

**Fernmetastasierte neuroendokrine Tumoren des  
Pankreas: Ansprechen auf Radiopeptidtherapie mit  
<sup>177</sup>Lu-DOTA-Octreotat**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Maria Vanezi**

aus Strovolos/ Zypern

2020

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Samer Ezziddin
2. Gutachter: Prof. Dr. Winfried Willinek

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.11.2019

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

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Neuroendokrine Tumoren: Übersicht .....	8
1.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas .....	10
1.3 Diagnostik .....	12
1.4 Stadieneinteilung und stadiengerechte Therapie .....	14
1.5 Prognostische Faktoren .....	19
1.6 Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie (PRRT).....	20
1.6.1 Prognostische Faktoren für das Ansprechen auf die PRRT .....	23
1.7 Fragestellung .....	23
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>24</b>
2.1 Patientenpopulation .....	24
2.2 Histologische und Laborparameter .....	26
2.3 Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) .....	26
2.4 Beurteilung des Therapieansprechens (Response) .....	28
2.5 Beurteilung der Therapietoxizität .....	29
2.6 Datenanalyse .....	29
2.6.1 Überlebensanalyse .....	29
2.6.2 Statistik .....	30
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>31</b>
3.1 Toxizität .....	31
3.2 Therapieansprechen .....	31
3.3 Überlebensanalyse .....	36
3.3.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) .....	36
3.3.2 Gesamtes Überleben (OS) .....	38
3.3.3 PRRT als Erstlinientherapie .....	40
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>42</b>
4.1 Bisherige Studien .....	44

4.2	Faktorenanalyse .....	45
4.3	Fehlerquellen .....	46
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<sup>90</sup> Y	Yttrium 90
<sup>99</sup> Tc	Technetium 99
<sup>111</sup> In	Indium 111
<sup>177</sup> Lu	Lutetium 177
β-	Beta-Strahlung
APUD	Amine Precursor Uptake Decarboxylierung
ACTH	Adrenocorticotropin
CgA	Chromogranin A
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events v.3.0
CR	Complete Remission
CUP	Cancer of Unknown Primary
DCR	Disease Control Rate
DNES	Diffuses neuroendokrines System
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracetic acid, Chelator
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure, Chelator
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
FDG	Fluordesoxyglucose
GEP-NET	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status
MR	Minor Remission
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin, früher mammalian
NEC	Neuroendokrine Karzinome
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokrine Tumoren
NFpNET	Nicht-funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumoren
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PD	Progressive Disease
PET	Positronen Emissionstomographie
PFS	Progression Free Survival
P-NET	Neuroendokriner Tumor des Pankreas
PP	Pankreatisches Polypeptid
PR	Partial Remission
PRRT	Peptide Receptor Radionuclide Therapy
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable Disease
SSA	Somatostatin Analoga

SPECT	Single Photon Emissions CT
SRS	Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie
SSTR	Somatostatin Rezeptor
SWOG	Southwest Oncology Group
TATE	(Tyr <sup>3</sup> )-Octreotate (Somatostatin Analogon)
TNM	TNM Classification of Malignant Tumors (Tumor, Nodes, Metastasis)
TOC	(Tyr <sup>3</sup> )- Octreotid (Somatostatin Analogon)
OS	Overall Survival
WHO	World Health Organisation

# 1. Einleitung

## 1.1 Neuroendokrine Tumoren: Übersicht

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind heterogene Neoplasien, die sich aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems (DNES) ableiten. Diese sind einzeln oder in kleineren Gruppen (dann disseminiertes neuroendokrines System genannt) gestreut im Epithel multipler Organen wie Bronchien, Haut, Gallenwege, Urogenitaltrakt und zum größten Teil (> 70 %) im Gastrointestinaltrakt und Pankreas zu finden. Sie leiten sich aus der embryonalen Neuralleiste ab. DNES Zellen sind Neuronen sowie endokrinen Zellen ähnlich in dem sie regulatorische, für Neuronen typische Peptide mit biologischer Wirkung, produzieren. Diese werden stimulusabhängig freigesetzt und exprimieren verschiedene, ebenfalls für Neuronen typische Proteine (Chromogranin A, Synaptophysin usw., siehe unten).

Die physiologische Bedeutung dieser Zellen ist im Gastrointestinaltrakt besser verstanden als im Bronchialsystem. Im Gastrointestinal-Trakt sind Zellen des DNES in der Regulierung der Insulin-, Glucagon-, Cholezystokin- und Wachstumshormonfreisetzung usw. beteiligt. Deren Funktion im Bronchialsystem ist noch nicht bekannt.

In der Vergangenheit wurden verschiedene Begriffe für die NEN verwendet: Karzinoid (nun als eine Entität der NEN verstanden), APUD-om usw.. Der Terminus APUD-om basiert auf die Benennung eines Teils der DNES-Zellen als APUD-Zellen („Amine Precursor Uptake and Decarboxylierung“), d.h. Zellen die in der Lage sind Amine aufzunehmen und zu decarboxylieren mit Bildung biologisch-aktiven Peptiden oder Hormonen. Hierzu zählen auch die APUD III Zellen, die sich aus dem Neuroektoderm ableiten, und sich vor allem im Magen, Darm und Pankreas befinden.

Die Entartung dieser Zellen (APUD-III Zellen oder DNES-Zellen des Gastrointestinaltraktes) ergibt dann die gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN), die sich dann anhand der histologisch-basierten Differenzierung in gut-differenzierten neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) und niedrig-differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (GEP-NEC) abgrenzen.

All dies veranschaulicht die Heterogenität der Lokalisation, des Wachstums und der Klinik dieser Tumoren.

Rudolf Heidenhain beschrieb als erster um 1870 eine Gruppe von Zellen der Magenmukosa des Hundes, welche sich deutlich von restlichen gastrointestinalen Zellen unterschieden und sich „gelblich“ anfärbten. Diese nannte er chromaffine Zellen. Er beschrieb auch die Produktion von Peptidhormonen durch diese Zellen. Diese Zellen kennen wir heutzutage als neuroendokrine Zellen. Der deutsche Pathologe Siegfried Oberndorfer führte um 1907 erstmalig den Begriff „Karzinoid“, d.h. „Karzinom-ähnlich“, für alle neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes ein, klassifizierte diese jedoch initial als rein benigne und gut differenzierte Tumoren mit langsamem, nicht-infiltrativem Wachstum (somit „Karzinom-ähnlich“). Diese Annahme musste er etwa zwanzig Jahre später revidieren, als er ein metastasierendes Verhalten dieser Tumoren beobachtete.

Die 1963 durch Elisabeth Williams und Merton Sandler eingeführte Einteilung der gastroenteropankreatischen-NET (GEP-NET) in „foregut“, „midgut“ und „hindgut“ (Vorderdarm, Mitteldarm, Enddarm) beruhte auf der irreführenden Annahme, dass die Embryonalentwicklung eine pathophysiologische und anatomische Rolle in dem Verhalten dieser Tumoren spielt. Unter „foregut“ werden Bronchial-, Magen-, Duodenal und pankreatische Tumoren verstanden, unter „Midgut“ Ileum-, Jejunum und Coecumtumore und als „hindgut“ bezeichnet man Tumore des distalen Kolons und des Rektums.

Bis zum heutigen Tag, sind neuroendokrine Tumore Gegenstand wissenschaftlicher Forschung und Entwicklung, was Nomenklatur, Charakterisierung und Therapieansätze angeht. Zur Veranschaulichung der Aktualität der Forschung wurde im Jahre 2013 erstmalig die Entität des Cholezystokinin (CKK)-Syndroms bei einem pankreatischen neuroendokrinen Tumor von der dänischen Arbeitsgruppe um Jens Rehfeld beschrieben und somit die Gruppe der funktionellen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (P-NET) erweitert. (Rehfeld JF et al)

Gemeinsamkeiten der neuroendokrinen Tumoren sind verschiedene mikroskopische und immunochemische Besonderheiten sowie immunhistologische Marker wie das Chromogranin A, das Synaptophysin, die Neuronen-spezifische Enolase (NSE), das

pankreatische Polypeptid (PP) und andere. (Barakat et al, 2004) Im Vergleich zu den anderen Chromograninen scheint insbesondere das Chromogranin A (CgA) besonders verbreitet zu sein. Eriksson et al konnten 1990 eine Häufigkeit von bis zu 94% bei pankreatischen NET demonstrieren. Diese Biomarker dienen in erster Linie der Therapieüberwachung und eignen sich weniger als Screening-Untersuchung, da diese Peptide im Blutplasma individuell in unterschiedlichem Maße und mit unterschiedlicher Häufigkeit erhöht sein können und eine geringe Spezifität aufweisen.

GEP-NET werden in zwei größere Gruppen anhand der Lokalisation des Primarius unterteilt. Diese sind: die gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren (GE-NET) und die pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (P-NET). Diese Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Epidemiologie und Prognose sowie zu einem gewissen Teil hinsichtlich ihrer Symptomatik.

## 1.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

P-NET sind eine klinisch seltene Tumorentität mit einer jährlichen Inzidenz von < 1 pro 100.000 gemäß der im amerikanischen Surveillance, Epidemiology and End Results Plan (SEER) (Jao CJ et al. 2008, Fraenkel et al, 2014) erhobenen Daten, in denen sich zudem eine in den letzten Jahren steigende Inzidenz zeigt (um den Faktor sieben in den letzten zwei Jahrzehnten, Daten aus den USA) (Kuo und Salem, 2013). Diese erscheint zum größten Teil durch inzidentell diagnostizierte Befunde aufgrund vermehrter Schnittbilduntersuchungen bedingt zu sein.

P-NET machen ca. 1,3 % aller Pankreas malignome aus. Im Vergleich zu den exokrinen pankreatischen Neoplasmen weisen P-NET ein weniger aggressives biologisches Verhalten mit langsamem Wachstum und besseren 5-Jahresüberlebensraten auf. (Panzuto et al., 2005) In einem gemischten Patientenkollektiv von 180 Patienten mit einem sporadischen (d.h. ein nicht im Rahmen eines Syndroms auftretendes) nicht-funktionellen P-NET (NFpNET) lag das mediane krankheitsassoziierte Gesamtüberleben bei 9,7 Jahren, was das langsame Wachstum dieser Tumoren betont. (Bettini et al., 2008) Außerdem zeigen post-mortem Analysen eine viel höhere Inzidenz von P-NET (ca. 1-10% aller Autopsien, je nach Schnitzzahl). (Klimstra et al., 2004) Dies weist darauf hin, dass

eine Vielzahl dieser Tumoren nie klinisch relevant werden und am ehesten für die Diskrepanz zwischen klinischer und post-mortem Inzidenz der P-NET erklären.

Ca. 10-30 % aller P-NET sind funktionell, d.h. sie sind hormonell aktiv, und rufen aufgrund einer Peptidsekretion eine entsprechende klinische Symptomatik hervor. Zu den funktionellen P-NET zählen die Insulin-produzierenden NETs (Insulinomas) und seltener die vasoaktives-intestinales-Peptid produzierenden Tumore (VIPomas), die Glucagon-produzierenden NET (Glucagonomas), die Somatostatinproduzierenden NET (Somatostatinomas), die Corticotrophin-omas (ACTH-oma), die PP-omas, die CCK-omas und weitere.

Nicht-funktionelle P-NET (NFpNET) machen den größten Anteil der P-NET aus (bis zu 80 %) (Corleto et al., 2001) und rufen kein klinisches Syndrom hervor. Sie können aber durch das lokale oder metastasierende Wachstum unspezifische klinische Symptome hervorrufen, häufig jedoch erst in einem fortgeschrittenen Stadium, d. h. erst bei fortgeschrittener Primariusgröße oder bei Metastasierung. Die Symptompräsentation ist dann Anorexie und Körpergewichtsabnahme (20–35 %), sowie Übelkeit (bis 45 %) und seltener Ikterus (17-50 %), intrabdominale Blutung (4-20 %) oder obstruktive Symptomatik (z.B. Ileus). (Bar-Moshe et al., 2017) Bis zu 35 % aller nicht-funktioneller P-NET werden inzidentell diagnostiziert. Diese können zwar eine Reihe von anderen Substanzen wie Chromogranin A, NSE, Neurotensin usw. sezernieren, diese rufen aber keine spezifische Symptomatik hervor. NFpNET weisen im Vergleich zu anderen NET des Gastrointestinaltraktes eine schlechtere Prognose auf. (Panzuto et al., 2005)

Bis zu 90 % aller P-NET sind maligne, eine Ausnahme bilden hier die Insulinome, welche in bis zu 60-70 % benignen Natur sind, also kein metastasierendes Verhalten aufweisen. (Burns und Edill, 2012)

Bei Diagnosestellung können 60-80 % der P-NET (vor allem die NFpNET) metastasiert sein (Chu et al., 2002). Am häufigsten ist eine Lebermetastasierung (bis 78 %) evident, eine lymphatische Metastasierung ist bei bis zu 52 % zu finden und eine Knochenmetastasierung liegt bei ca. 8,4 % vor.

Häufiger als andere NET können P-NET im Rahmen von erblichen Syndromen auftreten (ca. 10 %). Vier Syndrome sind bekannt, die mit der Entwicklung eines P-NETs assoziiert

sind. Die multiple endokrine Neoplasie 1 oder Wermer Syndrom (MEN1) geht in 80 -100% der Fälle mit der Entwicklung eines P-NETs einher. Außerdem sind die Neurofibromatose Typ 1 (M. Recklinghausen), das Syndrom von Hippel-Lindau sowie die tuberöse Sklerose mit der Entwicklung von pankreatischen neuroendokrinen Tumoren assoziiert. (Metz und Jansen, 2008)

### 1.3 Diagnostik

Aus Gründen der breiten Verfügbarkeit erfolgt oft die initiale Diagnostik mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens mit divergierenden Detektionsraten zwischen 39 - 94% für die CT-Untersuchung und 50 - 94% für die MRT-Untersuchung. (Kartalis et al., 2015) Der Ultraschall, entweder konventionell im Rahmen der Abdomensonographie oder vor allem der endoskopische Ultraschall (EUS) kombiniert mit einer Feinnadelaspiration (FNA), spielen in der Probengewinnung (Zytologie) des Primarius oder von Lebermetastasen eine wichtige Rolle.

Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren können aufgrund der häufigen Somatostatinexpression von P-NET zur genauen Lokalisierung und Bestimmung der Ausdehnung wegweisend sein. Hier ist die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie (SRS, OctreoScan®) mit Einsatz von gammastrahlenden Radionuklid-gekoppelten Somatostatinanaloga (SSA, z. B. mittels  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid) zu erwähnen. SRS hat den Vorteil gleichzeitig eine Fernmetastasierung und deren Ausbreitung zu detektieren, aber auch die Expression von Somatostatinrezeptoren des Tumors zu quantifizieren, die für die Evaluation möglicher Therapiemodalitäten eine wesentliche Rolle spielt (siehe weiter im Verlauf). Es werden Tumore mit Expression von Somatostatinrezeptoren vom Typ 2, 3 und 5 detektiert. Dazu zählen zusätzlich zu den NET Phäochromozytomen, Paragangliomen usw..

Beim Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die P-NET Diagnostik kommen Radionuklide in Frage, welche einerseits den Tumormetabolismus (z.B.  $^{18}\text{F}$  in  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET) und andererseits die Somatostatinexpression zur Darstellung bringen (z.B.  $^{68}\text{Ga}$  Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ ) mit assoziierten SSA wie DOTA-TOC (DOTA(0)-Phe(1)-

Tyr(3)octreotide), DOTA-TATE (DOTA-[Tyr<sup>3</sup>]Octreotate) oder DOTA-NOC (DOTA-1-Nal<sup>3</sup>-octreotide), z.B. in <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET). Ein Vorteil der <sup>68</sup>Ga-basierten Diagnostik ist insbesondere, dass die Untersuchung eine Stunde post injektionem stattfinden kann. Die Durchführung eines OctreoScan<sup>®</sup> kann im Gegensatz dazu erst vier und 24 Stunden nach Injektion des Nuklids stattfinden. Die Sensitivität und Spezifität von <sup>68</sup>Ga-basierten Untersuchungen liegt höher als die einer SRS/SPECT Untersuchung (Buchmann et al, 2007), vor allem hinsichtlich der Diagnostik von Lebermetastasierung. (Maxwell und Howe, 2015) Die <sup>18</sup>F-FDG-PET Bildgebung hat insgesamt eine niedrigere Sensitivität in der Diagnostik von NET (in den Studien stark variierend 37 - 72%), hat aber für die Detektion von schlecht differenzierten Karzinomen (high grade NEC), welche durch den Differenzierungsverlust eine niedrigere Expression von SSR aufweisen, eine wichtige Rolle. Hier wird der gesteigerte Tumormetabolismus und die damit verbundene vermehrte Glukoseaufnahme mithilfe der gesteigerten FDG-Avidität detektiert. (Zandee und Herder, 2018)

Zunehmend an Bedeutung gewinnen Hybrid-Verfahren (z.B. PET/CT, OctreoScan<sup>®</sup>/SPECT), wodurch sich die Sensitivität und Spezifität der Detektion dieser Tumoren erhöht. Die räumliche Anatomie, Tumoraktivität und SSR- Expression lässt sich hiermit besser darstellen. Somit kann ein umfassendes anatomisches Bild sowie ein Bild über das biologische Verhalten des Tumors gewonnen werden.

Bei funktionellen Tumoren kann die Peptid- oder Hormonbestimmung im Serum und/oder im Urin oder der Nachweis der zugehörigen Metabolite die Diagnostik und Differenzierung des jeweiligen Tumors ermöglichen.

Die funktionelle Lokalisierung durch die Bestimmung von intravaskulären Hormonspiegelgradienten, beispielsweise im Rahmen einer Angiographie, wird aktuell nur selten eingesetzt und insbesondere bei Tumoren verwendet die sich nicht anders lokalisieren lassen (z.B. Insulinome).

Da Insulinome oft keine Somatostatinrezeptoren exprimieren, ist die Sensitivität von Somatostatinrezeptor-basierten diagnostischen Methoden beschränkt. Hier ist die Diagnostik mittels Glucose-like Peptide 1 (GLP-1) -Rezeptoranaloga möglich. (Falconi et al., für ENETS, 2016)

Laborchemisch kann zu Beginn der Therapie Chromogranin A als allgemeiner Tumormarker und pankreatisches Polypeptid (PP) vor allem bei P-NET im Rahmen von MEN-1 zur Therapieüberwachung bestimmt werden. (Falconi et al., 2006) Ebenfalls kann bei initial erhöhten Werten die NSE als ein Biomarker vor allem zur Therapieüberwachung ermittelt werden. Hier sind fallende Werte früh in der Therapie mit einem längeren progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert. (Yao et al, 2010) Eine NSE-Erhöhung ist zwar sehr sensitiv (bis 100%) aber aufgrund einer sehr geringen Spezifität (ca. 30%) für die Diagnostik ungeeignet. (Bajetta et al, 1999)

#### **1.4 Stadieneinteilung und stadiengerechte Therapie**

Die WHO (World Health Organisation) schlug die Einteilung von neuroendokrinen Tumoren des gastrointestinalen Traktes (GEP-NET) in gut-differenzierte und nicht gut-differenzierte Tumoren vor. (WHO, 2010) Diese werden aufgrund des pathologischen Gradings anhand der Bestimmung des Proliferationsmarkers Ki-67 Index und der Mitoseaktivität im Biopsat eingeteilt. Gut-differenzierte Tumoren mit einem Ki-67 bis 20 % werden neuroendokrine Neoplasien (NEN) und niedrig-differenzierte Tumoren mit einem Proliferationsmarker Ki67 > 20 % (High-Grade) werden neuroendokrine Karzinome (NEC) genannt. (WHO, 2010) Die NEN beinhalten die Low-Grade Tumore (G1) mit einem Ki-67 < 2 % und die Intermediate-Grade Tumore (G2) mit einem Ki-67 zwischen 2 – 20 %. Dementsprechend werden NEC High-Grade NET bezeichnet. Diese Einteilung hat eine prognostische Relevanz hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) und des progressionsfreien Überlebens (progression free survival, PFS). (Pape et al, 2008) Die neue WHO-Einteilung vom Jahr 2017 unterteilt die Grade 1/low-Grade NET mit Ki-67 ≤ 3 %, Grade 2 mit Ki-67 zwischen 4 – 20 % und die Tumore mit einem Ki-67 > 20 % können anhand zusätzlichen Kriterien wie Nekrosegrad entweder in highgrade NET oder NEC unterteilt werden. (WHO 2017) Diese neue Einteilung ist für die Therapiewahl relevant.

Die Ausbreitungseinteilung erfolgt nach der Empfehlung der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) anhand der TNM (Tumor, Node, Metastasis) Klassifikation wie in Tabelle 1 zu sehen.

**Tab. 1:** TNM-Klassifikation der P-NET, adaptiert nach ENETS 2015

T-Stadium	
Tx	Tumor kann nicht beurteilt werden
T1	Tumor im Pankreas begrenzt, < 2 cm
T2	Tumor im Pankreas begrenzt, 2 - 4 cm
T3	Tumor im Pankreas begrenzt, > 4 cm oder Infiltration des Duodenums oder des Gallengangs
T4	Infiltration benachbarter Organe oder großer Gefäße
N-Stadium	
NX	Lymphknotenmetastasierung kann nicht beurteilt werden
N0	Keine regionale LK-Metastasierung
N1	Regionale LK-Metastasierung
M-Stadium	
MX	Fernmetastasierung kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung vorhanden

Die Stadieneinteilung erfolgt nach den ENETS-Guidelines wie folgt: Stadium I entspricht einem lokalisierten, nicht-infiltrierenden Tumor (T1), Stadium II entspricht einem etwas größeren (d.h. > 2 cm) oder infiltrativ wachsendem Tumor ohne Metastasierung (T2 oder T3). Stadium IIIA entspricht einem infiltrativen Wachstum in benachbarten Organen (T4) und Stadium IIIB dem Vorhandensein einer regionalen lymphogenen Metastasierung. Stadium IV entspricht einer Fernmetastasierung (M1). (Rindi, 2010)

Bei inzidentellen, NFpNET mit einer Größe  $< 3$  cm und ohne weitere Ausbreitung erscheint sogar ein abwartendes Verhalten mit Surveillance in häufigen Intervallen im Vergleich zu einer sofortigen operativen Resektion bei ausgewählten Patienten, zumindest in einer retrospektiven Analyse von Sadot et al., nicht unterlegen. (Sadot et al, 2016) Für dieses Vorgehen gibt es noch keine offizielle Behandlungsempfehlung, dafür sind weitere, prospektive Studien erforderlich. Letztendlich handelt es sich um eine individuelle Empfehlung und interdisziplinäre Entscheidung nach ausführlicher Aufklärung des Patienten.

Die operative Tumorresektion ist die einzige kurative Therapieoption und kommt bei lokal begrenzten und bei nicht-metastasierten Tumoren in Frage. Dieser Anteil entspricht jedoch weniger als 50 % aller P-NET. Auch bei Patienten mit wenigen Lebermetastasen oder mit funktionellen Tumoren kann eine palliative bzw. eine nicht in-toto Resektion (Debulking-Operation) das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Symptomatik durch Reduktion des aktiven hormonbildenden Tumorgewebes verbessern, wenn parallel zu der Resektion des Primarius eine gleichzeitige Metastasektomie der Lebermetastasen erfolgt (Metz und Jansen, 2008) (Lewis et al, 2017) Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren oder bei Tumoren mit nicht-resektabler Lebermetastasierung fehlen aktuell prospektive Daten, die das Nutzen einer Debulking-Operation belegen könnten. Retrospektive Daten zeigen aber einen Vorteil bei aggressiver Resektion in kurativem Ansatz bei lokal fortgeschrittenen NFpNETs hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate. (Solorzano et al., 2001) Auch bei metastasierten NFpNET könnte die aggressive Resektion des Primärtumors das Überleben der Patienten verlängern. (Keutgen XM et al., 2016)

Bis vor einigen Jahren wurde von einer Debulking-Operation bei primär nicht-resektablen Tumoren, außer bei Tumor-assoziierten Komplikationen wie beispielweise einem Ileus usw., abgeraten. (ENETS Guidelines, 2006) In der 2016 Consensus guideline wird eine ausgedehnte Operation des Primärtumors und einer vorhandenen Lebermetastasierung als Behandlungsmöglichkeit erwähnt. Allerdings beschränkt sich hier die Empfehlung sich auf „kann durchgeführt werden“ bei limitierter Evidenzlage. (Falconi M et al., 2016)

Die Therapie von lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten P-NET ist multimodal. Lokoregionale ablativ Methoden zur Behandlung der hepatischen Metastasierung wie die transcatheter arterial chemoembolisation (TACE), die Radiofrequenzablation (RFA)

und die Radioembolisation (Selective internal Radiation Therapy, SIRT) können bei Patienten ohne extrahepatische Metastasierung sowie bei Patienten mit einem hepatischen Tumorburden von  $< 75$  % des Gesamtlebervolumens und mit kleinen Metastasen ( $< 5$  cm) in Betracht gezogen werden. (ENETS Guidelines, 2006) Bei der TACE wird im Rahmen einer Angiographie intraarteriell in die zuführenden Gefäße des Tumors ein Chemotherapeutikum, z. B. 5-Fluorouracil oder Doxorubicin injiziert, welches zu einer lokalen Unterbrechung der arteriellen Versorgung führt. Demzufolge kommt es zur konsekutiven Tumorgewebenekrose. Ähnlich wirkt die SIRT (Radioembolisation). Hier werden Radionuklid-markierte Mikrosphären verwendet. Für den Einsatz der TACE bei funktionellen P-NET gibt es Daten, die ein symptomatisches Ansprechen mit Reduktion der durch den Tumor hervorgerufenen Symptomatik zwischen 50 – 100 % zeigen.

Bis vor wenigen Jahren gab es für die Behandlung von fortgeschrittenen P-NET nur limitierte Therapiemöglichkeiten. Eine konventionelle Chemotherapie klassischerweise mit Streptozocin +/- Doxorubicin war mit einer erheblichen Toxizität und nur moderaten Erfolgsraten verbunden. (Kouvaraki et al, 2004) Die Chemosensitivität der high-grade P-NET (Ki67  $> 20\%$ ) ist begrenzt. Somit ist die Chemotherapie als primäre Therapiemodalität erst bei den neuroendokrinen Karzinomen sowie bei den P-NET mit einer Ki67  $> 55\%$  zu empfehlen. Hier kann ein Cisplatin/ Etoposid Schema angeboten werden, allerdings ebenfalls mit limitiertem Erfolg und hoher Toxizität. Bei den high-grade P-NET (d. h. P-NET mit Ki67 zwischen 20 und 54 %) kann eine Peptid Radiopeptidtherapie (PRPT) in Erwägung gezogen werden. (Zandee und Herder, 2018) Für intermediate-grade P-NET kommt die Chemotherapie erst bei schneller Progression oder hoher Tumorlast in Frage, da bei sonstigen differenzierten NET die Ansprechraten insgesamt gering sind. In diesem Fall ist eine Kombination aus Streptozocin/ 5-Fluorouracil empfohlen bzw. bei Kontraindikationen oder fehlender Verfügbarkeit des Streptozocins ist eine Kombination von Temozolomid und Capecitabine empfohlen. (Pavel et al, 2016)

Bei fernmetastasierten aber gut- differenzierten, G1 NET (funktionell oder nicht-funktionell) mit niedriger Tumorlast, niedriger Tumoraktivität und fehlender Symptomatik ist eine systemische Therapie mit SSA wie Octreotid oder das länger wirksame SSA Lanreotid (dieses auch in G2 NET Ki67 bis 10%) als First-Line Therapie zur Verbesserung

der Symptomatik bzw. zur Stabilisierung empfohlen. Der antiproliferative Effekt dieser Substanzen erscheint im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten limitiert, so zeigten es zumindest Daten aus dem Jahre 2009 bei GE-NET. (Rinke et al, 2009) SSA bewirken einen Abfall der Biomarker und Symptombesserung, was zumindest auf einen wachstumshemmenden Effekt hinweist. 2014 konnte erstmalig in der randomisierten, plazebo-kontrollierten CLARINET Studie unter SSA eine signifikante Zunahme des progression-freien Überlebens bei metastasierten low-grade GEP-NET gezeigt werden und somit der antiproliferative Effekt dieser Substanzen bewiesen werden. (Caplin et al., 2014)

Alternativ kann Interferon mit der gleichen Indikation wie die SSA eingesetzt werden. Aufgrund eines ungünstigen Nebenwirkungsprofils ist eine Interferontherapie aktuell als second-line-Therapie zu sehen bzw. alternativ als first-line Therapie bei somatostatinrezeptor-negativen NET. Eine radiologische Tumorregression unter Interferontherapie konnte in bis zu 23% der Patienten gezeigt werden. (Eriksson et al, 1993)

Mit besseren Ergebnissen assoziiert ist die Behandlung von fortgeschrittenen low-grade (Ki67 bis 20 %) P-NET mit neuen spezifisch-wirksamen (targeted) Substanzen wie dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Sunitinib (Sutent), zugelassen für die Indikation seit November 2010 und den mTOR-Inhibitor Everolimus (z.B. Afinitor), zugelassen seit Mai 2011. Sunitinib erzielt durch Hemmung der Angiogenese und Everolimus durch Zellproliferationshemmung eine signifikante Zunahme des progressionsfreien Überlebens mit günstigerem Toxizitätsprofil als konventionelle Chemotherapeutika. (Delbaldo et al, 2011) Die targeted Therapie ist indiziert bei Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie unabhängig vom Somatostatinrezeptorstatus als systemische Therapie bei Stadium IV G1/G2 Tumoren.

Aufgrund einer größeren Verfügbarkeit von präklinischen und klinischen Daten, gewinnt die Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT), welche im Detail im Abschnitt 1.6 erläutert wird, für die Behandlung von fortgeschrittenen P-NET zunehmend an Bedeutung.

## 1.5 Prognostische Faktoren

Das krankheitsbezogene Überleben von Patienten mit P-NET hängt von verschiedenen Tumor- und patientenbezogenen Faktoren ab. Daten aus einem gemischten italienischen Patientenkollektiv von 180 Patienten mit NFpNET zeigen erwartungsgemäß eine höhere krankheitsbezogene Mortalität bei Patienten mit niedrig-differenzierten Tumoren (high-Grade) als bei Patienten mit gut differenzierten P-NET. Alle Patienten hatten im Voraus eine leitliniengerechte, stadienadaptierte Therapie erhalten. Das Gleiche gilt für das Vorhandensein einer lymphogenen oder hepatischen Metastasierung bei Diagnosestellung. Eine hohe Proliferationsrate d.h. ein Ki67- Index  $> 5\%$  scheint ebenfalls ein prognostischer Faktor hinsichtlich des Überlebens zu sein. (Bettini et al, 2008) Die Größe des Primarius hatte diesbezüglich keine prognostische Bedeutung. Eine tumorbedingte Gewichtsabnahme bei Diagnosestellung beeinflusste signifikant das tumorbedingte Überleben. (Bettini et al, 2008)

Überraschenderweise wies eine hohe Tumorexpression von SSTR keine statistische Signifikanz hinsichtlich der 5-Jahres Überlebensrate (73 %) auf im Vergleich zu Patienten mit Tumoren ohne SSTR-Expression (45.7 %). (Panzuto F, 2005) In dem Patientenkollektiv von Panzuto mit 156 Patienten mit GEP-NET war keine statistische Signifikanz des 5-Jahres-Überlebens zwischen funktionellen und nicht-funktionellen Tumoren zu verzeichnen. Darunter waren 67 Patienten mit P-NET, 38.8 % davon mit einem klinisch funktionellen Tumor. Die statistische Analyse wurde bei dem gesamten Kollektiv ohne separate P-NET Subgruppenanalyse durchgeführt, sodass die Daten nicht auf die P-NET Gruppe übertragen werden können.

## 1.6 Peptid Rezeptor Radionuklid-Therapie (PRRT)

Die initiale Beschreibung des Somatostatins erfolgte im Jahre 1973 (Guillemin R et al., 1973) als ein hypothalamisches Peptidhormon, welches die Sekretion des Wachstumshormons hemmt. Im weiteren Verlauf konnten Somatostatinrezeptoren (SSTR) in einem großen Anteil der „Karzinoide“ und „Islet cell Carcinomas“ (bei 82-89 %) (Reubi

et al, 1990), vor allem der SSTR-2 (Reubi et al, 2000) nachgewiesen werden. Hierdurch eröffnete sich die Möglichkeit der Entwicklung neuer Algorithmen zur Diagnostik und Behandlung von somatostatinrezeptorpositiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET).

Zusätzlich zu der Sekretionshemmung des Wachstumshormons hemmt Somatostatin die Hormonsekretion durch funktionell-aktive Tumore und führt somit zur Linderung der durch die vom Tumor sezernierenden Neuropeptiden hervorgerufene Symptomatik. Da die biologische Halbwertszeit des Somatostatins weniger als drei Minuten beträgt, ermöglicht erst die Synthese von länger wirksamen Somatostatinanaloga (SSA) dessen Einsatz als gezielte Therapie zur Verringerung der klinischen Symptomatik. Eines der ersten SSA, welches für die Therapie solcher Tumore zugelassen wurde, ist das Octreotid mit einer längeren biologischen Stabilität (Halbwertszeit von etwa zwei Stunden) und einer etwa zwanzigfachen Affinität/Aktivität an dem Somatostatinrezeptor im Vergleich zu Somatostatin (Bauer et al., 1982). Durch die radioaktive Markierung von SSA (dann als Somatostatinrezeptorliganden bekannt) und die intravasale Gabe, konnten SSTR-positive Tumore szintigraphisch visualisiert werden. Erstmals gelang dies mittels  $^{123}\text{I}$  markiertem und modifiziertem Octreotid ( $^{123}\text{I}$ -Tyr<sup>3</sup>-Octreotid) (Lamberts et al., 1990). Aufgrund dessen raschen biliären Eliminierung zeigte es sich jedoch für die Diagnostik ungeeignet, sodass erst die Markierung und Modifikation des Octreotid-Moleküls mit Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) als Chelator in  $^{111}\text{In}$ -DTPA-D-Phe durch die Arbeit der Rotterdamer Gruppe um Lamberts, den Durchbruch in der Szintigraphie der NET erzielte. Die auf diese Weise durchgeführte Szintigraphie zeigte eine höhere Sensitivität im Nachweis von Tumoreläsionen als konventioneller Ultraschall oder CT. (Lamberts et al., 1990) Eine weitere Modifikation des SSA Octreotids in Octreotate (Ersatz von Threoninol durch Threonin am C-terminalem Ende) führt zu einer neunfachen Zunahme der Affinität am SSTR-2. (Reubi et al., 2000) Als weiterer Chelator ist das SSA 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetracetic acid (DOTA) zu erwähnen.

Die Entwicklung der Szintigraphie von SSTR-positiven Tumoren mittels radioaktiver Markierung von SSA war die Vorstufe der Entwicklung der Peptid Radiorezeptor Therapie (PRRT). Durch die Markierung von DTPA mit  $\alpha$ - und  $\beta$ -strahlenden oder mit Augerelektronen-strahlenden Radionukliden (z.B.  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium,  $^{111}\text{In}$ -Indium,  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium), konnte

präklinisch initial bei Ratten und im weiteren Verlauf klinisch bei Patienten ein antiproliferativer Effekt auf SSTR-2 positive Tumoren gezeigt werden. (Jong et al., 2002) In-vitro Versuche zeigten eine Rezeptor-vermittelte Internalisierung (Endozytose) des radioaktiv markierten SSA und einen Abbau im Lysozym in den aktiven Metaboliten (Duncan et al, 1997).

Die verschiedenen Eigenschaften der in der PRRT am häufigsten angewendeten Radionukliden sind in Tabelle 2 zu sehen.

**Tab. 2:** Eigenschaften der in der PRRT häufigsten Radionukliden

Radionuklid	Emission	Gewebepenetration	Halbwertszeit (d)
$^{111}\text{In}$	Auger-Elektron	Max. 5mm	2,8
$^{90}\text{Y}$	$\beta$ - Strahlung	Max. 12mm	2,7
$^{177}\text{Lu}$	$\beta$ - und $\gamma$ - Strahlung	Max. 2mm	6,7

Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, emittiert  $^{177}\text{Lu}$  die für die Therapie notwendige  $\beta$ -Strahlung im mittleren Energiebereich mit einer maximalen Gewebepenetration von 2mm sowie niederenergetische  $\gamma$ -Strahlung, welche eine diagnostische Szintigraphie aber auch gleichzeitig eine Dosimetrie erlaubt.

In einer großen Patientengruppe mit GEP-NET konnten günstige Therapieeffekte der PRRT mittels  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA<sup>0</sup>-TATE) gezeigt werden, 2% der Patienten zeigten eine komplette Remission (CR), 28 % eine partielle Remission (PR) und 16 % eine minor Response (MR). Die Rate an Remissionen (CR und PR) war mit 30 % höher als die Remissionsraten in den meisten Chemotherapiestudien und den Studien für die gezielte (targeted) Therapie mittels Sunitinib und Everolimus. (Kwekkeboom DJ et al, 2008)

Das Nebenwirkungsprofil der PRR-Therapie erscheint im Vergleich zu anderen systemischen Therapiemodalitäten günstiger. Sie zeigt eine Knochenmarkstoxizität mit einer Rate einer Knochenmarksschädigung nach WHO > Grad III von weniger als 15 %.

Zum Vergleich tritt diese (WHO Grad 3 / 4) bei z. B. Sunitib oder Everolimus in > 18 % der Fälle. Die Hämatotoxizität tritt üblicherweise vier bis zwölf Wochen nach der Therapie auf. Diese ist meistens mild und reversibel. Mehrere Studien berichteten jedoch über ein gehäuftes Spät-Auftreten von myelodysplastischen Syndromen (MDS) bzw. Leukämien bei Patienten nach PRRT, welches bei  $^{177}\text{Lu}$ -PRRT höher erscheint als bei  $^{90}\text{Y}$ . Ein kausaler Zusammenhang konnte bisher aufgrund von heterogenen Vortherapien in diesem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden, die Inzidenz liegt jedoch bei < 2 % der Patienten in den ersten fünf Jahren nach PRRT. (van der Zwan, 2015) Eine Nephrotoxizität > Grad III kann mit Einsatz nephroprotektiver positiv-geladener Aminosäurelösungen bei niedrigen Raten von 3 bis 9 % gehalten werden. (Pfeifer et al, 2011) Risikofaktoren die eine relevante Nephrotoxizität begünstigen, sind fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, vorbestehende Nierenschädigung oder vorausgegangene nephrotoxische Chemotherapie. Die Nephrotoxizität der lutetiumbasierten PRRT ist niedriger als die der yttriumbasierten PRRT.

Akut auftretende Nebenwirkungen sind Übelkeit/Erbrechen (vor allem durch die konkomitante Gabe einer Aminosäurelösung zur Nephroprotektion bedingt). Diese kann aber mit Antihistaminika oder Serotoninrezeptorantagonisten (5-HT<sub>3</sub> Antagonisten) usw. behandelt werden. Außerdem, ist eine Karzinoidkrise in bis zu 1 % der Fälle bei funktionellen Tumoren aufgrund der abrupten Peptidfreisetzung bei Zellzerfall zu erwarten. Diese erfordert den Einsatz von SSA und möglicherweise eine intensivmedizinische Behandlung. Patienten mit ausgedehntem hepatischem Tumorbefall können eine schwere Leberdysfunktion entwickeln (< 1 %). Bis zu 10 % der Patienten berichten eine mehrwöchige Adynamie bzw. Fatigue.

### **1.6.1 Prognostische Faktoren für das Ansprechen auf PRRT**

Prognostische Faktoren, welche das Ansprechen auf die PRRT positiv beeinflussen sind eine hohe Octreotidaufnahme (Tracer-Uptake) im Octreoscan®, eine niedrige hepatische- und insgesamt niedrige Tumorlast, eine fehlende Knochenmetastasierung und guter Allgemeinzustand der Patienten vor der Therapie d.h. Karnofsky Performance Score

(KPS) > 70. (Kwekkeboom et al, 2008, Ezziddin et al, 2014) Eine hohe Aufnahme im Octreoscan bedeutet eine hohe Expression von Somatostatinrezeptoren im Tumorgewebe und somit eine hohe erwartete Aufnahme des radioaktiv-markierten Liganden.

## **1.7 Fragestellung**

Trotz vielversprechender Ergebnisse der Peptid Radiorezeptorthherapie bei GE-NET mit ausführlicher Evaluation sowohl der Patienten- als auch der Tumorbaselinecharakteristika und deren Bedeutung für die Erfolgsaussichten der PRRT existierte zum Zeitpunkt unserer Analyse eine solche Evaluation für P-NET nicht. Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der PRR-Therapie mittels <sup>177</sup>-Lutetium bei low-grade neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (d.h. G1/2) und die Identifikation von tumor- oder patientenspezifischen prognostisch relevanten Faktoren.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenpopulation

In dieser retrospektiven Analyse schlossen wir 68 Patienten mit einem histologisch gesicherten neuroendokrinen Tumor des Pankreas (P-NET) ein, welche im Zeitraum 2004-2011 in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Bonn eine Peptid Radiorezeptorthherapie (PRRT) erhielten. Bei allen Patienten handelte es sich um Patienten mit gut-differenzierten (d.h. Ki67 < 20%), lokal-fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren; d. h. P-NET im Stadium IV.

**Tab. 3:** Geschlechterverteilung der Patientenpopulation

	Absolute Anzahl	Prozentualer Anteil
Männlich	35	51 %
Weiblich	33	49 %
Gesamt	68	100 %

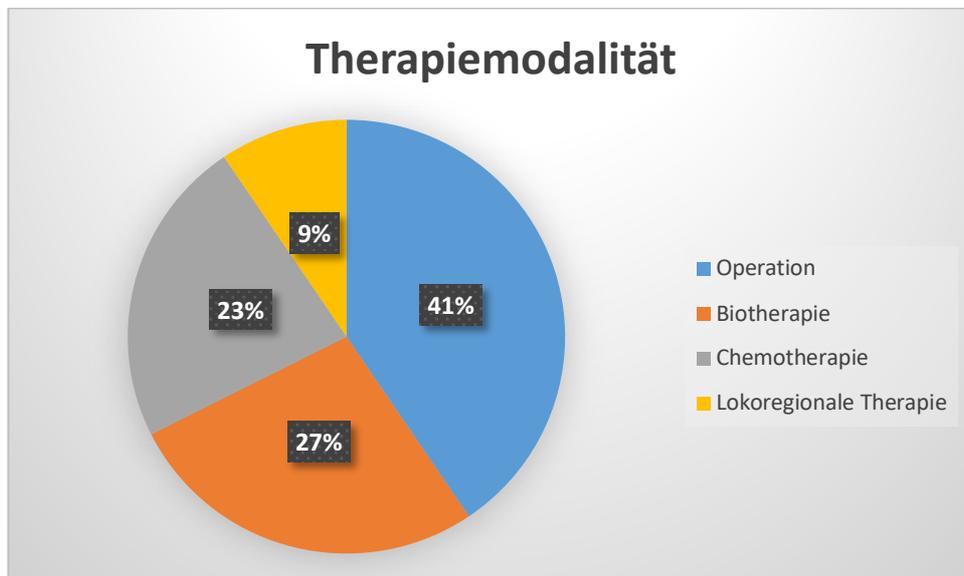
Das Alter des Patientenkollektivs lag zwischen 37 und 82 Jahren mit einem medianen Alter von 62 Jahren. Bei 67 % der Patienten (d. h. bei 46) lag zum Einschlusszeitpunkt eine morphologische Progression der Erkrankung in den letzten 12 Monaten vor.

Zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie lag bei unserem Patientenkollektiv folgende Organmetastasierung vor:

**Tab. 4:** Organmetastasierung bei dem Patientenkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentualer Anteil
Leber	65	97,1 %
Lymphknoten	41	60,3 %
Knochen	25	35,3 %
Andere Organe	19	27,9 %

Neun Patienten (13.2 %) wiesen eine schlecht kontrollierte funktionelle Symptomatik trotz adäquater Behandlung anderer Modalität (inkl. SSA usw.) auf, und bei 13 Patienten (19.1 %) lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine ausgeprägte Organmetastasierung mit hoher Tumorlast („Tumor burden“) vor, sodass eine weniger aggressive Therapiemodalität nicht geeignet war. Bei ca. der Hälfte des Patientenkollektivs (48,5 % d. h. 33 Patienten) war eine andere Therapiemodalität vorausgegangen. Eine morphologische Tumorprogression in den letzten 12 Monaten war bei 46 der Patienten (67 %) nachgewiesen. Die Verteilung der vorausgegangenen Therapiemodalitäten sind in der folgenden Abbildung zu sehen:



**Abb. 1:** Vorausgegangene Therapiemodalitäten in unserem Patientenkollektiv (Biotherapie: Therapie mit SSA (Octreotid, Lanreotid), IFN- $\alpha$  usw.)

Bei 35 Patienten (51,5 %) war keine andere Therapie vorausgegangen, somit war die Peptid-Radiorezeptorthherapie die Erstlinientherapie. Alle Patienten hatten vor Therapieeinleitung eine schriftliche Einverständniserklärung unterschrieben. Die Studie war von der Ethikkommission der Universität Bonn akzeptiert.

## 2.2 Histologische- und Laborparameter

Bei allen Patienten lag eine histologische Sicherung des Tumors als neuroendokriner Tumor mittels Biopsie des Primarius (Pankreas) (bei 24 Patienten, 35 %) oder einer metastatischen Läsion (Leber bei 32 Patienten, 47 %, der Rest mittels Biopsie anderer metastatischen Läsionen) vor. Wichtige Parameter für das Grading des Tumors war die Angabe des Ki67%-Indexes. Dieser wird nach WHO-Kriterien mittels MIB1-Antikörper (Molecular immunology Borstel) in 5 Bereichen (fields) der höchsten Kernproliferation bestimmt und die gefärbten Zellen als Prozentanteil von 2000 gezählten Zellen angegeben. (Rindi, 2010) Als biochemische Marker der Krankheitsaktivität bestimmten wir initial sowie bei jedem Therapiezyklus das Chromogranin A (CgA) und die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Zur Erfassung möglicher renaler oder hämatologischer Nebenwirkungen wurden initial und bei jedem Therapiezyklus der Kreatininwert sowie das Blutbild bestimmt. Es erfolgte eine erneute Bestimmung nach Beendigung der Therapie alle 3 Monate bei den Follow-Up Untersuchungen. Ebenso wurde der Karnofsky Performance Status (KPS) mittels Befragung der Patienten erfasst.

## 2.3 Peptid Rezeptor Radionuklid Therapie (PRRT)

Folgende Einschlusskriterien waren die Voraussetzung für den Erhalt der PRRT:

- Histologisch gesicherter neuroendokriner Tumor des Pankreas
- Metastasiertes Stadium (d.h. Stadium IV)
- Ausreichende Speicherintensität (Tumoruptake) in der Radiorezeptorbildgebung (Szintigraphischer Nachweis einer hohen Somatostatinrezeptordichte mit hoher Ligandenbindung), d. h. höher als Leber-Uptake (Grade  $\geq 2$ )
- GFR  $> 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- Leukozyten von  $\geq 2000$ /mm<sup>3</sup>
- Thrombozyten  $\geq 75$ /mm<sup>3</sup>

- Hämoglobin  $\geq 8$  g/dl

Die Peptid Radiorezeptorthherapie mittels  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotate ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE) wurde mit einem mittleren Aktivitätswert von 8.0 GBq (216mCi) pro Therapiezyklus appliziert. Ziel waren 4 Therapiezyklen im zeitlichen Intervall von 10-14 Wochen (3 Monate  $\pm$  2 Wochen).  $^{177}\text{Lu}$  (IDB Holand, Baarle- Nassau, The Netherlands) hatte eine spezifische Aktivität zwischen 100 und 160 GBq/ $\mu\text{mol}$  bei der Verabreichung. Es erfolgte die Markierung des Peptids mit dem Radionuklid  $^{177}\text{Lu}$  (Breeman et al, 2003), sodass eine spezifische Aktivität von 54Gbq/  $\mu\text{mol}$  resultierte.

Vor jeder PRRT wurde eine Nephroprotektion mittels gleichzeitiger Infusion einer standardisierten Aminosäurelösung (Lysin 2.5% und Arginin 2.5% in 1 L 0,9% NaCl; Infusionsrate 250ml/h) nach Rotterdam Protokoll durchgeführt. (Kwekkeboom et al, 2005)

Die Speicherintensität des Tumors (Tumor Uptake) wurde bei allen Patienten im Rahmen des  $^{177}\text{Lu}$ -Szintigramms nach der Applikation des  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotates im ersten Therapiezyklus beurteilt. Hierdurch wurde die Vergleichbarkeit der Patienten untereinander verbessert, da bei den Patienten initial verschiedene Modalitäten zur Rezeptordiagnostik verwendet wurden (Octreoscan versus  $^{68}\text{Ga}$ -markiertes Somatostatin). Die Speicherintensität wurde in 3 Stufen (Grade) eingeteilt:

- Grade 1: Speicherintensität des Tumors entspricht ungefähr der Speicherintensität der Leber
- Grade 2: Speicherintensität des Tumors ist höher als die der Leber
- Grade 3: Speicherintensität des Tumors ist höher als die der Nieren/der Milz

Eine PPRT kam erst bei einer Anreicherungsintensität gleich oder größer 2 in Betracht.

Kontraindikationen für den Einsatz der PRRT

- Fehlende Tumoruptake des Tracers im Octreoscan oder  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Hoher Proliferationsindex Ki67 > 20 %

- Stabiler Tumor in den letzten 12 Monaten, d.h. fehlender Nachweis eines Tumorprogresses
- Eingeschränkte Knochenmarkfunktion (siehe oben unter Einschlusskriterien)
- Eingeschränkter funktioneller Status (KPS < 50 %, ECOG >2)

## 2.4 Beurteilung des Therapieansprechens (Response)

Eine Restaging-untersuchung erfolgte 3 Monate nach Beendigung der PRRT (nach dem 4. Therapiezyklus) mittels CT oder MRT, je nach durchgeführter diagnostischer Modalität bei Baseline. Eine erneute Restagingbildgebung erfolgte nach weiteren 6 Monaten bei der Follow-Up Untersuchung. Das Tumoransprechen auf die Therapie wurde definiert anhand der modifizierten Southwest Oncology Group (SWOG)- (bidimensional) und den Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST)-Kriterien (unidimensional). (Therasse et al, 2000) Zusätzlich wurde das Ansprechen mit einer Zusatz Responsekategorie nach Kriterien einer Minor Response (MR) evaluiert. Somit wurde das Tumoransprechen auf die PRRT in folgenden Gruppen eingeteilt:

**Tab. 2:** Modifizierte SWOG Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens (Response) mit zusätzlicher Ansprechenkategorie Minor Response (MR)

CR (Complete Remission)	Bildmorphologisch vollständiger Rückgang der Tumorkläsionen, keine weiteren neuen Läsionen
PR (Partial Remission/Response)	Abnahme um > 50 % der senkrechten Durchmessern aller Läsionen bei Baseline, keine weiteren neuen Läsionen
MR (Minor Remission)	Abnahme um $\geq 25$ % aber < 50 % der Produkte der senkrechten Durchmessern aller messbaren Läsionen bei Baseline, keine neue Läsionen
SD (Stable Disease)	Keinem der Kriterien für CR/PR/PD entsprechend
PD (Progressive Disease)	Neue Läsion, Zunahme um > 50% oder Zunahme von 10 cm <sup>2</sup> der Summe der Produkte aller messbaren Läsionen

Damit die Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar sind, wurde das Ansprechen auch nach RECIST-Kriterien (Therasse et al, 2000) beurteilt. Eine funktionelle Bildgebung wie Octreoscan spielte bei der Responsebeurteilung keine Rolle.

## **2.5 Beurteilung der Therapietoxizität**

Die meist befürchteten Kurzzeitkomplikationen der PRRT sind die Nephro- und die Hämatotoxizität. Wie oben erwähnt, wurde die Nierenfunktion mittels Kreatininwertkontrolle vor und bei jedem Therapiezyklus sowie im weiteren Follow-Up erfasst. Auf die gleiche Weise wurden zur Evaluation der Hämatotoxizität initial, bei jeder Therapie und im Follow-Up, der Hämoglobin-Wert, die Thrombozyten und die Leukozyten bestimmt. Die Toxizität wurde mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0. (CTCAE) evaluiert und entsprechend in 5 Schweregrade eingeteilt.

## **2.6 Datenanalyse**

### **2.6.1 Überlebensanalyse**

Beginn des zeitlichen Intervalls der Survivalanalyse ist das Datum der erst applizierten PRRT. Als progressionsfreies Überleben (Progression free survival, PFS) wird der Zeitraum zwischen der ersten PRRT-Applikation bis zum erstmaligen Nachweis einer Tumor-Progression definiert. Dies erfolgt durch die Bildgebung nach SWOG oder RECIST Kriterien. Diese wurde im Rahmen der Restaging bzw. Follow-Up Untersuchung durchgeführt oder aber auch im Rahmen einer anders veranlassten Schnittbildgebung, z.B. im Rahmen einer Hospitalisierung des Patienten. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde bei Beginn einer anderen systemischen oder lokoregionalen Therapie (z. B. Chemotherapie, SIRT usw.) zensiert.

Das Gesamtüberleben (Overallsurvival, OS) beschreibt das Intervall von der initialen PRR-Therapie bis zum Todeszeitpunkt, unabhängig ob es sich um eine tumorassoziierte Todesursache handelte oder nicht. Streng genommen handelt es sich somit um das Gesamtüberleben und nicht um das tumorassoziierte Überleben.

### 2.6.2 Statistik

Die statistische Analyse wurde mittels SPSS (Version 20; SPSS Inc., Chicago IL) durchgeführt. Die Überlebensanalyse wurde anhand einer Kaplan-Maier-Kurve dargestellt. Jeder der Baseline Faktoren (NSE; CgA; KPS usw.) wurde anhand des log-rank Tests univariat untersucht. Es wurden verschiedene Gruppen innerhalb der verschiedenen Patienten- und Tumorparameter (z.B. hepatische Tumorlast > 25 % bzw. hepatische Tumorlast < 25 % usw.) gebildet und diese wurden separat analysiert. Die Parameter, die einen Trend für einen Effekt ( $p < 0,1$ ) in der univariaten Analyse (log-rank) zeigten, wurden anschließend in die multivariate Analyse eingeschlossen (Cox proportional hazards model). Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant angesehen. Für Analysenzwecke wurden zum Teil die Patienten, bei denen eine Progression durch die Therapie verhindert werden konnte (d. h. Patienten mit einem Ansprechen von PR, MR und SD), in die Gruppe der Krankheitskontrolle eingeschlossen (Disease Control, DC). Desweiteren erfolgte eine weitere Aufteilung nach dem Proliferationsindex Ki67 % in Gruppen < 5 %, 5 – 20 % zusätzlich zu den für das Grading relevanten Untergruppen unterteilt, da dies auch einen prognostischen Wert hat. (Scarpa et al, 2010)

Die statistische Analyse wurde in Kooperation mit einem Statistikwissenschaftler (Herr Tobias Höller) des hiesigen Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) durchgeführt und von ihm vor Publikation auf mathematische Korrektheit überprüft.

### 3. Ergebnisse

Es konnten insgesamt 232 Therapiezyklen mit  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotat bei 68 Patienten durchgeführt werden. Die Therapie wurde gut vertragen. Schwergradige akute Nebenwirkungen sowie therapieassoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet.

Bei drei Patienten wurde die PRRT ohne Komplettierung von vier Zyklen frühzeitig abgebrochen, bei einem Patienten nach einem Zyklus und bei zwei weiteren Patienten nach zwei Zyklen. Grund des Abbruchs war ein dokumentierter Krankheitsprogress.

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 58 Monate (4-112 Monate).

Die mittlere Zyklusaktivität war  $8.0 \pm 0.56$  GBq.

#### 3.1 Toxizität

Im Rahmen der Therapie waren keine Fälle von Nephrotoxizität > Grad 3 nach CTCAE Kriterien zu beobachten. Allerdings zeigte sich im Follow-Up ein kleiner relativer Abfall der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) in einer Größenordnung von – 2 % pro Jahr.

Es zeigte sich eine relevante Hämatotoxizität, d.h. Grad 3 und 4 bei insgesamt vier Patienten (entsprechend 5,9 %). Diese wurde 3-10 Wochen nach mindestens einer Applikation der PRRT beobachtet. Eine relevante Leukopenie trat nach vier PRR-Applikationen (2,2 %), eine Thrombozytopenie nach fünf und eine Anämie nach zwei Applikationen auf. Die Hämatotoxizität war bei allen Patienten reversibel mit kompletter Normalisierung des Blutbildes. Die durchschnittliche Zeit bis zur Blutbildnormalisierung betrug 11 Monate nach dem letzten PRRT Zyklus.

#### 3.2 Therapieansprechen

Bei 58 Patienten konnte die PRRT die Krankheitsprogression aufhalten, d.h. die disease Control Rate (DCR) betrug 85,3%. Darunter fallen Patienten mit einem Therapieansprechen in Form einer Complete Remission (CR), einer Partial Response

(PR), einer Minor Response (MR) und einer Stable Disease (SD). Da in diesem Patientenkollektiv keine CR beobachtet wurde, wird diese Gruppe nicht abgebildet. Das detaillierte Therapieansprechen ist in der folgenden Tabelle abgebildet:

**Tab. 6:** Therapieansprechen nach modifizierten SWOG-Kriterien unter <sup>177</sup>-Lu-Octreotate Therapie. PR: Partial Remission, MR: Minor Remission, SD: Stable Disease, PD: Progressive Disease

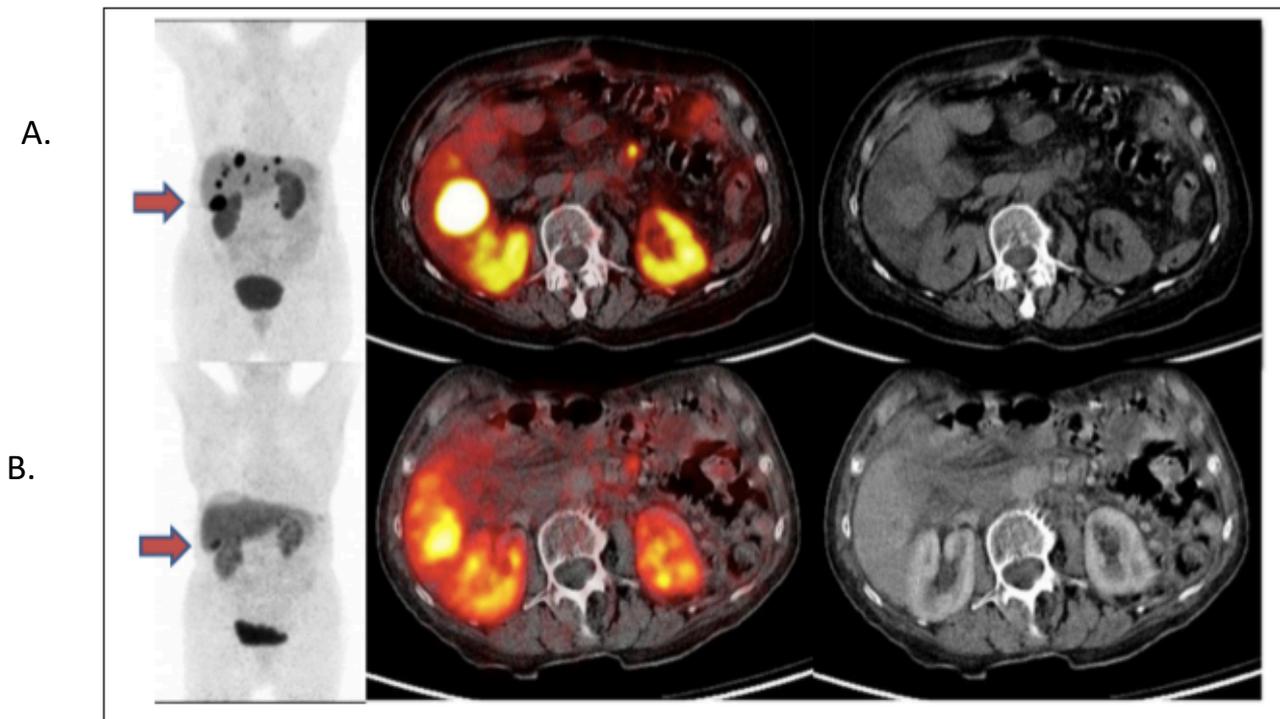
Response	Anzahl	Prozentanteil (%)
PR	41	60,3 %
MR	8	11,8 %
SD	9	13,2 %
PD	10	14,7 %
Gesamt	68	100 %

Auch nach Beurteilung des Therapieansprechens unter RECIST 1.1. Kriterien war die DCR mit 85,3% unverändert.

**Tab. 7:** Therapieansprechen nach RECIST 1.1. Kriterien

Response	Anzahl	Prozentanteil (%)
PR	39	57,4 %
SD	19	27,9 %
PD	10	14,7 %
Gesamt	68	100 %

Zur Veranschaulichung der Beurteilung des Therapieansprechens zeigt sich in der folgenden Abbildung das Tumorverhalten unter der Peptid Radiorezeptortherapie bei einem unserer Patienten mit einem pankreatischen NET mit hepatischer Metastasierung anhand der Leberlast.



**Abb. 2:** Therapieansprechen bei einem Patienten mit PNET und hepatischer Metastasierung.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT A. initial und B. 3 Monate nach  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotat Therapie mit Abbildung der koronaren Schnitte linksseitig, in der Mitte die Überlagerung der PET mit den transversalen Schnitten der CT-Aufnahme. Rechtsseitig ist eine reine CT- Untersuchung zu sehen. Hier ist ein PR (partial Remission) zu verzeichnen d.h. > 50 % Abnahme der Läsionendurchmesser. Kräftige Ligandenaufnahme durch beide Nieren.

Notiz: Bildgebung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT wurde für das Restaging nicht angewendet, wurde aber je nach Baselinerezeptorbildgebung im Verlauf der Therapie durchgeführt, um die Avidität der Läsionen zu beurteilen.

Verschiedene initiale (Baseline) Charakteristika der Patienten sowie des Tumors wurden in Bezug auf einen relevanten Einfluss auf das Therapieansprechen (d.h. ein Ansprechen von PR, MR und SD, erfasst unter der Gruppe der Disease Control Rate, DCR) statistisch mittels univariater Analyse (log-rank-Test) untersucht. Folgende Charakteristika wurden statistisch untersucht: Tumorspezifische Variablen wie der histologisch ermittelte Ki-67, patientenbezogene Variablen wie der Karnofsky Prognose Status (KPS) und das Alter, biochemische Werte wie die Funktionalität des Tumors, NSE und CgA-Wert und radiologische Variablen wie das Vorhandensein einer Skelettmetastasierung, die hepatische Tumorlast und die Ligandenaufnahme des Tumors in der initialen Rezeptorbildgebung. Das Ergebnis des log-rank-Tests ist der folgenden Tabelle zu entnehmen.

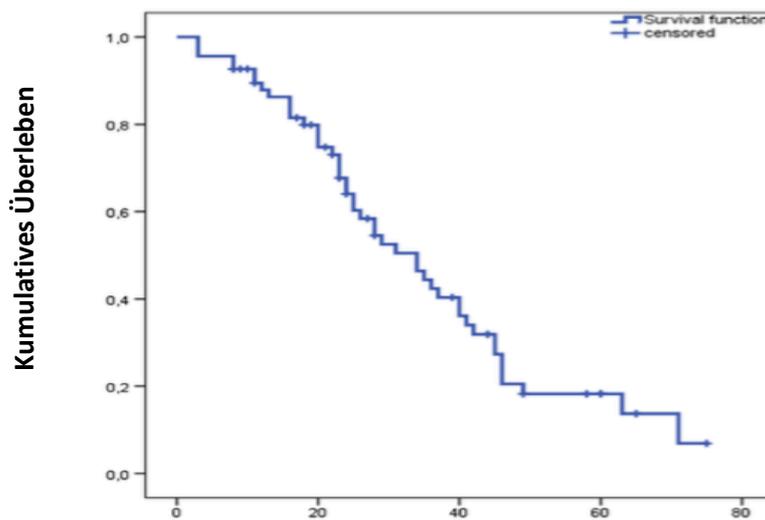
**Tab. 8:** Einfluss verschiedener Tumor- und Patientenvariablen auf das Therapieansprechen im log-rank Test. Abkürzungen: DCR: Disease Control Rate, PR: partielle Remission, MR: Minor Remission, SD: Stable Disease, NSE: Neuronen spezifische Enolase

Variable	N	DCR (PR,MR,SD),n (%)	p
Total	68	58 (85,3)	
Alter			
≤65 J	35	29 (82,9)	0.735
>65 J	33	29 (87,9)	
Karnofsky Performance Status			
KPS ≤70	16	13 (81,3)	0.680
KPS >70	52	45 (86,5)	
Funktionalität			
Nicht-funktionell	50	44 (88,0)	0.457
Funktionell	18	14 (77,8)	
Chromogranin A			
CgA ≤600 ng/ml	33	31 (93,9)	0.085
CgA >600 ng/ml	35	27 (77,1)	
NSE			
≤15 ng/ml	28	27 (96,4)	0.039
>15 ng/ml	40	31 (77,5)	
Ki67 index			
≤ 2%	19	18 (94,7)	0.262
3-20%	49	40 (81,6)	
Lebertumorlast*			
<25%	26	24 (92,3)	0.297
≥25%	42	34 (81,0)	
Speicherintensität			
≤ Grad 2	8	7 (87,5)	1.000
> Grad 2	60	51 (85,0)	
Skelettmetastasierung			
Keine	44	39 (88,4)	0.307
Vorhanden	22	19 (79,2)	

### 3.3 Überlebensanalyse

#### 3.3.1 Progressionsfreies Überleben (Progressionfree Survival, PFS)

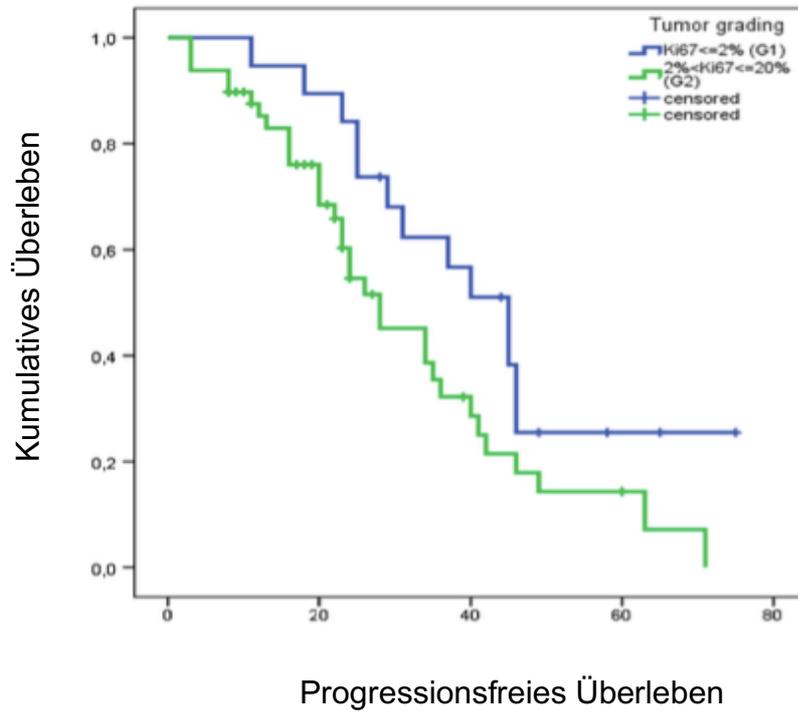
Das mediane PFS betrug 34 Monate (95 % KI 26-42) ab Therapiebeginn. Patienten mit einem G1-PNET nach WHO Kriterien (d.h. Ki67 < 2%) wiesen ein signifikant längeres medianes PFS mit 45 Monaten (95 % KI 35-55) auf, im Vergleich zu 28 Monaten (95 % KI 20-36) ( $p= 0.04$ ) bei Patienten mit einem G2 Tumor nach den aktuellen WHO-Kriterien.



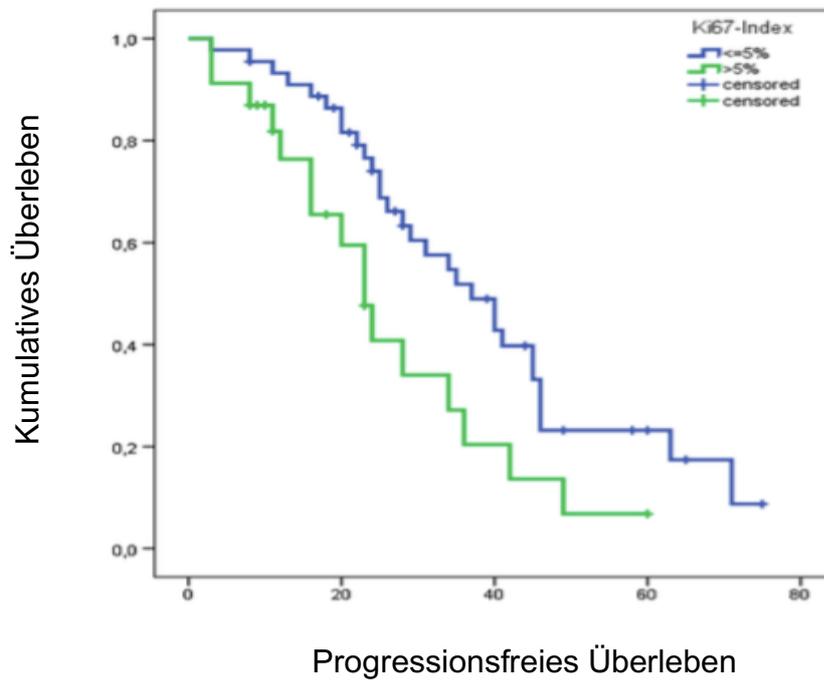
**Abb. 3:** Kaplan-Meier Kurve für das PFS des gesamten Patientenkollektivs

Nach dem Vorbild von Scarpa et al. im Jahre 2011 haben wir bezüglich des Ki67 Indexes anhand eines cut-off Wertes von 5 % zwei weitere Gruppen erstellt, um eventuell eine bessere Stratifizierung zu ermöglichen. Es zeigte sich ein signifikant längeres PFS bei Patienten mit höher-differenzierten P-NET (Ki67 < 5 %) mit einem medianen PFS von 37 Monaten (95% KI 27-47) im Vergleich zu den Patienten mit niedriger differenzierten P-NET (d.h. Ki67  $\geq$  5 %) ( $p= 0,019$ ). Hier betrug das mediane PFS 23 Monate (95 % KI 18-28). In der folgenden Abbildung sind die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS in Abhängigkeit des Tumorgradings A. nach aktuellen WHO-Kriterien mit Cut-Off Wert für Ki67 von 2 % und B. nach vorgeschlagenem Cut-Off Wert von 5 % dargestellt.

A.



B.



**Abb. 4:** Kaplan-Meier Kurven für das PFS in Bezug auf Tumorgrading A. nach aktuellen WHO-Kriterien mit Cut-Off-Wert des Ki67 von 2 % und B. mit Cut-Off-Wert von 5 %.

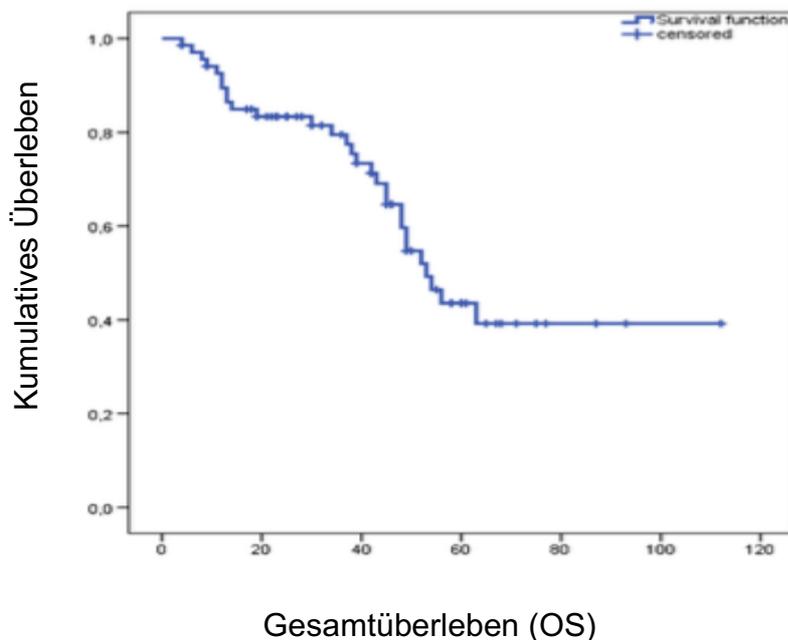
Ähnlich signifikant in der univariaten Faktorenanalyse zeigte sich der initiale KPS der Patienten mit einem Cut-Off-Wert von 70 %. Patienten mit einem KPS < 70% wiesen ein signifikant kleineres PFS als Patienten mit KPS > 70 % (p: 0.14).

**Tab. 9:** Test of equality von PFS (in Monaten) nach verschiedenen Werten des KPS mit Cut-Off-Wert 70 %. (95% CI: 22-46)

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.085	1	.014

### 3.3.2 Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Das mediane Gesamtüberleben (OS) für die gesamte Kohorte betrug 54 Monate (95 %, KI 46-60).

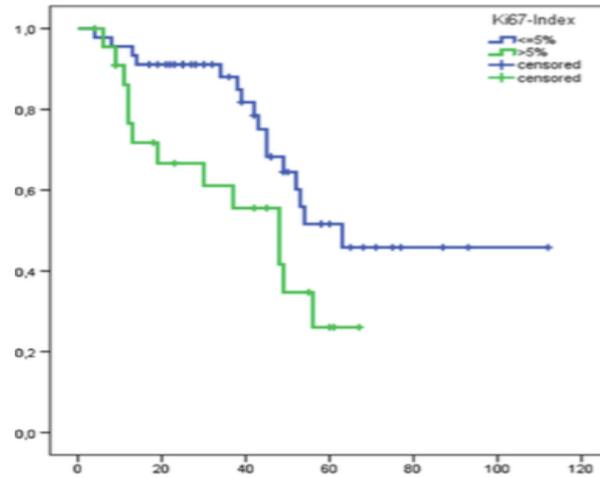


**Abb. 5:** Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben (OS) des ganzen Patientenkollektivs

Patienten mit gut-differenzierten P-NET hatten ein besseres OS im Vergleich zu Patienten mit niedriger-differenzierten P-NET, sowohl mit der WHO-Gradingeinteilung als auch mit dem empfohlenen Ki67 Cut-Off von 5 %. Dies ist in den folgenden Kaplan-Meier Kurven zu sehen.

A.

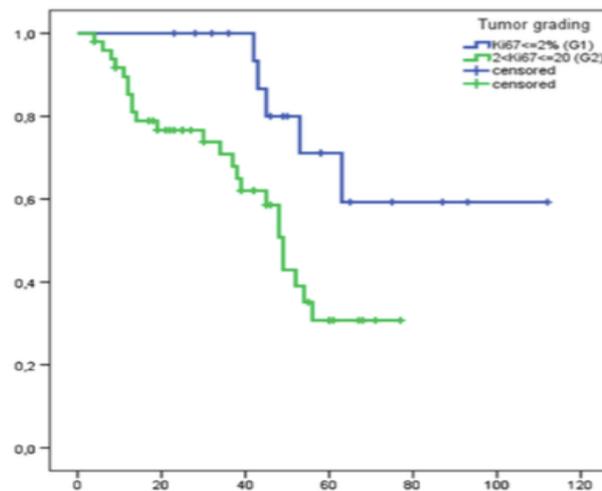
Kumulatives Überleben



Gesamtüberleben (OS)

B.

Kumulatives Überleben



Gesamtüberleben (OS)

**Abb. 6:** Kaplan-Meier Kurven für das OS in Bezug auf Tumorgrading. A. nach aktuellen WHO-Kriterien mit Cut-Off-Wert des Ki67 von 5 % und B. mit Cut-Off-Wert von 2 %.

In der univariaten Analyse der verschiedenen Faktoren zur Evaluation einer möglichen Beeinflussung des Gesamtüberlebens waren nur folgende Faktoren in der nachgeschalteten multivariaten Analyse signifikant:

- KPS  $\leq$  70% (Hazard Ratio HR 3,1, p= 0,007)
- WHO Grading G2 (HR 2,8, p=0,044)
- Hepatische Tumorlast > 25 % (HR 2,9, p=0,007)
- NSE > 15 ng/ml (HR 2,2, p=0,035)

Die detaillierten Ergebnisse der uni- und multivariaten Analyse bezüglich des OS sind der Tabelle 10, Seite 39-40 zu entnehmen.

### **3.3.3 PRRT als Erstlinientherapie**

Bei den 35 Patienten (51,5%), die die PRRT als Erstlinientherapie ohne vorausgegangene systemisch oder lokale Therapie erhielten, zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien und des gesamten Überlebens mit der PRRT im Vergleich zu den 33 Patienten mit vorausgegangener Therapie (p= 0,591 für PFS und p= 0,254 für OS).

**Tab. 10:** Ergebnisse der Überlebensanalyse OS nach initialen Patienten- und Tumorcharakteristika. Abkürzungen: HZ: Hazard Ratio, KI: Konfidenz Intervall, CgA: Chromogranin A, NSE: Neuronen spezifische Enolase, OS Overall Survival

Variable	OS (95%KI) in Monaten	Univariate Analyse <i>p</i> Value	Multivariate Analyse	
			HR (95% KI)	<i>p</i> Value
Total	53 (46-60)			
Alter				
≤65 J	53 (45-61)	0.948		
>65 J	49 (39-52)			
Karnofsky Performance Status				
KPS ≤ 70	37 (9-65)	<0.001	3.1 (1.4-7.1)	0.007
KPS > 70	63 (nicht verfügbar)			
Funktionalität				
Nicht-funktionell	63 (48-78)	0.045	0.7 (0.2-2.0)	0.506
Funktionell	45 (37-53)			
CgA				
≤600 ng/ml	Nicht erreicht	0.173	0	
>600 ng/ml	54 (43-65)			
NSE				
≤15 ng/ml	Nicht erreicht	0.095	2.2 (1.0-4.9)	0.039
>15 ng/ml	49 (42-56)			
Ki67 index				
≤ 2 %	Nicht erreicht	0.014	2.8 (1.1-7.8)	0.044
3-20 %	49 (45-53)			
Lebertumorlast*				
<25 %	Nicht erreicht	0.041	2.9 (1.2-7.0)	0.017
≥25 %	48 (43-53)			
Speicherintensität				
≤ grade 2	45 (15-75)	0.019	0.5 (0.2-1.2)	0.135
> grade 2	56 (41-71)			
Skelettmetastasierung				
Keine	49 (47-51)	0.061	1.1 (0.5-2.3)	0.856
Vorhanden	Nicht erreicht			

## 4. Diskussion

Neuroendokrine Tumore des Pankreas sind eine seltene Tumorentität, welche erst seit einigen Jahrzehnten in ihrem proliferativen und histopathologischen Verhalten verstanden werden. Obgleich die Erkrankung im frühen, operablen Stadium durch eine chirurgische Resektion heilbar ist, werden > 50 % aller pNET (vor allem der NFpNET) aufgrund fehlender spezifischer Symptomatik im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert. Die Identifizierung von Somatostatinrezeptoren und vor allem von SSTR2 auf der Tumorzelloberfläche ermöglichten die Peptidrezeptorthherapie mittels radioaktiv markierten Somatostatinliganden. Die PRRT zur Behandlung von NET gibt es schon seit etwa zwei Jahrzehnten. Aufgrund fehlender Daten konnte die Therapie initial nur im Rahmen von Studien angeboten werden. Erst in den 2012 publizierten ENETS Guidelines für die Behandlung von NFpNET wurde die PRRT bei metastasierten P-NET nach Versagen der systemischen Chemotherapie empfohlen. Der Einsatz als Erstlinientherapie wurde damals weiterhin nicht empfohlen. Auch die 2016 revidierte ENETS Leitlinie empfiehlt weiterhin den Einsatz der PRRT hauptsächlich als Zweitlinientherapie. Fehlende prospektive Daten in homogenen Patientenkollektiven sind mögliche Begründungen für die bisher fehlender Empfehlung einer primären PRRT.

Die Therapie mit <sup>177</sup>-Lu-Octreotate zeigte vielversprechende Ansprechraten bei Patienten mit P-NET im metastasierten Stadium mit einem objektiven radiologischen Ansprechen (Objective Radiological Response ORR definiert als die Summe von partieller und minor Remission) in Höhe von 72,1 % unabhängig vom Alter oder Allgemeinzustand (nach KPS) der Patienten. Im Vergleich ist die DCR bei anderen etablierten Therapiemodalitäten zum Teil niedriger als die im Rahmen dieser Arbeit beobachtete DCR: die DCR in der Phase II Studie zu Everolimus in Kombination mit Temozolomid lag bei 40% (Chan et al, 2013), die DCR bei Temozolomid in Kombination mit Capecitabine lag in einem retrospektiv untersuchten Patientenkollektiv bei maximal 70%. (Strosberg et al, 2011) Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen und therapieassoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die Nebenwirkungsrate war insgesamt sehr niedrig. Faktoren die mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert waren, waren ein besserer initialer Performance Status (KPS > 70), eine niedrige hepatische Tumormasse (< 25 %), ein niedriger initialer

NSE-Spiegel (NSE < 15 ng/ml) sowie eine bessere histologische Differenzierung des Tumors (high Grade Tumor d.h. Ki67 < 2 %).

Zusammenfassend ist die PRRT mittels <sup>177</sup>-Lu-Octreotate eine sichere und effektive Therapiemodalität bei Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren im Stadium IV. Patienten mit besserem Allgemeinzustand, gut-differenzierten Tumoren und niedriger hepatischer Tumormasse scheinen am meisten von der Therapie zu profitieren. Die im Rahmen unserer Arbeit durch diese Behandlung erzielte Krankheitskontrolle lag höher als die von anderen zugelassenen und besser etablierten Therapiemodalitäten, welche mit einer höheren Nebenwirkungsrate assoziiert sind. Prospektive Studien mit größerem Patientenkollektiv wären sicherlich sehr hilfreich, um die Daten dieser Arbeit zu verifizieren, die Patientenrekrutierung stellt aber bei dieser insgesamt sehr seltenen Tumorentität eine Herausforderung dar.

Ob durch eine bessere Selektierung der Patienten (anhand der in dieser Arbeit erkannten prognostischen Faktoren) oder durch den Einsatz von Substanzen, welche die Ligandeneffektivität erhöhen (Radiosensitizern) oder evtl. durch Kombination von mehreren Nukliden mit unterschiedlicher Gewebepenetration und Halbwertszeit, eine Verbesserung der Ansprechrate und des Überlebens möglich ist, wird sich sicherlich in der Zukunft beantworten lassen. Zweifelsfrei handelt es bei der PRRT mit <sup>177</sup>-Lu-Octreotate um eine effektive, nebenwirkungsarme Therapiemodalität, welche auch bei älteren Patienten eingesetzt werden kann, unabhängig vom Nachweis einer Krankheitsprogression. Ob die PRRT als Erstlinientherapie (aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils) eingesetzt wird, bleibt momentan unklar. Ein möglicher Vorteil eines solchen Einsatzes lässt sich aufgrund unserer und anderer Daten vermuten, dieser könnte durch eine komparative Studie zwischen einer PRRT und einer systemischen Therapie mit z.B. Everolimus oder Sunitinib sicherlich besser verstanden und ggf. bestätigt werden. Aktuell läuft eine Phase III Studie (NETTER-1, Recruitment Status noch aktiv 01/2018) die eine PRRT mit einer Octreotidtherapie (aktuell Erstlinientherapie) vergleicht (allerdings in midgut NET), in der Interimanalyse publiziert 2017 in NEJM ist eine deutlich erhöhte progressionsfreie-Überleben in der PRRT Gruppe zu verzeichnen mit niedriger Nebenwirkungsrate. Die endgültige Analyse dieser Studie ist noch ausstehend (erwartet 2021) und könnte eventuell die PRRT als Erstlinientherapie für

diese Tumore etablieren. Ob diese Ergebnisse sich auf P-NET übertragen ist unklar, dafür sind weitere prospektiven Studien erforderlich, die genau diese Frage beantworten sollen.

Unsere Daten zeigen ein für ähnliche P-NET Patientenkollektive herausragendes Therapieansprechen sowie Überleben. Unsere Arbeit ist eine der ersten Arbeiten, die ein gut definiertes Patientenkollektiv mit P-NET erfasst und analysiert hat.

Die Auswirkung unserer Daten und Analysen bei GEP-NET ist durch die Aufnahme in der erstmalig 2017 formulierten ENETS Leitlinie für den Einsatz der RPPT bei NET evident.

#### **4.1 Bisherige Studien**

Die größte PRRT Studie mit <sup>177</sup>Lutetium hatte insgesamt 310 Patienten mit GEP-NET eingeschlossen, darunter 92 Patienten mit P-NET. (Kwekkeboom et al, 2008) Die kumulative Nuklidaktivität war vergleichbar mit unserer Patientengruppe und lag zwischen 27.8 und 29.6 GBq. Hier zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 46 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 33 Monaten für das gesamte Patientenkollektiv. Eine Subgruppenanalyse von P-NET Patienten wurde nicht publiziert.

In einer 2013 publizierten prospektiven Analyse über die Effektivität einer Lu-DOTATATE Therapie bei fortgeschrittenen P-NET von einer Gruppe um Sansovini wurden insgesamt 63 Patienten (zur Analyse nur 52 verfügbar) zwischen 03/2008 und 06/2011 eingeschlossen. (Sansovini et al., 2013) Allerdings erhielten 26 der insgesamt 52 effektiv analysierten Patienten eine deutlich reduzierte Nuklidaktivität von 17.8 GBq (11.1-19.9 GBq), um die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines relevanten nephro- oder hämatotoxischen Schadens zu minimieren. Ältere Patienten über 80 Jahre, Patienten mit morphologischen Nierenveränderungen auch ohne Kreatininwert-Erhöhung sowie andere Patientengruppen erhielten eine reduzierte Aktivität. Die Therapiekontrollrate (DCR) lag mit 81 % geringfügig unter unsere DCR und das mediane progressionsfreie Überleben betrug 29 Monate.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind analog und -bei eingeschränkter direkter Vergleichbarkeit- in bestimmten Aspekten besser als Ergebnisse anderer Arbeiten, welche Therapiemodalitäten untersucht haben, die leitliniengerecht als Erstlinientherapie

empfohlen werden. In einer retrospektiven Kohorte von 30 Patienten mit fortgeschrittenen, gut- und intermediär-differenzierten P-NET (d.h. Ki67 > 2% und < 20%), führte der Einsatz einer Kombinationschemotherapie mit Capecitabine und Temozolomid als Erstlinienchemotherapie zu einem medianen progressionsfreien Überleben von 18 Monaten. Die Rate des Therapieansprechens (Objective radiological Response ORR d. h. Summe von PR und MR) war mit 70 % sehr hoch und lag nur geringfügig unter dem in dieser Arbeit errechneten Ansprechen. Die Patientencharakteristika (Alters- und Geschlechterverteilung, ähnliche G1/G2 Tumorraten, Prozentanteil an NFpNET usw.) waren sehr ähnlich. (Strosberg et al., 2011)

Kürzlich publizierte Studien haben den Einsatz von neuen gezielten („Targeted“) systemischen Therapiemodalitäten im Rahmen von Phase III Studien evaluiert und haben ein höheres progressionsfreies Überleben bei dieser Patientengruppe als die konventionelle Chemotherapie gezeigt. (Yao et al, 2011, Raymond et al, 2011) Das PFS in einer prospektiven, plazebo-kontrollierten Phase III Studie (RADIANT-3 Studie), die den Einsatz von Everolimus in fortgeschrittenen P-NET evaluiert hatte, war in der Everolimusgruppe mit 11 Monaten (95% CI 10,8-14,8) im Vergleich zu 4,6 Monaten in der Plazebogruppe angegeben (HR 0,35, 95% CI: 0,27-0,45).

Auch wenn ein direkter Vergleich zwischen unseren Ergebnissen und den von prospektiven Studien nicht valide wäre, ist das in dieser Arbeit erhobene mediane progressionsfreie Überleben von 34 Monaten sicherlich vielversprechend.

## **4.2 Faktorenanalyse**

Die Faktoren, die sich für das progressionsfreie Überleben prognostisch relevant zeigten, waren das Tumorgading und der initiale Performance Status (KPS) der Patienten. Gut differenzierte Tumore (G1) zeigten ein signifikant längeres PFS unabhängig vom Cut-Off des Ki67 (2 % vs. 5 %) als G2 Tumore. Dennoch waren die Ergebnisse der PRR-Therapie bei Patienten mit G2 Tumoren mit einem medianen PFS von 23 Monaten und einem OS von 48 Monaten vielversprechend und mit historischen Daten für andere Therapiemodalitäten günstig vergleichbar.

Ähnlich zu anderen Analysen bei Patienten mit P-NET (Yao et al, 2011) war eine  $> 15$  ng/ml erhöhte NSE im Serum ein negativ prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben unabhängig vom Tumorgrading. Patienten mit einem initial erhöhten NSE Spiegel hatten ein signifikant kürzeres Überleben. Im Gegensatz dazu korrelierte der Chromogranin A Spiegel nicht mit dem PFS oder OS. Dies könnte aber durch die kleine Fallzahl erklärt werden. Eine hohe hepatische Tumorlast  $> 25\%$  und ein schlechterer Allgemeinzustand erhoben durch den Performance Status der Patienten initial (KPS  $< 70\%$ ) waren ebenfalls Prädiktoren eines kürzeren Überlebensintervalls. Der mediane OS bei Patienten mit einem initialen KPS  $< 70\%$  lag bei 37 Monaten. Somit stellt die PRRT eine nebenwirkungsarme Therapiemodalität auch in einem Patientenkollektiv dar, bei dem die Gabe einer systemischen Chemotherapie durch den Allgemeinzustand des Patienten mutmaßlich limitiert wäre.

### 4.3 Fehlerquellen

Die wichtigste Limitation dieser Arbeit ist die kleine Patientenfallzahl ( $n = 68$ ), die die statistische Analyse und Faktorenevaluation beschränkt, vor allem, was Subgruppenanalysen angeht. Die statistische Auswertung und Faktorenanalyse in dieser Patientenkohorte sollte daher mit Vorsicht interpretiert werden. Somit können zum Beispiel in anderen Analysen beobachtete, für das progressionsfreie und das Gesamtüberleben prognostisch signifikante Faktoren in unserer Analyse zwar in der univariaten Exploration signifikant aber in der nachgeschalteten multivariaten Analyse nicht mehr signifikant sein (z. B. die Speicherintensität der Tumoren). (Kwekkeboom et al., 2008) Dies liegt zum einen an der Seltenheit dieser Erkrankung und zum anderen daran, dass unsere Arbeit monozentrisch angelegt war. Die Beobachtungen könnten außerdem einem zentrum abhängigen Selektions- und Analysenbias unterliegen, dies erscheint aber durch die Vergleichbarkeit der Kohorte und der Ergebnisse in vor- und nachgeschalteten Publikationen auf internationalem Niveau unwahrscheinlich. Da die Restaging-Untersuchungen durch das gleiche radiologisch-nuklearmedizinische Team evaluiert wurden, ist das Risiko einer Fehlevaluation des Tumoransprechens zwischen verschiedenen Patienten reduziert.

Eine andere wichtige Limitation dieser Arbeit ist die retrospektive Datenerhebung, die die Belastbarkeit unserer Schlussfolgerungen und Rückschlüsse begrenzt. Der fehlende Vergleich mit anderen Erstlinien-Therapiemodalitäten wie z.B. Chemotherapeutika oder einer spezifischen zielgerichteten Therapie („Targeted therapy“) mit Everolimus und anderen, kann den bevorzugten Einsatz der PRRT als Erstlinientherapie nicht ausreichend rechtfertigen. Sicherlich sollten jedoch aufgrund der hier erhobenen Ergebnisse mit gutem Ansprechen bei vorteilhaftem Nebenwirkungsprofil prospektive multizentrische Studien mit eben dieser Vergleichbarkeit durchgeführt werden.

## 5. Zusammenfassung

Diese Promotionsarbeit beschäftigt sich mit der Evaluation der Peptid Radiorezeptorthherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotat bei Patienten mit fortgeschrittenen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren im metastasierten Stadium (Stadium IV) als Alternative bzw. Ergänzung zu etablierten, in den Leitlinien empfohlenen systemischen oder lokoregionalen Therapiemodalitäten, welche einen limitierten Effekt mit breitem Nebenwirkungsprofil haben.

Die Hauptfrage, die wir durch diese Arbeit beantworten wollten, war, ob die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotat eine sichere und effektive Therapiemodalität für Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren im Stadium IV darstellt. Zusätzlich wollten wir die patienten- oder tumorspezifischen Faktoren identifizieren, welche zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie beitragen, damit eine bessere Selektion der Peptid Radiorezeptorthherapie-Kandidaten in der Zukunft erfolgen kann.

Wir untersuchten bei 68 Patienten retrospektiv das Tumoransprechen auf die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -Octreotat nach vier Zyklen in der Klinik für Nukleartherapie der Universitätsklinik Bonn. Durch ein mehrmonatiges Follow-Up (bis 106 Monaten) konnte das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben nach dieser Therapie errechnet werden und mit anderen etablierten Therapiemodalitäten verglichen werden. Die Therapie wurde insgesamt gut vertragen und therapieassoziierte Todesfälle wurden nicht beobachtet. Die Nebenwirkungsrate war insgesamt sehr niedrig. Faktoren die mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert waren, waren ein besserer Allgemeinzustand, eine niedrige hepatische Tumorlast, ein niedriger Spiegel der neuronenspezifischen Enolase sowie eine bessere histologische Differenzierung des Tumors.

Die wichtigen Limitierungen dieser Arbeit liegen in der retrospektiven Datenerhebung sowie in dem kleinen Patientenkollektiv von 68 Patienten. Aufgrund der seltenen Tumorentität ist eine Rekrutierung von einer größeren Patientenzahl nur im Rahmen von multizentrischen Studien möglich. Dennoch ist die Patientenzahl im direkten Vergleich zu anderen ähnlichen Arbeiten zu Peptid Radiorezeptorthherapie bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren hoch.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorausgegangene Therapiemodalitäten in dem Patientenkollektiv	25
Abbildung 2: Therapieansprechen: Beispiel bei einem Patienten mit PR	33
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS der gesamten Kohorte	36
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das PFS in Bezug auf das Tumorgrading	37
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der gesamten Kohorte	38
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in Bezug auf das Tumorgrading	39

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation der P-NET, adaptiert nach ENETS	15
Tabelle 2: Eigenschaften der in der PPRT häufigsten Radionukliden	21
Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Patientenpopulation	24
Tabelle 4: Organmetastasierung bei dem Patientenkollektiv	24
Tabelle 5: Modifizierte SWOG-Kriterien zur Beurteilung des Therapieansprechens (Response) mit zusätzlicher Ansprechenkategorie	28
Tabelle 6: Therapieansprechen nach modifizierten SWOG-Kriterien	32
Tabelle 7: Therapieansprechen nach RECIST 1.1. Kriterien	32
Tabelle 8: Einfluss verschiedener Tumor- und Patientenvariablen auf das Therapieansprechen im log-rank Test	35
Tabelle 9: Test of Equality von PFS nach Karnofsky Prognose Score	38
Tabelle 10: Ergebnis der Überlebensanalyse OS nach Baselinecharakteristika	41

## 8. Literaturverzeichnis

Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1999 86: 858- 865

Bar-Moshe Y, Mazeh H., Grozinsky-Glasberg S. Non-functioning neuroendocrine tumors: Surgery or observation. *World J Gastrointest Endosc* 2017; 9(4): 153 - 161

Barakat M, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endoc Relat Cancer* 2004; 11: 1-18

Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless, J. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31:1133- 1140

Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, Delle Fave GF, Panzuto F, Scarpa A, Falconi M. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 2008; 19: 903– 908

Breeman W AP, de Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabeling of DOTA-Peptides with  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{111}\text{In}$  and  $^{177}\text{Lu}$  at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 917– 920

Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, et al.. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyons: IARC Press, 2010

Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET and  $^{111}\text{In}$ -DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuro- endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1617– 1626

Burns W, Edill BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Curr Treat Options Oncol* 2012; 13: 24- 34

Caplin M, Pavel M, Cwikla J, Phan A, Raderer M, Sedlackova E, Cadiot G, Wolin E, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A et al. *N Eng J Med* 2014; 371: 224- 233

Chu QD, Hill HC, Douglas HO Jr, Driscoll D, Smith JL, Nava HR, Gibbs JF, Predictive factors associated with long-term survival in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Ann Surgl Oncol* 2002; 9: 855- 862

Delbaldo C, Faivre S, Dreyer C, Raymond E. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol* 2011; 4: 9– 18

Duncan JR, Stephenson MT, Wu HP, Anderson CJ. Indium-111-diethylenetriaminepentaacetic acid-octreotide is delivered in vivo to pancreatic, tumor cell, renal and hepatocyte lysosomes. *Cancer Res* 1997; 57: 659- 671

Ezziddin S, Logvinski T, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Fischer H-P, Palmedo H, Bucerius J, Reinhardt MJ, Biersack HJ. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2006; 47: 223- 233

Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, Willinek W, Biersack HJ, 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

Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, Ahmadzadehfar H, Willinek W, Grünwald F, Guhlke S, Biersack HJ, Sabet A. Predictors of long-Term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2014; 55:183– 190

Falconi M, Plöckinger U, Kwekkeboom DJ, Manfredi R, Körner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki P, Wildi S, Steinmüller T, Öberg K, Scoazec JY and all other Frascati Consensus Conference participants. Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2006; 84:196– 211

Falconi M, Eriksson B., Kaltsas G., Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M., Kos-Kudla B., Kwekkeboom D., Rindi G., Klöppel G., Reed N., Kianmanseh R., Jensen RT. And all other Vienna Consensus Conference participants. *Neuroendocrinology* 2016; 103(2) : 153- 171

Herder WW. de, Rehfeld JE, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016; 30: 3- 17

Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G, Davies P, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Ramage J, Antibes Consensus Conference Participants. ENETS Consensus guidelines for the Standard of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled Somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2017; 105 (3): 295-309

Jong M de, Valkema R, Jamar F, Kvols LR, Kwekkeboom DJ, Breeman WP, Bakker W H, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: Preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 133- 140

Kartalis N, Mucelli RMP, Sundin A. Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Gastr: (Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology)* 2015; 28(2): 193- 202

Keutgen X.M., Nilubol N., Glanville J., Sadowski S.M., Liewehr D.J., Venzon D.J., Steinberg S.M., Kebebew E.. Surgical resection of primary tumor site is associated with

prolonged survival in metastatic non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg* 2016; 159 (1) : 311- 319

Klimstra, DS.; Perren, A.; Oberg, K., et al. Pancreatic endocrine tumors: non-functioning tumors and microadenomas. In: DeLellis, RA.; Lloyd, RV.; Heitz, PU., et al., editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine origin*. Lyon, France: IARC Press; 2004. 201- 214

Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 2010; 39: 707- 712

Kloppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 507- 517

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4762- 4771

Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Onco* 2013; 20:2 815– 821

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 [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124 - 2130.

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos B, de Herder WW, Plöckinger U and the Mallorca Consensus Conference participant. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin Analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220– 226

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754- 2762

Lamberts S, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990; 323:1246- 1253

Lewis A., Li D., Williams J., Singh G. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: State- of- the- Art Diagnosis and Management. *Oncology* 2017; 31 (10): 1- 12

Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H (eds), World Health Organization, International Agency for Research on Cancer: WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, ed 4. Geneva, World Health Organiza-

tion, 2017

Maxwell J, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol* 2015; 2: 159– 168

Metz D, Jansen R. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* 2008; 135: 1469- 1492

Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Casetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milone M, Angeletti S, Catarruzza M, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endoc Relat Cancer* 2005; 12: 1083- 1092

Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, Pape UF, Öberg K, all other Vienna Consensus Conference participants. 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

Pfeifer AK, Gregersen T, Gronbaek H, Hansen CP, Müller-Brand J, Herskind Bruun K, Krogh K, Kjaer A, Knigge U. Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 189– 196

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

Rehfeld JF, Federspiel B, Bardram L. A neuroendocrine tumor syndrome from cholecystokinin secretion. *N Engl J Med* 2013; 368:1165- 1166

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

Reubi JC, Krenning E, Lamberts SW, Kvols J. Somatostatin receptors in malignant tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37; 1073- 1077

Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010; 96: 806- 809

Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. PROMID Study Group. 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

Sadot E, Reidy-Lagunes D., Tang L.H., Kinh Gian Do R., Gonen m, Koerkamp B.G., Untsch B.R., Brennan M.F., Jarnagin W.R, Allen P.J. Observation versus resection for small asymptomatic pancreatic neuroencrine tumors: A matched case–control study. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1361– 1370

Sansovini M, Severi S, Ambrosettin A, Monti M, Nanni O, Sarnelli A, Bodei L, Garaboldi L, Bartolomei M, Paganelli G. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 347- 354

Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, delle Fave G, Falconi M. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Mod Pathol* 2010; 23: 824– 833

Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Ayers GD, Jean ME, Gagel RF, Ajani JA, Wolff RA, Evans DB. Non- functioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery* 2001;130: 1078– 1085

Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268– 275

Strosberg JR, 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, Deplassan E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Sereni E, Öber K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevent T, Erion JL, Rusziewski P, Kwekkeboom D, Krenning E for the NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Eng J Med* 2017; 376: 125- 135

Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Osteroom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205- 216

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 der Zwan WA, Bodei L, Mueller-Brand J, de Herder WW, Kvols L K, Kwekkeboom DJ. GEPNETS Update: Radionuclide therapy in neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: R1–R8

Vinik A, Perry RR, Casellini C, Hughes MS, Feliberty F. Pathophysiology and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors: (PNETs): New developments. [Updated 2018 Jun 12]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- Internet link: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279074/#\\_NBK279074\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279074/#_NBK279074_pubdet_)

Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, 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

Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke MH, Hoosen S, St Peter J, Cherfi A, Öberg KE. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3741- 3749

Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C, Wolin EM, Van Custem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomasetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy EJ, Lebwohl D, Öberg K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514- 523

Zandee W de, Herder W. The evolution of neuroendocrine tumor treatment reflected by ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology* 2018; 106: 357– 365