäre Lebertumoren:

- Beurteilung der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Aufnahme in Lebertumoren verschiedener Tumorentitäten im Rahmen der Abklärung einer Radioembolisation (Teilprojekt 3.2)
- Evaluierung prädiktiver Aussagen der Radiopharmaka-Aufnahme in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT im Hinblick auf das Therapieoutcome nach Radioembolisation (Teilprojekt 3.3)

III. Neuroendokrine Tumoren:

- Untersuchung des Einflusses der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT auf das chirurgische Vorgehen bei Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren vor Operation des Primärtumors (Teilprojekt 3.4)
- Etablierung der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenfunktionsszintigraphie in einem Mausmodell der  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie zur Beurteilung der longitudinalen Nierenfunktion (Teilprojekt 3.5)

IV. Prostatakarzinome:

- Beurteilung des Einflusses der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT auf die Strahlentherapie-Planung und -Durchführung (Teilprojekt 3.6)

## 2. Eigene Arbeiten

- 2.1. Eliminationsrate radiojod-positiver Lymphknotenmetastasen bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach postoperativer Radioablation – eine bizenrische Studie
- 2.2. Systematische Auswertung des  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Tumoruptakes mittels SPECT und SPECT/CT bei 502 Patienten vor Radioembolisation mit  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären
- 2.3. Der prädiktive Wert der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT für die  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären Verteilung in der Radioembolisation primärer und sekundärer Lebertumoren
- 2.4. Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT auf das operative Vorgehen bei primären Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des Ileum
- 2.5. Serielle Nierenfunktionsszintigraphien zur Beurteilung der nephroprotektiven Eigenschaften von Enalapril in einem Mausmodell der strahleninduzierten Nephropathie nach  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie
- 2.6. Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT auf das strahlentherapeutische Vorgehen bei Prostatakarzinomen im Vergleich zur Computertomographie: eine retrospektive Analyse

### 3. Ergebnisse

Schon seit der Entdeckung der Radioaktivität zu Beginn des 19. Jahrhunderts und der Translation der Erkenntnisse der Physik und Radiochemie in die Medizin stellen die Diagnostik und Therapie zwei Standbeine der Nuklearmedizin dar. Dabei ist es hier oft nicht möglich und auch nicht zielführend eine klare Grenze zwischen diesen beiden Teilbereichen zu ziehen. Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes konnte die enge Verknüpfung der nuklearmedizinischen Diagnostik mit onkologischen Therapieoptionen wie der Chirurgie, lokal ablativen Verfahren und internen und externen Radiotherapie bei verschiedenen Tumorentitäten innerhalb des Konzeptes der Theranostik dargestellt werden.

Der Einsatz der nuklearmedizinischen Bildgebung mittels Szintigraphie und PET – insbesondere in Kombination mit der CT – ist in der Onkologie nicht mehr wegzudenken und stellt bei zahlreichen Tumorentitäten ein in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenes, bildgebendes Verfahren dar. Dabei stehen aber nicht nur eine schnelle, möglichst sensitive und spezifische Diagnostik zu Staging-Zwecken im Vordergrund, sondern auch der Einfluss der Bildgebung auf verschiedene Therapiealgorithmen. Dies im vorliegenden Habilitationsprojekt im Folgenden am Beispiel von Schilddrüsenkarzinomen, NET, der SIRT und Prostatakarzinomen demonstriert. Der Inhalt ist entsprechend dem Exposé wiedergegeben.

#### 3.1 Eliminationsrate radiojod-positiver Lymphknotenmetastasen bei differenzierten

##### Schilddrüsenkarzinomen nach postoperativer Radioablation – eine bizenrische Studie

In Abhängigkeit des Tumorstadiums wird bei den meisten Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen im Anschluss an die totale Thyreoidektomie eine Ablation des Restgewebes mittels  $^{131}\text{I}$  durchgeführt, wodurch sich die Rezidivrate reduzieren und das Überleben signifikant verlängern lässt. Ein weiterer Vorteil der Radiojodtherapie ist in der diagnostischen Aussagekraft der post-therapeutisch durchgeführten  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie begründet, die in aller Regel durch eine SPECT/CT der Hals und Thorax-Region ergänzt wird. In

diesen Aufnahmen lassen sich mit hoher Sensitivität jodspeichernde Metastasen, vorzugsweise in zervikalen Lymphknoten und in der Lunge, nachweisen bzw. ausschließen.

In bisherigen Analysen konnte nachgewiesen werden, dass auf Grund der hohen Jodspeicherung und somit Akkumulation des  $\beta$ -Strahlers  $^{131}\text{I}$  in den Metastasen, ein therapeutischer Effekt zu erwarten ist. Ziel der vorliegenden Arbeit war es in einer bizenrischen Analyse die Größe der Lymphknotenmetastasen als Prädiktor für den Therapieerfolg zu untersuchen. In diese retrospektive Auswertung wurden Patienten eingeschlossen, die zwischen Mai 2008 und Dezember 2012 eine Radiojodtherapie an der Klinik für Nuklearmedizin der LMU München (n=30) und zwischen Januar 2007 und Dezember 2012 eine Radiojodtherapie an der Klinik für Nuklearmedizin der FAU Erlangen-Nürnberg (n=49) erhalten haben.

Es konnten 81 Patienten identifiziert werden bei denen nach initialer Radioablation in den posttherapeutischen Szintigraphie- bzw. SPECT/CT-Bildern mindestens eine jodpositive Lymphknotenmetastase nachgewiesen werden konnte. Zwei Patienten der FAU wurden auf Grund fehlender Nachsorgeuntersuchungen ausgeschlossen. Insgesamt konnten die Daten von 79 Patienten mit 97 jodpositiven Lymphknotenmetastasen ausgewertet werden. 8 Patienten mit insgesamt 13 jodspeichernden Lymphknotenmetastasen wurden auf Grund weiterer jodnegativer Metastasen einer weiteren operativen Therapie zugeführt. Bei den übrigen 71 Patienten konnte der Therapieerfolg im Rahmen einer diagnostischen Ganzkörperszintigraphie 6 Monate im Anschluss an die initiale Radioablation evaluiert werden. Hierbei wurde nachgewiesen, dass 74/84 (88%) Lymphknotenmetastasen erfolgreich im Rahmen der Radioablation therapiert werden konnten und somit nicht mehr nachweisbar waren. Die übrigen 10 Lymphknotenmetastasen persistierten und waren auch in der Nachsorge-Untersuchung mit einer erhöhten Jodspeicherung nachweisbar. 67/70 Lymphknotenmetastasen mit einem Volumen  $<0,9$  ml konnten erfolgreich therapiert werden, wohingegen nur 6/14 Lymphknotenmetastasen mit einem Volumen  $>0,9$  ml erfolgreich therapiert wurden. In einer ROC-Analyse mit diesem Cut-Off lagen die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert zur Vorhersage einer erfolgreichen Elimination von Lymphknotenmetastasen bei 92% und 73% bzw. 96% und 57%. Ein Kurzachsendurchmesser Cut-

Off <1cm hat einen positiven bzw. negativen prädiktiven Wert von 94% und 56% für eine erfolgreiche Therapie. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass 88% aller jodspeichernden Lymphknotenmetastasen erfolgreich im Rahmen der postoperativen Radioablation therapiert werden können. Das Lymphknoten-Volumen und der Kurzachsendurchmesser stellen dabei verlässliche Prädiktoren einer erfolgreichen Therapie dar. Dadurch können gegebenenfalls unnötige Nachoperationen vermieden werden.

(Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study. Ilhan H, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D., Nuklearmedizin. 2016 Dec 6;55(6):221-227. Epub 2016 Sep 2.)

### **3.2 Systematische Auswertung des $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Tumoruptakes mittels SPECT und SPECT/CT bei 502 Patienten vor Radioembolisation mit $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären**

Bei der Radioembolisation werden mit dem  $\beta$ -Strahler  $^{90}\text{Y}$  beladene Harz- oder Glasmikrosphären über die Leberarterie in und um primäre und sekundäre Lebertumoren appliziert. Auf Grund einer Akkumulation im Kapillarbett der Tumoren ist somit eine hohe Strahlendosis im Tumor erzeugbar. Die Injektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA (makroaggregiertes Albumin) im Rahmen einer vorhergehenden Angiographie dient der Berechnung des physiologisch vorhandenen Leber-Lungen-Shunts, der bei zu hohen Werten zu einer unerwünschten Strahlendosis der Lungen führen kann. Darüber hinaus lässt sich ein dystoper Abstrom durch aberrante, extrahepatische Gefäße oder Shuntverbindungen nachweisen. Daher ist die Durchführung einer  $^{99m}\text{Tc}$ -99-MAA Angiographie in allen gängigen Leitlinien zur Radioembolisation empfohlen.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche Arbeiten, in denen nachgewiesen werden konnte, dass die MAA-Anreicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT prädiktive Aussagen bezüglich des

Therapieansprechens ermöglicht. In der vorliegenden Arbeit wurde die Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA in einem großen Patientenkollektiv mit primären und sekundären Lebertumoren evaluiert.

In diese retrospektive Auswertung wurden 502 Patienten eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2013 eine  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT oder SPECT/CT Untersuchung vor geplanter Radioembolisation erhalten haben. Die Mehrzahl der Patienten wiesen Lebermetastasen von kolorektalen Karzinomen auf (CRC; n = 195, 38.8%). Des Weiteren wurden Patienten mit Lebermetastasen von Neuroendokrinen Tumoren (NET; n = 77, 15.3%), Mamma-Karzinomen (MAM; n = 68, 13.5%) und urologischen Tumoren (URO; n = 14, 2.8%) sowie Hepatozellulären Karzinomen (HCC; n = 59, 11.8%) und Cholangiozellulären Karzinomen (CCC; n = 40, 8.0%) eingeschlossen. Darüber hinaus wurden auch Patienten mit selteneren Indikationen zur Radioembolisation (z.B. Sarkome, Pankreas-Karzinome, Tumoren des Hals-Nasen-Ohrentraktes) eingeschlossen. Die quantitative Beurteilung des Speicherverhaltens der jeweiligen Leberläsionen erfolgte durch eine „region-of-interest“ (ROI)-basierte Auswertung von bis zu 3 Leberläsionen pro Patient in Relation zum gesunden Leberparenchym. Dadurch konnten die maximalen (max) und mittleren (mean) Registrierungen (engl. counts) pro Pixel zur Berechnung der Tumor-zu-Hintergrund Ratio (engl. Tumor-to-Background ratio; TBR) bestimmt werden. Des Weiteren wurde die Speicherung visuell beurteilt. Eine im Vergleich zum gesunden Leberparenchym homogen hohe Speicherung wurde als Grad 1, eine heterogen hohe Speicherung als Grad 2, eine lebergleiche Speicherung als Grad 3 und eine Speicherung unterhalb der Anreicherung des gesunden Leberparenchyms als Grad 4 eingestuft. Insgesamt wurden 1008 Läsionen ausgewertet, von denen 230 (22,8%) eine Grad 1, 706 eine Grad 2 (70%), 15 (1%) eine Grad 3 und 57 eine Grad 4 Anreicherung aufwiesen (6%). Dabei zeigten insbesondere Sarkome, MAM und NET eine homogen erhöhte Speicherung (Grad 1 in 47%, 37% und 32% der jeweiligen Läsionen) und CRC, HCC und CCC überwiegend eine heterogen erhöhte Speicherung (Grad 2 in 77%, 75% und 74% der jeweiligen Läsionen). In der quantitativen Auswertung zeigte sich eine relativ hohe mittlere TBRmax mit jedoch großer Standardabweichung ( $4,8 \pm 4,1$ ), mit hohen Werten für HCC ( $6,0 \pm 4,7$ ), NET ( $5,4 \pm 4,9$ ), Pankreas ( $4,0 \pm 2,8$ ) und CCC ( $4,7 \pm 2,9$ ) und niedrigen Werten für Sarkome ( $3,5 \pm 1,8$ ), MAM ( $3,6 \pm 2,2$ ). Die mittlere TBRmean betrug  $1,9 \pm 1,0$ , mit den höchsten Werten für NET ( $2,2 \pm 1,2$ ), HCC ( $2,1 \pm 1,3$ ) und CCC ( $2,0 \pm 1,0$ ) und niedrigen Werten für MAM ( $1,7 \pm 0,8$ ), CRC ( $1,8 \pm 0,9$ ) und Sarkome

( $1,7 \pm 1.1$ ). Hierdurch konnte nachgewiesen werden, dass die  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Speicherung verschiedener Tumorentitäten eine hohe Streuung aufweist, wobei jedoch gerade NET, HCC und CCC eine hohe und MAM und SAR eine vergleichsweise niedrige Speicherung aufweisen.

(Systematic evaluation of tumoral  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA uptake using SPECT and SPECT/CT in 502 patients before  $^{90}\text{Y}$  radioembolization. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR, J Nucl Med. 2015 Mar;56(3):333-8. doi: 10.2967/jnumed.114.150565. Epub 2015 Feb 5)

### **3.3 Der prädiktive Wert der $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT für die $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären Verteilung in der Radioembolisation primärer und sekundärer Lebertumoren**

Das Ziel dieser weiterführenden Arbeit war es im Gegensatz zur  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Speicherung im vorangegangenen Projekt nun die Speicherung im Rahmen der  $^{90}\text{Y}$ -Radioembolisation systematisch auszuwerten, mit der Speicherung im der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT zu vergleichen und prädiktive Eigenschaften zu evaluieren.

Zur Bestimmung der Therapieaktivität im Rahmen der Radioembolisation gibt es verschiedene Methoden. Eine vergleichsweise einfache Methode ist die Berechnung der Therapieaktivität in Abhängigkeit der Körperoberfläche des Patienten und der Tumorlast. Eine weitaus komplexere Methode ist die Berechnung unter Verwendung des Partitionsmodells, deren Grundlage die Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA in den jeweiligen Lebertumoren im Rahmen der vorangegangenen  $^{99m}\text{Tc}$ -Angiographie ist. Die Anreicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Bildgebung ist jedoch nicht immer mit der  $^{90}\text{Y}$ -Anreicherung der Radioembolisation vergleichbar. Zur Untersuchung dieser Unterschiede wurden die Daten der post-therapeutischen bzw. nach Durchführung der Radioembolisation erstellten Bremsstrahlungs-SPECT und –SPECT/CT Daten der bereits im oben dargestellten Teilprojekt eingeschlossenen Patienten ausgewertet.

Mittels eines ROI-Verfahrens wurde die TBRmean von 1008 Läsionen in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA und  $^{90}\text{Y}$  Bremsstrahlung SPECT und SPECT/CT bestimmt. Darüber hinaus wurde das Speicherverhalten erneut visuell beurteilt (Grad 1: homogen mehr als gesundes Leberparenchym; Grad 2: heterogen mehr als gesundes Leberparenchym; Grad 3: gleich zum gesunden Leberparenchym; Grad 4: weniger als gesundes Leberparenchym).

Von 230 Läsionen mit Grad 1 Speicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT zeigten 81% (186/230) weiterhin eine Grad 1 Speicherung, wohingegen 16% (37/230) nur noch eine heterogene Speicherung aufwiesen (Grad 2). Auf der anderen Seite zeigten jedoch 16% der Läsionen mit heterogener Speicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT (Grad 2) eine homogene Speicherung in den  $^{90}\text{Y}$  Bremsstrahlungsaufnahmen (Grad 1) und 82% weiterhin ein heterogenes Speicherverhalten. Interessanterweise konnte auch bei Läsionen mit einer dem gesunden Leberparenchym entsprechenden Speicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT (Grad 3) in 27% eine homogen hohe (Grad 1) und in 47% eine heterogen hohe Speicherung (Grad 2) in der  $^{90}\text{Y}$ -Radioembolisation nachgewiesen werden. Sogar bei Läsionen mit geringer Speicherung im Vergleich zum gesunden Leberparenchym (Grad 4) konnte in der  $^{90}\text{Y}$ -Radioembolisation in >60% der Fälle eine Mehrspeicherung nachgewiesen werden (21% Grad 1 und 46% Grad 2 in der  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung SPECT). Die mittlere TBRmean zwischen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA und  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung zeigte eine signifikante, aber geringe Korrelation ( $r=0,26$ ;  $p<0,001$ ). Die höchste Korrelation zeigte sich bei HCC ( $r=0,4$ ;  $p<0,001$ ), gefolgt von CCC ( $r=0,3$ ;  $p<0,001$ ), MAM ( $r=0,3$ ;  $p<0,001$ ), CRC ( $r=0,2$ ;  $p<0,001$ ) und NET ( $r=0,2$ ;  $p<0,01$ ).

In der Kategorisierung des Speicherverhaltens in 4 Grade lässt sich in >60% der Fälle mit prätherapeutisch geringerer Anreicherung im Tumor im Vergleich zum gesunden Leberparenchym eine hohe Anreicherung bei der Radioembolisation nachweisen. Daher sollten Patienten mit geringer Anreicherung in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT nicht von der Radioembolisation ausgeschlossen werden. Darüber hinaus konnte mit dieser Arbeit nachgewiesen werden, dass  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA zwar ein guter, jedoch kein perfekter Surrogat-Marker für  $^{90}\text{Y}$ -Harzmikrosphären ist.

(Predictive Value of  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT for  $^{90}\text{Y}$ -Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors.

**Ilhan H**, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2015 Nov;56(11):1654-60. doi: 10.2967/jnumed.115.162685. Epub 2015 Aug 27)

### **3.4 Einfluss der $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT auf das operative Vorgehen bei primären Neuroendokrinen Tumoren des Pankreas und des Ileum**

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind eine heterogene Tumorentität mit steigender Inzidenz. NET weisen in Abhängigkeit des Differenzierungsgrades eine Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren auf der Zelloberfläche auf. NET zeichnen sich durch eine unspezifische Symptomatik aus, so dass die Diagnose oft verzögert gestellt wird. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegen daher in bis zu 60% der Fälle Metastasen vor. Eine operative Resektion stellt die einzige kurative Maßnahme dar. Die Indikation zur OP ist daher äußerst relevant. Da jedoch bereits kleinste Lokalbefunde, regionale und distante Lymphknotenmetastasen aber auch Fernmetastasen das operative Management signifikant beeinflussen können, ist eine adäquate bildgebende Untersuchung zum prä-operativen Staging sowohl für die Indikationsstellung zur chirurgischen Resektion aber auch für die Wahl des chirurgischen Vorgehens obligat.

Den Goldstandard hierzu stellt die PET/CT mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Stellenwert und den Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT auf das operative Vorgehen bei Patienten mit NET des Pankreas und des Ileums zu untersuchen. Hierzu wurden die Daten von 44 Patienten (n=26 Ileum NET; n=18 Pankreas NET) retrospektiv ausgewertet. In einem interdisziplinären Team aus Nuklearmedizinern und Viszeralchirurgen wurde das geplante, standardisierte chirurgische Vorgehen vor und nach Durchführung der PET/CT Untersuchung dokumentiert. Des Weiteren wurde beurteilt ob, sich an

Hand der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT Untersuchung relevante Informationen zum chirurgischen Vorgehen ergeben.

Das geplante chirurgische Vorgehen änderte sich in 9 von 44 Patienten (20%), wobei sich in 12 % der Fälle (3 von 26) eine Änderung bei Patienten mit Ileum NET und in 33% der Fälle (6 von 18) eine Änderung bei Patienten mit pankreatischen NET ergab. Das operative Vorgehen wurde in 6 Fällen (je 3 Patienten mit Ileum und Pankreas NET) invasiver. Bei 3 Patienten mit pankreatischen NET wurde ein weniger invasives Vorgehen gewählt. Darüber hinaus konnten in 95% der Fälle zusätzliche Informationen zur Primärtumorlokalisation, Lokalisation von Zweittumoren und Lymphknotenmetastasen oder zur Planung des Operationsweges gewonnen werden. Somit konnte gezeigt werden, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT einen relevanten Einfluss auf das therapeutische Vorgehen hat.

(Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. **Ilhan H**, Fendler WP, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, Haug AR. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):164-71. doi: 10.1245/s10434-014-3981-2. Epub 2014 Sep 5.)

### **3.5 Serielle Nierenfunktionsszintigraphien zur Beurteilung der nephroprotektiven**

#### **Eigenschaften von Enalapril in einem Mausmodell der strahleninduzierten Nephropathie nach $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie**

Im Rahmen der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (SSA) stellt die Niere das dosislimitierende Organ dar. Auf Grund der renalen Elimination und Rückresorption der radioaktiv markierten SSA im proximalen Nierentubulus kann es zu einer hohen Strahlenbelastung der Nieren kommen. Aus der externen Strahlentherapie sind verschiedene nephroprotektive Pharmaka bekannt, die auf Grund unterschiedlicher Mechanismen eine strahleninduzierte Nephropathie verhindern können. Eines

dieser Medikamente ist der Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE-) Inhibitor Enalapril, das im Rahmen der externen Radiatio auf Grund der Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das eine zentrale Rolle im Rahmen der strahleninduzierten Nephropathie spielt, nephroprotektive Eigenschaften zeigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es in einem Mausmodell die nephroprotektiven Eigenschaften von Enalapril nach einer  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie zu untersuchen. Durch den Einsatz der Nierenfunktionsszintigraphie mit dem Radiopharmakon  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 lassen sich hierbei serielle Aufnahmen erstellen, die es ermöglichen den zeitlichen Verlauf der Nierenfunktion und der strahleninduzierten Nephropathie besser einzuordnen. Die Bestimmung von Zeitaktivitätskurven und Renogrammen, sowie die Berechnung der fraktionierten Aufnahme von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 in die Nieren als Korrelat für die Clearance (fractional uptake rate; FUR) dient hierbei zur Beurteilung der Nierenfunktion im Mausmodell. Da zum Zeitpunkt des Versuchsvorhabens die nephrotoxische Dosis von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE bei Mäusen unbekannt war, gliederte sich das Vorhaben in zwei Teile. Im ersten Versuchsteil wurde eine einmalige  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie in aufsteigenden Aktivitäten durchgeführt (Gruppe 1: 10 MBq; Gruppe 2: 20 MBq; Gruppe 3: 40 MBq; Gruppe 4: 65 MBq) und die Nierenfunktion der Versuchstiere zur Baseline sowie an den Tagen 9, 23, 44 und 65 szintigraphisch gemessen. Eine Therapieaktivität von 40 MBq führte hierbei zu einer szintigraphisch und histologisch messbaren Nierenschädigung und diente als Grundlage für den zweiten Versuchsteil.

Im zweiten Versuchsteil wurden die Versuchstiere in mehrere Gruppen eingeteilt. Versuchstiere erhielten nach Durchführung einer  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie mit 40 MBq 10 mg/kg KG Enalapril täglich, Kontrolltiere erhielten Wasser. Zur Beurteilung einer PRRT-unabhängigen Nierenfunktionseinschränkung wurde eine weitere Kontrollgruppe erstellt, in der keine  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE Therapie durchgeführt wurde. Im Anschluss wurde die Nierenfunktion bis einschließlich Tag 86 dokumentiert. Hier zeigte sich in der FUR Auswertung der mit Enalapril therapierten Tiere keine Unterschiede zur Baseline ( $11,8 \pm 0,5$  vs.  $12,4 \pm 0,3$ ) oder zu therapie-naiven Tieren ( $11,9 \pm 0,8$ ). Die Kontrollgruppe, die nach PRRT lediglich Wasser erhielt, zeigte eine signifikant niedrigere FUR ( $9,3 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Die nephroprotektiven Eigenschaften konnten in

der histologischen Auswertung bestätigt werden. Obgleich diese Daten nicht unmittelbar auf Patienten übertragbar sind, konnte erstmals ein nephroprotektiver Effekt für Enalapril im Rahmen der PRRT demonstriert werden. Darüber hinaus konnte für präklinische Studien der Stellenwert der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenfunktionsszintigraphie für die longitudinale Beurteilung der Nierenfunktion etabliert werden.

(Nephroprotective effects of enalapril after [177Lu]-DOTATATE therapy using serial renal scintigraphies in a murine model of radiation-induced nephropathy. **Ilhan H**, Wang H, Gildehaus FJ, Wängler C, Herrler T, Todica A, Schlichtiger J, Cumming P, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. EJNMMI Res. 2016 Dec;6(1):64. doi: 10.1186/s13550-016-0219-2. Epub 2016 Aug 11.)

### **3.6 Einfluss der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT auf das strahlentherapeutische Vorgehen bei**

#### **Prostatakarzinomen im Vergleich zur Computertomographie: eine retrospektive Analyse**

Seit Ihrer klinischen Einführung im Jahre 2013 hat die PSMA-basierte PET/CT die Bildgebung des Prostatakarzinoms maßgeblich revolutioniert. Die ersten Daten zum PSMA-Liganden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA) konnten dabei eine hohe Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Lokalrezidiven und Metastasen nachweisen. Dies ist insbesondere beim Biochemischen Rezidiv (BCR) nach initialer operativer oder radiogener Therapie der Fall, betrifft aber auch das Staging vor geplanter Primärtherapie und bei PSA-Persistenz nach initialer Therapie. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher den Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET auf das strahlentherapeutische Vorgehen in Abhängigkeit der Staging-Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET im Vergleich zum klinischen Standard mittels alleiniger Computertomographie zu untersuchen.

Zwischen Februar 2014 und Dezember 2017 erhielten 172 Patienten eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT Untersuchung vor Durchführung einer Strahlentherapie und wurden in diese retrospektive Arbeit eingeschlossen. Die Indikation zur Strahlentherapie beinhaltete 22 Patienten (13%) mit einer primären Strahlentherapie nach Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms, 88 Patienten (51%) mit

PSA-Persistenz im Anschluss an die Primärtherapie und 62 Patienten (36%) mit einem PSA-Rezidiv im Anschluss an die radikale Prostatektomie. Das therapeutische Vorgehen wurde von einem erfahrenen Strahlentherapeuten definiert. Es wurde die diagnostische Genauigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und der Einfluss auf das strahlentherapeutische Vorgehen der CT im Vergleich zur PET/CT untersucht.

Die Gesamt-Detektionsrate für einen positiven Tumornachweis lag für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei 70%, entsprechend positiver Befunde bei 120/172 Patienten. Patienten mit einem PSA Wert  $>0,5$  ng/ml (98 von 111; 88%) wiesen signifikant häufiger PSMA-positive Befunde auf. Insgesamt konnten in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT 171 Läsionen nachgewiesen werden, davon 156 mittels PET und 85 mittels CT. Darüber hinaus zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der positiven Befunde mit signifikant höherer Detektionsrate in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Vergleich zur CT für Patienten mit lokalen Tumoren (18% CT-positiv vs. 37% PET/CT-positiv), pelvinen Lymphknoten (21% CT-positiv vs. 44 PET/CT-positiv) und Fernmetastasen (7% CT-positiv vs. 19% PET/CT-positiv). Im Vergleich zur CT führten die Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zu signifikant häufigeren Änderungen des strahlentherapeutischen Vorgehens. Eine Therapieänderung konnte in 107/172 (62%) Patienten nachgewiesen werden, davon 8/22 (36%) therapie-naive Patienten, 31/62 (50%) Patienten mit PSA-Rezidiv und 68/88 (77%) Patienten mit PSA-Persistenz. Im Vergleich zeigten sich somit signifikant häufiger Therapieänderungen bei voroperierten Patienten im Vergleich zu therapie-naiven Patienten. Es konnte nachgewiesen werden, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT im Vergleich zur CT einen signifikant höheren Einfluss auf das strahlentherapeutische Vorgehen aufweist.

(Impact of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT on the Radiotherapeutic Approach to Prostate Cancer in Comparison to CT: A Retrospective Analysis. Schmidt-Hegemann NS, Eze C, Li M, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, Buchner A, Zamboglou C, Fendler WP, Ganswindt U, Cyran C, Bartenstein P, Belka C, **Ilhan H**. J Nucl Med. 2019 Jul;60(7):963-970.)



#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Nuklearmedizinische Bildgebungsmodalitäten sind ein fester Bestandteil der modernen Onkologie. Dabei stellt die stetige Entwicklung neuer Radiopharmaka und die Optimierung der Untersuchungstechniken einen wichtigen Grundstein dar. Im vorliegenden Habilitationsprojekt wurde der Stellenwert der nuklearmedizinischen Bildgebung im Kontext der Theranostik auf verschiedene onkologische Therapieoptionen untersucht. Folgende Ziele konnten erreicht werden:

Bei NET ermöglicht die molekulare Bildgebung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT eine sensitive und spezifische Diagnostik bereits kleinster Läsionen, die für das weitere chirurgische Vorgehen von großer Bedeutung sind. In bis zu 95% der Fälle lassen sich für das operative Verfahren relevante Informationen gewinnen. Darüber hinaus beeinflusst die PET/CT in bis zu 1/5 aller Fälle das geplante operative Verfahren. Dadurch lassen sich gegebenenfalls notwendige Zweitoperationen, beispielsweise zur Resektion von Lymphknotenmetastasen, verhindern. Für NET-Tiermodelle konnte erstmals eine Minderung der strahleninduzierten Nephropathie durch den ACE-Hemmer Enalapril nach einer PRRT mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenfunktionsszintigraphie zur non-invasiven Beurteilung der Nierenfunktion im Verlauf etabliert werden. Die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 Nierenfunktionsszintigraphie stellt aktuell auch bereits für Patienten einen obligate Untersuchungsdiagnostik zur Therapiedurchführung dar. Die Erkenntnisse der präklinischen Daten können unter Umständen in Zukunft auch bei humanen Patienten zur Reduktion der strahleninduzierten Nephropathie wichtig sein.

Einen weiteren Fokus des Habilitationsprojektes stellt die Evaluation theranostischer Konzepte in Zusammenhang mit der konventionellen nuklearmedizinischen Bildgebung mittels Szintigraphie und SPECT dar. Die enge Verknüpfung der funktionellen Bildgebung und der onkologischen Therapie sind hierbei von großer prognostischer Relevanz. Bei Schilddrüsenkarzinomen konnte der Stellenwert der Diagnostik und Therapie durch die post-therapeutisch durchgeführte  $^{131}\text{I}$ -Ganzkörperszintigraphie und SPECT/CT für das Therapieansprechen von

Lymphknotenmetastasen dargestellt werden. Patienten bei denen Lymphknotenmetastasen mit einem Volumen von  $<0,9$  ml eine Jodspeicherung aufweisen, müssen nicht unmittelbar nachreseziert werden, da bereits durch die hohe Jodspeicherung ein Therapieeffekt zu erwarten ist. Dadurch lassen sich auch für die Zukunft Unsicherheiten nach der Diagnose von Lymphknotenmetastasen mindern und gegebenenfalls unnötige Operationen vermeiden.

Bei primären und sekundären Lebertumoren wurde der Stellenwert der SPECT und SPECT/CT in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Bildgebung und  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlungsszintigraphie beleuchtet. Die wichtigste Erkenntnis für die Radioembolisation ist, dass Patienten mit geringer Anreicherung in der prätherapeutischen Evaluation mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Angiographie nicht von der Radioembolisation ausgeschlossen werden sollen, da sich in über 60% der Fälle eine hohe Speicherung in der Therapie nachweisen lässt.

Für die PET-Bildgebung konnte bei Prostatakarzinomen der hohe klinische Stellenwert der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT im Konzept der strahlentherapeutischen Theranostik untermauert werden. Die hohe Sensitivität und Spezifität der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT führt bei einem Großteil der Patienten zu relevanten Therapieänderungen. Aber auch unabhängig von strahlentherapeutischen Fragestellungen hat die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET einen großen Effekt auf das Patientenmanagement, weshalb die Durchführung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT insbesondere bei Patienten mit biochemischen Rezidiv von großer Bedeutung ist und in aktuellen Leitlinien zum Prostatakarzinom empfohlen wird.

Diese Erkenntnisse untermauern den Stellenwert der molekularen Bildgebung in der Nuklearmedizin für onkologische Therapieoptionen. Insbesondere dem Fortschritt der radiopharmazeutischen Nuklearmedizin ist es zu verdanken, dass immer neuere und spezifischere Radiopharmaka in die klinische Routine überführt werden können. Der kausale Zusammenhang der hohen Sensitivität und Spezifität der nuklearmedizinischen Bildgebung mit onkologischen Therapien wird daher immer weiter an Bedeutung gewinnen. Der Einfluss der Theranostik auf das Therapie-Outcome stellt dabei ein weiteres, äußerst spannendes Forschungsgebiet dar, das in der Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen wird.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, Rogowski WH, Marckmann G. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics*. 2013;14:55.
2. Ogino S, Galon J, Fuchs CS, Dranoff G. Cancer immunology--analysis of host and tumor factors for personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8:711-719.
3. Picard FJ, Bergeron MG. Rapid molecular theranostics in infectious diseases. *Drug Discov Today*. 2002;7:1092-1101.
4. Gilham I. THERANOSTICS. *Drug Discovery*. 2002:17.
5. Hamilton JG, Soley MH. Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1939;127:557-572.
6. Keston AS, Ball RP, Frantz VK, Palmer WW. Storage of Radioactive Iodine in a Metastasis from Thyroid Carcinoma. *Science*. 1942;95:362-363.
7. Dietlein M, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Verburg F, Luster M. Radioiodtherapie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 4).
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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*. 2016;26:1-133.
9. van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:102-114.
10. Werner RA, Bluemel C, Allen-Auerbach MS, Higuchi T, Herrmann K. <sup>68</sup>Gallium- and <sup>90</sup>Yttrium-/<sup>177</sup>Lutetium: "theranostic twins" for diagnosis and treatment of NETs. *Ann Nucl Med*. 2015;29:1-7.

- 11.** Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e V, Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e V, et al. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56:583-681.
- 12.** Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology.* 2017;105:266-280.
- 13.** Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. 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.* 2016;103:172-185.
- 14.** Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas.* 2013;42:557-577.
- 15.** Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:119-124.
- 16.** Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2017;58:756-761.
- 17.** Pasciak AS, Bradley Y, McKinney JM. *Handbook of Radioembolization: Physics, Biology, Nuclear Medicine, and Imaging*: CRC Press; 2016.
- 18.** Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1393-1406.
- 19.** Kennedy A, Brown DB, Feilchenfeldt J, et al. Safety of selective internal radiation therapy (SIRT) with yttrium-90 microspheres combined with systemic anticancer agents: expert consensus. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8:1079-1099.
- 20.** Sangro B, Martinez-Urbistondo D, Bester L, et al. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology.* 2017;66:969-982.

- 21.** Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1014-1024.
- 22.** Murphy GP, Elgamal AA, Su SL, Bostwick DG, Holmes EH. Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen. *Cancer*. 1998;83:2259-2269.
- 23.** Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015;56:914-920.
- 24.** Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8:3581-3590.



## 6. Eigenes Schriftenverzeichnis

38 Originalarbeiten

davon 10 als Erst- oder Letztautor

5 Fallkasuistiken / Case Reports

5 Übersichtsartikel / Review

3 Buchkapitel

1 Letter to the Editor

- Kumulativer IF der Originalarbeiten: 196,135
- Kumulativer IF der Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor: 46,732

### 6.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

Biodistribution and first clinical results of (18)F-SiFAlin-TATE PET: a novel (18)F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors.

**Ilhan H\***, Lindner S, Todica A, Cyran CC, Tiling R, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Boeck S, Unterrainer M, Gildehaus FJ, Böning G, Jurkschat K, Wängler C, Wängler B, Schirmacher R, Bartenstein P. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019. Sep 6. doi: 10.1007/s00259-019-04501-6. [Epub ahead of print]

PMID: 31492994

IF: 7.182

\*geteilte Erstautorenschaft

Long-term outcome of rare oncocytic papillary (Hurthle cell) thyroid carcinoma following (adjuvant) initial radioiodine therapy.

Wenter V, Jellinek A, Unterrainer M, Ahmaddy F, Lehner S, Albert NL, Bartenstein P, Knosel T, Spitzweg C, **Ilhan H\***, Todica A. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019. Aug 13. doi: 10.1007/s00259-019-04456-8. [Epub ahead of print]

PMID: 31410542

IF: 7.182

\*geteilte Letztautorenschaft

Salvage PRRT with Lu-177-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival.

Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, Unterrainer M, Boning G, Gildehaus FJ, Fendler WP, Auernhammer CJ, Spitzweg C, Bartenstein P, Todica A, **Ilhan H**. *Bmc Cancer* 2019, Aug 8;19(1):788. doi: 10.1186/s12885-019-6000-y.

PMID: 31395036

IF: 2.933

Impact of Ga-68-PSMAPET/CT on the Radiotherapeutic Approach to Prostate Cancer in Comparison to CT: A Retrospective Analysis.

Schmidt-Hegemann NS, Eze C, Li ML, Rogowski P, Schaefer C, Stief C, Buchner A, Zamboglou C, Fendler WP, Ganswindt U, Cyran C, Bartenstein P, Belka C, **Ilhan H**. *Journal of Nuclear Medicine* 2019, 60(7):963-970. doi: 10.2967/jnumed.118.220855. Epub 2018 Dec 14.

PMID: 30552203

IF: 7.354

Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy.

Werner RA\*, **Ilhan H\***, Lehner S, Papp L, Zsótér N, Schatka I, Muegge DO, Javadi MS, Higuchi T, Buck AK, Bartenstein P, Bengel F, Essler M, Lapa C, Bundschuh RA. *Mol Imaging Biol.* 2019 Jun;21(3):582-590. doi: 10.1007/s11307-018-1252-5. Erratum in: *Mol Imaging Biol.* 2018 Aug 14

PMID: 30014345

IF: 3.608

\*geteilte Erstautorenschaft

Rate of elimination of radioiodine-avid lymph node metastases of differentiated thyroid carcinoma by postsurgical radioiodine ablation. A bicentric study.

**Ilhan H**, Mustafa M, Bartenstein P, Kuwert T, Schmidt D. *Nuklearmedizin.* 2016 Dec 6;55(6):221-227. Epub 2016 Sep 2.

PMID: 27588323

IF: 1.087

Nephroprotective effects of enalapril after [177Lu]-DOTATATE therapy using serial renal scintigraphies in a murine model of radiation-induced nephropathy.

**Ilhan H**, Wang H, Gildehaus FJ, Wängler C, Herrler T, Todica A, Schlichtiger J, Cumming P, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. *EJNMMI Res.* 2016 Dec;6(1):64. doi: 10.1186/s13550-016-0219-2. Epub 2016 Aug 11.

PMID: 27515447

IF: 2.033

Predictive Value of <sup>99m</sup>Tc-MAA SPECT for <sup>90</sup>Y-Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors.

**Ilhan H**, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2015 Nov;56(11):1654-60. doi: 10.2967/jnumed.115.162685. Epub 2015 Aug 27.

PMID: 26315830

IF: 5.849

Systematic evaluation of tumoral <sup>99m</sup>Tc-MAA uptake using SPECT and SPECT/CT in 502 patients before <sup>90</sup>Y radioembolization.

**Ilhan H**, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2015 Mar;56(3):333-8. doi: 10.2967/jnumed.114.150565. Epub 2015 Feb 5.

PMID: 25655623

IF: 5.849

Impact of (<sup>68</sup>Ga)-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum.

**Ilhan H\***, Fendler WP\*, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, Haug AR. Ann Surg Oncol. 2015 Jan;22(1):164-71. doi: 10.1245/s10434-014-3981-2. Epub 2014 Sep 5.

PMID: 25190113

IF: 3.655

\*geteilte Erstautorenschaft

## **6.2 Originalarbeiten als Koautor**

Combination of 5-Fluorouracil with Epigenetic Modifiers Induces Radiosensitization, Somatostatin Receptor 2 Expression, and Radioligand Binding in Neuroendocrine Tumor Cells In Vitro.

Jin XF, Auernhammer CJ, **Ilhan H**, Lindner S, Nolting S, Maurer J, Spottl G, Orth M. J Nucl Med 2019, 60(9):1240-1246.

PMID: 30796167

IF: 7.354

Validation of different PSMA-PET/CT-based contouring techniques for intraprostatic tumor definition using histopathology as standard of reference.

Zamboglou C, Fassbender TF, Steffan L, Schiller F, Fechter T, Carles M, Kiefer S, Rischke HC, Reichel K, Schmidt-Hegemann NS, **Ilhan H**, Chirindel AF, Nicolas G, Henkenberens , Derlin T, Bronsert P, Mavroidis P, Chen RC, Meyer PT, Grosu AL. Radiother Oncol 2019. Aug 17. pii: S0167-8140(19)32981-0. doi: 10.1016/j.radonc.2019.07.002. [Epub ahead of print]

PMID: 31431386

IF: 5.252

3D Monte Carlo bone marrow dosimetry for Lu-177-PSMA therapy with guidance of non-invasive 3D localization of active bone marrow via Tc-99m-anti-granulocyte antibody SPECT/CT

Gosewisch A, **Ilhan H**, Tattenberg S, Mairani A, Parodi K, Brosch J, Kaiser L, Gildehaus FJ, Todica A, Ziegler S, Bartenstein B, Böning G. EJNMMI Res 2019 Aug 14;9(1):76. doi: 10.1186/s13550-019-0548-z.

PMID: 31414241

IF: 3.0

(68)Ga-PSMA-11 PET Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study.

Farolfi A, Gafita A, Calais J, Eiber M, Afshar-Oromieh A, Spohn F, Barbato F, Weber M, **Ilhan H**, Cervati V, Wetter A, Hadaschik B, Briganti A, Walz J, Pianori D, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K, Fendler WP. J Urol. 2019 Jun 24;101097JU0000000000000417. doi: 10.1097/JU.0000000000000417. [Epub ahead of print]

PMID: 31233369

IF: 5.647

Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial.

Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, Nguyen HG, Reiter RE, Rettig MB, Okamoto S, Emmett L, Zacho HD, **Ilhan H**, Wetter A, Rischpler C, Schoder H, Burger IA, Gartmann J, Smith R, Small EJ, Slavik R, Carroll PR, Herrmann K, Czernin J, Hope TA. JAMA Oncol 2019, 5(6):856-863. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0096.

PMID: 30920593

IF: 22.416

Neuroendocrine tumors of the small intestine causing a desmoplastic reaction of the mesentery are a more aggressive cohort.

Bosch F, Bruewer K, D'Anastasi M, **Ilhan H**, Knoesel T, Pratschke S, Thomas M, Rentsch M, Guba M, Werner J, Angele MK. Surgery 2018, 164(5):1093-1099. doi: 10.1016/j.surg.2018.06.026. Epub 2018 Jul 31.

PMID: 30076029

IF: 3.476

Patient-specific image-based bone marrow dosimetry in Lu-177-[DOTA(0),Tyr(3)]-Octreotate and Lu-177-DKFZ-PSMA-617 therapy: investigation of a new hybrid image approach.

Gosewisch A, Delker A, Tattenberg S, **Ilhan H**, Todica A, Brosch J, Vomacka L, Brunegraf A, Gildehaus FJ, Ziegler S, Bartenstein P, Böning G. EJNMMI Res 2018, 8(1):76. doi: 10.1186/s13550-018-0427-z.

PMID: 30076556

IF: 3.0

Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis.

Schmidt-Hegemann NS, Stief C, Kim TH, Eze C, Kirste S, Strouthos I, Li M, Schultze-Seemann W, **Ilhan H**, Fendler WP, Bartenstein P, Grosu AL, Ganswindt U, Belka C, Meyer PT, Zamboglou C. J Nucl Med. 2018 Jul 12. pii: jnumed.118.212563. doi: 10.2967/jnumed.118.212563. [Epub ahead of print]

PMID: 30002108

IF: 7.354

Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy.

Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, **Ilhan H**, Herlemann A, Buchner A, Stief C, Eze C, Rogowski P, Li M, Bartenstein P, Ganswindt U, Belka C. Radiat Oncol 2018, 13(1):37. doi: 10.1186/s13014-018-0983-4.

PMID: 29499730

IF: 2.895

Prediction of <sup>90</sup>Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests.

Ingrisch M, Schöppe F, Paprottka KJ, Fabritius M, Strobl FF, de Toni E, **Ilhan H**, Todica A, Michl M, Paprottka P. J Nucl Med. 2017 Nov 16. pii: jnumed.117.200758. doi: 10.2967/jnumed.117.200758. [Epub ahead of print]

PMID: 29146692

IF: 6.646

Salvage lymph node dissection after  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA or  $^{18}\text{F}$ -FEC PET/CT for nodal recurrence in prostate cancer patients.

Herlemann A, Kretschmer A, Buchner A, Karl A, Tritschler S, El-Malazi L, Fendler WP, Wenter V, **Ilhan H**, Bartenstein P, Stief CG, Gratzke C. *Oncotarget*. 2017 Sep 21;8(48):84180-84192. doi: 10.18632/oncotarget.21118. eCollection 2017 Oct 13.

PMID: 29137414

IF: 5.168

Evaluation of Visualization Using a 50/50 (Contrast Media/Glucose 5% Solution) Technique for Radioembolization as an Alternative to a Standard Sandwich Technique.

Paprottka KJ, Todica A, **Ilhan H**, Rübenthaler J, Schoeppe F, Michl M, Heinemann V, Bartenstein P, Reiser MF, Paprottka PM. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017 Nov;40(11):1740-1747. doi: 10.1007/s00270-017-1712-3. Epub 2017 Jun 5.

PMID: 28584948

IF: 2.191

Practical recommendations for radium-223 treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer.

Du Y, Carrio I, De Vincentis G, Fanti S, **Ilhan H**, Mommsen C, Nitzsche E, Sundram F, Vogel W, Oyen W, Lewington V. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Sep;44(10):1671-1678. doi: 10.1007/s00259-017-3756-7. Epub 2017 Jun 19.

PMID: 28631036

IF: 7.277

Radium-223 for primary bone metastases in patients with hormone-sensitive prostate cancer after radical prostatectomy.

Wenter V, Herlemann A, Fendler WP, **Ilhan H**, Tirichter N, Bartenstein P, Stief CG, la Fougère C, Albert NL, Rominger A, Gratzke C. *Oncotarget*. 2017 Jul 4;8(27):44131-44140. doi: 10.18632/oncotarget.17311.

PMID: 28484088

IF: 5.168

Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: a single-center experience in 389 patients.

Paprottka KJ, Schoeppe F, Ingrisich M, Rübenthaler J, Sommer NN, De Toni E, **Ilhan H**, Zacherl M, Todica A, Paprottka PM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jul;44(7):1185-1193. doi: 10.1007/s00259-017-3646-z. Epub 2017 Feb 14.

PMID: 28197686

IF: 7.277

Reduced Periprocedural Analgesia After Replacement of Water for Injection with Glucose 5% Solution as the Infusion Medium for  $^{90}\text{Y}$ -Resin Microspheres.

Paprottka KJ, Lehner S, Fendler WP, **Ilhan H**, Rominger A, Sommer W, Clevert DA, Op den Winkel M, Heinemann V, Paprottka PM. J Nucl Med. 2016 Nov;57(11):1679-1684. Epub 2016 Jun 3.

PMID: 27261516

IF: 6.646

Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity.

Werner RA, Lapa C, **Ilhan H**, Higuchi T, Buck AK, Lehner S, Bartenstein P, Bengel F, Schatka I, Muegge DO, Papp L, Zsótér N, Große-Ophoff T, Essler M, Bundschuh RA. Oncotarget. 2017 Jan 24;8(4):7039-7049. doi: 10.18632/oncotarget.12402.

PMID: 27705948

IF: 5.168

Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer.

Fendler WP, Reinhardt S, **Ilhan H**, Delker A, Böning G, Gildehaus FJ, Stief C, Bartenstein P, Gratzke C, Lehner S, Rominger A. Oncotarget. 2017 Jan 10;8(2):3581-3590. doi: 10.18632/oncotarget.12240.

PMID: 27683041

IF: 5.168

Robust evidence for long-term survival with  $^{90}\text{Y}$  radioembolization in chemorefractory liver-predominant metastatic colorectal cancer.

Jakobs TF, Paprottka KJ, Raeßler F, Strobl F, Lehner S, **Ilhan H**, Trumm CG, Fendler WP, Sommer W, Paprottka PM. Eur Radiol. 2017 Jan;27(1):113-119. Epub 2016 Apr 8.

PMID: 27059858

IF: 3.967

Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy for progressive meningioma: benefit linked to  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE/-TOC uptake.

Seystahl K, Stoecklein V, Schüller U, Rushing E, Nicolas G, Schäfer N, **Ilhan H**, Pangalu A, Weller M, Tonn JC, Sommerauer M, Albert NL. Neuro Oncol. 2016 Nov;18(11):1538-1547. Epub 2016 Apr 21.

PMID: 27106404

IF: 2.98

Use of PERCIST for Prediction of Progression-Free and Overall Survival After Radioembolization for Liver Metastases from Pancreatic Cancer.

Michl M, Lehner S, Paprottka PM, **Ilhan H**, Bartenstein P, Heinemann V, Boeck S, Albert NL, Fendler WP. J Nucl Med. 2016 Mar;57(3):355-60. doi: 10.2967/jnumed.115.165613. Epub 2015 Nov 25.

PMID: 26609176

IF: 6.646

Combined Scintigraphy and Tumor Marker Analysis Predicts Unfavorable Histopathology of Neuroblastic Tumors with High Accuracy.

Fendler WP, Wenter V, Thornton HI, **Ilhan H**, von Schweinitz D, Coppenrath E, Schmid I, Bartenstein P, Pfluger T. PLoS One. 2015 Jul 15;10(7):e0132809. doi: 10.1371/journal.pone.0132809. eCollection 2015.

PMID: 26177109

IF: 4.411

The Influence of Early Measurements Onto the Estimated Kidney Dose in [(177)Lu][DOTA(0),Tyr(3)]Octreotate Peptide Receptor Radiotherapy of Neuroendocrine Tumors.

Delker A, **Ilhan H**, Zach C, Brosch J, Gildehaus FJ, Lehner S, Bartenstein P, Böning G. Mol Imaging Biol. 2015 Oct;17(5):726-34. doi: 10.1007/s11307-015-0839-3.

PMID: 25790773

IF: 2.569

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

Fendler WP, **Ilhan H**, Paprottka PM, Jakobs TF, Heinemann V, Bartenstein P, Khalaf F, Ezziddin S, Hacker M, Haug AR. Eur Radiol. 2015 Sep;25(9):2693-700. doi: 10.1007/s00330-015-3658-7. Epub 2015 Feb 28.

PMID: 25721320

IF: 3.64

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

Fendler WP, Chalkidis RP, **Ilhan H**, Knösel T, Herrmann K, Issels RD, Bartenstein P, Cyran CC, Lindner LH, Hacker M. Eur Radiol. 2015 Aug;25(8):2214-21. doi: 10.1007/s00330-015-3654-y. Epub 2015 Feb 19.

PMID: 25693667

IF: 3.64

Treatment with octreotide in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the ileum: prognostic stratification with Ga-68-DOTA-TATE positron emission tomography.

Koch W, Auernhammer CJ, Geisler J, Spitzweg C, Cyran CC, **Ilhan H**, Bartenstein P, Haug AR. Mol Imaging. 2014;13:1-10.

PMID: 24824963

IF: 1.962

Erroneous cardiac ECG-gated PET list-mode trigger events can be retrospectively identified and replaced by an offline reprocessing approach: first results in rodents.

Böning G, Todica A, Vai A, Lehner S, Xiong G, Mille E, **Ilhan H**, la Fougère C, Bartenstein P, Hacker M. Phys Med Biol. 2013 Nov 21;58(22):7937-59. doi: 10.1088/0031-9155/58/22/7937. Epub 2013 Oct 29.

PMID: 24165267

IF: 2.922

Validation of several SUV-based parameters derived from 18F-FDG PET for prediction of survival after SIRT of hepatic metastases from colorectal cancer.

Fendler WP, Philippe Tiega DB, **Ilhan H**, Paprottka PM, Heinemann V, Jakobs TF, Bartenstein P, Hacker M, Haug AR. J Nucl Med. 2013 Aug;54(8):1202-8. doi: 10.2967/jnumed.112.116426. Epub 2013 May 31.

PMID: 23729697

IF: 5.563

### **6.3 Fallkasuistiken / Case Reports**

First-in-human (18)F-SiFAlin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics.

**Ilhan H**, Todica A, Lindner S, Boening G, Gosewisch A, Wangler C, Wangler B, Schirmacher R, Bartenstein P. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019, 46(11):2400-2401.

PMID: 31352578

IF: 7.182

Ga-68-DOTATOC PET/CT Differentiates Meningioma From Dural Metastases.

Unterrainer M, Ruf V, **Ilhan H**, Vettermann FJ, Cyran CC, Niyazi M, Bartenstein P, Tonn JC, Albert NL. Clinical Nuclear Medicine 2019, 44(5):412-413. doi: 10.1097/RLU.0000000000002513.

PMID: 30829858

IF: 6.498

Teaching NeuroImages: Advanced imaging of neurosarcoidosis with Ga-68-DOTATATE PET/CT.

Unterrainer M, Ruf V, **Ilhan H**, Vettermann F, Holzgreve A, Cyran CC, Tonn JC, Bartenstein P, Albert NL. Neurology 2019, 92(21):E2512-E2513.

PMID: 31110154

IF: 8.689

Whole-Body Staging of Metastatic Atypical Meningioma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT.

Unterrainer M, Ilhan H, Vettermann F, Cyran CC, Tonn JC, Niyazi M, Bartenstein P, Albert NL. Clin Nucl Med. 2019 Mar;44(3):227-228. doi: 10.1097/RLU.0000000000002422.

PMID: 30589668

IF: 6.498

Epidural Metastases From Follicular Thyroid Cancer Mimicking Meningiomas in 68Ga-DOTATATE PET.

Unterrainer M, **Ilhan H**, Todica A, Bartenstein P, Albert NL. Clin Nucl Med. 2017 Oct;42(10):805-806. doi: 10.1097/RLU.0000000000001793.

PMID: 28806249

IF: 3.64

#### **6.4 Übersichtsartikel / Reviews**

Current status of SSR-directed imaging and therapy in meningioma.

Unterrainer M, Niyazi M, Tonn JC, **Ilhan H**, Bartenstein P, Albert NL. Clinical and Translational Imaging 2019, 7(3):171-180. doi: <https://doi.org/10.1007/s40336-019-00331-6>

Zielgerichtete Radionuklidtherapie zur Therapie ossärer Metastasen

Ilhan H. TumorDiagn u Ther 2019; 40(04): 233-236

„Auf den Punkt gebracht“ – Die Radioembolisation primärer und sekundärer Lebertumoren mit unterschiedlichen Mikrosphären

Ilhan H, Todica A. Nuklearmediziner 2018; 41(02): 145-156

Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies.

Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, Boeck S, Grossman A, Nölting S, **Ilhan H**, Knösel T, Mayerle J, Reincke M, Bartenstein P. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017 Dec 8. pii: S2213-8587(17)30401-1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30401-1. [Epub ahead of print] Review.

PMID: 29229497

IF: 19.742

<sup>68</sup>Gallium-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/Computed Tomography for Primary and Secondary Staging in Prostate Cancer.

Chaloupka M, Herlemann A, D'Anastasi M, Cyran CC, **Ilhan H**, Gratzke C, Stief CG. Urol Clin North Am. 2017 Nov;44(4):557-563. doi: 10.1016/j.ucl.2017.07.004. Review.

PMID: 29107272

IF: 2.22

## **6.5 Buchkapitel**

Tumormanual Endokrine Tumoren: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge

Tumorzentrum München; H. Fürst (Hrsg.); 4. Auflage

Kapitel: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts

Diagnostik: Nuklearmedizinische Bildgebung Neuroendokriner Tumoren

Konservative systemische Therapieoptionen: Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT)

Gastrointestinale Onkologie

Hrsg: Messmann, Helmut; Tannapfel, Andrea; Werner, Jens

Stuttgart; New York; Georg Thieme Verlag 2018; 1. Auflage

Kapitel: NET und NEC Nuklearmedizin

Gastrointestinale Onkologie

Hrsg: Messmann, Helmut; Tannapfel, Andrea; Werner, Jens

Stuttgart; New York; Georg Thieme Verlag 2018; 1. Auflage

Kapitel: NET und NEC Radiotherapie

## **6.6 Letter to the Editor**

Reply: High Impact of Preferential Flow on <sup>99m</sup>Tc-MAA and <sup>90</sup>Y-Loaded Microsphere Uptake Correlation.

Haug AR, **Ilhan H**. J Nucl Med. 2016 Nov;57(11):1830-1831. Epub 2016 Jun 30. No abstract available.

PMID: 27363837

IF: 6.646



## 7. Danksagung

Dem deutschen Lyriker Ernst R. Hauschka wird folgendes Zitat nachgesagt: „Viele Missverständnisse entstehen dadurch, dass ein Dank nicht ausgesprochen, sondern nur empfunden wird“. Daher möchte ich an dieser Stelle meine Dankbarkeit an alle Kollegen, Freunde und Familienmitglieder richten, ohne deren Unterstützung die Fertigstellung dieses Habilitationsprojektes nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst möchte ich mich bei Prof. Dr. Marcus Hacker und Prof. Dr. Alexander Haug bedanken. Bereits während meiner ersten Famulatur in der Nuklearmedizin wurde von meinen beiden ehemaligen Oberärzten eine große Begeisterung für dieses spannende Fach geweckt und immer weiter bestärkt. In der gemeinsamen onkologischen Arbeitsgruppe, die sich auch nach dem gemeinsamen Weggang beider nach Wien durch eine exzellente Zusammenarbeit ausgezeichnet hat, ist ein wichtiger Teil der Publikationen im Rahmen dieser Habilitation entstanden. An dieser Stelle möchte ich mich im Besonderen auch bei PD Dr. Fendler aus der onkologischen Arbeitsgruppe bedanken, der mir stets helfend, beratend und motivierend zur Seite stand und zu meiner großen Freude auch nach seinem Weggang nach Essen ein wichtiger Kollege und guter Freund geblieben ist.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem akademischen Lehrer, Prof. Dr. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, bedanken. Durch seine visionäre Vorstellung der modernen Nuklearmedizin wurden viele gemeinsame Ideen auch über die wissenschaftliche Tätigkeit hinaus erörtert und verfolgt. Ich möchte mich ausdrücklich für die exzellente Förderung und Motivation während meiner wissenschaftlichen und klinischen Ausbildung bedanken, die bereits seit meiner Tätigkeit als Doktorand anhält.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei all meinen weiteren akademischen Ausbildern, ehemaligen Oberärzten und aktuellen Kollegen bedanken. Ein großer Dank gilt hier Prof. Dr. Christian la Fougère, Prof. Dr. Reinhold Tiling, Prof. Dr. Mayo Weiss, Prof. Dr. Thomas Pfluger, PD Dr. Nathalie Albert und PD Dr. Sebastian Lehner. Die Bearbeitung wissenschaftlicher

Fragestellungen ist ohne eine fundierte klinische Kenntnis über das Fach nicht möglich. Daher möchte ich mich im Besonderen für die Ausbildung und den bis heute anhaltenden Wissensaustausch bedanken. Dasselbe gilt für alle klinischen Kooperationspartner der verschiedenen Fachbereiche, mit denen ich zusammenarbeiten durfte.

Auch meinen beiden Fachmentoren Herrn Prof. Clemens Cyran und Herrn Prof. Christoph Auernhammer möchte ich für die Unterstützung bei meinem Habilitationsprojekt danken.

Wissenschaftliches Arbeiten beschreibt stets die Zusammenarbeit eines größeren Teams. Daher gilt ein besonderer Dank den Doktoranden, Pflegekräften der Station K0, den MTRAs, dem Team der Präklinik und den Physikern unserer Abteilung mit besonderem Dank an PD Dr. Guido Böning und Astrid Gosewisch. Ohne die hervorragende Zusammenarbeit aller hätten viele klinische und präklinische Fragestellungen nicht bearbeitet werden können.

Viele Kollegen haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und sind darüber hinaus zu engen Freunden geworden. Daher möchte ich mich im Besonderen bei meinen Freunden Dr. Erik Mille, PD Dr. Sebastian Lehner und PD Dr. Nathalie Albert bedanken. Ein besonderer Dank gilt an dieser Stelle auch meinem Kollegen PD Dr. Andrei Todica, den ich bereits seit dem 1. Semester des Medizinstudiums zu meinen Freunden zählen darf. Unsere gemeinsame akademische Laufbahn hat viele Überschneidungen und war geprägt durch gegenseitigen Austausch und Motivation. Über die Zeit ist eine tiefgehende Freundschaft entstanden, für die ich sehr dankbar bin.

Der Einstieg in die Medizin wäre ohne die Unterstützung meiner Familie, im Besonderen meiner beiden Eltern Veysel und Safiye, nicht möglich gewesen. Sie haben mir das Medizinstudium ermöglicht und damit den Grundstein für dieses Habilitationsprojekt gelegt. Worte können nicht beschreiben wie dankbar ich Ihnen bin.

Der letzte Dank gilt meiner Frau Clara, deren Unterstützung, Rückhalt, Liebe und Geduld maßgeblich zum Erfolg meiner akademischen Laufbahn beigetragen hat. Ich kann nicht in Worte fassen wie dankbar ich dafür bin, dass Du ein Teil meines Lebens bist.