

**Neuroendokrine Tumore und Knochenmetastasen: Verhalten in der  
funktionellen Bildgebung und Ansprechen auf die  
Peptid-Radiorezeptor-Therapie**

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

Florian Heinemann  
aus Berlin  
2013

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Standop

Tag der Mündlichen Prüfung: 3.1.2013

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Allgemeines zu Neuroendokrinen Tumoren.....	7
1.1.1 Metastasierung.....	9
1.1.2 Prognostische Faktoren.....	10
1.2 Diagnostik.....	11
1.3 Therapie von NET.....	12
1.3.1 Peptid-Radiorezeptor-Therapie.....	13
1.4 Fragestellung.....	15
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>16</b>
2.1 Patientenkollektiv.....	16
2.2 Labor- und histopathologische Parameter.....	18
2.3 Peptid-Radiorezeptor-Therapie.....	18
2.4 Ansprechen der Knochenmetastasen.....	19
2.5 Vergleich von osteometaboler Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie.....	20
2.6 Tumorlast und Speicherintensität der Knochenmetastasen.....	21
2.7 Progressions-freies Intervall und Gesamtüberleben.....	21
2.8 Datenanalyse - Statistik.....	21
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	23
3.2 Therapieansprechraten.....	23
3.2.1 Progressions-freies Intervall und Faktorenanalyse.....	27
3.2.2 Tumorlast und Speicherintensität der Knochenmetastasen.....	30
3.3 Vergleich von Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie.....	32
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>35</b>
4.1 Therapieansprechen.....	35
4.2 Faktorenanalyse.....	37
4.3 Vergleich von Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie.....	38
4.4 Fehlerdiskussion.....	39

**Zusammenfassung..... 40**  
**Literaturverzeichnis..... 42**

## Abkürzungsverzeichnis

BSAP	bone-specific alkaline phosphatase
CgA	Chromogranin A
CR	komplette Remission = complete remission
CT	Computer-Tomographie
CUP	Cancer of unknown primary = Tumor ohne bekannten Primarius
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracetic acid
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
GE-NET	Gastrointestinale neuroendokrine Tumore
GEP-NET	Gastrointestinale-pankreatische neuroendokrine Tumore
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard ratio
KI	Konfidenzintervall
Ki67-PFI	Ki67-Proliferationsindex
Lu177-RRS	Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie
MDA	MD Anderson Cancer Center
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MR	geringes Ansprechen = minor response
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
NET	Neuroendokrine Tumore
NSE	Neuronen spezifische Enolase
NTx	cross-linked amino-terminal telopeptide of type I collagen
PD	progressive Erkrankung = progressive disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIND	amino-terminal propeptide of type 1 procollagen
P-NET	Pankreatische neuroendokrine Tumore
PR	partielle Remission = partial remission
PRRT	Peptid-Radiorezeptor-Therapie
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPS	Radiophosphonat-Szintigraphie
SD	stabile Erkrankung = stable disease
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie = single photon emission computed tomography
SRS	Somatostatinrezeptor-Szintigraphie
SWOG	Southwest Oncology Group

## 1 Einleitung

Neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumore (GEP-NET) sind seit mehr als hundert Jahren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Erstmals wurden sie 1888 von dem Berliner Pathologen Otto Lubarsch beschrieben. Um die Jahrhundertwende beschäftigte sich auch der Münchner Pathologe Siegfried Oberndorfer mit diesem Thema und schrieb 1907 einen Artikel mit dem Titel „Karzinoide Tumoren des Dünndarms“, der in der Frankfurter Zeitschrift für Pathologie veröffentlicht wurde. Damals wie heute stellen die GEP-NET eine sehr inhomogene Gruppe von Tumoren dar, deren Gemeinsamkeit im Ursprung aus dem neuroendokrinen System liegt. Die Therapie im metastasierten, nicht mehr resezierbaren Stadium erweist sich als schwierig. Hier konnten in den letzten zwanzig Jahren Fortschritte im Bereich der nuklearmedizinischen Therapie erzielt werden. Die Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) wurde Anfang der 1990er Jahre aus einem ehemals diagnostischen Ansatz entwickelt und ist heute ein etabliertes Therapieverfahren. Hierbei wird dem Patient ein Radionuklid verabreicht, das über einen Chelator an ein Somatostatinrezeptoranalogen gekoppelt ist. So erreicht das Radionuklid gezielt die Tumorzellen und kann dort Tumorwachstum verhindern. Zielgruppe der Therapie sind Patienten mit GEP-NET, die sich bereits in einem metastasierten Zustand befinden.

Bei Erstdiagnose der Erkrankung GEP-NET kann bei über 80% der Patienten bereits eine Metastasierung gesehen werden. Hier ist eine chirurgische, kurative Intervention nur noch selten möglich. Bei Patienten mit Fernmetastasierung liegen in 8-19% der Fälle auch ösophageale Filiae vor (Durante et al., 2009; Ezziddin et al., 2006; Lebtahi et al., 1999; Meijer et al., 2003; Panzuto et al., 2005; Pape et al., 2008). Dabei sind Knochenmetastasen als klinisch relevant anzusehen. Sie gelten als Ursprung von diffusem Schmerzempfinden und einer reduzierten Knochenmarksfunktion. Knochenmetastasen werden meist zusätzlich zu bereits bestehender Lebermetastasierung diagnostiziert. Sie können allerdings auch isoliert, ohne das Vorhandensein von anderen Metastasen, auftreten. Obwohl für Knochenmetastasen eine prognostische Relevanz beschrieben ist, wird das Ausmaß dieser Relevanz in den bisher veröffentlichten Studien nur sehr ungenau dargestellt (Kos-Kudla et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2008; Lebtahi et al., 1999; Panzuto et al., 2005; van Essen et al., 2009). Trotz intensiver Literatur Recherche konnte keine Arbeit gefunden werden, die sich isoliert mit den Ansprechraten der Knochenmetastasen unter einer PRRT beschäftigt.

## 1.1 Allgemeines zu Neuroendokrinen Tumoren

GEP-NET stammen von Zellen aus dem neuroendokrinen, gastroenteropankreatischen System ab und besitzen eine Reihe von gemeinsamen Merkmalen. So exprimieren viele der GEP-NET Zellen neuroendokrine Zellmarker, die zur Klassifizierung und Diagnostik bestimmbar sind. Es handelt sich hier um die Chromogranine A,B,C (CgA, CgB, CgC), die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) und das Synaptophysin. Die Chromogranine stellen in der Diagnostik die wichtigsten Marker dar. Die Unterarten CgB und CgC werden nicht von allen Unterarten der NET produziert. Nur das Chromogranin A (CgA) kann in allen Zelltypen der NET nachgewiesen werden und wird deshalb in der Diagnostik bevorzugt benutzt (Barakat et al., 2004). Einzige Ausnahme bilden hier die Prolaktinome, die CgA nicht exprimieren.

Neuroendokrine Tumore werden in Assoziation mit verschiedenen genetischen Syndromen gebracht, wobei sie am häufigsten im Zusammenhang mit den multiplen endokrinen Neoplasien (MEN) gesehen werden (Barakat et al., 2004). MEN ist ein Überbegriff für autosomal-dominant vererbte Syndrome, die mit einer pathologisch erhöhten Proliferationsrate von endokrinen Drüsen einhergehen. Sie können nach Verteilungsmuster der betroffenen Organe und Gen-Analyse in die Untergruppen MEN1, MEN2a und MEN2b unterteilt werden. Die Auswertung des deutschen NET-Registers ergab, dass 17,9 % der Patienten auf ein MEN1 Syndrom getestet worden waren. Hiervon zeigten absolut 2,9 % Patienten (relativ 16,2 %) eine Assoziation mit MEN1. Bei absolut 14,2 % (relativ 79,3 %) der Patienten lag eine Assoziation hingegen nicht vor. Von den Tumoren, die mit MEN1 in Verbindung gebracht wurden, waren zwei Drittel im Pankreas lokalisiert und waren häufiger bei weiblichen und jungen Patienten zu finden (Plockinger et al., 2009). Seltener treten NET in Zusammenhang mit den Syndromen Von-Hippel-Lindau, Neurofibromatose Recklinghausen und tubuläre Sklerose auf (Calender, 2000).

Als neuroendokrine Zellen können die Tumorzellen biologisch aktive Peptide bzw. Amine sezernieren. Diese Eigenschaft kann klinisch eine Symptomatik hervorrufen und wird als Karzinoïd-Syndrom bezeichnet. Die typischen Symptome werden durch Barakat et al. (2004) mit Flush, Hypotension, Diarrhoe, kardiale Manifestation, Herzjagen, Schwitzen und Asthmaanfällen beschrieben. In der Literatur werden sehr unterschiedliche Inzidenzen zum Vorliegen des Karzinoïd-Syndroms beschrieben. Nach dem deutschen NET-Register besteht bei 20,5 % der Patienten diese Symptomatik (Plockinger et al., 2009). Andere Quellen sehen den Anteil bei nur 10 % (Barakat et al., 2004; Modlin et al., 2003). Im Gegensatz hierzu beschrieben Pape et al. (2008), dass bei Diagnosestellung 83,9 % der Patienten die klinische Symptomatik eines neuroendokrinen

Tumors zeigten. Dieser Anteil konnte weiter unterteilt werden in 69,5 %, die unspezifische Symptome und 30,5 %, die die typischen Symptome der Funktionalität, also der übermäßigen Hormonausschüttung des Tumors, zeigten (Pape et al., 2008). Diese stark abweichende Prozentwerte sind wahrscheinlich dem Umstand geschuldet, dass der Begriff Karzinoid-Syndrom nicht genau definiert ist und es somit einem Ermessensspielraum unterliegt, ob einzelne Symptome des Syndrom Komplexes bereits als vollständiges Karzinoid-Syndrom eingestuft werden.

Die GEP-NET lassen sich in zwei große Gruppen unterteilen. Die gastrointestinalen neuroendokrinen Tumore (GE-NET) und die pankreatischen neuroendokrinen Tumore (P-NET). Wie die Bezeichnung bereits suggeriert, bestimmt die Lokalisation des Primarius die Einteilung. Nach Auswertung des deutschen NET Registers beläuft sich die Inzidenz der GE-NET auf 24 – 45 pro einer Millionen Einwohner und stellt mit 78,8% der NET den größeren Anteil dar. Die Inzidenz der P-NET hingegen beläuft sich auf 3,5 bis 4 pro einer Millionen Einwohner pro Jahr (Barakat et al., 2004). Betrachtet man die Gruppe der GE-NET detaillierter, so kommen die Tumore im Ileum und Übergang zu Jejunum bzw. Caecum mit 20,4 % am häufigsten vor (Plockinger et al., 2009). Pape et al. (2008) untersuchten in einer weiteren Studie 399 NET-Patienten und kamen hier zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen. Die GE-NET Patienten wurden hier mit einem Anteil von 56,5 % beschrieben. Von diesem Anteil wiederum wurde bei 46,2 % der Patienten das Ileum als Ursprung angegeben. Der Anteil der P-NET Patienten wird bei Plockinger et al. (2009) mit 31 % und bei Pape et al. (2008) mit 24,6 % angegeben. Bei 10,5 – 13 % der Tumore konnte kein Primarius ausgemacht werden. Dies entspricht einem CUP (cancer of unknown primary). Im fernmetastasierten Stadium, welches auf über 80% der Erstdiagnosen zutrifft scheint kein Unterschied im 5-Jahresüberleben zwischen P-NET und GE-NET zu bestehen. In diesen beiden Gruppen liegt die 5-Jahresüberleben bei circa 40 % (Modlin et al., 2003).

Weiter lassen sich die GEP-NET nach den primär sezernierten Hormonen klassifizieren. Folgend aufgelistet sind die häufigen Formen und die produzierten Hormone jeweils in der Klammer: Karzinoidtumor (Serotonin), Gastrinom (Gastrin), Insulinom (Insulin), Glukagonom (Glukagon), Somatostatinom (Somatostatin), GRFom (Growth-Hormone-releasing-Hormon), ACTHom (ACTH). Je nach Hormon und dessen Wirkung im Organismus differieren entsprechend die Symptome.

Ein wichtiges weiteres gemeinsames Merkmal der GEP-NET ist die vermehrte Produktion von Somatostatinrezeptoren auf der Oberfläche der Tumorzellen. Es sind insgesamt fünf Subty-



pen von Rezeptoren bekannt, wobei für die Diagnostik und die PRRT der SST2 Rezeptor die größte Rolle spielt (Reubi et al., 2000a, 2001b).

### 1.1.1 Metastasierung

Der Anteil der Patienten, die sich bei Diagnosestellung in einem bereits metastasierten Stadium befinden, wird mit Werten von 31,1 % bis 86,2 % in der Literatur sehr unterschiedlich angegeben (Modlin et al., 2003; Pape et al., 2008). Beim Großteil der Patienten liegt eine hepatische Metastasierung vor. Hier werden Werte von 22 % bis 84,7 % bei Erstdiagnose beschrieben (Pape et al., 2008; Quaedvlieg et al., 2001). Die Tabelle 1 ist der Studie von Pape et al. (2008) entlehnt. Sie gibt vollständig die Prozente der Metastasierung bei Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung an. Hier sieht man, dass sich die Metastasierungsraten des Leber- und Peritonealbefalls im Verlauf der Erkrankung kaum ändern. Anders verhält es sich mit Knochen-, Lunge- und Gehirnetastasen. Hier kommt es zu deutlichen Zuwachsraten.

Lokalisation	Anteil der Metastasierung bei Erstdiagnose (%)	Anteil im Verlauf der Erkrankung (%)
Leber	84,7	85,4
Peritoneum	18,4	20,5
Knochen	8,4	15,8
Lunge	3,7	12,9
Gehirn	1,1	2,9
andere	1,1	---

**Tab. 1:** Anteil der Patienten in einem metastasierten Stadium bei Erstdiagnose und im Verlauf der Erkrankung aufgeschlüsselt nach Metastasenlokalisationen (Pape et al., 2008)

In einer Arbeit von Ross und Roberts (1985) wurden bei 36 Autopsien an Patienten mit einem fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumor in 42 % der Fälle Knochenmetastasen gefunden. Trotz der kleinen Studiengröße ist anzunehmen, dass im Verlauf der Krankheit der Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen stärker zunimmt als wie von Pape et al. (2008) beschrieben.

### 1.1.2 Prognostische Faktoren

Es existiert eine Reihe von prognostischen Faktoren, die untersucht und beschrieben wurden und einen Einfluss auf die Prognose eines an einem GEP-NET erkrankten Patienten haben. So ist das Vorhandensein von klinischer Symptomatik und im Speziellen des Karzinoid-Syndroms mit einem schlechteren Outcome assoziiert (Pape et al., 2008). Die bei Diagnosestellung bereits bestehende Metastasierung ist, wie bei fast allen Tumorarten, mit einem schlechteren Outcome verbunden (Pape et al., 2008). Hierbei werden vor allem extrahepatische Metastasen und insbesondere ossäre Metastasen als negative prognostische Faktoren angesehen (Kos-Kudla et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2008; Lebtahi et al., 1999; Panzuto et al., 2005; van Essen et al., 2009). Ein niedriger Karnofsky-Index, ein Index zur Berechnung der symptombezogenen Einschränkungen, und ein ungewollter Gewichtsverlust sind Faktoren, die die Prognose ebenfalls negativ beeinflussen (Kwekkeboom et al., 2008; van Essen et al., 2009). Auch die Herkunft des Primarius ist von Bedeutung. In einer der größten Studien zu NET wird die 5-Jahres Überlebensrate von GE-NET als wesentlich höher als die von P-NET angegeben (67,5 % gegen 37,5 %). Betrachtet man allerdings nur die Untergruppe mit Fernmetastasen, so ist kein Unterschied zwischen den 5-Jahres Überlebensraten zu sehen (Modlin et al., 2003). Auch wenn isoliert die zwei häufigsten Primärlokalisationen, nämlich Ileum und Pankreas, gegenübergestellt werden, konnte kein Unterschied zwischen den Überlebensraten ausgemacht werden. Allerdings besteht ein Unterschied in der mittleren Zeit bis zum erneuten Progress. Diese ist signifikant kürzer bei P-NET-Tumoren (Pape et al., 2008). Der Nachweis oder die Positivität des Tumormarkers Chromogranin A (CgA) vor Therapie führt zu einer höheren Therapieerfolgsquote (Pape et al., 2008). Werden jedoch auch unter einer Therapie erhöhte CgA-Werte gemessen, so geht dies hingegen mit einem schlechteren Outcome einher (Clancy et al., 2006; Durante et al., 2009). Der Ki67-Proliferationsindex (Ki67-PFI) ist ein Zellmarker, der die Proliferationsrate und somit das biologische Verhalten von Zellen widerspiegelt. Er wird immunhistochemisch mittels des Antikörpers MIB1 bestimmt, korreliert linear mit der Mitoserate der Zellen (Strosberg et al., 2009) und ist Teil des Gradingystems der GEP-NET. Es wurde mehrfach bestätigt, dass der Ki67-PFI eine prognostische Aussagekraft besitzt und hohe Werte mit einer schlechteren Prognose einhergehen (Ezziddin et al., 2010; Pape et al., 2008; Rindi et al., 2006, 2009; Strosberg et al., 2009). Auch die Ausdehnung des Primarius ist ein prognostischer Faktor. Es konnte gezeigt werden, dass Tumore mit einer Größe von kleiner als 2,5cm bei Diagnosestellung einen besseren Therapieerfolg haben. Dies erklärt sich wahrscheinlich durch eine höhere Rate von chirurgische Intervention mit kurativem Ansatz von klei-

nen Tumoren (Pape et al., 2008). Bei circa zwei Drittel der GEP-NET Patienten ist eine chirurgische Intervention möglich. Von diesen chirurgisch intervenierten Patienten konnte bei 72 % eine R0 Situation herbeigeführt werden. Die erfolgreiche Durchführung von chirurgischen Maßnahmen beeinflusst entsprechend positiv die Gesamtprognose (Pape et al., 2008).

Diagnostische oder prognostische Parameter isoliert für Knochenmetastasen von GEP-NET konnten bisher nicht identifiziert werden. Die bereits untersuchten Marker wie die bone-specific alkaline phosphatase (BSAP), das amino-terminal propeptide of type 1 procollagen (PIND) und das cross-linked amino-terminal telopeptide of type I collagen (NTx) zeigten keine ausreichende Relevanz (Meijer et al., 2003).

## 1.2 Diagnostik

Es stehen eine Reihe von verschiedenen Bildgebungen in der Diagnostik zur Verfügung (Barakat et al., 2004; Zuetenhorst und Taal, 2005). Bei Erstdiagnose wird meist mittels mehrerer sich ergänzender Verfahren ein Staging vorgenommen. Grundsätzlich kann zwischen den funktionellen, schichttomographischen und konventionellen Bildgebungen unterschieden werden. Zu den funktionellen, nuklearmedizinischen Verfahren zählen die Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie (Lu177-RRS), die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS), sowie die Radiophosphonat-Szintigraphie (RPS). Gemeinsam ist ihnen, dass sie mit Strahlen emittierenden Substanzen, so genannten Radiopharmaka, arbeiten. Diese koppeln an gewünschte Strukturen im Körper und repräsentiert deren Verteilungsbild, welches über eine Detektionseinheit aufgenommen werden kann. Da es sich bei diesen Verfahren um Zwei-Dimensionale Techniken handelt, ist es nicht möglich eine genaue Aussage über die Ausdehnung des Tumors im Körper und eine Beziehung zu umgebenden Strukturen zu treffen. Diese diagnostische Unzulänglichkeit konnte durch die Entwicklung der Positronen-Emmissions-Tomographie (PET) und der Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (single photon emission computed tomography = SPECT) geschlossen werden. Hiermit können funktionelle Schnittbilder erstellt und je nach Radiopharmakon die gewünschten Strukturen dargestellt werden. Neben den funktionellen Methoden kommen auch die üblichen schichttomographischen Techniken, wie die Computer-Tomographie (CT) und die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), zum Einsatz. Insbesondere für die präoperative Beurteilung sind sie unerlässlich. Eine Verbindung zwischen der funktionellen und schichttomographischen Technik stellt die Kopplung von PET oder SPECT mit einer CT dar. Hierbei werden meist zeitgleich die Schichtaufnahmen beider Techniken angefertigt und hiernach durch einen

Computer fusioniert. Das Ergebnis ist die Verbindung der Vorteile: Eine Aufnahmen mit hoher Ortsauflösung, sowie der Darstellung von funktionellen Aspekten. Diese aufwendigen, aber aussagekräftigen Bildgebungen finden zunehmend Einzug in die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung. Die viszerale Angiographie stellt die Gefäßversorgung der Tumore dar und ist unerlässlich im Bereich der therapeutischen Gefäßablation. Als einziges Verfahren, welches ohne eine Strahlenbelastung für den Patienten einhergeht ist der endoskopische Ultraschall zu nennen. Hiermit kann dank einer hohen Ortsauflösung eine genaue Ausdehnung der gastrointestinalen Tumore über die verschiedenen Darmschichten ermittelt werden. Diese Information ist elementar für die Einstufung in die TNM Klassifikation und das ggf. kurative chirurgische Therapieprocedere.

Die Frage nach dem besten Verfahren zur Detektion von GEP-NET ist in der Literatur bisher nur selten behandelt worden. Nach Barakat et al. (2004), Zuetenhorst und Taal (2005) stellt die SRS mit einer Sensitivität von 80-90 % und einer Spezifität von 80 % das sensitivste Verfahren zur Detektion von neuroendokrinen Tumoren dar. Allerdings muss eine Einschränkung für Insulinome angenommen werden. Hier wird nur eine Sensitivität von 10-50 % angegeben (Barakat et al., 2004). In Hinblick auf die Detektion von Knochenmetastasen liegt nur eine Betrachtung in einem sehr kleinen Kollektiv von 11 Patienten vor. Hier wurden die Sensitivitäten wie folgt beschrieben (Meijer et al., 2003; Zuetenhorst und Taal, 2005): Für die konventionelle Röntgenaufnahme liegt diese bei 44 % (KI: 12-76 %), für die MRT bei 100 % (KI: 61-100 %), für die Radiophosphonat-Szintigraphie (RPS) bei 90 % (KI 72-100 %) und für die Octreotid-Szintigraphie mit <sup>111</sup>-Indium-Octreotide bei 70 % (KI 35-93 %) und mit <sup>111</sup>-Indium-Pentetreotide bei 50%. In keiner der genannten Arbeiten wurden Ergebnisse der Sensitivität und Spezifität für die der Radiorezeptor-Szintigraphie mit <sup>177</sup>-Lutetium-Octreotate beschrieben.

### **1.3 Therapie von NET**

Abhängig vom Tumorstadium lassen sich verschiedene Behandlungskonzepte anwenden. Die chirurgische Intervention stellt das einzige kurative Behandlungskonzept dar. Möglich ist dies nur, wenn der Tumor regional begrenzt ist und noch keine Metastasierung vorliegt. Prinzipiell ist auch ein palliativ chirurgischer Ansatz möglich, der eine Verkleinerung der Tumormasse zum Ziel hat und damit zu einer Verminderung der ausgeschütteten Hormone und so zu einer Symptomreduktion führt. Als zwei Verfahren der interventionellen Angiologie sind die Radiofrequenzablation und die Radio- oder Chemoembolisation zu nennen. Beide Verfahren basieren auf der gleichen Technik, bei der ein Katheter über das Gefäßsystem bis an den Tumor vorgeschoben

wird. Bei der Radiofrequenzablation wird über einen Applikator ein Hochfrequenzstrom abgegeben, der lokal zu einer Thermonekrose führt und somit den Tumor verkleinert. Bei der Radio- oder Chemoembolisation werden hingegen unter angiographischer Kontrolle entweder zytotoxische oder strahlende Kleinstpartikel in das Gefäßsystem gegeben. Sie verstopfen und veröden die zuführenden, versorgenden Gefäße des Tumors und wirken lokal proliferationshemmend. Einen rein medikamentösen Ansatz stellen die Somatostatinanaloga dar. Sie binden und blockieren den Somatostatinrezeptor im gesamten Körper, so dass das vom Tumor ausgeschüttete Somatostatin nicht mehr binden kann und es zu einer Reduktion der Karzinoid-Syndrom Symptome kommt. Es handelt sich hierbei um eine rein symptomatische Therapie. Neben den genannten therapeutischen Optionen steht eine Vielzahl von Chemotherapeutika, die hauptsächlich antiproliferativ wirken, zur Verfügung. Im Falle eines bereits metastasierten Erkrankungsstadiums sind die Möglichkeiten diese zytoreduktiven Ansätze allerdings limitiert (Kwekkeboom et al., 2008).

### **1.3.1 Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT)**

Grundlage der PRRT ist die übermäßige Expression des Somatostatinrezeptors auf der Oberfläche der neuroendokrinen Tumorzellen. Es sind fünf verschiedene Somatostatin Rezeptoren bekannt, wobei der SST2 Rezeptor derzeit der bedeutendste der fünf Subtypen ist (Reubi et al., 2000a, 2001b). Über ein Verbindungsglied, einen Chelator, wird ein Somatostatinanalogon mit einem Radionuklid gekoppelt. Nach Verabreichung reichert es sich hauptsächlich am Tumorgewebe an. Diese Methode wurde sich zunächst in der diagnostischen Bildgebung als Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS) zu Nutze gemacht. Hier wurden primär  $\gamma$ -Strahler als Radionuklide eingesetzt. Die abgegebene Strahlung konnte mittels Gamma-Kameras detektiert und so ein Verteilungsmuster aufgezeichnet werden. Die guten Ergebnisse, die hierbei erzielt wurden, führten dazu, dass auch therapeutische Möglichkeiten auf dieser Basis entwickelt wurden (Forrer, 2008). Der grundlegende Aufbau der verabreichten Substanzen wurde beibehalten: Somatostatinanalogon – Chelator – Radionuklid. Im Gegensatz zur diagnostischen Szintigraphie wurden aber strahlenintensivere Radionuklide, wie den  $\beta$ -Strahler Yttrium-90, verwendet. Diese reicherten sich am Tumorgewebe an und entfalteten lokal ihre zytotoxische Wirkung. Die erste therapeutische Anwendung fand so Anfang der 1990er Jahre statt. Als Weiterentwicklung der Substanzen konnte die Affinität und Spezifität der Somatostatinanaloga an den Rezeptor SST2 verbessert werden (Kwekkeboom et al., 2010). Als Beispiel hierfür seien die Somatostatinanaloga Octreotide und Octreotate genannt. Durch diese Verbesserung konnten die Nebenwirkung der

Strahlenbelastung gesenkt werden, da bei gleicher Gesamtstrahlenlast mehr Substanz direkt am Tumor gebunden wird und dort seine erwünschte Wirkung entfaltet. So konnte bei Reduktion der Strahlenlast für die dosislimitierenden Organe der Tumor-Uptake für <sup>177</sup>-Lu-Octreotate im Verhältnis zu <sup>111</sup>-Indium-Octreotide und <sup>90</sup>-Yttrium-DOTA-Octreotide um den Faktor 4 bzw. Faktor 2 gesteigert werden (Kwekkeboom et al., 2001). Als Verbindung zwischen den beiden Substanzen wurde zunächst der Chelator Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) verwendet. Die Weiterentwicklung brachte den Chelator DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracetate acid) hervor, der wiederum die Voraussetzung für die Kopplung von Yttrium-90 und Lutetium-177 war. Letzteres ist ein mittelenergetischer  $\beta$ - und  $\gamma$ -Strahler, der neben der Therapie gleichzeitig eine diagnostische Bildgebung und Dosimetrie ermöglicht (Kwekkeboom et al., 2003; van Essen et al., 2009). Unterschiede zwischen den Radionukliden in Bezug auf Strahlungsart und Halbwertszeit sind in folgender Tabelle 2 beschrieben.

Substanz	Strahlung	Halbwertszeit (Tage)
Indium-111	Auger-Elektron	2,8
Yttrium-90	$\beta$ -Strahlung	2,6
Lutetium-177	$\beta$ - und $\gamma$ -Strahlung	6,7

**Tab. 2:** Physikalische Unterschiede der häufig benutzten Radionukliden

Im Jahr 2008 veröffentlichten Kwekkeboom et al. eine umfangreiche Studie zu verschiedenen Aspekten der PRRT. Das Kollektiv umfasste 310 Patienten. Drei Monate nach dem letzten Zyklus der Therapie zeigten sich folgende Ergebnisse: 5 Patienten (2 %) hatten eine komplette Remission (complete remission = CR) erreicht. 86 Patienten (28 %) wurden als partielle Remission (partial remission = PR) eingestuft. 51 Patienten (16 %) wiesen ein geringes Ansprechen (minor response = MR) auf. Bei 107 Patienten (35 %) wurde eine Stabilisierung der Erkrankung (stable disease = SD) festgestellt. Schließlich gab es 61 Patienten (20 %), die einen Progress unter der Therapie erlitten und somit als progressive Erkrankung (progressive disease = PD) klassifiziert wurden. Eine Hämatoxizität von Grad 3 oder 4 wurde bei 3,6 % der Fälle beobachtet. Die mittlere Zeit bis zum Progress betrug 40 Monate. Das mittlere Überleben nach Beginn der Therapie betrug 46 Monate, während das mittlere Überleben nach Diagnose 128 Monate andauerte. Ein retrospektiver Vergleich mit acht bis zu 30 Jahre alten Studien erbrachte einen Überlebensvorteil

unter der neuen Therapie von 40-72 Monaten. Dies zeigt die hohe Effektivität der PRRT. Neben Ansprechraten und Gesamtüberleben verbessert die PRRT auch die Lebensqualität und das bei sehr guter Therapietoleranz und geringer Toxizität (van Essen et al., 2007). Da die PRRT keinen kurativen Ansatz darstellt, werden einer Therapie ausschließlich Patienten im bereits metastasierten Stadium zugeführt (van Essen et al., 2009).

#### **1.4 Fragestellung**

Obwohl die Existenz von Knochenmetastasen als negativer prognostischer Faktor bekannt ist (Kos-Kudla et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2008; Lebtahi et al., 1999; Panzuto et al., 2005; van Essen et al., 2009), wurde bisher in keiner Studie konkret auf das Ansprechen nach PRRT bezüglich der Knochenmetastasen eingegangen. Auch fehlen prognostische Parameter mit denen die Erfolgsaussicht einer PRRT bezüglich der Knochenmetastasen eingeschätzt werden kann. Ziel dieser Arbeit ist das Ansprechen der Knochenmetastasen auf die PRRT zu untersuchen. Weiter soll geklärt werden, ob es Parameter gibt, die eine Prognose des Ansprechens schon zu Beginn der Therapie ermöglichen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

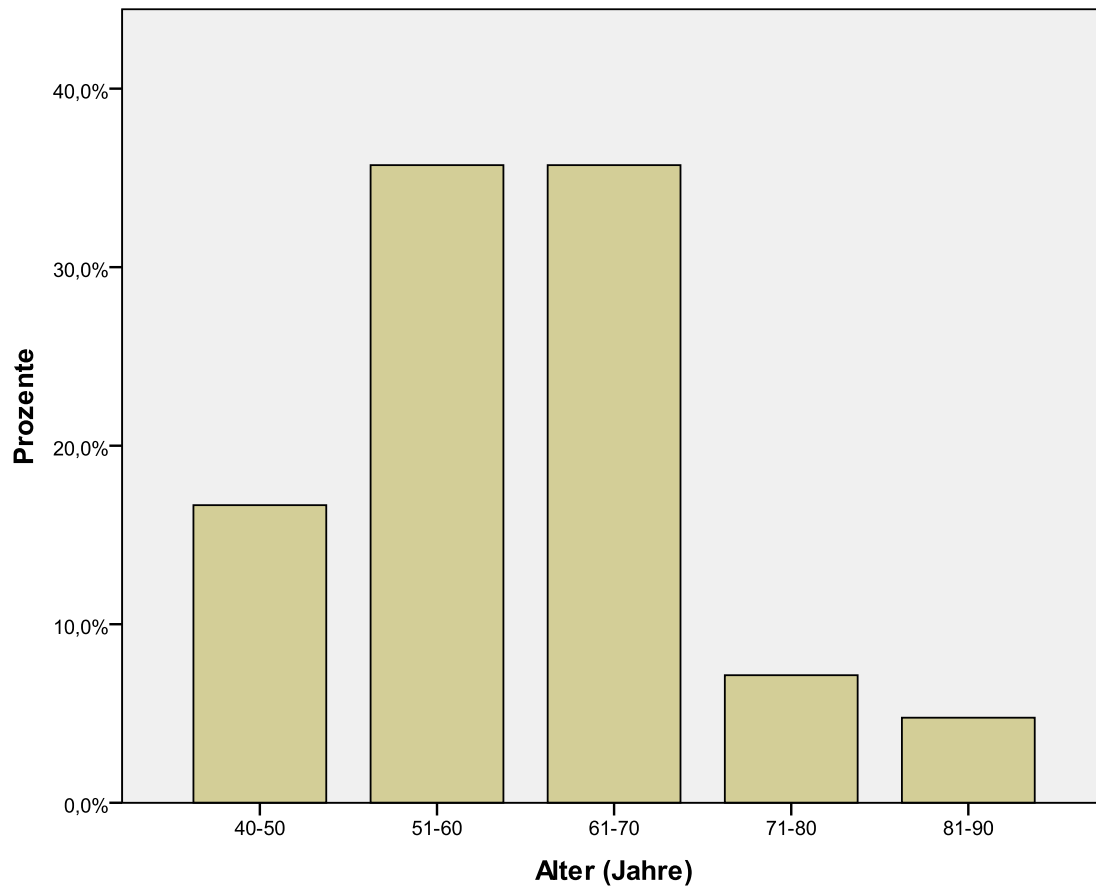
Im Zeitraum von März 2008 bis Dezember 2010 wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 42 Patienten erhoben. Als Einschlusskriterien galten die Erkrankung an einem gut differenzierten Neuroendokrinen Tumor (NET), sowie eine nachgewiesene ossäre Metastasierung. Alle Patienten wurden im Institut für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Bonn mit einer PRRT behandelt. Das Restaging war in allen Fällen abgeschlossen. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (95% CI, 44-88 Jahre). Neun der 42 Patienten (21,4 %) zeigten Symptome eines Karzinoid-Syndroms, während 33 Patienten (78,6 %) keine Symptome zeigten. Die Geschlechter Verteilung war mit 61,9 % leicht zugunsten der männlichen Patienten verschoben (siehe Tabelle 3).

	Anzahl	Prozent
männlich	26	61,9
weiblich	16	38,1
Gesamt	42	100,0

**Tab. 2:** Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv

Die Altersverteilung des Patientenkollektives ist in der Abbildung 1 dargestellt. Man erkennt hier, dass die Mehrzahl der Patienten zwischen 51-70 Jahre bei Therapiebeginn alt war. Gemäß der modifizierten Klassifikation von Sutton et al. (2003) wurde zwischen P-NET (pankreatischer neuroendokriner Tumor) und non-P-NET unterschieden. Hier zeigte sich, dass im Kollektiv circa ein Drittel P-NET und zwei Drittel non-P-NET vorlagen. Unter dem Begriff „other“ sind neben anderen selteneren Lokalisationen auch die Tumore unbekannter Herkunft geführt (entspricht CUP = cancer of unknown primary). Neben ossären Metastasen konnten folgende Metastasierungslokalisationen gefunden werden: Leber n = 41 (97,6 %), Lymphknoten n = 25 (59,5 %), andere Organe n = 14 (33,3 %). Bei allen Patienten war mindestens eine weitere Therapieform der PRRT vorausgegangen. Eine chirurgische Therapie wurde bei n = 22 (52,4 %), eine Biotherapie bei n = 17 (40,5 %), eine Chemotherapie bei n = 11, 26,2 % und eine lokoregionale Therapie bei n = 2 (4,8 %) angewendet. Bei 11 Patienten (26,2 %) bestand ein durch Metastasen bedingter Knochenschmerz.





**Abb. 1:** Altersverteilung des Patientenkollektives

	Anzahl	Prozent
P-NET	12	28,6
non P-NET	30	71,4
foregut	4	9,5
midgut	9	21,4
hindgut	3	7,2
other	12	28,6
Gesamt	42	100,0

**Tab. 4:** Verteilung der verschiedenen Tumorarten im Patientenkollektiv

## 2.2 Labor- und histopathologische Parameter

Nach dem Staging wurden die Patienten gemäß der TNM-Klassifikation für neuroendokrine Tumore eingestuft (Rindi et al., 2006, 2007). Hiernach waren alle Patienten an einem gut-differenzierten endokrinen Tumor mit Fernmetastasen erkrankt. Dies entspricht einem Stadium IV der TNM-Klassifikation. Die histologischen Proben wurden entweder aus Resektions- (n = 19; 45,2 %) oder aus Biopsiematerial (n = 23; 54,8%) aus der Leber oder des Primärtumors gewonnen. Die immunhistologische Untersuchung bezüglich des Ki67-PFI wurde mittels des MIB1 Antikörper durchgeführt. In einem Bereich mit hoher proliferativer Aktivität ergibt sich der Prozentsatz aus dem Anteil der gefärbten Zellen von 2000 gezählten Zellen (Rindi et al., 2006, 2007). Als laborchemische Parameter wurden das Chromogranin A (CgA), sowie die Neuronenspezifische Enolase (NSE) ermittelt.

## 2.3 Peptid-Radiorezeptor-Therapie

Folgende Kriterien waren Voraussetzung für die Applikation einer PRRT und lagen somit bei allen Patienten des Kollektives vor:

- Histologisch gesicherter GEP-NET Tumor
- Metastasiertes Stadium, bzw. nicht mehr kurativ resezierbarer Tumor
- Ausreichender Tumor-Uptake in der Radiorezeptor-Bildgebung
- GFR von  $> 30\text{ml/min/1,73 m}^2$
- Leukozyten von  $\geq 2\text{ G/l}$
- Thrombozyten von  $\geq 70\text{ G/l}$ .

Bei Erfüllung dieser Kriterien und Durchführung der PRRT, wurde eine mittlere Dosis von  $8,1 \pm 0,98\text{ GBq}$  appliziert, wobei eine Gesamtzahl von 3 Zyklen angestrebt wurde. Das Radionuklid Lutetium177 (IDB Holland, Baarle-Nassau, Niederlande) hatte eine spezifische Aktivität von ca.  $100\text{-}160\text{ GBq}/\mu\text{mol}$  während der Gabe. Die Peptid Markierung (Breeman et al., 2003a, 2003b) wurde so durchgeführt, dass sich eine spezifische Aktivität von  $54\text{ GBq}/\mu\text{mol}$  ergab.

Das Restaging wurde drei Monate nach Abschluss des letzten Zyklus der PRRT durchgeführt. Als Bildgebung wurde entweder eine CT oder eine MRT benutzt, abhängig davon welche Ausgangsbildgebung als Vergleich vor Therapiebeginn vorlag. Neben diesen beiden schichttomographischen Aufnahmetechniken wurde ergänzend auch eine funktionelle Bildgebung durchgeführt, die gemäß der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin angefertigt wurde (Bares, 2010). Zu den funktionellen Bildgebungen zählen die SRS, die Somatostatinrezeptor PET-CT

(Ga68 DOTA-TOC) und die RPS. Nach dem ersten Restaging nach 3 Monaten wurden in Abständen von 6 Monaten Nachsorgeuntersuchungen durchgeführt. Lag der Verdacht auf einen Progress der Erkrankung vor, so wurden die Untersuchungen entsprechend früher eingeholt.

#### 2.4 Ansprechen der Knochenmetastasen

Knochenmetastasen lassen sich durch die üblichen Response-Kriterien wie RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) und SWOG (Southwest Oncology Group) nur schwer im Verlauf beschreiben. Denn anders als Primarius oder hepatische Metastasen verändert sich die Größe der Knochenmetastasen auch unter einer erfolgreichen Therapie nur geringfügig. So wurden zur besseren Beurteilung Kriterien der funktionellen Bildgebung verwendet und eine modifizierte Version der MDA Kriterien (MD Anderson Cancer Center) entworfen (Costelloe et al., 2010). Um genauer zwischen den Ansprechraten der Regression zu unterscheiden, wurde neben den bekannten vier MDA Kategorien zusätzlich die Kategorie des minimalen Ansprechens (minor response = MR) eingeführt. Als zugrundeliegende Bildgebung wurde auf die folgenden funktionellen Verfahren zur Darstellung von Knochenmetastasen zurückgegriffen: die RPS (im klinischen Alltag oft als Knochenszintigraphie bezeichnet) und die Lu177-RRS. Ergänzend wurden auch die klassischen schnittbildmorphologischen und konventionell radiologischen Verfahren verwendet: Computer-Tomographie (CT), Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), konventionelle Röntgen-Aufnahme. Das erarbeitete Schema ist in Tabelle 5 dargestellt.

CR (complete remission):	Vollständiges Verschwinden der Läsionen
PR (partial remission):	≥50% der Läsionen sind nicht mehr nachweisbar oder vollständige Remission von ≥ 1 Metastase bei gleichzeitiger signifikanter Erniedrigung der Speicherung
MR (minor remission)	≥ 1 Läsion nicht mehr nachweisbar bei insgesamt konstanter Speicherung oder Anzahl der Läsionen gleichbleibend bei insgesamt signifikant niedriger Speicherung

SD (stable disease)	Keine Veränderung hinsichtlich Anzahl und Speicherung der Läsionen
PD (progressive disease)	$\geq 1$ Läsion neu aufgetreten (in jeder verfügbaren Bildgebung)

**Tab. 5:** Modifizierte MDA Kriterien zur Beurteilung der Ansprechraten nach Costelloe et al. (2010)

## 2.5 Vergleich von osteometaboler Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie

Um das Ausmaß des Knochenbefalls objektiv einzuschätzen, wurde ein Schema entworfen, das sich an dem Schema von Ady et al. (1995) und Katzenstein et al. (2004) orientiert. Das Skelett wurde wie folgt in zehn Regionen unterteilt:

1. Schädelkalotte
2. Gesichtsknochen
3. HWS
4. BWS
5. LWS
6. Rippen und Sternum
7. Scapula und Clavicula
8. Becken
9. Humerus
10. Femur

Der Befall in jeder Region wurde anhand einer Punkteskala beschrieben. Diese umfasst folgende Werte: 0 = keine Metastase nachweisbar, 1 = eine Metastase nachweisbar, 2 = mehr als eine Metastase nachweisbar und zählbar, 3 = mehr als eine Metastase nachweisbar aber unzählbar (trotzdem weniger als 50 % der betrachteten Fläche), 4 = mehr als eine Metastase nachweisbar, unzählbar und mehr als 50% der betrachteten Fläche befallen. Die extraskelettären Lymphknoten wurden von der Wertung ausgeschlossen wie bei Ady et al. (1995), Katzenstein et al. (2004), Matthey et al. (2003), Perel et al. (1999). Dieses Schema wurde auf alle RPS und Lu177-RRS angewendet. Jeder Körperregion wurde somit ein Wert zugeordnet, der den Befall von Knochen-

metastasen darstellt. Nun konnten Paare von jeweils einem RPS und Lu177-RRS Bild verglichen werden. Es wurden nur solche Bilder miteinander verglichen, die in einem engen zeitlichen Rahmen aufgenommen wurden (höchstens 6 Monate). Überwog die Anzahl von diagnostizierten Metastasen in einer Bildgebung, so wurde sie als sensitiver definiert. Lag kein Unterschied vor, so wurde dies ebenfalls protokolliert.

## **2.6 Tumorlast und Speicherintensität der Knochenmetastasen**

Als Ausgangs-Bildgebung wurde die Lu177-RRS des ersten Zyklus einer Therapie benutzt. Anhand dieser Bilder wurde das Ausmaß des Knochenbefalls festgestellt. Die so genannte Tumorlast der Knochenmetastasen wurde in vier Klassen von 1 (gering) bis 4 (maximal) unterteilt. Die Speicherintensität der Knochenmetastasen wurde auch mittels der Lu177-RRS gewonnen und nach folgendem Schema bewertet: Als Grad 1 wurde eine Speicherintensität gewertet, die der Speicherintensität der Leber entsprach. Grad 2 war eine Intensität größer als die der Leber. Während Grad 3 eine Speicherintensität von größer als Niere und/oder Milz voraussetzte.

## **2.7 Progressions-freies Intervall und Gesamtüberleben**

Für jeden Patienten wurde eine systematische Nachsorge durchgeführt. So konnte für jeden Patienten der Zeitpunkt der Progression der Knochenmetastasen und somit das progressions-freie Intervall nach PRRT bestimmt werden. Beginn der Zählung war der Beginn der Therapie. Zum Beweis eines Progress wurde sowohl auf funktionelle Bildgebung wie auf Schichtbildtechnik zurückgegriffen. Ereignisse, die die Tumorentwicklung außerhalb der PRRT beeinflussen könnten, z.B. eine Chemotherapie, wurden als zensierte Zeitpunkte definiert. Der Todeszeitpunkt des Patienten wurde für das Gesamt-Überleben herangezogen. Hierbei wurde nicht zwischen Tumor-bezogenem Tod und andere Todesursachen unterschieden, also streng nach Definition für „overall survival“ vorgegangen.

## **2.8 Datenanalyse - Statistik**

Es wurden ausschließlich nicht-parametrische Tests angewandt und ein  $p < 0,05$  als statistisch signifikant angesehen. Beim Vergleich von 2x2 Gruppen wurde neben dem Chi-Quadrat auch der zwei-seitige Fisher-Exact-Test durchgeführt und Merkmale falls nötig dichtomisiert. Unterschiede in medianen Werten wurden mittels des Rang-Tests von Mann-Whitney und Kruskal-Wallis untersucht, sowie die Ergebnisse für Überlebenszeit und progressions-freie Intervalle in Kaplan-

Meier-Kurven graphisch dargestellt. Konfidenzintervalle (KI) von 95 % konnten hierfür berechnet und angegeben werden. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mittels des log-rank-Tests überprüft. Für Vergleiche der Ansprechraten wurde hingegen der Fisher-Exact-Test verwendet. Neben den Analysen über die kompletten Ansprechraten CR-PD erschien es sinnvoll zusätzliche Gruppen zu definieren und separat zu testen. Die Gruppeneinteilung sah wie folgt aus: Gruppe der Patienten mit Regression, also ein definitives Ansprechen der Therapie (CR, PR, MR) im Vergleich zu den Patienten mit Nicht-Regression, bei denen sich eine stabile Situation oder Progress zeigte (SD, PD). Eine weitere Einteilung unterschied zwischen Patienten ohne Progress (CR-SD) und Patienten mit Progress (PD). Über diese Gruppen wurden für verschiedene Faktoren univariate Cox Analysen durchgeführt. Eine sich anschließende multivariate Analyse (stepwise model by backwards elimination) wurde mit den Variablen durchgeführt, die sich in der univariaten Analyse signifikant zeigten. Die statistischen Methoden und Anwendungen wurden von einem Statistiker des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn auf Sinnhaftigkeit und mathematische Korrektheit überprüft. Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Computer Programm SPSS 18.0 (SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeine Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 32 Monate (95 % KI, 29-35). Zwölf Patienten (28,6 %) waren am Ende der Erhebung verstorben, wobei keine Therapie-bezogenen Sterbensfälle beobachtet wurden. Der mittlere Karnofsky-Index bei Therapiebeginn betrug  $82,5 \% \pm 11,4$ . Von den elf Patienten, die über Knochenschmerzen berichteten, wurde bei sechs Patienten (55 %) ein kompletter und bei fünf Patienten (45 %) ein partieller Rückgang der Symptome beobachtet.

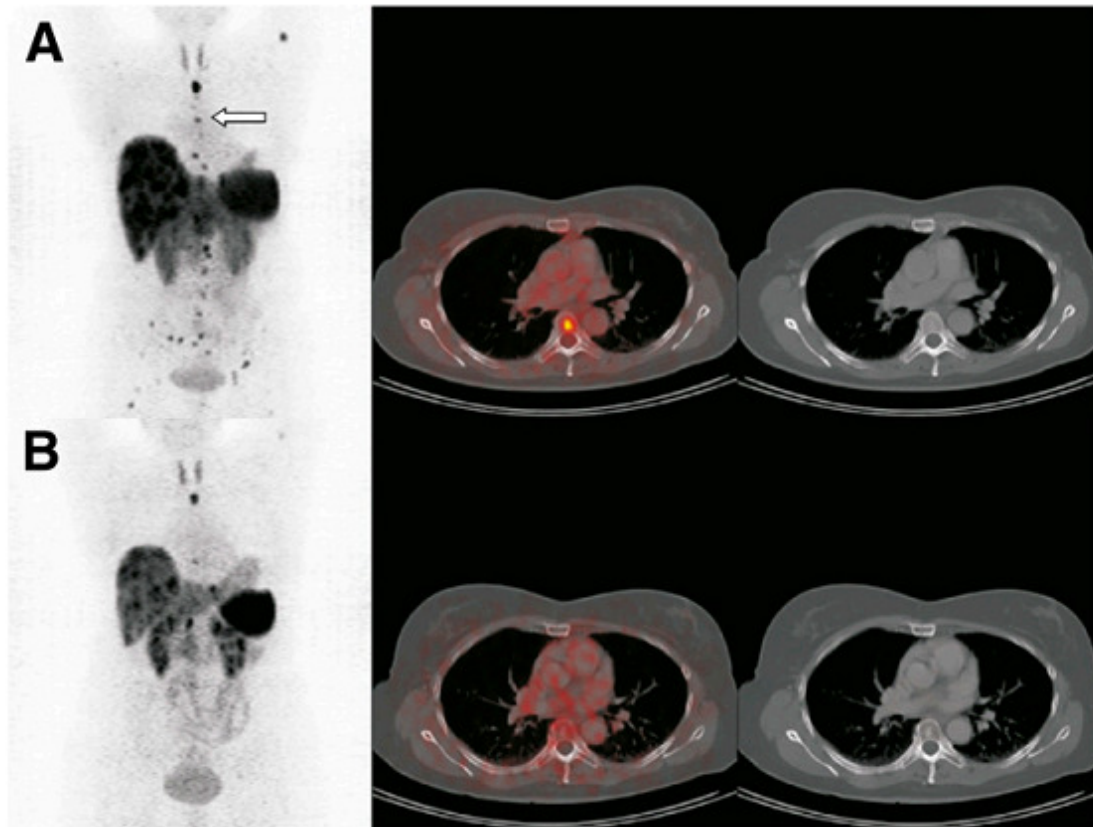
#### 3.2 Therapieansprechraten

Die Einteilung der Ansprechraten erfolgte nach den in Tabelle 5 beschriebenen modifizierten MDA-Kriterien. Bei der Hälfte der Patienten konnte ein eindeutiges Therapieansprechen, also eine Regression, der ossären Metastasen festgestellt werden. Nimmt man zu dieser Gruppe von gesichertem Therapieansprechen noch die Gruppe der stabilen Krankheitsverläufe (SD) hinzu, so konnten bei 88,1 % der Fälle ein mindestens stabiler oder besserer Zustand unter Therapie erzielt werden. Bei fünf Patienten (11,9 %) wurde eine Progression festgestellt und unter die Kategorie PD gruppiert. Das Ansprechen der Knochenmetastasen auf die PRRT ist im Detail in der Tabelle 6 dargestellt.

	Anzahl	Prozente	kumulierte Prozente
CR	2	4,8	4,8
PR	14	33,3	38,1
MR	5	11,9	50,0
SD	16	38,1	88,1
PD	5	11,9	100
Gesamt	42	100,0	

**Tab. 6:** Ansprechraten der Knochenmetastasen unter Peptid-Radiorezeptor-Therapie. CR, complete remission; PR, partial Remission; MR, minor remission; SD, stable disease; PD, progressive disease

Exemplarisch ist folgend ein Therapieansprechen anhand eines Falles erläutert. Im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT Bild kann hier eine Läsion gesehen werden, die nach erfolgreicher PRRT nicht mehr nachgewiesen werden kann. Insgesamt wurde hier eine partielle Regression erreicht.



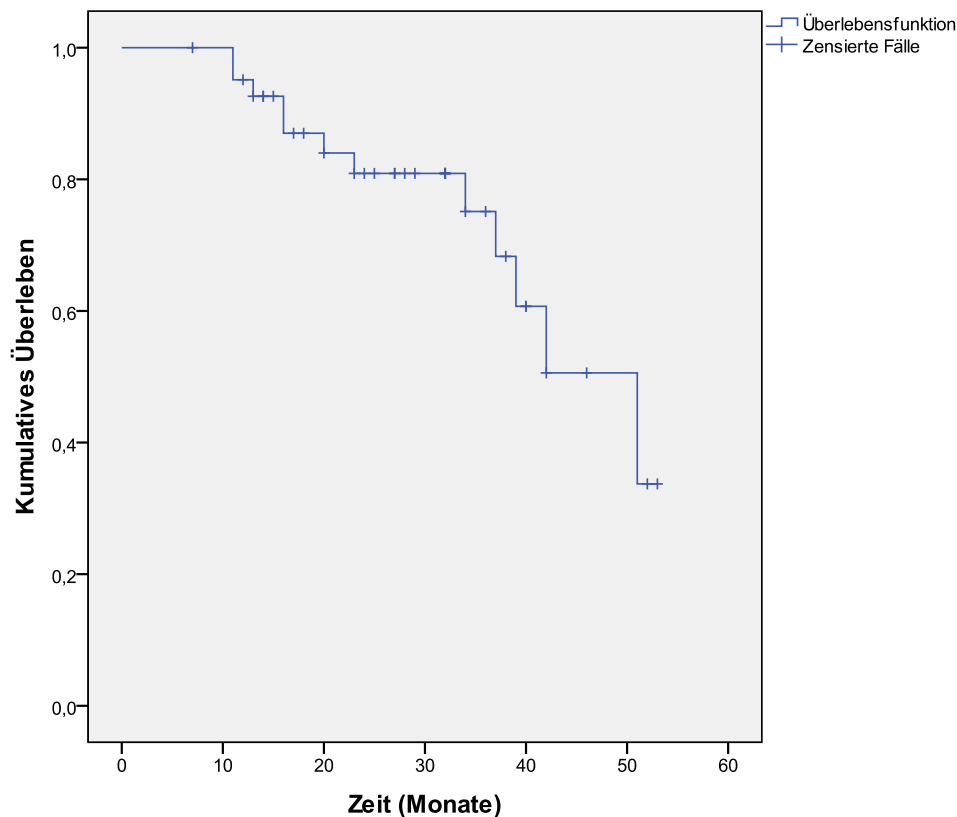
**Abb. 2:** Beispiel einer partiellen Remission. Abgebildet ist die  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT Aufnahme vor (obere Reihe) und drei Monate nach der PRRT (untere Reihe). Innerhalb einer Reihe sind jeweils links die coronaren Schnitte, dann rechts folgend die transversalen PET/CT Überlagerungen sowie weiter rechts die reinen transversalen CT Aufnahmen dargestellt. Die in den transversalen Schnitten dargestellte Läsion ist mit einem Pfeil markiert

Es wurde der Einfluss verschiedener Ausgangscharakteristika auf das initiale Ansprechen der Knochenmetastasen getestet. Betrachtet wurden histologische (Tumortyp und Ki67 Index), klinische (Karnofsky-Index), laborchemische (NSE und CgA) und radiologische (Anzahl der Läsionen und Tracer Uptake) Parameter. Eine genaue Auflistung der Ergebnisse stellt die Tabelle 10 dar (siehe Seite 33). In der ersten Spalte ist der jeweilige Parameter mit Cut-Off Grenzen dargestellt. In der zweiten Spalte ist die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe beziffert. In der

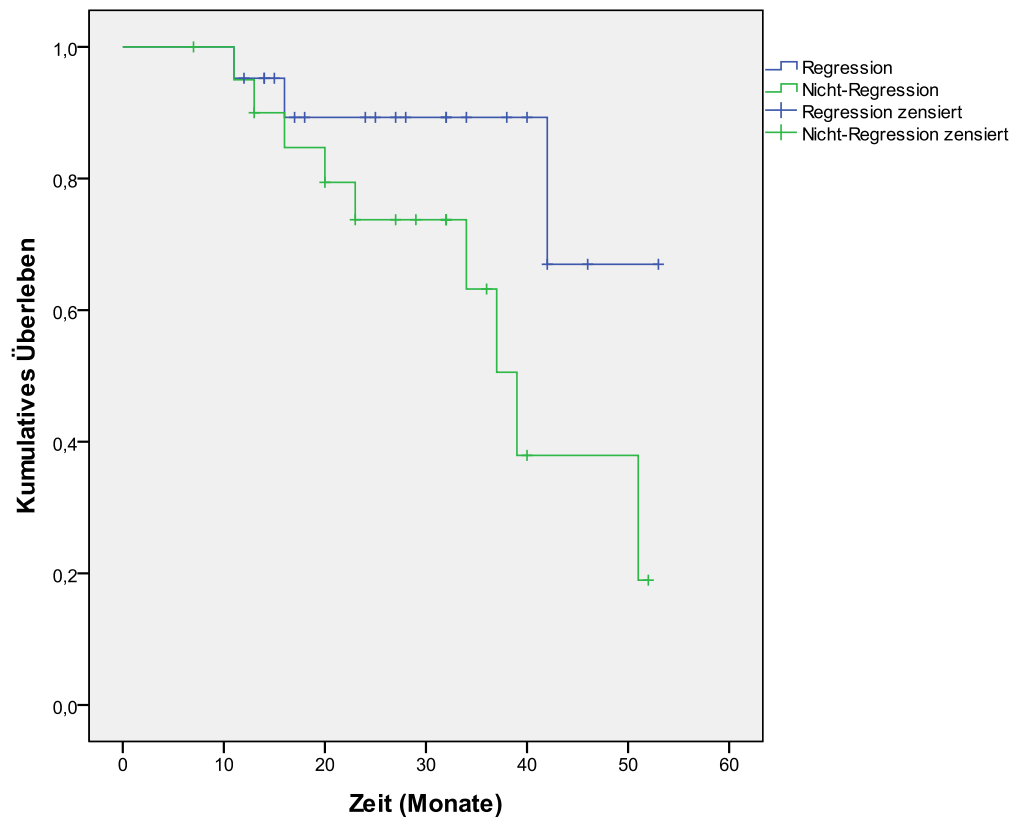


nächsten Spalte findet sich die Anzahl der Patienten, die initial eine Regression der Knochenmetastasen zeigte. In der letzten Spalte ist der p-Wert des log-rank-Tests angegeben. Da kein p-Wert kleiner als 0,05 ist, liegt somit kein statistisch signifikanter Einfluss auf die getesteten Variablen vor.

Das mediane Gesamtüberleben der Kohorte (n=42) lag bei 51 Monaten (95% KI, 37-65). Die graphische Darstellung dessen ist die Abbildung 3. Betrachtet man das initiale Ansprechen der Knochenmetastasen in Bezug auf das Gesamtüberleben, so zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit einer Regression ein Trend zu einem längeren Gesamtüberleben. Während in der Regressionsgruppe nach 53 Monaten noch 71,4 % der Patienten lebten, beträgt das mediane Gesamtüberleben in der Nicht-Regressionsgruppe 39 Monate (95 % KI, 33-45, p=0,076, log-rank Test). Die graphische Darstellung dieses Sachverhaltes ist in der Abbildung 4 dargestellt. Da in der Regressionsgruppe zum Ende des Betrachtungszeitraums noch mehr als 50 % der Kohorte lebten, ist eine Berechnung des medianen Gesamtüberlebens aus mathematischen Gründen nicht möglich gewesen.



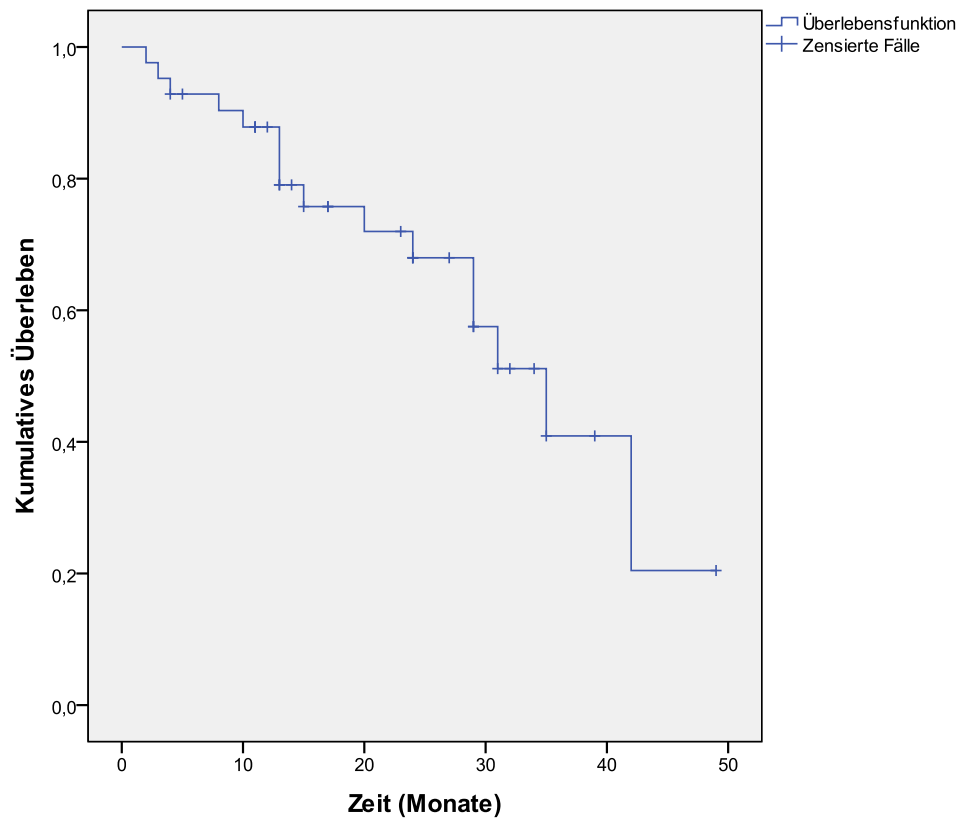
**Abb. 3:** Medianes Gesamtüberleben der Kohorte



**Abb. 4:** Gesamtüberleben aufgeteilt nach Regressionsgruppe gegen Nicht-  
Regressionsgruppe,  $p=0,076$

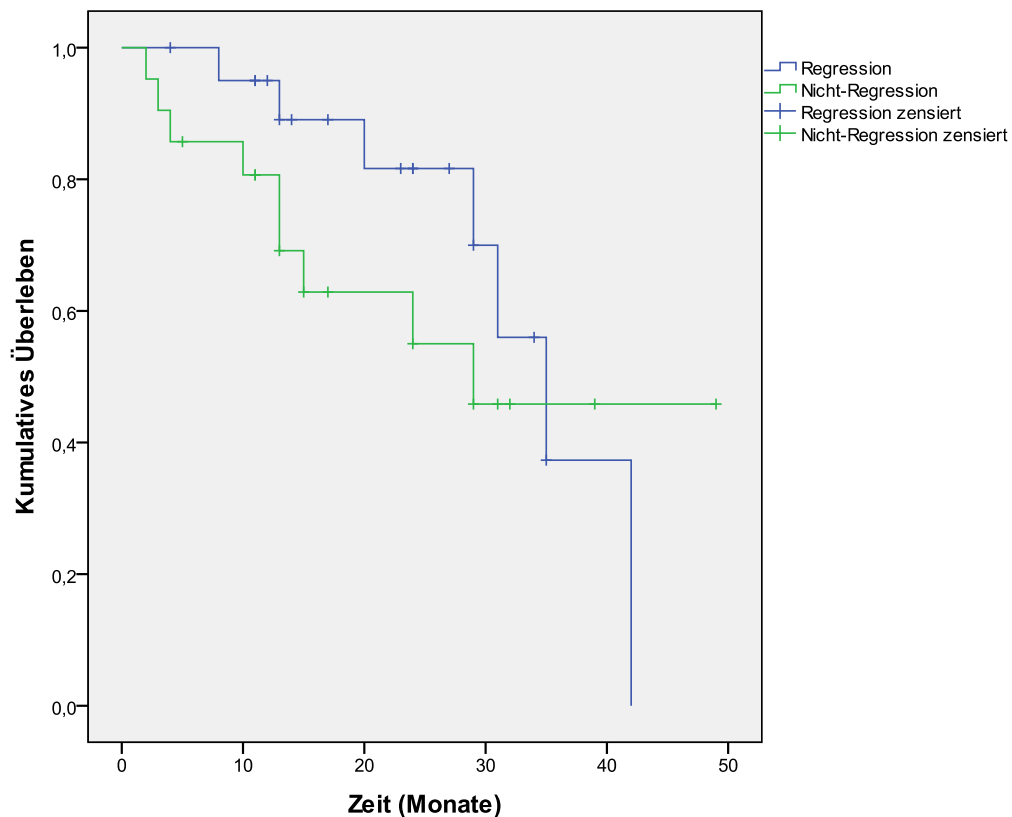
### 3.2.1 Progressions-freies Intervall und Faktorenanalyse

Die mediane Zeit des progressions-freien Intervalls der Knochenmetastasen beträgt 35 Monate (95 % KI, 26-44). Die Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 5 gezeigt.



**Abb. 5:** Mediane Zeit des progressions-freien Intervalls

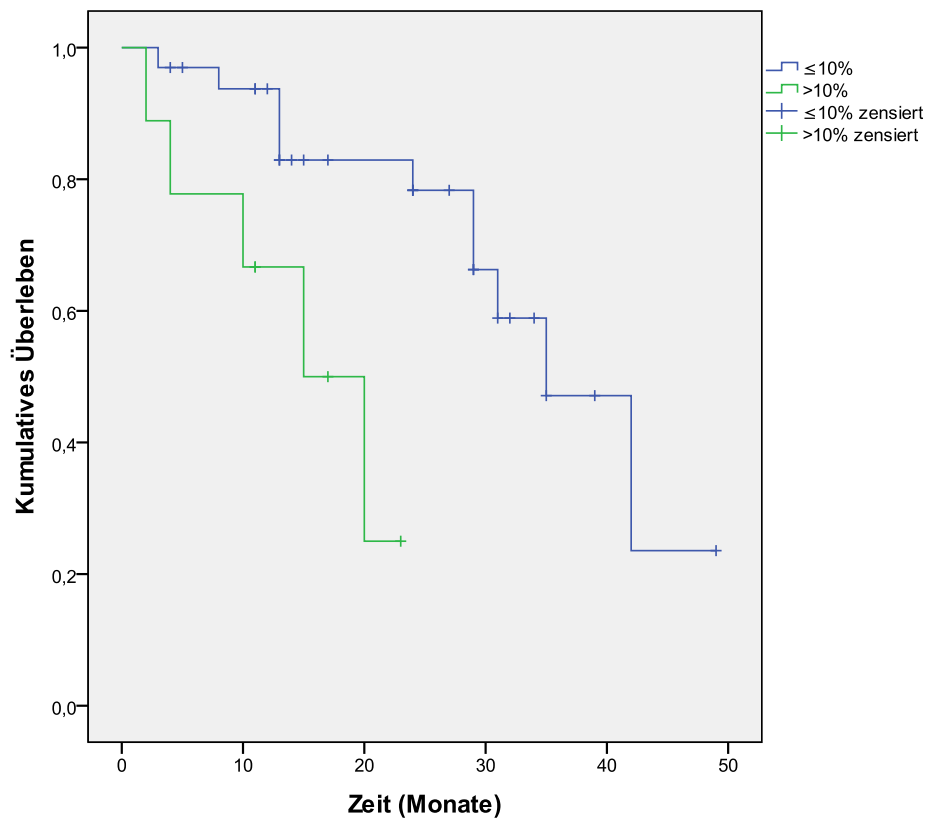
Trägt man die Regressionsgruppe gegen die Nicht-Regressionsgruppe in Bezug auf die Zeit bis zum erneuten Progress auf (siehe Abb. 6), so sieht man, dass es nach einem initial besseren Ansprechen der Regressionsgruppe schließlich zu einem kompletten Verlust dieses Vorteils kommt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,406$ ) lässt sich hier nicht nachweisen.



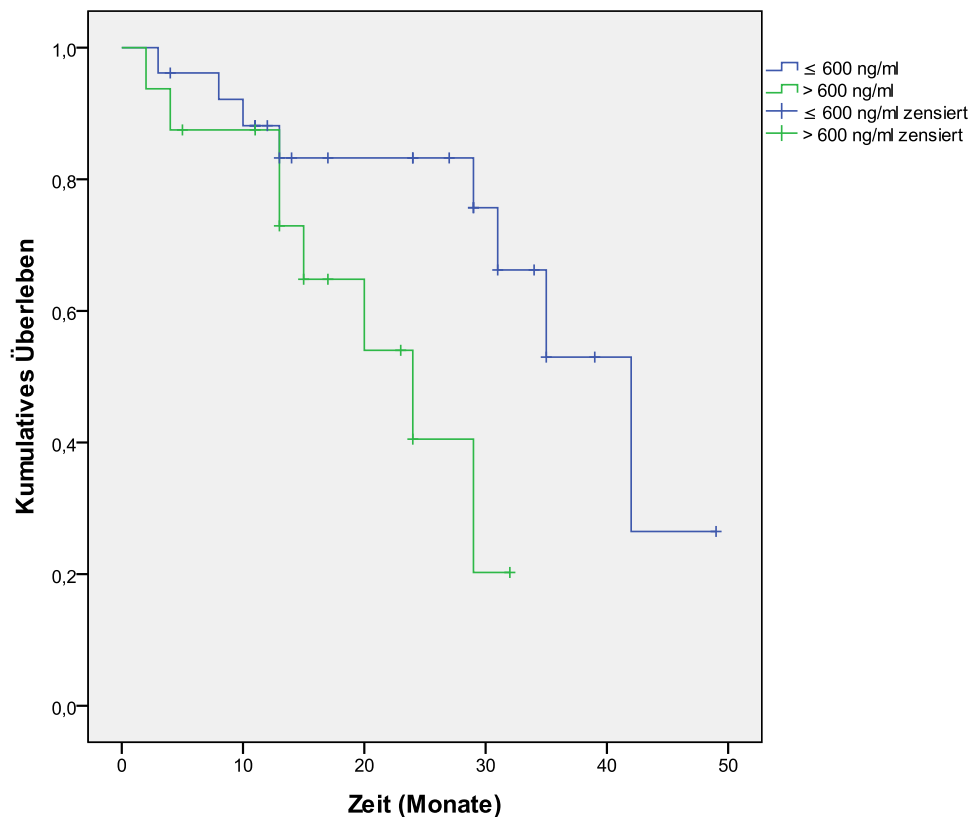
**Abb. 6:** Mediane Zeit des progressions-freien Intervalls der ossären Metastasen aufgeteilt nach Regression und Nicht-Regressionsgruppe,  $p=0,406$

Wie schon für das Gesamtüberleben wurden verschiedene Faktoren auf ihren Einfluss auf das progressions-freie Intervall getestet. Neben den bereits beschriebenen Parametern (Tumortyp, Ki67-PFI, Karnofsky-Index, NSE, CgA, Anzahl der Läsionen und Tracer-Uptake) wurde noch das Alter der Patienten hinzugenommen. In Tabelle 11 (siehe Seite 34) findet sich eine genaue Auswertung der Daten. In der ersten Spalte ist der jeweilige Parameter mit Cut-Off Grenzen dargestellt. In der zweiten Spalte findet sich das progressions-freie Intervall als Medianwert in Monaten angegeben. In Klammern dahinter das 95-prozentige Konfidenzintervall (KI). In der nächsten Spalte wird das jeweilige Ergebnis der univariaten Berechnung gezeigt. Die Signifikanz des log-rank-Test ist als p-Wert angegeben. Für die Faktoren (Ki67-PFI und CgA), die in der univariaten Berechnung statistisch signifikante Ergebnisse zeigten, gibt die nächste Spalte die Ergebnisse der multivariaten Berechnung wieder.

Als statistisch signifikante Parameter, die auf einen frühen Progress der Knochenmetastasen hinweisen, zeigte sich der Ki67-PFI (Ki67-PFI  $\leq 10\%$ ; Hazard ratio (HR), 5,2; 95 % KI, 1,5-18,0;  $p=0,01$ ) und der Tumormarker Chromogranin A (CgA) (CGA  $\leq 600$  ng/ml; HR, 3,2; 95 % KI, 1,1-9,5;  $p=0,039$ ). Die zugehörigen Kaplan Meier Kurven sind in den folgenden Abbildungen 7 und 8 dargestellt. Eine multivariate Analyse der beiden Faktoren ergab keine statistische Signifikanz für den Faktor CgA (CgA  $\leq 600$ ng/ml; HR, 2,1; 95 % KI, 0,6-7,6;  $p=0,245$ ) und nur einen Trend zu einer statistischen Signifikanz für den Faktor Ki67-PFI (Ki67-PFI  $\leq 10\%$ ; HR, 3,4; 95 % KI, 0,9-13,7;  $p=0,083$ ). Neben diesen beiden Parametern zeigte kein weiterer Faktor eine statistische Signifikanz.



**Abb. 7:** Mediane Zeit des progressions-freien Intervalls der ossären Metastasen aufgeteilt nach Ki67-Werten,  $p=0,01$



**Abb. 8:** Mediane Zeit des progressions-freien Intervalls der ossären Metastasen aufgeteilt nach CgA-Werten,  $p=0,039$

### 3.2.2 Tumorlast und Speicherintensität der Knochenmetastasen

Die ossäre Tumorlast stellt das Ausmaß des Knochenbefalls dar. In mehr als der Hälfte der Fälle 61,9 % ( $n=26$ ) zeigte sich nur eine geringe Tumorlast (siehe Tabelle 7). Der restliche Anteil verteilt sich auf die verbliebenen Kategorien submaximal a, b und maximal. Von diesen drei Kategorien stellt die Kategorie submaximal a mit 23,8 % ( $n= 10$ ) den größten Anteil. Die Speicherintensität repräsentiert die Anreicherung des Radionuklides in verschiedenen Organen. Hier stellt die Speicherintensität des Grades 3, also eine Speicherintensität größer als die von Niere und Milz, mit über 50 % ( $n=22$ ) die größte Gruppe dar (siehe Tabelle 8).

	Anzahl	Prozent	Kumulierte Prozente
wenige	26	61,9	61,9
submaximal a	10	23,8	85,7
submaximal b	3	7,1	92,9
maximal	3	7,1	100,0
Gesamt	42	100,0	

**Tab. 7:** Die beobachtete ossäre Tumorlast, welche dem Ausmaß des Knochenbefalls entspricht und in vier Kategorien unterteilt wurde

	Anzahl	Prozent	Kumulierte Prozente
Grad1 (~Leber)	11	26,2	26,2
Grad2 (>Leber)	9	21,4	47,6
Grad3 (>Niere/Milz)	22	52,4	100,0
Gesamt	42	100,0	

**Tab. 8:** Beobachtete Speicherintensität der Knochenmetastasen in drei Kategorien

### 3.3 Vergleich von Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie

Bei 24 Patienten konnte ein Vergleich zwischen einer RPS und einer Lu177-RRS durchgeführt werden (siehe Tab. 9). In mehr als der Hälfte (58,3 %) der Fälle war die Lu177-RRS sensitiver als die Radiophosphonat-Szintigraphie. In 37,5 % der Fälle zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Bildgebungen. Zwecks statistischer Vergleichbarkeit wurde ein Fall, bei dem die RPS sensitiver war als die Lu177-RRS, zur Gruppe „kein Unterschied“ hinzugerechnet. Nun wurden getestet, ob die unterschiedliche Sensitivität der Bildgebung einen Einfluss auf das initiale Ansprechen der Knochenmetastasen, auf das progressions-freie Intervall der Knochenmetastasen, sowie dem Gesamtüberleben der Patienten hat. Es zeigte sich keine statistische Signifikanz.

	Anzahl	Prozente
kein Unterschied	9	37,5
LU-RRS sensitiver	14	58,3
RPS sensitiver	1	4,2
Gesamt	24	100,0

**Tab. 9:** Vergleich der Sensitivität in der Detektion von ossären Metastasen zwischen Radiophosphonat-Szintigraphie (RPS) und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie (Lu-177-RRS)



<b>Parameter</b>	<b><i>n</i></b>	<b>Regression (%)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Total</b>	42	21 (50)	
<b>Tumor Typ</b>			
P-NET	12	7 (58.3)	0.734
andere GEP NET	30	14 (46.6)	
<b>Karnofsky Status</b>			
KPS ≤70	12	7 (58.3)	0.734
KPS >70	30	14 (46.6)	
<b>CgA</b>			
≤600	26	16 (61.5)	0.111
>600	16	5 (31.2)	
<b>NSE</b>			
≤15	17	9 (52.9)	1
>15	25	12 (48.0)	
<b>Ki67-PFI</b>			
≤10%	33	17 (51.6)	1
>10%	9	4 (44.4)	
<b>Anzahl der Läsionen</b>			
wenige (≤10)	26	13 (50)	1
viele	16	8 (50)	
<b>Tracer-Uptake</b>			
≤ Grad 2	20	7 (35)	0.121
> Grad 2	22	14 (63.6)	

**Tab. 10:** Initiale Ansprechraten der Knochenmetastasen bezogen auf verschiedene Parameter  
 Abkürzungen: HR, Hazard ratio; P-NET, pankreatischer NET; KPS, Karnofsky performance score; CgA, Chromogranin A; NSE, Neuronen-spezifische Enolase; KI, Konfidenzintervall

Parameter	PFS (95%CI)	Univariate Analyse		Multivariate Analyse	
		HR (95% KI)	<i>p</i>	HR (95% KI)	<i>p</i>
<b>Gesamt</b>	35 (26-44)				
<b>Alter</b>					
≤65y	35 (16-54)				
>65y	29 (19-39)	-	0.823		
<b>Tumor Typ</b>					
P-NET	29 (18-40)	-	0.497		
andere GEP NET	35 (16-54)				
<b>Karnofsky Status</b>					
KPS ≤70	29 (18-40)	-	0.629		
KPS >70	35 (26-44)				
<b>CgA</b>					
≤600 ng/ml	42 (31-53)				
>600 ng/ml	24 (12-36)	3.2 (1.1-9.5)	0.039	2.1 (0.6-7.6)	0.245
<b>NSE</b>					
≤15 ng/ml	35 (8-62)				
>15 ng/ml	31 (25-37)	-	0.708		
<b>Ki67 Index</b>					
≤10%	35 (26-44)				
>10%	15 (6-24)	5.2 (1.5-18.0)	0.01	3.4 (0.9-13.7)	0.083
<b>Anzahl d. Läsionen</b>					
wenige (≤10)	31 (19-43)				
viele	35 (19-51)	-	0.773		
<b>Tracer-Uptake</b>					
≤ Grad 2	42 (23-61)				
> Grad 2	29 (22-36)	-	0.314		

**Tab. 11:** Uni- und multivariate Analyse für Faktoren hinsichtlich des progressions-freien Intervalls (PFS) der Knochenmetastasen. Das progressions-freie Intervall (2. Reihe) ist als Median und in Monaten angegeben. Abkürzungen: HR, Hazard ratio; P-NET, pankreatischer NET; KPS, Karnofsky performance score; CgA, Chromogranin A; NSE, Neuronen-spezifische Enolase; KI, Konfidenzintervall

## 4 Diskussion

Neuroendokrine Tumore gehören zu den seltenen Tumorentitäten und wurden erstmals vor ungefähr 100 Jahren beschrieben (Barakat et al., 2004; Oberndorfer, 1907; Plockinger et al., 2009). Trotz des langsamen Wachstums wird die Erkrankung oft erst im metastasierten Zustand diagnostiziert (Modlin et al., 2003; Pape et al., 2008; Quaedvlieg et al., 2001). Mit über 80 % ist die Leber die häufigste Lokalisation für Metastasen bei Erstdiagnose, gefolgt von Peritonealkarzinosen. Knochenmetastasen sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose seltener, nehmen aber im weiteren Krankheitsverlauf zu und sind mit einer schlechteren Prognose auch unter Therapie assoziiert (Kwekkeboom et al., 2008; Pape et al., 2008). Knochenmetastasen werden für ein diffuses Schmerzempfinden verantwortlich gemacht und können Ursache für eine verringerte Knochenmarksfunktion sein. Trotz dieser klinischen Relevanz gibt es unseres Wissens nach nur wenige Studien, die sich mit Knochenmetastasen als Faktor überhaupt beschäftigen (Kos-Kudla et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2008; Lebtahi et al., 1999; Panzuto et al., 2005; van Essen et al., 2009). Falls Subgruppenanalysen in diesen Arbeiten bezüglich der Patienten mit Knochenmetastasen durchgeführt wurden, so waren diese auf nur wenige Faktoren beschränkt. Eine Arbeit, die sich intensiv und isoliert mit GEP-NET Patienten mit Knochenmetastasen beschäftigt, konnte auch nach ausgiebiger Recherche nicht gefunden werden. Somit ist ein Vergleich unserer Ergebnisse mit entsprechenden anderen Arbeiten nur sehr begrenzt oder mit Einschränkungen möglich, da detaillierte Ergebnisse in den publizierten Arbeiten nicht dargestellt wurden. Die PRRT Therapie stellt seit ungefähr 20 Jahren einen vielversprechenden Ansatz dar, der über einen rein symptomatischen Ansatz hinausgeht. Ergebnisse hierzu wurden bereits publiziert und zeigten sehr gute Ansprech- und Überlebensraten (Kwekkeboom et al., 2010). Im Kontext der PRRT gibt es nur eine Studie, die sich mit dem Einfluss von Knochenmetastasen auf das progressions-freie Intervall beschäftigt (Kwekkeboom et al., 2005). Die Frage nach dem Ansprechen von Knochenmetastasen unter PRRT und die Suche nach prognostischen Parametern sind zwei weitere Hauptaspekte dieser Arbeit.

### 4.1 Therapieansprechen

Retrospektiv wurde ein Kollektiv von 42 Patienten erhoben. Aufnahmekriterien waren eine Erkrankung an einem GEP-NET, der Nachweis von Knochenmetastasen vor Beginn der Therapie und die Behandlung mit einer PRRT in der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Bonn. Das mediane Gesamtüberleben im Kollektiv beträgt 51 Monate, das mediane progressions-freie Inter-

vall 35 Monate. Dies zeigt, dass auch Patienten mit Knochenmetastasen über einen längeren Zeitraum in einen stabilen Krankheitsverlauf gehalten werden können. In der derzeit größten Studie zum Thema PRRT bei GEP-NET Patienten von Kweekeboom et al. (2008) zeigten 68 von 310 Patienten (22%) Knochenmetastasen. In dieser Subgruppe betrug das mediane Überleben 37 Monate, somit 14 Monate weniger als in unserem Kollektiv. Weitere Daten wie die Ansprechraten der Knochenmetastasen oder das progressions-freie Intervall der Knochenmetastasen wurden in dieser Studie leider nicht angegeben. Unter einer PRRT konnte in unserem Kollektiv bei 88,1 % der Patienten eine stabile Situation der ossären Metastasen oder besser erreicht werden. Bei 50 % der Patienten wurde eine Regression der ossären Metastasen beobachtet. Diese Ergebnisse sind ermutigend, da es sich bei dem Kollektiv um Patienten handelt, die schon lange an ihrer Krankheit leiden und für die keine Therapiealternative verfügbar ist.

Knochenmetastasen können die Lebensqualität von Patienten, die an einem GEP-NET erkrankt sind, empfindlich verringern. In der Literatur gibt es hierzu allerdings nur wenige Daten (Kos-Kudla et al., 2010). In unserem Kollektiv zeigten elf Patienten (26 %) metastatisch bedingte Knochenschmerzen. Unter einer PRRT gelang es bei 55 % dieser Gruppe einen kompletten, sowie bei 45 % einen partiellen Rückgang der Symptomatik zu erreichen. Eine erste Schmerzlinde rung trat meist einige Wochen nach Applikation des ersten Zyklus der Therapie ein. Die Symptomfreiheit hielt bis zu einem erneuten Progress der Metastasen an und ist aus palliativer Sicht ein Erfolg.

Das Gesamtkollektiv wurde zwecks Auswertung in zwei Gruppen aufgeteilt: 1. Patienten mit initialem Ansprechen im Sinne einer Regression (entspricht den Gruppen CR, MR, PR) und 2. Patienten mit fehlendem Ansprechen, also einer Nicht-Regression (entspricht den Gruppen SD und PD) (siehe hierzu Kapitel 2.6 „Ansprechen der Knochenmetastasen“). In der Subgruppe der Patienten mit Regression nach funktioneller Bildgebung wurde das mediane Überleben selbst nach 53 Monaten nicht erreicht. Im Vergleich hierzu erreichte die Nicht-Regressionsgruppe das mediane Überleben schon nach 39 Monaten. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug in der Regressionsgruppe 89,3 % gegenüber der Non-Regressionsgruppe 64,2 %. Der Unterschied im medianen Überleben ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,076$ ). Dies erklärt sich aber über die unzureichend lange Nachbeobachtungszeit bei einem unerwartet guten Ansprechen der Regressionsgruppe. Neben den initialen Ansprechraten ist die Zeit bis zum erneuten Progress, also das progressions-freie Intervall, ein wesentlicher Parameter um die Effektivität einer Therapie zu messen. Wie in anderen Studien beschrieben, konnten auch wir zeigen, dass GEP-NET Patienten, bei denen zu-

erst ein gutes Ansprechen beobachtet werden konnte, im weiteren Verlauf ein kürzeres progressions-freies Intervall zeigten (Kwekkeboom et al., 2003, 2005) (siehe Abb. 5). Zwischen den Ansprechraten der Gruppen der Patienten mit GE-NET und P-NET konnte kein Unterschied gefunden werden ( $p=0,734$ ; Tab. 10). Dies überrascht, da in der Literatur beschrieben wird, dass pankreatische Tumore besser auf die PRRT ansprechen (Kwekkeboom et al., 2005, 2008). In diesen Studien wurde sich allerdings auf morphologische, extraossäre Ansprechkriterien nach WHO, RECIST und SWOG bezogen und nicht, wie in unserem Fall, die Kriterien der funktionellen Bildgebung angewandt. Auch im progressions-freien Intervall zeigte sich kein Unterschied zwischen den pankreatischen und nicht-pankreatischen Tumoren ( $p=0,497$ ; Tab. 11).

## 4.2 Faktorenanalyse

Die einzigen Faktoren, die einen Einfluss auf das progressions-freie Intervall zeigten, waren der Tumormarker Chromogranin A (CgA) und der Ki67-PFI. Der CgA Spiegel, der in gewisser Weise die Gesamttumorlast widerspiegelt, wurde in einigen Studien bereits als negativ prädiktiver Faktor beschrieben (Clancy et al., 2006; Durante et al., 2009). Unsere Ergebnisse bestätigen dies auch im Kollektiv der Patienten mit Knochenmetastasen unter PRRT. In der Gruppe der Patienten mit einem CgA Spiegel von  $\leq 600\text{ng/ml}$  zeigte sich ein medianes progressions-freies Intervall von 42 Monaten im Vergleich zu 24 Monaten in der Gruppe mit Werten von  $> 600\text{ng/ml}$  (CgA  $\leq 600\text{ng/ml}$ ; HR 3,2; 95%-KI 1,1-9,5;  $p=0,039$ ). Auch der Ki67-PFI ist als prognostischer Faktor bereits durch einige Studien bekannt (Pape et al., 2008; Strosberg et al., 2009). Betrachtet man seine biologische Bedeutung als Marker für die Proliferationsaktivität von Zellen, so überrascht dies nicht. Die Gruppe der Patienten mit Ki67-PFI Werten von  $\leq 10\%$  zeigte ein progressions-freies Intervall von 35 Monaten. Im Vergleich hierzu hatte die Gruppe der Patienten mit Werten von  $> 10\%$  ein medianes progressions-freies Intervall von nur 15 Monaten (Ki67-PFI  $\leq 10\%$ ; HR 5,2; 95% KI 1,5-18,0;  $p=0,01$ ). Die statistischen Ergebnisse wurden durch eine univariate Berechnung gewonnen. In einer sich anschließenden multivariaten Untersuchung zeigte sich weder bei dem einen noch dem anderen Faktor eine statistische Signifikanz. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich einer zu kleinen Studiengröße ( $n=42$ ) geschuldet. Unsere Daten zeigen weiter, dass Patienten mit hohen Ki67-PFI zu einem frühen Progress unabhängig von ihrem initialen Ansprechen neigen. Diese Erkenntnisse sind bisher noch nicht in der Literatur beschrieben worden. Es ist möglich, dass eine hohe Proliferationsrate einerseits ein gutes Therapieansprechen, aber andererseits auch ein vergleichsweise kurzes progressions-freies Intervall bedingt. Aller-

dings ist die Aussagekraft der Ki67-PFI eingeschränkt. Je nach Entnahmeort und -zeit können unterschiedliche Werte erwartet werden. Das Zellmaterial zur histopathologischen Auswertung wird im klinischen Alltag fast ausschließlich aus Resektionsmaterial einer Operation des Gastrointestinaltrakts oder durch Punktion von Lebermetastasen gewonnen. Aus Knochenmetastasen werden in der Regel keine Proben entnommen. Dies hängt damit zusammen, dass Knochenmetastasen nur CT gesteuert sicher zu punktieren sind und die Instabilität der restlichen Knochenmatrix durch eine Punktion über das bereits reduzierte Maß weiter verringert werden würde. Die Anzahl der ossären Tumorkläsionen bei Therapiebeginn, ein Indikator für die Tumorklast, hatte weder einen Einfluss auf das initiale Ansprechen noch auf das progressions-freie Intervall. Gleich verhielt es sich mit dem Karnofsky Performance Score. Diese Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass auch Patienten in einem reduzierten Zustand mit einer hohen ossären Tumorklast von der Therapie profitieren können. Bei fehlenden Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Arbeiten bleibt nur ein analoger Vergleich mit dem Verhalten der Lebermetastasen. Hier zeigen sich gegenteilige Ergebnisse: Patienten mit hoher hepatischer Tumorklast und niedrigem Karnofsky Score müssen mit einem schlechteren Therapieabschneiden rechnen (Kwekkeboom et al., 2008, 2010; Valkema et al., 2006). Das Verhalten von Knochen- und Lebermetastasen muss dementsprechend separat betrachtet werden. Ergebnisse bezüglich Lebermetastasen können scheinbar nicht auf Knochenmetastasen übertragen werden und vice versa.

### **4.3 Vergleich von Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie**

Im zweiten Teil dieser Promotionsarbeit wurden zwei verschiedene Techniken der Darstellung von Knochenmetastasen bezüglich der Sensitivität miteinander verglichen. Es handelt sich hierbei zum einen um die osteometabole RPS und zum anderen um die Lu177-RRS. Um das Auftreten von Knochenmetastasen an verschiedenen Lokalisationen quantitativ zu beschreiben, entwickelten wir ein Schema, welches sich an dem Schema von Ady et al. (1995) orientiert. Das Skelett wurde in insgesamt zehn Regionen aufgeteilt und je nach Ausmaß der ossären Metastasierung ein Wert von null bis vier zugeordnet (siehe hierzu Kapitel 2.7 „Vergleich von osteometaboler Radiophosphonat- und Lu177-Radiorezeptor-Szintigraphie“). So konnte ein Wert ermittelt werden, der sich aus erfassten Regionen und Ausmaß der ossären Metastasierung zusammensetzt und somit als Maß für die Sensitivität angesehen werden kann. Diese Werte konnten nun miteinander verglichen werden. Dies wurde für 24 Fälle durchgeführt. Bei 14 Fällen (58,3 %) war die Lu177-RRS sensitiver als die RPS. Bei 9 Fällen (37,5 %) zeigte sich kein Unterschied

und bei einem Fall zeigte die RPS mehr ossäre Metastasen als die Vergleichsbildgebung. Als Vergleich zu unseren Ergebnissen kann man eine Studie von Meijer et al. (2003) heranziehen. Hier wurden neun Patienten mit insgesamt 54 ossären Läsionen betrachtet. Als Bildgebung wurde die RPS mit der Octreotid-Szintigraphie verglichen, die als Somatostatinrezeptor-Szintigraphie gleichwertig zur Lu177-RRS angesehen werden kann. Von den 54 Knochenläsionen in neun Patienten waren 49 % in beiden Bildgebungen, 29 % nur mit der Octreotid-Szintigraphie und 22 % nur in der RPS sichtbar. Der Hauptunterschied zu unserem Verfahren ist die Betrachtung einzelner Läsionen anstelle von zusammengefassten Regionen. Eine Zählung einzelner Läsionen erscheint uns bei ausgedehnter Metastasierung als nicht praktikabel und zu ungenau. So kann festgehalten werden, dass die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie eine höhere Sensitivität bezüglich der Detektion von ossären Metastasen aufweist. Trotz dieser Überlegenheit gibt es Einschränkungen dieser Methode. Aufgrund von Überlagerungen durch die Leberhintergrundstrahlung können Metastasen im LWS Bereich nicht sicher ausgemacht oder ausgeschlossen werden. So erscheint eine duale Bildgebung mit beiden Techniken zurzeit sinnvoll. Die Unzulänglichkeiten einer Modalität werden durch die Vorteile der jeweils anderen ausgeglichen.

#### **4.4 Fehlerdiskussion**

Der limitierende Faktor dieser Arbeit in Bezug auf die statistische Auswertung und Aussagekraft stellt die Kollektivgröße dar. Insbesondere die Gruppe der Patienten mit einem gesicherten Progress unter Therapie (PD n=5) war für mathematische Analysen zu klein. Auch die durchgeführten multivariaten Berechnungen können nur vorsichtig interpretiert werden. Weiter könnte die geringe Kollektivgröße erklären, warum Faktoren wie die Speicherintensität, die in der Literatur als prognostische Faktoren beschrieben werden, in unseren Analysen keine statistische Relevanz ( $p=0,12$ ) zeigten (Kwekkeboom et al., 2008, 2010).

Neben der Kollektivgröße stellt die retrospektive Datenerhebung den zweiten Hauptkritikpunkt dieser Arbeit dar. Auch ist anzunehmen, dass sich im Kollektiv eher fortgeschrittene Stadien der Erkrankung finden, da die universitäre Klinik für Nuklearmedizin in Bonn überregional als Zentrum für die Behandlung von GEP-NET bekannt ist. Es ist also von einem Zentrum-abhängigen Bias auszugehen. Trotz dieser gewichtigen Einschränkungen der Qualität und Belastbarkeit der Ergebnisse, stellt die Betrachtung der GEP-NET Patienten mit Knochenmetastasen einen wichtigen Beitrag zum Verständnis des Nutzens der PRRT dar. Um die Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen sind große, prospektiv und multizentrisch angelegte Studien wünschenswert.

## **Zusammenfassung**

### **Thema**

Thema dieser Promotionsarbeit ist das Verhalten der Knochenmetastasen von Gastrointestinalen-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) unter einer Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT).

### **Fragestellung**

Neben deskriptiven Aspekten sollten prognostische Faktoren für ein Therapieansprechen insbesondere der Knochenmetastasen gefunden werden. Weiter wurde die Frage gestellt, ob ein Unterschied in der Sensitivität hinsichtlich der Detektion von Knochenmetastasen zwischen der Radiophosphonat-Szintigraphie (RPS) und der Lutetium-177-Radiorezeptor-Szintigraphie (Lu177-RRS) existiert.

### **Methodik**

In bisherigen Publikationen wurde das Verhalten von Metastasen unter verschiedenen Therapien nur anhand der klassischen Schnittbildgebungen beschrieben. Diese sind jedoch gerade für Knochenmetastasen unzureichend. In dieser Arbeit wurden erstmals die modifizierten MDA-Kriterien der funktionellen Bildgebung angewendet, um das Ansprechen der Knochenmetastasen unter der PRRT zu untersuchen.

### **Ergebnisse**

Die PRRT stellt auch im Hinblick auf die Knochenmetastasen der GEP-NET eine sehr wirksame Therapie dar. Eine Rückbildung der ossären Läsionen wurde bei 50 % aller Patienten beobachtet, die Progredienz der Erkrankung im Median um 35 Monate aufgehalten. Als prognostisch günstige Faktoren erwiesen sich ein basaler Chromogranin A Spiegel von  $\leq 600$  ng/ml und ein Ki67-Proliferationsindex von  $\leq 10$  %. Hinsichtlich der Detektion der ossären Metastasierung konnte gezeigt werden, dass die Lu177-RRS eine sehr sensitive Bildgebung ist.

### **Diskussion**

Die wichtigste Limitierung der Arbeit besteht in der retrospektiven Natur und der begrenzten Kollektivgröße (n=42). Diese Anzahl ist angesichts der betrachteten Subgruppe (Knochenmeta-



stasen unter PRRT) jedoch herausragend und ohne adäquaten Vergleich in der Literatur, da bisher nur sehr wenige und unvollständige Daten zu diesem Thema publiziert wurden.

### **Schlussfolgerung**

Niedrige Chromogranin A und Ki67-Proliferationsindex Werte können als prognostische Parameter für ein längeres progressions-freies Überleben angesehen werden. Weder Ausmaß der Metastasierung noch Allgemeinzustand des Patienten hatten einen Einfluss auf das Ansprechen der PRRT. Dies zeigt den Nutzen der Therapie auch in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Um diese Ergebnisse zu bestätigen wären große, multizentrisch, prospektive Studien wünschenswert.

### **Ausblick**

Ob durch neue Peptid-Nuklide zukünftig die PRRT noch weiter verbessert werden kann, ist zurzeit noch nicht absehbar. Die gleichzeitige Kombination von verschiedenen Nukliden (Cocktails) oder die Hinzunahme von Radiosensitizern zur Steigerung der ohnehin sehr guten Ansprechraten sind in Erprobung.

## Literaturverzeichnis

- Ady N, Zucker JM, Asselain B, Edeline V, Bonnin F, Michon J, Gongora R, Manil L. A new 231 MIBG whole body scan scoring method--application to the prediction of the response of metastases to induction chemotherapy in stage IV neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 256-261
- Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1-18
- Bares R, 2010: Leitlinie für die Skelettszintigraphie.  
[http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/sekelett\\_szin.php](http://www.nuklearmedizin.de/publikationen/leitlinien/sekelett_szin.php) (Zugriffsdatum: 12.08.2010)
- Breeman WAP, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with 90Y, 111In and 177Lu at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 917-920
- Breeman WAP, van der Wansem K, Bernard BF, van Gameren A, Erion JL, Visser TJ, Krenning EP, de Jong M. The addition of DTPA to [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate prior to administration reduces rat skeleton uptake of radioactivity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 312-315
- Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 3-18
- Clancy TE, Sengupta TP, Paulus J, Ahmed F, Duh M-S, Kulke MH. Alkaline phosphatase predicts survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 877-884
- Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 2010; 1: 80-92
- Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvillard P, Leboulleux S, Elias D, de Baere T, Malka D, Lumbroso J, Guigay J, Schlumberger M, Ducreux M, Baudin E. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 585-597
- Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, Biermann K, Sabet A, Guhlke S, Brockmann H, Willinek W, Wardelmann E, Biersack H-J, Ahmadzadehfar H. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 38: 459-466
- Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer H-P, Palmedo H, Bucerius J, Reinhardt MJ, Biersack H-J. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47: 223-233

- Forrer F. Zielgerichtete, rezeptorvermittelte Radionuklidtherapie (Radiopeptidtherapie) neuroendokriner Tumoren. *Der Nuklearmediziner* 2008; 31: 114-131
- Katzenstein HM, Cohn SL, Shore RM, Bardo DME, Haut PR, Olszewski M, Schmoldt J, Liu D, Rademaker AW, Kletzel M. Scintigraphic response by <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3909-3915
- Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Kloppel G, Sundin A, Ramage J, Oberg K, Wiedenmann B, Komminoth P, Van Custem E, Mallath M, Papotti M, Caplin M, Arnold R, Buscombe J, Chen YJ, Cioppi F, de Herder W, Eriksson B, Fazio N, Grossman A, Kaltsas G, Kianmanesh R, Kulke M, Kwekkeboom D, Lebtahi R, Lesurtel M, Lind P, Lopes JM, Nilsson O, O'Connor J, Pape UF, Pavel M, Perren A, Plockinger U, Rindi G, Ruzniewski P, Sasano H, Scoazec JY, Sevilla Garcia I, Steinmuller T. ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2010; 91: 341–350
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, Schmidt MA, Bugaj JL, de Jong M, Krenning EP. [<sup>177</sup>Lu-DOTAOTyr3]octreotate: comparison with [<sup>111</sup>In-DTPA0]octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1319-1325
- Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, van Eijck CHJ, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 53-73
- Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CHJ, de Jong M, Srinivasan A, Erion JL, Krenning EP. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [<sup>177</sup>Lu-DOTA(0),Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 417-422
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CHJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJM, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2010; 40: 78-88
- Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46 Suppl 1: 6
- Lebtahi R, Cadiot G, Delahaye N, Genin R, Daou D, Peker MC, Chosidow D, Faraggi M, Mignon M, Le Guludec D. Detection of bone metastases in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors: Bone scintigraphy compared with somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 1999; 40: 1602-1608

- Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tanguy ML, Asselain B, Zucker JM, Valteau-Couanet D, Hartmann O, Michon J. Correlation of early metastatic response by <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2486-2491
- Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, van der Jagt EJ, Piers BA, Kema IP, de Vries EGE, Willemse PHB. Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 2003; 44: 184-191
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959
- Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1907; 1: 425-429
- Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 1083-1092
- Pape U-F, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083-1097
- Perel Y, Conway J, Kletzel M, Goldman J, Weiss S, Feyler A, Cohn SL. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 13-18
- Plockinger U, Kloppel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 349-363
- Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 1295-1300
- Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke 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
- Reubi JC, Waser B, Schar JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836-846
- Rindi G, Kloppel G, Alhman H. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006; 449: 395-401
- Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol A-M, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J-Y, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: A consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762

- Ross EM, Roberts WC. The carcinoid syndrome: comparison of 21 necropsy subjects with carcinoid heart disease to 15 necropsy subjects without carcinoid heart disease. *Am J Med* 1985; 79: 339-354
- Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40: 1262-1268
- Sutton R, Doran HE, Williams EMI, Vora J, Vinjamuri S, Evans J, Campbell F, Raraty MGT, Ghaneh P, Hartley M, Poston GJ, Neoptolemos JP. Surgery for midgut carcinoid. *Endocr Relat Cancer* 2003; 10: 469-481
- Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, Kwekkeboom DJ, Bouterfa H, Krenning EP. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 147-156
- Van Essen M, Krenning EP, De Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol* 2007; 46: 723-734
- Van Essen M, Krenning EP, Kam BLR, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ. Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 382-393
- Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist* 2005; 10: 123-131