



Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Technischen Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Markus Schwaiger)

# **Tumordosimetrie bei der Radio-Rezeptor- Therapie neuroendokriner Tumore (NET)**

Eine Analyse von Parametern zur Evaluation des Therapieansprechens

Franziska Anna Juliana Leiß

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:      1. apl. Prof. Dr. Klemens Scheidhauer  
   2. Prof. Dr. Markus Schwaiger

Die Dissertation wurde am 30.11.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 6.12.2017 angenommen.

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>6</b>
1.1.	Definition .....	6
1.2.	Klassifikation.....	7
1.3.	Epidemiologie .....	9
1.4.	Klinik .....	11
1.5.	Diagnostik.....	13
1.5.1.	Chromogranin A .....	14
1.5.2.	Proliferationsindex: Ki-67 .....	15
1.5.3.	Somatostatinrezeptoren und ihre Bedeutung in der Nuklearmedizin .....	16
1.5.4.	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) .....	17
1.5.5.	Somatostatin-Rezeptor-PET/CT .....	17
1.6.	Therapie .....	18
1.6.1.	Überblick der Therapieoptionen für NET .....	19
1.6.2.	Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT) .....	20
1.7.	Planare vs. dreidimensionale Bildgebung .....	22
<b>2.</b>	<b>ZIEL DER ARBEIT</b> .....	<b>23</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL UND METHODIK</b> .....	<b>24</b>
3.1.	Patienten .....	24
3.2.	Therapie .....	24
3.2.1.	Indikation und Einschlusskriterien .....	24
3.2.2.	Kontraindikation .....	25
3.2.3.	Nebenwirkung .....	25
3.2.4.	Therapiedurchführung.....	26
3.3.	177-Lutetium.....	26
3.4.	Geräte.....	27
3.4.1.	SPECT/CT .....	27
3.4.2.	PET/CT .....	28
3.5.	Software – Voxel-based Dosimetrie (STRATOS).....	30
3.5.1.	Kalibrierung .....	30
3.5.2.	Koregistrierung .....	30
3.5.3.	Segmentierung.....	31
3.5.3.1.	Manuelle Segmentierung .....	31
3.5.3.2.	„Region Growing“-Segmentierung .....	31
3.5.4.	Dosimetrische Auswertung .....	32
3.5.5.	Statistische Auswertung .....	33

<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
4.1.	Patientenkollektiv .....	34
4.2.	Patientenbasierte Auswertung .....	36
4.2.1.	Therapieansprechen .....	39
4.2.2.	Dosisveränderung $\Delta D$ in den einzelnen Therapiezyklen .....	47
4.2.3.	Vergleiche „Gesamtdosis“ und „Dosis 1.Zyklus“ .....	49
4.3.	Läsionsbasierte Auswertung.....	50
4.3.1.	Regressionsanalyse.....	55
4.3.2.	Korrelationsanalyse .....	56
4.4.	CgA Ansprechen.....	62
4.5.	Lokalisation des Primarius .....	63
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>68</b>
5.1.	Therapieansprechen.....	69
5.1.1.	Therapieansprechen & SUV .....	70
5.1.2.	Therapieansprechen & Dosisveränderungen ( $\Delta D$ ) in den einzelnen Therapiezyklen .....	71
5.1.3.	Therapieansprechen & Gesamtdosis .....	72
5.1.4.	Therapieansprechen & Chromogranin A .....	73
5.1.5.	Therapieansprechen & Größe der Läsionen .....	74
5.2.	Lokalisation des Primarius .....	74
5.3.	Dosisveränderung $\Delta D$ zwischen den einzelnen Therapiezyklen .....	76
5.4.	Läsionsbasierte Zusammenhänge der verschiedenen Parameter .....	77
5.5.	Proliferationsindex Ki-67 .....	79
<b>6.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>91</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>93</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>94</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<u>Abkürzung</u>	<u>Erklärung</u>
5-HIAA	5-Hydroxy indole acetic acid
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
B-Symptomatik	Trias der Symptome: unerklärliches Fieber, massiver Nachtschweiß und ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten
CgA	Chromogranin A
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
CTx	Chemotherapie
CUP	Carcinoma of unknown primary
D	Dosis
$\Delta$ D	Dosisveränderung
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
DOTANOC	DOTA-[NaI <sup>3</sup> ]-octreotid
DOTA-TATE	DOTA-[Tyr <sup>3</sup> ]-Octreotat
DOTATOC	DOTA-Phe <sup>1</sup> -Tyr <sup>3</sup> octreotid
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	Endoluminaler Ultraschall
FDG	Fluordesoxyglucose
Ga	Gadolinium
GEP-NET	gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore
GH	Growth Hormone
HFTT	Hochfrequenzthermotherapie
Lu	Lutetium
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
NEK	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor

NSE	neuronenspezifische Enolase
PD	progressive Disease
PERCIST	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
PET	Positronen-Emissions-Tomography
PR	partielle Remission
PRRT	peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RTx	Radiotherapie
SD	Stable Disease
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Result
SMS-Analoga	Somatostatin-Analoga
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomographie
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SS	Somatostatin
SSTR	Somatostatinrezeptor
SUV	standardized uptake value
TTP	time to progression
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VOI	Volume of Interest
Y	Yttrium

# 1. Einleitung

## 1.1. Definition

Bereits im neunzehnten Jahrhundert wurden Tumore mit neuroendokrinen Eigenschaften unter anderem von Langhans (1867) beschrieben, jedoch war es Oberndorfer im Jahr 1907, der den Begriff „Karzinoid“ prägte. Karzinoide sind Tumore des neuroendokrinen Systems mit einer guten Differenzierung und niedriger Malignität. Diese Tumore haben lange Zeit für Verwirrung gesorgt, was sich an ihrer steten Umbenennung widerspiegelt. Es gab immer wieder Unklarheiten bezüglich der biologischen Eigenschaften, des natürlichen Krankheitsverlaufes, der klinischen Präsentation und dem Grad der Malignität.

Daher wurde der umfassendere Begriff des neuroendokrinen Tumors (NET) geprägt (Capella, Heitz et al. 1995, Klöppel, Heitz et al. 1996), der als gut differenzierter NET dem Karzinoid und als gut differenziertes neuroendokrines Karzinom (NEK) dem malignen Karzinoid gleichgesetzt werden kann (Klöppel, Anlauf et al. 2004). Neuroendokrine Tumore sind demnach eine relativ heterogene Gruppe, die von endokrinen Zellen abstammt und die Fähigkeit zur Hormonproduktion besitzt (Creutzfeldt 1996, Rufini, Calcagni et al. 2006). Die Bezeichnung „neuroendokrin“ stammt von der phänotypischen Verwandtschaft mit neuronalen Zellen bezüglich der Expression von Proteinen wie Synaptophysin, neuronenspezifischer Enolase oder Chromogranin. Diese Eigenschaft wird auch zur Diagnostik eingesetzt.

NETs treten entweder sporadisch oder im Rahmen von familiären Syndromen wie den multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) auf. Sie können aggressives Verhalten zeigen und sehr bösartig sein (schlecht differenzierte NETs), aber die Mehrzahl ist gutartig oder langsam wachsend (gut differenzierte NETs). Sie behalten daher viele multipotente Differenzierungseigenschaften (Kaltsas, Mukherjee et al. 2001).

Ihnen gemein ist die Sekretion von bioaktiven Produkten wie Serotonin oder von Peptiden wie Insulin, Gastrin oder Glukagon. Ebenso werden Substanzen wie Chromogranin A sezerniert, die als neuroendokrine Marker diagnostisch genutzt werden. Bei Vorliegen eines Hypersekretionssyndroms werden NET

als funktionell bezeichnet. Sind NETs positiv für endokrine Marker oder haben erhöhte Serummarker, jedoch keine Assoziation mit einem eindeutigen klinischen Syndrom, dann werden sie als nicht-funktionell eingestuft (Solcia E 2000). Die Mehrzahl ist im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge lokalisiert (Modlin, Lye et al. 2003).

## 1.2. Klassifikation

In frühen Klassifikationen wurden die biologischen und pathologischen Funktionen der vielen verschiedenen Zelltypen und ihre große Breite an Sekretionsprodukten, die das biologische Verhalten des Tumors beeinflussen, nicht berücksichtigt. So orientiert sich eine erste Klassifizierung von Williams und Sandler aus dem Jahr 1963 (Tabelle 1) an embryologischen Eigenschaften: Vorderdarm, Mitteldarm und Hinterdarm (Williams and Sandler 1963).

Ursprung	Organ
Vorderdarm	Bronchialsystem, Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, proximales Jejunum
Mitteldarm	distales Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum
Hinterdarm	Kolon, Rektum

**Tabelle 1** Klassifikation neuroendokriner Tumore nach embryologischer Herkunft, modifiziert nach Williams und Sandler (1963)

Im Jahr 2000 wurden neuroendokrine Tumore von der WHO klassifiziert. Sie wurden unterteilt in differenzierter endokriner Tumor mit benignem Verhalten (1a), hoch-differenziertes neuroendokrines Karzinom (1b) und niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom (2). Im Vergleich zu allen bisherigen

Einteilungen wurden nun die funktionelle und prognostische Einordnung mit berücksichtigt (Kloppel 2003). Die WHO-Klassifikation basiert sowohl auf Tumorgröße, Proliferationsindex, Lokalisation, Differenzierung und Hormonproduktion als auch auf Angioinvasion und Metastasierung von Lymphknoten oder Leber (Kloppel, Perren et al. 2004). Eine beispielhafte Darstellung der WHO-Klassifikation ist in Tabelle 2 zu sehen.

Eine TNM-Klassifikation erschien im Jahr 2006/2007 von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), die im Jahr 2012 überarbeitet wurde. Diese Klassifikation ist in Tabelle 3 und die zugehörige Einteilung der Krankheitsstadien in Tabelle 4 dargestellt.

#### Klassifikation neuroendokriner Tumore des Duodenums und proximalen Jejunums

##### 1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)

- Benignes Verhalten: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa/Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe  $\leq 1$  cm
  - Gastrinpositiver Tumor (proximales Duodenum)
  - Serotoninpositiver Tumor
  - Gangliozytisches Paragangliom (beliebige Größe und Ausdehnung; periampullär)
- Benignes oder niedrig malignes Verhalten (fragliche Dignität): beschränkt auf Mukosa/Submukosa, ohne oder mit Angioinvasion, oder Größe  $> 1$  cm
  - Funktionell aktiv: Gastrinom, sporadisch oder MEN-1-assoziiert
  - Funktionell inaktiv: Somatostatin-produzierender Tumor (ampullär) mit/ohne Neurofibromatose Typ 1
  - Funktionell inaktiv: Serotonin-produzierender Tumor

##### 2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid)

- Niedrig malignes Verhalten: Invasion der Lamina muscularis propria und tiefer oder Metastasen
  - Funktionell aktiv: Gastrinom, sporadisch oder MEN-1-assoziiert
  - Funktionell inaktiv: Somatostatin-produzierendes Karzinom (Ampulla Vateri) mit/ohne Neurofibromatose Typ 1
  - Funktionell inaktives oder aktives Karzinom (mit Karzinoidsyndrom)
  - Malignes gangliozytisches Paragangliom

##### 3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

- Hoch malignes Verhalten

**Tabelle 2** WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 beispielhaft für neuroendokrine Tumore des Duodenums und proximalen Jejunums



<p><b>T- Primärtumor</b></p> <p>TX - Primärtumor kann nicht bestimmt werden</p> <p>T0 - kein Primärtumor vorhanden</p> <p>T1 - Tumor infiltriert Lamina propria oder Submucosa und &lt;1cm</p> <p>T2 - Tumor infiltriert Muskularis propria oder &gt;1cm</p> <p>T3 - Tumor infiltriert Pankreas oder Retroperitoneum</p> <p>T4 - Tumor infiltriert Peritoneum oder andere Organe</p> <p>Für jedes T: (m) zufügen bei multiplen Tumoren</p> <p><b>N - regionäre Lymphknotenmetastasen</b></p> <p>Nx - regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden</p> <p>N0 - keine regionären Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1 - regionäre Lymphknotenmetastasen</p> <p><b>M - Fernmetastasen</b></p> <p>Mx - Fernmetastasen können nicht bestimmt werden</p> <p>M0 - Keine Fernmetastasen</p> <p>M1 - Fernmetastase</p>
--

**Tabelle 3** TNM Klassifikation (ENETS) neuroendokriner Tumore beispielhaft für das Duodenum und proximale Jejunum

Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0	M0
Stadium	IIIa	T4	N0	M0
	IIIb	Jedes T	N1	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1

**Tabelle 4** Übersicht der Krankheitsstadien neuroendokriner Tumore

### 1.3. Epidemiologie

In der Literatur sind die Angaben der Inzidenz sehr unterschiedlich. Sie bewegen sich zwischen 1,1/100.000 Einwohner, festgestellt in einer Studie zur Inzidenz in Dänemark von 1978-1989 (Westergaard, Frisch et al. 1995) und 8,4/100.000 Einwohner, ermittelt durch Autopsie von 16294 Leichen (Berge and Linell 1976). Jedoch sind diese Angaben mit Vorsicht zu betrachten, da es

sich um eine seltene Erkrankung mit langen klinischen Verläufen und schwieriger Diagnosestellung handelt (Taal and Visser 2004). Analysen des „Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER)“ Programmes des National Cancer Institute (USA, 1973-2004) von 35.618 Neuroendokrinen Tumoren ergaben, abhängig vom Subtyp, eine Steigerung der Inzidenz mit 3-10% pro Jahr. In diesen 32 Jahren hat die Inzidenz um 500% zugenommen, was einem durchschnittlichen Anstieg von 5,8% pro Jahr entspricht (Modlin 1992, Yao, Hassan et al. 2008). Die Inzidenz ist von 1.1/100.000 (1973) auf 5.25/100.000 (2004) angestiegen (Yao, Hassan et al. 2008). Eine weitere Zunahme der Inzidenz wird erwartet, was sowohl durch eine Verbesserung der Diagnostik und veränderte Lebensgewohnheiten als auch durch Umweltfaktoren erklärt werden kann.

Die Diagnose von neuroendokrinen Tumoren wird oftmals erst nach 5-7 Jahren gestellt (Vinik and Moattari 1989). Zum Zeitpunkt der Diagnose ist in 32-47% der Fälle der Tumor nicht örtlich begrenzt (Modlin, Lye et al. 2003). In einer anderen Studie war eine Fernmetastasierung bei Erstdiagnose sogar in 69,4% vorhanden. Dabei waren, einschließlich Mehrfachzählungen, in 85% die Leber, in 18% die Bauchhöhle und in 8% die Knochen betroffen (Pape, Berndt et al. 2008).

Die Evaluation der US SEER Database ergab, dass es sich bei 64% der Neuroendokrinen Tumore um gastroenteropankreatische Tumore handelt. Im Gastrointestinaltrakt treten die Tumore mit abnehmender Häufigkeit im Dünndarm (41,8%), Rektum (27,4%), Magen (8,7%) und Appendix (3,5%) auf (Modlin, Lye et al. 2003).

Die gesamte 5-Jahres-Überlebensrate, unabhängig vom Ort des Tumors ergab 67,2% (Pape, Berndt et al. 2008). Bei lokal fortgeschrittener Erkrankung beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 75%, bei Metastasierung und abhängig von der Lokalisation des Primarius 18-30% (Scherübl, Faiss et al. 2003) .

Das mittlere Überleben bei Patienten mit Lebermetastasen ist 2-4 Jahre (Chu, Hill et al. 2002, Gupta, Johnson et al. 2005, Clancy, Sengupta et al. 2006, Ho, Picus et al. 2007, Mazzaglia, Berber et al. 2007). Leber – und Knochenmetastasen sind die Haupttodesursachen mit einer weniger als 50%igen Wahrscheinlichkeit für 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit metastasiertem GEP NET (Mignon 2000).

## 1.4. Klinik

Das Wachstumsverhalten von Neuroendokrinen Tumoren ist sehr heterogen, wobei die Mehrheit lange Perioden relativ geringen Wachstums aufweist. Allerdings kann es auch zum spontanen Stillstand oder zur Tumorregression kommen, obwohl ebenso rasantes Wachstum und ein hoch malignes Verhalten möglich sind (Arnold, Simon et al. 2000). Der natürliche Krankheitsverlauf reicht von der lokalen Invasion und Fibrose bis zu multilokaler Metastasierung, vor allem von Leber und Lunge (Modlin, Lye et al. 2003).

Durch die Sekretion von bioaktiven Produkten oder Peptiden kommt es zu verschiedenen klinischen Syndromen, die oftmals übersehen oder anderen Ursachen zugeschrieben werden. Bei einer Lokalisation des Primarius im Gastrointestinaltrakt werden anfallende Sekretionsprodukte in der Leber metabolisiert und inaktiviert, wodurch sie klinisch als „stumm“ imponieren. Häufig tritt ein Hypersekretionssyndrom erst bei Metastasierung der Leber auf, wie z.B. das Karzinoid-Syndrom (Oberg 1999), wenn eine Inaktivierung der Sekretionsprodukte in der Leber entfällt. Das „Karzinoid-Syndrom“ mit Flush, Diarrhö, Endokardfibrose des rechten Herzens und Bronchokonstriktion entsteht durch Sekretion von Serotonin.

Ungefähr 50% sind nicht-funktionelle inaktive NET mit subklinischen Verläufen und werden daher häufig erst spät diagnostiziert, oftmals wenn sie bereits metastasiert haben. Sie werden erst bemerkt, wenn lokale Beschwerden, wie abdominelle Schmerzen, Ikterus, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen (Gimm and Dralle 2004) oder eine tumorbedingte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) auftreten (Arnold, Badihian et al. 2004). Im Pankreas bzw. Duodenum sind ein Großteil der funktionell aktiven NETs des Gastrointestinaltrakts lokalisiert (Arnold, Badihian et al. 2004, Plockinger, Wiedenmann et al. 2004).

Eine Übersicht der häufigen neuroendokrinen Tumore mit ihren Sekretionsprodukten und entsprechender Klinik ist in Tabelle 5 dargestellt.

Funktioneller Tumor/Syndrom	Inzidenz (Fälle/10 <sup>6</sup> )	Peptide/Amine	Klinik/Symptomatik	Metastasen (%)
<i>Vorderdarm</i> u.a. Magen, erster Teil Duodenum, Pankreas	2-5	5-HTP, Histamin, ACTH, CRH, GH, Gastrin, 5-HIAA (30%)	Pulmonale Obstruktion, atypischer Flush und Hormonsyndrome	Leber, LK, Knochen
<i>Mitteldarm</i> Duodenum, Jejunum, Ileum, rechtes Kolon	4-10	Tachykinin, Prostaglandin, Bradykinin u.a. (70%), 5-HIAA (75%)	Darmverschluss, Flush, Diarrhö (Karzinoidsyndrom)	Leber (60-80), LK-Metastasen
<i>Hinterdarm</i> Kolon transversum bis Rektum	1,5-2,5	Lokal produziertes SS, peptide YY, Glicentin, Neurotensin, 5-HTP, und andere Hormone	Zufallsbefund, lokale Symptome	Knochen- metastasen (5-40)
Insulinom	1-2	Insulin	Whipple-Trias, Neuroglycopenie	10
Gastrinom	1-1,5	Gastrin	Zollinger-Ellison- Syndrom (peptische Ulcera, Diarrhö, Magenschmerzen)	60-90
VIPom	0,1	VIP	sekretorische Diarrhö, Hypokaliämie, Achlorhydrie	50-80
Glukagenom	0,01-0,1	Glucagon	Nekrolytisches migrierendes Erythem, Diabetes mellitus, Kachexie	80-90
Somatostatinom	<1-2	Somatostatin	Gallensteine, Diabetes mellitus, Steatorrhö, Achlorhydrie	60-70

**Tabelle 5** Übersicht funktionell aktiver NET mit Darstellung des Syndroms, der klinischen Symptome, ihrer Sekretionsprodukte, sowie Inzidenz und Metastasierung.

Modifiziert nach (Arnold, Simon et al. 2000), (Mignon 2000), (Wermers, Fatourech et al. 1996), (Soga 2004), (Modlin and Sandor 1997)

## 1.5. Diagnostik

Neuroendokrine Tumore sind häufig schwierig zu diagnostizieren, da sie in der klinischen Präsentation sehr variabel sind und die Symptome daher anderen Syndromen zugeschrieben werden. Die Diagnostik stützt sich auf klinische Symptome, Biomarker und Bildgebung. Viele NET sezernieren bioaktive Produkte wie Serotonin, Peptide wie Insulin bzw. Glukagon oder neuroendokrine Marker wie Chromogranin A und können dadurch endokrine Syndrome verursachen. Bei Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor sind neuroendokrine Marker wie Chromogranin A (CgA), neuronenspezifische Enolase (NSE) und Serotonin, sowohl bei funktionellen als auch nicht-funktionellen NETs zu testen (Rindi, Villanacci et al. 2000). Schlecht differenzierte NET sind häufig nur für zytosolische Marker wie NSE positiv. Mit höherem Grad der Differenzierung steigt auch die Häufigkeit für weitere Marker, wie CgA (Stivanello, Berruti et al. 2001).

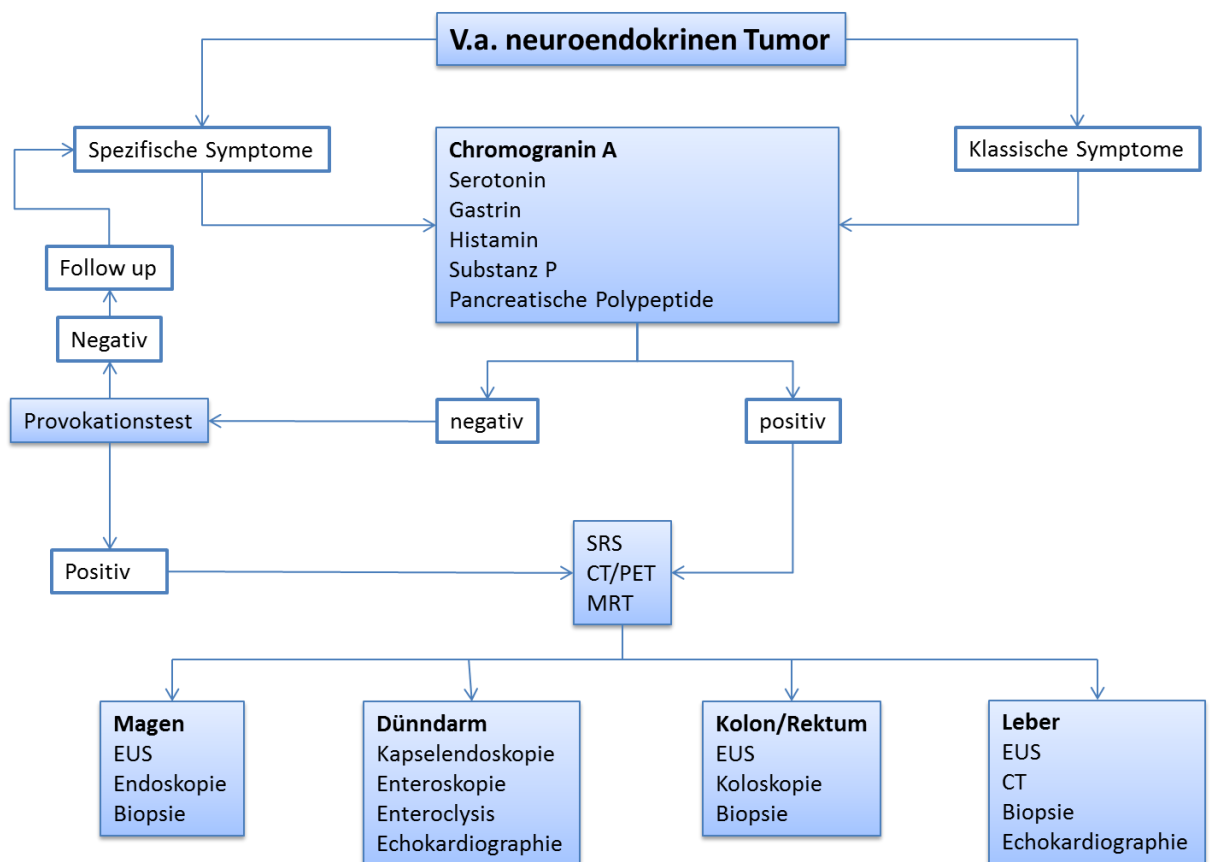
Ein weiteres wichtiges diagnostisches Mittel ist die immunhistochemische Bestimmung des Proliferationsindex Ki-67. Da Ki-67 mit der Zellproliferation assoziiert ist, wird es als Prognoseindikator für das Grading der Tumorerkrankung eingesetzt.

Die Lokalisationsdiagnostik des Primärtumors für Tumore im Bereich des Magens, Zwölffingerdarms und Pankreas erfolgt in der Regel mittels endoskopischen und endosonographischen Verfahren. Bei größeren Tumoren kommen auch der transabdominelle Ultraschall, das CT und MRT zum Einsatz (Plockinger, Wiedenmann et al. 2004). Für den Nachweis von hepatischen Filiae werden die Abdomensonographie und zur Beurteilung des Gastrointestinaltraktes endoskopisch-gesteuerte bildgebende Verfahren verwendet (Oberg 1999). Im Vergleich hierzu hat die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) eine höhere Sensitivität und Spezifität im Nachweis von NETs und derer Metastasen.

Daher haben in den letzten Jahren immer mehr nuklearmedizinische Verfahren, wie die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie an Bedeutung gewonnen. Die Grundlage für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ist die Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR), welche Mitte der 1980er Jahre entdeckt wurde. Es werden radioaktiv markierte Somatostatinanaloga

verwendet, welche an entsprechende Somatostatinrezeptoren binden und im Tumor bzw. in den Metastasen akkumulieren. Sie erreichen meist eine Sensitivität von 70 - 90% bei einer Spezifität von bis zu 90% (Scherübl, Faiss et al. 2003), jedoch ist die Sensitivität abhängig vom Ausmaß der SSTR-Expression auf dem Tumor.

Besteht der Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor, so ist eine stufenweise Diagnostik, wie sie in Abbildung 1 dargestellt ist, zu empfehlen.



**Abbildung 1** Übersicht des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf NET (Modifiziert nach Modlin, I.M. et al)

### 1.5.1. Chromogranin A

Chromogranin A (CgA) ist das sensitivste Markerprotein für NET. Es eignet sich sowohl zur Diagnose als auch Verlaufskontrolle bzw. Therapieüberwachung (Eriksson, Oberg et al. 2000). CgA ist Bestandteil der Membran

von Sekretgranula und wird im Rahmen der Hypersekretion mit Peptidhormonen sezerniert. Ein erhöhter Serumspiegel liegt in 60-80% aller gastroenteropankreatischen NET vor (Stivanello, Berruti et al. 2001, Scherübl, Faiss et al. 2003). Die vollständige Funktion ist nicht endgültig geklärt, jedoch besteht die Annahme, dass es bei der Modifizierung und Prozessierung von Peptidhormonen und Vorläufern von Neuropeptiden beteiligt ist (Ardill 2008). Sowohl die Tumorlast als auch die sekretorische Aktivität sollten bei der Interpretation von CgA berücksichtigt werden. Sensitivität und Spezifität liegen zwischen 10-100% bzw. 68-100%. (Nobels, Kwekkeboom et al. 1998, Baudin, Bidart et al. 2001, Oberg 2002). Niereninsuffizienz, Protonenpumpen-inhibitoren und Hypergastrinämie sind die Hauptgründe für falsch-positive CgA-Ergebnisse (Nobels, Kwekkeboom et al. 1997, Baudin, Bidart et al. 2001).

### 1.5.2. Proliferationsindex: Ki-67

Der Proliferationsindex, bestimmt durch den monoklonalen Antikörper MIB-1, wird zum Grading der Tumorerkrankung eingesetzt. Die Expression des Ki-67-Proteins ist mit dem Zellzyklus assoziiert. In den aktiven Phasen des Zellzyklus G1-, S-, G2- und M-Phase wird es exprimiert, jedoch nicht in der G0-Phase (Scholzen and Gerdes 2000). Somit kann die Proliferationsaktivität des Tumors dargestellt werden. Stark proliferierendes Gewebe hat einen hohen Ki-67, was mit einem geringeren Differenzierungsgrad und einer ungünstigeren Prognose korreliert (Scholzen and Gerdes 2000, Brown and Gatter 2002).

Grade	Mitotic count (10HPF = High Power Fields)	Ki-67 index
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

**Tabelle 6** Grading für neuroendokrine Tumore des Verdauungstraktes, modifiziert nach Rindi et al. 2007

### **1.5.3. Somatostatinrezeptoren und ihre Bedeutung in der Nuklearmedizin**

Sechs Subtypen von Somatostatinrezeptoren, SSTR1-5 sind bekannt und charakterisiert, wobei sich SSTR2 in zwei Subtypen (SSTR2A und SSTR2B) unterscheiden lässt (Taniyama, Suzuki et al. 2005). Natürliche Vorkommen sind Gehirn, Hypophyse, Gastrointestinaltrakt, Pankreas, Nebennieren, Schilddrüse, Niere, Endothel und Immunzellen (Reubi, Laissue et al. 1992, Reisine and Bell 1995, Reubi, Waser et al. 2001). 1984 wurde erstmalig eine Überexpression von Somatostatinrezeptoren in Tumorgewebe beschrieben (Reubi and Landolt 1984). Dies bildet die Grundlage für klinische Untersuchungen, symptomatische Therapien, in vivo-Diagnostik, Radionuklidtherapie sowie bei der prognostischen Einschätzung (Reubi, Korner et al. 2004). Von den sechs Subtypen von Somatostatinrezeptoren werden hauptsächlich Subtyp 2 und Subtyp 5 in NETs exprimiert. Jedoch gibt es eine erhebliche Variation in der Subtyp-Expression bei den verschiedenen Tumortypen, aber auch bei Tumoren desselben Typus (de Herder, Hofland et al. 2003). Es konnte aufgezeigt werden, dass ein Zusammenhang bezüglich der Differenzierung besteht, gut differenzierte Tumore exprimieren häufiger Somatostatinrezeptoren als schlecht differenzierte (Reubi, Krenning et al. 1990, Miederer, Seidl et al. 2009).

Da Somatostatin nur eine Halbwertszeit von 1-3 Minuten besitzt, wurden Somatostatin-Analoga entwickelt, welche eine längere Halbwertszeit aufweisen und selektiv an Somatostatinrezeptoren binden. SMS-Analoga wie Octreotid oder Lanreotid haben eine hohe Bindungsaffinität zu SSTR 2, geringer zu SSTR 5 bzw. SSTR3 und eine geringe Affinität zu SSTR1 und SSTR4 (Reubi, Schar et al. 2000). Nach Bindung kommt es zur Internalisierung des Rezeptor-Peptid-Komplexes, wodurch die Akkumulation in Rezeptor-exprimierenden Tumoren ermöglicht wird (Reubi, Korner et al. 2004). Die Expression von Somatostatinrezeptoren wird für diagnostische Zwecke, für eine Hemmung des Tumorwachstums, durch den Gebrauch von radioaktiv markierten Rezeptoranaloga (Kulaksiz, Eissele et al. 2002) und für eine Langzeittherapie mit nicht-radioaktiv markierten SMS-Analoga genutzt.



#### **1.5.4. Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS)**

Die erste in vivo Darstellung von Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren basiert auf dem Gebrauch von einem mit Radioiod ( $^{123}\text{I}$ ) markierten Somatostatinanalogon (Krenning, Bakker et al. 1989). Für eine bildgebende Darstellung der Tumore ist die Überexpression von SSTR essentiell (Scherübl, Faiss et al. 2003). In der Folge wurde ein mit Indium-111 markiertes SMS-Analogon mit DTPA (Diethylenetriaminpentaessigsäure) als Chelator entwickelt. Die Mehrzahl von NETs und Metastasen können szintigraphisch nachgewiesen werden, auch wenn Ultraschall, Computertomographie und Magnet-Resonanz-Tomographie unauffällig sind (Baum and Hofmann 2004). Im weiteren Verlauf wurden andere Tracer, Chelatoren und SMS-Analoga entwickelt. Der Vorteil von  $^{99\text{Tc}}$ -markierten SMS-Analoga ist eine verbesserte Bildqualität, kürzere Untersuchungszeiten und eine einfachere wie kostengünstigere Herstellung (Rufini, Calcagni et al. 2006).

Anstatt von DTPA wird häufig DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic-acid) als Chelator verwendet. Von Vorteil ist eine stabilere Konjugation mit  $\beta$ -emittierenden Radioisotopen wie Lutetium-177, die zur Therapie eingesetzt werden können. Hinsichtlich der Auswahl von Patienten für eine Radiopeptidtherapie anhand der diagnostischen Szintigraphie ist der Gebrauch desselben SMS-Analogons sowohl für die Diagnostik als auch Therapie sinnvoll (de Jong, Breeman et al. 2002).

Neben planaren Aufnahmen sollten aufgrund von verbesserter Sensitivität und einer besseren anatomischen Zuordnung SPECT/CT-Aufnahmen im Rahmen der SRS angefertigt werden (Bombardieri, Ambrosini et al. 2010).

#### **1.5.5. Somatostatin-Rezeptor-PET/CT**

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie kombiniert mit Computer-Tomographie (PET/CT) handelt es sich um eine Hybridbildgebung mit morphologischen und funktionellen Informationen. PET ermöglicht quantitative Messungen und besitzt eine bessere Auflösung und höhere Empfindlichkeit als andere nuklearmedizinische Verfahren wie SPECT (Beer and Schwaiger

2007). SMS-Analoga wie DOTA-TOC, DOTA-TATE und DOTA-NOC, markiert mit einem Positronen-emittierenden Radionuklid wie Gallium-68, besitzen eine deutlich höhere Sensitivität und Spezifität als SRS mit ( $^{111}\text{In-DTPA}^0$ )octreotide (Gabriel, Decristoforo et al. 2007, Putzer, Gabriel et al. 2009). Positronen-emittierende Radionuklide ermöglichen eine sehr gute Bildqualität mit verbesserter räumlicher Auflösung im Vergleich zu  $\gamma$ -emittierenden Analoga (Teunissen, Kwekkeboom et al. 2011). Ein weiterer Vorteil ist die einfache Erreichbarkeit und Verfügbarkeit von Gallium-68, ein schnelleres Protokoll für die Akquisition, relativ kurze Aufnahmezeiten und eine niedrigere Strahlenexposition für den Patienten (Krausz, Freedman et al. 2011). Die Detektion von Tumoren  $<1\text{cm}$  wird mit der PET/CT möglich, während die Darstellung von Tumoren  $<1,5\text{ cm}$  in der konventionellen Szintigraphie schwierig ist. Aufgrund der Möglichkeit der Quantifizierung kann diese Methode auch als Verlaufskontrolle unter Therapie eingesetzt werden.

PET mit  $^{18}\text{F}$ -Fluor-Desoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) stellt eine wichtige Methode in der onkologischen Bildgebung dar.  $^{18}\text{F}$ -FDG wird von gut differenzierten GEP-NETs, welche den Großteil ausmachen, meist nur wenig akkumuliert, jedoch zeigen schlecht differenzierte Tumore mit einem hohen Proliferationsindex (Ki-67  $>20\%$ ) meist eine gute FDG-Aufnahme (Adams, Baum et al. 1998). Bei pathologisch bestätigten NETs, die in der SRS negativ sind, wird daher empfohlen ein FDG-PET zum Staging durchzuführen, da diese Tumore oftmals ein aggressives Verhalten zeigen und schnell wachsend sind (Belhocine, Foidart et al. 2002).

## **1.6. Therapie**

Die Heterogenität von NET erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und individuelle Entscheidung über das geeignete Therapieverfahren. Das einzig kurative Verfahren ist bis heute die Operation. Da bei Diagnosestellung der NET häufig bereits metastasiert ist, werden alternative Behandlungsmöglichkeiten zur lokalen Begrenzung des Tumorwachstums oder zur Kontrolle von Hypersekretionssyndromen eingesetzt. Aufgrund des

langsamen Wachstums der gut differenzierten Tumore hat hier eine Chemotherapie meist keinen Nutzen.

### 1.6.1. Überblick der Therapieoptionen für NET

Die Therapie besteht im Wesentlichen aus 3 Grundprinzipien:

1. Der chirurgischen Therapie solitärer Tumore als potenziell kurativem Ansatz bzw. dem chirurgischen Tumordebulking zur Kontrolle des Tumorwachstums
2. der medikamentösen Therapie zur Kontrolle, der durch die unkontrollierte Hormonfreisetzung bedingten klinischen Symptome bei nicht resezierbaren Tumoren oder im Rahmen der präoperativen Vorbereitung und damit zur Erhaltung der Lebensqualität
3. der Eindämmung des Tumorwachstums durch Radiopharmaka oder einer Chemoembolisation bei Lebermetastasen

Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Entfernung des Primärtumors</li> <li>•Tumordebulking</li> <li>•Lebertransplantation</li> </ul>
Ablative Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Chemoembolisation</li> <li>•Radiofrequenzablation</li> <li>•SIRT</li> </ul>
Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Doxorubicin</li> <li>•Cisplatin</li> <li>•Etoposid</li> </ul>
PRRT	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Indium</li> <li>•Lutetium</li> <li>•Yttrium</li> </ul>
Biotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Octreotid</li> <li>•Interferon</li> </ul>

**Abbildung 2** Übersicht der verschiedenen Therapieoptionen neuroendokriner Tumore

### 1.6.2. Peptidrezeptorvermittelte Radiotherapie (PRRT)

Die Peptidrezeptorszintigraphie, welche die Überexpression von SSTR und ein hohes Tumor-zu-Hintergrundverhältnis der Traceraufnahme nutzt, ist ein wichtiges diagnostisches Verfahren für neuroendokrine Tumore und war Voraussetzung für die Entwicklung der PRRT. Diese Therapieoption gewinnt immer mehr an Bedeutung, da schwere Nebenwirkungen selten sind und viele Studien ihre Wirksamkeit bestätigt haben.

Für die PRRT werden Somatostatinanaloga mit einem Radionuklid markiert. Verwendete Radionuklide sind Indium-111, Yttrium-90 und Lutetium-177. Sie unterscheiden sich bezüglich der emittierten Partikel, ihrer maximalen Energie und der Reichweite im Gewebe. Indium-111 emittiert  $\gamma$ -Partikel und Auger-Elektronen ( $E_{\max} = 0.5-25\text{keV}$ ) mit einer geringen Reichweite von  $0,02-10\mu\text{m}$ . Yttrium-90 ( $E_{\max} = 2.3\text{ MeV}$ ) und Lutetium-177 ( $E_{\max} = 0.5\text{ MeV}$ ) sind  $\beta$ -Strahler mit einer Reichweite von  $11\text{mm}$  bzw.  $2\text{mm}$ . Lutetium-177 emittiert zusätzlich noch  $\gamma$ -Strahlen, welche für diagnostische Zwecke genutzt werden.

Für die Therapie ist vor allem SSTR2 von Bedeutung, da es nach Bindung eines Liganden zur Internalisierung in die Zelle kommt. So kann die Radioaktivität in der Zelle verweilen und bewirkt eine lang anhaltende Wirkung (Reubi, Waser et al. 2000). Somit handelt es sich bei der PRRT um eine interne Strahlentherapie, die spezifisch und selektiv ist und gesundes Gewebe weitgehend schont (Baum and Hofmann 2004). Es werden nicht nur große Primärtumore erfasst, sondern auch subklinische Tumore und Metastasen, die in der Bildgebung für eine chirurgische Intervention oder externe Strahlentherapie zu klein sind (de Jong, Kwekkeboom et al. 2003). Verschiedene Faktoren, die die Höhe des Uptakes von radiomarkierten Somatostatinanaloga beeinflussen sind folgende (de Herder, Hofland et al. 2003):

1. Stabilität des Radioliganden
2. Rezeptordichte auf dem Tumor
3. vom Tumor exprimierter Rezeptortyp
4. Affinität des Radioliganden zum SSTR
5. Effektivität der SSTR-vermittelten Internalisierung und Regenerierung

## 6. Einschluss des Radioisotops in die Tumorzelle

## 7. Menge der injizierten Peptide

Die ersten Studien mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga bei Patienten mit GEP-NET wurden in den frühen 1990er Jahren durchgeführt. Dazu wurden hohe Dosen von [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]octreotide verabreicht (Krenning, Kooij et al. 1994). Die ersten Ergebnisse waren ermutigend hinsichtlich einer Verbesserung der klinischen Symptomatik durch Reduktion der Hormonfreisetzung. Eine partielle Remission trat selten auf (Anthony, Woltering et al. 2002, Valkema, De Jong et al. 2002). DTPA-markierte Radioisotope sind in vivo nicht stabil genug für ein therapeutisches Setting (de Jong, Breeman et al. 2005). Die nächste Generation von radioaktiv markierten Somatostatinanaloga, mit DOTA als Chelator, besitzt eine höhere Affinität zu Somatostatinrezeptoren und eine stabilere Konjugation mit  $\beta$ -Strahlern wie Yttrium-90 und Lutetium-177.

In mehreren Studien mit [ $^{90}\text{Y-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ]octreotide und [ $^{90}\text{Y-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ]octreotate konnte die Effektivität mit Yttrium-90 als Radionuklid belegt werden (Paganelli, Zoboli et al. 2001, Chinol, Bodei et al. 2002, Waldherr, Pless et al. 2002, Baum RP 2004). Neben [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]octreotide und  $^{90}\text{Y-DOTA-TOC}$  wird auch  $^{177}\text{Lu}$  verbunden mit DOTATATE verwendet.  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$  zeigt den höchsten Tumor-Uptake mit sehr gutem Tumor-zu-Nieren-Verhältnis im Vergleich zu [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]octreotide und  $^{90}\text{Y-DOTATOC}$  (De Jong, Valkema et al. 2002). Der Uptake der Radioaktivität wird in Prozent der injizierten Dosis von [ $^{177}\text{Lu-DOTA}^0, \text{Tyr}^3$ ]octreotate angegeben und ist mit dem von [ $^{111}\text{In-DTPA}^0$ ]octreotide vergleichbar für Nieren, Milz und Leber, aber 3-4 mal höher für 4 von 5 Tumoren (Kwekkeboom, Bakker et al. 2003).

In einer großangelegten Studie mit 310 GEP-NET-Patienten zeigten sich bezüglich der Therapie mit  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$  folgende Ergebnisse: CR in 2%, PR in 28%, SD in 35%, medianes Progress freies Überleben von 40 Monaten und eine mittlere Überlebenszeit von 46 Monaten (Kwekkeboom, de Herder et al. 2008).

Die Dosimetrie liefert zuverlässige Dosisabschätzungen für kritische Organe und Tumore, was eine individualisierte Therapie ermöglicht. Des Weiteren hilft

die Dosimetrie bei der Identifizierung von Patienten, die von einer PRRT profitieren während ungeeignete Patienten ausgeschlossen werden (Bodei, Cremonesi et al. 2004, Pauwels, Barone et al. 2005).

### **1.7. Planare vs. dreidimensionale Bildgebung**

Dosimetrie basierend auf einer planaren Bildgebung war in den letzten Jahren das Mittel der Wahl, da es den Vorteil einer guten Dokumentation durch vielfachen Gebrauch besitzt. Mithilfe der Software MIRDose oder OLINDA werden in der planaren Bildgebung gemessene kinetische Parameter in Organdosen umgerechnet. Bei den meisten Patienten bietet diese Methode sichere Informationen über die Dosis in Tumoren oder in gesundem Gewebe. Jedoch bestehen ebenso erhebliche Schwierigkeiten in der exakten Bestimmung der Dosis, z.B. bei Patienten mit einer hohen Tumorlast, wodurch es zu Überlagerungen kommen kann. Ein weiteres Problem ist der „Spill-out“ von großen Tumoren, da es durch einen „Spill-in“ von gesundem Gewebe zu einer Dosisüberschätzung kommt.

Zukünftiges Ziel der PRRT ist es, eine individualisierte Therapie zu ermöglichen. Um dieses Ziel zu erreichen, ist allerdings eine relativ exakte Dosimetrie notwendig, um die Dosis in Läsionen bzw. in dosislimitierenden Organen zu bestimmen. Es werden schwächungskorrigierte SPECT und low-dose CTs verwendet um kinetische als auch anatomische Informationen zu erhalten. Die Dosis kann berechnet werden über die Bestimmung von VOIs (Volumes of Interest). Zu jedem Zyklus erfolgen SPECT/CTs zu verschiedenen Zeitpunkten, in dieser Arbeit nach 24h, 72h und 168h. Es muss jede einzelne Schicht des CTs bzw. SPECTs manuell bearbeitet werden, um Zeit-Aktivitätskurven generieren zu können. Der Vorteil ist, dass eine weitgehend exakte Bestimmung der Organ- bzw. Tumorgroße sowie eine überlagerungsfreie Darstellung möglich sind. Diese Methode ist noch nicht in den klinischen Alltag integriert, da sie sehr zeitaufwendig ist. Daher gibt es Ansätze die planare und dreidimensionale Bildgebung als „Hybrid-Methode“

zu kombinieren, um Scan-Zeiten zu verkürzen. Ziel weiterer Studien wird es sein, eine dreidimensionale Bildgebung in den klinischen Alltag zu integrieren.

## 2. Ziel der Arbeit

Das Wachstumsverhalten neuroendokriner Tumore ist meist langsam und ihre Diagnostik erfolgt häufig zu einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines metastasierten neuroendokrinen Tumors ist es bisher nicht möglich, eine Aussage zur Prognose des Patienten zu treffen. Es gibt einige Parameter, wie den Proliferationsindex Ki-67, das Chromogranin A, ein frühes Krankheitsstadium, eine geringe Tumorlast sowie Therapieoptionen wie die PRRT, von denen vermutet bzw. aufgezeigt wurde, dass sie eine prognostisch günstige Auswirkung haben.

Ziel dieser Arbeit war es durch eine individualisierte dreidimensionale Tumordosimetrie weitere Parameter zu suchen, welche ein Therapieansprechen vorhersagen können.

Folgende Hypothesen wurden untersucht:

- ist der Proliferationsindex Ki-67 ein Parameter für das Therapieansprechen
- besteht eine Korrelation zwischen dem im diagnostischen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT gemessenen SUV (Standardized uptake value) und dem Therapieansprechen
- kann der SUV als Parameter zur Selektion von Patienten für eine PRRT dienen
- zeigen die erzielten Dosen in den einzelnen Zyklen Hinweise auf das Therapieansprechen
- ist durch eine individualisierte Tumordosimetrie frühzeitig ein Therapieerfolg festzustellen.

## **3. Material und Methodik**

### **3.1. Patienten**

Im Zeitraum von Mai 2008 bis Juni 2012 wurden 38 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE am Klinikum Rechts der Isar therapiert. In diese Arbeit wurden diejenigen Patienten eingeschlossen, die 4 Therapiezyklen erhielten und einen kompletten Datensatz aufwiesen, d.h. mindestens eine bildgebende Kontrolle am 1. und 7. Tag nach Aktivitätsverabreichung. Insgesamt wurden 60 Therapiezyklen ausgewertet.

Das Kollektiv erfasste 15 Patienten, 8 sind weiblich und 7 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre (49-79 Jahre). Alle Patienten hatten einen histologisch gesicherten neuroendokrinen Tumor. 12 Patienten mit gastroenteropankreatischem NET, zwei Patienten mit „carcinoma of unknown primary“ und jeweils ein Patient mit Paragangliom bzw. medullärem Schilddrüsenkarzinom. Aufgrund von Blutbildveränderungen erhielt eine Patientin im 3. Zyklus die halbe Aktivität von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

Das schriftliche Einverständnis zur Studienteilnahme lag bei allen Patienten vor.

### **3.2. Therapie**

#### **3.2.1. Indikation und Einschlusskriterien**

Die Indikation war bei inoperablem, histologisch gesichertem und metastasiertem NET gegeben. Insbesondere der histologische Nachweis des Proliferationsindexes war erforderlich, da ein Ki-67 > 20% Hinweis auf eine schlechtere Differenzierung, schnelles Wachstum und eine geringere Expression von SSTRs gab (Scholzen and Gerdes 2000, Brown and Gatter 2002). Aufgrund von progressivem Krankheitsverlauf und dem Nichtansprechen anderer Therapieoptionen erhielten die Patienten des Kollektivs eine PRRT mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE. Weitere Indikationskriterien waren eine ausreichend hohe Speicherfähigkeit im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT. Der Uptake



der Läsionen musste größer sein als der Leberuptake. Eine vorangegangene Therapie mit Somatostatin-Analoga musste mindestens 6 Wochen vor Therapiebeginn abgesetzt werden.

### **3.2.2. Kontraindikation**

Zu den Kontraindikationen zählten eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Creatinine Clearance < 50 ml/min), des blutbildenden Systems (Hb < 8 g/dl, Thrombozyten < 75000/ $\mu$ l, Leukozyten < 2000/ $\mu$ l) oder eine herabgesetzte Leberfunktion (Albumin < 30 g/l, aPTT erhöht). Schwangerschaft und Stillzeit waren ebenfalls kontraindiziert.

### **3.2.3. Nebenwirkung**

Durch die Eigenschaften der radiomarkierten Peptide gehören die Nieren zu den Dosis limitierenden Organen, da ein Großteil renal ausgeschieden und im proximalen Tubulus teils rückresorbiert und gespeichert wird. Als Nebenwirkung der Radiopeptidtherapie kann es daher zu einer Verringerung der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit kommen. Um dieses Risiko zu minimieren wurde durch die Gabe von Aminosäureinfusionen (z.B. Arginin/Lysin) der Transporter überladen, wodurch die Nierendosis um 20-40% reduziert werden kann (Kaltsas, Papadogias et al. 2005).

Durch die Strahlensensibilität des Knochenmarks ist eine vorübergehende Thrombozytopenie und/oder Neutropenie möglich. Nur in Einzelfällen wurde das Auftreten einer Hämatoxizität WHO Grad III-IV oder eines myelodysplastischen Syndroms in der Literatur beschrieben.

Zu den akuten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, die durch eine entsprechende Medikation therapierbar sind. In seltenen Fällen kommt es zu einem Anstieg der Hormonproduktion oder zu hepatischer Toxizität. Im Verlauf von Tagen bis Wochen kann leichter Haarausfall auftreten.

### **3.2.4. Therapiedurchführung**

Zur Therapievorbereitung wurde ein  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT maximal drei Monate vor dem ersten Zyklus angefertigt sowie eine Kontrolle der Leber- und Nierenwerte, des Blutbildes und des Chromogranin A-Spiegels. Gallium-68 wurde im Klinikum Rechts der Isar im hauseigenen Generator angefertigt. 3 mg Granisetron wurden intravenös appliziert und zusätzlich zum Schutz der Nieren eine Aminosäureinfusion (2,5% Lysin, 2,5% Arginin in 1 Liter 0,9% NaCl), die 30 Minuten vor Gabe des Radiopharmazeutikums gestartet und über 4 Stunden gegeben wurde (Rolleman, Valkema et al. 2003). Über ein zweites parallelgeschaltetes Pumpsystem wurden über 20-30 Minuten hinweg pro Zyklus 7,5 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE verabreicht. Die Therapieintervalle betragen 6-8 Wochen. Die Patienten erreichten eine kumulative Aktivität von 28,6-30,2 GBq. Vor und vier Wochen nach jedem Zyklus wurden regelmäßig Chromogranin A, Blutbild, Nieren – und Leberwerte kontrolliert. Bei eingeschränkten Nierenparametern oder einer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion musste eine eventuelle Dosisanpassung durchgeführt werden.

SPECT/CTs und eine planare Szintigraphie wurden am ersten, dritten und siebten Tag posttherapeutisch angefertigt. Zur Nachsorge gehörten eine Kontrolle der Nieren- und Leberwerte und des Blutbildes als auch eine Bildgebung mittels PET/CT 6 Wochen, 3 Monate und 6 Monate nach Therapieende, daraufhin in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten.

### **3.3. $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium**

$^{177}\text{Lu}$ -Lutetium emittiert  $\beta$ -Strahlung mit einer maximalen Energie von 0,497 MeV. Durch die zusätzliche Emission von  $\gamma$ -Strahlen ist eine Bildgebung und Dosimetrie möglich, daher lässt sich  $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium sowohl für therapeutische als auch für diagnostische Zwecke verwenden. Die Halbwertszeit beträgt 6,7 Tage und die maximale Reichweite 2mm.  $^{177}\text{Lu}$ -Lutetium eignet sich bevorzugt für die Bestrahlung kleiner Läsionen (Durchmesser von 2mm), durch die höhere absorbierte Energie in kleineren Volumina im Vergleich zu anderen Radiopeptiden wie  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium.

### **3.4. Geräte**

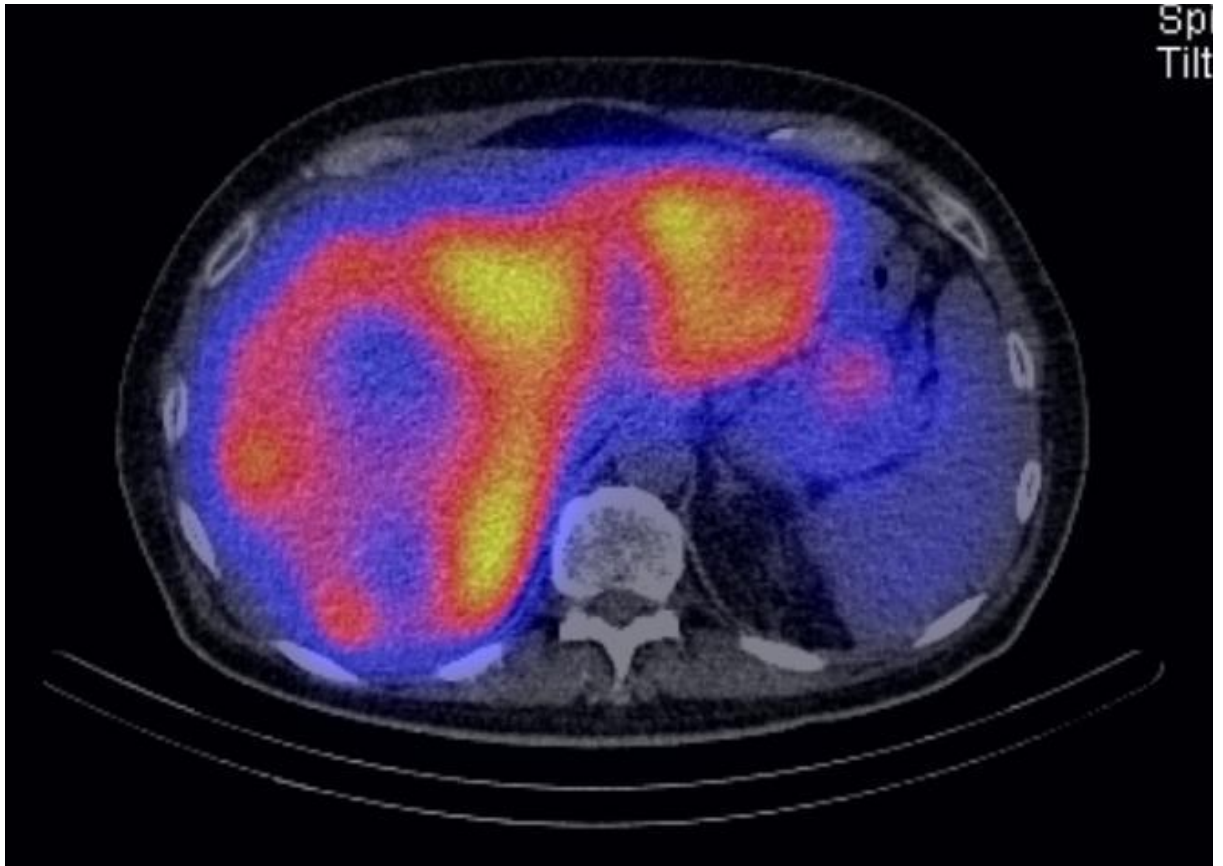
#### **3.4.1. SPECT/CT**

Die Ganzkörperaufnahmen wurden mithilfe des Symbia TruePoint SPECT/CTs der Firma Siemens erstellt, einem multislice CT kombiniert mit einer Gammakamera. Die Aufnahmen erfolgten 24h, 72h und 168h nach Verabreichung von 7,5 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE.

Die Scangeschwindigkeit betrug bei den CT-Ganzkörperaufnahmen 10 cm/min, die Matrix war 256 x 1024. Bei der SPECT-Aufnahme betrug die Matrix 128 x 128, der Vorschub 40s pro Step mit 32 Schritten in Step & Shot, in 180° Konfiguration, körpernah und einer Rotation im Uhrzeigersinn und unter Verwendung eines MEGP Kollimators. Nach der CT-Akquisition wurden die Aufnahmen automatisch überlagert (koregistriert) und gleichzeitig wurden die nuklearmedizinischen Bilddaten schwächungskorrigiert dargestellt.

Die Schwächungskorrektur für Lutetium erfolgte mit Krypton 81. Die installierte Software erlaubt keine diagnostischen CT-Aufnahmen, sondern nur eine Schwächungskorrektur in „Low-Dose“-Technik. Mit Hilfe zweier verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen war eine Nachbearbeitung möglich, sodass sich eine Bildqualität ergab, die eine anatomische Zuordnung ermöglichte. Aufgrund der Atemverschieblichkeit des unteren Respirationstraktes und des oberen Abdomens erfolgten die CT-Aufnahme in Endexpiration und Atempause.

Zum einen wurden SPECT/CTs zur Dosimetrie angefertigt und zum anderen ist im Vergleich zu planaren Aufnahmen die Sensitivität erhöht und eine bessere anatomische Abgrenzung möglich. Vor allem für den oberen Teil des Abdomens inklusive Leber sollte ein SPECT/CT durchgeführt werden (Teunissen, Kwekkeboom et al. 2011).



**Abbildung 3** Beispielhaftes SPECT/CT einer Patientin des Studienkollektivs. Dargestellt ist ein axialer Schnitt eines SPECT/CTs des oberen Abdomens. Zur Darstellung kommen Metastasen in der Leber in unterschiedlicher farblicher Auflösung, entsprechend des Uptakes des verabreichten Radionuklids. Gelbliche Areale stellen Bereiche mit hohem Uptake im Gegensatz zu blau/lila-Arealen mit niedrigem Uptake bzw. Hintergrundaktivität dar.

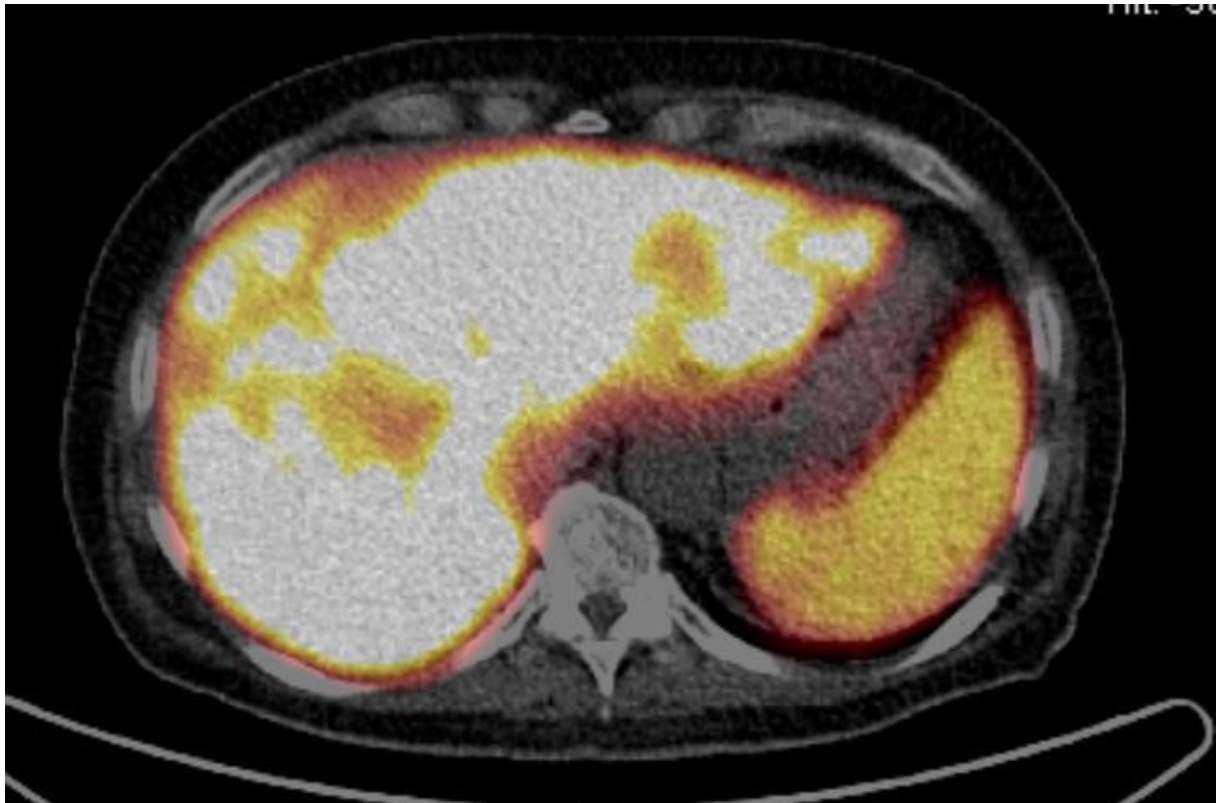
### 3.4.2. PET/CT

Bei dem verwendeten Gerät zur Erstellung der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CTs handelte es sich um das True Point PET/CT der Firma Siemens, einem Hybridgerät, das eine PET-Einheit mit einem 64-Slice CT verbindet. Die Patienten sollten eine Nüchternheit von 6 Stunden vor Untersuchung einhalten und waren in der Wartezeit bis zum Aufnahmebeginn dazu angehalten 1 Liter des Kontrastmittels Telebrix 1,5% zu trinken. Zusätzlich wurde intravenös ein Kontrastmittel verabreicht. Für jeden Patienten wurde die Kontrastmittelmenge individuell berechnet nach der Formel:  $1,5\text{ml} \times \text{Körpergewicht}$ , die maximale

Menge betrug 120 ml. Nach Möglichkeit wurde das Kontrastmittel mit einem Flow von 3 ml/sec intravenös verabreicht. Die applizierte Aktivität von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC lag zwischen 100-150 MBq. Beginn der PET-Aufnahme war 15 Minuten post injectionem. Der Patient wurde auf dem Rücken mit den Armen über dem Kopf gelagert.

Das kontrastverstärkte CT wurde in cranio-caudaler Richtung in Atemmittellage gefahren. Die Rotationszeit im 64-Slice betrug 0,33 Sekunden. Nach Ende des CT-Scans wurde der PET-Scan ohne Veränderung der Körperposition in caudo-cranialer Richtung erstellt. Es wurden 5-6 Bettpositionen angefertigt, wobei die Aufnahmezeit pro Bettposition 4 Minuten betrug. Die Rekonstruktion der PET-Datensätze erfolgte anhand einer CT-basierten Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur und durch iterative Bildrekonstruktion streuzahlgewichtet mit Hilfe eines OSEM-Algorithmus (Ordered Subset Expectation Maximation) auf einer Syngo-Workstation.

Die Auswertung der schwächungskorrigierten Bilddatensätze erfolgte anhand der SUV (standardized uptake value) Berechnung. Der SUV-Wert gibt die physiologische Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen an. Der Wert berechnet sich wie folgt:  $\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]} \times \text{Normierungswert (Körpergewicht [g])} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$ . In dieser Arbeit wurden der SUV mean und SUV max über eine individuelle 30%ige Isokontur des Maximums in Tumorkläsionen bestimmt. Die Auswertung wurde mithilfe der PERCIST-Kriterien (Positron emission response criteria in solid tumors) durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung ist in Kapitel 4.2.1 nachzulesen.



**Abbildung 4** Beispielhafte Darstellung eines  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CTs einer Patientin des Studienkollektivs. Dargestellt ist ein axialer Schnitt des oberen Abdomens bei NET mit Lebermetastasierung.

### **3.5. Software – Voxel-based Dosimetrie (STRATOS)**

#### **3.5.1. Kalibrierung**

Zur Kalibrierung waren ein Kalibrationsfaktor, welcher abhängig vom Abbildungssystem ist und ein Akquisitionsparameter notwendig. Der Kalibrationsfaktor wurde durch den Gebrauch eines Wasser-Phantoms (Teilkörper) ermittelt.

#### **3.5.2. Koregistrierung**

Um Translationen bzw. Rotationen in der Bildebene zu vermeiden mussten alle Datensätze koregistriert werden. Die SPECT-Bilder des ersten, dritten und siebten Tages eines Zyklus wurden mit dem CT des ersten Tages

koregistriert. STRATOS bietet starre und nicht-starre Algorithmen der Bildregistrierung an.

### **3.5.3. Segmentierung**

Die Segmentierung von Organen und/oder Tumoren konnte sowohl anhand von CT-Daten als auch von SPECT-Daten vorgenommen werden.

#### **3.5.3.1. Manuelle Segmentierung**

Um Organe oder Tumore auswerten zu können mussten „Volumes of interest“, sogenannte VOIs erzeugt werden. Dazu wurde der Umfang der entsprechenden Struktur im CT oder SPECT dargestellt. Jede Schicht musste einzeln manuell segmentiert werden, sodass eine entsprechende Abbildung der Struktur in 3D entstand. Die manuelle Segmentierung wurde im Rahmen dieser Studie anhand von CT-Bildern durchgeführt und für Metastasen in der Leber und für Lymphknoten verwendet.

#### **3.5.3.2. „Region Growing“-Segmentierung**

Bei dieser Art der Segmentierung wurden Voxel mit derselben oder ähnlichen Grau-/Farbstufe ausgewertet. Der Startpunkt für die automatische Auswertung der entsprechenden VOIs musste manuell gesetzt werden. Um die dreidimensionale Struktur darstellen zu können, wurde ein oberer und unterer Grenzwert bestimmt. In diesem Falle wurde eine 30%ige Isokontur der SPECT-Bilder erstellt. Waren genannte Kriterien erfüllt, wurde das entsprechende Voxel hinzugefügt und benachbarte Strukturen wurden getestet. Dies wurde so oft wiederholt, bis keine Voxel mehr hinzugefügt wurden. Diese Art der Segmentierung wurde für ossäre Metastasen verwendet, da sie im CT schlecht abgrenzbar waren. Die Ergebnisse waren jedoch stark abhängig von der Wahl geeigneter Homogenitätskriterien. Wenn Kriterien nicht Intensitätsunterschiede im darunterliegenden Bild abglichen versagte der Algorithmus in der Identifikation der Pixel, die zu einer bestimmten Region

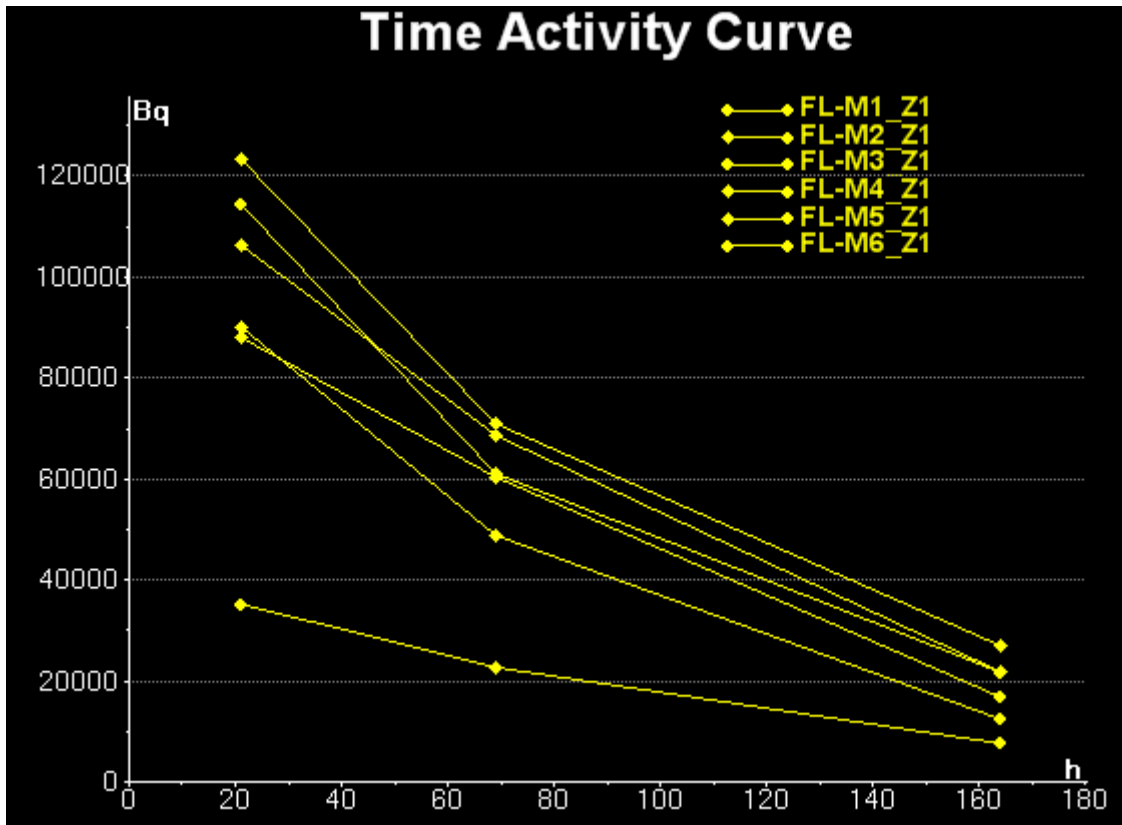
gehörten. Dies konnte durch manuelle Einstellung der Homogenitätskriterien vermieden werden.

#### **3.5.4. Dosimetrische Auswertung**

Für eine dreidimensionale dosimetrische Auswertung mit Hilfe der Software STRATOS (Imalytics, Phillips) waren 3D-Datensätze Voraussetzung. Patienten spezifische Parameter, wie Organgröße und Abstand zwischen den Organen wurden berücksichtigt. Jedes einzelne Voxel wurde sowohl als Strahlenquelle als auch als Strahlenziel angesehen. Anhand der in der Segmentierung gebildeten 3D-Strukturen wurden Zeit-Aktivitäts-Kurven erstellt. Voxelweise Landkarten der Residenzzeiten wurden über die Integration von Zeit-Aktivitäts-Kurven und mono-exponentielles Tail-Fitting berechnet. Bei der Dosisberechnung jedes Voxels wurde die jeweilige Aktivitätskonzentration aller anderen Voxel mitberücksichtigt. Die Landkarten der Residenzzeiten wurden mit vorberechneten Faltungskernen gefaltet (Dosis-Konvolutionsmethode). Die Dosis-Konvolutionsmethode stellte die durchschnittlich absorbierte Dosis aus einer isotropen punktförmigen Strahlungsquelle dar, bei gegebenem radialem Abstand pro Durchgang durch ein homogenes unbegrenztes Medium. Die Methode war abhängig vom verwendeten Radionuklid. Es bestand die Möglichkeit monoenergetische Strahlung oder Energiespektren zu erfassen. Grundlage waren die Monte-Carlo-Simulationen. Die Faltung der Landkarte der Residenzzeit mit der Dosis-Konvolutionsmethode ergab die Dosis pro Voxel-Landkarte.

Ein Dichtekorrekturfaktor konnte für die gesamte „Dose map“ angewendet werden, falls sich die Dichte des Mediums von der Dichte von Wasser unterschied.





**Abbildung 5** Beispielhafte Darstellung der Zeit-Aktivitätskurven des ersten Therapiezyklus mit 6 Tumorkläsionen einer Patientin des Studienkollektivs.

### 3.5.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte anhand von Korrelationen nach Mann-Whitney und Pearson. Zudem wurden für die läsionsbasierte Auswertung eine logistische Regression mittels generalisierter Schätzgleichung (GEE-Modell) und für die Korrelation die Inner- und Zwischensubjektkorrelationen nach Bland und Altman verwendet. Bei der Innersubjekt-Korrelation werden die einzelnen Werte der Läsionen innerhalb eines Patienten betrachtet. Dabei untersucht man, ob der Anstieg einer Variablen für einen Patienten betrachtet mit dem Anstieg einer anderen Variablen im Zusammenhang steht. Es wird hier jeder Patient einzeln betrachtet. Bezüglich der Zwischensubjekt-Korrelation wird der Mittelwert über alle Läsionen eines Patienten gebildet, sodass jeder Patient nur noch einen Wert hat. Somit kann aufgezeigt werden, ob Patienten die hohe Werte in einer Variablen auch hohe Werte in einer anderen Variablen aufzeigen. Es werden hier alle Patienten betrachtet.

Des Weiteren wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven mit log-rank Test angewandt sowie der Chi-Quadrat-Test.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Eine Übersicht der Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2012 in die Arbeit eingeschlossen wurden, ist in Tabelle 7 dargestellt.

Das mediane Durchschnittsalter der Patienten betrug 70 Jahre, mit einer Verteilung von 49-79 Jahren. Der Anteil von männlichen und weiblichen Patienten war mit 7:8 (46,6%:53,3%) in etwa gleich verteilt. Die häufigste Lokalisation des Primärtumors waren das Pankreas (33,3%) und Jejunum/Ileum/Duodenum (33,3%). Das „Cancer of unknown primary“ (CUP) trat in 13,3% auf und Lokalisationen wie der Appendix, das Paragangliom und das medulläre Schilddrüsenkarzinom waren mit jeweils 6,6% selten. Bei 80% der Patienten lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung der Leber vor.

Von 15 Patienten hatten 26,6% (n=4) einen hochdifferenzierten Tumor (G1-Stadium; Ki-67  $\leq$  2%) und 73,3% (n=11) einen gut differenzierten Tumor (G2-Stadium; Ki-67  $>$ 2-20%). Ein G3-Tumor (Ki-67  $>$ 20%) war bei keinem der Patienten vorhanden.

Die mittlere applizierte Aktivitätsmenge von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE lag bei 7365 MBq  $\pm$  825 MBq. Bei einer Patientin fielen während der Therapie Blutbildveränderungen auf, sodass im folgenden Zyklus die Applikation der halben Aktivitätsmenge erfolgte. In die Auswertung der Ergebnisse wurde die Applikation der halben Aktivitätsmenge nicht mit eingeschlossen.

Insgesamt wurden 73 Läsionen untersucht, dabei handelte es sich um Lebermetastasen, Lymphknotenmetastasen oder Knochenmetastasen. Unter anderem wiesen 20% einzig Lebermetastasen auf. Ebenfalls bei 20% der Patienten wurden sowohl Leber-, Lymphknoten- und ossäre Metastasen

diagnostiziert. Bei 33% zeigten sich hepatische Filiae und Lymphknotenmetastasen. Eine Übersicht des Gesamtauftritts der Läsionen ist Tabelle 7 zu entnehmen. Die Verteilung der untersuchten Metastasen innerhalb eines Patienten reichte von 2 bis zu 12 untersuchten Läsionen.

Die durchgeführten Therapien vor der PRRT waren sehr verschieden, so waren ein Großteil der Primärtumore (80%, n=12) vor der PRRT operiert worden oder es gab eine Metastasenresektion (33%, n=5). Weitere Therapien sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen.

Alter	67 (48-78 Jahre)
Männlich : Weiblich	7:8
Primärtumor (n=15)	Pankreas, n=5 Ileum/Jejunum/Duodenum, n=5 CUP, n=2 Appendix; Paragangliom; Medulläres Schilddrüsenkarzinom, n=1
Ki-67 (n=15)	Low-grade, G1 (Ki-67 <=2%), n=4 Intermediate-grade, G2 (Ki-67 >2-20%), n=11 High-grade, G3 (Ki-67 >20%), n=0
Applizierte mittlere Aktivitätsmenge von <sup>177</sup> Lu-DOTA-TATE	7365 MBq ± 825 MBq (exkludiert einmalige Applikation der halben Aktivitätsmenge)
ausgewertete Läsionen	n=73
Patienten mit metastasiertem NET	total, n=15 Leber, n=3 Lymphknoten; Knochen; Leber und Knochen; Lymphknoten und Knochen, n=1 Leber und Lymphknoten, n=5 Leber, Knochen und Lymphknoten, n=3
Vorbehandlung	OP, n=12 Somatostatin-Analoga, n=9 Metastasenresektion, n=5 Bisphosphonate, n=3 RTx, n=2 Interferon, n=2 HFTT;MIBG, n=1 CTx, n=0

**Tabelle 7** Übersicht der Patientencharakteristika mit NET (n=15)

## 4.2. Patientenbasierte Auswertung

Die verschiedenen Parameter, welche in die Auswertung einbezogen wurden, wurden auf unterschiedliche Weise generiert.

Die SPECT/CTs der einzelnen Zyklen wurden mit Hilfe der Software STRATOS (Firma Phillips) dreidimensional ausgewertet. Die Aufnahmen wurden 24h, 72h und 168h nach Verabreichung des Radionuklids angefertigt. Somit wurden insgesamt 178 SPECT/CTs verwertet. Bei 2 Patienten erfolgte während eines Therapiezyklus keine Aufnahme nach 72h. Es wurden diejenigen Läsionen ausgewertet, welche im SPECT eine Mehrspeicherung zeigten und im CT dieser Mehrspeicherung entsprachen. Somit konnten die Parameter *Dosis 1. Zyklus*, *Gesamtdosis*, sowie der Parameter  $\Delta D$ , der die in den einzelnen Therapiezyklen erzielten Dosen im Verhältnis untereinander sowie in Bezug auf die erzielte Gesamtdosis beschreibt, bestimmt werden. Es wurde der Unterschied der erzielten initialen Dosis zum 2./3./4. Zyklus ( $\Delta D_{1./2.}$  Zyklus;  $\Delta D_{1./3.}$  Zyklus,  $\Delta D_{1./4.}$  Zyklus) und zur Gesamtdosis ( $\Delta D_{1. \text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$ ) ermittelt.

Die Parameter *SUV mean* und *SUV max* wurden sowohl prätherapeutisch anhand der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CTs zur Therapieplanung als auch posttherapeutisch mit den 3 Monate Kontroll-PET/CTs über eine 30%ige Isokontur bestimmt. Dadurch konnte der Verlauf des SUV berechnet werden. Das Therapieansprechen wurde anhand der PERCIST-Kriterien bestimmt (siehe Kapitel 4.2.1), dabei wurde zwischen Kompletter Remission (CR), Partieller Remission (PR), Stable disease (SD) und Progressive Disease (PD) unterschieden.

Zusätzlich wurde das Volumen der Metastasen anhand der CT-Bilder berechnet. Eine Übersicht der Mittelwerte sowie von Minimum und Maximum der verschiedenen Parameter ist Tabelle 8 zu entnehmen. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der statistisch signifikanten bzw. nicht signifikanten Zusammenhänge der patientenbasierten Parameter.

	N (Pat)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Max Dosis [Gy] 1.Zyklus	15	2,6	58,9	17,3	14,1
Max Dosis [Gy] 2.Zyklus	15	2,6	64,4	15,2	15,6
Max Dosis [Gy] 3.Zyklus	15	1,9	52,8	11,5	12,6
Max Dosis [Gy] 4.Zyklus	15	0	27,6	10,2	7,4
Max Gesamtdosis [Gy]	15	9,0	203,6	53,1	47,8

$\Delta D_{1./2.}$ Zyklus	15	0,0	1,3	0,7	0,4
$\Delta D_{1./3.}$ Zyklus	15	0,0	1,3	0,5	0,3
$\Delta D_{1./4.}$ Zyklus	15	0,0	1,4	0,5	0,4
$\Delta D_{1.}$ Zyklus/Gesamtdosis	15	0,2	1,0	0,4	0,2

Max SUV mean	14	7,0	41,0	19,2	9,5
Max SUV max	14	11,9	75,3	35,7	18,1
Max Volumen [ml]	15	1,9	1498,8	148,4	383,9

**Tabelle 8** Deskriptive Statistik mit Darstellung von patientenbasierten Parametern. Für die patientenbasierte Auswertung wurden jeweils die Maximalwerte eines Parameters herangezogen. Neben der Dosis [Gy] der einzelnen Therapiezyklen wurde der Unterschied  $\Delta D$  der initialen Dosis im ersten Therapiezyklus zur erzielten Dosis im 2./3./4. Therapiezyklus bzw. der Gesamtdosis ermittelt. Als weitere Parameter wurden der prätherapeutische SUV mean bzw. max sowie das Volumen der Metastase bestimmt.

	Therapie An-sprechen	Gesamt-Dosis [Gy]	Dosis [Gy] 1.Zyklus	$\Delta D$ 1./2. Zyklus	$\Delta D$ 1./3. Zyklus	$\Delta D$ 1./4. Zyklus	$\Delta D$ 1.Zyklus/ Gesamt-dosis	CgA-An-sprechen	Primär-lokalisation
Gesamt Dosis [Gy]			<b>p=0,000</b>						
Dosis [Gy] 1. Zyklus		<b>p=0,000</b>							
$\Delta D$ 1./2.Zyklus	<b>p=0,034</b>								<b>p=0,011</b>
$\Delta D$ 1./3.Zyklus									<b>p=0,006</b>
$\Delta D$ 1./4.Zyklus	<b>p=0,045</b>								
$\Delta D$ 1.Zyklus/ Gesamtdosis	<b>p=0,013</b>								<b>p=0,028</b>
SUV mean	<b>p=0,004</b>			<b>p=0,017</b>			<b>p=0,003</b>		<b>p=0,009</b>
SUV max	<b>p=0,004</b>			<b>p=0,010</b>	<b>p=0,032</b>	<b>p=0,044</b>	<b>p=0,003</b>		<b>p=0,009</b>
$\Delta$ SUV mean				<b>p=0,007</b>	<b>p=0,008</b>	<b>p=0,012</b>	<b>p=0,010</b>		<b>p=0,009</b>
$\Delta$ SUV max	<b>p=0,028</b>			<b>p=0,005</b>	<b>p=0,020</b>	<b>p=0,023</b>	<b>p=0,011</b>		<b>p=0,009</b>
Proliferations-index		<b>p=0,048</b>							
CgA									
Zeit seit Erst-diagnose		<b>p=0,015</b>	<b>p=0,049</b>						
Alter bei Erst-diagnose									

**Tabelle 9** Darstellung von verschiedenen Parametern, die prätherapeutisch, unter Therapie oder posttherapeutisch generiert wurden und ihrer statistischen Auswertung. Rot markierte Kästchen bedeuten, dass diese Parameter keinen statistisch signifikanten Zusammenhang besitzen. Blaue Kästchen haben unter Angabe des p-Wertes einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

#### 4.2.1. Therapieansprechen

Das Therapieansprechen der PRRT wurde durch Auswertung der PET/CT-Bilder vor Therapie und 3 Monate nach Therapie in Anlehnung an die PERCIST-Kriterien (Positron emission response criteria in solid tumors) bestimmt. Diese PERCIST-Kriterien wurden ausgehend von den RECIST-Kriterien (response evaluation criteria in solid tumours) entwickelt. Während bei den RECIST-Kriterien eine rein anatomische Tumorantwort bewertet wird, wird bei den PERCIST-Kriterien zusätzlich eine metabolische Tumorantwort durch den FDG-PET-Metabolismus betrachtet.

In dieser Arbeit wurde als funktioneller Parameter nicht der Glucose-Metabolismus verwendet, sondern der Nachweis von Somatostatinrezeptoren durch  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Eine komplette metabolische Remission (CR) nach PERCIST wurde demnach definiert als das visuelle Verschwinden der Läsionen und ein Rückgang des SUV im Verlauf zur Hintergrundaktivität. Eine partielle Remission (PR) wurde definiert als der Rückgang des SUV um mindestens 30 Prozent zwischen der prätherapeutischen intensivsten Läsion und der posttherapeutisch intensivsten Läsion. Progressive Disease (PD) beinhaltete eine mindestens 30 prozentige Erhöhung des SUV oder das Auftreten neuer Läsionen. Eine stabile Stoffwechselsituation (SD) trat ein, wenn weder die Kriterien für CR, PR oder PD erfüllt wurden noch neue Läsionen nach Beendigung der Therapie auftraten.

40% (n=6) der Patienten zeigten im Therapieansprechen PR, 13% (n=2) der Patienten PD und 47% (n=7) eine SD.

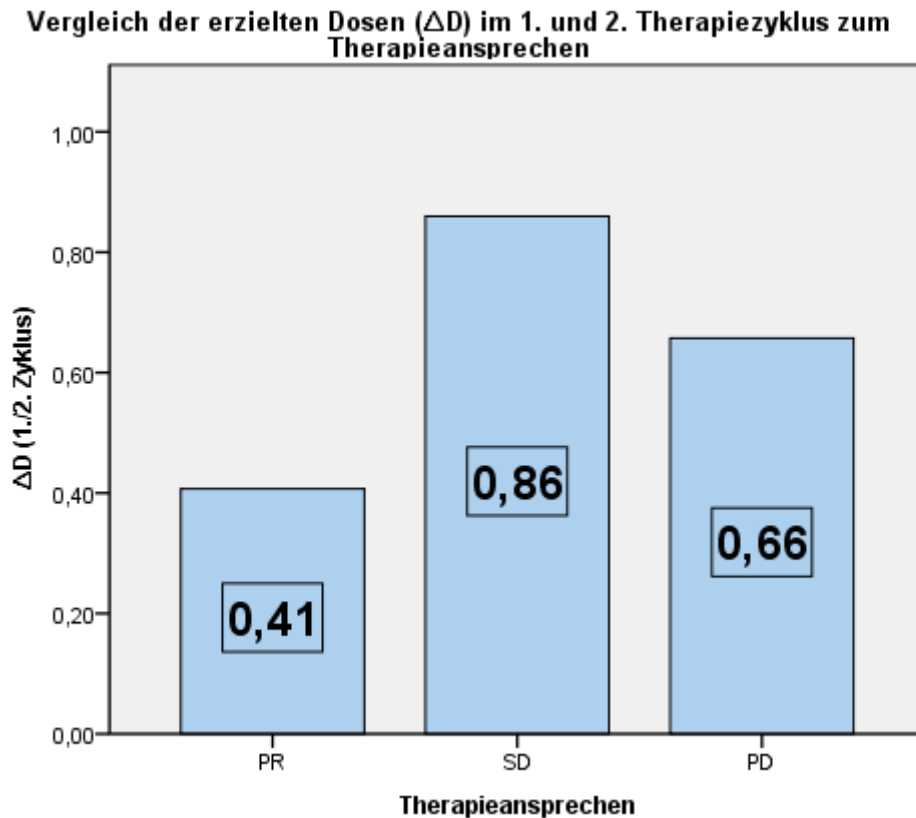
Dieses morphologisch-strukturell bildgebende Ansprechen wurde mit verschiedenen Parametern korreliert, unter anderem der *Gesamtdosis*, *Dosis 1. Zyklus*,  $\Delta D$ , dem prätherapeutischem *SUV mean* und *SUV max*, dem prätherapeutischem *Durchmesser*, dem *Proliferationsindex* und *Chromogranin A*. Ziel dieser Auswertung war es, eine Aussage bezüglich der Vorhersagbarkeit des Therapieansprechens anhand von verschiedenen Parametern geben zu können.

- Therapieansprechen unter Betrachtung von  $\Delta D$  in den einzelnen Therapiezyklen:

Die Korrelation der Dosisveränderungen ( $\Delta D$ ), dies entspricht den in den einzelnen Zyklen erzielten Dosen im Verhältnis untereinander sowie in Bezug auf die erzielte Gesamtdosis, mit dem Therapieansprechen ergaben statistisch signifikante Ergebnisse ( $p_{\Delta D \text{ 1./2.Zyklus}}=0,036$ ,  $p_{\Delta D \text{ 1./4..Zyklus}}=0,050$ ,  $p_{\Delta D \text{ 1.Zyklus/Gesamtdosis}}=0,012$ ) im Mann-Whitney-U-Test. Es wurde für die Korrelation von  $\Delta D$  mit dem Therapieansprechen als führende Läsion diejenige verwendet, welche vom 1. zum 2. Zyklus den höchsten Abfall der Dosis aufwies. Der Zusammenhang bestand wie folgt: je kleiner  $\Delta D$  ist, desto höher ist die Chance auf Ansprechen.  $\Delta D_{1./3. \text{ Zyklus}}$  ergab ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p=0,66$ ) im Mann-Whitney-U-Test.

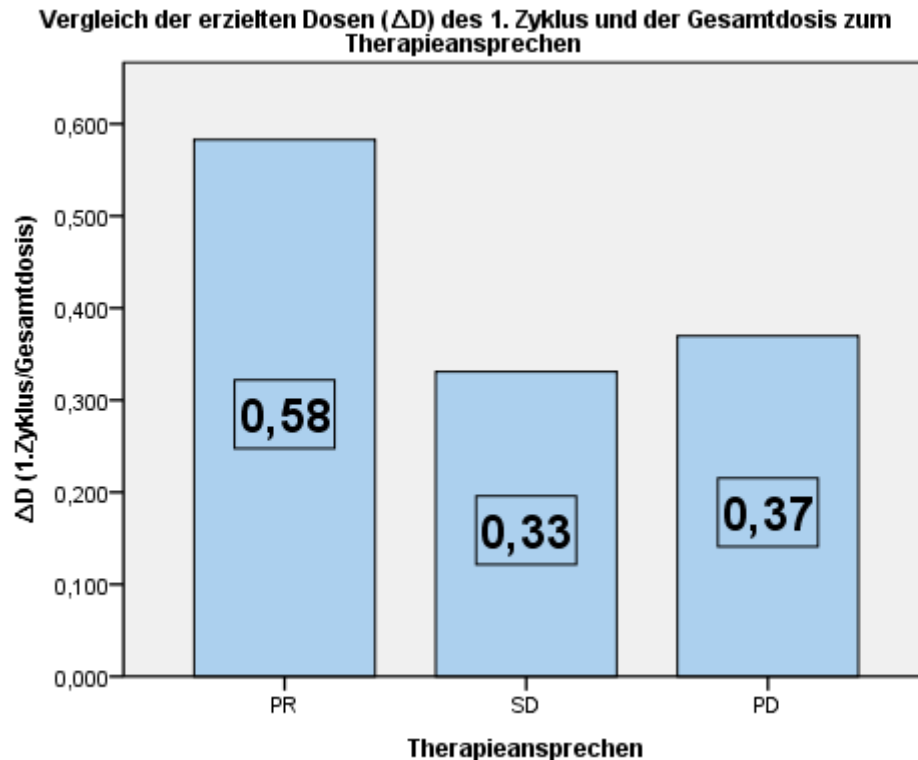
In Abbildung 6 wird eine Übersicht der Mittelwerte von  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass Patienten mit einer SD einen  $\Delta D$  Mittelwert von 0,86 hatten. Das heißt, dass beim zweiten Therapiezyklus die führende Läsion noch 86% der Dosis des ersten Zyklus speicherte. Patienten mit PR speicherten dagegen im zweiten Therapiezyklus 41% der Dosis des ersten Zyklus. Im Vergleich dazu war der Mittelwert aller Patienten von  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  0,65 (65%). Patienten mit PD wiesen Werte zwischen SD und PR auf.





**Abbildung 6** Wechselbeziehung der erzielten Dosen ( $\Delta D$ ) im 1./2. Therapiezyklus zum Therapieansprechen. Das Therapieansprechen wurde anhand der PERCIST-Kriterien ausgewertet. Dargestellt sind Patienten mit partieller Remission (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD) sowie die entsprechenden Mittelwerte von  $\Delta D$ . Zu erkennen ist, dass Patienten mit SD im zweiten Therapiezyklus noch 86% der Dosis speicherten, die im ersten Therapiezyklus erreicht wurde. Hingegen wurde bei Patienten mit partieller Remission im zweiten Therapiezyklus 41% der Dosis des ersten Therapiezyklus gespeichert. Bei PD wurden Werte zwischen SD und PR erreicht.

In Abbildung 7 wird  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$  in Bezug zum Therapieansprechen dargestellt. Im Fall von PR speicherte die führende Läsion des Patienten im ersten Therapiezyklus 58% der Gesamtdosis. Wogegen bei SD ungefähr ein Drittel (33%) der Gesamtdosis im ersten Zyklus aufgenommen wurden.



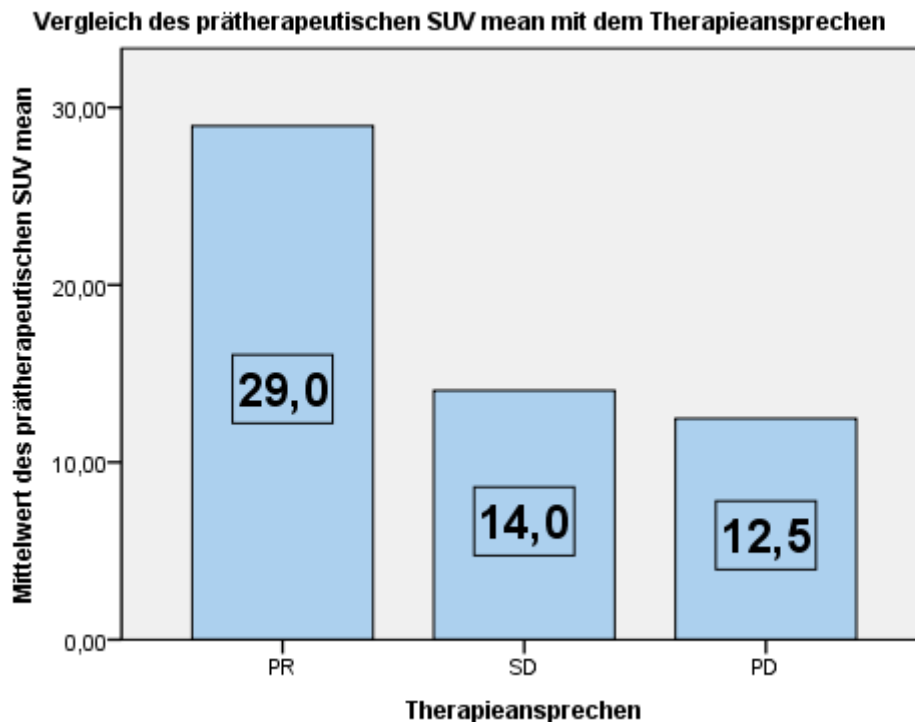
**Abbildung 7** Wechselbeziehung der erzielten Dosen ( $\Delta D$ ) im 1.Zyklus/Gesamtdosis zum Therapieansprechen. Das Therapieansprechen wurde anhand der PERCIST-Kriterien ausgewertet. Dargestellt sind Patienten mit partieller Remission (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD) sowie die entsprechenden Mittelwerte von  $\Delta D$ . Zu erkennen ist, dass Patienten mit SD im ersten Therapiezyklus 33% der Gesamtdosis erlangten. Bei Patienten mit PR wurde bereits im ersten Therapiezyklus 58% der Gesamtdosis erreicht.

Unter Therapie zeigten Läsionen, die im Ansprechen eine SD aufwiesen, nur eine geringe Dosisveränderung zwischen den einzelnen Therapiezyklen und so waren die Werte von  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$ ,  $\Delta D_{1./3.Zyklus}$  und  $\Delta D_{1./4.Zyklus}$  relativ gleichbleibend. Läsionen mit PR hatten im 1. Zyklus die höchste Dosis erzielt und im weiteren Verlauf der Therapie eine deutliche reduzierte Dosis gespeichert. Bei PD ist zu erkennen, dass bei anfänglich hohen Werten im Verlauf der Therapie abfallende Dosiswerte zu verzeichnen waren. Zum Ende der Therapie kam es jedoch wieder zu ansteigenden Dosiswerten.

- Vergleich Therapieansprechen und SUV (PET)

Weitere Parameter, die mit dem Therapieansprechen korreliert wurden, waren der im PET/CT bestimmte prätherapeutische SUV mean und SUV max. Die Korrelationen von SUV mean ( $p=0,002$ ) und SUV max ( $p=0,002$ ) waren statistisch signifikant im Test nach Mann-Whitney-U.

Abbildung 8 gibt die Mittelwerte des prätherapeutischen SUV mean in Bezug zum Therapieansprechen an. Bei Patienten mit einer PR wurde in den prätherapeutischen PET/CTs ein SUV mean von 29,0 erreicht. Bei Patienten mit einer SD ein SUV mean von 14,0, was in etwa der Hälfte im Vergleich zu PR entspricht. Die Betrachtung aller Patienten ergab einen Mittelwert von 19,1.

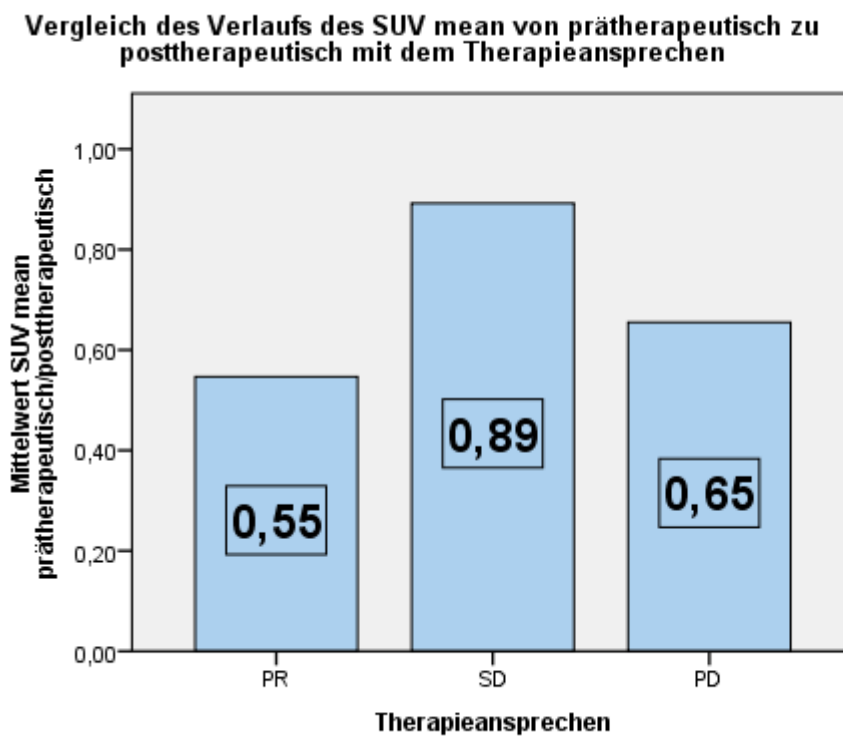


**Abbildung 8** Vergleich des prätherapeutischen SUV mean mit dem Therapieansprechen, welches anhand der PERCIST-Kriterien bestimmt wurde. Dargestellt sind Patienten mit folgendem Therapieansprechen: partielle Remission (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD) und ihre zugehörigen Mittelwerte des prätherapeutischen SUV mean. Patienten mit SD im Therapieansprechen hatten im prätherapeutischen PET/CT einen Mittelwert des SUV mean von 14 erreicht, wohingegen Patienten mit PR einen SUV mean von 29 erreichten.

Bei Betrachtung des prätherapeutischen SUV max in Korrelation zum Therapieansprechen zeigten sich ähnliche Ergebnisse. So erreichten Patienten mit SD einen SUV max von 26,0, bei PR einen deutlich höheren Wert von 54,5 und bei PD einen niedrigeren Wert von 22,6.

Der Verlauf des SUV mean und max von prätherapeutisch zu posttherapeutisch zeigte bei Patienten mit SD einen deutlich geringeren Abfall des SUV als bei Patienten mit PR. So erreichte der posttherapeutische SUV mean bei Patienten mit SD im Mittel 89% bzw. beim posttherapeutischen SUV max 92% des prätherapeutischen SUV mean bzw. max. Hingegen wiesen der posttherapeutische SUV mean und SUV max bei PR 55% bzw. 48% des prätherapeutischen SUV mean und SUV max auf (beispielhafte Darstellung für den SUV mean siehe Abbildung 9).

Die Wechselbeziehung des Verlauf des SUV max von prätherapeutisch zu posttherapeutisch liegt im statistisch signifikanten Bereich ( $p=0,042$ ) im Test nach Mann-Whitney-U.



**Abbildung 9** Vergleich des SUV-Verlaufs mit dem Therapieansprechen, ausgewertet anhand der PERCIST-Kriterien. Dargestellt sind die Mittelwerte

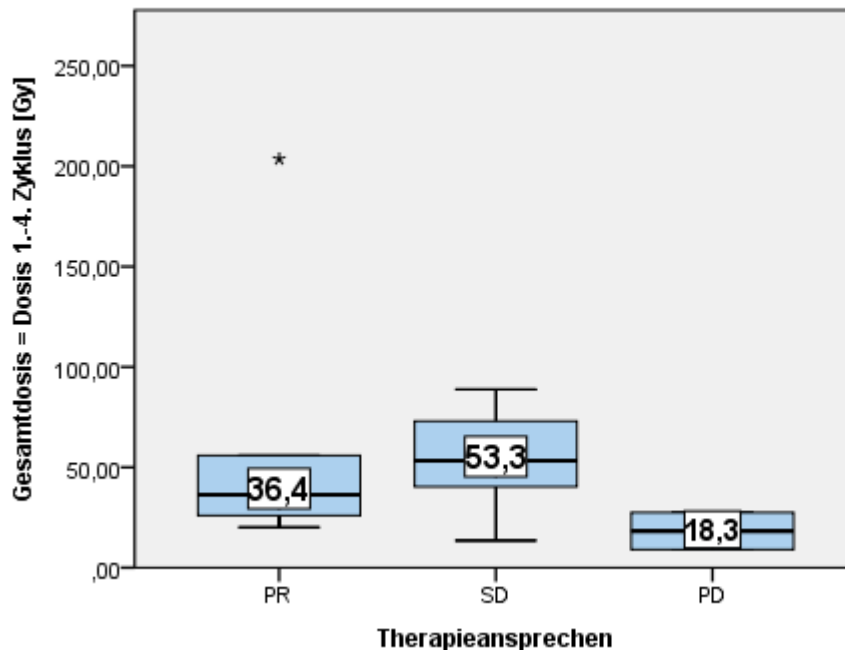
des SUV mean von prä- zu posttherapeutische für Patienten mit partieller Remission (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD). Bei Patienten mit SD betrug der posttherapeutische SUV mean 89% des prätherapeutischen SUV mean. Patienten mit PR im Therapieansprechen erreichten einen posttherapeutischen SUV mean von 55% des prätherapeutischen SUV mean.

- Vergleich des Therapieansprechens mit der „Gesamtdosis“ und „Dosis 1. Zyklus“

Die Korrelation des Therapieansprechens nach den PERCIST-Kriterien mit der Gesamtdosis einer Zielläsion, ergab kein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,814$ ) im Test nach Mann-Whitney-U. Ein Zusammenhang mit der Dosis des 1. Zyklus war statistisch ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,409$ ).

In Abbildung 10 ist zu erkennen, dass der Mittelwert der Gesamtdosis bei Patienten mit PD (18,3 Gy) in etwa zweimal kleiner war als bei Patienten mit PR (36,4 Gy) bzw. dreimal kleiner als bei Patienten mit SD (53,3 Gy). Jedoch war bei der Patientengruppe mit PR ein deutlicher Ausreißer nach oben zu erkennen, der in der Mittelwertberechnung nicht berücksichtigt wurde. Bei diesem Patienten lag offenbar eine relativ hohe Speicherfähigkeit vor.

### Vergleich der Gesamtdosis [Gy] mit dem Therapieansprechen



**Abbildung 10** Vergleich der Gesamtdosis [Gy] mit dem Therapieansprechen. Das Therapieansprechen wurde anhand der PERCIST-Kriterien bestimmt. Dargestellt sind die Mittelwerte der Gesamtdosis [Gy] der Patienten mit partieller Remission (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD). Patienten mit SD erreichten eine Gesamtdosis von 53,3 Gy im Vergleich zu Patienten mit PR, welche einen Mittelwert von 36,4 erreichten.

\* stellt einen Extremwert dar

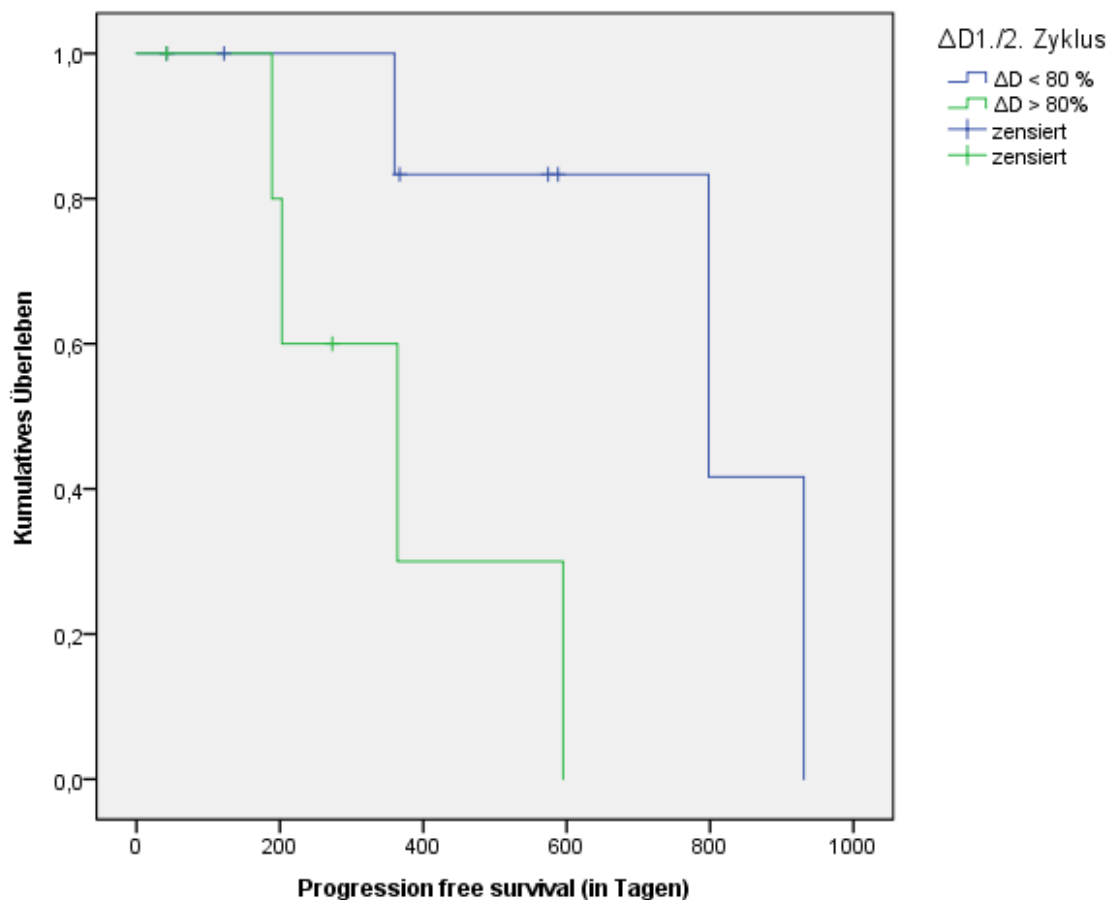
Bei Betrachtung des Vergleichs der „Dosis 1.Zyklus“ mit dem Therapieansprechen wurde eine ähnliche Situation wie bei Betrachtung der „Gesamtdosis“ erreicht. Patienten mit einer SD und einer PR im Therapieansprechen erlangten beide eine höhere Dosis im 1. Zyklus von 16,9 Gy im Vergleich zu Patienten mit PD von 6,2 Gy. Jedoch zeigten die Mittelwerte bei SD ein Minimum von 3,45 Gy und ein Maximum von 28,72.

Weitere Vergleiche des Ansprechens mit dem prätherapeutischen Durchmesser ( $p=0,841$ ), dem Proliferationsindex ( $p=0,438$ ) und auch mit Chromogranin A ( $p=0,906$ ) ergaben keine statistisch signifikanten Ergebnisse im Test nach Mann-Whitney-U.

#### 4.2.2. Dosisveränderung $\Delta D$ in den einzelnen Therapiezyklen

Mit dem Parameter  $\Delta D$ , werden die in den einzelnen Therapiezyklen erzielten Dosen der einzelnen Läsionen im Verhältnis untereinander sowie in Bezug auf die Gesamtdosis beschrieben. Es zeigten sich in der Korrelation von  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  mit dem prätherapeutischen SUV mean ( $p=0,017$ ) und dem prätherapeutischen SUV max ( $p=0,010$ ) statistisch signifikante Zusammenhänge im Test nach Pearson. Auch die Korrelation von  $\Delta D_{1. \text{ Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  mit dem prätherapeutischen SUV mean ( $p=0,003$ ) und dem prätherapeutischen SUV max ( $p=0,003$ ) waren im Test nach Pearson statistisch signifikant. Dabei ist der Zusammenhang wie folgt: Je größer der Unterschied der erzielten Dosen in den einzelnen Zyklen war, desto höher war der prätherapeutische SUV mean bzw. SUV max.

Bei Betrachtung der Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abbildung 11) ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei einem kleineren  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  ( $p=0,03$ ).



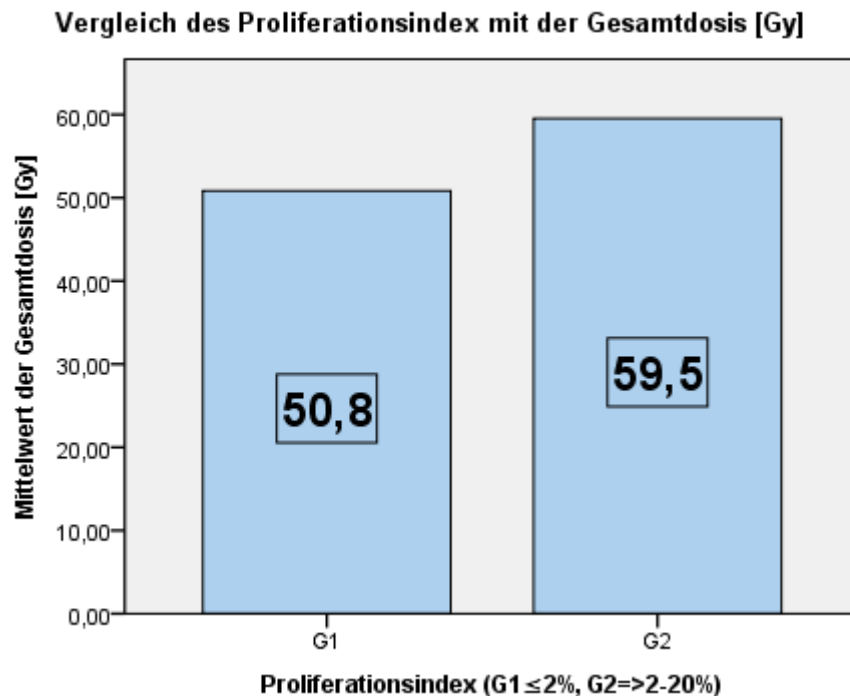
**Abbildung 11** Darstellung der krankheitsbezogenen Überlebensfunktion in Abhängigkeit von  $\Delta D_{1./2.}$  Zyklus. Es wurde bei  $\Delta D$  der Unterschied der erzielten Dosen im 1. und 2. Therapiezyklus betrachtet und zwischen einem  $\Delta D > 80\%$  und einem  $\Delta D < 80\%$  unterschieden. Der grüne Graph stellt dabei  $\Delta D_{1./2.}$  Zyklus mit  $> 80\%$  dar, der blaue Graph entsprechend mit  $< 80\%$ . Mit der Bezeichnung zensiert wird für den jeweiligen Patienten ein Rezidiv dargestellt.

Weitere Korrelationen von  $\Delta D$  nach Pearson mit dem prätherapeutischen Volumen, dem Proliferationsindex, Chromogranin A und Zeit seit Erstdiagnose zeigten keine signifikanten Ergebnisse.



#### 4.2.3. Vergleiche „Gesamtdosis“ und „Dosis 1.Zyklus“

Die Korrelation der Gesamtdosis mit dem Proliferationsindex ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p=0,048$ ) im Test nach Pearson, wobei ein hoher Proliferationsindex mit einer höheren Gesamtdosis zusammenhing. Unterschieden wurde beim Proliferationsindex zwischen G1-G3, wobei G1 einen Proliferationsindex (Ki-67) von  $\leq 2\%$ , G2  $>2-20\%$  und G3  $>20\%$  bezeichnet. Wie in nachfolgender Abbildung 12 zu sehen ist, hatten Patienten mit einem Tumor im G1-Stadium in etwa 8,7 Gy weniger im Tumor erzielt, als Patienten mit einem Tumor im G2-Stadium.



**Abbildung 12** Veranschaulichung des Vergleichs des Proliferationsindex mit der Gesamtdosis [Gy]. Es sind die jeweiligen Mittelwerte der erzielten Gesamtdosis [Gy] dargestellt. Bei G1-Tumoren wurde eine Gesamtdosis von 50,8 Gy im Vergleich zu G2-Tumoren mit 59,9 Gy erreicht.

Sowohl die Gesamtdosis als auch die Dosis des 1. Zyklus zeigten statistisch signifikante Ergebnisse in der Korrelation nach Pearson mit dem zeitlichen Abstand der Therapie nach Erstdiagnose ( $p=0,015$  bzw  $p=0,049$ ). Im

Durchschnitt betrug die Zeit seit Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn 54,4 Monate. Sowohl bei der Gesamtdosis als auch bei der Dosis des 1. Zyklus zeigte sich ein Zusammenhang mit der Zeit seit Erstdiagnose. War die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn gering, so hing dies mit einer geringeren Speicherung im 1. Zyklus bzw. in allen 4 Zyklen zusammen.

Weitere Korrelationen mit dem prätherapeutischen SUV mean und max, dem prätherapeutischen Volumen und dem Chromogranin A ergaben keine statistisch signifikanten Zusammenhänge im Test nach Pearson. Auch in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier stellte sich kein Überlebensvorteil dar.

### **4.3. Läsionsbasierte Auswertung**

Für die läsionsbasierte Auswertung wurden 73 Läsionen bei 15 Patienten untersucht, wobei pro Patient zwischen 2-12 Läsionen ausgewertet wurden. Dabei waren die Läsionen in unterschiedlichen Geweben wie Knochen, Leber und Lymphknoten vorzufinden. Die Dosis in den einzelnen Läsionen wurde mithilfe von dreidimensionalen Datensätzen ausgewertet. Eine Übersicht der Mittelwerte sowie von Minimum und Maximum der verschiedenen Parameter ist in Tabelle 10 zu sehen.

	N (Läsio- nen)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardab- weichung
Dosis [Gy] 1.Zyklus	73	1,3	58,9	11,9	13,2
Dosis [Gy] 2. Zyklus	73	0,0	64,4	9,9	12,2
Dosis [Gy] 3.Zyklus	73	0,0	52,8	7,9	10,4
Dosis [Gy] 4.Zyklus	73	0,0	27,6	6,4	5,7
Gesamtdosis [Gy]	73	4,4	203,6	36,1	39,7

$\Delta D_{1./2.}$ Zyklus	73	0	2,2	0,9	0,5
$\Delta D_{1./3.}$ Zyklus	73	0	2,3	0,8	0,5
$\Delta D_{1./4.}$ Zyklus	73	0	1,9	0,8	0,5
$\Delta D_{1.}$ Zyklus/Gesamtdosis	73	0,2	1,0	0,3	0,2

SUV mean präth.	67	3,3	41,0	15,0	7,7
SUV max präth.	67	4,0	75,3	28,4	15,6
Volumen [ml]	73	0,9	1498,8	39,0	178,8

**Tabelle 10** Darstellung der deskriptiven Statistik von läsionsbasierten Therapieparametern. Neben der Dosis [Gy] der einzelnen Therapiezyklen, wurde der Unterschied der erzielten Dosen ( $\Delta D$ ) in den einzelnen Therapiezyklen bzw. der Gesamtdosis sowie der prätherapeutische SUV mean/max und das Volumen [ml] bestimmt.

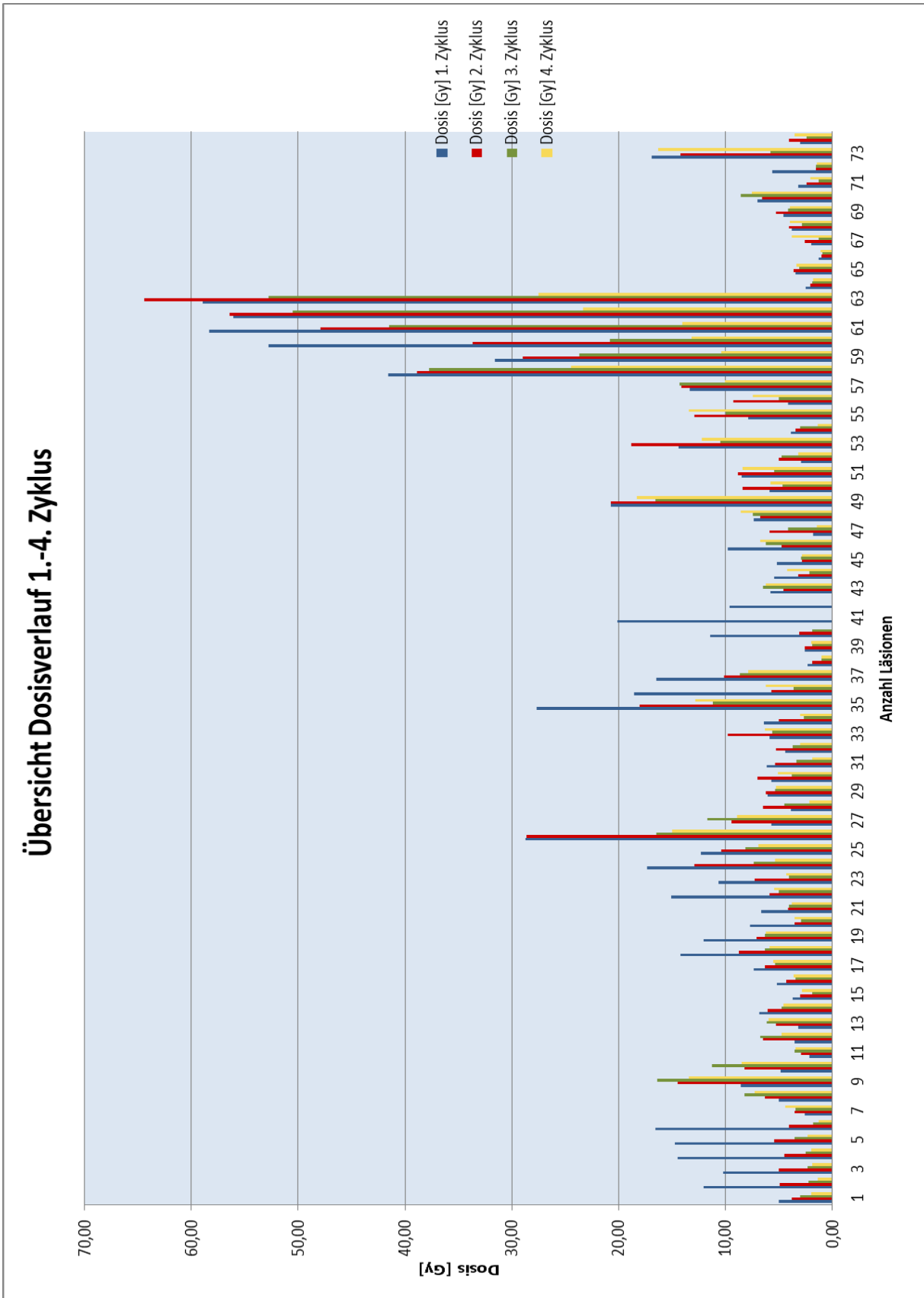
Im Rahmen der statistischen Auswertung wurde für die läsionsbasierte Auswertung eine logistische Regression mittels generalisierter Schätzgleichung (GEE-Modell) und für die Korrelation die Inner- und Zwischensubjektkorrelationen nach Bland und Altman verwendet. Tabelle 11 gibt eine Übersicht der statistisch signifikanten bzw. nicht signifikanten Zusammenhänge der läsionsbasierten Parameter.

	Ansprech. CT	Ansprech. SUV mean	Ansprech. SUV max	Gesamt- Dosis [Gy]	Dosis [Gy] 1.Zyklus	$\Delta$ D1./2. Zyklus	$\Delta$ D1.Zyklus/ Gesamtdosi s
Gesamt- Dosis [Gy]					wi: p=6.71e-18 bw: p=2.505e-09		
Dosis [Gy] 1. Zyklus				wi: p=6.71e-18 bw: p=2.505e-09		wi: p=0,01344	wi: p=0,008068
$\Delta$ D 1./2.Zyklus	p=0,0221	p=0,0097	p=0,0438		wi: p=0,01344		wi: p=6.55e-13 bw: p=1.841e-05
$\Delta$ D1.Zyklus/ Gesamtdosis	p=0,0125	p=0,0147			wi: p=0,008068	wi: p=6.55e-13 bw: p=1.841e-05	
SUV mean		p=0,0121	p=0,0027	wi: p=0,01186	wi: p=0,01319	bw: p=0,01102	wi: p=0,0325 bw: p=0,006126
SUV max		p=0,0021	p=0,0046	wi: p=0,004017	wi: p=0,004333 bw: p=0,04058	bw: p=0,006972	wi: p=0,03642 bw: p=0,005752
Volumen [ml]			p=0,0003	wi: p=0,01875	wi: p=0,01252		

**Tabelle 11** Darstellung von verschiedenen Parametern, die prätherapeutisch, während der Therapie oder posttherapeutisch generiert wurden und ihrer statistischen Auswertung. Rot markierte Kästchen bedeuten, dass diese Parameter keinen statistisch signifikanten Zusammenhang besitzen. Blaue Kästchen haben unter Angabe des p-Wertes einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

„wi“ = within: Innersubjekt-Korrelation, „bw“ = between: Zwischensubjekt-Korrelation

Abbildung 13 zeigt eine Übersicht der erzielten Tumordosis in den verschiedenen Zyklen. In der y-Achse ist die Tumordosis in Gy aufgetragen und auf der x-Achse die Anzahl der einzelnen Läsionen. Die Zyklen sind in unterschiedlichen Farben wiedergegeben, wobei „Blau“ den ersten Therapiezyklus, „Rot“ den zweiten Therapiezyklus, „Grün“ den dritten Therapiezyklus und „Gelb“ den vierten Therapiezyklus darstellt. Die Verteilung der Dosis war innerhalb der Läsionen und Zyklen sehr verschieden. So betrug die kleinste Dosis beim 1. Zyklus 2,1 Gy, die höchste Dosis 58,9 Gy. Der Mittelwert berechnete sich auf 11,9 Gy. Das Speicherverhalten im 2. Zyklus unterschied sich deutlich von dem des 1. Therapiezyklus. Die geringste Dosis lag bei 0 Gy, da 2 Läsionen bereits nach dem ersten therapeutischen Zyklus keine Speicherung mehr zeigten. Die höchste Dosis betrug 64,38 Gy und der Mittelwert wurde mit 9,87 Gy berechnet. 60% der Läsionen (n=44) zeigten beim 2. Zyklus eine geringere Speicherung im Vergleich zum 1. Zyklus. Im 3. Therapiezyklus belief sich die geringste Dosis auf erneut 0 Gy und die höchste Dosis auf 52,8 Gy. Der Mittelwert erreichte einen sowohl gegenüber dem ersten als auch dem zweiten Therapiezyklus geringeren Wert mit 7,9 Gy. Im dritten Zyklus wiesen 78% (n=57) der Läsionen im Vergleich zum ersten Zyklus eine verminderte Dosis auf. Im vierten Therapiezyklus ergab sich eine geringste Dosis von 0 Gy und eine höchste Dosis von 27,6 Gy mit einem errechneten Mittelwert von 6,4 Gy. 76% (n=56) wiesen ein niedrigere Dosis gegenüber dem ersten Zyklus auf.



**Abbildung 13** Darstellung von 73 Läsionen mit dem zugehörigen Dosisverlauf vom 1. bis 4. Therapiezyklus

#### 4.3.1. Regressionsanalyse

##### - Ansprechen im CT

Das CT-Ansprechen wurde für jede einzelne Läsion anhand der RECIST-Kriterien bestimmt, da in diesem Fall rein morphologische Gesichtspunkte betrachtet wurden. Als komplette Remission (CR) wurde das Verschwinden der Zielläsion definiert. Partielle Remission (PR) zeigte sich bei einer Größenregredienz um  $\geq 30\%$ . Als Progressive Disease (PD) wird eine Größenprogredienz um  $\geq 20\%$  oder das Auftreten neuer Läsionen bezeichnet. Stable Disease (SD) tritt ein, wenn weder PR noch PD zutreffen. Als Daten wurden das CT des prätherapeutischen PET/CTs und des Kontroll-PET/CTs 3 Monate nach dem letzten Zyklus verwendet.

Es ergaben sich statistisch signifikante Ergebnisse in der logistischen Regression des CT-Ansprechens und mit  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  und  $\Delta D_{1. \text{ Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  mit  $p=0,022$  und  $p=0,013$ .

Alle übrigen Regressionen des CT-Ansprechens mit dem prätherapeutischen SUV mean und SUV max, der Dosis des 1. Zyklus, der Gesamtdosis und dem prätherapeutischen Volumen zeigten keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

##### - Ansprechen SUV mean (PET)

Für die Auswertung des Ansprechens des SUV mean und SUV max dienten das prätherapeutische  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT und das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC Kontroll-PET/CT 3 Monate nach dem letzten Therapiezyklus. Stellte sich ein Abfall des SUV mean von prätherapeutisch zu posttherapeutisch um  $\geq 50\%$  dar, so wurde diese Läsion als partielle Remission (PR) gewertet. Ergab sich hingegen eine Zunahme des SUV mean von prätherapeutisch zu posttherapeutisch um  $\geq 50\%$  wurde diese Läsion als Progressiv Disease (PD) eingestuft. Stabile Disease (SD) wurde definiert, wenn weder CR, PR oder PD vorlagen.

Es zeigten sich in der logistischen Regressionsanalyse des Ansprechens des SUV mean mit dem prätherapeutischen SUV mean und SUV max statistisch signifikante Ergebnisse mit  $p=0,012$  und  $p=0,002$ . Des Weiteren ergaben sich

signifikante Ergebnisse in der logistischen Regression mit  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  und  $\Delta D_{1. \text{ Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  mit  $p=0,009$  und  $p=0,015$ . Ergab sich ein geringer Unterschied in den erzielten Dosen zwischen dem 1. und 2. Therapiezyklus, so war ein Ansprechen des SUV mean seltener. Weitere Regressionen mit der Dosis des 1. Zyklus, der Gesamtdosis und dem prätherapeutischen Volumen ergaben keine signifikanten Resultate.

- *Ansprechen SUV max*

In der logistischen Regression des Ansprechens des SUV max stellten sich signifikante Ergebnisse mit dem prätherapeutischen SUV mean und SUV max mit  $p=0,003$  und  $p=0,004$  heraus. Der funktionale Zusammenhang zeigte bei einer Erhöhung des prätherapeutischen SUV mean bzw. SUV max eine Zunahme der Chance auf Ansprechen des SUV max.

Des Weiteren ergaben sich signifikante Resultate bei der Regression von  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$  mit  $p=0,044$ . Nicht signifikant war die Regression mit  $\Delta D_{1. \text{ Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$ .

Das prätherapeutische Volumen anhand von prätherapeutischen CT-Aufnahmen bestimmt, ergab statistisch signifikante Resultate in der logistischen Regression mit dem Ansprechen des SUV max von  $p=0,0003$ . Bei einer Zunahme des Volumens folgte eine verringerte Chance auf Ansprechen des SUV max. Weitere Regressionen mit der Dosis des 1. Zyklus und der Gesamtdosis zeigten sich nicht signifikant.

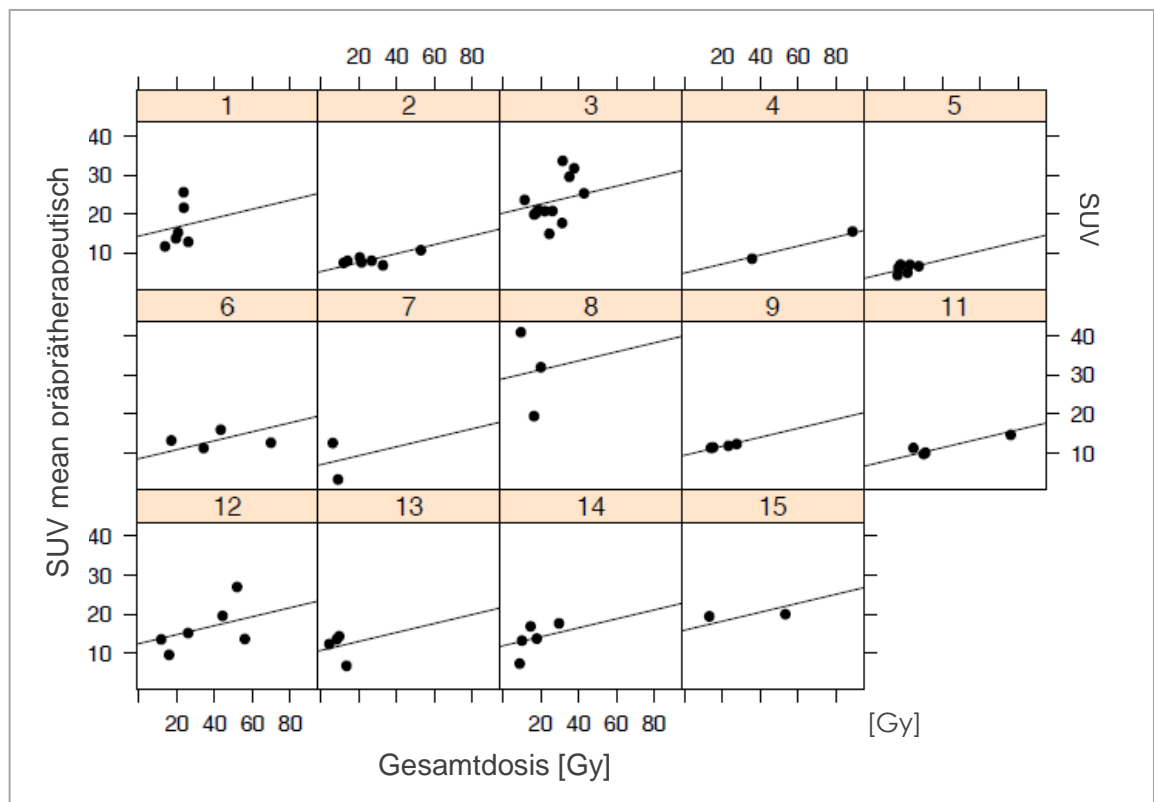
#### **4.3.2. Korrelationsanalyse**

Für die Korrelationsanalysen wurde die Methode von Bland und Altman verwendet. Liegen mehrere Daten von einem Patienten vor, so unterscheiden Bland und Altman zwischen einer innersubjekt („within-subjects“) und einer zwischensubjekt („between-subjects“) Korrelation.



- Vergleich verschiedener Parameter mit der „Gesamtdosis“

In der Korrelation der Gesamtdosis, das heißt der Kumulativedosis vom 1. bis zum 4. Zyklus, stellte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang innerhalb der Patienten mit dem prätherapeutischen SUV mean (Abbildung 14) und SUV max mit  $p=0,001$  und  $p=0,004$  dar. Das prätherapeutische Volumen ergab in der Korrelation mit der Gesamtdosis signifikante Resultate innerhalb der Patienten mit  $p=0,019$ . Je größer dabei das prätherapeutische Volumen war, desto höher ist die Gesamtdosis. Die Korrelation der Gesamtdosis mit der Dosis des 1. Zyklus zeigte einen signifikanten starken Zusammenhang innerhalb der Patienten und einen sehr starken Zusammenhang zwischen den Patienten mit  $p=6,17e-18$  und  $p=2,51e-09$ . Dabei war die Gesamtdosis umso größer, je größer die Dosis im 1. Zyklus war.

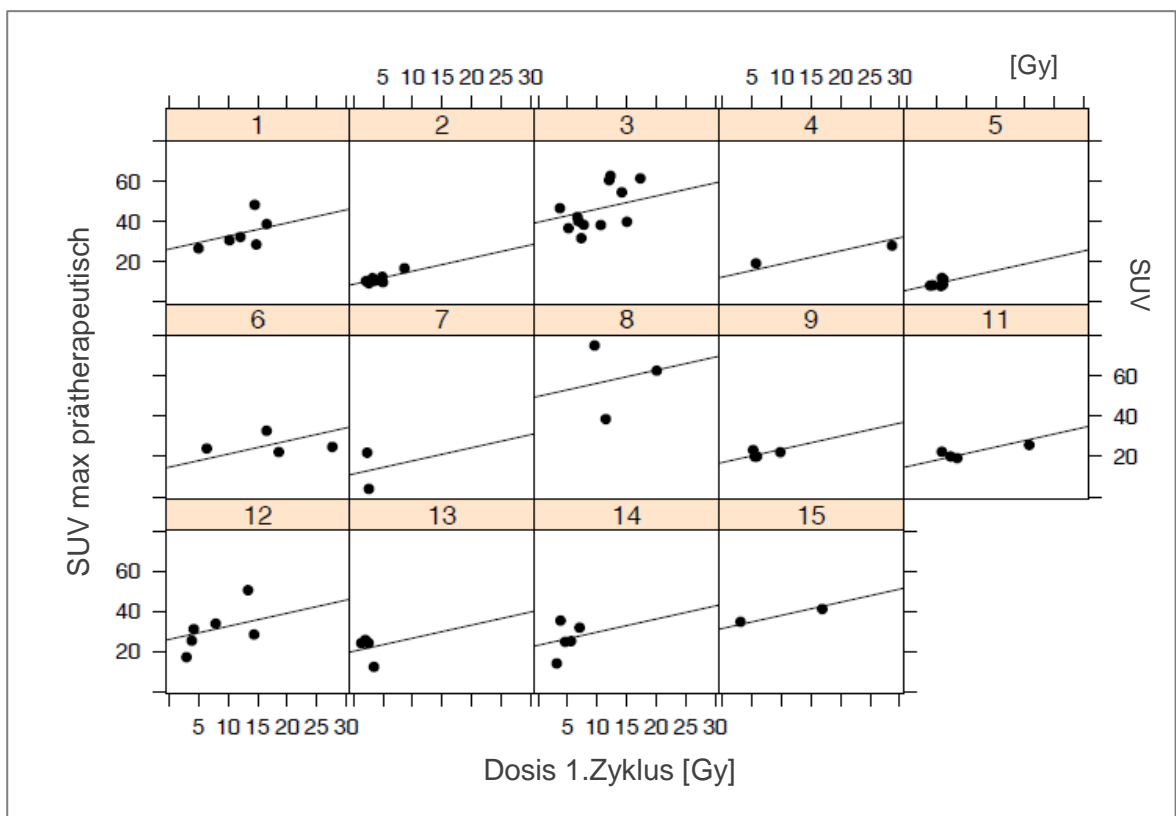


**Abbildung 14** Vergleich des prätherapeutischen SUV mean mit der Gesamtdosis. Dargestellt sind auf der y-Achse der prätherapeutische SUV mean und auf der x-Achse die Gesamtdosis [Gy]. Jedes Kästchen, nummeriert mit den Zahlen 1-15, steht dabei für einen Patienten mit den zugehörigen Läsionen (Punkte). Es ist zu erkennen, dass ein höherer

prätherapeutischer SUV mean mit einer höheren Gesamtdosis zusammenhängt.

- Vergleich verschiedener Parameter mit der „Dosis 1. Zyklus“

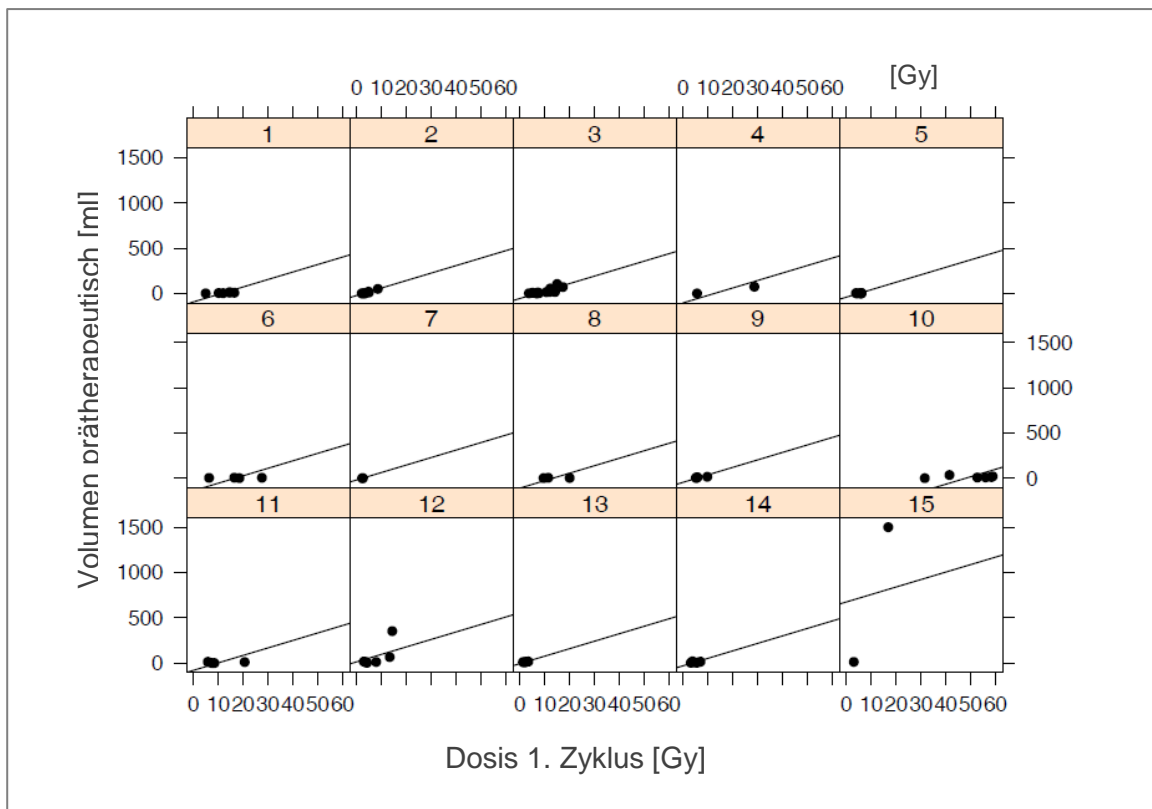
Die Korrelation der Dosis des 1. Zyklus mit dem prätherapeutischen SUV mean ergab ein signifikantes Resultat innerhalb der Patienten mit  $p=0,013$ . Der Vergleich mit dem prätherapeutischen SUV max zeigte sich signifikant für die inner- und zwischensubjekt Korrelation mit  $p=0,004$  und  $p=0,041$  (Abbildung 15). In beiden Fällen war die Dosis des 1. Zyklus umso höher, je höher der prätherapeutische SUV mean oder SUV max waren.



**Abbildung 15** Vergleich des prätherapeutischen SUV max mit der Dosis des 1. Zyklus. Dargestellt sind auf der y-Achse der prätherapeutische SUV max und auf der x-Achse die Dosis [Gy] des 1. Zyklus. Jedes Kästchen, nummeriert mit den Zahlen 1-15, steht dabei für einen Patienten mit den zugehörigen Läsionen (Punkte). Dabei ist die Dosis im 1. Zyklus [Gy] umso höher, je höher der prätherapeutische SUV max ist.

Die Korrelationen der Dosis des 1. Zyklus mit  $\Delta D$ , der erzielten initialen Dosis im 1. Therapiezyklus im Vergleich zur erzielten Dosis im 2. Zyklus bzw. der Gesamtdosis, zeigten innerhalb der Patienten einen signifikanten Zusammenhang mit  $p_{\Delta D1./2.Zyklus}=0,013$  und  $p_{\Delta D1.Zyklus/Gesamtdosis}=0,008$ . Der Zusammenhang besteht wie folgt: eine höhere Dosis im 1. Zyklus ging einher mit einem kleineren  $\Delta D1./2.Zyklus$  bzw. größerem  $\Delta D1.Zyklus/Gesamtdosis$ .

Auch der Vergleich mit dem prätherapeutischen Volumen ergab einen signifikanten Zusammenhang innerhalb der Patienten mit  $p=0,013$ . Nachfolgende Abbildung 16 stellt den Zusammenhang zwischen der Dosis des 1. Zyklus und dem prätherapeutischen Volumen dar. Dabei hing eine höhere Dosis im 1. Zyklus mit einem größeren Volumen zusammen.

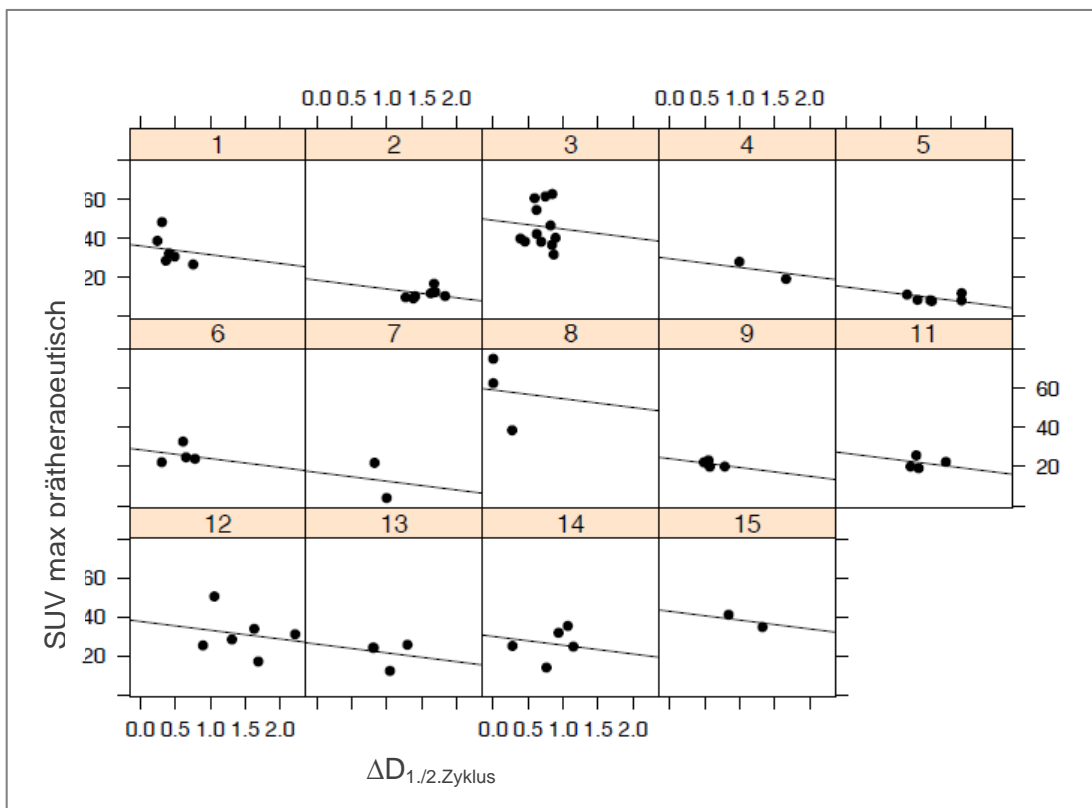


**Abbildung 16** Vergleich des prätherapeutischen Volumens [ml] mit der Dosis [Gy] des 1. Zyklus. Dargestellt sind auf der y-Achse das prätherapeutische Volumen [ml] und auf der x-Achse die Dosis [Gy] des 1. Zyklus. Jedes Kästchen, nummeriert mit den Zahlen 1-15, steht dabei für einen Patienten mit den zugehörigen Läsionen (Punkte). Es ist zu erkennen, dass ein größeres Volumen mit einer höheren Dosis [Gy] im ersten Zyklus zusammenhängt.

- Vergleich verschiedener Parameter mit  $\Delta D$  der einzelnen Therapiezyklen

Die in den einzelnen Therapiezyklen erzielten Dosen im Verhältnis untereinander sowie in Bezug auf die erzielte Gesamtdosis werden als  $\Delta D$  bezeichnet. Bei  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$  stellten sich in der Korrelation mit dem prätherapeutischen SUV mean und dem prätherapeutischen SUV max signifikante Zusammenhänge in der zwischensubjekt Korrelation mit  $p=0,011$  und  $p=0,007$  dar. Dabei zeigte sich, dass ein höherer prätherapeutischer SUV mean und ein höherer prätherapeutischer SUV max mit einem kleinerem  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$  einhergingen (Abbildung 17).

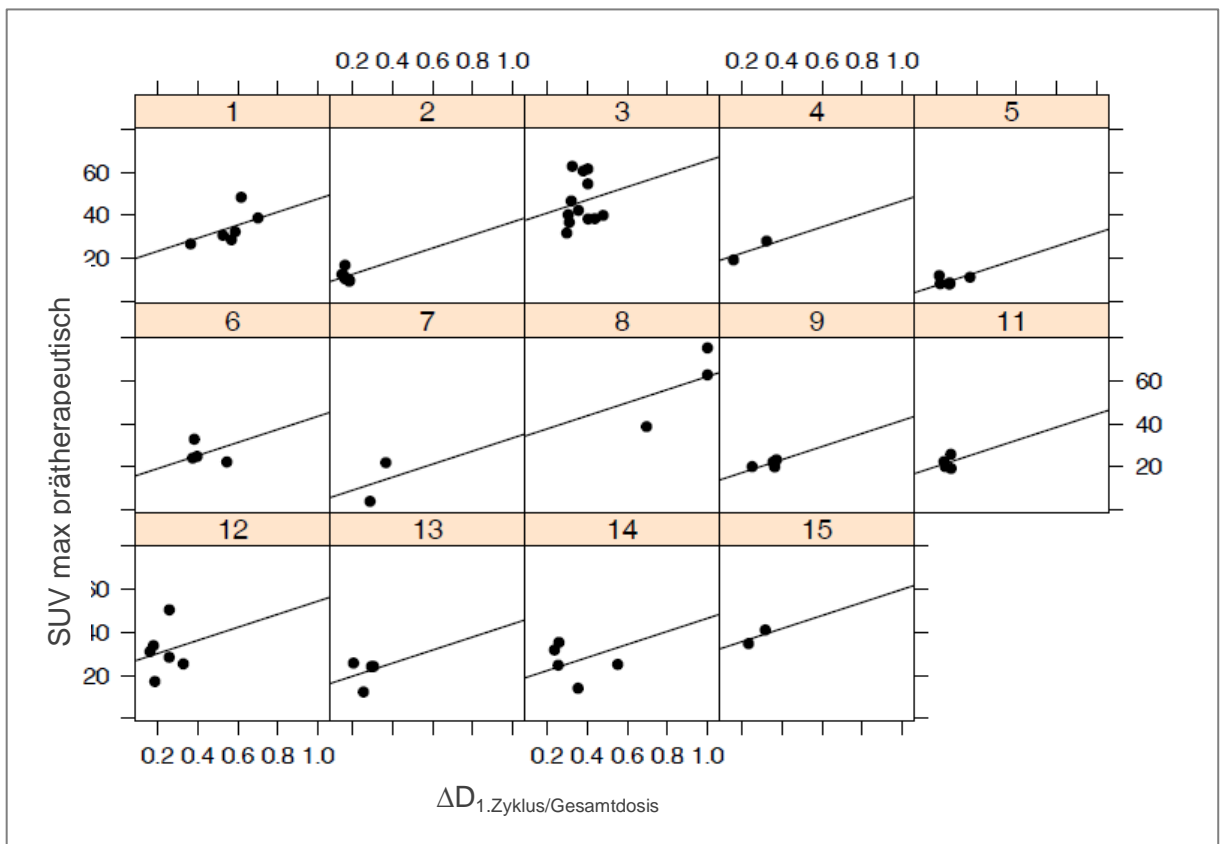
Auch die Korrelation mit dem prätherapeutischen Durchmesser ergab innerhalb der Patienten einen signifikanten Zusammenhang mit  $p=0,045$ . Je größer der prätherapeutische Durchmesser war, desto kleiner war  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$ . Wie bereits im Unterkapitel „Gesamtdosis und Dosis 1. Zyklus“ erwähnt, stellten sich signifikante Ergebnisse von  $\Delta D$  mit der Dosis des 1. Zyklus, jedoch keine signifikanten Ergebnisse von  $\Delta D$  mit der Gesamtdosis ein.



**Abbildung 17** Korrelation des prätherapeutischen SUV max mit  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$ . Dargestellt sind auf der y-Achse der prätherapeutische SUV max und auf der x-Achse  $\Delta D_{1./2.Zyklus}$ . Jedes Kästchen, nummeriert mit den Zahlen 1-15, steht

dabei für einen Patienten mit den zugehörigen Läsionen (Punkte). Je höher dabei der prätherapeutische SUV max war, desto mehr nahm die Dosis vom 1. zum 2. Therapiezyklus ab.

In den Korrelationen von  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$  ergaben sich signifikante Zusammenhänge innerhalb und zwischen den Patienten sowohl mit dem prätherapeutischen SUV mean mit  $p=0,032$  und  $p=0,006$  als auch mit dem prätherapeutischen SUV max mit  $p=0,036$  und  $p=0,006$  (Abbildung 18). Sowohl für den SUV mean als auch den SUV max war  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$  umso größer, je höher der jeweilige prätherapeutische SUV war.



**Abbildung 18** Korrelation des prätherapeutischen SUV max mit  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$ . Dargestellt sind auf der y-Achse der prätherapeutische SUV max und auf der x-Achse  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$ . Jedes Kästchen, nummeriert mit den Zahlen 1-15, steht dabei für einen Patienten mit den zugehörigen Läsionen (Punkte). Dabei zeigte sich je höher der prätherapeutische SUV max ist, desto größer ist  $\Delta D_{1.Zyklus}/\text{Gesamtdosis}$ .

Es konnte zwischen  $\Delta D_{1.\text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  und dem prätherapeutischen Volumen kein signifikanter Zusammenhang dargestellt werden.

Wie bereits im Unterkapitel Gesamtdosis und Dosis 1. Zyklus erwähnt (siehe Kapitel 4.3.2.), ergaben sich signifikante Resultate im Zusammenhang von  $\Delta D_{1.\text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  und der Dosis des 1. Zyklus, jedoch keine signifikanten Resultate im Vergleich mit der Gesamtdosis.

#### **4.4. CgA Ansprechen**

Zur Betrachtung des Ansprechens hinsichtlich der Höhe des gemessenen Chromogranin A erfolgte eine Aufteilung in 3 Gruppen. Die Gruppe „not available“, dazu gehörten Patienten deren Chromogranin A-Wert bereits prätherapeutisch innerhalb des Normbereiches von 19-98 ug/L war. Zweitens die Gruppe der „Non-Responder“, bei diesen Patienten zeigte sich von prätherapeutisch zu posttherapeutisch kein Abfall des Chromogranin A um >50% bzw. ein Abfall in den Normbereich. Zudem die Gruppe der „Responder“, die einen Abfall des Chromogranin A-Wertes um >50% bzw. einen Abfall in den Normbereich hatten. Von 15 Patienten waren 13% (n=2) „not available“, 60% „Non-Responder“ (n=9) und 27% (n=4) „Responder“.

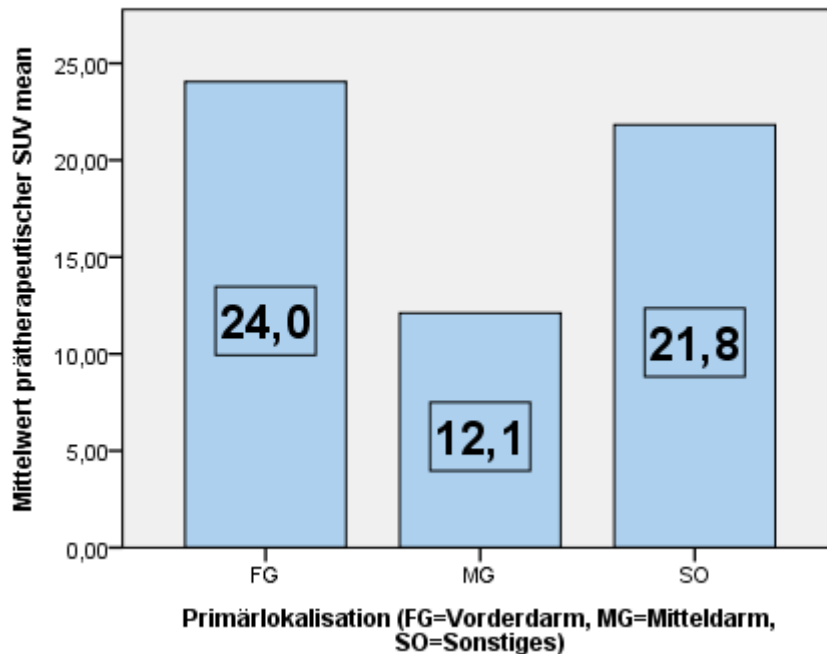
Bezüglich des Vergleichs des Chromogranin A mit dem SUV ergaben sich keine statistisch signifikanten Resultate mit dem prätherapeutischen SUV mean und dem prätherapeutischen SUV max ( $p=0,031$ ) im Test nach Mann-Whitney-U. Weitere Korrelationen mit der Gesamtdosis, der Dosis des 1. Zyklus,  $\Delta D$ , dem prätherapeutischen Volumen, dem Proliferationsindex und der Zeit seit Erstdiagnose ergaben im Test nach Mann-Whitney-U ebenfalls keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Auch ein Überlebensvorteil zeigte sich in den Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier nicht.

#### 4.5. Lokalisation des Primarius

Die Einteilung der Primärlokalisierung erfolgte anhand der Klassifizierung nach Williams und Sandler in Vorderdarm, Mitteldarm und Hinterdarm bzw. „Sonstiges“. Unter die Kategorie „Sonstiges“ fielen CUP-Tumore, das Paragangliom sowie das medulläre Schilddrüsenkarzinom. 40% (n=6) der Patienten hatten den Primarius im Vorderdarm (Pankreas, Duodenum) lokalisiert. Bei 33% (n=5) befand sich der Primarius im Mitteldarm (Jejunum/Ileum/Appendix) und 27% (n=4) hatten als Kategorie Sonstiges. Ein Primärtumor im Hinterdarm trat bei keinem der Patienten des Kollektivs auf.

Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse in der Korrelation der Primärlokalisierung mit dem SUV mean ( $p=0,009$ ) und SUV max ( $p=0,009$ ) im Test nach Mann-Whitney-U. In nachfolgender beispielhafter Abbildung 19 zeigt sich, das GEP-NET mit Primärlokalisierung im Vorderdarm, unter anderem dem Pankreas (Klassifikation nach Williams und Sandler, siehe S.7), einen doppelten so hohen prätherapeutischen SUV mean bzw. max aufwiesen als Patienten mit einer Primärlokalisierung im Mitteldarm. Der Mittelwert des prätherapeutischen SUV mean erreichte für den Vorderdarm gerundet einen Wert von 24 und für den Mitteldarm von 12. Beim prätherapeutischen SUV max ergab sich für den Vorderdarm ein Mittelwert gerundet von 46 und für den Mitteldarm von circa 20 (siehe Abbildung 19).

**Vergleich der Primärlokalisierung mit dem prätherapeutischen SUV mean**

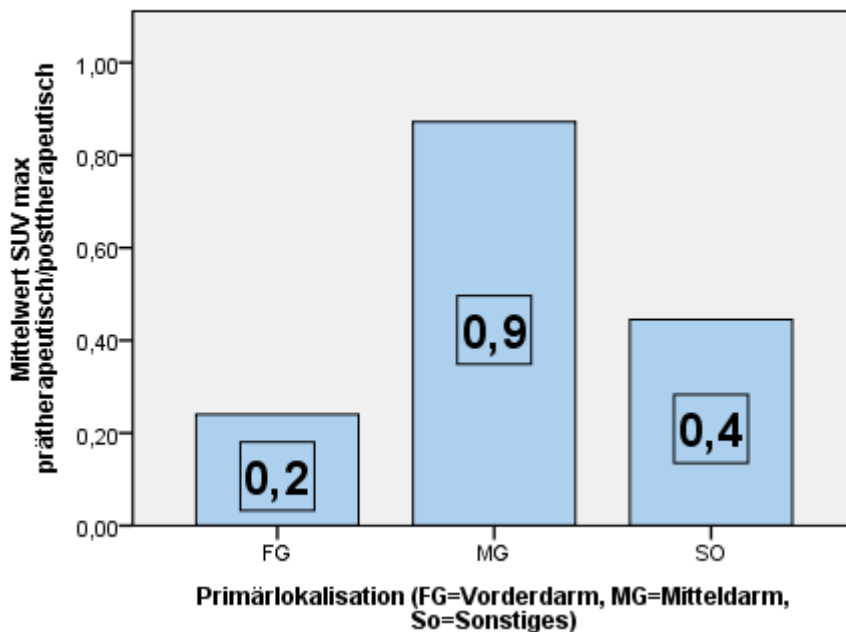


**Abbildung 19** Darstellung der Primärlokalisierung in Korrelation zum SUV mean. Veranschaulicht ist der Mittelwert des prätherapeutischen SUV mean je nach Primärlokalisierung, unterteilt in Vorderdarm, Mitteldarm und Sonstiges. Dabei hatten Patienten mit einer Lokalisation des Primarius im Vorderdarm einen SUV mean von 24,0, wohingegen Patienten mit Primarius im Mitteldarm einen prätherapeutischen SUV mean von 12,1 aufwiesen.

Des Weiteren zeigte der Verlauf des SUV mean bzw. SUV max von prätherapeutisch zu posttherapeutisch signifikante Zusammenhänge im Test nach Mann-Whitney-U ( $p=0,009$  bzw.  $p=0,009$ ). Während bei Tumoren im Mitteldarm der SUV mean posttherapeutisch noch 79% des prätherapeutischen SUV mean erreichte, lag der SUV mean posttherapeutisch bei Tumoren des Vorderdarms bei 25% des prätherapeutischen SUV mean. Tumore im Mitteldarm zeigten einen SUV-Abfall von 21% von prätherapeutisch zu posttherapeutisch im Gegensatz zu 75% bei Tumoren im Vorderdarm. Ähnliches zeigte sich auch für den SUV max, wie beispielhaft in Abbildung 20 zu sehen ist.



**Vergleich der Primärlokalisierung mit dem SUV-Verlauf von prä-  
/posttherapeutisch (SUV max)**

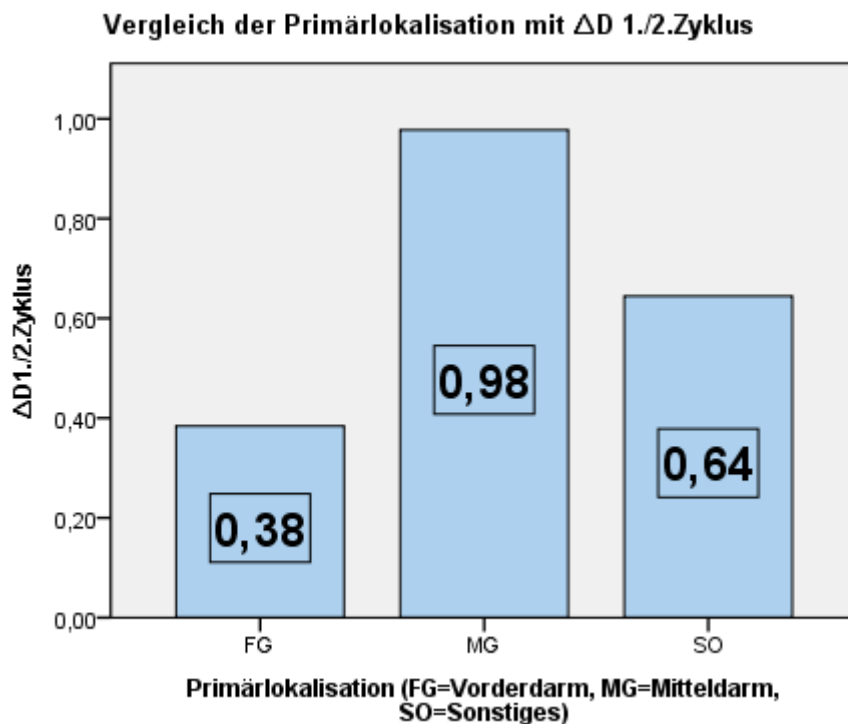


**Abbildung 20** Primärlokalisierung in Korrelation zum  $\Delta$ SUV max (prä- zu posttherapeutisch). Dargestellt sind die Mittelwerte von  $\Delta$  SUV max unterteilt nach der Primärlokalisierung in Vorderdarm, Mitteldarm und Sonstiges. Die Kategorie Hinterdarm wurde nicht aufgeführt, da kein Patient des Kollektivs eine dortige Lokalisation des Primarius aufwies. Dabei hatten Patienten mit einer Primärlokalisierung im Mitteldarm im posttherapeutischen SUV 90% des prätherapeutischen SUV erlangt. Bei Patienten mit Lokalisation im Vorderdarm erreichte der SUV posttherapeutisch 20% des prätherapeutischen SUV.

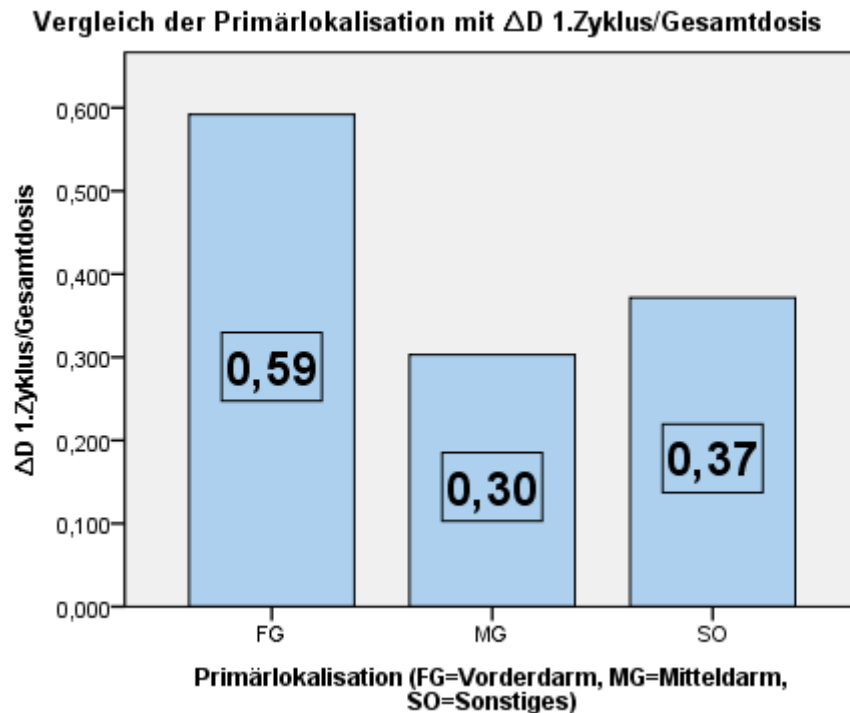
Hinsichtlich des Unterschiedes der erzielten initialen Dosen ( $\Delta$ D) im Vergleich zum 2. Therapiezyklus bzw. der Gesamtdosis ergaben sich statistisch signifikante Zusammenhänge in der Korrelation mit der Primärlokalisierung ( $p_{\Delta D1./2. \text{ Zyklus}}=0,011$  und  $p_{\Delta D1. \text{ Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}=0,006$ ) im Test nach Mann-Whitney-U. Dabei stellte sich heraus, dass Patienten mit einer Primärlokalisierung im Mitteldarm im 2. Therapiezyklus im Mittel noch 98% der Dosis des 1. Therapiezyklus speicherten. Patienten mit der Primärlokalisierung im Vorderdarm hingegen zeigten einen Dosisabfall von 62% vom 1. zum 2. Therapiezyklus, da sie im 2. Therapiezyklus 38% der Dosis des 1. Zyklus

speicherten. Patienten mit der Kategorie „Sonstiges“ hatten Werte zwischen Mittel- und Vorderdarm (Abbildung 21).

Auch bei  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}} / \text{Gesamtdosis}$  zeigte sich ein ähnliches Verhalten. So betrug die Dosis im 1. Zyklus mit der Primärlokalisierung im Mitteldarm 30% der Gesamtdosis, das heißt im Verlauf der Therapie zeigten diese Patienten eine relativ konstante Speicherung in den einzelnen Therapiezyklen. In der Kategorie Vorderdarm wurden im 1. Zyklus bereits 59% der Gesamtdosis gespeichert. Bei „Sonstiges“ wurden Werte von 37% im 1. Zyklus erreicht (Abbildung 22).



**Abbildung 21** Primärlokalisierung in Korrelation zu  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$ . Dargestellt sind die Mittelwerte von  $\Delta D_{1./2. \text{ Zyklus}}$ . Patienten mit Lokalisation des Primarius im Mitteldarm erreichten im 2. Therapiezyklus 98% der Dosis des 1. Therapiezyklus. Bei Patienten mit Primarius im Vorderdarm wurden im 2. Therapiezyklus 64% der Dosis des ersten Therapiezyklus erreicht und bei Kategorie Sonstiges 38%.



**Abbildung 22** Primärlokalisierung in Korrelation zu  $\Delta D$  1.Zyklus/Gesamtdosis. Dargestellt sind die Mittelwerte von  $\Delta D$  1.Zyklus/Gesamtdosis. Patienten mit Primärlokalisierung im Mitteldarm speicherten im 1. Therapiezyklus 30% der Gesamtdosis, wohingegen Patienten mit Lokalisation im Vorderdarm bereits 59% der Gesamtdosis im 1. Therapiezyklus speicherten. In der Kategorie „Sonstiges“ wurden Werte zwischen Vorderdarm und Mitteldarm erreicht.

Weitere Korrelationen nach Mann-Whitney-U mit der „Dosis des 1. Zyklus“, der „Gesamtdosis“ und dem prätherapeutischen Volumen ergaben keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Sowohl für den Proliferationsindex, das Chromogranin-A-Ansprechen als auch das Therapieansprechen konnten im Chi<sup>2</sup>-Test keine signifikanten Zusammenhänge mit der Lokalisation der Primärtumore festgestellt werden.

Ein Überlebensvorteil stellte sich in der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier nicht heraus.

## 5. Diskussion

Die peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie mit Somatostatinanaloga hat sich als gute systemische Behandlungsoption bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren herausgestellt. Eine Besonderheit dieses Therapieverfahrens ist, dass damit eine selektive Bestrahlung von Tumoren möglich ist. Eine wesentliche Herausforderung ist es, eine möglichst exakte Bestrahlung der malignen Zellen zu erreichen und gleichzeitig das gesunde Gewebe, wie die Nieren oder das Knochenmark zu schützen.

Es wurde eine mehrzyklische Therapie entwickelt, allerdings unter Verwendung von immer gleichen Standardaktivitäten. Um die bereits bestehende Therapieform weiter zu verbessern, ist eine individualisierte Tumordosimetrie notwendig. Zudem ist eine frühe Vorhersage des Therapieansprechens erforderlich, um den weiteren Therapieverlauf planen und auch eventuelle Nebenwirkungen vermeiden zu können. Es war Ziel dieser Arbeit anhand verschiedener Parameter, gewonnen aus der prätherapeutischen Diagnostik sowie unter laufender Therapie, eine mögliche Vorhersage des Ansprechens zu bekommen.

In dieser Arbeit wurde dazu das Speicherverhalten von GEP-NET bei 15 Patienten mit insgesamt 73 Läsionen untersucht. Es wurden mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT die Parameter SUV mean und SUV max berechnet. Weitere Parameter waren das prätherapeutische Volumen der einzelnen Läsionen, der Proliferationsindex und der Tumormarker Chromogranin A. Während der Therapie wurden SPECT/CT- Aufnahmen 24h, 72h und 168h nach Anwendung des Radionuklids angefertigt. Es erfolgte eine dreidimensionale Dosimetrie von Metastasen mit Hilfe der Software STRATOS (Firma Phillips) um die Problematik der Überlagerung bei planarer Bildgebung zu vermeiden und eine möglichst genaue Dosisbestimmung zu erreichen. Die bisherige Berechnung der Strahlendosis mit anderen Programmen wie z.B. MIRDOSE benutzt vorgegebene Standardvolumina für ihre Kalkulation. Bei fast immer vorhandenen Abweichungen des tatsächlichen Gewebevolumens vom Standardvolumen ergibt sich entsprechend eine Über- bzw. Unterschätzung der Dosis (Pauwels, Barone et al. 2005). Ein weiteres

Problem von Dosisabschätzungen sind Metastasen, welche bei Diagnosestellung oftmals bereits vorhanden sind.

### **5.1. Therapieansprechen**

Das Therapieansprechen wurde in Anlehnung an die PERCIST-Kriterien (Positron emission response criteria in solid tumors) durch Auswertung von PET/CTs vor Therapiebeginn und 3 Monate nach Beendigung des letzten Zyklus bestimmt.

Zur Evaluation des Therapieansprechens werden verschiedene Kriterien, wie die Response Evaluation Criteria in Solid Tumors oder Southwest Oncology Group Criteria verwendet. In einer veröffentlichten Studie von van Vliet et al (van Vliet, Krenning et al. 2013) konnten vergleichbare Ergebnisse der beiden Kriterien für Progress freies Überleben (PFS = progression free survival) und Gesamtüberleben dargestellt werden. Jedoch wäre es für weitere Studien von Vorteil einheitliche Kriterien zu verwenden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten.

In unserem Patientenkollektiv zeigten 40% der Patienten im Therapieansprechen eine partielle Remission. Diese Prozentzahl ist vergleichbar mit Angaben in der Literatur. In einer großangelegten Studie mit 310 GEP-NET Patienten erreichten 46% inklusive des Kriteriums Minor Response eine Abnahme der Tumorgöße (Kwekkeboom, de Herder et al. 2008). Bei GEP-NET handelt es sich um relativ langsam wachsende Tumore, damit kann angenommen werden, dass nach Beendigung der Therapie mit <sup>177</sup>Lu-DOTATATE eine Abnahme der Tumorgöße über mehrere Monate hinweg verlaufen kann (Kwekkeboom, de Herder et al. 2008). Während der Therapie ist eine Veränderung der Tumormasse und auch der Organfunktion möglich, sodass eine prätherapeutische Dosisplanung mit Bestimmung von individualisierten Parametern notwendig ist. Es wurde gezeigt, dass durch die Verabreichung einer Standardaktivität von 7,5 GBq pro Therapiezyklus eine akkumulierte Dosis von 23 Gy in den Nieren bzw. 2 Gy im Knochenmark teilweise nicht erreicht wurde (Sandstrom, Garske-Roman et al. 2013). Dies sind die dosislimitierenden Werte, welche von der externen Strahlentherapie

übernommen wurden. Somit wäre die Verabreichung höherer Aktivitäten oder weiterer Zyklen bei Patienten, die die dosislimitierenden Werte in Nieren und Knochenmark noch nicht erreicht haben, denkbar. Hierfür ist jedoch eine therapiebegleitende individualisierte dreidimensionale Dosimetrie notwendig.

### 5.1.1. Therapieansprechen & SUV

In unserer Studie zeigte sich, dass Patienten mit einem hohen Uptake im prätherapeutischen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET/CT ein signifikant besseres Therapieansprechen aufwiesen. Vergleichbares wurde bereits beschrieben für den OctreoScan mit [ $^{111}\text{In}$ -DTPA $^0$ ]octreotide (Kwekkeboom, de Herder et al. 2008). Zudem konnte aufgezeigt werden, dass ein Abfall des prätherapeutischen SUV max zum posttherapeutischen SUV max signifikant mit dem Therapieansprechen korrelierte, jedoch keinen Überlebensvorteil nach Kaplan-Meier erbrachte. In einer Studie von Haug et al. ergab ein reduzierter Uptake im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET nach dem ersten Therapiezyklus PRRT eine signifikant längere Time to Progression (TTP) und korrelierte mit einer Verbesserung der klinischen Symptome (Haug, Auernhammer et al. 2010). Jedoch konnten diese Ergebnisse nicht für den  $\Delta\text{SUV max}$  dargelegt werden. Ähnliches zeigte sich in der Studie von Gabriel et al. (Gabriel, Oberauer et al. 2009), in welcher der  $\Delta\text{SUV max}$  beim  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC PET kein signifikantes Therapieansprechen in der Analyse von 46 Patienten ergab. Der Abfall des Uptakes im Verlauf der Therapiezyklen kann erklärt werden mit einer Abnahme von Somatostatin-rezeptor-exprimierenden Zellen, was wiederum den zytotoxischen Effekt der PRRT widerspiegelt. Ein anderer Grund könnte die Dedifferenzierung von NET-Zellen innerhalb des Tumors beinhalten, da die Expression von Somatostatinrezeptoren mit dem Grad der Differenzierung in NET zusammenhängt (Miederer, Seidl et al. 2009). Die Auswirkungen einer PRRT einerseits auf die Expression von Rezeptoren und andererseits auf die Rezeptordichte auf einer Tumorzelle sind noch nicht bekannt und müssen in zukünftigen Studien beurteilt werden.

Der Uptake von molekularen Markern in der prätherapeutischen Diagnostik und auch der Abfall des Uptakes von prätherapeutisch zu posttherapeutisch

haben das Potential, bei Patienten mit NET das Ansprechen vorherzusagen und damit ein guter Prädiktor für das Therapieansprechen und die TTP zu werden. Jedoch sollte in weiteren Studien ein Cut-Off für das prätherapeutische Uptake bestimmt werden, um anhand dieses Kriteriums entscheiden zu können, welche Patienten für eine PRRT geeignet sind.

### **5.1.2. Therapieansprechen & Dosisveränderungen ( $\Delta D$ ) in den einzelnen Therapiezyklen**

Es stellte sich ein signifikanter Zusammenhang mit den in den einzelnen Therapiezyklen erzielten Dosen im Verhältnis untereinander sowie in Bezug auf die erzielte Gesamtdosis ( $\Delta D$ ) mit dem Therapieansprechen heraus. Dabei hatten Patienten mit einem größeren  $\Delta D_{1.\text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$ , das heißt, dass im ersten Zyklus bereits ein Großteil der Gesamtdosis gespeichert wurde, ein besseres Therapieansprechen. Zudem hatten Patienten mit einem kleineren  $\Delta D_{1./2.\text{Zyklus}}$  ein signifikant längeres Progression-Free-Survival (PFS). Dies steht im Einklang mit der Studie von Kwekkeboom et al. (Kwekkeboom, Teunissen et al. 2005), in der ein verminderter Uptake nach dem 3. oder 4. Therapiezyklus im Vergleich zum Scan nach dem 1. Therapiezyklus häufiger bei Patienten gesehen wurde, die in der klinischen Nachsorge eine Regression aufzeigten. In einer kürzlich veröffentlichten Studie ergab sich auf Grundlage von planaren Dosimetriedaten, dass frühe Dosisänderungen das Therapieansprechen vorhersagen können (Ezziddin, Reichmann et al. 2013). Dabei war eine Dosisveränderung pro Zyklus von  $>20\%$  mit einem Tumoransprechen im Restaging assoziiert. Somit besitzt  $\Delta D$ , welches den Unterschied der erzielten initialen Dosis zum 2./3./4. Zyklus bzw. der Gesamtdosis darstellt, als Parameter die Möglichkeit, das Therapieansprechen vorhersagen zu können.

Des Weiteren zeigte sich, dass in den ersten zwei Therapiezyklen bei Patienten, die ein positives Therapieansprechen aufwiesen, bereits ein Großteil der Gesamtdosis erreicht wurde. Daher ist die Planung neuer Therapiekonzepte zu erwägen. In Betracht käme die Verabreichung von höheren Aktivitäten zu Beginn der Therapie oder die Verkürzung der Therapie

auf 2 Zyklen mit Verwendung von höheren Aktivitäten. Das veränderte Therapiekonzept könnte Tumorzellen daran hindern, Reparaturen an Zellschäden vorzunehmen und somit eine Repopulation zu ermöglichen.

### **5.1.3. Therapieansprechen & Gesamtdosis**

Bezüglich der erzielten Gesamtdosis und dem Therapieansprechen ergab sich in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang. In dieser Arbeit speicherten Patienten mit PR im Mittel zwar eine Gesamtdosis von 36 Gy im Tumor, also das doppelte im Vergleich zu Patienten, die kein Therapieansprechen zeigten, was jedoch statistisch nicht signifikant war. In der Studie von Cremonesi (Cremonesi, Botta et al. 2010), in der 13 Patienten mit <sup>90</sup>Y-DOTATOC behandelt wurden, ergab sich ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtdosis und dem Ansprechen, jedoch auch ein deutlicher Unterschied in der Gesamtdosis zwischen den Patienten. So speicherten Tumore mit Therapieansprechen die bis zu 6-fache Dosis von Tumoren, die kein Ansprechen zeigten. In der Studie von Kwekkeboom et al. (Kwekkeboom, Bakker et al. 2001) wurden nach PRRT mit <sup>177</sup>Lu-DOTATATE zwischen 3,9-37,9 Gy und bei Bodei et al (Bodei, Cremonesi et al. 2004) zwischen 0,6-56 Gy berechnet. Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten wurden Gesamtdosiswerte zwischen 4,4 Gy – 203 Gy erreicht. Die große Variation innerhalb der Patienten bezüglich der gespeicherten Dosis im Tumorgewebe hat sicherlich verschiedene Gründe. In Betracht kommen eine unterschiedliche Tumorrezeptordichte, die Vaskularisation des Tumors, die Tumorgröße bzw. Metastasengröße und auch die spezifische Radiosensitivität der verschiedenen Gewebe. Diese Aspekte und viele andere können die Aktivitätsaufnahme und -verteilung sowie das Ansprechen beeinflussen. Daher wäre eine individualisierte Therapie mit der Verwendung von verschiedenen Radionukliden oder von veränderten Applikationsformen, je nach Tumor und Tumorgröße unter Berücksichtigung der spezifischen Eigenschaften, denkbar. In den letzten Jahren gab es eine Reihe von Versuchen, die PRRT unter Anwendung neuer Ansätze zu verbessern. So haben einige Gruppen die loco regionale Applikation von radioaktiv markierten



Somatostatinanaloga, wie z.B. intraarterielle Injektion in die Arteria hepatica untersucht. Es konnte durch die locoregionale Anwendung ein höherer Uptake in Lebermetastasen nachgewiesen werden und auch das Therapieansprechen war im Vergleich zur intravenösen Anwendung verlängert (Pool, Kam et al. 2009).

#### **5.1.4. Therapieansprechen & Chromogranin A**

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Chromogranin-A-Level und dem Therapieansprechen aufgezeigt werden. In der Studie von Haug et al. (Haug, Auernhammer et al. 2010) konnte ebenfalls kein Zusammenhang zwischen den Tumormarkern Chromogranin A bzw. Neuronenspezifische Enolase und dem therapeutischen Ansprechen aufgezeigt werden. Jedoch korrelierte in einer Tierstudie die Chromogranin A-Sekretion stark mit einer Reduktion des Tumolvolumens nach PRRT (Sward, Bernhardt et al. 2008).

Der Beobachtungszeitraum des Chromogranin A Spiegels, bei den in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten war sehr variabel und reichte von ca. 8 Wochen bis zu 2,5 Jahren nach Beendigung der PRRT. Unter den 15 Patienten des Patientenkollektivs waren 2 Patienten, deren Werte bereits vor Therapiebeginn innerhalb des Normbereichs lagen. Ein fehlender Zusammenhang zwischen Chromogranin A und dem Therapieansprechen könnte durch den sehr variablen Beobachtungszeitraum erklärt werden. Ein 8 Wochen Follow-up nach Beendigung der PRRT stellt vermutlich ein zu kurzes Intervall dar, um ein Ansprechen der Tumormarker aufzuzeigen. Besonders zu berücksichtigen ist, dass es nach Beendigung der Therapie in der frühen posttherapeutischen Nachsorge zu einem paradoxen Anstieg der Tumormarker kommen kann. Zudem gibt es eine deutliche Schwankung der Chromogranin A-Spiegel vom einen zum anderen Tag (Abou-Saif, Gibril et al. 2003). In einigen klinischen Studien konnte kein Zusammenhang des Chromogranin A-Spiegels mit der Tumormasse nachgewiesen werden (Eriksson and Oberg 1991, Nobels, Kwekkeboom et al. 1997, Bajetta, Ferrari et al. 1999, Waldum and Syversen 1999, Arnold, Wilke et al. 2008), jedoch

besteht eine Korrelation mit der Tumorlast in der Leber (Tomassetti, Migliori et al. 2001). Somit scheint der Serum Chromogranin A-Spiegel kein geeigneter Parameter für die Vorhersage des Therapieansprechens zu sein.

#### **5.1.5. Therapieansprechen & Größe der Läsionen**

Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang bezüglich des Therapieansprechens und der Läsionsgröße aufgezeigt werden. Aufgrund des häufig langsamen Wachstums von neuroendokrinen Tumoren und ihrem teilweise zystischen Auftreten ist eine Reduktion der Tumorgöße eher unwahrscheinlich. Zudem wird die maximale Reduktion der Größe erst Monate nach Beendigung der Therapie erreicht. Daher wurde ein Zusammenhang nicht erwartet.

#### **5.2. Lokalisation des Primarius**

Die Einteilung der Primärlokalisierung des Tumors der Patienten erfolgte anhand der Klassifikation nach Williams und Sandler in Vorderdarm, Mitteldarm und Hinterdarm bzw. „Sonstiges“. Im Patientenkollektiv waren Tumore am häufigsten im Pankreas (33%) und im Jejunum/Ileum/Duodenum (33%) festgestellt worden. Seltener traten hingegen das CUP (13%) und andere Lokalisationen wie der Appendix (7%), das medulläres Schilddrüsenkarzinom (7%) und das Paragangliom (7%) auf. Bei 80% der Patienten lag bei Erstdiagnose bereits eine Metastasierung der Leber vor.

Die Verteilung der Primärlokalisierung ist in dieser Auswertung etwas abweichend von den Zahlen des *Surveillance, Epidemiology and End Result* (SEER) Programmes des *National Cancer Institute* (USA) mit der Analyse von 10.878 Karzinoiden. Die größte Inzidenz hatte die Lokalisation im Dünndarm mit 41,8% (Ileum 19,8%, Duodenum 5,7%), jedoch traten NET im Pankreas mit <1% recht selten auf (Modlin, Lye et al. 2003). Die Abweichung der Verteilung lässt sich mit der geringen Patientenzahl erklären und der

Tatsache, dass das Klinikum Rechts der Isar ein Pankreaszentrum ist, wodurch dementsprechend eine Vorselektion erfolgte.

- Primärlokalisierung & SUV

Die Bestimmung des SUV von Tumorkläsionen erfolgte durch ein <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT sowohl prätherapeutisch als auch posttherapeutisch. Zusammenhänge zwischen der Primärlokalisierung und dem prätherapeutischen SUV mean bzw. SUV max konnten aufgezeigt werden. So hatten Tumore mit Lokalisation im Pankreas einen doppelten so hohen prätherapeutischen SUV mean bzw. SUV max als Tumore mit Lokalisation im Jejunum/Ileum (siehe Kapitel 4.8). Eine Korrelation mit dem Therapieansprechen und auch ein Überlebensvorteil konnten nicht aufgezeigt werden.

In Studien von Kwekkeboom et al (Kwekkeboom, Teunissen et al. 2005, Kwekkeboom, de Herder et al. 2008) zeigte sich, dass Patienten mit Gastrinomen, VIPomen oder Insulinomen gegenüber Tumoren mit anderer Primärlokalisierung eine kürzere Time-to-Progression hatten. Eine mögliche Erklärung könnte ein schnelleres Wachstumsmuster der Tumorzellen sein, jedoch fehlen Studien, die eine Aussage über das spezifische Tumorstwachstum treffen.

Der fehlende Zusammenhang des Therapieansprechens und auch des Überlebensvorteils werden durch die geringe Zahl an Patienten und die große Variation bezüglich der Primären erklärt.

Bisher gibt es keine Aussagen in der Literatur, die einen Zusammenhang zwischen der Primärlokalisierung und dem SUV aufweisen. Jedoch wurden bei Zamorra et al (Zamora, Cabanne et al. 2010) keine Zusammenhänge zwischen der Tumorstlokalisierung und der Expression von SSTRs festgestellt. Es konnte aufgezeigt werden, dass die Somatostatin-Rezeptor-Expression bei pankreatischen Tumoren seltener als bei gastrointestinalen Tumoren war. Jedoch weisen gutdifferenzierte Tumore im Allgemeinen eine höhere Dichte an Somatostatinrezeptoren auf (Miederer, Seidl et al. 2009).

### 5.3. Dosisveränderung $\Delta D$ zwischen den einzelnen Therapiezyklen

Um den Parameter  $\Delta D$  bestimmen zu können, wurden SPECT/CT-Aufnahmen 24h, 72h und 168h nach Verabreichung des Radionuklids angefertigt. Durch die VOI-Methode konnte für jede einzelne Läsion die Dosis pro Zyklus ermittelt werden. In dieser Arbeit wurde betrachtet, wie sich die initiale erzielte Dosis im 1. Therapiezyklus im Vergleich zum 2./3./4. Therapiezyklus und der Gesamtdosis verhält. Diese Parameter werden als  $\Delta D$  bezeichnet.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang ergab sich mit  $\Delta D_{1./2. \text{Zyklus}}$  und  $\Delta D_{1. \text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  sowohl mit dem SUV mean als auch SUV max. Dabei waren  $\Delta D_{1./2. \text{Zyklus}}$  umso kleiner und  $\Delta D_{1. \text{Zyklus}/\text{Gesamtdosis}}$  umso größer, je höher der prätherapeutische SUV mean bzw. SUV max waren. Die Korrelation von  $\Delta D$  mit dem Verlauf des SUV mean bzw. max von prätherapeutisch zu posttherapeutisch war ebenfalls signifikant. Der Zusammenhang kann wie folgt beschrieben werden: je größer der Unterschied der erzielten initialen Dosis im Vergleich zur Dosis in den weiteren Therapiezyklen war, desto höher ist der Abfall des SUV mean bzw. SUV max von prätherapeutisch zu posttherapeutisch. In einer Studie von (Ezziddin, Lohmar et al. 2012) wurde festgestellt, dass ein hoher SUV mean/ SUV max ( $>15$  bzw.  $>25$ ) im prätherapeutischen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET mit einem hohen Dosisuptake im ersten Therapiezyklus in der planaren Dosimetrie zusammenhängt.

Aus der Grundlagenforschung ist bekannt, dass die verschiedenen Peptide, die für das PET (octreotide) und die Therapie (octreotate) verwendet werden, Unterschiede in der Affinität zu Somatostatinrezeptoren besitzen (Reubi, Schar et al. 2000, Kwekkeboom, Kam et al. 2010). Es gibt widersprüchliche Angaben darüber, ob die in vitro nachgewiesenen unterschiedlichen Eigenschaften der zwei Peptide tatsächlich Auswirkungen auf die absorbierte Dosis im klinischen Gebrauch haben (Forrer, Uusijarvi et al. 2004, Esser, Krenning et al. 2006). Ein zukünftiger Vergleich mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -Octreotate PET kann die Rolle der Peptide eventuell näher definieren.

Somit besitzt der Parameter  $\Delta D$ , bestimmt durch die Dosimetrie derselben Tumorkläsion über mehrere Zyklen hinweg, die Möglichkeit ein prädiktiver Parameter für das therapeutische Ansprechen zu sein. Eine Aussage

bezüglich der hohen interindividuellen Variation bezüglich der Dosis ist bisher noch nicht möglich.

Die Vorhersagbarkeit von guter Speicherfähigkeit während der Therapie durch hohe prätherapeutische SUVs und dementsprechend von ungenügender Speicherfähigkeit durch niedrige prätherapeutische SUVs, könnte in der Entscheidung eine PRRT durchzuführen hilfreich sein. Jedoch wäre die Bestätigung der Zusammenhänge in größeren Studien notwendig.

#### **5.4. Läsionsbasierte Zusammenhänge der verschiedenen Parameter**

In der läsionsbasierten Auswertung wurde jede einzelne Läsion innerhalb der Patienten betrachtet. Zur Berechnung von Zusammenhängen wurden, wie in Kapitel 4.3. beschrieben, verschiedene Methoden verwendet.

Bezüglich der Gesamtdosis und der Dosis des 1.Zyklus jeder Läsion zeigten sich signifikante Ergebnisse mit dem prätherapeutischen SUV mean und SUV max. Der Zusammenhang kann klar beschrieben werden, je höher der prätherapeutische SUV mean/max der einzelnen Läsion waren, desto höher war die Dosis im 1.Zyklus bzw. die Gesamtdosis. Die Dosis, die von Tumorgewebe aufgenommen wird, ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So wird die Dosisaufnahme durch eine unterschiedliche Tumorrezeptordichte, die Vaskularisation des Tumors und die Tumorgroße bzw. Metastasengroße beeinflusst. Diese Aspekte und weitere können die Dosisaufnahme und – Verteilung sowie das Ansprechen beeinflussen.

Den Zusammenhang zwischen der Dosis des 1.Zyklus, der Gesamtdosis und dem prätherapeutischen SUV mean/ SUV max bei Betrachtung der einzelnen Läsionen sehen wir gegeben. So gibt der SUV-Wert Hinweise auf das Speicherverhalten der Tumore, da ein höherer SUV mean bzw. SUV max mit einer höheren Dosis im 1.Zyklus und auch Gesamtdosis zusammenhängen.

Bei weiteren Aspekten wie einer inhomogenen Somatostatin-Rezeptor-Verteilung fehlen histologische Studien, die Aussagen zur Dosisverteilung und – aufnahme treffen.

Zudem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Dosis des 1. Zyklus und der Gesamtdosis mit dem prätherapeutischen Volumen als signifikant. Dabei waren die Dosis im 1. Zyklus und die Gesamtdosis umso höher, je größer das Volumen war. Bei kleineren Tumoren muss jedoch der Partialvolumeneffekt berücksichtigt werden, sodass hier die absorbierte Dosis messtechnisch unterschätzt werden kann. Dies kann eine Erklärung für den gemessenen Effekt darstellen.

Da die verschiedenen Radionuklide unterschiedliche Eigenschaften haben, weist jedes Radionuklid auch verschiedene Vorteile auf. Lutetium-177 emittiert sowohl  $\beta$ - als auch  $\gamma$ - Strahlen und eignet sich daher für bildgebende und therapeutische Zwecke. Die geringe Eindringtiefe in Gewebe bewirkt eine gleichmäßigere Bestrahlung von kleineren Läsionen mit einer höheren Strahlenkonstanz innerhalb der Quelle. Des Weiteren hat Lutetium-177 eine längere Halbwertszeit als 90-Yttrium. Dagegen emittiert Yttrium-90 neben  $\beta$ -Strahlen auch Bremsstrahlen. Der Cross-Fire-Effekt von Yttrium-90 kann in der Therapie größerer Läsionen hilfreich sein. Der optimale Tumordurchmesser für Yttrium-90 wurde mit 34 mm und der für Lutetium-177 mit 2 mm berechnet (de Jong, Breeman et al. 2005). Yttrium-90 setzt eine höhere Strahlung im Kern frei und eine nicht zu vernachlässigende Dosis außerhalb der Tumore (Cremonesi and Bodei 2009). Diese höhere Dosis außerhalb kann zu einer nicht zu vernachlässigenden Bestrahlung von gesundem Gewebe, wie z.B. den Nieren, führen. Die Kombination beider Radionuklide führte im Tierexperiment zu einem günstigeren Ansprechen als jedes Radionuklid für sich allein betrachtet (de Jong, Breeman et al. 2005). Ein kürzlich durchgeführtes Follow-up über die Wirksamkeit der Kombinationstherapie mit 90-Yttrium und 177-Lutetium berichtete über eine Ansprechrate von 43% (Seregni, Maccauro et al. 2014). Jedoch sind prospektive, randomisierte Studien notwendig, um letztlich zu beweisen, dass das Progress-freie-Überleben unter Kombinationstherapie von Radionukliden besser ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass nicht nur zwischen den Patienten Unterschiede vorliegen, sondern auch innerhalb des einzelnen Patienten viele Aspekte die Dosisaufnahme und Dosisverteilung beeinflussen. Somit sehen wir eine individualisierte Therapie mit Betrachtung der unterschiedlichen Aspekte und der daraus folgenden Therapie mit eventueller Kombination

unterschiedlicher Radionuklide und individueller Aktivitätsapplikation als gegeben.

## **5.5. Proliferationsindex Ki-67**

Der Proliferationsindex Ki-67, mit dem die Proliferationsaktivität eines Tumors dargestellt werden kann, ist als Grading-Parameter etabliert. Ein niedriger Ki-67 steht für wenige Mitosen/Zellen. Da NET im Gegensatz zu stark proliferierendem Gewebe einen niedrigen Ki-67 aufweisen, zeigen sich nur geringe Effekte bei der Behandlung durch Chemotherapie und perkutaner Bestrahlung. Der Ki-67 ist ein wichtiger prognostischer Parameter und wird als potenzieller Risikofaktor für ein generelles Therapieversagen angesehen (Pape, Berndt et al. 2008).

In dieser Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Proliferationsindex Ki-67. Auch ergab sich kein Überlebensvorteil in der Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier. Dabei wiesen 27 % der Patienten einen Ki-67 von  $\leq 2\%$  und 73 % einen Ki-67 von  $>2-20\%$  auf. Arnold et al. (Arnold, Nagasaka et al. 2008) legten in ihrer Studie dar, dass Patienten mit einem hohem Ki-67 ( $>20\%$ ) ein signifikant kürzeres Überleben aufweisen, als Patienten mit einem niedrigen Ki-67 ( $<2\%$ ). In einer Studie von Perez (Martin-Perez, Capdevila et al. 2013) wurden diese Ergebnisse bestätigt, indem gezeigt wurde, dass ein hoher Ki-67 und eine schlechte Differenzierung als prognostisch ungünstige Faktoren für das Überleben angesehen werden können. Da ein hoher Ki-67 mit einer schlechteren Differenzierung einhergeht (Scholzen and Gerdes 2000, Brown and Gatter 2002) und damit auch einem Verlust von Somatostatinrezeptoren, besitzen diese Tumore einen Wachstumsvorteil und sind einer rezeptorspezifischen PRRT häufig nicht zugänglich.

Dass in dieser Arbeit ein Zusammenhang zwischen dem Proliferationsindex und dem Therapieansprechen nicht bestätigt werden konnte, liegt wahrscheinlich an der ungleichen Verteilung der Differenzierungsgrade und einem Ungleichgewicht in der Patientenselektion für eine PRRT, da nur Patienten mit einem guten Ga-68-DOTATOC-Uptake eine PRRT erhielten und

somit in diese Auswertung eingeschlossen werden konnten. So wies keiner der Patienten des Patientenkollektivs einen Ki-67 > 20% auf und 73% hatten einen Ki-67 von >2-20%. Eine gleichmäßigere Verteilung des Ki-67 und ein größeres Patientenkollektiv hätten mutmaßlich zu dem angesprochenen Zusammenhang zwischen dem Proliferationsindex und dem therapeutischen Ansprechen geführt.

Des Weiteren konnte ein sehr schwacher Zusammenhang in der läsionsbasierten Auswertung zwischen dem Proliferationsindex und der Gesamtdosis ( $p=0,048$ ) dargestellt werden. Jedoch zeigte sich keine Korrelation des Proliferationsindex mit dem Therapieansprechen. In einer Studie von (Ezziddin, Opitz et al. 2011) konnte aufgezeigt werden, dass low-grade (Ki-67  $\leq 2\%$ ) und intermediate-grade (Ki-67 3-20%) Proliferationsindices keinen Einfluss auf das Tumoransprechen haben. Zudem bestand kein Zusammenhang zwischen der absorbierten Dosis und dem Ki-67-Index (cutoff 10%) (Ezziddin, Lohmar et al. 2012).

Neben der Bestätigung des Therapieansprechens der PRRT bei NET zeigte die Tumordosimetrie einen prädiktiven Einfluss. So vermögen frühe zyklusbezogene Veränderungen zwischen den einzelnen Behandlungszyklen das Ergebnis der PRRT vorherzusagen. Zudem hat das Somatostatin-Rezeptor-PET mit den Parametern SUV mean und SUV max einen Einfluss auf das Therapieansprechen und die absorbierte Dosis während der einzelnen Therapiezyklen und damit auf die Auswahl geeigneter Patienten für eine PRRT.



## 6. Zusammenfassung

Aufgrund der erhöhten Expression von Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche besteht durch eine zielgerichtete Radionuklidtherapie die Möglichkeit, neuroendokrine Tumore zu behandeln. Diese Therapie hat sich bereits als effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsoption mit gutem Ansprechen und höheren Überlebensraten erwiesen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, zu prüfen, ob sich anhand von prätherapeutischen und unter laufender Therapie gewonnenen Parametern eine Vorhersage für das spätere Therapieansprechen ableiten lässt.

Bei 15 Patienten mit histologisch gesichertem und metastasiertem neuroendokrinen Tumor, die eine Radio-Rezeptor-Therapie mit jeweils 4 Therapiezyklen  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE mit etablierten Standardaktivitäten erhielten, erfolgten sowohl prä- und posttherapeutische  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CTs, als auch eine therapiebegleitende Bildgebung mittels SPECT/CTs. Anhand der Auswertung von 178 SPECT/CTs konnte damit eine dreidimensionale Tumordosimetrie für insgesamt 73 Läsionen durchgeführt werden.

Im Therapieansprechen nach PERCIST erzielten 40% der Patienten eine partielle Remission und 47% erreichten eine Stable Disease. Der SUV mean und SUV max, bestimmt anhand der PET-Bildgebung, zeigten mit jeweils  $p=0,002$  hoch signifikante positive Zusammenhänge mit dem Therapieansprechen. Sowohl  $\Delta D_{1./2. \text{Zyklus}}$  als auch  $\Delta D_{1. \text{Zyklus}}/\text{Gesamtdosis}$ , die den Unterschied der erzielten initialen Dosis im 1. Therapiezyklus im Verhältnis zur erzielten Dosis im 2. Zyklus bzw. der Gesamtdosis darstellen, korrelierten ebenfalls signifikant ( $p<0,03$  und  $p<0,01$ ) mit dem Therapieansprechen. Je höher die erzielte Dosis im 1. Therapiezyklus im Vergleich zu den weiteren Therapiezyklen bzw. der Gesamtdosis war, desto größer war die Chance auf ein Therapieansprechen. Zudem wurde bei einer im Verlauf der Therapiezyklen abnehmenden erzielten Dosis in den Läsionen ein signifikant ( $p=0,03$ ) längeres progressfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu Patienten mit einer im Verlauf der einzelnen Therapiezyklen relativ konstanten Speicherung in den Läsionen festgestellt. Somit könnte  $\Delta D$ , das die in den einzelnen Therapiezyklen erzielten Dosen im Verhältnis untereinander sowie

in Bezug auf die erzielte Gesamtdosis darstellt, als funktioneller Parameter zur Vorhersage des Therapieansprechens dienen.

Des Weiteren bestand eine Korrelation zwischen dem im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT prätherapeutisch gemessenen SUV mean und SUV max mit  $\Delta D_{1./2.}$  Zyklus und  $\Delta D_{1.}$  Zyklus/Gesamtdosis. Dabei konnte gezeigt werden, dass die erzielte Dosis im ersten Therapiezyklus umso höher war, je höher der prätherapeutische SUV mean bzw. SUV max waren.

Neben einer patientenbasierten Auswertung erfolgte zudem eine läsionsbasierte Auswertung mit Betrachtung von 73 einzelnen Läsionen. Sowohl der SUV mean als auch der SUV max zeigten eine signifikante Korrelation mit der erzielten Dosis im 1. Zyklus ( $p=0,01$  bzw.  $p=0,004$ ) und der Gesamtdosis ( $p=0,01$  bzw.  $p=0,004$ ) unter Berücksichtigung des Partialvolumeneffektes. Der Uptake von molekularen Markern im prätherapeutischen PET könnte in der Auswahl von geeigneten Patienten für eine PRRT helfen.

Der bereits in der patientenbasierten Auswertung dargestellte Zusammenhang zwischen dem SUV mean und SUV max mit der Dosisveränderung  $\Delta D$  zwischen den einzelnen Therapiezyklen konnte ebenso in der läsionsbasierten Auswertung gezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten somit anhand einer dreidimensionalen Tumordosimetrie Parameter herausgefunden werden, welche das Potential aufweisen, passende Patienten für eine PRRT auszuwählen und das Ergebnis nach PRRT vorhersagen zu können. Des Weiteren zeigen die Resultate, dass Patienten, welche ein gutes Therapieansprechen durch die PRRT zeigen, die höchsten erzielten Tumordosen zu Beginn der Therapie besitzen und frühe zyklusbezogene Dosisveränderungen aufweisen. Diese Feststellungen könnten zukünftige Behandlungsprotokolle positiv beeinflussen.

## 7. Literaturverzeichnis

- Abou-Saif, A., F. Gibril, J. V. Ojeaburu, S. Bashir, L. K. Entsuah, B. Asgharian and R. T. Jensen (2003). "Prospective study of the ability of serial measurements of serum chromogranin A and gastrin to detect changes in tumor burden in patients with gastrinomas." Cancer **98**(2): 249-261.
- Adams, S., R. Baum, T. Rink, P. M. Schumm-Drager, K. H. Usadel and G. Hor (1998). "Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours." Eur J Nucl Med **25**(1): 79-83.
- Anthony, L. B., E. A. Woltering, G. D. Espenan, M. D. Cronin, T. J. Maloney and K. E. McCarthy (2002). "Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies." Semin Nucl Med **32**(2): 123-132.
- Ardill, J. E. (2008). "Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract." Ann Clin Biochem **45**(Pt 6): 539-559.
- Arnold, C. N., T. Nagasaka, A. Goel, I. Scharf, P. Grabowski, A. Sosnowski, A. Schmitt-Graff, C. R. Boland, R. Arnold and H. E. Blum (2008). "Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors." Int J Cancer **123**(7): 1556-1564.
- Arnold, R., T. Badihian, S. Krusche and G. Brabant (2004). "Neuroendokrine Tumoren." (6): 560-569.
- Arnold, R., B. Simon and M. Wied (2000). "Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review." Digestion **62 Suppl 1**: 84-91.
- Arnold, R., A. Wilke, A. Rinke, C. Mayer, P. H. Kann, K. J. Klose, A. Scherag, M. Hahmann, H. H. Muller and P. Barth (2008). "Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors." Clin Gastroenterol Hepatol **6**(7): 820-827.
- Bajetta, E., L. Ferrari, A. Martinetti, L. Celio, G. Procopio, S. Artale, N. Zilembo, M. Di Bartolomeo, E. Seregini and E. Bombardieri (1999). "Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors." Cancer **86**(5): 858-865.
- Baudin, E., J. M. Bidart, A. Bachelot, M. Ducreux, D. Elias, P. Ruffie and M. Schlumberger (2001). "Impact of chromogranin A measurement in the work-up of neuroendocrine tumors." Ann Oncol **12 Suppl 2**: S79-82.
- Baum, R. P. and M. Hofmann (2004). "Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren." **10**(1433-0415 (Electronic)).
- Baum RP, S. J., Schmucking M & Niesen A (2004). "Intravenous and intra-arterial peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using Y-90 DOTA-Tyr3-octreotate (Y-90-DOTA-TATE) in patients with metastatic neuroendocrine tumors." European Journal of Nuclear Medicine **Suppl. 2**(0): S238.
- Beer, A. and M. Schwaiger (2007). "[Molecular imaging with new PET tracers]." (0033-832X (Print)).

- Belhocine, T., J. Foidart, P. Rigo, F. Najjar, A. Thiry, P. Quatresooz and R. Hustinx (2002). "Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67." Nucl Med Commun **23**(8): 727-734.
- Berge, T. and F. Linell (1976). "Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period." (0365-4184 (Print)).
- Bodei, L., M. Cremonesi, C. Grana, P. Rocca, M. Bartolomei, M. Chinol and G. Paganelli (2004). "Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(7): 1038-1046.
- Bombardieri, E., V. Ambrosini, C. Aktolun, R. P. Baum, A. Bishof-Delaloye, S. Del Vecchio, L. Maffioli, L. Mortelmans, W. Oyen, G. Pepe, A. Chiti and E. Oncology Committee of the (2010). "111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(7): 1441-1448.
- Brown, D. C. and K. C. Gatter (2002). "Ki67 protein: the immaculate deception?" (0309-0167 (Print)).
- Capella, C., P. U. Heitz, H. Hofler, E. Solcia and G. Kloppel (1995). "Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut." Virchows Arch **425**(6): 547-560.
- Chinol, M., L. Bodei, M. Cremonesi and G. Paganelli (2002). "Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group." Semin Nucl Med **32**(2): 141-147.
- Chu, Q. D., H. C. Hill, H. O. Douglass, Jr., D. Driscoll, J. L. Smith, H. R. Nava and J. F. Gibbs (2002). "Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas." Ann Surg Oncol **9**(9): 855-862.
- Clancy, T. E., T. P. Sengupta, J. Paulus, F. Ahmed, M. S. Duh and M. H. Kulke (2006). "Alkaline phosphatase predicts survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors." Dig Dis Sci **51**(5): 877-884.
- Cremonesi, M. and L. Bodei (2009). "Oral Presentations\_Monday." European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **36**(2): 194-233.
- Cremonesi, M., F. Botta, A. Di Dia, M. Ferrari, L. Bodei, C. De Cicco, A. Rossi, M. Bartolomei, R. Mei, S. Severi, M. Salvatori, G. Pedroli and G. Paganelli (2010). "Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review." Q J Nucl Med Mol Imaging **54**(1): 37-51.
- Creutzfeldt, W. (1996). "Carcinoid tumors: development of our knowledge." World J Surg **20**(2): 126-131.
- de Herder, W. W., L. J. Hofland, A. J. van der Lely and S. W. Lamberts (2003). "Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours." Endocr Relat Cancer **10**(4): 451-458.
- de Jong, M., W. A. Breeman, R. Valkema, B. F. Bernard and E. P. Krenning (2005). "Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs." J Nucl Med **46** Suppl 1: 13S-17S.

- de Jong, M., W. A. P. Breeman, R. Valkema, B. F. Bernard and E. P. Krenning (2002). "Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs." (0161-5505 (Print)).
- de Jong, M., D. Kwekkeboom, R. Valkema and E. P. Krenning (2003). "Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(3): 463-469.
- De Jong, M., R. Valkema, F. Jamar, L. K. Kvols, D. J. Kwekkeboom, W. A. Breeman, W. H. Bakker, C. Smith, S. Pauwels and E. P. Krenning (2002). "Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings." Semin Nucl Med **32**(2): 133-140.
- Eriksson, B. and K. Oberg (1991). "Peptide hormones as tumor markers in neuroendocrine gastrointestinal tumors." Acta Oncol **30**(4): 477-483.
- Eriksson, B., K. Oberg and M. Stridsberg (2000). "Tumor markers in neuroendocrine tumors." Digestion **62 Suppl 1**: 33-38.
- Esser, J. P., E. P. Krenning, J. J. Teunissen, P. P. Kooij, A. L. van Gameren, W. H. Bakker and D. J. Kwekkeboom (2006). "Comparison of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **33**(11): 1346-1351.
- Ezziddin, S., J. Lohmar, C. J. Yong-Hing, A. Sabet, H. Ahmadzadehfar, G. Kukuk, H. J. Biersack, S. Guhlke and K. Reichmann (2012). "Does the pretherapeutic tumor SUV in <sup>68</sup>Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of <sup>177</sup>Lu octreotate?" Clin Nucl Med **37**(6): e141-147.
- Ezziddin, S., M. Opitz, M. Attassi, K. Biermann, A. Sabet, S. Guhlke, H. Brockmann, W. Willinek, E. Wardelmann, H.-J. Biersack and H. Ahmadzadehfar (2011). "Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy." (1619-7089 (Electronic)).
- Ezziddin, S., K. Reichmann, C. Yong-Hing, M. Damm, J. Risse, H. Ahmadzadehfar, T. Logvinski, S. Guhlke, H. J. Biersack and A. Sabet (2013). "Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with <sup>177</sup>Lu-octreotate." Nuklearmedizin **52**(5): 170-177.
- Forrer, F., H. Uusijarvi, C. Waldherr, M. Cremonesi, P. Bernhardt, J. Mueller-Brand and H. R. Maecke (2004). "A comparison of (111)In-DOTATOC and (111)In-DOTATATE: biodistribution and dosimetry in the same patients with metastatic neuroendocrine tumours." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(9): 1257-1262.
- Gabriel, M., C. Decristoforo, D. Kendler, G. Dobrozemsky, D. Heute, C. Uprimny, P. Kovacs, E. Von Guggenberg, R. Bale and I. J. Virgolini (2007). "<sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT." J Nucl Med **48**(4): 508-518.
- Gabriel, M., A. Oberauer, G. Dobrozemsky, C. Decristoforo, D. Putzer, D. Kendler, C. Uprimny, P. Kovacs, R. Bale and I. J. Virgolini (2009). "<sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy." J Nucl Med **50**(9): 1427-1434.
- Gimm, O. and H. Dralle (2004). "Chirurgische Therapie neuroendokriner Tumoren." **10**(1433-0415 (Electronic)).

Gupta, S., M. M. Johnson, R. Murthy, K. Ahrar, M. J. Wallace, D. C. Madoff, S. E. McRae, M. E. Hicks, S. Rao, J. N. Vauthey, J. A. Ajani and J. C. Yao (2005). "Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival." Cancer **104**(8): 1590-1602.

Haug, A. R., C. J. Auernhammer, B. Wangler, G. P. Schmidt, C. Uebleis, B. Goke, P. Cumming, P. Bartenstein, R. Tiling and M. Hacker (2010). "<sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors." J Nucl Med **51**(9): 1349-1356.

Ho, A. S., J. Picus, M. D. Darcy, B. Tan, J. E. Gould, T. K. Pilgram and D. B. Brown (2007). "Long-term outcome after chemoembolization and embolization of hepatic metastatic lesions from neuroendocrine tumors." AJR Am J Roentgenol **188**(5): 1201-1207.

Kaltsas, G., J. J. Mukherjee, P. N. Plowman and A. B. Grossman (2001). "The role of chemotherapy in the nonsurgical management of malignant neuroendocrine tumours." Clin Endocrinol (Oxf) **55**(5): 575-587.

Kaltsas, G. A., D. Papadogias, P. Makras and A. B. Grossman (2005). "Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues." Endocr Relat Cancer **12**(4): 683-699.

Kloppel, G. (2003). "[Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract]." Pathologe **24**(4): 287-296.

Klöppel, G., M. Anlauf and J. Lüttges (2004). "Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas." (6): 570-579.

Klöppel, G., P. U. Heitz, C. Capella and E. Solcia (1996). "Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions." (0364-2313 (Print)).

Kloppel, G., A. Perren and P. U. Heitz (2004). "The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification." Ann N Y Acad Sci **1014**: 13-27.

Krausz, Y., N. Freedman, R. Rubinstein, E. Lavie, M. Orevi, S. Tshori, A. Salmon, B. Glaser, R. Chisin, E. Mishani and J. G. D (2011). "<sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with (1)(1)(1)In-DTPA-octreotide (OctreoScan(R))." Mol Imaging Biol **13**(3): 583-593.

Krenning, E. P., W. H. Bakker, W. A. Breeman, J. W. Koper, P. P. Kooij, L. Ausema, J. S. Lameris, J. C. Reubi and S. W. Lamberts (1989). "Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin." Lancet **1**(8632): 242-244.

Krenning, E. P., P. P. Kooij, W. H. Bakker, W. A. Breeman, P. T. Postema, D. J. Kwekkeboom, H. Y. Oei, M. de Jong, T. J. Visser, A. E. Reijs and et al. (1994). "Radiotherapy with a radiolabeled somatostatin analogue, [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>]-octreotide. A case history." Ann N Y Acad Sci **733**: 496-506.

Kulaksiz, H., R. Eissele, D. Rossler, S. Schulz, V. Hollt, Y. Cetin and R. Arnold (2002). "Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies." Gut **50**(1): 52-60.

Kwekkeboom, D. J., W. H. Bakker, B. L. Kam, J. J. Teunissen, P. P. Kooij, W. W. de Herder, R. A. Feelders, C. H. van Eijck, M. de Jong, A. Srinivasan, J. L. Erion and E. P. Krenning (2003).

"Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(3): 417-422.

Kwekkeboom, D. J., W. H. Bakker, P. P. Kooij, M. W. Konijnenberg, A. Srinivasan, J. L. Erion, M. A. Schmidt, J. L. Bugaj, M. de Jong and E. P. Krenning (2001). "[177Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [111In-DTPAO]octreotide in patients." Eur J Nucl Med **28**(9): 1319-1325.

Kwekkeboom, D. J., W. W. de Herder, B. L. Kam, C. H. van Eijck, M. van Essen, P. P. Kooij, R. A. Feelders, M. O. van Aken and E. P. Krenning (2008). "Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival." J Clin Oncol **26**(13): 2124-2130.

Kwekkeboom, D. J., B. L. Kam, M. van Essen, J. J. Teunissen, C. H. van Eijck, R. Valkema, M. de Jong, W. W. de Herder and E. P. Krenning (2010). "Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." Endocr Relat Cancer **17**(1): R53-73.

Kwekkeboom, D. J., J. J. Teunissen, W. H. Bakker, P. P. Kooij, W. W. de Herder, R. A. Feelders, C. H. van Eijck, J.-P. Esser, B. L. Kam and E. P. Krenning (2005). "Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors." (0732-183X (Print)).

Martin-Perez, E., J. Capdevila, D. Castellano, P. Jimenez-Fonseca, R. Salazar, A. Beguiristain-Gomez, V. Alonso-Orduna, P. Martinez Del Prado, C. Villabona-Artero, J. A. Diaz-Perez, A. Monleon, M. Marazuela, V. Pachon, J. Sastre-Valera, I. Sevilla, A. Castano and R. Garcia-Carbonero (2013). "Prognostic Factors and Long-Term Outcome of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Ki-67 Index Shows a Greater Impact on Survival than Disease Stage. The Large Experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE)." Neuroendocrinology **98**(2): 156-168.

Mazzaglia, P. J., E. Berber, M. Milas and A. E. Siperstein (2007). "Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival." Surgery **142**(1): 10-19.

Miederer, M., S. Seidl, A. Buck, K. Scheidhauer, H. J. Wester, M. Schwaiger and A. Perren (2009). "Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**(1): 48-52.

Mignon, M. (2000). "Natural history of neuroendocrine enteropancreatic tumors." Digestion **62 Suppl 1**: 51-58.

Modlin (1992). "Uncommon cancers of the small intestine, appendix and colon: An analysis of SEER 1973-2004, and current diagnosis and therapy." International Journal of Oncology.

Modlin, I. M., K. D. Lye and M. Kidd (2003). "A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors." Cancer **97**(4): 934-959.

Modlin, I. M. and A. Sandor (1997). "An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors." (0008-543X (Print)).

Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, R. Bouillon and S. W. Lamberts (1998). "Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours." Eur J Clin Invest **28**(6): 431-440.

- Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, W. Coopmans, C. H. Schoenmakers, J. Lindemans, W. W. De Herder, E. P. Krenning, R. Bouillon and S. W. Lamberts (1997). "Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones." J Clin Endocrinol Metab **82**(8): 2622-2628.
- Oberg, K. (1999). "Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment." Ann Oncol **10 Suppl 2**: S3-8.
- Oberg, K. (2002). "Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment." Curr Opin Oncol **14**(1): 38-45.
- Paganelli, G., S. Zoboli, M. Cremonesi, L. Bodei, M. Ferrari, C. Grana, M. Bartolomei, F. Orsi, C. De Cicco, H. R. Macke, M. Chinol and F. de Braud (2001). "Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide." Eur J Nucl Med **28**(4): 426-434.
- Pape, U. F., U. Berndt, J. Muller-Nordhorn, M. Bohmig, S. Roll, M. Koch, S. N. Willich and B. Wiedenmann (2008). "Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours." Endocr Relat Cancer **15**(4): 1083-1097.
- Pauwels, S., R. Barone, S. Walrand, F. Borson-Chazot, R. Valkema, L. K. Kvols, E. P. Krenning and F. Jamar (2005). "Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs." J Nucl Med **46 Suppl 1**: 92S-98S.
- Plockinger, U., B. Wiedenmann and E. al. (2004). "[Neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract]." (0044-2771 (Print)).
- Pool, S. E., B. Kam, G. A. Koning, M. Konijnenberg, T. L. M. Ten Hagen, W. A. P. Breeman, E. P. Krenning, M. de Jong and C. H. van Eijck (2009). "[[111]In-DTPA]octreotide tumor uptake in GEPNET liver metastases after intra-arterial administration: an overview of preclinical and clinical observations and implications for tumor radiation dose after peptide radionuclide therapy." (1557-8852 (Electronic)).
- Putzer, D., M. Gabriel, B. Henninger, D. Kendler, C. Uprimny, G. Dobrozemsky, C. Decristoforo, R. J. Bale, W. Jaschke and I. J. Virgolini (2009). "Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy." J Nucl Med **50**(8): 1214-1221.
- Reisine, T. and G. I. Bell (1995). "Molecular properties of somatostatin receptors." (0306-4522 (Print)).
- Reubi, J. C., M. Korner, B. Waser, L. Mazzucchelli and L. Guillou (2004). "High expression of peptide receptors as a novel target in gastrointestinal stromal tumours." Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**(6): 803-810.
- Reubi, J. C., E. Krenning, S. W. Lamberts and L. Kvols (1990). "Somatostatin receptors in malignant tissues." J Steroid Biochem Mol Biol **37**(6): 1073-1077.
- Reubi, J. C., J. Laissue, E. Krenning and S. W. Lamberts (1992). "Somatostatin receptors in human cancer: incidence, characteristics, functional correlates and clinical implications." J Steroid Biochem Mol Biol **43**(1-3): 27-35.
- Reubi, J. C. and A. M. Landolt (1984). "High density of somatostatin receptors in pituitary tumors from acromegalic patients." (0021-972X (Print)).



- Reubi, J. C., J. C. Schar, B. Waser, S. Wenger, A. Heppeler, J. S. Schmitt and H. R. Macke (2000). "Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use." Eur J Nucl Med **27**(3): 273-282.
- Reubi, J. C., B. Waser, Q. Liu, J. A. Laissue and A. Schonbrunn (2000). "Subcellular distribution of somatostatin sst2A receptors in human tumors of the nervous and neuroendocrine systems: membranous versus intracellular location." J Clin Endocrinol Metab **85**(10): 3882-3891.
- Reubi, J. C., B. Waser, J. C. Schaer and J. A. Laissue (2001). "Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands." Eur J Nucl Med **28**(7): 836-846.
- Rindi, G., V. Villanacci and A. Ubiali (2000). "Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors." Digestion **62 Suppl 1**: 19-26.
- Rolleman, E. J., R. Valkema, M. de Jong, P. P. Kooij and E. P. Krenning (2003). "Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**(1): 9-15.
- Rufini, V., M. L. Calcagni and R. P. Baum (2006). "Imaging of neuroendocrine tumors." Semin Nucl Med **36**(3): 228-247.
- Sandstrom, M., U. Garske-Roman, D. Granberg, S. Johansson, C. Widstrom, B. Eriksson, A. Sundin, H. Lundqvist and M. Lubberink (2013). "Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate treatment." J Nucl Med **54**(1): 33-41.
- Scherübl, H., S. Faiss and M. Zeitz (2003). "[Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract--diagnosis and therapy]." Dtsch Med Wochenschr **128 Suppl 2**(0012-0472 (Print)): S81-83.
- Scholzen, T. and J. Gerdes (2000). "The Ki-67 protein: from the known and the unknown." (0021-9541 (Print)).
- Seregni, E., M. Maccauro, C. Chiesa, L. Mariani, C. Pascali, V. Mazzaferro, F. De Braud, R. Buzzoni, M. Milione, A. Lorenzoni, A. Boggi, A. Coliva, S. Lo Vullo and E. Bombardieri (2014). "Treatment with tandem [<sup>90</sup>Y]DOTA-TATE and [<sup>177</sup>Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumours refractory to conventional therapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(2): 223-230.
- Soga, J. (2004). "Oral presentations, Monday, September 6, 2004." **31**(1619-7089 (Electronic)).
- Solcia E, K. G., Sobin LH (2000). Histological typing of endocrine tumours 2nd ed.
- Stivanello, M., A. Berruti, M. Torta, A. Termine, M. Tampellini, G. Gorzegno, A. Angeli and L. Dogliotti (2001). "Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience." Ann Oncol **12 Suppl 2**: S73-77.
- Sward, C., P. Bernhardt, V. Johanson, A. Schmitt, H. Ahlman, M. Stridsberg, E. Forsell-Aronsson, O. Nilsson and L. Kolby (2008). "Comparison of [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sub>0</sub>,Tyr<sub>3</sub>]-octreotate and [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sub>0</sub>,Tyr<sub>3</sub>]-octreotide for receptor-mediated radiation therapy of the xenografted human midgut carcinoid tumor GOT1." Cancer Biother Radiopharm **23**(1): 114-120.

- Taal, B. and O. Visser (2004). "Epidemiology of neuroendocrine tumours." (0028-3835 (Print)).
- Taniyama, Y., T. Suzuki, Y. Mikami, T. Moriya, S. Satomi and H. Sasano (2005). "Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study." Endocr J **52**(5): 605-611.
- Teunissen, J. J., D. J. Kwekkeboom, R. Valkema and E. P. Krenning (2011). "Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours." Endocr Relat Cancer **18 Suppl 1**: S27-51.
- Tomassetti, P., M. Migliori, P. Simoni, R. Casadei, R. De lasio, R. Corinaldesi and L. Gullo (2001). "Diagnostic value of plasma chromogranin A in neuroendocrine tumours." Eur J Gastroenterol Hepatol **13**(1): 55-58.
- Valkema, R., M. De Jong, W. H. Bakker, W. A. Breeman, P. P. Kooij, P. J. Lugtenburg, F. H. De Jong, A. Christiansen, B. L. Kam, W. W. De Herder, M. Stridsberg, J. Lindemans, G. Ensing and E. P. Krenning (2002). "Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience." Semin Nucl Med **32**(2): 110-122.
- van Vliet, E. I., E. P. Krenning, J. J. Teunissen, H. Bergsma, B. L. Kam and D. J. Kwekkeboom (2013). "Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate." J Nucl Med **54**(10): 1689-1696.
- Vinik, A. and A. R. Moattari (1989). "Use of somatostatin analog in management of carcinoid syndrome." (0163-2116 (Print)).
- Waldherr, C., M. Pless, H. R. Maecke, T. Schumacher, A. Crazzolaro, E. U. Nitzsche, A. Haldemann and J. Mueller-Brand (2002). "Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC." J Nucl Med **43**(5): 610-616.
- Waldum, H. L. and U. Syversen (1999). "Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas." Cancer **86**(7): 1377-1378.
- Wermers, R., V. Fatourechi, A. Wynne, L. Kvols and R. Lloyd (1996). "The glucagonoma syndrome. Clinical and pathologic features in 21 patients." (0025-7974 (Print)).
- Westergaard, T., M. Frisch and M. Melbye (1995). "Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study." Cancer **76**(1): 106-109.
- Williams, E. and M. Sandler (1963). "The classification of carcinoid tumors." (0140-6736 (Print)).
- Yao, J. C., M. Hassan, A. Phan, C. Dagohoy, C. Leary, J. E. Mares, E. K. Abdalla, J. B. Fleming, J. N. Vauthey, A. Rashid and D. B. Evans (2008). "One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States." J Clin Oncol **26**(18): 3063-3072.
- Zamora, V., A. Cabanne, R. Salanova, C. Bestani, E. Domenichini, F. Marmissolle, N. Giacomi, J. O'Connor, G. Mendez and E. Roca (2010). "Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours." Dig Liver Dis **42**(3): 220-225.

## 8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Klassifikation neuroendokriner Tumore nach embryo- .....	7
<b>Tabelle 2</b> WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 beispielhaft für neuroendokrine Tumore des Duodenums und proximalen Jejunums .....	8
<b>Tabelle 3</b> TNM Klassifikation (ENETS) neuroendokriner Tumore beispielhaft für das Duodenum und proximale Jejunum .....	9
<b>Tabelle 4</b> Übersicht der Krankheitsstadien neuroendokriner Tumore .....	9
<b>Tabelle 5</b> Übersicht funktionell aktiver NET mit Darstellung des Syndroms, der klinischen Symptome, ihrer Sekretionsprodukte, sowie Inzidenz und Metastasierung. ....	12
<b>Tabelle 6</b> Grading für neuroendokrine Tumore des Verdauungstraktes, .....	15
<b>Tabelle 7</b> Übersicht der Patientencharakteristika mit NET (n=15) .....	35
<b>Tabelle 8</b> Deskriptive Statistik mit Darstellung von patientenbasierten Parametern.....	37
<b>Tabelle 9</b> Darstellung von verschiedenen Parametern, die prätherapeutisch, unter Therapie oder posttherapeutisch generiert wurden und ihrer statistischen Auswertung. ....	38
<b>Tabelle 10</b> Darstellung der deskriptiven Statistik von läsionsbasierten Therapieparametern. ....	51
<b>Tabelle 11</b> Darstellung von verschiedenen Parametern, die prätherapeutisch, während der Therapie oder posttherapeutisch generiert wurden und ihrer statistischen Auswertung. ....	52
<b>Abbildung 1</b> Übersicht des diagnostischen Vorgehens bei Verdacht auf NET (Modifiziert nach Modlin, I.M. et al) .....	14
<b>Abbildung 2</b> Übersicht der verschiedenen Therapieoptionen neuroendokriner Tumore .....	19
<b>Abbildung 3</b> Beispielhaftes SPECT/CT einer Patientin des Studienkollektivs.....	28
<b>Abbildung 4</b> Beispielhafte Darstellung eines <sup>68</sup> Ga-DOTATOC PET/CTs einer Patientin des Studienkollektivs.....	30
<b>Abbildung 5</b> Beispielhafte Darstellung der Zeit-Aktivitätskurven des ersten Therapiezyklus mit 6 Tumorkläsionen einer Patientin des Studienkollektivs.....	33
<b>Abbildung 6</b> Wechselbeziehung der erzielten Dosen ( $\Delta D$ ) im 1./2. Therapiezyklus zum Therapieansprechen .....	41

<b>Abbildung 7</b> Wechselbeziehung der erzielten Dosen ( $\Delta D$ ) im 1.Zyklus/Gesamtdosis zum Therapieansprechen .....	42
<b>Abbildung 8</b> Vergleich des prätherapeutischen SUV mean mit dem Therapieansprechen, welches anhand der PERCIST-Kriterien bestimmt wurde.....	43
<b>Abbildung 9</b> Vergleich des SUV-Verlaufs mit dem Therapieansprechen, ausgewertet anhand der PERCIST-Kriterien. ....	44
<b>Abbildung 10</b> Vergleich der Gesamtdosis [Gy] mit dem Therapieansprechen. ....	46
<b>Abbildung 11</b> Darstellung der krankheitsbezogenen Überlebensfunktion in Abhängigkeit von $\Delta D_{1./2}$ . Zyklus .....	48
<b>Abbildung 12</b> Veranschaulichung des Vergleichs des Proliferationsindex mit der Gesamtdosis [Gy] .....	49
<b>Abbildung 13</b> Darstellung von 73 Läsionen mit dem zugehörigen Dosisverlauf vom 1. bis 4. Therapiezyklus .....	54
<b>Abbildung 14</b> Vergleich des prätherapeutischen SUV mean mit der Gesamtdosis.....	57
<b>Abbildung 15</b> Vergleich des prätherapeutischen SUV max mit der Dosis des 1. Zyklus. 58	
<b>Abbildung 16</b> Vergleich des prätherapeutischen Volumens [ml] mit der Dosis [Gy] des 1. Zyklus.....	59
<b>Abbildung 17</b> Korrelation des prätherapeutischen SUV max mit $\Delta D_{1./2}$ .Zyklus.....	60
<b>Abbildung 18</b> Korrelation des prätherapeutischen SUV max mit $\Delta D_{1.}$ Zyklus/Gesamtdosis.....	61
<b>Abbildung 19</b> Darstellung der Primärlokalisierung in Korrelation zum SUV mean. ....	63
<b>Abbildung 20</b> Primärlokalisierung in Korrelation zum $\Delta SUV$ max (prä- zu posttherapeutisch).....	65
<b>Abbildung 21</b> Primärlokalisierung in Korrelation zu $\Delta D_{1./2}$ .Zyklus. ....	66
<b>Abbildung 22</b> Primärlokalisierung in Korrelation zu $\Delta D_{1.}$ Zyklus/Gesamtdosis.....	67

## DANKSAGUNG

Diese Arbeit wäre ohne die fachliche und persönliche Unterstützung vieler weiterer Personen nicht möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Scheidhauer für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Betreuer Dr. Florian Gärtner für die konstruktiven Gespräche und die tatkräftige Unterstützung.

Den medizinisch technischen Assistentinnen des nuklearmedizinischen Instituts des Klinikums Rechts der Isar, insbesondere Alexandra Barthel, möchte ich meinen Dank für die Mithilfe bei der Auswertung aussprechen.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. Ulm des Instituts für Statistik und Epidemiologie und seinen Mitarbeitern für den Beitrag zur statistischen Auswertung.

Außerdem möchte ich meiner Familie für den Rückhalt während des Studiums und der Anfertigung der Doktorarbeit danken.

## LEBENS LAUF

### Persönliche Daten

Name, Vorname: Leiß Franziska  
Straße: Theodor-Körner-Str. 44  
PLZ/Wohnort: 85521 Ottobrunn  
Geburtsdatum/-ort: 24.03.1988 München  
Familienstand: ledig  
Nationalität: Deutsch

### Schulbildung:

09/1994-07/1998 Grundschule II, Ottobrunn  
09/1998- 06/2007 Gymnasium Ottobrunn

### Studium:

10/07-09/09 Humanmedizin, LMU München  
09/09 Abschluss des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung  
Seit 10/09 Humanmedizin, TU München  
12/12-11/13 Praktisches Jahr:  
Chirurgie (Klinikum rechts der Isar, München),  
Innere Medizin (Kantonspital St. Gallen),  
Orthopädie (Klinikum rechts der Isar, München)  
05/14 Abschluss des zweiten ärztlichen Abschnitts der ärztlichen  
Prüfung  
06/14 Erteilung der Approbation

### Beruf:

07/14 Assistenzärztin in der Abteilung für Orthopädie- und  
Unfallchirurgie am Klinikum Traunstein