

**Evaluation der Lebensqualität  
von Patienten mit neuroendokrinem Tumor des Pankreas  
unter Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie  
mittels EORTC QLQ-C30**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Lukas Mahlberg**

aus Bonn

2018

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar, M.Sc.
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Lukas Radbruch

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.05.2018

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

**Meinem Bruder Philipp**



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Neuroendokrine Tumore des Pankreas .....	8
1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie .....	8
1.1.2 Behandlungsmöglichkeiten .....	9
1.2 Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie .....	11
1.2.1 Wirkungsweise .....	11
1.3 Lebensqualität .....	12
1.3.1 Begriffsbestimmung .....	12
1.3.2 Quantifizierung der Lebensqualität: der EORTC QLQ-C30 .....	13
1.4 Zielsetzung und Fragestellung .....	14
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
2.1 Stichprobenbildung: Ein- und Ausschlusskriterien .....	15
2.2 Ablauf und Durchführung der PRRT .....	15
2.3 Evaluation der Lebensqualität .....	16
2.4 Statistische Auswertung .....	18
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>19</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	19
3.2 Auswirkung der PRRT auf die Lebensqualität .....	22
3.2.1 Primäranalyse: die Lebensqualität nach Therapieabschluss .....	22
3.2.2 Subanalyse: die Lebensqualität während der Therapie .....	24
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>31</b>
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>37</b>
<b>6. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>38</b>

<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>39</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>40</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>48</b>
<b>10.</b>	<b>Publikationen.....</b>	<b>49</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<i>ATRX</i> -Gen	Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-Linked
CgA	Chromogranin A
<i>DAXX</i> -Gen	Death Domain Associated Protein
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30
EORTC QLQ-GI.NET21	EORTC Quality of Life Questionnaire-Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor 21
G1/G2/G3	Grading G1 (Ki-67 < 3 %) - G2 (Ki-67 3 - 20 %) - G3 (Ki-67 > 20 %)
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
Ki-67	Proliferationsmarker Ki-67 (Ki - Kiel)
<i>MEN 1</i> -Gen	Menin 1
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OS	Overall survival
P-NET	Pankreatischer neuroendokriner Tumor
PFS	Progression-free survival
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation

## 1. Einleitung

### 1.1 Neuroendokrine Tumore des Pankreas

#### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (P-NET) handelt es sich um eine sehr seltene Tumorentität. Die Inzidenz wird auf etwa 1:100.000 beziffert und insgesamt machen neuroendokrine Tumore (NET) 1 bis 2 % aller pankreatischen Neoplasien aus (Khan et al. 2011; Oberg und Eriksson 2005). Über die letzten 30 Jahre hinweg ist ein deutlicher Inzidenzanstieg zu verzeichnen gewesen, was vor allem in der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten begründet liegt (Jiménez-Fonseca et al. 2015). Frauen und Männer sind ungefähr gleich häufig betroffen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 59 Jahren (Yao et al. 2008).

In der Mehrzahl der Fälle geht man von einem sporadischen Auftreten des Tumors aus, neue Erkenntnisse führten allerdings zur Identifikation einzelner Genveränderungen, die mit der Tumorgenese in Zusammenhang stehen. Neben einer seit 1988 bekannten prädisponierenden Veränderung im *MEN 1*-Gen im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ I (Larsson et al. 1988) konnte ein Zusammenhang mit dem von-Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose Typ I und der tuberösen Sklerose nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnten Veränderungen im *DAXX*- und *ATRX*-Gen sowie den Genen des mTOR-Signalwegs identifiziert werden (Jiao et al. 2011).

NET weisen in aller Regel eine langsame Wachstumsgeschwindigkeit auf. Dadurch bedingt können sie über Jahre asymptomatisch und unentdeckt bleiben bis der Primärtumor oder Metastasen durch eine raumfordernde Wirkung klinisch auffällig oder inzidentell entdeckt werden. Die Verdrängungssymptomatik umfasst beispielsweise abdominelle Schmerzen, Druckgefühl, Cholestase, Übelkeit, Erbrechen und weitere gastrointestinale Beschwerden und kann eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten bedeuten (Massironi et al. 2008; Modlin et al. 2008).

Abhängig davon, ob vom Primärtumor und/oder von Metastasen unkontrolliert Hormone sezerniert werden – z.B. Serotonin, Insulin, Glukagon, Gastrin, Somatostatin, Histamin, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) (Jiménez-Fonseca et al. 2015) – unterscheidet man funktionell aktive/hormonaktive von funktionell inaktiven/hormoninaktiven P-NET.



Hormonbedingt kann es zu Symptomen wie Diarrhoe, Flush, Dyspnoe in Folge von Bronchospasmen kommen, die nicht selten Erstsymptom sind. Zwischen 60 und 90 % der P-NET sind funktionell inaktiv (Falconi et al. 2016).

Zum Diagnosezeitpunkt liegt oftmals ein fortgeschrittenes Tumorstadium vor bzw. annähernd 60 % der Patienten weisen eine ausgeprägte Metastasierung auf (Maxwell et al. 2016), sodass ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich ist und nur palliative Maßnahmen ergriffen werden können. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei metastasiertem P-NET unter interdisziplinärer multimodaler Therapie liegt zwischen 40 und 60 % (Pavel et al. 2012).

### 1.1.2 Behandlungsmöglichkeiten

In den letzten Jahren haben neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Pathologie neuroendokriner Tumore und Fortschritte in der Bildgebung zu einer Ausweitung des Therapiepektrums geführt (Oberg et al. 2013). Allerdings liegen nur wenige randomisierte prospektive Studien vor, sodass die Entwicklung evidenzbasierter Therapiealgorithmen schwierig ist und Leitlinien wie die *ENETS Consensus Guidelines 2016* (European Neuroendocrine Tumor Society) (Falconi et al. 2016; Pavel et al. 2016) in erster Linie auf empirischen Daten beruhen (Birnbaum et al. 2015). Die Therapie wird in Abhängigkeit von tumorspezifischen Faktoren wie Funktionalität, Staging, Grading, Ki-67 Index (Proliferationsmarker), Somatostatinrezeptorstatus, kurz- bzw. langfristigem Wachstumsverhalten von Tumor und Metastasen sowie von patientenspezifischen Faktoren wie Gesundheitszustand und Operationsfähigkeit geplant (Pavel et al. 2012).

Die chirurgische Resektion mit einhergehender Lymphadenektomie stellt das einzige kurative Therapieverfahren dar und sollte deshalb bei jedem Patienten mit P-NET initial auf Durchführbarkeit geprüft werden. Auch bei Lebermetastasen und/oder Lymphknotenmetastasen kann am kurativen Therapieansatz festgehalten werden, solange es sich um lokale Metastasen handelt und diese in toto reseziert werden können (Jensen et al. 2012; Pavel et al. 2016). Durch den oftmals erst späten Diagnosezeitpunkt sind nur 20 bis 40 % der Patienten potentiell kurativ behandelbar (Birnbaum et al. 2015).

Bei nicht gegebener Resektabilität kommen lokoregionale und ablative Verfahren zum Einsatz um tumorassoziierte Komplikationen wie Obstruktionen oder anderweitig nicht

beherrschbare Hormonsekretion zu vermeiden. Hierzu gehören die Radiofrequenzablation (RFA), die Embolisation von Lebermetastasen (TAE) bzw. die Embolisation unter Beifügung eines Chemotherapeutikums (TACE) oder des radioaktiven Nuklids  $^{90}\text{Y}$ trium (SIRT). Alternativ kann auch chirurgisch im Sinne einer Debulking-Operation zur Reduktion von Tumormasse und Metastasen interveniert werden (Falconi et al. 2012; Pavel et al. 2016).

Als systemische Therapie zur Symptomkontrolle einer unkontrollierten Hormonsekretion sowie mit antiproliferativer Wirkung stehen die Somatostatinanaloga Lanreotid und Octreotid zur Verfügung (Biotherapie). Sie finden in erster Linie bei gut differenzierten P-NET und niedrigem Ki-67 Anwendung. Ihre Wirkung beruht auf der Bindung an die exprimierten Somatostatinrezeptoren der Tumorzellen (Oberg et al. 2013; Pavel et al. 2016). Eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von Patienten mit gut differenziertem metastasiertem enteropankreatischem NET (G1/G2, Ki-67  $\leq 20\%$ ) durch Lanreotid konnte durch die CLARINET-Studie, eine Phase III-Studie, nachgewiesen werden (PFS: median not reached vs. median of 18.0 months (Caplin et al. 2014)). Auch die Wirksamkeit von Octreotid konnte durch eine Phase III-Studie bestätigt werden. Die PROMID-Studie belegte sowohl bei Patienten mit funktionell aktivem als auch inaktivem gut differenziertem metastasiertem Midgut-NET (G1/G2, Ki-67  $\leq 20\%$ ) eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS: median of 14.3 months vs. median of 6.0 months (Rinke et al. 2009; Rinke et al. 2017)).

Bei Tumorprogress sollte ein Therapiewechsel auf eine Immuntherapie mit Sunitinib oder Everolimus erfolgen (Pavel et al. 2016). Die Substanzen greifen an verschiedenen Wachstumsfaktoren und Signalwegen an. Ein Nachweis ihrer Wirksamkeit konnte in Phase III-Studien erbracht werden (für Everolimus: RADIANT-3-Studie), in denen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patienten mit gut differenziertem metastasiertem P-NET (G1/G2, Ki-67  $\leq 20\%$ ) gezeigt wurde (Sunitinib: PFS: median of 11.4 vs. 5.5 months (Raymond et al. 2011); Everolimus: PFS: median of 11.0 vs. 4.6 months (Yao et al. 2011); OS: median of 44.0 vs. 37.7 months (Yao et al. 2016)).

Bei Nichtansprechen bzw. Kontraindikationen gegenüber den oben genannten Therapiemodalitäten kann bei gut differenziertem P-NET (G1/G2, Ki-67  $\leq 20\%$ ) eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) durchgeführt werden. Ihre Wirkung beruht

darauf, dass mit  $^{177}\text{Lu}$  oder  $^{90}\text{Y}$  markierte Peptide spezifisch an die exprimierten Somatostatinrezeptoren binden (Bodei et al. 2013; Pavel et al. 2016). In Ermangelung prospektiver randomisierter Studien ergibt sich ihr Wirksamkeitsnachweis aus retrospektiven Studien, die eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens von Patienten mit P-NET belegen (PFS: median of 34.0 months; OS: median of 53.0 months (Ezziddin et al. 2014)).

Bei initial sehr ausgedehnten oder hoch proliferativen P-NET (G3, Ki-67 > 20 %) sieht die Leitlinie die Initiierung einer systemischen Chemotherapie mit Streptozotocin und 5-Fluorouracil vor (Pavel et al. 2016), die retrospektiv beurteilt das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit P-NET verlängert (PFS: median of 19.4 months; OS: median of 54.8 months (Dilz et al. 2015)).

Zum Teil finden verschiedene Therapiemodalitäten gleichzeitig Anwendung. So kann beispielsweise bei guter Verträglichkeit und nachgewiesener Wirksamkeit der Einsatz von Somatostatinanaloga neben ablativen Verfahren oder anderen antiproliferativen Substanzen indiziert sein (Massironi et al. 2008; Pavel et al. 2016).

## 1.2 Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie

### 1.2.1 Wirkungsweise

Die PRRT ist ein nuklearmedizinisches Therapieverfahren, das in den 90er Jahren zur Behandlung inoperabler NET entwickelt worden ist (Kwekkeboom et al. 2010). Es basiert auf der Markierung von Somatostatinanaloga mit therapeutisch wirksamen  $\beta$ -Strahlern wie  $^{177}\text{Lu}$  oder  $^{90}\text{Y}$ , die spezifisch an die von den Tumorzellen exprimierten Somatostatinrezeptoren binden. So wird Strahlendosis gezielt im Tumorgewebe deponiert und bei einer mittleren Reichweite von 0,5 mm ( $^{177}\text{Lu}$ ) kommt es zu einer selektiven internen Bestrahlung unter weitestgehender Schonung des umliegenden Gewebes. Durch die mit 3,6 mm höhere mittlere Reichweite von  $^{90}\text{Y}$  erfolgt hier die Bestrahlung weniger selektiv (Dong et al. 2014; Poeppel et al. 2015). Unter den verwendeten Peptiden zeichnet sich DOTATATE gegenüber DOTATOC durch eine 9-fach höhere Rezeptoraffinität aus (Reubi et al. 2000) und bedingt so einen höheren Uptake. Zusätzlich unterliegt der Uptake patienten- und tumorspezifischen Faktoren wie beispielsweise der Somatostatinrezeptordichte. Eine positive Korrelation zwischen Uptake und Ausmaß der

Tumorreduktion konnte in Studien nachgewiesen werden (Ilan et al. 2015; Kwekkeboom et al. 2005).

Das Nebenwirkungsprofil der PRRT ist gering, zu den kritischen Organen gehören in erster Linie Niere und Knochenmark. Durch tubuläre Rückresorption der radioaktiv markierten Peptide ergibt sich eine erhöhte renale Strahlenbelastung und kann zur Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Nephroprotektiv erfolgt zur Hemmung der Rückresorption eine aminosäurehaltige Koinfusion. Deren Infundierung sorgt bei einigen Patienten für Cephalgien, Übelkeit, Erbrechen oder abdominelle Beschwerden, unter Antiemetikagabe in aller Regel gut beherrschbar. Zudem kann es in seltenen Fällen PRRT bedingt zu einer übermäßigen Hormonfreisetzung mit entsprechenden Symptomen und Intensivpflichtigkeit sowie einer transienten Beeinträchtigung der Hämatopoese kommen (Bergsma et al. 2016; Bodei et al. 2013; Poeppel et al. 2015).

Mit Ausnahme der Phase III-Studie NETTER1, die bei Patienten mit Midgut-NET ein deutlich besseres Outcome der PRRT gegenüber einer Hochdosis Octreotid Therapie belegt (Strosberg et al. 2017), basiert die Studienlage zur PRRT aktuell auf retrospektiven Studien und empirischen Daten. Beim P-NET weisen sie auf eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Größenordnung anderer Therapiemodalitäten wie Bio-, Chemo- oder Immuntherapie hin, sodass hier prospektive Studien wünschenswert sind. Diese könnten eine Neubewertung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten im Therapiealgorithmus des P-NET nach sich ziehen (Bergsma et al. 2012; Bodei et al. 2016; Ezziddin et al. 2014; Kwekkeboom und Krenning 2016).

### 1.3 Lebensqualität

#### 1.3.1 Begriffsbestimmung

Lebensqualität (Quality of Life, QoL) ist als mehrdimensionales Konstrukt zu verstehen, das das physische, psychische und soziale Befinden eines Menschen zusammenfasst. Es basiert auf einem subjektiven Bewertungsprozess dem individuelle Bewertungsmaßstäbe zu Grunde liegen und deshalb nicht direkt erfasst und objektiviert werden kann (Cella 1994; Ramage und Davies 2003).

In den letzten Jahren hat die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) enorm an Bedeutung in der Medizin gewonnen. Sie beschreibt

den Einfluss von Therapie und Krankheit auf das subjektive Befinden des Patienten und wird zunehmend Bestandteil der medizinischen Forschung. Klassische Studienendpunkte zur Nutzen- und Erfolgsbemessung einer Therapie (Remission/Rezidiv/progressionsfreies Überleben/Gesamtüberleben/Veränderungen des Tumorzvolumens) werden immer häufiger durch die Selbsteinschätzung der Patienten im Hinblick auf ihre Lebensqualität und alltägliche Beeinträchtigungen ergänzt (Davies et al. 2006; Fayers und Sprangers 2002; Teunissen et al. 2004). Dies ist vor allem in der Palliativmedizin und bei der Behandlung onkologischer Patienten der Fall. Die Beeinflussung der Lebensqualität durch die Therapie selbst ist wesentlicher Bestandteil bei der Beurteilung von Therapiemodalitäten, sodass der Quantifizierung und Evaluation der Lebensqualität eine fundamentale Bedeutung zukommt (Procopio et al. 2016; Velanovich 2011).

### 1.3.2 Quantifizierung der Lebensqualität: der EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30) ist ein validierter Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von onkologischen Patienten und findet weltweit insbesondere in klinischen Studien Anwendung. In Europa ist er der meist genutzte Fragebogen bei Tumorpatienten (Bjordal et al. 2000; Fayers et al. 2002). Es handelt sich um einen nicht-krankheitsspezifischen (generischen) Kernfragebogen, der für alle Tumorentitäten verwendbar ist. Um tumor- und behandlungsspezifische Aspekte erfassen zu können stehen von der EORTC entwickelte Zusatzmodule zur Verfügung, um die der Kernfragebogen erweitert werden kann.

Insgesamt besteht der EORTC QLQ-C30 aus 30 gesundheitsbezogenen Fragen bzw. Fragen zu Aktivitäten und Belastungen des alltäglichen Lebens, die vom Patienten in Selbsteinschätzung wertend ausgefüllt werden. Im Rahmen der Auswertung werden 24 Fragen zu multi-Item Skalen zusammengefasst, 6 Fragen werden als single-Item Skalen behandelt, um die unterschiedlichen Dimensionen von gesundheitsbezogener Lebensqualität möglichst umfassend abzubilden. So ergeben sich 5 multi-Item Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion), 3 multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), 1 multi-Item Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand und 6 single-Item Symptomskalen (Dyspnoe,

Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten). Durch die Auswertung ergeben sich normierte Werte für den allgemeinen Gesundheitszustand, die Funktionalität und die Symptombelastung des Patienten und repräsentieren damit gesundheitsbezogene Lebensqualität in objektivierter interindividuell vergleichbarer Form (Aaronson et al. 1993; Fayers et al. 2001).

#### 1.4 Zielsetzung und Fragestellung

Die Wirksamkeit der PRRT in der Behandlung inoperabler P-NET konnte in den letzten Jahren mittels retrospektiver Studien belegt werden. Diese zeigten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens in der Größenordnung anderer Therapiemodalitäten wie Bio-, Chemo- oder Immuntherapie (Bodei et al. 2016; Ezziddin et al. 2014; Kwekkeboom und Krenning 2016). Generell zeichnet sich in der Onkologie, vor allem aber in der palliativen Behandlung onkologischer Patienten, die Tendenz ab, der Stabilisierung und Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität größere bis hin zu therapieentscheidende Bedeutung bei der Therapieplanung beizumessen. Folglich wird die Quantifizierung und Evaluation der Lebensqualität zunehmend wichtiger, insbesondere in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Therapiemodalitäten (Procopio et al. 2016; Velanovich 2011).

Die PRRT zeichnet sich durch eine hoch selektive Wirkungsweise und ein daraus resultierendes günstiges Nebenwirkungsprofil bei gleichzeitig belegter Effektivität aus. Bei vergleichbaren Überlebensraten ergibt sich somit die Frage, welchen Stellenwert die PRRT bezogen auf die Verträglichkeit und die Beeinflussung der Lebensqualität gegenüber den anderen Therapiemodalitäten in der Behandlung des P-NET einnimmt. Vor dem Hintergrund, dass dazu die Studienlage aktuell sehr begrenzt ist, entstand die Idee dieser Studie: die detaillierte Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit P-NET unter PRRT mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

Positive Ergebnisse würden die bereits bestehende Forderung nach einer Neubewertung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten im Therapiealgorithmus des P-NET unterstützen. In diesem Zusammenhang könnte die Studie selbst einen entscheidenden Beitrag leisten bzw. den Anstoß für groß angelegte prospektive Studien bilden (Pavel et al. 2016; Sabet et al. 2016).

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Stichprobenbildung: Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage dieser Längsschnittstudie bildete die retrospektive Datenanalyse von Patienten mit irresektablem metastasiertem P-NET, die von 2007 bis 2015 eine PRRT mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE am Universitätsklinikum Bonn erhalten hatten. Die Einschlusskriterien sahen im Detail wie folgt aus:

- (1) Histopathologisch bestätigter irresektabler metastasierter P-NET
- (2) Bis zu 4 durchgeführte Therapiezyklen
- (3) ECOG 0 bis 2
- (4) Durchgeführtes Follow-Up 3 Monate nach Therapieabschluss
- (5) Ausgefüllter EORTC QLQ-C30 Fragebogen mindestens vor Therapiebeginn und nach dem letzten erfolgten Therapiezyklus

### 2.2 Ablauf und Durchführung der PRRT

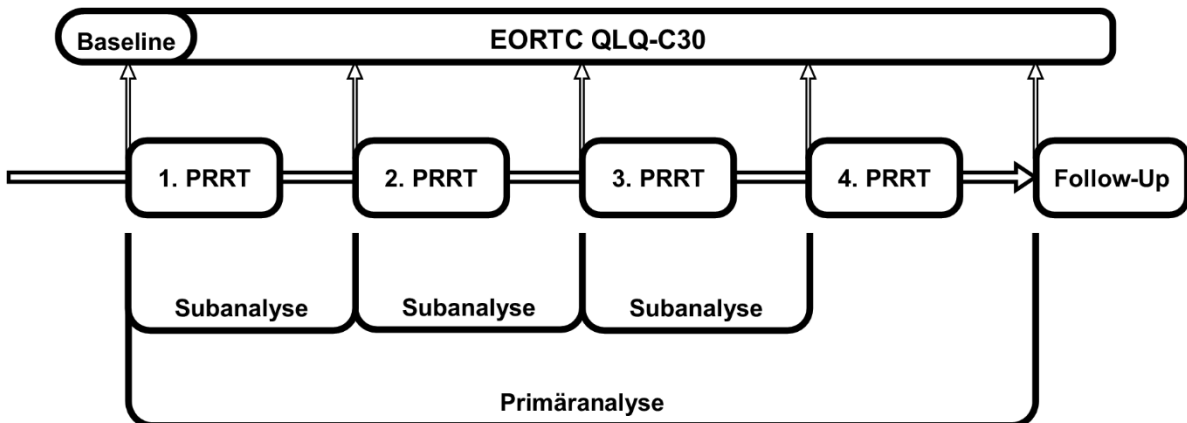
Um eine Belegung der Rezeptorbindungsstellen mit Somatostatinanaloga und damit eine Wirksamkeitseinschränkung der PRRT zu vermeiden, wurden diese am Tag vor der Therapie (kurzwirksame) bzw. 4 bis 6 Wochen vor der Therapie (langwirksame) pausiert. Als Pharmakon wurde [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) verwendet, wobei die Markierung des Peptids mit  $^{177}\text{Lu}$ tetium (*IDB Holland bv, Baarle-Nassau, Niederlande*) in domo erfolgte.

Die Patienten wurden mit Ondasetron (*8 mg i.v.*) prämediziert und erhielten zur Nephroprotektion 30 Minuten vor Therapiebeginn eine über 4 Stunden laufende Infusion mit Aminosäuren (*2,5 % Lysin und 2,5 % Arginin in 1 L 0,9 % NaCl*). Die Applikation von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE erfolgte über eine sicher liegende Venenverweilkanüle über 10 bis 30 Minuten.

Die mediane verabreichte Aktivität pro Therapiezyklus betrug 7,4 GBq.

### 2.3 Evaluation der Lebensqualität

Die Quantifizierung und Evaluation der Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 Fragebogens in der derzeit gültigen Version 3.0 in seiner validierten deutschen Übersetzung (Aaronson et al. 1993). Diesen füllten die Patienten im Idealfall 5 Mal aus, erstmalig vor Therapiebeginn (Baseline) zur Dokumentation des Befindens und der Lebensqualität vor der PRRT und anschließend während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus. Der letzte Fragebogen wurde im Rahmen des Follow-Ups 3 Monate nach Therapieabschluss ausgefüllt. Das Studiendesign ist in der folgenden Abbildung (Abb. 1) dargestellt:



**Abb. 1:** Studiendesign

Selbsteinschätzung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET. Die Zeitpunkte der Datenerhebung waren vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

Die Antwortmöglichkeiten des Fragebogens umfassten Wertungsvorgaben unterschiedlicher Abstufung. So gaben die beiden Fragen, die zur Skala des allgemeinen Gesundheitszustandes zusammengefasst wurden, dem Patienten die Möglichkeit eine Wertung von 1 – „sehr schlecht“ bis 7 – „ausgezeichnet“ vorzunehmen. Bei allen anderen Fragen hatte der Patient 4 Abstufungsmöglichkeiten (1 – „Überhaupt nicht“, 2 – „Wenig“, 3 – „Mäßig“ und 4 – „Sehr“).



Mit dem Ziel der Standardisierung wurden aus den Antworten mittels linearer Transformation die einzelnen Skalen mit Werten zwischen 0 und 100 berechnet. Bei den Funktionsskalen bedeuteten hohe Werte ein hohes Maß an Funktionalität, beim allgemeinen Gesundheitszustand repräsentierten hohe Werte gute Gesundheit bzw. eine hohe Lebensqualität. Im Gegensatz dazu bedeuteten hohe Werte bei den Symptomskalen eine hohe Symptombelastung.

Die lineare Transformation erfolgte wie im EORTC QLQ-C30 Scoring Manual beschrieben (Fayers et al. 2001). Zunächst wurde der Mittelwert aller zu einer Skala zugehörigen Items berechnet, der sog. *Rohwert*:

$$\text{Rohwert} = RW = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n}$$

Anschließend wurden die *Rohwerte* mit den folgenden Formeln in den Wertebereich zwischen 0 und 100 (*Score*) transformiert:

Funktionsskalen: 
$$\text{Score} = S = \left(1 - \frac{RW-1}{\text{Spannweite}}\right) * 100$$

Symptomskalen: 
$$\text{Score} = S = \left(\frac{RW-1}{\text{Spannweite}}\right) * 100$$

Allgemeiner Gesundheitszustand: 
$$\text{Score} = S = \left(\frac{RW-1}{\text{Spannweite}}\right) * 100$$

Die *Spannweite* bezeichnet in diesem Falle die Differenz zwischen dem maximal möglichen und dem minimal möglichen *Rohwert*. Die meisten der Fragen wurden mit Werten zwischen 1 und 4 bewertet, sodass sich eine *Spannweite* von 3 ergibt. Durch die 7 Abstufungsmöglichkeiten beim allgemeinen Gesundheitszustand ergibt sich hier allerdings eine *Spannweite* von 6.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die im Rahmen dieser retrospektiven Längsschnittstudie erhobenen Daten wurden mit Stata (*Version 13.1, StataCorp LLC, Lakeway Drive, Texas, USA*) und SPSS (*Version 22, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA*) ausgewertet. Es wurden die Mittelwerte, die entsprechenden 95% Konfidenzintervalle und Standardabweichungen berechnet sowie jeweils Median und Spannweite bestimmt.

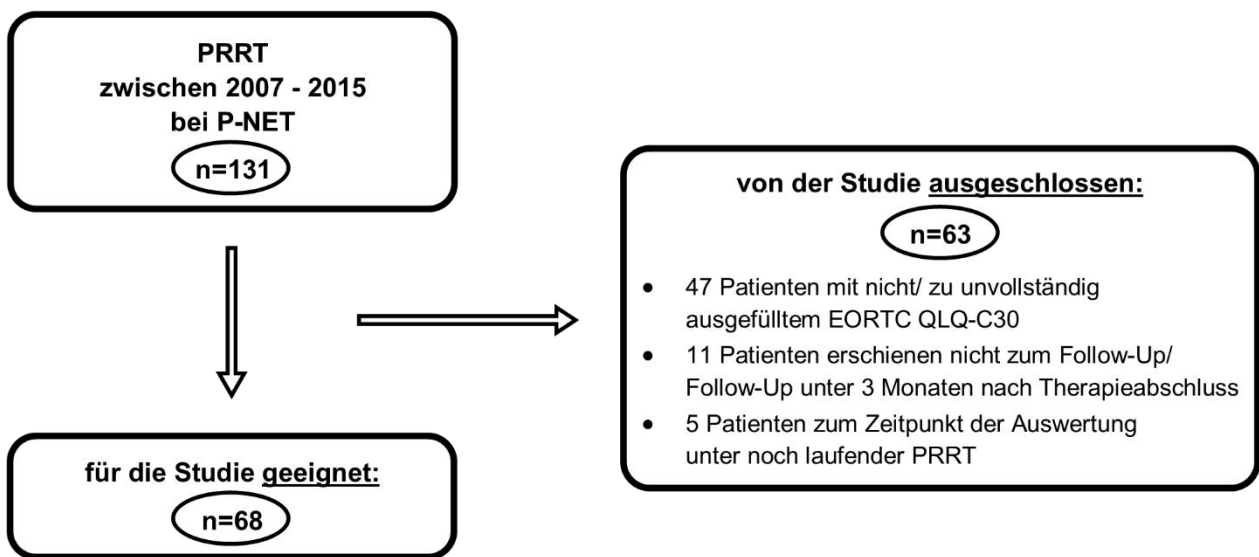
Um die Lebensqualität mit ihren unterschiedlichen Facetten erfassen und quantifizieren zu können wurde der EORTC QLQ-C30 Fragebogen verwendet. Bei der Analyse der so erhobenen Paneldaten wurde auf ein gemischtes Modell zurückgegriffen (mixed model analysis), da es das Fehlen einzelner Daten erlaubt (unbalanced panel). Es schließt sowohl das Fehlen einzelner Skalen als auch das Fehlen kompletter Fragebögen mit ein, beispielsweise bei vorzeitiger Beendigung des Therapieschemas. Beim Fehlen einzelner Items innerhalb eines Fragebogens wurde wie im EORTC QLQ-C30 Scoring Manual angegeben verfahren. Bei Beantwortung mindestens der Hälfte der Fragen einer multi-Item Skala wurde der Score unter Auslassung des fehlenden Items berechnet, ansonsten wurde die gesamte Skala als fehlend angesehen. Bei fehlender Beantwortung der Frage einer single-Item Skala konnte der Score nicht berechnet werden und die Skala galt als fehlend (Fayers et al. 2001).

Um eine höhere Übersichtlichkeit bzw. eine bessere Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien zu garantieren, wurden die Daten in einer Primäranalyse und einer Subanalyse ausgewertet. Die Primäranalyse wertete die nach Therapieabschluss, also die nach dem 4. Therapiezyklus im Rahmen des Follow-Ups gewonnenen Daten bezogen auf die Baseline-Daten aus. Die Subanalyse wertete die während der Therapie, also die nach dem 1., 2., und 3. Therapiezyklus erhobenen Daten gegenüber den Baseline-Daten aus (*Abb. 1*). Als Signifikanzniveau wurde ein  $p$ -Wert kleiner als 0,05 festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Im beobachteten Zeitraum zwischen 2007 und 2015 wurden am Universitätsklinikum Bonn insgesamt 131 Patienten mit irresektablem metastasiertem P-NET einer PRRT unterzogen. Davon konnten 68 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Von den 63 ausgeschlossenen Patienten hatten 47 Patienten die für den Studieneinschluss relevanten EORTC QLQ-C30 Fragebögen nicht bzw. zu unvollständig ausgefüllt. 11 Patienten erschienen nicht zum Follow-Up oder dies erfolgte unter 3 Monaten nach Therapieabschluss. 5 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Auswertung unter noch laufender Therapie (*Abb. 2*).



**Abb. 2:** Stichprobenbildung

Von 131 Patienten mit irresektablem metastasiertem P-NET, die zwischen 2007 und 2015 am Universitätsklinikum Bonn mit PRRT behandelt wurden, konnten 68 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 63 Patienten mussten ausgeschlossen werden.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 31 Frauen und 37 Männern zusammen. Der Altersdurchschnitt lag bei 61,4 Jahren (Spannweite: 14 bis 85 Jahre) (*Tab. 1*). Die Mehrzahl der Patienten (95,6 %) hatte einen guten bzw. nur minimal eingeschränkten ECOG Performance Status (ECOG 0 oder 1). Im Detail wiesen bei Therapiebeginn 39 Patienten ECOG

0 auf, 26 Patienten ECOG 1 und 3 Patienten ECOG 2. Die Hormonaktivität des Tumors berücksichtigend handelte es sich bei 22 Patienten (32,4 %) um einen funktionell aktiven P-NET. 12 Patienten waren abhängig vom Ki-67 Index G1 klassifiziert, 40 Patienten G2 und 8 Patienten G3, bei 8 Patienten war das Grading unbekannt. Der Median von CgA lag bei 681 ng/ml, der von NSE bei 22 ng/ml. Vor Beginn der PRRT war bei 49 Patienten (72,1 %) ein klinischer oder morphologischer Progress der Erkrankung festgestellt worden.

55 Patienten (80,9 %) hatten vor der PRRT schon andere, zum Teil mehrere Therapiemodalitäten erfahren (OP, Chemotherapie, Biotherapie, lokoregionale Verfahren wie TACE oder SIRT). Ungeachtet dessen, ob die Patienten bereits voroperiert waren (37 Patienten (54,4 %) mit primär chirurgischer Resektion), erhielten 26 Patienten (38,2 %) die PRRT bei Kontraindikationen gegenüber den anderen Therapiemodalitäten als First-Line Therapie bei aktuell irresektablem metastasiertem P-NET. Während des Behandlungszeitraumes der PRRT und des sich anschließenden Follow-Ups wurden die Patienten nicht anderweitig therapiert.

Insgesamt erhielten die Patienten im Abstand von jeweils 3 Monaten bis zu 4 Therapiezyklen. Den 1. Zyklus erhielten alle Patienten, den 2. Zyklus erhielten 67 Patienten, den 3. Zyklus erhielten 63 Patienten und den abschließenden 4. Zyklus erhielten 53 Patienten. Grundsätzlich war jede der Therapien mit 4 Therapiezyklen geplant worden, 2 Patienten verstarben allerdings während des Therapiezeitraumes, bei den anderen wurde die Therapie auf Empfehlung des interdisziplinär tagenden Tumorboards vorzeitig abgebrochen.

**Tab. 1:** Demographische und klinische Aspekte der mit PRRT behandelten Patienten mit irresektablem metastasiertem P-NET.

<b>Patientenzahl</b>	<b>68</b>
<b>Geschlecht</b>	
männlich	37 (54.4 %)
weiblich	31 (45.6 %)
<b>Alter (Durchschnitt; Spannweite)</b>	61.4 (14 - 85)
<b>Grading</b>	
G1 (Ki-67 < 3 %)	12 (17.6 %)
G2 (Ki-67 3 - 20 %)	40 (58.8 %)
G3 (Ki-67 > 20 %)	8 (11.8 %)
unbekannt	8 (11.8 %)
<b>Hormonaktivität des Tumors</b>	
funktionell aktiv	22 (32.4 %)
funktionell inaktiv	46 (67.6 %)
<b>primär chirurgische Resektion</b>	37 (54.4 %)
<b>andere Vortherapien (z.T. mehrere)</b>	
Biotherapie (Lanreotid/Octreotid)	25 (36.8 %)
Chemotherapie	26 (38.2 %)
Lokoregionale Therapie (TACE, SIRT etc.)	7 (10.3 %)
<b>PRRT als First-Line Therapie (unabhängig vom OP-Status)</b>	26 (38.2 %)
dokumentierter morphologischer oder klinischer Progress vor dem 1. Zyklus PRRT	49 (72.1 %)
<b>ECOG</b>	
0	39 (57.4 %)
1	26 (38.2 %)
2	3 (4.4 %)
<b>Tumormarker</b>	
CgA (Median; Spannweite)	681 ng/ml (40 - 48100)
NSE (Median; Spannweite)	22 ng/ml (9 - 424)

### 3.2 Auswirkung der PRRT auf die Lebensqualität

Die Auswertung der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Daten zur Lebensqualität umfasste eine Primär- und Subanalyse (Tab. 2, 3, 4; Abb. 3, 4, 5 und 6). Dabei verglich die Primäranalyse die Lebensqualität nach Therapieabschluss mit der Baseline, die Subanalyse verglich die Lebensqualität während der Therapie mit der Baseline. Beide zeigten deutlich, dass es zu einer Verbesserung der Lebensqualität der mit PRRT behandelten Patienten gekommen war. Positive Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie der abgebildeten Funktionsskalen und Symptome konnten nachgewiesen werden.

#### 3.2.1 Primäranalyse: die Lebensqualität nach Therapieabschluss

Die Primäranalyse (Tab. 2) zeigte deutlich, dass es zu einer Verbesserung der Lebensqualität gekommen war. Der allgemeine Gesundheitszustand und die soziale Funktion zeigten 3 Monate nach dem abschließenden 4. Therapiezyklus verglichen mit dem Befinden vor Therapiebeginn eine signifikante Verbesserung (allgemeiner Gesundheitszustand:  $p=0,008$ ; soziale Funktion  $p=0,049$ ) (Abb. 3 und 4). Zudem präsentierte sich eine signifikante Symptomlinderung nach Therapieabschluss, die sich in einer Abnahme von Fatigue ( $p=0,029$ ) und einer Besserung des Appetitverlusts ( $p=0,015$ ) gemessen an der Baseline manifestierte (Abb. 5 und 6).

Abhängig davon, ob es sich um einen funktionell aktiven oder funktionell inaktiven P-NET handelte, ergaben sich bei der Analyse der Funktionsskalen und der meisten Symptomskalen keine Unterschiede. Anders bei Diarrhoe und Dyspnoe, hier zeigte sich bei den Patienten mit funktionell aktivem P-NET eine signifikant größere Verbesserung gegenüber den Patienten mit funktionell inaktivem P-NET.

**Tab. 2:** Primäranalyse der mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhobenen Daten. Selbsteingeschätzte Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität vor Therapiebeginn (Baseline) sowie nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

EORTC – Skalen		Mittelwert ( $p$ -Wert) <sup>a</sup> [95% Konfidenzintervall]	
		Baseline	3 Monate nach 4. Zyklus PRRT
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		58.2 [53.1; 63.2]	69.3 ** [61.4; 77.2]
<b>F U N K T I O N E N</b>	Körperliche Funktion	74.7 [70.2; 79.2]	76.5 [70.3; 82.6]
	Rollenfunktion	64.6 [57.9; 71.4]	72.8 [62.2; 83.5]
	Emotionale Funktion	63.0 [56.9; 69.1]	67.6 [58.7; 76.4]
	Kognitive Funktion	78.9 [73.5; 84.3]	80.5 [72.7; 88.2]
	Soziale Funktion	63.9 [56.7; 71.2]	70.9 * [61.1; 80.7]
<b>S Y M P T O M E</b>	Fatigue	42.4 [36.3; 48.4]	32.0 * [22.2; 41.7]
	Übelkeit/Erbrechen	14.3 [10.1; 18.6]	7.8 [0.3; 15.4]
	Schmerz	30.9 [24.5; 37.2]	21.8 [10.8; 32.7]
	Dyspnoe	26.8 [19.5; 34.0]	25.8 [14.6; 37.0]
	Schlaflosigkeit	35.9 [28.4; 43.5]	24.6 [12.9; 36.4]
	Appetitverlust	25.7 [19.5; 31.9]	11.6 * [0.7; 22.5]
	Obstipation	16.5 [11.0; 22.0]	12.5 [3.3; 21.7]
	Diarrhoe	19.3 [12.1; 26.4]	17.4 [5.7; 29.1]
	Finanzielle Schwierigkeiten	27.4 [19.9; 34.9]	23.2 [12.6; 33.8]

<sup>a</sup> signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*: <0.05, \*\*: <0.01, \*\*\*: <0.001

### 3.2.2 Subanalyse: die Lebensqualität während der Therapie

Die Subanalyse ergab, dass es bereits während der noch laufenden PRRT zu einer Verbesserung der Lebensqualität der therapierten Patienten gekommen war. Nach jedem Therapiezyklus präsentierte sich der allgemeine Gesundheitszustand signifikant verbessert gegenüber dem Ausgangszustand vor Therapiebeginn (3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Therapiezyklus:  $p=0,048$ ,  $p=0,002$  und  $p<0,001$ ) (Abb. 3). Unter den Funktionsskalen zeigten sich vor allem die soziale und emotionale Funktion signifikant verbessert, auch die körperliche Funktion wies nach dem 3. Therapiezyklus eine signifikante Verbesserung auf (soziale Funktion: 3 Monate nach dem 1. und 2. Therapiezyklus  $p<0,001$ , nach dem 3. Zyklus  $p=0,015$ ; emotionale Funktion: 3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Zyklus  $p=0,003$ ,  $p=0,049$  und  $p=0,001$ ; körperliche Funktion: 3 Monate nach dem 3. Zyklus  $p=0,045$ ) (Abb. 4). Die kognitive Funktion sowie die Rollenfunktion blieben stabil.

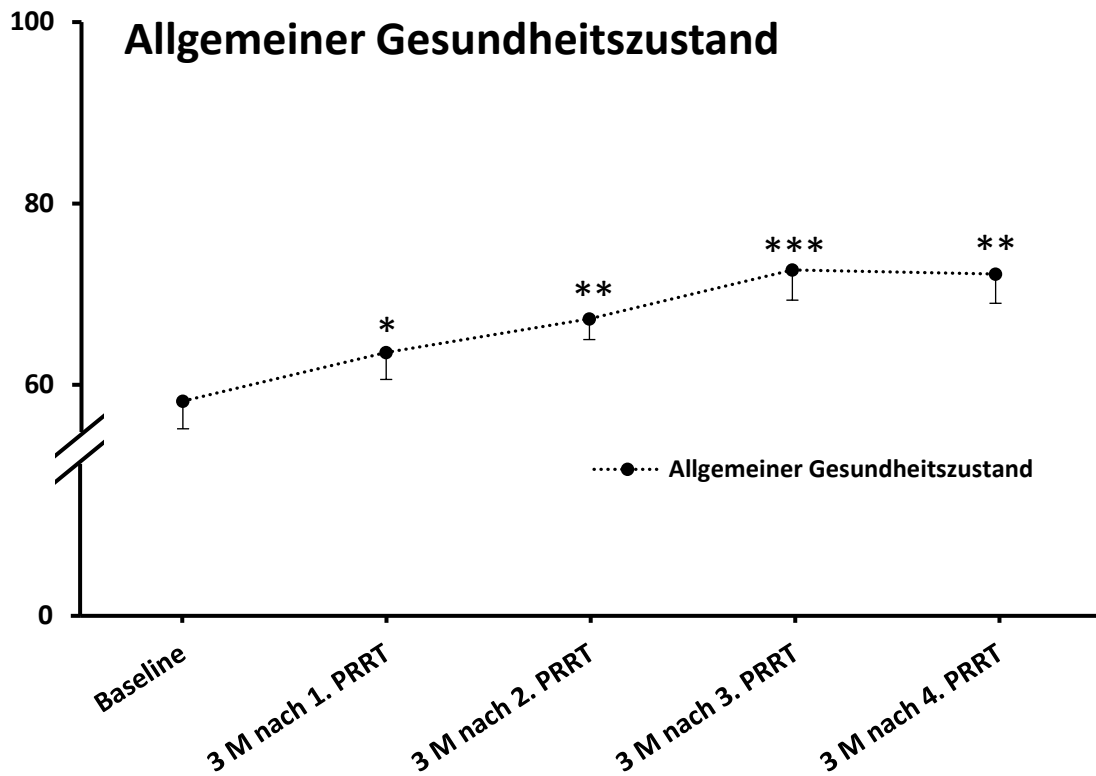
Weiteren positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatte die Linderung einiger Symptome. So ergab die statistische Auswertung eine signifikante Verbesserung von Fatigue sowie von Übelkeit und Erbrechen während der Therapie (Fatigue: 3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Therapiezyklus  $p=0,026$ ,  $p=0,050$  und  $p=0,008$ ; Übelkeit und Erbrechen: nach dem 1. und 2. Zyklus  $p=0,006$  und  $p=0,001$ ) (Abb. 5). Auch Obstipation und Dyspnoe zeigten sich über den Beobachtungszeitraum signifikant verbessert und man erkannte eine signifikant positive Entwicklung des Appetitverlusts über den gesamten Zeitraum der PRRT (Dyspnoe: 3 Monate nach dem 3. Therapiezyklus  $p=0,025$ ; Obstipation: 3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Zyklus  $p=0,050$ ,  $p=0,003$  und  $p=0,006$ ; Appetitverlust: 3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Zyklus  $p=0,010$ ,  $p=0,001$  und  $p=0,009$ ) (Abb. 6).



**Tab. 3:** Subanalyse der mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhobenen Daten. Selbsteingeschätzte Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität vor Therapiebeginn (Baseline) sowie während der Therapie jeweils 3 Monate nach den ersten drei Therapiezyklen.

EORTC – Skalen		Mittelwert ( $p$ -Wert) <sup>a</sup> [95% Konfidenzintervall]			
		Baseline	3 Monate nach 1. Zyklus PRRT	3 Monate nach 2. Zyklus PRRT	3 Monate nach 3. Zyklus PRRT
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		58.2 [53.1; 63.2]	63.1 * [57.6; 68.4]	66.5 ** [61.1; 72.0]	71.7 *** [65.6; 77.7]
<b>F U N K T I O N E N</b>	Körperliche Funktion	74.7 [70.2; 79.2]	76.2 [71.5; 80.9]	77.1 [72.4; 81.8]	78.7* [73.6; 83.8]
	Rollenfunktion	64.6 [57.9; 71.4]	69.3 [62.1; 76.5]	68.8 [61.6; 75.9]	71.8 [63.5; 80.0]
	Emotionale Funktion	63.0 [56.9; 69.1]	71.1 ** [64.7; 77.5]	67.0 * [60.6; 73.4]	73.2 ** [66.1; 80.3]
	Kognitive Funktion	78.9 [73.5; 84.3]	79.9 [74.2; 85.6]	80.0 [74.3; 85.6]	82.9 [76.7; 89.2]
	Soziale Funktion	63.9 [56.7; 71.2]	73.8 *** [66.3; 81.4]	74.0 *** [66.5; 81.5]	71.6 * [63.4; 79.6]
<b>S Y M P T O M E</b>	Fatigue	42.4 [36.3; 48.4]	35.6 * [29.2; 42.1]	36.2 * [29.8; 42.7]	31.9 ** [24.4; 39.3]
	Übelkeit/Erbrechen	14.3 [10.1; 18.6]	7.0 ** [2.4; 11.7]	5.2 ** [0.6; 9.8]	9.3 [3.8; 14.8]
	Schmerz	30.9 [24.5; 37.2]	26.1 [19.2; 32.9]	25.8 [19.0; 32.6]	24.0 [15.9; 32.1]
	Dyspnoe	26.8 [19.5; 34.0]	21.6 [13.9; 29.3]	21.7 [14.0; 29.3]	17.5 * [8.8; 26.3]
	Schlaflosigkeit	35.9 [28.4; 43.5]	40.0 [31.9; 48.0]	33.9 [25.8; 41.9]	32.6 [23.5; 41.8]
	Appetitverlust	25.7 [19.5; 31.9]	15.9 * [9.1; 22.6]	13.6 ** [6.9; 20.3]	14.3 ** [6.2; 22.3]
	Obstipation	16.5 [11.0; 22.0]	11.2 * [5.3; 17.2]	7.5 ** [1.6; 13.4]	6.7 ** [0.2; 13.6]
	Diarrhoe	19.3 [12.1; 26.4]	16.4 [8.7; 24.1]	18.0 [10.4; 25.7]	18.6 [9.7; 27.5]
Finanzielle Schwierigkeiten	27.4 [19.9; 34.9]	21.8 [13.9; 29.7]	24.2 [16.3; 32.0]	20.6 [11.9; 29.2]	

<sup>a</sup> signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*: <0.05, \*\*: <0.01, \*\*\*: <0.001



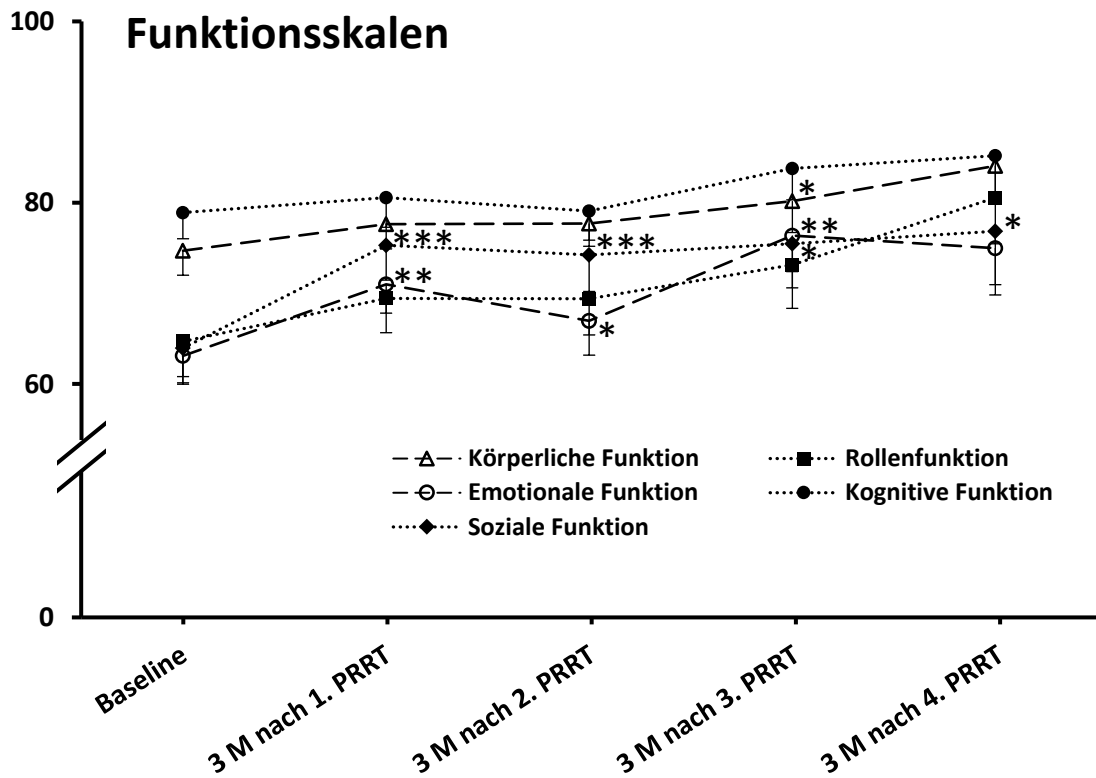
**Abb. 3:** Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes basierend auf den Daten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgreichem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

Signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes über den gesamten Therapieverlauf (3 Monate nach dem 1., 2., 3. und 4. Therapiezyklus:  $p=0,048$ ,  $p=0,002$ ,  $p<0,001$  und  $p=0,008$ ).

Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

Signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*:  $<0,05$ , \*\*:  $<0,01$ , \*\*\*:  $<0,001$



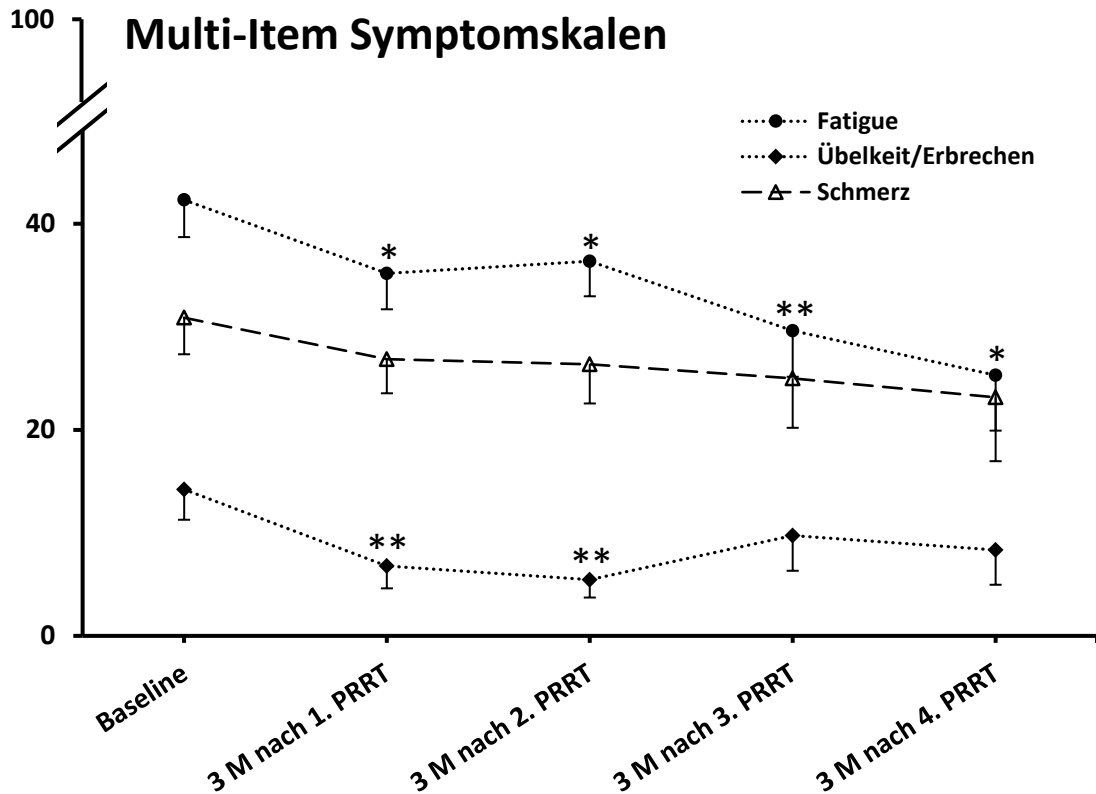
**Abb. 4:** Veränderungen der Funktionsskalen basierend auf den Daten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

Signifikante Verbesserung der sozialen Funktion (3 Monate nach dem 1. und 2. Therapiezyklus  $p < 0,001$ , nach dem 3. und 4. Zyklus  $p = 0,015$  und  $p = 0,049$ ), der emotionalen Funktion (3 Monate nach dem 1., 2., und 3. Zyklus  $p = 0,003$ ,  $p = 0,049$  und  $p = 0,001$ ) und der körperlichen Funktion (3 Monate nach dem 3. Zyklus  $p = 0,045$ ).

Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

Signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*:  $< 0,05$ , \*\*:  $< 0,01$ , \*\*\*:  $< 0,001$



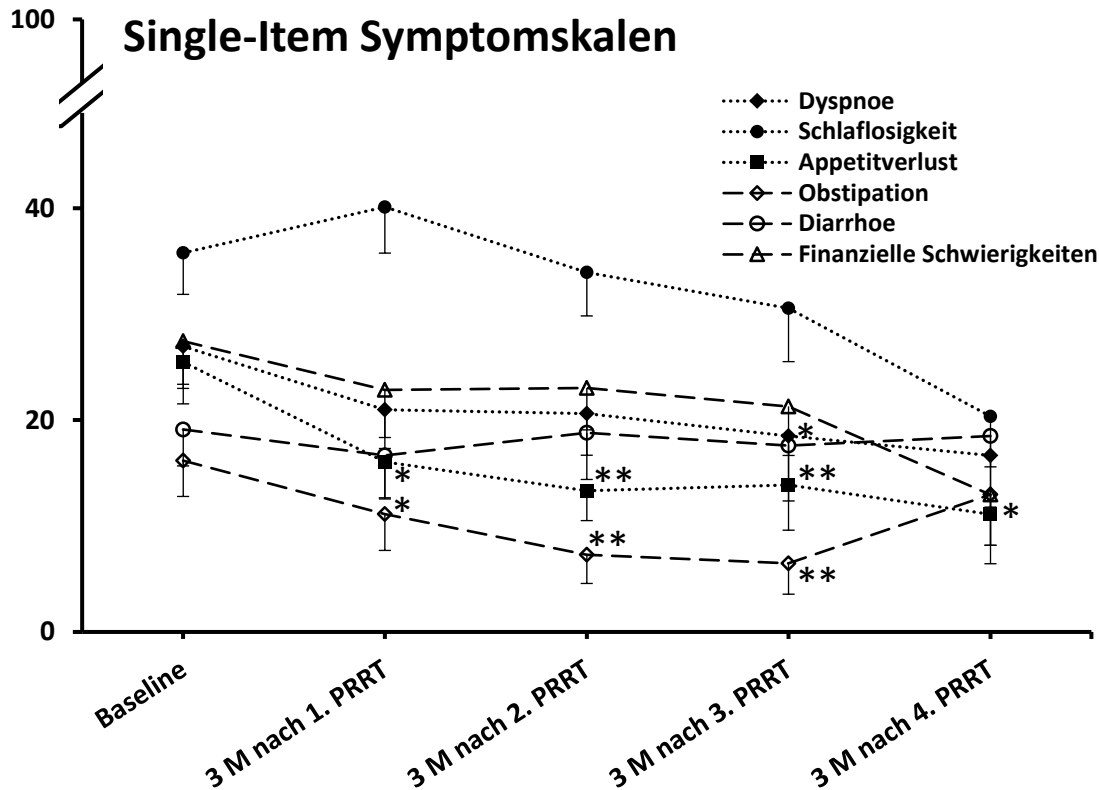
**Abb. 5:** Veränderungen der multi-Item Symptomskalen basierend auf den Daten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

Signifikante Symptomlinderung im Therapieverlauf: Fatigue (3 Monate nach dem 1., 2., 3. und 4. Therapiezyklus  $p=0,026$ ,  $p=0,050$ ,  $p=0,008$  und  $p=0,029$ ), Übelkeit und Erbrechen (nach dem 1. und 2. Zyklus  $p=0,006$  und  $p=0,001$ ).

Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

Signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*:  $<0,05$ , \*\*:  $<0,01$ , \*\*\*:  $<0,001$



**Abb. 6:** Veränderungen der single-Item Symptomskalen basierend auf den Daten des EORTC QLQ-C30 Fragebogens.

Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

Signifikante Symptomlinderung im Therapieverlauf: Besserung von Appetitverlust (3 Monate nach dem 1., 2., 3. und 4. Therapiezyklus  $p=0,010$ ,  $p=0,001$ ,  $p=0,009$  und  $p=0,015$ ) und von Obstipation (3 Monate nach dem 1., 2. und 3. Zyklus  $p=0,050$ ,  $p=0,003$  und  $p=0,006$ ), Abnahme von Dyspnoe (3 Monate nach dem 3. Zyklus  $p=0,025$ ).

Darstellung der Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler

Signifikanter  $p$ -Wert verglichen mit der Baseline: \*:  $<0,05$ , \*\*:  $<0,01$ , \*\*\*:  $<0,001$

**Tab. 4:** Überblick über alle mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen erhobenen Daten. Selbsteingeschätzte Lebensqualität durch die mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET. Vergleichende Darstellung der verschiedenen Dimensionen von Lebensqualität vor Therapiebeginn (Baseline), während der Therapie jeweils 3 Monate nach erfolgtem Therapiezyklus sowie letztmalig nach Therapieabschluss im Rahmen des Follow-Ups.

EORTC – Skalen		Mittelwert ( <i>p</i> -Wert) <sup>a</sup> [95% Konfidenzintervall]				
		Baseline	3 Monate nach 1. Zyklus PRRT	3 Monate nach 2. Zyklus PRRT	3 Monate nach 3. Zyklus PRRT	3 Monate nach 4. Zyklus PRRT
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>		58.2 [53.1; 63.2]	63.1 * [57.6; 68.4]	66.5 ** [61.1; 72.0]	71.7 *** [65.6; 77.7]	69.3 ** [61.4; 77.2]
<b>F U N K T I O N E N</b>	Körperliche Funktion	74.7 [70.2; 79.2]	76.2 [71.5; 80.9]	77.1 [72.4; 81.8]	78.7 * [73.6; 83.8]	76.5 [70.3; 82.6]
	Rollenfunktion	64.6 [57.9; 71.4]	69.3 [62.1; 76.5]	68.8 [61.6; 75.9]	71.8 [63.5; 80.0]	72.8 [62.2; 83.5]
	Emotionale Funktion	63.0 [56.9; 69.1]	71.1 ** [64.7; 77.5]	67.0 * [60.6; 73.4]	73.2 ** [66.1; 80.3]	67.6 [58.7; 76.4]
	Kognitive Funktion	78.9 [73.5; 84.3]	79.9 [74.2; 85.6]	80.0 [74.3; 85.6]	82.9 [76.7; 89.2]	80.5 [72.7; 88.2]
	Soziale Funktion	63.9 [56.7; 71.2]	73.8 *** [66.3; 81.4]	74.0 *** [66.5; 81.5]	71.6 * [63.4; 79.6]	70.9 * [61.1; 80.7]
<b>S Y M P T O M E</b>	Fatigue	42.4 [36.3; 48.4]	35.6 * [29.2; 42.1]	36.2 * [29.8; 42.7]	31.9 ** [24.4; 39.3]	32.0 * [22.2; 41.7]
	Übelkeit/Erbrechen	14.3 [10.1; 18.6]	7.0 ** [2.4; 11.7]	5.2 ** [0.6; 9.8]	9.3 [3.8; 14.8]	7.8 [0.3; 15.4]
	Schmerz	30.9 [24.5; 37.2]	26.1 [19.2; 32.9]	25.8 [19.0; 32.6]	24.0 [15.9; 32.1]	21.8 [10.8; 32.7]
	Dyspnoe	26.8 [19.5; 34.0]	21.6 [13.9; 29.3]	21.7 [14.0; 29.3]	17.5 * [8.8; 26.3]	25.8 [14.6; 37.0]
	Schlaflosigkeit	35.9 [28.4; 43.5]	40.0 [31.9; 48.0]	33.9 [25.8; 41.9]	32.6 [23.5; 41.8]	24.6 [12.9; 36.4]
	Appetitverlust	25.7 [19.5; 31.9]	15.9 * [9.1; 22.6]	13.6 ** [6.9; 20.3]	14.3 ** [6.2; 22.3]	11.6 * [0.7; 22.5]
	Obstipation	16.5 [11.0; 22.0]	11.2 * [5.3; 17.2]	7.5 ** [1.6; 13.4]	6.7 ** [0.2; 13.6]	12.5 [3.3; 21.7]
	Diarrhoe	19.3 [12.1; 26.4]	16.4 [8.7; 24.1]	18.0 [10.4; 25.7]	18.6 [9.7; 27.5]	17.4 [5.7; 29.1]
Finanzielle Schwierigkeiten	27.4 [19.9; 34.9]	21.8 [13.9; 29.7]	24.2 [16.3; 32.0]	20.6 [11.9; 29.2]	23.2 [12.6; 33.8]	

<sup>a</sup> signifikanter *p*-Wert verglichen mit der Baseline: \*: <0.05, \*\*: <0.01, \*\*\*: <0.001

## 4. Diskussion

P-NET sind sehr seltene Tumore, die bedingt durch ihre langsame Wachstumsgeschwindigkeit initial häufig asymptomatisch bleiben und erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium klinisch auffällig und diagnostiziert werden (Maxwell et al. 2016; Modlin et al. 2008). Eine kurative Therapie ist zu diesem Zeitpunkt meist nicht mehr möglich. In der palliativen Situation gibt es eine Vielzahl an Therapieoptionen und auch die Kombination unterschiedlicher Therapiemodalitäten findet Anwendung (Falconi et al. 2016; Pavel et al. 2016). In den letzten Jahren sind vor allem zielgerichtete Therapieverfahren wie die Immuntherapie oder die PRRT in den Fokus der Aufmerksamkeit geraten, da sie sich in Studien bei sehr günstigem Nebenwirkungsprofil mit positivem Einfluss auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben als effektiv erwiesen haben (Bodei et al. 2016; Raymond et al. 2011; Yao et al. 2016). Bei onkologischen Patienten im palliativen Therapieansatz muss adäquate Symptomkontrolle und damit verbundene Stabilisierung bzw. Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Therapieziel und damit entscheidendes Kriterium bei der Therapieplanung sein. Erfassung und Evaluation der Lebensqualität von Patienten ist somit von fundamentaler Bedeutung bei der Therapieplanung und elementarer Bestandteil bei der Etablierung von Therapiealgorithmen (Procopio et al. 2016; Velanovich 2011).

In der vorliegenden Studie wurde die Lebensqualität von 68 Patienten mit irresektablem metastasiertem P-NET unter PRRT mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE mittels EORTC QLQ-C30 evaluiert. Die Auswertung erfolgte in einer Primäranalyse (Lebensqualität nach Therapieabschluss verglichen mit der vor Therapiebeginn) und einer Subanalyse (Lebensqualität während der Therapie verglichen mit der vor Therapiebeginn). Diese Form der Auswertung wurde gewählt, da sie die größte Übersichtlichkeit bietet bzw. eine Vergleichbarkeit mit ähnlichen Studien (Delpassand et al. 2014; Khan et al. 2011; Teunissen et al. 2004) ermöglicht. Die genannten Studien unterscheiden sich insofern, dass sie Patienten mit gastroenteropankreatischem NET (GEP-NET) einschlossen, sich also nicht auf Patienten mit P-NET beschränkten. Eine Auswertung der Lebensqualität abhängig vom genauen Tumortyp/der Lokalisation des Tumors erfolgte nicht bzw. wäre bei der geringen Zahl an Patienten mit P-NET auch nur eingeschränkt aussagekräftig gewesen (13 Patienten

(Teunissen et al.) bzw. 14 Patienten (Delpassand et al.) vs. 68 Patienten (diese Studie)). Darüber hinaus wurden nur Daten von vor Therapiebeginn und nach Therapieabschluss entsprechend der Primäranalyse ausgewertet. Eine detaillierte Evaluation der Lebensqualität nach jedem einzelnen Therapiezyklus wurde nicht vorgenommen, sodass die Subanalyse als weiteres Alleinstellungsmerkmal der vorliegenden Studie anzusehen ist.

Die Primäranalyse zeigte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach Therapieabschluss gegenüber der vor Therapiebeginn. Die einzelnen Skalen des EORTC QLQ-C30 erlaubten dabei differenzierte Aussagen hinsichtlich der unterschiedlichen Dimensionen von Lebensqualität. Nach vollständig erfolgter PRRT zeigten die Patienten einen verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand und eine Verbesserung ihrer sozialen Funktion. Die soziale Funktion beschreibt das Familienleben und das Zusammensein bzw. Unternehmungen mit anderen Menschen und inwieweit es durch den körperlichen Zustand oder die Therapie zu einer Beeinträchtigung kam. Die PRRT ermöglichte eine größere Teilhabe am Familien- und sozialen Leben und bewirkte durch die bessere Integration gleichsam einen positiven Effekt auf die Psyche. Bei genauer Analyse der einzelnen Symptomskalen präsentierten sich nach erfolgter PRRT Fatigue und Appetitverlust gebessert. Die Linderung dieser beiden Symptome verdeutlicht, dass die PRRT auch die körperliche Verfassung der Patienten positiv beeinflusste.

Alle anderen Funktions- und Symptomskalen des Fragebogens zeigten in der Primäranalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede, blieben also weitestgehend stabil. Im Rahmen einer palliativen Situation aufgrund einer malignen Erkrankung wie dem P-NET ist auch dies als Erfolg zu werten und spricht für die Effektivität der PRRT. Insgesamt waren die Ergebnisse der Primäranalyse sehr gut mit der Tatsache zu vereinbaren, dass für den Behandlungszeitraum der PRRT bei keinem der Patienten ein Progress seiner Erkrankung, weder klinisch noch morphologisch, festzustellen war.

Die Subanalyse belegte einen positiven Effekt der PRRT auf die Lebensqualität schon während der noch laufenden Therapie. Sie verglich die Lebensqualität nach jedem der ersten drei Therapiezyklen mit der Lebensqualität vor Therapiebeginn. Mit Blick auf die verschiedenen Skalen ließ sich auch hier das Ergebnis weiter differenzieren. Dabei fiel vor allem die signifikante Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes nach jedem Zyklus auf, die den positiven Effekt der Therapie bereits deutlich zum Ausdruck



bringt. Zusätzlich gaben die Patienten eine Verbesserung ihrer sozialen und emotionalen Funktion an. Die emotionale Funktion fasst die Gefühls- und Stimmungslage der Patienten zusammen, insbesondere ob sie sich niedergeschlagen oder angespannt fühlten, sich Sorgen machten oder reizbar waren. Damit wurden Hauptsymptome einer Depression abgefragt (Kennedy 2008). Ein Großteil der Nebensymptome wurde im Rahmen der anderen Skalen erfasst, wie zum Beispiel Fatigue und Appetitverlust. Diese beiden Symptome zeigten sich ebenfalls durch die ersten drei Zyklen verbessert. Die kognitive Funktion, die die Konzentrationsfähigkeit und das Erinnerungsvermögen zum Ausdruck bringt, und die Skala der Schlaflosigkeit, beides ebenso Diagnosekriterien einer Depression, blieben über den gesamten Therapieverlauf stabil. Das bedeutet, dass die PRRT der Entstehung einer Depression oder depressiven Verstimmung entgegenwirkte und diesbezüglich protektive Wirkung hat. In Anbetracht der Tatsache, dass die Prävalenz depressiver Symptome bei onkologischen Patienten gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht ist (Sotelo et al. 2014), ein nicht zu unterschätzender Effekt.

Die körperliche Funktion als Ausdruck dessen, inwieweit sich die Patienten noch körperlich belasten konnten und in welchem Umfang sie bei basalen Aktivitäten des täglichen Lebens (Essen, Anziehen, Waschen, Toilettengang) auf Unterstützung angewiesen waren, blieb über das Therapiejahr ebenfalls konstant bzw. zeigte sich nach dem 3. Zyklus sogar verbessert. Arbeit, tagtägliche Beschäftigungen und Freizeitaktivitäten, also die Ausübung einer Rolle in unterschiedlichen Bereichen des täglichen Lebens und im EORTC QLQ-C30 als Rollenfunktion bezeichnet, konnten über den gesamten Therapieverlauf in selbem Maße wie noch vor Therapiebeginn ausgeübt werden. Durch die PRRT konnten die körperliche Verfassung und das gewohnte Alltagsleben von vor der Therapie beibehalten werden, d.h. weder unmittelbare Auswirkungen des Tumors noch Nebenwirkungen der Therapie verursachten diesbezüglich eine zunehmende Einschränkung oder Limitation. Oft sind onkologische Therapien mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität und den Alltag der Patienten deutlich beeinträchtigen (Jordan et al. 2017). Die PRRT gehört folglich nicht dazu, was sich sehr positiv auf die Psyche und mentale Stabilität der Patienten sowie ihre Compliance auswirkt.

Neben den bereits angesprochenen Symptomen Fatigue, Appetitverlust und Schlaflosigkeit zeigten sich weitere Symptome während der ersten drei Therapiezyklen signifikant verbessert bzw. blieben konstant. Besonders hervorzuheben ist die Abnahme von

Übelkeit und Erbrechen im Zuge der ersten beiden Therapiezyklen. Positive Erfahrungen zu Beginn einer Therapie sind von immenser Wichtigkeit, denn sie wirken der Konditionierung therapieinduzierter Symptome entgegen und fördern ebenfalls die Compliance (Land et al. 2016). Auf dem Boden der klassischen Konditionierung kann beispielsweise therapieinduziertes Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie dazu führen, dass mit einer gewissen Latenz bzw. mit Fortführung der Therapie der bloße Anblick oder der Geruch des Krankenhauses ausreichen, um beim Patienten Übelkeit und Erbrechen hervorzurufen, sog. antizipatorische Übelkeit/antizipatorisches Erbrechen. Etwa 30 % der Fälle von Chemotherapie-induzierter Übelkeit gehen in antizipatorische Übelkeit über und bilden damit eine häufige Nebenwirkung, die nur sehr schwer zu therapieren ist (Mustian et al. 2011). Bei der PRRT ist die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten antizipatorische Übelkeit entwickeln, als gering einzustufen, da sie in der Anfangsphase der Therapie sogar zur Linderung von Übelkeit und Erbrechen beiträgt. Insgesamt ist die Entwicklung antizipatorischer Symptome im Rahmen der PRRT als unwahrscheinlich anzusehen, da sie sich durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil auszeichnet und allgemein gut vertragen wird (Bergsma et al. 2012; Bodei et al. 2011).

Weiterhin konnte eine Besserung von Obstipation über die ersten drei Therapiezyklen und eine Abnahme von Dyspnoe nach dem 3. Zyklus verzeichnet werden. Die Skalen zur Erfassung von Schmerz und Diarrhoe blieben über die gesamte Therapie stabil. Ebenfalls Faktoren, die einen Beitrag im Sinne positiver Therapieerfahrung leisten.

Insgesamt wird sehr deutlich, dass sich die PRRT in vielfältiger Art und Weise positiv auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit P-NET auswirkte. Der allgemeine Gesundheitszustand zeigte sich über den gesamten Therapieverlauf signifikant verbessert. Auch auf die anderen Dimensionen von Lebensqualität nahm die PRRT positiven Einfluss, denn die sie charakterisierenden Funktions- und Symptomskalen zeigten sich ebenfalls signifikant verbessert oder blieben stabil. Eine Verschlechterung des Zustandes oder eine Symptomzunahme wurde zu keiner Zeit beobachtet. Die absoluten Zahlen (*Tab. 2, 3 und 4*) weisen zwar gewisse Schwankungen auf, auch derart, dass man eine zeitweilige Zustandsverschlechterung vermuten könnte. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % handelt es sich dabei aber um zufällige Schwankungen und Abweichungen ohne Signifikanz. Die Änderungen sind zufallsbedingt, also nicht auf den Tumor

oder die PRRT zurückzuführen. Sie würden sich auch in einer Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung wiederfinden lassen.

Sowohl das Spektrum als auch die Bedeutung zielgerichteter nuklearmedizinischer Therapieverfahren, zu denen die PRRT zählt, haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen (Kramer-Marek und Capala 2012). Sie erfüllen den Anspruch der modernen Krebstherapie an eine individualisierte Therapie, die sich maßgeblich an tumor- und patientenspezifischen Faktoren orientiert (Khan und Caplin 2011). Der Wirkmechanismus der PRRT beruht auf der gezielten Deponierung von Strahlendosis mit kurzer Reichweite im Tumorgewebe, aus der eine selektive Bestrahlung desselben unter weitestgehender Schonung des umliegenden Gewebes resultiert (Dong et al. 2014). Aus der Selektivität heraus sollten sich bedeutend weniger Nebenwirkungen ergeben als es bei anderen konservativen Therapieverfahren wie z. B. der Chemotherapie der Fall ist. Allerdings ist hier die Studienlage limitiert, denn zu Themen wie der Lebensqualität unter PRRT, ihrer Veränderung und Beeinflussung durch die Therapie, existieren aktuell kaum Studien. So ist die vorliegende Studie beispielsweise die einzige Studie, die den Einfluss der PRRT auf die Lebensqualität beschränkt auf Patienten mit P-NET evaluiert. In Anbetracht des vielversprechenden Ergebnisses dieser Studie und der allgemeinen Tendenz, der Stabilisierung und Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität größere Bedeutung bei der Therapieplanung zukommen zu lassen (Procopio et al. 2016; Velanovich 2011), sind hier prospektive Studien wünschenswert. Ebenfalls sollten die Auswirkungen der PRRT auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von Patienten mit P-NET prospektiv untersucht werden, nachdem retrospektiv schon ein positiver Effekt gezeigt werden konnte. Aussagekräftige prospektive Studien würden der Forderung nach einer Neubewertung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten im Therapiealgorithmus des P-NET entscheidenden Nachdruck verleihen (Ezziddin et al. 2014; Kwekkeboom und Krenning 2016; Pavel et al. 2016; Sabet et al. 2016).

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind folgende Limitationen zu bedenken: Bei keinem der Patienten konnte während der Therapie ein klinischer oder morphologischer Progress seiner Erkrankung festgestellt werden. Dennoch ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch minimale Progressionsvorgänge nicht auszuschließen. Ebenso gilt es eine Beeinflussung durch ggf. gleichzeitig erfolgte rein symptomatische Therapien zu

beachten. In Anbetracht der Seltenheit des P-NET und der Tatsache, dass es sich um eine Single-Center-Studie handelte, ist ein Stichprobenumfang von 68 Patienten eine relativ große Zahl. Dennoch ist der Stichprobenumfang limitierender Faktor beim Nachweis von kleinen, unscheinbaren Effekten der PRRT auf die Lebensqualität. Um diese sicher identifizieren zu können hätte es eines bedeutend größeren Patientenkollektivs bedurft. Die Mehrzahl der Patienten (95,6 %) hatte mit ECOG 0 oder 1 einen nur minimal eingeschränkten Performance Status. Inwieweit die Ergebnisse für Patienten mit größeren Einschränkungen und konsekutiv niedrigerem Performance Status gelten ist nicht bekannt. Zur Quantifizierung der Lebensqualität wurde der für alle Tumorentitäten anwendbare EORTC QLQ-C30 Kernfragebogen verwendet, der für tumor- und therapiespezifische Aspekte nur eingeschränkt sensitiv ist. Um diese detailliert erfassen zu können stehen Zusatzmodule zur Erweiterung des Kernfragebogens zur Verfügung. Das Modul für NET (EORTC QLQ-GI.NET21) wurde 2006 konzipiert (Davies et al. 2006) und 2013 nach Feststellung ausreichender Validität (Yadegarfar et al. 2013) für den Gebrauch in klinischen Studien bereitgestellt. Damit war es bei Studienbeginn im Jahr 2007 noch nicht verfügbar. Besondere Stärke und Alleinstellungsmerkmal gegenüber den wenigen vergleichbaren Studien ist das longitudinale Studiendesign mit seinen fünf Zeitpunkten, an denen die Erfassung der Lebensqualität erfolgte. Es ermöglichte die differenzierte Evaluation der Lebensqualität in Abhängigkeit von jedem einzelnen Therapiezyklus über den gesamten Therapieverlauf.

Insgesamt stellt die PRRT ein effektives und nebenwirkungsarmes Verfahren zur Therapie neuroendokriner Tumore des Pankreas dar. Ihr positiver Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte durch die vorliegende Studie belegt werden.

## 5. Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore des Pankreas (P-NET) sind sehr seltene Tumore, die bedingt durch langsamen Progress und initiale Asymptomatik meist erst in fortgeschrittenen metastasierten und nicht mehr kurativen Tumorstadien diagnostiziert werden. Kurative Kuration ist nur durch chirurgische Resektion möglich. Palliative Therapieverfahren umfassen u.a. lokale Verfahren (TAE, TACE, SIRT), zielgerichtete Verfahren (Biotherapie, Immuntherapie, PRRT) sowie Chemotherapie. Im palliativen Setting sind Stabilisierung und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität entscheidendes Therapieziel, sodass ihrer Evaluation fundamentale Bedeutung zukommt. Ziel der Studie war die Evaluation der Lebensqualität von Patienten mit P-NET unter Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

68 Patienten mit P-NET konnten in die Studie eingeschlossen werden (31 Frauen, 37 Männer; Altersdurchschnitt 61,4 Jahre). Die Quantifizierung der Lebensqualität erfolgte mittels EORTC QLQ-C30 (Version 3.0, deutsche Übersetzung) vor Therapiebeginn (Baseline) und jeweils 3 Monate nach jedem Therapiezyklus. Der Fragebogen schlüsselt gesundheitsbezogene Lebensqualität in ihre verschiedenen Dimensionen auf und ermöglicht so eine differenzierte Betrachtungsweise.

Sowohl Primäranalyse (Lebensqualität nach Therapieabschluss verglichen mit der Baseline) als auch Subanalyse (Lebensqualität während der Therapie verglichen mit der Baseline) zeigten eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität durch die PRRT. Allgemeiner Gesundheitszustand, soziale Funktion, Fatigue und Appetitverlust präsentierten sich sowohl im Therapieverlauf als auch nach Therapieabschluss signifikant verbessert. Zudem erfuhr die emotionale Funktion eine signifikante Besserung während der Therapie, die körperliche Funktion nach dem 3. Therapiezyklus. An weiteren Symptomen besserte sich Obstipation während der Therapie, Übelkeit/Erbrechen zeigten nach den ersten beiden Zyklen, Dyspnoe nach dem 3. Zyklus eine signifikante Verbesserung.

Insgesamt konnte eine signifikante Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität durch die PRRT belegt werden. Sollte es, wie von einigen Experten aktuell gefordert, zu einer Neubewertung der unterschiedlichen Therapiemodalitäten im Therapiealgorithmus des P-NET kommen, könnte diese Studie einen entscheidenden Beitrag leisten.

## 6. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Demographische und klinische Aspekte der mit PRRT behandelten Patienten mit P-NET .....	21
<b>Tabelle 2:</b> Primäranalyse der erhobenen Daten (mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen).....	23
<b>Tabelle 3:</b> Subanalyse der erhobenen Daten (mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen).....	25
<b>Tabelle 4:</b> Überblick über alle erhobenen Daten (mittels EORTC QLQ-C30 Fragebogen).....	30

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Studiendesign .....	16
<b>Abbildung 2:</b> Stichprobenbildung.....	19
<b>Abbildung 3:</b> Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) .....	26
<b>Abbildung 4:</b> Veränderungen der Funktionsskalen (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) .....	27
<b>Abbildung 5:</b> Veränderungen der multi-Item Symptomskalen (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) .....	28
<b>Abbildung 6:</b> Veränderungen der single-Item Symptomskalen (basierend auf dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen) .....	29

## 8. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JC de. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:365–376

Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, Mauff KAL, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Nephrotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43:1802–1811. DOI: 10.1007/s00259-016-3382-9

Bergsma H, van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, Herder WW de, Peeters RP, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) for GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26:867–881. DOI: 10.1016/j.bpg.2013.01.004

Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, Russolillo N, Autret A, Moutardier V, Capussotti L, Le Treut Y-P, Delpero J-R, Hardwigsen J. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: Short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:1000–1007. DOI: 10.1245/s10434-014-4016-8

Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arraras JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 2000; 36:1796–1807

Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N, Iodice S, Baio SM, Bartolomei M, Lombardo D, Ferrari ME, Sansovini M, Chinol M, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: The IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125–2135. DOI: 10.1007/s00259-011-1902-1



Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med* 2016; 46:225–238. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003

Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwekkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40:800–816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224–233. DOI: 10.1056/NEJMoa1316158

Cella DF. Quality of life: Concepts and definition. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9:186–192

Davies AHG, Larsson G, Ardill J, Friend E, Jones L, Falconi M, Bettini R, Koller M, Sezer O, Fleissner C, Taal B, Blazeby JM, Ramage JK. Development of a disease-specific Quality of Life questionnaire module for patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42:477–484. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.10.025

Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S, Wolin EM, Hamiditabar M, Espenan GD, Erion JL, O'Dorisio TM, Kvols LK, Simon J, Wolfangel R, Camp A, Krenning EP, Mojtahedi A. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors: The first US phase 2 experience. *Pancreas* 2014; 43:518–525. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000113

Dilz L-M, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, Weikersthal LF von, Pape U-F, Wiedenmann B, Pavel M. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1253–1262. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.04.005

Dong C, Liu Z, Wang F. Peptide-based radiopharmaceuticals for targeted tumor therapy. *Curr Med Chem* 2014; 21:139–152

Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, Willinek W, Biersack H-J, Sabet A. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:925–933. DOI: 10.1007/s00259-013-2677-3

Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95:120–134. DOI: 10.1159/000335587

Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT, participants aoVCC. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016; 103:153–171. DOI: 10.1159/000443171

Fayers P, Bottomley A, Group EQoL, Unit QoL. Quality of life research within the EORTC—the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38 Suppl 4:S125-133

Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)* 2001

Fayers PM, Sprangers MAG. Understanding self-rated health. *The Lancet* 2002; 359:187–188. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07466-4

Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Roman U, Eriksson B, Granberg D, Lubberink M. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2015; 56:177–182. DOI: 10.2967/jnumed.114.148437

Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, Herder WW de, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec J-Y, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines for the manage-

ment of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: Functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 2012; 95:98–119. DOI: 10.1159/000335591

Jiao Y, Shi C, Edil BH, Wilde RF de, Klimstra DS, Maitra A, Schulick RD, Tang LH, Wolfgang CL, Choti MA, Velculescu VE, Diaz LA, Vogelstein B, Kinzler KW, Hruban RH, Papadopoulos N. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 2011; 331:1199–1203. DOI: 10.1126/science.1200609

Jiménez-Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Martín-Pérez E, Crespo G, Serrano R, Llanos M, Villabona C, García-Carbonero R, Aller J, Capdevila J, Grande E. Health-related quality of life in well-differentiated metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34:381–400. DOI: 10.1007/s10555-015-9573-1

Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114:481–487. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0481

Kennedy SH. Core symptoms of major depressive disorder: Relevance to diagnosis and treatment. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10:271–277

Khan MS, Caplin ME. Therapeutic management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18 Suppl 1:S53-74. DOI: 10.1530/ERC-10-0271

Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with <sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52:1361–1368. DOI: 10.2967/jnumed.111.087932

Kramer-Marek G, Capala J. The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumour Biol* 2012; 33:629–640. DOI: 10.1007/s13277-012-0373-8

Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, van Eijck CHJ, Valkema R, Jong M de, Herder WW de, Krenning EP. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R53-73. DOI: 10.1677/ERC-09-0078

Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in the Treatment of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 2016; 30:179–191. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.09.009

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, Herder WW de, Feelders RA, van Eijck CH, Esser J-P, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog <sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:2754–2762. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.066

Land SR, Walcott FL, Liu Q, Wickerham DL, Costantino JP, Ganz PA. Symptoms and QOL as Predictors of Chemoprevention Adherence in NRG Oncology/NSABP Trial P-1. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108. DOI: 10.1093/jnci/djv365

Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988; 332: 85–87. DOI: 10.1038/332085a0

Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, Ahmadzadehfar H. Quality of life assessment following peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of pancreatic neuroendocrine tumor (P-NET). *J Nucl Med* 2016; 57:1462

Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, Conrad R, Ahmadzadehfar H. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:38–46. DOI: 10.1007/s00259-017-3816-z

Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 2008; 14:5377–5384

Maxwell JE, Sherman SK, Howe JR. Translational Diagnostics and Therapeutics in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2016; 22:5022–5029. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0435

Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, Herder WW de, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski

P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology* 2008; 9:61–72. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2

Mustian KM, Devine K, Ryan JL, Janelsins MC, Sprod LK, Peppone LJ, Candelario GD, Mohile SG, Morrow GR. Treatment of Nausea and Vomiting During Chemotherapy. *US Oncol Hematol* 2011; 7:91–97

Oberg K, Casanovas O, Castaño JP, Chung D, Delle Fave G, Denèfle P, Harris P, Khan MS, Kulke MH, Scarpa A, Tang LH, Wiedenmann B. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: Implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 2013; 19:2842–2849. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3458

Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19:753–781. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.06.002

Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95:157–176. DOI: 10.1159/000335597

Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape U-F, Öberg K. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 2016; 103:172–185. DOI: 10.1159/000443167

Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J, Buchmann I, Ezziddin S, Scheidhauer K, Krause BJ, Schmidt D, Amthauer H, Rösch F, Nagarajah J, Führer D, Lahner H, Pöppel G, Hörsch D, Walter MA, Baum RP. Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore. DGN-Leitlinie (S1). *Nuklearmedizin* 2015; 54:1-11

Procopio G, Ratta R, Braud F de. Improved quality of life is the way to longer life. *The Lancet Oncology* 2016; 17:862–863. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30158-9

Ramage JK, Davies AH. Measurement of quality of life in carcinoid/neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10:483–486

Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J-S, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniowski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:501–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825

Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:273–282

Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape U-F, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27:4656–4663. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510

Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Müller H-H, Arnold R. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017; 104:26–32. DOI: 10.1159/000443612

Sabet A, Biersack H-J, Ezziddin S. Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2016; 46:40–46. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.09.005

Sotelo JL, Musselman D, Nemeroff C. The biology of depression in cancer and the relationship between depression and cancer progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26:16–30. DOI: 10.3109/09540261.2013.875891

Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregini E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet

T, Erion JL, Ruzsiewicz P, Kwekkeboom D, Krenning E. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376:125–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427

Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with 177Lu-DOTA0,Tyr3octreotate. *J Clin Oncol* 2004; 22:2724–2729. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.016

Velanovich V. The association of quality-of-life measures with malignancy and survival in patients with pancreatic pathology. *Pancreas* 2011; 40:1063–1069. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31821ad8eb

Yadegarfar G, Friend L, Jones L, Plum LM, Ardill J, Taal B, Larsson G, Jeziorski K, Kwekkeboom D, Ramage JK. Validation of the EORTC QLQ-GINET21 questionnaire for assessing quality of life of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2013; 108:301–310. DOI: 10.1038/bjc.2012.560

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26:3063–3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377

Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, van Cutsem E, Voi M, Brandt U, He W, Chen D, Capdevila J, Vries EGE de, Tomassetti P, Hobday T, Pommier R, Öberg K. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers From the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol* 2016; 34:3906–3913. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.0702

Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, Vries EGE de, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg K, RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors TTSG. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364:514–523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290

## 9. Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Hojjat Ahmadzadehfar für die Überlassung des Themas und seine fortwährende Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova und Herrn Dr. med. Martin Mücke, die ebenfalls ihren großen Teil zur Entstehung der Arbeit beigetragen haben. Bedanken möchte ich mich bei Herrn Guido Lüchters für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung.



## 10. Publikationen

### Veröffentlichung:

Marinova M, Mücke M, **Mahlberg L**, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, Conrad R, Ahmadzadehfar H. „*Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30*“. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018; 45:38–46. DOI: 10.1007/s00259-017-3816-z

### Posterbeitrag:

Marinova M, Mücke M, **Mahlberg L**, Essler M, Cuhls H, Radbruch L, Ahmadzadehfar H. „*Quality of life assessment following peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) of pancreatic neuroendocrine tumor (P-NET)*“. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) Annual Meeting 2016, San Diego, California (USA)