Aus der Klinik für Nuklearmedizin

der Universitätsklinik Marburg und

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Professor Dr. med. M. Luster

Kann ein prä-therapeutisches Gallium-68-DOTATOC-PET/CT durch SUV-Messung eine Prognose über das progressionsfreie Überleben und Therapieansprechen von Patienten/-innen mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts nach PRRT mit therapeutischem Lutetium-177 geben?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Humanmedizin,

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Friederike Leonie Pavel

aus Kassel

Marburg, 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer: 1180) am: 01.04.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. M. Luster

1. Korreferentin: Frau Prof. Dr. U. Denzer

1 Inhalt

1 Inhalt 3
1.1 Abbildungsverzeichnis 7
1.2 Tabellenverzeichnis 9
1.3 Abkürzungen 11
2 Einleitung 15
2.1 Neuroendokrine Tumore 15
2.1.1 Ätiologie und Epidemiologie 16
2.1.2 Inzidenz und Prävalenz von NET 17
2.1.3 Histologie 19
2.1.4 Verteilungsmuster und Metastasierung 20
2.2 Somatostatin-Rezeptoren 23
2.2.1 Somatostatinrezeptoren in physiologischen Geweben 24
2.2.2 Überexpression von SSTR in Tumorgewebe 25
2.3 Klassifikation von neuroendokrinen Tumoren 27
2.3.1 Embryologisch-anatomische Unterteilung 29
2.3.2 Staging und Grading 31
2.4 Diagnostik 34
2.4.1 Symptomatik 35
2.4.2 Labordiagnostik und Tumormarker 38
2.4.3 Histopathologie und Immunhistochemie 40
2.4.4 Bildgebende Verfahren 41

2.4.5 Nuklearmedizinische Diagnostik 43
2.5 Therapiemodalitäten 54
2.5.1 Operative Verfahren 55
2.5.2 Biotherapie 62
2.5.3 Chemotherapie 63
2.5.4 Zielgerichtete Therapie 64
2.5.5 Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) 66
2.5.6 Kombinationstherapie 69
2.5.7 Theranostic 70
2.6 Prognose 72
2.7 Therapieansprechen 74
2.8 Follow-Up 76
2.9 Leitlinien 78
2.9.1 ENETS Leitlinie 2016 78
2.9.2 Deutsche S2k Leitlinie 79
3 Material und Methoden 80
3.1 Fragestellung 80
3.2 Studiendesign 83
3.3 Patientenkollektiv 85
3.3.1 Drop-Outs 86
3.4 Tumormarker Chromogranin A 87
3.5 Therapieprotokoll (SOP) 88
2.4.1 Untersuchung 88

3.6 Gallium-68-DOTATOC 89
3.6.1 Synthese und Qualitätskontrolle 89
3.7 Lutetium-177 90
3.8 PET/CT 90
3.8.1 SUV-Messung 91
3.9 Befundung 94
3.10 Follow-Up-Algorithmus 94
3.11 Software 95
3.12 Statistische Auswertung 96
3.12.1 Unterschiede im SUVmax-Wert 97
3.12.2 Prädiktoren des Status Progressive Disease 98
3.12.3 Progressionsfreies Überleben 99
4 Ergebnisse 101
4.1 Patienten/-innen 101
4.2 Unterschiede im SUVmax-Wert 105
4.2.1 Faktor Primarius 105
4.2.2 Faktor Progress 106
4.2.3 Faktor WHO-Grading 106
4.2.4 Endpunkt Therapieansprechen 107
4.3 Korrelationsanalysen 107
4.4 Prädiktorenanalyse: Cox Regression 108
4.5 Progression free Survival: Kaplan-Meier-Kurven 109
4.5.1 Ki67-Proliferationsindex 109

4.5.2 WHO-Grading 111
4.5.3 Primarius 112
4.5.4 CgA-Reduktion 114
4.5.5 CgA-Spiegel über Referenzwert von 108 ng/ml 116
4.5.6 SUVmax-Reduktion 118
4.5.7 Geschlecht 121
5 Diskussion 124
5.1 Diskussion der Forschung zum Thema 124
5.2 Diskussion der Methoden und des Studiendesigns 127
5.3 Diskussion der Patienten/-innenkohorte 128
5.4 Diskussion der Ergebnisse 132
6 Zusammenfassung 151
6.1 Ausblick 153
6.2 Summary 154
7 Literaturverzeichnis 156
8 Anhang 173
8.1 Tabellen 173
8.2 Lebenslauf 189
8.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/Innen 190
8.4 Danksagung 192
8.5 Ehrenwörtliche Erklärung 193

1.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gegenüberstellung der Metastasierungshäufigkeit und der Verteilung der Primärtumorlokalisationen in einer Studie mit Registrierung von 185 neu diagnostizierten NET-Fällen 22
Abbildung 2: Theranostisches Konzept bei NET. 71
Abbildung 3: Ga-68-DOTATOC-PET/CT mit ROI-Messung 93
Abbildung 4: Ergebnisse Häufigkeit nach Primarius 104
Abbildung 5: Ergebnisse Verteilung nach Outcome und Grading 105
Abbildung 6: Funktion des progressionsfreien Überlebens am Mittelwert der Kovariate des Cox-Regressionsmodells 109
Abbildung 7: Funktion des progressionsfreien Überlebens der Kaplan-Meier-Analyse anhand des Faktors Ki67 110
Abbildung 8: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse des Faktors WHO-Grading 112
Abbildung 9: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor Lokalisation des Primarius..... 113
Abbildung 10: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor CgA Reduktion nach Therapieabschluss 115

Abbildung 11: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor CgA vor Therapiebeginn 117
Abbildung 12: Ergebnisse Häufigkeit der SUVmax-Reduktion nach Therapieabschluss 119
Abbildung 13: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor Geschlecht 122
Abbildung 14: Häufigkeiten eines Progress nach Geschlecht 123

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation neuroendokriner Tumore 1980 bis 2017 33
Tabelle 2: Therapieprinzipien bei NET 54
Tabelle 3: Operative Verfahren bei NET des Gastrointestinal-Trakt 58
Tabelle 4: Studienlage zur Biotherapie von neuroendokrinen Tumoren 65
Tabelle 5: RECIST 1.1 Kriterien 75
Tabelle 6: Follow-Up Schema bei GEP-NET 77
Tabelle 7: Ergebnisse der deskriptiven Statistik 102
Tabelle 8: Progress-Häufigkeit anhand der SUVmax-Reduktion 120
Tabelle 9: Patienten/-innencharakteristika 173
Tabelle 10: Ergebnisse der Fallverarbeitung Lokalisation des Primarius 179
Tabelle 11: Odds ratio Risikoschätzer 181
Tabelle 12: Fallverarbeitung SUVmax 182
Tabelle 13: Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells: Mittelwerte 183
Tabelle 14: Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells 184
Tabelle 15: Likelihood-Schätzer des Cox-Regressionsmodells 184

Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalysen 185
Tabelle 17: Teststatistik für Fishers exact test für Geschlecht und Progress 187
Tabelle 18: Korrelationsanalyseergebnisse für Ki67, SUVmax und CgA 187
Tabelle 19: Korrelationsanalyseergebnisse für Ki67 und WHO-Grading 188

1.3 Abkürzungen

5-HIES 5-Hydroxyindolessigsäure

AJCC American Joint Comittee on Cancer

APUD Amine Precursor Uptake and Decarboxylation

BMI Body Mass Index

CgA Chromogranin A

CT Computertomografie

CUP Cancer of Unknown Primary

DOTA 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure

DOTA-TOC DOTA 1,4,7,10-teraazacyclododecane-N,N`,N``,N```-tetraacetic

Acid (TOC)

DOTA-NOC Tetraazacyclododecan-tetraacetic acid (DOTA) 1-Nal3-Octreotide (NOC)

DOTA-TATE Tetraazacyclododecan-tetraacetic acid (DOTA)-Tyr-Octreotate (TATE)

ENETS European Neuroendocrine Tumor Society

Ga Gallium

GEP Gastroenteropankreatischer Tumor

GEP-NET Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor

GH Growth Hormone

HE Hämatoxylin-Eosin-Färbung

KI Konfidenzintervall

Lu Lutetium

MBq Megabecquerel

MEN Multiple endokrine Neoplasie

MRT Magnetresonanztomografie

MSv Millisievert

NEC Neuroendokrines Carcinom

NEN Neuroendokrine Neoplasie

NET Neuroendokriner Tumor

NSE Neuronenspezifische Enolase

Octreoscan In-lll-DTPA[D-Phe1]-octreotid

OP Operation

PAS Periodic acid Schiff

PD Progressive disease

PET Positronen-Emissions-Tomografie

PFS Progression free Survival

p.i. Post injectionem

PP Pankreatisches Polypeptid

PRRT Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

RFA Radiofrequenz-Ablation

RNA Ribonukleinsäure

ROI Region of interest

RT Radiotherapie

SD Standardabweichung

SD Stable disease

SEER Surveillance, Epidemiology and End Results program

SMS Somatostatin

SRS Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie

SPECT Single-Photon-Emissions-Computer-Tomografie

SSA Somatostatinanalogon/-analoga

SSTR Somatostatinrezeptor

SUV Standardized Uptake Value

Tc Technetium

TNF Tumor-Nekrose-Faktor

TNM Tumorgröße, Lymphknoten und Fernmetastasen Klassifikation

TTP Time to progression

UICC Union internationale contre le cancer

ULN Upper Level of Normal

VIP Vasoaktives Intestinales Peptid

WHO World Health Organization

Y Yttrium

ZNS Zentrales Nervensystem

2 Einleitung

2.1 Neuroendokrine Tumore

Neuroendokrine Tumore, kurz NET, sind aus zweierlei Gründen in den letzten Jahren in den Fokus der Nuklearmedizin gerückt. Zum einen ist eine steigende Inzidenz zu verzeichnen, die bis zum jetzigen Zeitpunkt kausal nicht vollständig zu erklären ist. Zum anderen wurden neuartige diagnostische und therapeutische Ansätze zur Behandlung von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren entwickelt, die die Aufmerksamkeit der onkologischen Forschung auf sich zogen. Beide Begriffe „neuroendokrine Neoplasie“ (NEN) und „neuroendokriner Tumor“ (NET) finden aktuell Verwendung in der Fachliteratur und werden mitunter synonym verwendet. Die Nomenklatur sieht NEN als Oberbegriff für die Formen NET und neuroendokrine Carcinome (NEC) vor. Im Folgenden werde ich aus Gründen der Einheitlichkeit den Begriff NET verwenden, da es sich in den Beobachtungen dieser Studie um metastasierte und damit maligne Formen der NEN handelt, aber im seltensten Fall um NEC.

2.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Neuroendokrine Tumore sind Zellwucherungen, die ihren Ursprung im diffusen neuroendokrinen System haben, welches veraltet auch als APUD-System (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System) bezeichnet wird. Diese Bezeichnung subsummiert eine lose definierte Gruppe von Zellen außerhalb der endokrinen Drüsenorgane, welche endokrin wirksame biogene Amine aus Aminosäuren bilden.

Die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren ist in allen Qualitäten der Malignität, Progressgeschwindigkeit und Prognose, äußerst divers. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore sind meist langsam wachsend und machen etwa 60% aller NET aus.

Ätiologisch können neuroendokrine Tumore grob in fokale, sporadische und hereditär-syndromatische Erkrankungen eingeteilt werden. Zu diesen autosomal-dominant vererbten Syndromen zählen etwa die Multiplen Endokrinen Neoplasien I und II (MEN I und II) und das von Hippel-Lindau-Syndrom, die sich aufgrund einer Genmutation entwickeln. Diese Formen der neuroendokrinen Tumore betreffen verschiedene Organsysteme. Die fokalen neuroendokrinen Tumore treten vorwiegend im mittleren Lebensalter um das 60. Lebensjahr, im Bereich des Magen-Darm-Trakts auf. Bei dieser Form der

neuroendokrinen Tumore werden ebenfalls genetische Faktoren in der Entstehung diskutiert, da familiäre Häufungen unabhängig von den oben genannten Syndromen beobachtet wurden (Rinke 2012, S. 194). Es konnten zudem Unterschiede in der Häufigkeit und Primärlokalisation zwischen ethnischen Gruppen festgestellt werden: bei Afroamerikanern ist eine höhere Gesamtinzidenz zu verzeichnen, sowie ein häufigerer Befall des Rektums als bei anderen Bevölkerungsgruppen (Rinke 2012, S. 196). Diese Erkenntnisse lassen ebenfalls auf eine genetische Komponente der Krankheitsentstehung schließen.

Während das Geschlechterverhältnis in der Inzidenz von NET in etwa ausgeglichen ist, unterscheiden sich die Primärlokalisationen jedoch zwischen den Geschlechtern: Frauen leiden häufiger an Appendix- und Lungen-NET, wohingegen Männer häufiger NET des Rektums und des Thymus präsentieren (Rinke 2012, S. 194–196).

2.1.2 Inzidenz und Prävalenz von NET

Neuroendokrine Tumore gehören zu den seltenen Tumorerkrankungen des Menschen. Von wissenschaftlichem Interesse ist insbesondere der

Umstand, dass die Inzidenz in den letzten vier Jahrzehnten stetig angestiegen ist. Das amerikanische SEER „Surveillance, Epidemiology and End Results program“ (SEER) bezifferte die Inzidenz von neuroendokrinen Tumorerkrankungen im Jahr 1973 mit 1,9/100.000 und zeigte eine Zunahme um einen Faktor 2,7 auf 5,2/100.000 in 2004 (Yao et al. 2008).

Die Zunahme in der Häufigkeit des Auftretens, wird von verschiedenen Quellen durch mehrere Faktoren erklärt. Zum einen, ist die Anzahl der endoskopischen Untersuchungen des Magen-Darm-Trakts in den letzten Jahrzehnten durch die zunehmende Erweiterung des Indikationsfeldes deutlich angestiegen und führt somit häufiger zu Zufallsdiagnosen von NET (Delle Fave et al. 2016, S. 119) und zum anderen, durch die höhere Sensitivität in der apparativen und biochemischen Diagnostik (Giovannini et al. 2014, S. 82).

Neuroendokrine Tumore haben einen Erkrankungs-Altersgipfel zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr, etwa 70 bis 80% der NET werden in diesem Zeitraum diagnostiziert (Delle Fave et al. 2012, S. 75–76). Zudem konnte ein Anstieg der Erkrankungshäufigkeit ab dem 35. Lebensjahr festgestellt werden (Niederle et al. 2010, S. 911).

Die Prävalenz der neuroendokrinen Neoplasien betrug am 01.01.2004 in den USA 103.312 Fälle bzw. 35/100.000 und das mediane Alter bei Diagnose lag bei 63 Jahren (Yao et al. 2008, S. 3064).

2.1.3 Histologie

Neuroendokrine Tumorzellen sind histologisch durch eine uniforme Kernform und meist schwach gefärbtes (klares) Zytoplasma gekennzeichnet und zeigen ähnliche Grundcharakteristika wie neuroendokrine Zellen. Sie kommen entweder als massive oder kleine trabekelförmige Cluster vor oder liegen zwischen anderen Zellen verstreut, was sie in Hämatoxylin-Eosin-Färbungen (HE) schwer erkennbar macht (Peter 2010, S. 10).

Eine histologische Einteilung nach dem Wachstumsmuster insulär, trabekulär, glandulär, gemischt oder undifferenziert in vier verschiedene Wachstumstypen A-D, wurde bereits 1971 von J. Soga erstellt (Soga und Tazawa 1971, S. 992).

Die zelltypspezifische Charakterisierung erfordert neben der konventionellen HE-Färbung zusätzlich den immunhistochemischen Nachweis der Markerproteine Synaptophysin und Chromogranin A. Bis

zur Etablierung der Immunhistochemie wurden diese Zellen durch Versilberungstechnik dargestellt (Peter 2010, S. 10–11).

2.1.4 Verteilungsmuster und Metastasierung

Das Deutsche NET-Register veröffentlichte in 2012 eine Publikation über die gesammelten Erkenntnisse von 1999 bis 2010 in Bezug auf Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prognose von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren. Die Auswertung dieses multizentrischen Kollektivs lieferte wichtige Daten zu den Verteilungsmustern der Primärtumore. Die häufigsten Primärtumorlokalisationen waren das Pankreas (34,2%), der Dünndarm (25,8%), der Magen (6,5%), das Kolon (6,9%) und das Duodenum (4,8%). Ein neuroendokriner CUP (cancer of unknown primary) lag bei 12,6% der Patienten/-innen vor und eine synchrone Metastasierung fand sich bei 46% der Erkrankten. Zweittumoren fanden sich bei 12% der Patienten/-innen (Begum N., Maasberg S., Rinke A. et. al., S. 1).

Etwa 6-9% der gastrointestinalen NET betreffen primär den Magen (g-NET). Die Mehrzahl der Magen-NET befindet sich in Fundus und Korpus und ist funktionell inaktiv. Die Ursprungszelle der g-NET ist der

enterochromaffinen Zelle (ECL) sehr ähnlich, stark Chromogranin A positiv und kann immunhistochemisch durch den Nachweis des vesikulären Monoamintransporters 2 (VMAT 2) spezifisch von anderen gastrointestinalen NET unterschieden werden (Lehnert 2014).

Unter den jejunoilealen NET ist das terminale Ileum am häufigsten betroffen, während die Appendix, die absolut häufigste Lokalisation der NET im Mitteldarm darstellt (Niederle et al. 2010).

Etwa ein Drittel aller NET sind Pankreas-NET (p-NET), welche sich gemäß ihrer Hormonproduktion, als Insulinome, Gastrinome, Glukagonome, VIPome (Vasoaktives Intestinales Peptid-produzierende NET), Somatostatinome und PPome (pankreatisches polypeptid-produzierende NET), manifestieren können. Die Symptomatik ist daher vielfältig. In aller Regel handelt es sich um gut differenzierte Neoplasien, G3 Tumore sind selten und werden in klein- und großzellige Tumore unterteilt. Die Therapie der Wahl aller p-NET ist die chirurgische Resektion mit der Besonderheit, dass bereits für fortgeschrittene G1 p-NET mit mittlerer bis hoher Tumorlast eine Chemotherapie empfohlen wird, was für alle anderen GEP-NET nicht der Fall ist.

- Diese Abbildung wurde aus urheberrechtlichen Gründen für die elektronische Veröffentlichung entfernt. –

Abbildung 1: *Gegenüberstellung der Metastasierungshäufigkeit und der Verteilung der Primärtumorlokalisationen in einer Studie mit Registrierung von 185 neu diagnostizierten NET-Fällen über die pathologischen Institute (a) und im Deutschen NET-Register b) basierend auf 2.380 Patienten/-innen aus 40 beteiligten Zentren* (Rinke 2012, S. 196).

2.2 Somatostatin-Rezeptoren

Somatostatinrezeptoren (SSTR) gehören zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und besitzen sieben transmembranöse Domänen. Sie bilden eine Rezeptorfamilie mit fünf Subtypen, SSTR1-5 und binden das Hormon Somatostatin (SMS), welches synonym auch Somatotropin-inhibiting-hormone (SIH) oder growth hormone release-inhibiting factor (GHRI) genannt wird. Somatostatin ist ein regulatorisches Peptid, das bei Bedarf in großen Mengen aus Speichervesikeln von neuroendokrinen Zellen, Entzündungs- und Immunzellen sezerniert wird. Es hemmt die Aktivität von proliferativen Signalen an Zielzellen im Hypothalamus und in der Peripherie, und stellt so die hormonelle Homöostase, insbesondere bei Wachstumsprozessen, sicher.

Die Hauptsignalwege der Somatostatinrezeptorfamilie sind

- Die Hemmung der Adenylat-Zyklase
- Die Aktivierung der Phosphotyrosin Phosphatase sowie
- Die Modulation der mitogen-activated protein kinase (MAPK)

(Patel 1999, S. 157).

2.2.1 Somatostatinrezeptoren in physiologischen Geweben

Die Arbeitsgruppe um Jean-Claude Reubi untersuchte 2001 intensiv die Verteilungsmuster von Somatostatinrezeptoren, kurz SSTR, in Tumorgeweben aus Biopsien, sowie die SSTR-Verteilung in physiologischen Geweben um die untersuchten Tumore. Gefäße, Nerven, Nebennierenmark, Pankreasinseln, Milz- sowie Prostatagewebe exprimierten insbesondere Somatostatinrezeptoren vom Subtyp 2 (SSTR2). Außerdem konnte durch die Studie festgestellt werden, dass die humane physiologische Magenmukosa hauptsächlich SSTR1 exprimiert, während der häufigste Subtyp in der Kolonmukosa SSTR2 ist (Reubi et al. 2001, S. 839).

Weitere Untersuchungen der Somatostatinrezeptor-Expression in Normalgeweben durch Boy und Heusner in 2011 zeigten, dass das zentrale Nervensystem mit den Nebennieren, der Hypophyse und dem Magen die insgesamt größte Dichte an Somatostatinrezeptoren besitzt ($>1\times10^5$ Kopien/µg RNA durchschnittlich). Die geringste Rezeptordichte verzeichneten sie im Herz, Hoden, Trachea, Schilddrüse, Lungen- und Muskelgewebe, sowie Speicheldrüsen und Knochenmark (durchschnittlich $<1\times10^4$ Kopien/µg RNA). Organe mit mittlerer Rezeptordichte waren die Eierstöcke, Leber, Kolon, Uterus, Milz,

Prostata und das Pankreas (Boy et al. 2011, S. 1227–1228). Weiterhin untersuchten sie, ähnlich wie Reubi, die Rezeptorsubtypverteilung in den verschiedenen Organen und fanden ebenfalls eine besonders hohe Expression von SSTR1 in Magen-, Dünndarm-, Leber-, Dickdarm und Lungengewebe (>90% gegenüber anderen Subtypen) und SSTR2 im Kleinhirn, der Milz, Speicheldrüsen und Knochenmark (>60%). SSTR3 und SSTR4 kommen insbesondere in Hodengewebe vor (>10%), während SSTR5 am häufigsten in der Hypophyse, den Nebennieren und dem Pankreas zu finden war (Boy et al. 2011, S. 1227–1228).

2.2.2 Überexpression von SSTR in Tumorgewebe

Eine Besonderheit der gastrointestinalen neuroendokrinen Tumore ist die häufige Überexpression von Somatostatinrezeptoren auf ihrer Zelloberfläche. Dieser Umstand wird sich, wie im Folgenden erläutert wird, bei der Behandlung von NET zu Nutze gemacht. Sie sind die Zielstruktur der Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie, kurz PRRT, und gewährleisten eine selektive Bestrahlung der Tumorzellen bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Gewebes.

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore zeigen ein variables Verteilungsmuster von verschiedenen SSTR-Subtypen. Es ist jedoch eine häufigere Überexpression der Subtypen SSTR1 und SSTR2 gegenüber anderen Subtypen zu verzeichnen, welche auch bei Phäochromozytomen und Magen-Karzinomen zu finden ist (Reubi et al. 2001, S. 839). Auch der Subtyp SSTR5 ist in GEP-NET oftmals überexprimiert (Heeg und Brass 2003, S. 21).

In der Diagnostik und Therapie werden Somatostatinanaloga (SSA) mit einer hohen Affinität für den jeweiligen Rezeptorsubtyp ausgewählt und ermöglichen so ein gezieltes Ansteuern der Tumorzellen. Die Kenntnis des Somatostatinrezeptor-Profils des Tumors ist somit essentiell für eine möglichst sensitive Diagnostik und effektive Therapie, insbesondere in der PRRT und der Anwendung von Somatostatinanaloga (Koukouraki et al. 2006). Kapitel 2.5.2.1. beleuchtet die weiteren Details der Somatostatinanalogontherapie.

2.3 Klassifikation von neuroendokrinen Tumoren

Es gibt zahlreiche Unterscheidungs- und Klassifizierungsmerkmale von NET. GEP-NET werden abhängig von ihrer Fähigkeit zur Hormonproduktion in hormonaktive (funktionelle) und -inaktive (nicht-funktionelle) Tumoren eingeteilt und unterscheiden sich daher deutlich hinsichtlich ihrer Symptomatik (Heeg und Brass 2003, S. 20). Weitere grundsätzliche Merkmale, die elementar für die Klassifikation sind, umfassen neben der Tumorgröße und Ausdehnung, die Differenzierung der Tumorzellen, das so genannte Grading (G1 bis G3 in absteigendem Differenzierungsausmaß). Ein weiteres Merkmal ist der Anteil sich teilender Zellen (Mitoserate), der mithilfe des Proliferationsantigens Ki67 abgeschätzt werden kann und so eine Einschätzung des malignen Teilungspotentials des Tumors zulässt. Die Ausprägung immunhistochemischer Tumormarker, wie z.B. Neuronen spezifische Enolase (NSE) und Chromogranin A (CgA), wird ebenfalls zu Klassifikationszwecken herangezogen.

Die Klassifikationsschemata für neuroendokrine Tumore sind in der Vergangenheit im Zuge neuer Erkenntnisse immer wieder überarbeitet worden. Die beiden wichtigsten Institutionen hierbei sind die World

Health Organisation (WHO) und die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS).

Erwähnenswert ist zudem, dass sich im Laufe der Jahrzehnte nicht nur die Klassifikation der NET im Sinne des Stagings und Gradings verändert haben, sondern auch die Nomenklatur der neuroendokrine Neoplasien. Siegfried Oberndorfer, der Erstbeschreiber dieses Krankheitsbildes, entdeckte und beschrieb bereits 1907 die Wucherungen im Magen-Darm-Trakt als „Karzinoide“ und ordnete ihnen fünf charakteristische Eigenschaften zu:

(1) klein und oft multipel vorkommend
(2) umgeben von undifferenziertem Gewebe, vermutlich Drüsen nachahmend
(3) Potential zur Invasivität
(4) keine Metastasierung
(5) sehr langsames Wachstum, ohne eine bedeutsame Größe zu erreichen und deshalb harmloser Natur (Oberndorfer 1907).

Auch wenn sich seine Einschätzung hinsichtlich des Malignitätspotentials von NET nicht mit den heutigen Erkenntnissen deckt, so führte er mit „Karzinoid“ einen äußerst kontrovers diskutierten Begriff ein. Erhebliche Unstimmigkeiten in der

Nomenklatur sorgten ab den 2000er Jahren für die Ablösung des Karzinoid-Begriffs durch die prägnantere Bezeichnung „neuroendokriner Tumor“ (NET).

Seit 2010 empfiehlt die WHO eine Unterscheidung zwischen den Begriffen Neuroendokriner Tumor (NET), der sowohl benigne, als auch unklare sowie mäßig maligne Neoplasien umfasst und Neuroendokrines Carcinom (NEC) einzuhalten, welches explizit maligne Neubildungen beschreibt. Der Begriff Karzinoid findet nur noch Verwendung in der Beschreibung von Lungen- und Uterus-NET (Kim et al. 2017, S. 11).

2.3.1 Embryologisch-anatomische Unterteilung

Historisch bedingt werden neuroendokrine Tumore aufgrund von embryo-genetischen Überlegungen in Vorder-, Mittel- und Hinterdarmtumore eingeteilt. Da sich diese drei Anteile aus verschiedenen Anlagen entwickeln, finden sich unterschiedliche zelluläre Gewebszusammensetzungen. Im Allgemeinen kann die Unterteilung der neuroendokrinen Tumore aufgrund ihrer embryologisch-anatomischen Anlage gemäß Williams und Sandler

(Williams 1963, S. 239) folgendermaßen zusammengefasst werden: Vorderdarmzellen können NET des Respirationstrakts, des Magens und oberen Drittel des Duodenums, sowie des Pankreas bilden. NET zwischen dem zweiten Drittel des Duodenums bis zum Colon ascendens und Appendix sind dem Mitteldarm zuzurechnen, während kolorektale NET ab dem Colon transversum zu den Hinterdarmtumoren zählen.

Diese Überlegungen bedingen auch den Umstand, dass sich die NET in den drei verschiedenen Abschnitten mitunter stark in ihrer Symptomatik unterscheiden, da die Zellen in den drei Abschnitten verschiedene biogene Amine sezernieren (Modlin et al. 2004, S. 1445). Dünndarm-NET etwa, führen in der Mehrzahl der Fälle zu einem sogenannten Karzinoid-Syndrom (siehe Kapitel 2.4.1.1 „Funktionelle Aktivität und Karzinoid-Syndrom“), welches auf eine übermäßige, plötzliche Serotoninsekretion zurückzuführen ist. Aus selbigem Grund ist nachvollziehbar, dass diese Unterteilung problembehaftet war, denn Dünndarm-NET verhalten sich, trotz ihrer Zugehörigkeit zur gleichen Gruppe, völlig anders als etwa Pankreas- oder Magen-NET.

Die Unterteilung nach den embryologischen Darmanteilen findet heutzutage so gut wie keine Anwendung mehr.

2.3.2 Staging und Grading

Die erste WHO-Klassifikation der neuroendokrinen Tumore, wurde 1980 veröffentlicht und sah für die meisten NET den historischen Begriff „Karzinoid“ vor. Die einzige Unterteilung fand hinsichtlich der Ursprungszelle statt und trennte NET aus enterochrom-affinen Zellen (EC) von NET aus Gastrin-produzierenden Zellen (G-Zelle) und undifferenzierte Karzinoide. Nur für endokrine Tumore des Pankreas und der Schilddrüse, sowie für Paragangliome, kleinzellige Lungenkarzinome und Merkelzell-tumore der Haut, wurde eine Abgrenzung als Nicht-Karzinoide vorgenommen (Klöppel et al. 2004, S. 14).

Die WHO-Klassifikation von 1980 wurde in 2000 durch eine neue, überarbeitete Fassung abgelöst, die das Wort Karzinoid für GEP-NET nicht mehr vorsieht. Stattdessen führte die WHO die Unterscheidung zwischen hoch und gering differenzierten neuroendokrinen Tumoren ein, welche auch eine Stufenschemasortierung zuließ (Stadium 1a – Stadium 3 in ansteigender Malignität).

Seit 2010 besteht eine einheitliche, an die Vorgaben der UICC und ENETS angelehnte, Tumorgröße, Lymphknoten und Fernmetastasen Klassifikation (TNM-Klassifikation) der WHO zur Einteilung von

neuroendokrinen Tumoren (Abb. 15), in der die Mitoserate und der Ki67-Proliferationsindex Anwendung finden. Alle GEP-NET werden in dieser Klassifikation als maligne Tumore betrachtet, Tumorgröße und Ausdehnung finden keine Beachtung mehr, es handelt sich um ein proliferationsbasiertes Grading.

2017 wurde die neue WHO-Klassifikation veröffentlicht, in der neben Modifikationen an der Auswertung des Ki67-Index und einem immunhistochemischen Profiling, zusätzliche morphologische Kriterien der Zelldifferenzierung berücksichtigt werden. Gut differenzierte G3 Pankreas-NET werden ab jetzt von schlecht differenzierten G3 Pankreas-NET abgegrenzt, um den Unterschieden in den Therapieprinzipien und der Prognose, gerecht zu werden. Die Abgrenzung zwischen G3 NET und G3 NEC nach dem Verlust von SSTR2A und den Tumorsuppressorgenen p53, Rb1 und TP wurde vereinheitlichend festgelegt. Des Weiteren wurde die Definition des mixed neuroendocrine-Nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN) für NET-Mischformen neu eingeführt. Zudem publizierte das AJCC, American Joint Comittee on Cancer, die achte Edition ihres Staging Manuals für Tumore. In der neuen achten Edition sind Modifikationen an den TNM-Klassifikationen vorgenommen worden, sodass sich AJCC- und UICC-Empfehlungen nun auch mit der

ENETS-Empfehlung decken. Eine Ausnahme bilden NET des Appendix und Pankreas, welche in der UICC und ENETS Klassifikation jeweils unterschiedlich klassifiziert werden.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation neuroendokriner Tumore 1980 bis 2017

	WHO 1980	**WHO 2000**	**WHO 2010**	**WHO2017**
Benigne	Karzinoid	Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Stadium 1a)	Neuroendokriner Tumor (NET) **G1:**Ki67 ≤ 2 % und Mitoserate* < 2	Neuroendokriner Tumor (NET) **G1:**Ki67 ≤ 2 % und Mitoserate* < 2
Unklares malignes Potential		Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (Stadium 1b)	**G2:**Ki67 3–20 % und Mitoserate* 2-20%	**G2:**Ki67 3–20 % und Mitoserate* 2-20% **G3:** Ki67> 20 und Mitoserate* > 20 (Gut differenzierter NET)
Niedrig-maligne		Gering differenziertes neuroendokrines (kleinzelliges) Karzinom (Stadium 2)		

Maligne	Muko-Karzinoid, gemischtes Karzinoid, Adenokarzinom	Gemischt endokrines-exokrines Karzinom (Stadium 3)	Klein- oder Großzelliges neuroendokrines Karzinom (NEC) **G3:**Ki67 > 20 % und Mitoserate* > 20 Gemischtes Adeno-neuroendokrines Karzinom (NEC)	Neuroendokrines Karzinom (NEC) G3 (schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom, groß- oder kleinzellig) Gemischte neuroendokrine-nichtneuroendokrine Neoplasie

*Mitosen im Mikroskop pro 10 HPF (Hauptsichtfeld in der Lichtmikroskopie mit insgesamt 400x Vergrößerung)

(Pavel F. 2021, modifiziert nach Begum N. et al. 2010)

2.4 Diagnostik

Da es sich bei den meisten NET-Fällen um Zufallsbefunde handelt, wird deutlich, dass in der Regel keine ausgeprägte Symptomatik mit einem spezifischen, klinischen Bild zur Diagnose NET führt. Im Gegenteil: Die Mehrzahl der neuroendokrinen Tumorerkrankungen verläuft zunächst asymptomatisch und wird erst im fortgeschrittenen Stadium klinisch auffällig. 90% der duodenalen NET sind nicht mit einem funktionellen Syndrom vergesellschaftet und werden entweder durch Symptome, die

durch Druck auf das umliegende Gewebe entstehen, oder durch Zufall entdeckt (Delle Fave et al. 2012, S. 76). Das Deutsche NET-Register gibt an, dass 47% der Patienten/-innen mit neu diagnostiziertem NET bereits Metastasen entwickelt haben (Rinke 2012). Die aktuelle ENETS Guideline von 2016 sieht einen interdisziplinären diagnostischen Algorithmus vor (vgl. Niederle et al. 2016, S. 129).

2.4.1 Symptomatik

Das klinische Bild von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren ist in erster Linie durch unspezifische Beschwerden charakterisiert. Das häufigste Symptom ist unspezifischer Bauchschmerz, der aufgrund einer Peritonealreizung durch den Tumor bzw. in 40% der Fälle durch multiple Tumore (Klöppel et al. 2004, S. 22) auftritt. Weitere Ursachen des Bauchschmerzes können u.a. Motilitätsstörungen und Obstruktionen des Dünndarms, intermittierende Mesenterialischämie durch Mesenterialwurzelfibrose oder auch funktionelle Ursachen, wie sekretorische Diarrhoe und bakterielle Darmfehlbesiedlung sein (Niederle et al. 2016, S. 127). In seltenen Fällen ist auch eine desmoplastische Reaktion im Sinne einer Viszeralfibrosierung zu

beobachten, welche zu Darmischämien oder einer Hydronephrose durch eine ausgeprägte retroperitoneale Fibrose führen kann (Niederle et al. 2016, S. 127). Andere unspezifische Beschwerden umfassen Gewichtsverlust, Fieber unklarer Genese, Müdigkeit und generelle Abgeschlagenheit.

2.4.1.1 Funktionelle Aktivität und Karzinoid-Syndrom

Das Deutsche NET-Register gibt an, dass bei 46,7% der ausgewerteten Patienten/-innen mit präzisen Angaben zu endokrinen Symptomen, funktionelle Aktivität im Sinne einer Hormonproduktion nachzuweisen war. Die endokrinen Syndrome verteilten sich wie folgt: 8,2% (n = 164) Karzinoid-Syndrom (Flush, Diarrhoe), 7,6% (n = 152) persistierende hyperinsulinämische Hypoglykämie, 3,0% (n = 61) Zollinger-Ellison-Syndrom, 0,7% (n = 15) Glukagonomsyndrom, 0,4% (n = 8) Verner-Morrison-Syndrom und 0,1% (n = 2) Somatostatinomsyndrom (Begum N., Maasberg S., Rinke A. et. al., S. 4). Die häufigste Variante der funktionellen Syndrome bei GEP-NET stellt in diesem Zusammenhang das Karzinoid-Syndrom oder Serotoninsyndrom dar. Das Karzinoid-Syndrom tritt dennoch nur in etwa 20-30% der metastasierten GEP-NET

Fälle auf und wird durch die Sekretion von vasoaktiven Substanzen, wie Serotonin und Tachykininen in den großen Kreislauf hervorgerufen, die zu systemischen Beschwerden führen können (Niederle et al. 2016, S. 127). Der Grund warum in aller Regel Patienten/-innen in fortgeschrittenem Tumorstadium am Karzinoid-Syndrom leiden, liegt in der biologischen Ursache, dass klinisch wirksame Serotoninspiegel erst dann erreicht werden, wenn ein großer Anteil der vasoaktiven Stoffe, der hepatischen Clearance im Portalkreislauf entgeht, was bei eingeschränkter Leberfunktion durch exzessiven Leberbefall der Fall sein kann.

Insbesondere die Flush-Symptomatik (schlagartiges Erröten durch Weitung der peripheren Hautgefäße und Herzrasen mit Schwitzen) und gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und Übelkeit, sind bezeichnend für das Karzinoid-Syndrom. Insbesondere die häufigen, meist post-prandialen Durchfälle werden als subjektiv quälend empfunden. Die Problematik des Karzinoid-Syndroms besteht, neben dem subjektiv unangenehmen Flush-Gefühl, außerdem in der Rechtsherzbelastung und damit ggf. verbundener Klappeninsuffizienz, sowie der Bildung peripherer Teleangiektasien, insbesondere fazial (Modlin et al. 2004, S. 1445). Die Sonderform des kardialen Karzinoid-

Syndroms wird auch als Hedinger-Syndrom (Møller et al. 2003) bezeichnet. Es handelt sich um eine Endokardfibrose des rechten Herzens, die ultimativ zu einer Unbeweglichkeit des Klappenapparats und damit zur Herzklappeninsuffizienz und/oder Klappenstenose führen kann (Lehnert 2014). Die daraus resultierende Dilatation des rechten Ventrikels führt langfristig zu einer globalen Herzinsuffizienz, mit den bekannten Einschränkungen im Langzeitüberleben der Patienten/-innen.

2.4.2 Labordiagnostik und Tumormarker

Die drei wichtigsten Labormarker in der Diagnostik neuroendokriner Tumore sind die Stoffe Synaptophysin, Chromogranin A (CgA) und die Neuronen spezifische Enolase (NSE). Des Weiteren besitzt die Messung von 5-HIES (5-Hydroxyindolessig Säure) im Zusammenhang eines Karzinoid-Syndroms einen hohen Stellenwert. Bei Karzinoid-Syndrom ist die enzymatische Umwandlung von Tryptophan in Serotonin gesteigert. Eine vermehrte Ausscheidung des Serotoninmetaboliten 5-HIES im 24-h-Urin ist sensitiv und spezifisch für Mitteldarmtumore, wird jedoch

selten bei Vorder- und Hinterdarmtumoren beobachtet (Scherübl et al. 2003, S. 81).

Der „minimal consensus on laboratory tests report“ der ENETS Guideline 2016 sieht als notwendigen diagnostischen Nachweis eines NET die Konzentration von CgA im Plasma, sowie die Konzentration des Serotoninmetaboliten 5-HIES im Urin bei der initialen Patienten/-innenvorstellung sowie als Verlaufsparameter im Follow-Up vor (Niederle et al. 2016, S. 129).

Chromogranin A wird als Bestandteil der Membran der Sekretgranula im Rahmen der Hypersekretion mit Peptidhormonen sezerniert (Stivanello et al. 2001) und es finden sich erhöhte Serumspiegel bei fast allen metastasierten neuroendokrinen Tumoren (Scherübl et al. 2003, S. 81). Der Sensitivität des Antikörper-Nachweis von Chromogranin A in Tumorgewebe hängt von der Lokalisation des Tumors ab: Mit Hilfe von CgA können etwa 88% der Vorder- und 100% der Mitteldarm-NET identifiziert werden, während der Nachweis für Hinterdarm-NET nur bedingt bis 40% möglich ist (Al-Khafaji et al. 1998, S. 998). Die Funktion und Bedeutung von CgA konnte noch nicht vollständig geklärt werden.

Synaptophysin ist ein 38 kDa schweres Protein-Molekül, welches einen Bestandteil von präsynaptischen Vesikeln in Neuronen und

neuroendokrinen Zellen darstellt. Da Synaptophysin jedoch nicht nur in den Tumoren ebendieser Zellen nachzuweisen ist, sondern beispielsweise ebenfalls in Nebennierentumoren, sollte es durch seine mangelnde Spezifität nicht zur alleinigen Identifizierung eines NET genügen, sondern zusammen mit CgA betrachtet werden (Lloyd 2003, S. 294).

Selbiges gilt für die Neuronen Spezifische Enolase (NSE). Einige nicht-neuroendokrine Neoplasien reagieren ebenfalls mit Antisera gegen NSE und zeigen somit eine ungenügende Spezifität im Nachweisverhalten von NET an, weshalb NSE nur zusammen mit einem anderen Breitspektrum-Marker wie CgA, eingesetzt werden sollte (Lloyd 2003). Im Falle des Vorliegens eines CUP-Syndroms sollten gemäß der deutschen Leitlinie aus 2018 die Transkriptionsfaktoren TTF1, CDX2, Isl-1 und verschiedene biogene Amine untersucht werden, um Rückschlüsse auf den Primarius zu ermöglichen (Rinke et al. 2018).

2.4.3 Histopathologie und Immunhistochemie

Neben dem Nachweis von CgA und Synaptophysin, ist eine pathologische Untersuchung der Gewebeprobe in Hämatoxylin und Eosin (HE)-Färbung zwingend notwendig. Des Weiteren müssen für das

Staging und aufgrund ihrer prognostischen Relevanz, der Ki67-Prolierationsindex mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers MIB-1, sowie die Mitoserate evaluiert werden. Ein immunhistochemischer Nachweis von Serotonin und CDX-2, p53 sowie SSTR2 ist optional möglich. Der Nachweis von SSTR-2 wurde aufgrund seiner Relevanz für die nuklearmedizinische Therapieplanung von verschiedenen Studien empfohlen (Miederer et al. 2009, S. 51). Zum Nachweis von neurosekretorischen Vesikeln sollte darüber hinaus eine PAS-Färbung (periodic acid Schiff-Färbung) erfolgen, um zwischen einem NET und einem schleimbildenden Adenokarzinom unterscheiden zu können (Rinke et al. 2018).

2.4.4 Bildgebende Verfahren

Die ENETS Consensus Guideline von 2016 sieht im Rahmen ihres „Minimal Consensus on Imaging“ folgende bildgebende Untersuchungen vor: In der Primärtumorsuche wird sowohl die Computer-Tomografie als auch die Magnet-Resonanz-Tomografie als Schnittbilddiagnostik eingesetzt. Darauffolgend sollte eine Gallium-68-DOTATOC Positronen-Emissions-Tomografie (PET) erfolgen, welche im besten Fall durch ein drei-phasiges Kontrastmittel-unterstütztes CT-Bild

ergänzt wird. Falls kein PET/CT verfügbar ist, kann alternativ eine Single-photon-Emissions-Computer-Tomografie (SPECT) erfolgen. Generell ist eine CT-fusionierte Schnittbildgebung anderen Alternativen vorzuziehen. Grundsätzlich muss jedoch die deutliche diagnostische Überlegenheit des Somatostatinrezeptor-PET/CT gegenüber anderen radiologischen Verfahren hervorgehoben werden: Eine Vergleichsstudie konnte Sensitivitätsunterschiede von 94,1% für das SSTR-PET/CT, 30,9% für die Somatostatinrezeptorszintigrafie (OctreoScan©) und 45,3% für die Computer- und Magnetresonanztomografie nachweisen, welche insbesondere im Nachweis von Knochenmetastasen noch ausgeprägter auffiel (Sadowski et al. 2016). Eine Endoskopie ist insbesondere bei NET des oberen Gastrointestinaltrakt sinnvoll. Eine Koloskopie sollte grundsätzlich zusätzlich erfolgen, um die Möglichkeit auszunutzen, einen Primarius im distalen Ileum festzustellen oder etwaige Zweittumore auszuschließen, insbesondere das kolorektale Karzinom (Niederle et al. 2016, S. 128).

2.4.5 Nuklearmedizinische Diagnostik

2.4.5.1 Somatostatinrezeptor-Szintigrafie (SRS)

Vor der flächendeckenden Verfügbarkeit von PET/CT-Geräten in Westeuropa war das nuklearmedizinische diagnostische Verfahren der Wahl die Somatostatin-Rezeptor Szintigrafie (SRS). Die Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) in NET bildet die Rationale bei der SRS. Etwa 80-90% der NET exprimieren Somatostatinrezeptoren (Kunz et al. 2013), insbesondere die gut differenzierten gastroenteropankreatischen NET neigen zur deutlichen Überexpression der SSTR-Subtypen 2 und 5. Alle SSTR-Subtypen, die auf den NET-Zellen exprimiert werden, haben eine Affinität zum nativen Peptid Somatostatin, daher hängt die Sensitivität der SRS-Untersuchung maßgeblich von der Somatostatinrezeptor-Dichte auf der Tumorzelle sowie dem verwendeten Somatostatin-Analogon ab (Giovannini et al. 2014, S. 88–89). Es handelt sich hierbei, anders als bei der CT und MRT, nicht um eine rein morphologische, sondern um eine funktionelle Untersuchung, die Auskunft über molekulare Prozesse, etwa das radiopharmakologische Speicherverhalten der Tumorzellen im Gewebe, gibt.

Das grundsätzliche Vorgehen in der Somatostatinrezeptor-Szintigrafie ist das Folgende: Dem Patienten/-innen wird ein Somatostatin-Analogon (meist Octreotid) venös injiziert, welches über ein spezifisches Affinitätsprofil zu den Somatostatinrezeptoren verfügt und über ein Bindemolekül mit einem Strahlen-emittierenden Radioisotop (z.B. Indium-111, Tc-99m) verbunden ist. Nach etwa vier Stunden hat sich das Radiopharmakon im Körper verteilt und an die auf den Tumorzellen befindlichen SSTR gebunden. Es sendet Gammastrahlen aus, die nun mittels einer Gammakamera aufgefangen und abgebildet werden können (Szintigrafie). In der Regel werden am Folgetag weitere planare Ganzkörperaufnahmen, sowie dreidimensionale Schicht-Bilder (SPECT) angefertigt. Man unterscheidet zwischen statischen und dynamischen, sowie planaren und dreidimensionalen Szintigrammen. Zur präziseren Lokalisation der zu untersuchenden Zellen werden Hybridgeräte genutzt, welche die Eigenschaften des SPECT bzw. PET mit der Auflösung der Computertomografie kombinieren und die akquirierten Bilddatensätze im Anschluss optisch fusionieren.

Bis Mitte 2008 war Indium-111-Pentetreotid (Indium-111-DTPA-[D-Phe^{1}]-Octreotid, OctreoScan$^{®}$) das einzige für den europäischen Markt

zugelassene Radiopharmakon für die SRS. Die Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren waren beeindruckend:

1. OctreoScan ist in der Lage, resektable Tumore nachzuweisen, die in anderen Verfahren nicht darstellbar sind
2. Es kann unnötige Operationen an Patienten/-innen verhindern, die an einem größeren (nicht resektablen) Metastasierungsgrad leiden als in der konventionellen Diagnostik sichtbar wird
3. Es kann therapieentscheidende Ergebnisse für Patienten/-innen mit nicht-resektablen Tumoren liefern
4. Es kann genutzt werden um Patienten/-innen auszuwählen, die von einer PRRT profitieren würden (Reubi 2003).

Seit 2008 ist mit Tc-99m-Tektrotyd ein weiteres Medikament für die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie verfügbar. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Vorteil in der längeren Halbwertszeit des Indium-111-Derivates und der daraus resultierende größere Bildakquisitionszeitraum (bis 48 Stunden post injectionem, p.i.), durch die höhere räumliche Auflösung des Tc-99m kompensiert werden konnte (Gabriel et al. 2003, S. 714). Zudem zeigte Tc-99m-TOC höhere Tumor-Uptake Werte (Standardized Uptake Values, SUV), eine insgesamt höhere Sensitivität in der Detektion von NET und ermöglichte

durch eine günstige Pharmakokinetik eine frühere Bildakquisition. Ein weiterer entscheidender Faktor ist die niedrigere Strahlenexposition unter Tc-99m, welche theoretisch eine höhere Anzahl von Verlaufskontroll-Untersuchungen ermöglicht (Gabriel et al. 2003, S. 714). In der Summe dieser Fakten ist Tc-99m in der SRS-Diagnostik von NET gegenüber Indium-111 als überlegen zu bewerten. Dennoch findet es heutzutage in der Diagnostik von NET kaum Anwendung.

Zur PRRT-Planung ist die sogenannte „Krenning“-Skala herangezogen worden: sie gibt in vier Stufen die Intensität der Tracerakkumulation wieder

(1) Gering
(2) Gleiche Akkumulation wie im Lebergewebe
(3) Höher als im physiologischen Leberparenchym
(4) Höher als im Milzgewebe

und ermöglicht so eine semiquantitative prä-therapeutische Einschätzung des Therapieansprechens (Kwekkeboom et al. 2005). Nach der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ist eine PRRT ab Grad 2 in der SRS denkbar (Poeppel et al. 2015).

2.4.5.2 Ga-68-DOTATOC-PET/CT

Die nuklearmedizinische Untersuchung durch das PET unterscheidet sich in mehreren Aspekten von der SPECT. Genauso wie bei jeder anderen Form der Somatostatinrezeptor-Detektion, sollte die Einnahme therapeutischer Somatostatinanaloga vor der PET/CT-Untersuchung pausiert werden, da eine unerwünschte kompetitive Hemmung in der Bindung des diagnostischen Somatostatin-Analogons an die Rezeptoren zu einer Minderung der Sensitivität der Untersuchung und so zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann (Teunissen et al. 2011, S. 29).

Im PET wird anstatt der Gammastrahlung, die sogenannte Vernichtungsstrahlung aufgefangen, die durch den atomaren Zerfall eines Radioisotops in ein Positron und dem darauffolgenden Aufeinandertreffen mit einem Elektron erzeugt wird. Bei diesem Aufeinandertreffen werden zwei hochenergetische Photonen freigesetzt, die diametral voneinander ausgesandt und durch den ringförmig um den Patienten befindlichen PET-Scanner, aufgefangen werden.

Das wohl bekannteste und vielfältig eingesetzte Radiopharmakon in der PET ist F-18-Fluordesoxyglukose (F-18-FDG). Es wird zur Darstellung von Stoffwechselprozessen in verschiedenen Geweben, insbesondere bei

onkologischen Fragestellungen, eingesetzt. In der Diagnostik von NET spielt es eine untergeordnete Rolle, da F-18-FDG sich vornehmlich in stoffwechselaktiven, sich schnell teilenden Zellen anreichert. Das Radiopharmakon der Wahl in der PET/CT von NET ist Gallium-68-DOTA. Das Nuklid kann in einem Ge-68/Ga-68-Generator, vor Ort in der jeweiligen Klinik für Nuklearmedizin, durch den natürlichen radioaktiven Zerfall von Germanium-68, erzeugt werden. Die relativ lange Halbwertszeit des Mutternuklids Germanium-68 (270,8 Tage) ermöglicht die Nutzung des Generators für etwa 9-12 Monate. Gallium-68 bietet mit einer Halbwertszeit von 68 Minuten eine gut nutzbare diagnostische Zeitspanne und ist ein Positronen-Emitter, der zu 89% in Positronen und nur zu 3,2% in Gammastrahlung zerfällt (1077 keV). Zudem ist die Anheftungszeit an den Chelator DOTA mit einer Ausbeute von 95% innerhalb von 15 Minuten ökonomisch günstig. Die Synthese von Ga-68-DOTA-Peptiden ist hiermit eine technisch einfache, verlustarme und Stoffwechsel-unabhängige Möglichkeit, relevante Informationen über den SSTR-Status der Tumorzellen zu erhalten, mit den damit verbunden Implikationen für eine evtl. Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) (Ambrosini et al. 2011, S. 117).

Gallium-68 wird über den Chelator DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) an verschiedene Somatostatin-Analoga gebunden. Die häufigsten Vertreter sind die Verbindungen mit Octreotid, entweder über Tyrosin (DOTATOC) oder über einen 1-NaI3-Rest (DOTANOC). Eine weitere Verbindung mit dem geringfügig gegenüber Octreotid chemisch veränderten Somatostatin-Analogon Octreotate ist DOTATATE. Auf die jeweiligen Unterschiede zwischen den Stoffen wird im Folgenden eingegangen.

Bei der PET/CT Untersuchung, wird das PET-Bild durch ein gleichzeitig angefertigtes CT-Bild ergänzt, welches eine deutlich bessere anatomische Auflösung bietet. Die Verteilungszeit bis zur Aufnahme der Bilder beträgt etwa eine Stunde und bietet so gegenüber der SPECT einen deutlichen Zeitgewinn. Gegenüber der Somatostatinrezeptor-Szintigrafie mithilfe einer Gammakamera, bietet die PET/CT Untersuchung außerdem deutliche Vorteile hinsichtlich ihrer weitaus höheren diagnostischen Richtigkeit, ihres höheren Gewebekontrasts und der besseren räumlichen Auflösung bis zu 0,5 cm (gegenüber 1-1,5 cm in der SPECT) (Giovannini et al. 2014, S. 81, 2014, S. 89). Auch gegenüber der konventionellen CT ist das Ga-68-DOTATOC-PET im Hinblick auf die Sensitivität überlegen, profitiert aber zusätzlich von

einer CT-Sequenz im Sinne einer PET/CT Untersuchung (Gabriel et al. 2007, S. 517).

Kowalski et al. konnten zudem eine Überlegenheit des Ga-68-DOTATOC-PET gegenüber Indium-111-DTPA-SPECT, insbesondere in der Detektion kleiner neuroendokriner Tumore und bei NET mit geringem Rezeptorbesatz, nachweisen (Kowalski et al. 2003). Gemäß der aktuellen Leitlinie sollen alle Patienten/-innen mit einem NET G1 oder G2 eine initiale Somatostatinrezeptorbildgebung mittels PET/CT erhalten unter Ausnahme von kleinen endoskopisch resektablen G1 NET des Magens, Rektums und Appendix bei fehlenden Risikofaktoren (Rinke et al. 2018).

2.4.5.3 DOTATOC, DOTANOC und DOTATATE

Wie bereits eingangs erwähnt, werden für die Synthese der Ga-68-Radiopeptide drei Komponenten benötigt: Gallium-68 als Radionuklid, DOTA als Chelator, sowie ein Somatostatin-Analogon. Es handelt sich hierbei um eine „bifunctional chelating approach“, bei der der Chelator das mittlere Verbindungsstück zwischen der Metallkomponente (Ga-68) und dem jeweiligen SSA bildet und so einerseits, Stabilität des

Komplexes in vivo generiert und andererseits, durch die Affinität des SSA, eine Anreicherung im Zielorgan ermöglicht (Banerjee und Pomper 2013, S. 3). Als Chelator hat sich DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) für die Radiopeptid-Verbindungen mit Gallium-68 bewährt.

Die beiden SSA, die am häufigsten klinische Anwendung finden, sind Octreotid und Octreotate. Octreotid kann seinerseits über eine Tyrosin-Brücke mit DOTA zu dem Stoff DOTATOC (DOTA-T-OC) verbunden werden, während DOTANOC über einen 1-Nal3 –Rest (DOTA-N-OC) verfügt. DOTATATE wird aus DOTA und Octreotate gebildet, welches im Gegensatz zu Octreotid, nicht über die reduzierte Alkanolamin-Form des Threonin am N-terminus verfügt, sondern über die nicht-reduzierte Aminosäure Threonin.

Die relevanten Unterschiede zwischen den Verbindungen liegen in den verschiedenen Affinitätsprofilen für die SSTR-Subtypen 2, 3 und 5. Alle Ga-68-DOTA-Radiopeptide haben eine hohe Affinität für den SSTR-Subtyp 2A, der auf fast allen neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumorzellen zu finden ist. DOTATATE verfügt über eine etwa neunfach höhere Affinität für SSTR2 als DOTATOC (Reubi et al. 2000).

DOTANOC ist der einzige Ligand, der zusätzlich über eine hohe Affinität für den Subtyp SSTR5 (halbmaximale Hemmkonzentration 7,2 nM, gegenüber >70 nM bei anderen Liganden, (Deroose et al. 2016, S. 1951)) und SSTR3 verfügt (halbmaximale Hemmkonzentration=8±2 nM bei Indium-111-DOTANOC und 26±1,9 nM bei Yttrium-90-DOTANOC gegenüber >300 nM DOTATOC (Wild et al. 2003)).

In der Frage, ob die Unterschiede in den Affinitätsprofilen tatsächlich auch einen klinisch relevanten Unterschied machen, ist die Datenlage jedoch unklar. In einer aktuellen Metaanalyse von 2014 fanden sich vergleichbare Werte in der diagnostischen Sicherheit von Ga-68-DOTATOC und Ga-68-DOTATATE (Sensitivität von 93% vs. 96%, Spezifität von 85% gegenüber 100% (Yang et al. 2014). Trotz der deutlich höheren Affinität zu dem häufigsten Somatostatinrezeptor-Subtyp 2, fand eine direkte Vergleichsstudie zwischen Ga-68-DOTATOC und Ga-68-DOTATATE aus 2011, in demselben Patientenkollektiv (n=540), 262 (100%) vs. 254 Läsionen (97%) mit SUV-Werten 20,4 bzw. 16,0 (Poeppel et al. 2011), woraus der zu erwartende Unterschied zwischen den beiden Radiopeptiden nicht abgeleitet werden kann.

Eine weitere vergleichbare Studie (n=520 Läsionen) aus 2012, zeigte ähnliche Ergebnisse, die DOTATATE, trotz des engeren Affinitätsprofils,

eine geringfügig höhere Sensitivität (n=130 Läsionen, 100%) zuschreiben als DOTANOC (n=116, 89%), die durchschnittlichen SUVmax-Werte lagen bei 29,9 bzw. 24,5 (Kabasakal et al. 2012).

Miederer et al. konnten zeigen, dass eine starke Korrelation zwischen den SUV-Werten in der Ga-68-DOTATOC-PET und der SSTR2-Dichte auf den Zellen besteht. Vor diesem Hintergrund, sind die diskordanten Detektions-Ergebnisse zwischen DOTANOC und DOTATATE am ehesten dadurch zu erklären, dass es sich bei diesen Läsionen, um Zellen mit geringer SSTR2-Dichte handeln muss, die durch die höhere Affinität von DOTATATE zu diesem Rezeptor, zuverlässiger entdeckt wurden (Kabasakal et al. 2012). Diese Ergebnisse sprechen für eine potentielle Überlegenheit hinsichtlich der Detektionsqualität zugunsten von DOTATATE.

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um Poeppel, die sowohl in 2011 als auch in 2013 Ergebnisse publizierten, die Ga-68-DOTATOC, trotz der geringeren Affinität für SSTR2, sowohl eine größere Detektionsqualität bezeugen als DOTATATE (179 versus 174, $p < 0.05$), als auch durchschnittlich höhere SUVmax-Werte (16.9 ± 6.8 DOTATATE versus 22.1 ± 12.0 DOTATOC, $p < 0.01$, (Poeppel et al. 2013). Die Arbeitsgruppe sprach eine Empfehlung für eine individualisierte

Therapieplanung mit verschiedenen SSA aus, um derartige inter- und intraindividuelle Varianzen in der Radiopeptid-Anreicherung abzufangen.

2.5 Therapiemodalitäten

Die folgende Tabelle bietet eine Übersicht über die Therapieprinzipien in der Behandlung von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren. Die Details der einzelnen Therapieoptionen werden in den folgenden Absätzen beleuchtet.

Tabelle 2: Therapieprinzipien bei NET

Chirurgische Verfahren	▪ Resektion des Primarius ▪ Tumor-Debulking ▪ Lebertransplantation
Ablative Verfahren	▪ Chemoembolisation ▪ Selektive Interne Radiotherapie ▪ Radiofrequenz-Ablation ▪ Ethanol-Ablation ▪ Radiochirurgie
Chemotherapie	▪ Doxorubicin ▪ Etoposid ▪ Cisplatin ▪ Dacarbazin

	▪ Streptozotocin ▪ …
Zielgerichtete Therapie	▪ Sunitinib ▪ Everolimus
Biotherapie	▪ Somatostatinanaloga o Octreotid ▪ Gastrinrezeptor-Antagonist o Netazepid ▪ Interferon-α
Radiopeptidtherapie	▪ Yttrium-90-DOTA ▪ Lutetium-177-DOTA ▪ Alpha-Emitter-DOTA
Arzneitherapie	▪ Telotristatethyl (Karzinoid-Syndrom-bedingte Diarrhoe) ▪ Protonenpumpen-Inhibitoren (Zollinger-Ellison-Syndrom)

(Pavel F. 2021, modifiziert und erweitert nach (Arnold 2005)

2.5.1 Operative Verfahren

Grundsätzlich stellt die operative Resektion des Primärtumors, wie bei den meisten soliden Tumorerkrankungen, die einzige kurative Therapiemethode für Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren dar. Problematisch bei diesem Krankheitsbild ist der Umstand, dass in

etwa der Hälfte der Fälle bereits ein fortgeschrittenes Stadium im Sinne einer Metastasierung vorliegt (Rinke 2012). Dennoch wird in fast allen Fällen eine chirurgische Intervention empfohlen, entweder in kurativer oder palliativer Absicht. Für beide Situationen konnte ein positiver Einfluss auf das prognostische Outcome im Sinne der 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt werden (Jann et al. 2011).

Da es sich bei GEP-NET in der Regel um kleine Tumormassen handelt, ist in vielen Fällen eine laparoskopische Resektion möglich. Trotz der generellen Vorteile der laparoskopischen Techniken gegenüber der Laparotomie, sollte individuell das Risiko einer nicht-intendierten inkompletten Resektion, insbesondere bei multiplen kleinen Läsionen, abgewogen werden (Niederle et al. 2016, S. 132). Eine Cholezystektomie wird für GEP-NET Patienten/-innen sogar in nicht-symptomatischer Situation empfohlen - insbesondere falls eine anschließende SSA-Therapie angedacht ist, da SSA die Bildung von Gallensteinen begünstigen können (Heeg und Brass 2003, S. 21). Es konnte bisher kein Nachweis erbracht werden, dass die vermehrten Fälle von Gallensteinen auch zu einer Erhöhung der Anzahl von Cholezystitiden führen. Es gilt daher die Empfehlung zur Cholezystektomie für GEP-NET-Fälle, die

laparotomisch reseziert werden, jedoch nicht in einer Notfallsituation (Niederle et al. 2016, S. 132).

Lebermetastasenresektionen können bei Patienten/-innen mit gut differenzierten GEP-NET und resektabler Situation in kurativer Intention indiziert sein. In palliativer Absicht kann ein Debulking dann erfolgen, wenn die präoperative Einschätzung der Entfernung der Lebermetastasen-Last bei >90% mit vertretbarem Risiko liegt (Lehnert 2014). Darüber hinaus kann ein Debulking bei schwer beherrschbarem Karzinoid-Syndrom erwogen werden. Lebertransplantationen sollten vor dem Hintergrund der Organknappheit und der nicht überzeugenden Studienlage gemäß ENETS-Leitlinie, nicht generell empfohlen werden, sondern können nur Einzelfallindikationen darstellen (Pavel et al. 2016). Postoperative Malabsorptionssyndrome und Gallensalz-induzierte Diarrhoe können u.U. nach ausgedehnten Dünndarmresektionen beobachtet werden und bedürfen einer geeigneten medikamentösen Therapie. Eine palliative Primariusresektion bei fortgeschrittenem Tumorleiden kann zur Ileus- und Schmerzprophylaxe im Falle einer ausgeprägten desmoplastischen Reaktion sinnvoll sein.

Eine Übersicht über das grundlegende chirurgische Vorgehen, je nach Tumorentität und Ausdehnung, ist in der folgenden Tabelle (Tabelle 3) dargestellt.

Tabelle 3: Operative Verfahren bei NET des Gastrointestinal-Trakt

Typ 1* g-NET	≤ 10 mm watch and wait		>10 mm endoskopische Resektion
Typ 2* g-NET	Lokale Exzision		
Typ 3* g-NEC	Endoskopische Exzision bei kleinen Läsionen		Partielle oder komplette Gastrektomie mit loko-regionärer Lymphadenektomie
d-NET	**≤ 10 mm** bei periampullärer Lokalisation chirurgische Resektion, sonst endoskopisch	**> 10 mm < 20 mm** Endoskopische oder chirurgische Resektion (nicht standardisiert)	**> 20 mm** N+ chirurgische Resektion M+ OctreoScan® oder PET/CT, angemessene Therapie (PRRT, SSA…) gemäß Ki67
Dünndarm NET Stadium I - III	Immer Indikation zur chirurgischen Resektion in kurativer Intention	Bei Lokalisation im terminalen Ileum, ggf. rechtsseitige Hemikolektomie	Cholezystektomie bei geplanter SSA-Therapie

	mit regionaler Lymphadenektomie
Dünndarm NET Stadium IV	Ggf. palliatives Debulking, insbesondere bei drohendem Ileus, starker desmoplastischer Reaktion oder Blutungen

**entsprechend der Klassifikation für gastrische neuroendokrine Neoplasien der ENETS Guideline 2016 (Delle Fave et al. 2016)*

(Pavel F. 2021, modifiziert gemäß der ENETS Guideline Updates 2016 nach Niederle et al. 2016 und Delle Fave et al. 2016)

2.5.1.1 Interventionelle Therapien

Interventionelle Verfahren werden in erster Linie zur Reduktion von inoperablen Lebermetastasen eingesetzt. Da das Vorliegen und das Ausmaß von Lebermetastasen prognoseentscheidend bei NET ist und eine Reduktion von funktionell aktiven Metastasen zu einer Besserung der Symptome führen kann, sind diese Verfahren weitreichend indiziert. Neben den lokal ablativen Verfahren, die durch thermische (Radiofrequenzablation, Laser-induzierte Thermotherapie,

Kryoablation) oder toxische (Ethanol-injektion) Einflüsse eine lokale Gewebsschädigung durch Nekrose herbeiführen, werden außerdem lokoregionäre, vaskuläre Therapieverfahren, wie die Transarterielle (Chemo-)Embolisation (TAE, TACE) und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) angewandt. Erst ein Tumorbefall von > 50% bis 75% der Leber oder ein schlechter Allgemeinzustand des Patienten/-innen (Karnofsky-Index < 50%) gelten als Kontraindikationen.

2.5.1.2 Somatostatinanaloga

Da das körpereigene Hormon Somatostatin nur über eine biologische Halbwertszeit von wenigen Minuten verfügt, handelt es sich bei den üblichen SSA-Präparaten für die Langzeittherapie um Depotpräparate. Seit den 1980er Jahren sind langwirksame SSA für die antisekretorische Therapie von NET-Patienten/-innen verfügbar. Die gängigen Medikamente auf dem Markt sind Octreotid (Octreotid-LAR, 10mg/20mg/30mg, intramuskulär) und Lanreotid (Lanreotid-Autogel, 60mg/90mg/120mg, subkutan), die alle 28 Tage verabreicht werden müssen. Eine niedrige bis mittlere Dosierung genügt in der Regel um eine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen. Beide binden an die SSTR-Subtypen 2 und 5 und führen über eine G-Protein-gekoppelte Signalkaskade zu einer Hemmung der Hormonsekretion.

Die Flush-Symptomatik bei Patienten/-innen mit Karzinoid-Syndrom, kann durch eine SSA-Therapie in 80% der Fälle und die assoziierte Diarrhoe bei 60% der Behandelten, erfolgreich reduziert werden (Modlin et al. 2010). Gegebenenfalls macht eine Wirkungsabschwächung nach ein bis zwei Jahren eine Dosisanpassung erforderlich. Lanreotid und Octreotid weisen vergleichbare Wirksamkeitsprofile auf. Kurzwirksame Formen werden u.a. zur Überbrückung vor SSTR-abhängiger Bildgebung und PRRT oder periinterventionell, eingesetzt. SSA gelten als insgesamt gut verträglich. Schmerzen und Schwellungen um die Injektionsstelle, Übelkeit mit Diarrhoe und Meteorismus, gehören zu den häufigen, aber gut beherrschbaren Nebenwirkungen. In der Langzeittherapie wurde eine Gallensteinneigung und selten, eine Begünstigung einer diabetischen Stoffwechsellage, Haarverlust, Hypothyreose, Bradykardie, Pankreatitis und Transaminasenanstiege beobachtet.

Für beide Medikamente konnte eine wachstumshemmende Wirkung (jedoch keine Remissionsinduktion) für therapienaive gut differenzierte GEP-NET nachgewiesen werden. Im Rahmen der PROMID-Studie zeigte sich eine mediane Verlängerung des PFS (progression free survival, progressionsfreies Überleben) in der Octreotid-Gruppe (30 mg, alle 28

Tage) von 14,3 Monaten gegenüber 6 Monaten in der Kontrollgruppe (Rinke et al. 2009). Ebenfalls beeindruckende Ergebnisse konnten in der CLARINET-Studie für Lanreotid (120 mg, alle 28 Tage) nachgewiesen werden (Caplin et al. 2016). Eine Übersicht hierzu ist Tabelle 4 zu entnehmen.

2.5.2 Biotherapie

Somatostatinanaloga (SSA) sind die Therapie der Wahl bei GEP-NET-Patienten/-innen mit Karzinoid-Syndrom. Bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen, kann auf Interferon-α ausgewichen werden, es stellt aber aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und der schwachen Datenlage eine unbefriedigende Alternative dar. In Einzelfällen kann die Kombination aus SSA und INF-α sinnvoll sein; Ergebnisse aus prospektiven, randomisierten Studien hierzu fehlen jedoch (Heeg und Brass 2003, S. 22). Der neuartige Gastrinrezeptor-Antagonist Netazepid besitzt unkontrollierten Studien zufolge anti-proliferative Eigenschaften gegenüber g-NET (Moore et al. 2013). Die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien hierzu bleiben abzuwarten.

2.5.3 Chemotherapie

Bei fortgeschrittenen, schlecht differenzierten g-NET kann eine Kombinationschemotherapie aus Cisplatin (Carboplatin) und Etoposid begonnen werden. Eine standardisierte Zweitlinientherapie existiert nicht. Tumore mit aggressivem Verlauf können analog zu den Empfehlungen für die Therapie von GI-Karzinomen, mit den gängigen Schemata ACO (Adriamycin + Cyclophosphamid + Vincristin), 5-FU/FOLFOX (5-Fluoruracil + Leukovorin / Capecitabin + Oxaliplatin), FOLFIRI/XELIRI (Leukovorin + 5-FU + Irinotecan/ Capecitabin + Irinotecan) behandelt werden (Lehnert 2014). Im Stadium IIIa der g-NET ist eine neoadjuvante Chemotherapie gerechtfertigt. Bei metastasierten G2 Tumoren kann sie diskutiert werden.

Nach erfolgreicher kurativer Operation gibt es keine Indikation für eine medikamentöse Folgetherapie und es konnte bisher für neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapien kein prognostischer Vorteil für Patienten/-innen mit Dünndarm-NET nachgewiesen werden (Niederle et al. 2016, S. 132), dies gilt jedoch nicht für NET der Lunge. Eine Ausnahmesituation bieten die pankreatischen NET. Für G1 p-NET mit dem Status „progressive disease“ (PD) wird eine Kombinationschemotherapie mit Streptozotocin und 5-FU empfohlen.

Als weitere Möglichkeiten bieten sich Dacarbazin, Temozolomid und 5-FU-basierte Schemata (FOLFOX, FOLFIRI etc.) an.

2.5.4 Zielgerichtete Therapie

Der mTOR-Inhibitor Everolimus und der Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib sind ebenfalls zur Therapie von progressiven p-NET zugelassen und zeigten in der RADIANT-2 und -3-Studie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 4,6 auf 11,04 Monate (Everolimus) und 5,5 auf 11,4 Monate bei Sunitinib (Pavel et al. 2011; Raymond et al. 2011; Yao et al. 2011). Eine Verlängerung des PFS konnte in der RADIANT-4-Studie ebenfalls für NET der Lunge und des Gastrointestinaltrakt nachgewiesen werden (3,9 Monate Placebo vs. 11,0 Monate Everolimus 10 mg (Yao et al. 2016). Tabelle 4 stellt einen Ausschnitt der Studienlage zur Biotherapie bei NET dar.

Tabelle 4: Studienlage zur Biotherapie von neuroendokrinen Tumoren

Studie	Arme	Patienten/-innen-Anzahl	PFS (median)	Primarius
PROMID	Octreotid LAR 30 mg alle 28 Tage) vs Placebo	42 43	14,3 6	Überwiegend Dünndarm
CLARINET	Lanreotid 120 mg alle 28 Tage) vs Placebo	101 103	32,8 * 18	GEP
RADIANT-3	Everolimus vs Placebo	207 203	11 4,6	Pankreas
RADIANT-4	Everolimus 10 mg vs Placebo	205 97	11 3,9	NET der Lunge und des Gastrointestinal-Trakt
Raymond et al.	Sunitinib vs Placebo	86 85	11,4 5,5	Pankreas
COOPERATE-2	Everolimus vs Everolimus + Pasireotid	81 79	16,6 16,8	Pankreas
SWOG S0518	Octreotid LAR+IFN-α Vs Octreotid + Bevacizumab	213 214	15,4 16,6	Extrapankreatische NET

**CLARINET extension study, ASCO 2014 Abstract # 4107*

(Pavel F. 2021, modifiziert und erweitert nach Heeg und Brass 2003)

2.5.5 Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) stellt insbesondere für Patienten/-innen mit inoperablen oder metastasierten neuroendokrinen Tumoren eine vielversprechende Therapieoption dar. Die Therapie ist nebenwirkungsarm, spezifisch und auch bei Patienten/-innen, die aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Risiken einer Operation fürchten, durchführbar. Gemäß der DGN S1 Leitlinie sollte eine PRRT ab Krenning Grad 2 in Betracht gezogen werden (Poeppel et al. 2015). Wie eingangs bereits beschrieben, bildet die Überexpression von Somatostatinrezeptoren die Rationale für die PRRT. An sie werden die Lu-177-Verbindungen über ein Somatostatinanalogon (bspw. DOTATOC) gebunden, was dazu führt, dass das Radionuklid gezielt die SSTR-tragenden Tumorzellen bestrahlen kann. Diese Selektivität ermöglicht eine nahezu optimale Gewebeschonung in der Umgebung. Die am häufigsten verwendeten Radionuklide der PRRT bei NET sind Yttrium und Lutetium. Sie unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Halbwertszeit, ihrer emittierten Strahlung und der Penetrationstiefe im Gewebe. Ein Unterschied im Überleben konnte nicht gezeigt werden (Romer et al. 2014). Yttrium-90 ist ein hochenergetischer Beta-Strahler mit einer maximalen Gewebepenetrationstiefe von 12 mm, wohingegen

der gemischte Beta- und Gamma-Emitter Lutetium-177 nur eine Gewebetiefe von 2 mm erreicht (Rossi et al. 2014, S. 8). Die Überlegung liegt nahe, Yttrium-90 für die Therapie von Tumoren größeren Umfangs zu verwenden und Lutetium-177 für kleinere. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und die höheren Remissionsraten im Vergleich zur Biotherapie mit Octreotide konnten in der NETTER-1-Studie gezeigt werden und bedingten die Markteinführung von Lu-177-DOTATATE. Heutzutage ist Lutetium-177 das Radionuklid der Wahl für die Therapie von GEP-NET. In einigen Fällen kann die Tumormassenreduktion nach einer PRRT, Patienten/-innen von einem inoperablen in einen operablen Zustand versetzen und bietet vor diesem Hintergrund die Möglichkeit der neo-adjuvanten Nutzung der PRRT in einem multimodalen Therapieansatz (Kwekkeboom et al. 2008, S. 2128). Dies ist jedoch bis dato noch keine vielfach genutzte Option.

Die nuklearmedizinischen Therapieansätze sind insbesondere von Interesse für Tumore, die der konventionellen Chemotherapie und externen Radiatio durch zu geringe Zellteilungsraten nicht zugänglich sind (Baum et al. 2012, S. 191).

2.5.5.1 Nebenwirkungen

Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie gilt als sehr nebenwirkungsarm. Die häufigsten Nebenwirkungen sind erstens renale Toxizitäten, denen mit einer Nierenschutz-Infusion prä- oder periinterventionell vorgebeugt werden soll, zweitens hämatologische Veränderungen aufgrund einer Knochenmarksschädigung i.S. eines myelodysplastischen Syndroms und drittens lebertoxische Schäden. Haarverlust und Hormon-Homöostase-Störungen können ebenfalls auftreten, sind in der Regel aber selbstlimitierend. Ytrrium-90 ist insbesondere mit nephrotoxischen Nebenwirkungen verbunden, sodass für Patienten/-innen mit einer renalen Vorerkrankung am ehesten eine Therapie mit Lu-177 in Frage käme.

Kwekkeboom et al. berichten in einer Studie mit 504 Patienten/-innen, dass 25% der Fälle innerhalb von 24 Stunden mit Übelkeit, 10% mit Erbrechen und 10% mit abdominellem Unbehagen oder Schmerzen reagierten. Nach vier bis acht Wochen trat bei 3,6% der Patienten/-innen eine subakute hämatologische Toxizität WHO Grad 3 oder 4 auf. 62% der Patienten/-innen erlitten einen Haarverlust WHO Grad 1 und drei Patienten/-innen litten an schweren Leberschäden, vier erlitten ein MDS (Kwekkeboom et al. 2008, S. 2125). Die Mehrzahl der adversen

Ereignisse ist jedoch temporär und bedarf in der Regel keiner spezifischen Therapie.

2.5.6 Kombinationstherapie

Grundsätzlich muss der Konzeption eines Therapieschemas eine fundierte Überlegung zugrunde gelegt werden, in deren Fokus stets das bestmögliche Outcome für den Patienten/-innen unter bestmöglichen Bedingungen und der Erhaltung der Lebensqualität, während und möglichst lang nach der Therapie, stehen muss. Vor dem Hintergrund, dass die einzige therapeutische Option in kurativer Absicht die operative Resektion des Tumors ist, sollte diese stets, unter Einbeziehung aller Vor- und Nachteile, erwogen werden.

Beste Ergebnisse konnten in der Vergangenheit im Falle eines Rezidivs bzw. einer Persistenz durch die Kombination aus SSA-Therapie und PRRT erzielt werden (Kwekkeboom et al.). Darin wird deutlich, dass die optimale Therapieplanung bei Patienten/-innen mit NET stets eine multimodale Herangehensweise ist, weshalb der Standard die Kombinationstherapie aus allen sinnvoll zu kombinierenden therapeutischen Ansätzen sein sollte.

2.5.7 Theranostic

Der Begriff „Theranostic“ findet heute zunehmend Einzug in den Sprachgebrauch der Nuklearmedizin. Was hinter diesem Begriff steckt, ist ein Beispiel für „personalized medicine“, welches heute alltäglich Anwendung in der Versorgung von Tumorpatienten/-innen erfährt. Theranostics spannt, wie das Wort es angibt, eine Brücke zwischen Diagnostik und Therapie. Die diagnostische Anwendung von Ga-68-DOTATOC stellt in Verbindung mit dem Einsatz von therapeutischem Lu-177-DOTATOC in der PRRT, ein exzellentes Beispiel für ebenjene Bestrebungen, Diagnostik und Therapie patientennah und aus einer Hand anbieten zu können.

> *“Summed up, the theranostic concept represents the combination of functional imaging-based diagnosis and molecular-targeted therapy allowing for individualized therapy concepts reducing treatment-associated adverse effects and potentially maximizing the therapeutic tumor dose.“*
> *(Werner et al. 2015, S. 272)*

Hierzu sind vor allem zwei Komponenten von großer Relevanz: die individualisierte prä- und post-therapeutische Dosimetrie, sowie die Evaluation des Therapieerfolgs mittels bildgebender Verfahren (Baum

et al. 2012, 190-191). Durch die enge Verbindung von Diagnostik mit Therapie durch die Verwendung derselben Zielstruktur sind sogar Abschätzungen des Therapieansprechens prä-therapeutisch möglich, wie folgendes Beispiel verdeutlicht.

Die immunhistochemisch nachweisbare membranäre Expression von SSTR2A korreliert in über 90% mit der nuklearmedizinischen Somatostatinrezeptor-Bildgebung und mit dem Ansprechen auf eine Behandlung mit Somatostatinanaloga oder eine Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (Miederer et al. 2009, 2009). Eine prä-therapeutische Untersuchung des SSTR2A-Status erlaubt somit, bereits vor Beginn der Therapie, eine Abschätzung des Therapieerfolgs. Verdeutlichend wird dies in Abbildung 2 dargestellt.

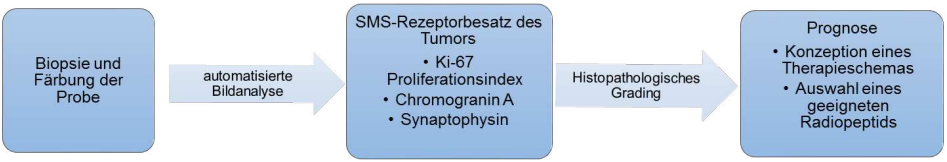

Abbildung 2: Theranostisches Konzept bei NET.

(Pavel F. 2021, modifiziert nach Baum et al. 2012)

2.6 Prognose

Grundsätzlich wird die Prognose von Patienten/-innen mit GEP-NET als gut eingestuft. Das Deutsche NET-Register veröffentlichte Daten von 2- 5- und 10-Jahres-Überlebensraten mit 94%, 85% bzw. 70% und setzte diese insbesondere in Relation mit einer operativen Therapie (82% vs. 62% ohne OP), dem Grading der WHO/ENETS (G1 88% 5-JÜ, G2 82% und G3 33%) bezüglich des Ki67 Index (Begum N., Maasberg S., Rinke A. et. al., S. 1–2). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der Mittelwert für das Überleben abhängig von der Art der ersten Therapieform ist (Operation 190,5 Monate, SSA-Therapie 75,6 Monate, Chemotherapie 77,8 Monate, Interferontherapie 72 Monate und PRRT 96 Monate)(Begum N., Maasberg S., Rinke A. et. al., S. 5).

In diversen Studien wurden Versuche unternommen, die prognostisch relevanten Parameter für das Langzeitüberleben der Patienten/-innen zu identifizieren. Besonders erwähnenswert ist die Studie von Yao et al., die einhundert Jahre Karzinoid-Geschichte hinsichtlich Epidemiologie und Prognose untersuchte. Man kam in einer multivariaten Analyse zu dem Ergebnis, dass Krankheitsstadium, Primärlokalisation des Primarius, Histologie, Alter, Geschlecht und Ethnizität, sowie der Zeitraum der Diagnose (vor 1987 vs. danach; Anmerkung: Zulassung der

ersten SSA in 1987) wichtige Prädiktoren des prognostischen Outcome seien. Hierbei überlebten Frauen in allen Tumorstadien länger und Patienten/-innen kaukasischer oder asiatischer Abstammung hatten einen Überlebensvorteil gegenüber anderen Gruppen (Yao et al. 2008, S. 3070).

Univariate Analysen zeigten, dass ein höheres Alter bei Diagnose, hohe 5-HIES-Werte im Urin, sowie hohe Ki67- und CgA-Werte, großes Tumorvolumen und Chemotherapie mit schlechterem Outcome assoziiert waren. Abgrenzend dazu wurden die Resektion von Lebermetastasen oder eines dünndarmständigen Primarius, sowie die Therapie mit SSA und PRRT als begünstigende Faktoren identifiziert (Ahmed et al. 2009, S. 885).

Des Weiteren konnte in einer Arbeit von Baum et al aus 2012 eine Korrelation zwischen Absinken des *SUV Tumor/Spleen Ratio* (SUV-Verhältnis Tumor/Milz, SUV T/S) und längerem progressionsfreien Überleben (*progression free survival, PFS)* aufgezeigt werden. Für den SUVmax-Wert galt dies nicht. Eine anschließende multivariate Analyse zeigte, dass SUV T/S als einziger unabhängiger Prädiktor für den Tumorprogress herangezogen werden kann und außerdem mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert war (Baum et al. 2012, S. 200).

2.7 Therapieansprechen

Um eine Einschätzung über zu erwartenden Ansprechraten von NET mit PRRT zuzulassen, dient als Vergleichsstudie die Arbeit von Kwekkeboom et al aus 2008. Die Arbeitsgruppe berichtete von einer objektiven kumulativen Tumor-Antwortrate von 46%, wobei die NET des Pankreas ausgeprägter reagierten als NET anderer Lokalisation (Kwekkeboom et al. 2008, S. 2125). Der Anteil der vollständigen Remission (*complete remission*) und partiellen Remission (*partial tumor remission)* lag bei 2% bzw. 28% bei einer Studienpopulation von 310 Patienten/-innen, während *minor remission* 16% betrug und das mediane Overall-Survival ab Therapiestart bei 40 Monaten und ab Diagnosezeitpunkt bei 128 Monaten lag. Die mediane Zeit bis zum Progress (*time to progression)* lag bei 40 Monaten und der Lebenszeitgewinn durch die Therapie zwischen 40 und 72 Monaten (Kwekkeboom et al. 2008, S. 2124). Zu beachten ist jedoch, dass die RECIST-Kriterien in 2009 eine Überarbeitung erfahren haben und seither die Version RECIST 1.1 verwendet wird, die auch zum Follow-Up der Patienten/-innen dieser Arbeit benutzt worden ist. Die folgende Tabelle 5 fasst die aktuell gültigen RECIST 1.1 Kriterien zur Bewertung des Therapieansprechens von Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen zusammen.

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2019 zeigte auf der Basis von 15 Studien für die Lutetium-basierte PRRT Ansprechraten nach RECIST 1.1 von 29.1% (KI 95%, 20.2%–38.9%) und Kontrollraten (disease control rate) von 74.1% (KI 95%, 67.8%–80.0%) (Saravana-Bawan et al. 2019). Hierin gründet die Rolle der PRRT als Therapiegoldstandard bei unter Somatostatinanaloga-Therapie progredienten NET.

Tabelle 5: RECIST 1.1 Kriterien

Ansprechen	Bewertungskriterien
Complete Response (CR)	Verschwinden aller extranodalen target lesions (TL) und Non-TL, bzw. Größenreduktion der Lymphknoten im short axis diameter (SAD) < 10 mm; Normalisation der Tumormarker
Partial Response (PR)	≥ 30% Abnahme der Summe, Non-TL vorhanden oder verschwunden Referenz: Baseline
Progressive Disease (PD)	≥ 20% Zunahme der Summe und mind. Zunahme ≥ 5 mm, Non-TL eindeutig progredient oder neu detektierbare Läsion
Stable Disease (SD)	weder PR oder PD

(Pavel F. 2021, modifiziert nach Eisenhauer et al. 2009)

2.8 Follow-Up

Die Nachkontrolle ist bei neuroendokrinen Tumoren von großer Wichtigkeit, insbesondere aufgrund ihres häufig multilokulären Auftretens, welches das Übersehen von Zweittumoren und Metastasen begünstigt. Um den Therapieerfolg überprüfen und das Zurücklassen von Tumorgewebe ausschließen zu können, wird ein engmaschiges Follow-Up Regime empfohlen.

Tabelle 6: Follow-Up Schema bei GEP-NET

	Endoskopie	**Sonografie/CT/MRT**	**OctreoScan**	**CgA**
g-NET Typ 1	Jährlich			
Resektabler Tumor (unklares biologisches Verhalten)				
G1	Alle 6-12 Monate	Alle 6-12 Monate	Alle 2 Jahre	Ja
Resektabler maligner Tumor (mit/ohne N Status)				
G1	Alle 6-12 Monate	Alle 6-12 Monate	Alle 2 Jahre	Ja
G2	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	jährlich	Ja
G3	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate	Jährlich	Ja
Nicht-resektabler maligner Tumor (mit/ohne N und M)				
G1	Alle 6-12 Monate	Alle 6-12 Monate	Alle 2 Jahre	Ja
G2	Alle 6 Monate	Alle 6 Monate	Jährlich	Ja
G3	Alle 3 Monate	Alle 3 Monate	Jährlich	Ja

(Pavel F. 2021, modifiziert nach Arnold et al. 2009)

Abhängig von der Tumordignität, des Stagings und der Art der Ersttherapie, werden verschiedene Zeitabstände für die Nachuntersuchungen angedacht. Hierbei ist zu beachten, dass die OctreoScan-Untersuchung bzw. der funktionellen Bildgebung immer an die individuelle Situation angepasst und geplant werden muss, da die meisten Patienten/-innen nach der Resektion eines NET oder einer PRRT eine medikamentöse SSA-Therapie erhalten, die zur Durchführung eine Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung jedoch pausiert werden sollte. Das Follow-Up sollte lebenslang stattfinden und kann in längeren Phasen von Progressionsfreiheit auf weitere Zeitabstände ausgedehnt werden.

2.9 Leitlinien

2.9.1 ENETS Leitlinie 2016

Die Empfehlungen aus dem Jahr 2012 zur Versorgung von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren sind im Jahr 2016 umfassend überarbeitet worden, um den speziellen Anforderungen und

Unterschieden in der Versorgung, insbesondere von p-NET, gerecht zu werden. Im Anhang (Kapitel 6.2) finden sich die wichtigsten Abbildungen der aktuellen Leitlinie aus 2016 (Delle Fave et al. 2016; Falconi et al. 2016; Niederle et al. 2016).

2.9.2 Deutsche S2k Leitlinie

Eine durch die Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS) geführte interdisziplinäre Arbeitsgruppe veröffentlichte in 2018 die erste deutsche Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren. Im Wesentlichen unterscheidet sie sich von der europäischen ENETS Leitlinie in ihrem Aufbau: während die ENETS Leitlinien tumorentitätsspezifische Abschnitte publizierten, bildet die deutsche Leitlinie alle Empfehlungen „nach Behandlungsablauf und Fachdisziplinen“ (S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore 2018; Rinke et al. 2018) leserfreundlich und praktisch anwendbar ab.

3 Material und Methoden

3.1 Fragestellung

Aus den gesammelten und in den vergangenen Absätzen dargestellten Zusammenhängen, ergibt sich folgende Fragestellung: Lässt das Speicher-Verhalten von Gallium-68-DOTATOC in neuroendokrinen Tumorzellen Rückschlüsse auf die Speicherung von therapeutischem Lutetium-177-DOTATOC in ebendiesen Tumorzellen und damit eine Abschätzung des Therapieerfolgs zu?

Ziel der Arbeit war es, festzustellen ob eine prä-therapeutische SUV-Messung im Gallium-68-DOTATOC-PET bzw. die Messung des Tumormarkers Chromogranin A und des Ki67-Proliferationsindex, das Grading oder die Lokalisation des Primarius eine prognostische Aussage über

- Das Therapieansprechen im Sinne einer Tumormarkerreduktion von Chromogranin A bzw. SUVmax-Reduktion im Tumorgewebe nach der Therapie oder
- Das progressionsfreie Überleben
- Das Therapieansprechen nach RECIST 1.1
- Das Auftreten eines Progresses

nach mindestens zwei Zyklen Lutetium-177-PRRT zulässt.

Hieraus ließen sich folgende Hypothesen ableiten, die es statistisch zu prüfen galt:

1. Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen Primarius im Pankreas, Dünndarm oder andernorts
2. Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen Progress ja oder nein
3. Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen WHO-Grading G1, G2, G3
4. Es gibt einen Unterschied in den Mittelwerten und Medianen der Faktoren SUVmax, Ki67 und CgA zwischen der Outcome-Gruppe *stable disease* und *progressive disease*
5. Es gibt eine paarweise Korrelation zwischen CgA, SUVmax und Ki67
6. Ki67, CgA und SUVmax sind Prädiktoren für das PFS
7. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, deren Proliferationsindex Ki67 größer

als 5% war, gegenüber dem PFS der Patienten/-innen mit Ki67-Werten kleiner als 5%

8. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen zwischen den Gruppen WHO-Grading G1, G2 und G3
9. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen zwischen den Gruppen Primarius im Pankreas, Dünndarm oder andernorts
10. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen deren CgA-Werte kleiner als die 3-fache ULN (*upper limit of normal*) gegenüber den Patienten/-innen mit 3- bis 10-fachen oder über 10-fach erhöhten CgA-Werten
11. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, die eine Reduktion ihres CgA-Werts nach Beendigung der Therapie hatten
12. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, die eine Reduktion ihres SUVmax-Werts nach Beendigung der Therapie hatten

13. Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben bezogen auf das Geschlecht der Patienten/-innen

3.2 Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten wurden retrospektiv erhoben. Sie stammen aus Untersuchungen von Patienten/-innen in einem Behandlungszeitraum von 2014 bis 2019 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM) am Standort Marburg erfolgte.

Einschlusskriterien für die Studie waren

1. Das Vorliegen eines neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumors
2. Ein prä-therapeutisches diagnostisches Ga-68-DOTATOC-PET/CT
3. Die Durchführung von mindestens zwei Zyklen PRRT in unserem Hause gemäß des hausinternen Behandlungsprotokolls von Patienten/-innen mit neuroendokrinen Tumoren (SOP, *standard operating procedures*)

4. Das radiologische Follow-Up mittels MRT, PET/CT gemäß RECIST 1.1

Zum Ausschluss von der Studie führte die Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien

1. Unvollständige Diagnostik mittels Ga-68-DOTATOC-PET/CT in unserer Klinik
2. Unvollständiger Behandlungsalgorithmus
3. Zuvor stattgehabte PRRT
4. Fehlendes oder unvollständiges Follow-Up
5. Andere Tumorentität als gastroenteropankreatische NET

Eine Reduktion des Tumormarkers CgA ist als Therapierfolg (responder Gruppe) bewertet worden, während ein Anstieg als Therapieversagen (non-responder Gruppe) gilt.

Für alle Patienten/-innen ist die Modalität des Follow-Up (MRT, CT, PET/CT) vermerkt worden, das Therapieansprechen (*stable disease*=SD, PR=*partial remission*, PD=*progressive disease*, MR=*mixed response*)

gemäß der RECIST 1.1 Kriterien zum Zeitpunkt der ersten Follow-Up-Untersuchung und die *time to progression* in Monaten.

Darüber hinaus ist bei 19 der 62 Patienten/-innen eine abschließende Ga-68-DOTATOC PET/CT durchgeführt worden. Hier wurden noch einmal die maximalen SUV-Werte der tracerakkumulierenden Metastasen untersucht und in Verhältnis mit den bekannten Werten aus der initialen PET-Untersuchung verglichen. ΔSUVmax beschreibt die Änderung der Traceraufnahme. Eine negativer ΔSUVmax gilt als Therapieerfolg (responder), während ein Anstieg als Versagen der Therapie gewertet wird (non-responder).

3.3 Patientenkollektiv

Eingeschlossen in die Studie waren 87 Patienten/-innen mit metastasierten, histologisch gesichertem neuroendokrinen Tumoren oder mit cancer of unknown primary (CUP), die im Zeitraum von 2014 bis 2019 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg behandelt worden sind. Hiervon sind nachträglich 25 Patienten/-innen aufgrund der oben genannten Ausschlusskriterien aus

der Studie sekundär ausgeschlossen worden. Untersucht wurden die übrigen 62 Patienten/-innen an jeweils mindestens drei Lokalisationen (Primärtumor oder Resttumorgewebe in situ, Leberläsionen, lokoregionäre Lymphknoten). Darüber hinaus sind die CgA-Tumormarker-Werte aller Patienten/-innen an drei Zeitpunkten (Applikationstag Zyklus 1, Applikationstag Zyklus 3, Follow-Up-Untersuchung 1) in der Studie erhoben worden, sowie das Grading (G1-G3) gemäß des Ki67-Proliferationsidex. Zudem ist eine Auswertung aller prä-therapeutischer Ga-68-DOTATOC-PET/CT-Aufnahmen erfolgt: erfasst wurden die SUVmax-Werte der prominentesten Tumorläsion. Das Tumoransprechen gemäß RECIST 1.1 in der ersten Follow-Up-Untersuchung und das progressionsfreie Überleben wurde erfasst. Dazu wurden epidemiologische Daten wie Alter und Geschlecht aufgezeichnet. Außerdem ist das Therapieansprechen (*outcome*) gemäß RECIST 1.1 am Zeitpunkt des ersten Follow-Up vermerkt worden.

3.3.1 Drop-Outs

Aus der Studie ausgeschieden sind 25 Patienten/-innen aufgrund folgender Ausschlusskriterien:

1. Vorherige PRRT in der Krankengeschichte: n=4

2. Fehlendes prä-therapeutisches Ga-68-DOTATOC-PET/CT: n=6
3. Andere NET-Lokalisation als GEP-NET oder CUP: n=5
4. Fehlendes oder unvollständiges Follow-Up: n=5
5. Einschluss in eine andere Studie: n=1
6. Unvollständiger Therapiealgorithmus: n=4

Weitere 6 Patienten/-innen wurden aufgrund fehlender CgA-Werte im Follow-Up von der Subgruppenanalyse „CgA-Reduktion“ ausgeschlossen. Insgesamt sind 51 Fälle auf die Variable „CgA Reduktion“ untersucht worden.

3.4 Tumormarker Chromogranin A

Die CgA-Tumormarker-Werte aller Patienten/-innen sind an drei Zeitpunkten der Behandlung (Applikationstag Zyklus 1, Applikationstag Zyklus 3 und Follow-Up-Untersuchung 1) erhoben worden. Ist keine Blutentnahme am betreffenden Tag erfolgt, ist der letzte bekannte Wert vor der Therapie herangezogen worden (maximal acht Wochen zuvor). Zum Vergleich wurden diese Tumormarker am Applikationstag des letzten Zyklus, sowie bei der Follow-Up Untersuchung etwa drei Monate

nach Therapieende, untersucht. Aus der Subtraktion der Werte ergibt sich ΔCgA für die Gruppierungsvariable „CgA Reduktion ja oder nein“.
Aus der Subgruppenanalyse des Tumormarkereinflusses CgA sind 5 Patienten/-innen ausgeschlossen worden, da im April 2014 eine Messmethodenumstellung von Chromogranin A in U/L auf ng/ml erfolgte. Aus Vergleichbarkeitsgründen wurden Patienten/-innen mit CgA-Werten in der veralteten Einheit U/L, die bis April 2014 untersucht worden sind, von der Studie ausgeschlossen.

3.5 Therapieprotokoll (SOP)

2.4.1 Untersuchung

Nach erfolgtem Aufklärungsgespräch, werden die applizierte Aktivität Megabecquerel (MBq) und eine Kurzanamnese im Untersuchungsprotokoll vermerkt.
Alle Patienten/-innen erhielten nach Verabreichung einer Nierenschutzinfusion aus den Aminosäuren Arginin und Lysin das Radiopharmakon durch einen peripheren venösen Zugang. Die Bildaufnahme erfolgte standardisiert 45 min p.i. (n=62, Mittelwert 48,4

min.). Gegebenenfalls wurde zusätzlich ein CT-Kontrastmittel verabreicht (n=49 von 62 Patienten/-innen).

Die Lagerung des Patienten/-innen erfolgt in Rückenlage mit über dem Kopf verschränkten Armen. Alle metallischen Objekte müssen für die Untersuchung vom Patienten/-innen abgelegt werden. In allen Fällen sollte der Patient vor der Untersuchung die Blase leeren, um die Strahlenexposition für Nieren, Harnleiter und Blase möglichst gering zu halten und die Bildqualität zu optimieren.

3.6 Gallium-68-DOTATOC

3.6.1 Synthese und Qualitätskontrolle

Die Synthese des Radiopharmakons erfolgt unmittelbar vor der Untersuchung individuell für jeden Patienten/-in durch Eluierung mittels Ge-68/Ga-68-Generator in der klinikeigenen Radiopharmazie. Die Qualitätskontrolle erfolgt ebenfalls nach jeder Präparation.

3.7 Lutetium-177

Das verwendete Lutetium-177 ist über zwei externe Anbieter (ITG Isotopen Technologien Garching GmbH Lichtenbergstraße 1, 85748 Garching bei München und IDB Holland, Weverstraat 17, 5111 PV Baarle-Nassau, The Netherlands) bezogen worden.

3.8 PET/CT

Die PET/CT-Bilder wurden von der Schädelbasis bis etwa zur Mitte des Oberschenkels im Biograph PET/CT der Firma Siemens mit 6-Zeilen CT durchgeführt.

Der empfohlene Richtwert von ca. 150 MBq Ga-68-DOTATOC (im Mittel mit 164,3 MBq (n=63)) befindet sich mit 2,3 Millisievert (mSv) effektive Dosis im mittleren Bereich nuklearmedizinischer und radiologischer Untersuchungsverfahren (Hartmann et al. 2009). Die PET-Aufnahmedauer betrug etwa 10-15 Minuten, je nach Anzahl der Bettpositionen (eine Bettposition entspricht etwa 2 Minuten Untersuchungszeit). Die CT-Aufnahme-Dauer betrug jeweils ca. 3 Minuten.

3.8.1 SUV-Messung

Für die Messung des Standardized Uptake Values (SUV) ist die jeweils prominenteste Läsion im PET/CT-Bild visuell detektiert und ausgewählt worden. Alle Läsionen, die eine höhere Tracerspeicherung zeigten als die physiologisch speichernden Organe (Hypophyse, Harnblase, Ureter, Nieren, Milz und Leber), wurden als potentiell Somatostatinrezeptor-exprimierende *Regions Of Interest* (ROI) identifiziert. Zur definitiven Auswahl der Läsion wurde die Primärtumorlokalisation bzw. die Lokalisation bereits vorbekannter Metastasen berücksichtigt und jene mit der höchsten Radiopharmakonspeicherung ausgewählt.

Zur Messung wurde ein dreidimensionales elliptisches Messwerkzeug der MI App Siemens Syngo® Workstation herangezogen. Es wurde darauf geachtet, die Läsion in ihrer gesamten dreidimensionalen Ausdehnung zu erfassen, ohne dabei Organe mit physiologisch erhöhter Somatostatinspeicherung (s.o.) in anderen Bildschichten einzubeziehen, die eine Verfälschung des gemessenen SUVmax-Werts bedingen könnten. Alle ausgewählten Läsionen waren größer als 0,5 cm, um einen möglichen Partialvolumeneffekt bei der Messung zu minimieren.

Für größere Tumore ist die ROI mehrfach prüfend verschoben worden, um sicherzustellen, dass der Bereich der größten Tracerspeicherung gemessen wurde.

Die Erfassung der maximalen *Standardized Uptake Values* erfolgt durch die Messung der maximalen Konzentration der radioaktiv markierten Tracermoleküle, in der jeweiligen ROI. Der Wert erfährt zudem eine Korrektur hinsichtlich Körpergewicht (*lean body weight*) und injizierter Aktivität gemäß folgender Formel:

$$SUVmax = \frac{maximale\ Aktivit\ddot{a}ts - Konzentration\ innerhalb\ der\ ROI}{injizierte\ Aktivit\ddot{a}t/K\ddot{o}rpergewicht}$$

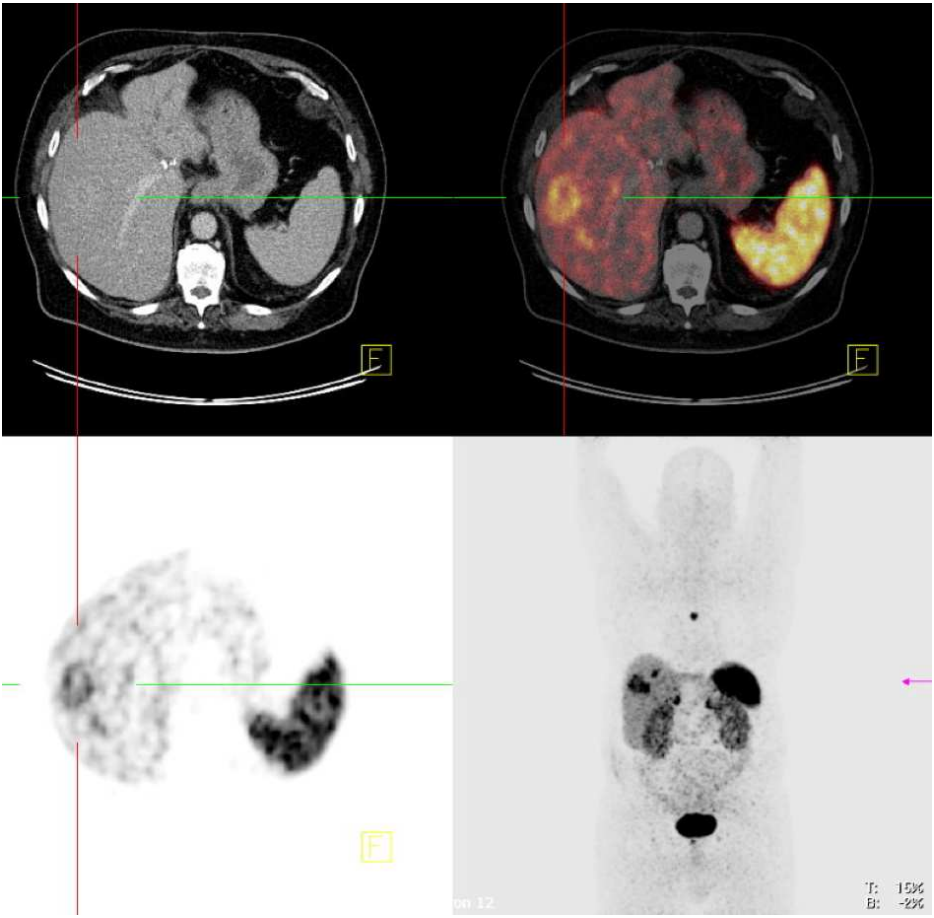

Abbildung 3: Ga-68-DOTATOC-PET/CT mit ROI-Messung einer Lebermetastase eines 53-jähriger Patienten mit Z.n. operativer Entfernung eines Ileum-NET, zudem mit Sternummetastase.

3.9 Befundung

Die PET-CT Bilder wurden von dem kliniksinternen Server auf die Siemens Syngo® Workstation geladen und mittels HD-Rekonstruktion aus dem whole-body HD Ga-68-PET Bilddatensatz sowie dem zugehörigen whole-body HD CT-Bild fusioniert.

Die Aufnahmen sind von einem erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin befundet worden.

3.10 Follow-Up-Algorithmus

Nach Beendigung der letzten Therapiesitzung des PRRT-Zyklus, tritt der Patient in die Follow-Up-Studie, analog der klinischen Nachsorge, ein. Die erste Untersuchung ist standardmäßig nach drei Monaten in der Neuroendokrinen-Tumor-Ambulanz unseres Hauses unter der Leitung von Frau PD Dr. med. A. Rinke angesetzt. Es erfolgt eine Bildgebung mittels MRT oder CT, anhand derer die Tumorgröße anschließend von einem erfahrenen Facharzt für Radiologie gemäß RECIST 1.1 in die Kategorien „progressive disease“, „stable disease“, „mixed response“, „minor regression“, „partial remission“ und „complete remission“ eingeteilt wird. Darüber hinaus wird eine Ultraschalluntersuchung und

eine Blutuntersuchung durchgeführt, die u.a. die Tumormarker, ein Blutbild, sowie die Leber- und Nierenfunktionsparameter beinhaltet.
Anschließend werden die Intervalle zwischen den Untersuchungen befundabhängig (G1 6-12 Monate, G2 6 Monate, G3 NET/NEC 3 Monate) verlängert. Bei zehn Patienten/-innen ist das Follow-Up extern erfolgt. Die Ergebnisse sind übernommen worden, sofern dieselben Informationen erfasst worden sind und verfügbar waren wie im hausinternen Follow-Up.

3.11 Software

Die Befundung der PET/CT-Aufnahmen erfolgte an einer Siemens Syngo® Workstation.
Die statistische Datenauswertung wurde mit Windows Excel® 2016 und IBM SPSS® Version 22 durchgeführt.

3.12 Statistische Auswertung

Die Daten wurden auf ihre Verteilung gemäß einer Gauß'schen Normalverteilung hin mittels Kolmogorov-Smirnov Tests überprüft. War eine Normalverteilung der Daten grafisch anhand von QQ-Plots und rechnerisch abzulehnen, sind nicht-parametrische Tests herangezogen worden.

Bivariate Spearmans Rang-Korrelationskoeffizienten wurden für die paarweisen Korrelationen zwischen den SUV-Werten und Chromogranin A zu Therapiebeginn und Ki67-Proliferationsindex berechnet. Für die Parameter Ki67 und Grading ist ebenfalls eine bivariate Spearman-Korrelation berechnet worden.

Für die Faktoren „Geschlecht männlich" und „SUVmax-Reduktion" nach Beendigung der Therapie und „SUVmax-Reduktion ≥30%" sind zusätzlich noch die Odds ratios für das Ereignis „Progress" berechnet worden.

Ein unkorrigierter p-Wert von weniger als 5% wurde als statistisch signifikant anerkannt und ein Konfidenzintervall von 95% angenommen. Das progressionsfreie Überleben der verschiedenen Untergruppen ist mittels Kaplan-Meier-Analyse und Log-rank Tests untersucht worden.

3.12.1 Unterschiede im SUVmax-Wert

Mittels Mann-Whitney-U Test wurde der mediane SUVmax-Wert der Läsionen anhand der Faktoren „Primarius im Dünndarm“ und „Primarius im Pankreas“ unterschieden.

Ein weiterer Mann Whitney-U Test untersucht die Unterschiede im SUVmax zwischen den Gruppen „Progress ja“ oder „nein“. Die Unterschiede im medianen SUVmax für die Gruppen „G1“, „G2“, „G3“ der Gruppierungsvariable „WHO-Grading“ sind durch den Kruskall-Wallis-Test für unabhängige Variablen untersucht worden.

Der Einflussfaktor SUVmax auf die Variable *outcome* bzw. Therapieansprechen, gemäß RECIST 1.1 zum Zeitpunkt des ersten Follow-Up nach Therapieabschluss (Protokollgemäß nach drei Monaten) ist mittels Mann-Whitney-Test untersucht worden. Die Ausprägungen *minor regression* und *partial remission* sind aufgrund der geringen Fallzahl für diese Berechnungen in die *stable disease* Gruppe eingeschlossen worden.

3.12.2 Prädiktoren des Status Progressive Disease

Der Einfluss der folgenden Faktoren auf das progressionsfreie Überleben, wurden mittels Cox-proportional hazards Regression ermittelt:

- Chromogranin A-Konzentration im Blut vor Therapiebeginn
- Ki67-Proliferationsindex zu Therapiebeginn
- SUVmax der meistspeichernden Läsion im diagnostischen Ga-68-DOTATOC PET/CT
- Geschlecht männlich
- Alter bei Erstdiagnose

Die Variablen sind auf ihren Risiko-Faktor hinsichtlich des Status „Progressive Disease“ oder „Kein Progress“ bis zum Ende der Beobachtungsphase des Follow-Up (ab Therapieabschluss) untersucht worden. Es ist eine Einschluss-Methode gewählt worden, innerhalb derer die hazard ratios (HR) bestimmt wurden.

3.12.3 Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS) war definiert als das Intervall zwischen Eintritt in die Follow-Up Studie und dem Auftreten eines bildmorphologischen Tumorprogresses (PD gemäß RECIST 1.1). Mittels der Kaplan-Meier-Methode ist das mediane PFS für die jeweiligen Variablen ermittelt worden und die Ergebnisse mit Hilfe eines Log-rank Test verglichen worden.

Folgende Faktorvariablen sind untersucht worden:

- Grading gemäß WHO Klassifikation 2010
- Lokalisation des Primarius:
    - (1) Pankreas (2) Dünndarm (3) andere
- Ki67-Proliferationsindex
    - < 5% (1) oder > 5% (2)
- CgA-Reduktion nach Therapieabschluss
    - ja (1) oder (nein)
- CgA-Spiegel über dem oberen normalen Niveau (ULN=upper level of normal, entspricht 108 ng/ml für die Labormedizin am Universitätsklinikum Marburg seit April 2014)
    - (1) im Referenzbereich, bis ULN

- (2) bis zu 3-fach über Norm erhöht
- (3) zwischen 3- und 10-facher Erhöhung über ULN
- (4) über 10-fach über ULN erhöht

- Geschlecht
  - Männlich (n=30) oder weiblich (n=32)

4 Ergebnisse

4.1 Patienten/-innen

Insgesamt sind 62 Patienten/-innen untersucht worden, die im Zeitraum von 2014-2019 in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg mittels Lu-177-PRRT behandelt worden sind. Im Durchschnitt betrug das Alter bei Erstdiagnose 56 Jahre, die Geschlechter waren mit 52% (n=32, weiblich) und 48% (n=30, männlich) annährend ausgeglichen vertreten. Nach WHO-Grading handelte es sich bei 43% (n=27) um G1, bei 41% (n=26) um G2 und bei 10% (n=6) um G3 Tumore. Für drei Patienten/-innen war kein Grading dokumentiert. 66% der Patienten/-innen erlitten im Beobachtungszeitraum einen Progress (n=41), 34% blieben progressfrei (n=21).

Das Therapieansprechen zum Zeitpunkt des ersten Follow-Up (ca. drei Monate nach Abschluss der Therapie) war in 60% stable disease (SD; n=37), 29% der Fälle progressive disease (PD; n=18), 6% partial remission (PR, n=4), und 5% minor regression (MR, n=3).

Einen Überblick gibt Tabelle 6. Im Anhang findet sich eine ausführliche Tabelle über die Charakteristika der Fälle (Tabelle 8).

Tabelle 7: Ergebnisse der deskriptiven Statistik

		n=	Mittelwert	Median	Wertebereich	%
Geschlecht	Weiblich	32				52%
	Männlich	30				48%
Alter bei Erstdiagnose in Jahren			55,9	70	35 - 74	
Grading	G1	27				43%
	G2	26				41%
	G3	6				10%
Progress	Ja	41				66%
	Nein	21				34%
Ki67 in %			7,5	5	1 - 45	
Primarius	Dünndarm	30				48%
	Pankreas	22				35%
	CUP	2				3%
	Rektum	3				5%
	Paragangliom	1				2%
	Zökum	1				2%
	Magen	1				2%
Chromogranin A in ng/ml			1567,9	241	43-26732	
	im Referenzbereich	16				22%
	bis 3-fach über Norm erhöht	15				24%
	3- bis 10-fach über Norm erhöht	13				21%
	über 10-fach über Norm erhöht	13				21%

Follow-Up-Modalität	MRT	33				
	CT	14				
	PET/CT	14				
	MRT+CT	1				
	PET+ MRT	5				
Follow-Up-Zeitraum in Monaten			15,3	12,5	1 - 49	
Vor-Therapie	Operation des Primarius		n=46			74%
	systemische Chemotherapie		n=16			26%
	TACE		n=9			15%
	SIRT		n=2			3%
	Somatostatinanaloga		n=29			47%
	Everolimus		n=4			6%
	Sunitinib		n=2			3%
	Externe Radiatio		n=2			3%
	Immuntherapie nicht näher bezeichnet		n=2			3%
PRRT	Anzahl Therapie Zyklen		3	3	2 - 3	
	Gesamtaktivität in Gbq		20,9	22,1	1- 23,1	
SSTR-PET/CT	Aktivität in MBq		164,2	162,2	89-208	
	Mit Kontrastmittel	49				79%
Therapieoutcome	PD	18				29%
	PR	4				6%
	SD	37				60%
	MR	3				5%

Die absolut häufigste Lokalisation im Kollektiv waren NET im Bereich des Dünndarms (n=30). Am häufigsten waren G1 Tumore vertreten, die im ersten Follow-Up durch den befundenden Radiologen als „stable disease“ nach RECIST 1.1 eingeordnet wurden (n=18). Die Abbildung 3 veranschaulicht die Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Primariuslokalisationen. Die gemeinsame Verteilung Outcome und Grading wird in Abbildung 4 präsentiert.

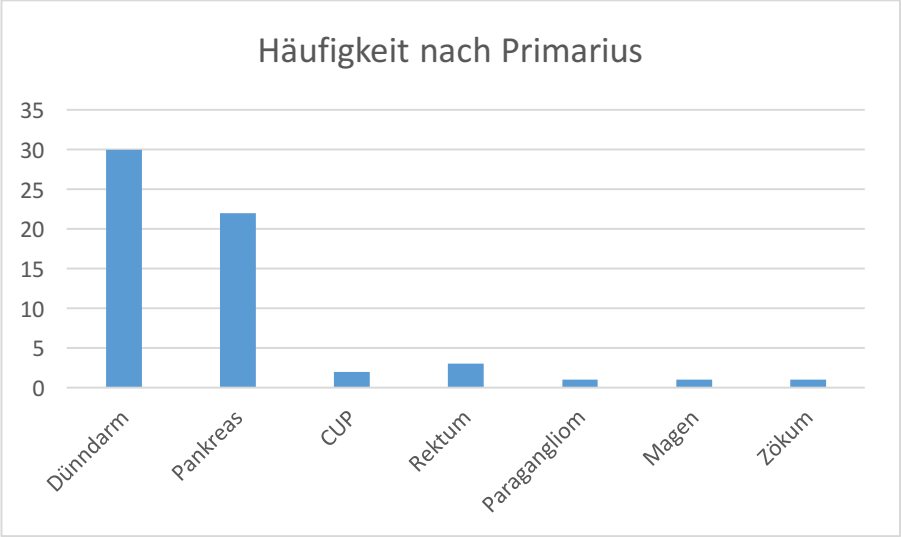

Abbildung 4: Ergebnisse Häufigkeit nach Primarius

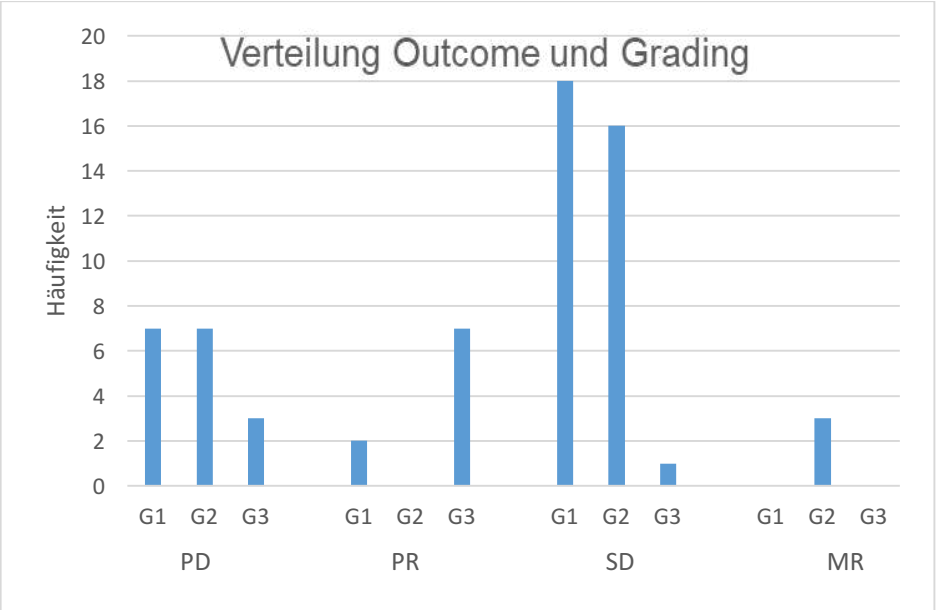

Abbildung 5: Ergebnisse Verteilung nach Outcome und Grading

4.2 Unterschiede im SUVmax-Wert

4.2.1 Faktor Primarius

Es konnte ein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen den Gruppen „Primarius im Pankreas“ (n=24, mittlerer Rang=36,10) und „Primarius im Dünndarm“ (n=30, mittlerer Rang=20,62), festgestellt werden (U=153,5; df=1; p <0,01). Die Gruppe

„Primarius im Dünndarm“ zeigte signifikant niedrigere SUVmax-Werte in der diagnostischen Ga-68-DOTATOC PET/CT Untersuchung vor Therapie als die Vergleichsgruppe mit Primariuslokalisation im Pankreas.

4.2.2 Faktor Progress

Es konnte kein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen Gruppen „Progress“ (n=41, Mittlerer Rang=31,16) und „kein Progress“ (n=21, Mittlerer Rang=32,17) festgestellt werden (U=416,5; df=1; p =0,42).

4.2.3 Faktor WHO-Grading

Es konnte mittels Kruskall-Wallis-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen den verschiedenen Grading-Stufen G1 (n=27, Mittlerer Rang=27,57), G2 (n=26, Mittlerer Rang =30,40), G3 (n=6, Mittlerer Rang =39,17) gemäß WHO 2010 festgestellt werden (H=2,264; df=2; p =0,322).

4.2.4 Endpunkt Therapieansprechen

Die Einflussfaktoren auf die Variable *outcome* bzw. Therapieansprechen, gemäß RECIST 1.1 zum Zeitpunkt des ersten Follow-Up nach Therapieabschluss (Protokollgemäß nach drei Monaten) sind untersucht worden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in SUVmax (U=380,5; p =0,407), CgA (U=276; p =0,181) oder Ki67 (U=303,5; p =0,277) zwischen den Gruppen *stable disease* (SD) und *progressive disease* (PD) gefunden werden.

4.3 Korrelationsanalysen

Für die Korrelation zwischen CgA und SUVmax konnte mit rho=0,379 ein signifikanter mittlerer Effekt (Cohen 1992) gezeigt werden (df=2; p =0,002), alle anderen Zusammenhänge können nicht gezeigt werden.
Die Teststatistik findet sich in Tabelle 16 und 17 im Anhang.

Darüber hinaus konnte erwartungsgemäß eine hochsignifikante Korrelation zwischen den Parametern Ki67 und dem WHO-Grading gezeigt werden. Das Ergebnis von 0,95 ist mit p <0,01 signifikant und entspricht einem starken Effekt (Cohen 1992).

4.4 Prädiktorenanalyse: Cox Regression

Unter Einschluss der Variablen (1) SUVmax (2) Ki67-Proliferationsindex und (3) CgA-Wert vor Therapiebeginn (4) Alter bei Erstdiagnose und (5) Geschlecht männlich, ergibt sich anhand des Cox proportional Hazard Modells ein medianes progressionsfreies Überleben am Mittelwert der Kovariaten von 15 Monaten. Für die Variable Ki67 konnte ein signifikanter Einfluss (HR=1,073; KI=1,032 – 1,116) auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden (χ^2=21,008; df=5; p =0,001). Das Risiko eines Progresses stieg dementsprechend für jede Erhöhung von 1% Ki67 um 7%. Das männliche Geschlecht zeigte eine Risikoreduktion um einen Faktor 0,374 entsprechend 62,6% gegenüber dem weiblichen Geschlecht (HR= 0,374; 0,168-0,833). Die Kovariaten SUVmax, CgA und das Alter bei Erstdiagnose hatten keinen signifikanten Einfluss (Tabelle 14 im Anhang).

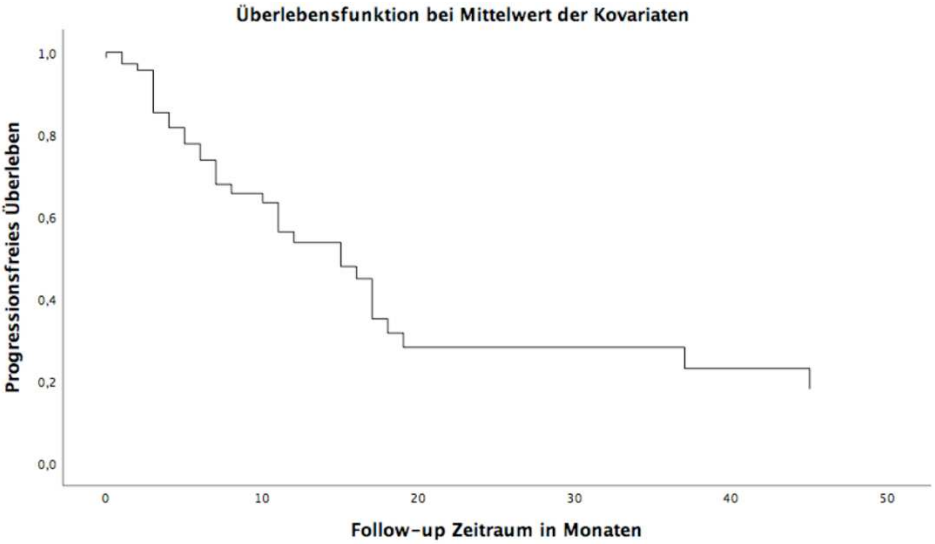

Abbildung 6: *Funktion des progressionsfreien Überlebens am Mittelwert der Kovariate des Cox-Regressionsmodells*

4.5 Progression free Survival: Kaplan-Meier-Kurven

4.5.1 Ki67-Proliferationsindex

Zwischen den Gruppen Ki67-Proliferationsindex „<5%“ (n=29, events=15) versus „>5%“ (n=29, events=23) konnte mittels Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und nachfolgendem Logrank-Test ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (progression free survival, PFS) ermittelt werden (χ^2=5,551; df=1; p =0,018).

Patienten/-innen mit einem Ki67-Proliferationsindex <5% lebten mit einem Median von 26 Monaten signifikant (KI=15,697-36,303) länger progressionsfrei als Patienten/-innen mit einem Ki67-Index von >5% (Median=11 Monate, KI=7,234-14,766). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 7 zu sehen.

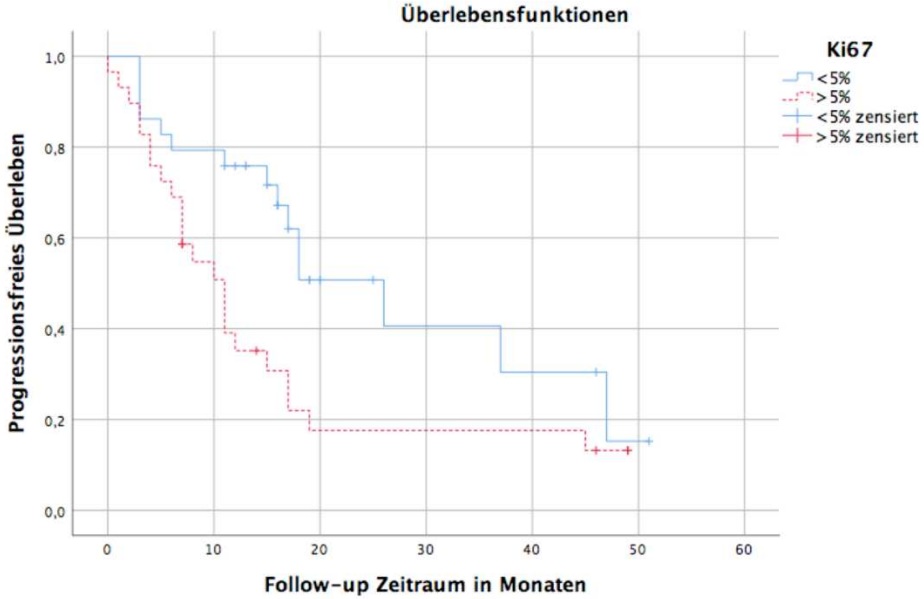

Abbildung 7: *Funktion des progressionsfreien Überlebens der Kaplan-Meier-Analyse anhand des Faktors Ki67. Die Abbildung zeigt ein längeres progressionsfreies Überleben für die Gruppe Ki67 < 5%*

4.5.2 WHO-Grading

Die Untersuchung des Faktors „WHO-Grading“ G1, G2 oder G3 zeigte anhand der Kaplanmeier-Überlebensanalyse und Logrank-Test einen signifikanten Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen. Patienten/-innen mit G1 Tumoren lebten signifikant länger progressionsfrei (n=27, median=18 Monate; KI=10,047-25,953), als Patienten/-innen mit G2 Tumoren (n=26, median=11 Monate; KI=6,263-15,737) oder G3 Tumoren (n=6, median=2 Monate; KI=0,000-5,601). Das Ergebnis des Logrank-Tests (χ^2=15,11; df=2) liegt mit p <0,01 im signifikanten Bereich. Abbildung 8 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

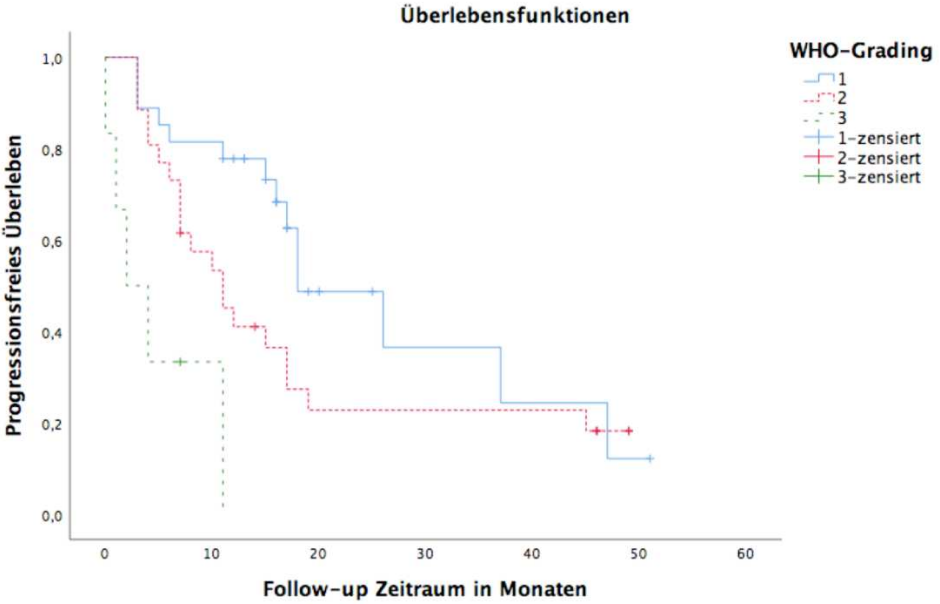

Abbildung 8: *Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse des Faktors WHO-Grading. Das mediane progressionsfreie Überleben für G1 ist mit 18 Monaten am längsten.*

4.5.3 Primarius

Die Überlebensanalyse für die Variable „Primariuslokalisation“ ergab mit einem medianen progressionsfreien Überleben für die Gruppe Pankreas (n=24, median=11 Monate) und die Gruppe Dünndarm (n=30, median=17 Monate) und Gruppe „andere Lokalisation“ (n=8,

median=17 Monate) keinen signifikanten Unterschied (χ^2=0,061; df=2; p =0,97), siehe Abbildung 9.

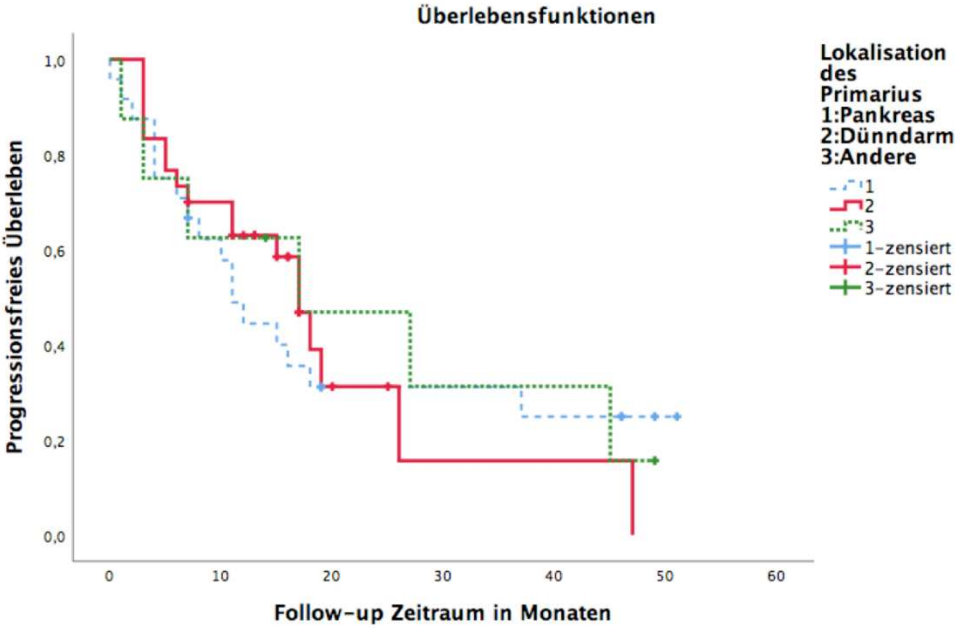

Abbildung 9: *Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor Lokalisation des Primarius. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.*

4.5.4 CgA-Reduktion

Die Gruppierungsvariable „CgA-Reduktion“ nach Therapie (nach drei Zyklen Lu-177-PRRT, Messzeitpunkt Follow-Up) gegenüber vor Beginn der Therapie, konnte keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben zeigen. Unterschieden wurde zwischen Patienten/-innen, die eine Reduktion von Chromogranin A hatten (Reduktion „ja“, n=23, Median=17 Monate) und Patienten/-innen mit gleichbleibenden oder steigenden CgA-Werten (Reduktion „nein“, n=28, Median=16 Monate; χ^2=0,078; df=1; p =0.76).

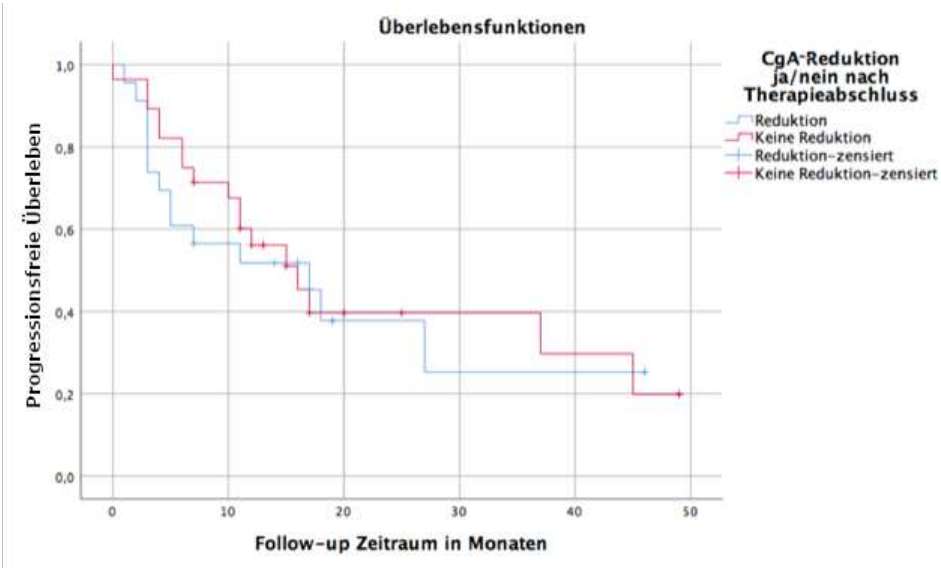

Abbildung 10: *Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor CgA Reduktion nach Therapieabschluss. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.*

4.5.5 CgA-Spiegel über Referenzwert von 108 ng/ml

In der Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens, abhängig von den Stufen der Chromogranin A-Erhöhung über das ULN (upper level of normal) von 108 ng/ml, konnten mittels Logrank-Test keine signifikanten Unterschiede im medianen PFS der Patienten/-innen ermittelt werden (χ^2=3,244; df=3; p =0,355). 41 der 57 (72%) untersuchten Patienten/-innen zeigten eine CgA-Erhöhung über die Referenzgrenze von 108 ng/ml, n=16 (28%) lagen unter dieser Grenze. Das mediane PFS der Gruppe mit CgA-Werten unterhalb der Referenzgrenze lag bei 27 Monaten (KI=0,00-57,92), für die bis zu 3-fache Erhöhung über ULN bei 16 Monaten (KI=0,00-34,887). Für die Gruppe 3- bis 10-fache Erhöhung über ULN bei 11 Monaten (KI=0,00-22,2) und bei über 10-facher Erhöhung über ULN ebenfalls bei 11 Monaten (KI=2,68-19,31). Die Kaplan-Meier-Kurven werden in Abbildung 11 gezeigt.

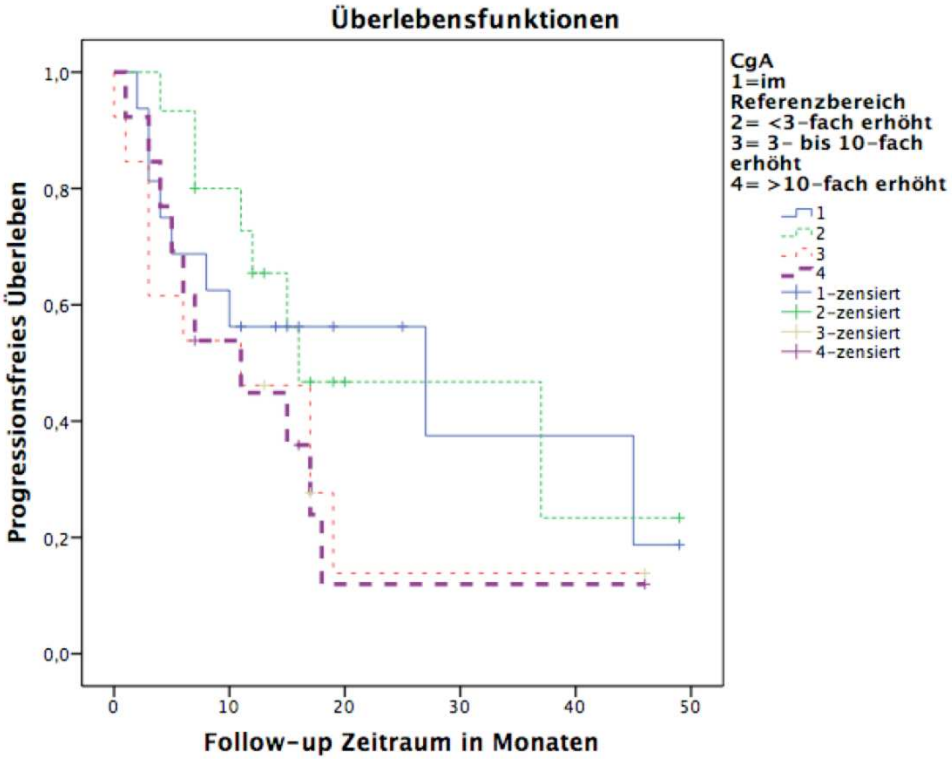

Abbildung 11: *Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor CgA vor Therapiebeginn. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gezeigt werden.*

4.5.6 SUVmax-Reduktion

Für die Subgruppe der Patienten/-innen, die im Rahmen ihres Follow-Up eine PET/CT Bildgebung erhalten haben (n=19), sollte der Faktor „SUVmax-Reduktion“ hinsichtlich seines prädiktiven Werts für das PFS analysiert werden. Zuvor ist die Reduktion des SUVmax als „Therapieerfolg“ Gruppierungsvariable festgelegt worden, um einen Gruppenvergleich des PFS „SUVmax-Reduktion nach abgeschlossener Therapie“ versus „keine SUVmax-Reduktion nach abgeschlossener Therapie“, durchzuführen. Durch die kleinen Fallzahlen war keine sinnvolle Kaplan-Meier-Überlebensanalyse möglich. Die Ergebnisse wurden mittels Fishers exaktem Test verglichen und werden im Folgenden deskriptiv vorgestellt.

Von den 19 untersuchten Patienten/-innen konnte nur für 9 Fälle eine SUVmax-Reduktion festgestellt werden und für nur 4 Fälle eine SUVmax-Reduktion von mindestens 30%.

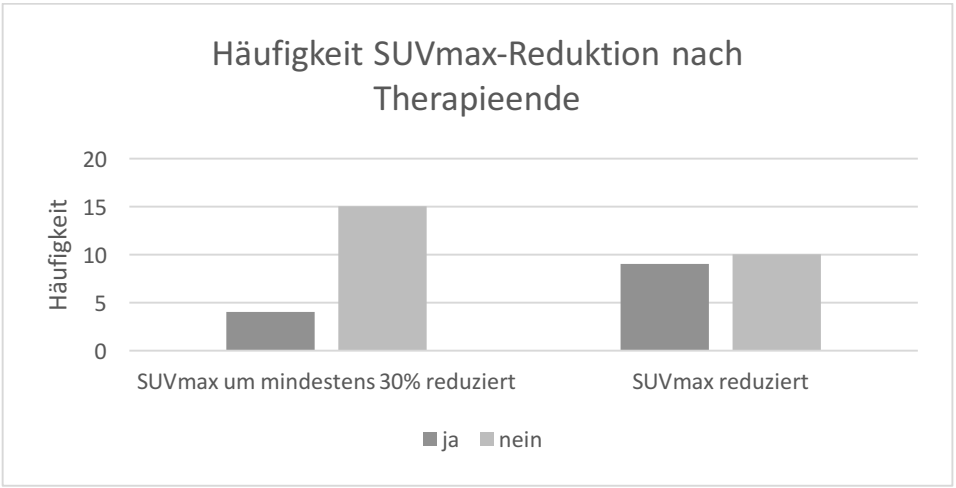

Abbildung 12*: Ergebnisse Häufigkeit der SUVmax-Reduktion nach Therapieabschluss*

Ein Progress konnte für 7 von 9 Patienten/-innen mit einer SUVmax-Reduktion und für 3 von 4 Patienten/-innen mit mehr ≥ 30% SUVmax-Reduktion gezeigt werden. Es gab mehr Tumorprogresse für Patienten/-innen, die eine SUVmax-Reduktion zeigten (Tabelle 7). In der „overall"-Reduktions-Responder Gruppe (SUVmax-Reduktion *ja*) gab es mehr Progresse, für die Reduktionsgrenze von ≥ 30% gab es prozentual weniger Progresse in der Non-Responder (SUVmax-Reduktion von 30% *nein,* n=8; 53,3%; p =0,115) als in der Responder-Gruppe (SUVmax-Reduktion von 30% *ja*, n=3; 75%; p =0,426). Eine Abhängigkeit konnte mittels Fishers exaktem Test nicht gezeigt werden (p-Werte >0,05). Für

Patienten/-innen mit SUVmax-Reduktion war das Risiko für einen Progress deskriptiv 5,3-fach höher als für Patienten/-innen ohne SUVmax-Reduktion (OR=5,3; KI=0,698-39,476). Für Patienten/-innen mit SUVmax-Reduktion von ≥ 30% war das Risiko 2,6-fach höher als für Patienten/-innen ohne SUVmax-Reduktion von ≥ 30% (OR=2,6; KI=0,220-31,349). Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Tabelle 8: Progress-Häufigkeit anhand der SUVmax-Reduktion

		Progress		
		Nein	ja	Gesamt
SUVmax reduziert	ja	2	7	9
	nein	6	4	10
SUVmax um mindestens 30% reduziert	ja	1	3	4
	nein	7	8	15
Gesamt		**8**	**11**	19

4.5.7 Geschlecht

Im progressionsfreien Überleben konnte zwischen den Geschlechtern ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Median lebten die Männer mit 19 Monaten etwa 11 Monate länger progressionsfrei als die Frauen mit 8 Monaten (χ^2=6,403; df=1; p =0,011). Im Mittel unterschied sich das PFS sogar um ca. 12 Monate mit 27,6 Monaten für die Männer und 14,9 Monate für die Frauen.

Die Frauen (n=32) erlitten zudem häufiger einen Progress (n=24 vs n=17) als die Männer (n=30), eine signifikante Abhängigkeit kann durch Fishers exakten Test jedoch nicht gezeigt werden (p =0,104). Das Risiko einen Progress zu erleiden ist für Frauen deskriptiv 2,3-fach (OR=2,29) höher als für Männer, jedoch nicht signifikant alleinig abhängig vom Geschlecht.

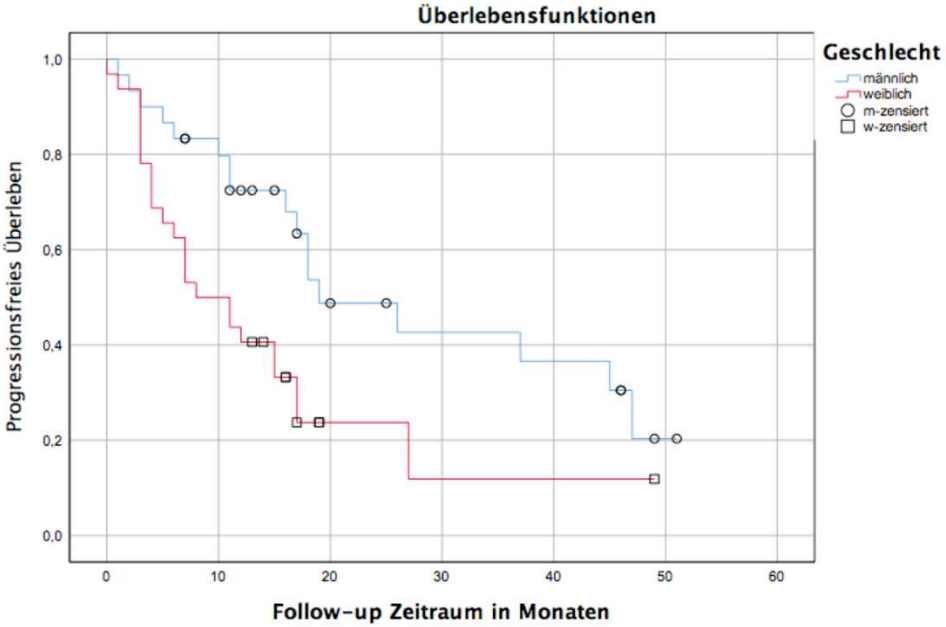

Abbildung 13*: Funktion des progressionsfreien Überlebens anhand der Kaplan-Meier-Analyse für den Faktor Geschlecht. Weibliche Probanden lebten kürzer progressionsfrei als männliche.*

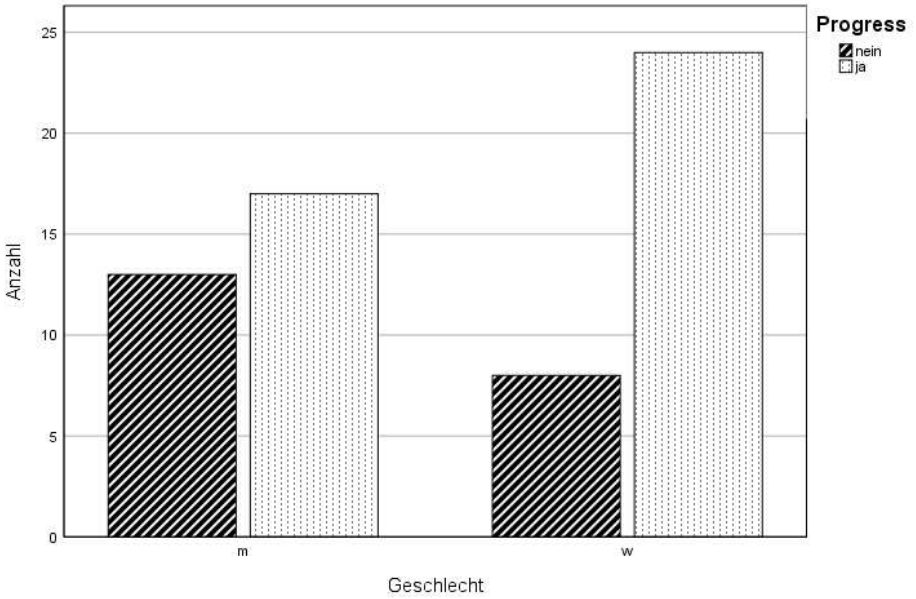

Abbildung 14: *Häufigkeiten eines Progress nach Geschlecht. Weibliche Patientinnen erlitten absolut mehr Progresse.*

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Forschung zum Thema

Auf dem Weg in die *precision medicine* und *personalized medicine* nimmt das nuklearmedizinische Theranostic-Konzept einen beispielhaften und zukunftsfähigen Platz ein. Das Ziel ist es, ein möglichst individuell sinnvolles Therapiekonzept für jeden einzelnen Patienten/-in zu erarbeiten und zwar unter Minimierung der möglichen adversen Effekte und Maximierung des Erfolgs. Die mittlerweile weitverbreitete Verfügbarkeit von PET-Scannern ermöglicht beim Management neuroendokriner Neoplasien eine verbesserte Diagnostik und Bestimmung der individuellen Tumorbiologie hinsichtlich des Somatostatinrezeptorbesatzes, sowie unter Einbeziehung des F-18-FDG-PET, auch des Tumorstoffwechsels. Ein nie zuvor dagewesener Informationsreichtum soll die Medizin zu neuen Therapieansätzen, insbesondere in den onkologischen Disziplinen, führen. Obwohl es sich bei neuroendokrinen Tumoren um einen zumeist niedrig-malignen und langsam-wachsenden Tumortyp handelt, muss dennoch die kleine Gruppe von hochmalignen NEC zuverlässig identifiziert und schnellstmöglich einer adäquaten Behandlung zugeführt werden.

Ergänzend hierzu soll eine Übertherapie und damit verbundene mögliche therapieassoziierte Nebenwirkungen für Patienten/-innen mit geringmalignen NET vermieden werden. Eine dazu notwendige optimale Risikostratifizierung ist das zentrale Thema der NET-Forschung in der vergangenen Dekade gewesen und wird es vermutlich auch weiterhin bleiben. Aufgrund der steigenden Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren und der Entwicklung neuer Therapieprinzipien, ist die Erforschung von begünstigenden bzw. aggravierenden Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben von großer Bedeutung. Die Gründe für die steigenden Fallzahlen sind noch nicht hinreichend geklärt, die Möglichkeit einer scheinbaren Zunahme durch bessere diagnostische Aufarbeitung ist als Option nicht ausgeschlossen.

Jede Studie, die das Wissen um die untersuchten Risikofaktoren eines Therapieversagens oder die prognostisch günstigen Faktoren erweitert, trägt zur Entwicklung neuer Konzepte in der *precision medicine* bei. Die Analysen verschiedener Arbeitsgruppen in den letzten 15 Jahren haben eine Vielzahl von Ergebnissen für die Fragestellung nach prognostisch günstigen Faktoren in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren ergeben. Geläufige onkologische Parameter zur Abschätzung der

Prognose, wie etwa das TNM-Stadium, konnten durch moderne Ergänzungen erheblich in ihrem prognostischen Aussagen verbessert werden, wie die ENETS-Guidelines (Falconi et al. 2016) beispielhaft zeigen. Der Ki67-Index ist von verschiedenen Studien als prognostischer wertvoller Prädiktor identifiziert worden. Der Tumormarker Chromogranin A hat sich für die prognostische Einschätzung als gut geeignet erwiesen (Pape et al. 2008), jedoch finden sich auch Studien mit gegenteiligen Ergebnissen (Arnold et al. 2008; Haug et al. 2010), weshalb der Marker für diese Studie ebenfalls analysiert worden ist.

Durch die geringen Prävalenzen in der Bevölkerung beziehen sich die Mehrzahl der Studien zu NET und PRRT auf kleine Patientenkollektive zwischen 40 und 60 Fällen. Hierbei ist die vorliegende Studie demnach mit n=62 vergleichbar aufgestellt. Abzuwarten sind die Ergebnisse zu NET-Überlebensdaten aus groß angelegten Studien wie der COMPETE-Studie (Everolimus vs. PRRT) und der OCCLURANDOM-Studie (PRRT vs. Sunitinib), die weitere qualitativ hochwertige und prospektiv erfasste Daten generieren werden.

5.2 Diskussion der Methoden und des Studiendesigns

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie musste zwangsläufig mit fehlenden Daten umgegangen und diese in der Datenauswertung berücksichtigt werden. Für einige wenige Fälle dieser Studie waren Werte für das Grading, CgA und den Ki67-Index nicht verfügbar.

Am Punkt „SUVmax Korrelationen“ in der Datenanalyse wurde aufgrund der abgelehnten Normalverteilungsannahme die Spearman-Rangkorrelation als nichtparametrischer Test herangezogen. Aufgrund von verbundenen Rängen in der Variable „Ki67“, könnte die Teststärke jedoch verringert sein.

Zur Analyse des Prädiktors Ki67 ist aufgrund aktueller Untersuchungen (Scarpa et al. 2010; Panzuto et al. 2011) ein Cut-Off von 5% gewählt worden. Die Daten dieser Untersuchungen legen nahe, dass ein Ki67 von 5% besser zwischen den Grading-Stufen G1 und G2 unterscheidet als es die Abstände von 1% und 2%-10% zuvor taten (Panzuto et al. 2011). Für die statistischen Berechnungen ist von einem weiteren Cut-Off bei 20%, im Vergleich zu den genannten Studien, aufgrund der geringen Fallzahl von 6 Patienten/-innen mit einem Ki67 von ≥ 20% abgesehen worden.

5.3 Diskussion der Patienten/-innenkohorte

In den erhobenen epidemiologischen Daten des Kollektivs bewegen sich die Ergebnisse dieser Studie in den zu erwartenden Grenzen. Das mittlere Alter bei Erstdiagnose lag bei 55,9 Jahren (Spannbreite 34-72 Jahre), vergleichbar mit anderen Studien, die weitaus größere Fallzahlen untersuchten (Pape et al. 2008).

Als Folgeproblem des retrospektiven Studiendesigns ergibt sich ein heterogeneres Patientenkollektiv als es ggf. in einer prospektiven Studie der Fall wäre. Die Patienten/-innen hatten zum Zeitpunkt der PRRT bereits verschiedene Vortherapien erhalten (Tabelle 8 im Anhang). Die Effekte der Therapien auf die Zielzellen und die damit potentiell einhergehenden zellbiologischen Veränderungen, könnten zu einer besseren oder abgeschwächten Wirkung der PRRT führen. Eine Vergleichbarkeit der Fälle kann somit nicht abschließend gewährleistet werden.

Da aber die PRRT zum aktuellen Zeitpunkt in den meisten Fällen als Zweit- oder Drittlinientherapie nach erfolgter Operation, Chemotherapie oder Somatostatinanaloga-Therapie eingesetzt wird, bildet dieses Patientenkollektiv vermutlich die Realität in den meisten

nuklearmedizinischen Kliniken ab, die die PRRT nicht bei therapienaiven Patienten/-innen als erste Option einsetzen.

Darüber hinaus sind verschiedene Follow-Up Modalitäten (MRT, CT, evtl. PET/CT) zum Einsatz gekommen. Aufgrund der ggf. unterschiedlichen Aussagekraft der Bildgebungsmodalitäten einen Progress abzubilden kann es zu geringen, aber nicht zu vernachlässigenden Differenzen in der aufgezeichneten *time to progression* zwischen MRT und CT kommen. Bei zehn Patienten/-innen ist das Follow-Up extern erfolgt. Die Ergebnisse sind übernommen worden, sofern dieselben Informationen erfasst worden sind und verfügbar waren wie im hausinternen Follow-Up.

Etwa ein Drittel (n=19 von 62) der untersuchten Patienten/-innen erhielt zusätzlich zu ihrem radiologischen Follow-Up eine PET/CT Untersuchung, mittels derer eine konkrete Aussage über die Dynamik der Tracerspeicherung im untersuchten Gewebe nach Therapie getroffen werden kann. Der klinische Verdacht auf einen Progress oder ein engmaschigeres Follow-Up-Regime aufgrund eines ungünstigen Verlaufs (bspw. bei G3 Grading), stellt einen hinreichenden Grund für eine erneute PET/CT Untersuchung dar. Daher ist davon auszugehen, dass diese Subgruppe aufgrund eines *selection bias* eine schlechtere

Prognose repräsentiert. Da die PET-CT-Untersuchung zum Teil aufgrund eines klinischen Verdachts eingeleitet wurde und damit die Vortest-Wahrscheinlichkeit für einen Progress gegenüber dem Gesamtkollektiv erhöht ist, wurde von einer vergleichenden Überlebenszeitanalyse dieser Subgruppe abgesehen.

Für die folgenden Abschnitte ist außerdem der Umstand zu berücksichtigen, dass die Fälle dieses Patientenkollektivs bereits aufgrund ihres günstigen Tracerspeicherungsprofils mittels SSTR-PET für eine PRRT ausgewählt wurden. Das bedeutet, dass bei Patienten/-innen, die einen geringen SUVmax Wert aufweisen, keine Empfehlung zur PRRT ausgesprochen worden wäre und diese somit keinen Zugang zu dieser Studie gefunden hätten. Die eingeschlossenen Patienten/-innen zeigen daher, in Relation zum Gesamtkollektiv aller neuroendokrinen Tumore, höhere SUVmax-Werte. Eine Receiver-Operating Curve Analyse zur Feststellung der diagnostischen Güte von SUVmax als Testparameter für die Diagnose eines Progresses, war aufgrund dieses *selection bias* nicht sinnvoll durchführbar.
Zu berücksichtigen ist außerdem der Umstand, dass nicht alle NET im selben Ausmaß eine SSTR-Expression zeigen. Entdifferenzierte NEC

können beispielweise einen nahezu vollständigen SSTR-Verlust entwickeln und somit für das Ga-68-DOTATOC-PET unidentifizierbar bleiben (Kayani et al. 2008). Große Studien zu diesem Thema fanden keine signifikanten Ergebnisse für den SUVmax als Prädiktor des PFS. Zum Vergleich der Studien muss jedoch immer das gekoppelte Somatostatin-Analogon beachtet werden: DOTANOC, DOTATOC und DOTATATE verfügen über verschiedene SSTR-Bindungsaffinitäten, daher können die SUVmax-Werte je nach SSA und individuellem Somatostatinrezeptorsubtyp-Besatz des Tumors variieren (Reubi et al. 2000). Dieser Zusammenhang kann einen Hinweis darauf geben, warum der SUVmax allein keine vollständige Erklärung der Varianz im PFS ermöglicht, selbst wenn es sich um eine SUV-heterogeneres Kollektiv gehandelt hätte. Eine Kombination mit F-18-FDG-PET ist für G3 Tumore eine sinnvolle und notwendige diagnostische Ergänzung (Waseem et al. 2019).

5.4 Diskussion der Ergebnisse

Die Hypothese

Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen Primarius im Pankreas, Dünndarm oder anderer Primarius

konnte mithilfe der Ergebnisse bestätigt werden. Ein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen den Gruppen „Primarius im Pankreas“ (n=24, mean=36,10) und „Primarius im Dünndarm“ (n=30, mean=20,62, p =0,003) konnte mittels Mann-Whitney-U-Test gezeigt werden. Die Gruppe „Primarius im Dünndarm“ zeigte signifikant niedrigere SUVmax-Werte in der diagnostischen Ga-68-DOTATOC PET/CT Untersuchung als die Vergleichsgruppe mit Primariuslokalisation im Pankreas. Eine weitere Einordnung dieser Ergebnisse erfolgt in den folgenden Abschnitten. Bemerkenswert ist, dass dieser Unterschied trotz des SUV-homogenen Kollektivs signifikant war.

Die Hypothese

Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen Progress ja oder nein

musste abgelehnt werde, da kein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen Gruppen „Progress“ (n=41, mean=31,16) und „kein Progress“ (n=21, mean=32,17) festgestellt werden (p =0,42) konnte. Eine vergleichbare Studie konnte höhere SUVmax-Werte für Patienten/-innen mit Therapieansprechen, im Sinne einer *stable disease* und *partial remission,* nachweisen, während die Werte für *progressive disease* geringer waren (Campana et al. 2010). Auch für die Gruppe der p-NET konnten signifikant höhere SUVmax-Werte in der stable disease Gruppe gezeigt werden (Ambrosini et al. 2015). Diese Studie diente jedoch der Untersuchung ausschließlich von Pankreas-NET mittels Ga-68-DOTANOC-PET. Analog wäre ebenfalls ein Unterschied im SUVmax in der vorliegenden Studie mit Ga-68-DOTATOC zu erwarten gewesen. Hierzu muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der präsentierten Patienten/-innenkohorte um eine relativ SUV-homogene Gruppe handelt, die SUVmax-Unterschiede ggf. nur unzureichend abbilden kann.

Mittels Kruskall-Wallis-Test für unabhängige Stichproben konnte die Hypothese

Es gibt einen Unterschied im mittleren und medianen SUVmax zwischen den Gruppen WHO-Grading G1, G2, G3

widerlegt werden. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen den verschiedenen Grading-Stufen G1 (n=27, mean=27,57), G2 (n=26, mean=30,40), G3 (n=6, mean=39,17) gemäß WHO 2010.

Dieses Ergebnis deutet daraufhin, dass eine Entdifferenzierung der Tumorzellen in ein G3 Stadium nicht zwangsläufig mit einer Reduktion der Tracerspeicherung einhergehen muss. Damit bleiben G3-NET weiterhin eine potentielle Zielgruppe der PRRT. In der aktuellen Leitlinie findet sich jedoch kein Konsens bezüglich der Behandlung von G3 NET (Rinke et al. 2018). Insbesondere für Patienten/-innen, die keiner alternativen Therapieform, z.B. bei Rezidiv, zugeführt werden können, könnten weitere PRRT-Zyklen eine sinnvolle Option darstellen, solang der SST-Rezeptorbesatz ausreichend ist (Pach et al. 2012). Aufgrund aktueller gegensätzlicher Ergebnisse anderer Studien mit Ga-68-DOTATATE (Yu et al. 2019), die eine inverse Korrelation zwischen SUVmax und Ki67-Index zeigten, sind weitere Studien zur Einordnung

der Ergebnisse und Formulierung von Implikationen ebendieser, notwendig.

Hinsichtlich der Hypothese

Es gibt eine Korrelation zwischen CgA, SUVmax und Ki67

konnte eine Korrelation zwischen den Variablen CgA, SUVmax und Ki67 festgestellt werden. Für die Korrelation zwischen CgA und SUVmax konnte mit rho=0,378 ein signifikanter mittlerer Effekt (Cohen 1992) gezeigt werden (p =0,002). Zu bedenken ist jedoch der Umstand, dass es durch eine mögliche medikamentöse Therapie mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zu falsch-hohen CgA-Werten kommen kann (Korse et al. 2011). Dieser Effekt kann für das Kollektiv nicht ausgeschlossen werden, da eine PPI-Therapie bei vielen Patienten/-innen dokumentiert war. Einen gegensätzlichen Effekt auf CgA haben langwirksame Somatostatinanaloga, die ebenfalls häufig für das untersuchte Kollektiv verschrieben worden sind (Moattari AR, Deftos LJ, Vinik AI 1989). Inwiefern diese Effekte einen verfälschenden Einfluss auf die Analyse bedingen könnten, kann abschließend nicht sicher belegt oder ausgeschlossen werden.

Die paarweise Korrelation zwischen Ki67 und SUVmax war nicht signifikant. Wie im vorangegangenen Abschnitt bereits beschrieben,

wäre eine negative Korrelation zwischen SUVmax und Ki67 zu erwarten gewesen. Dass es sich hierbei um ein verfälschtes Ergebnis durch die Auswahl des statistischen Verfahrens handeln könnte, wie sie bereits im Abschnitt „Diskussion des Studiendesigns und Methoden“ erörtert worden ist, ist unwahrscheinlich. Verschiedene Korrelationsverfahren zeigten jeweils einen Trend zur positiven Korrelation zwischen SUVmax und Ki67, jedoch ohne signifikantes Ergebnis. Verwiesen sei an dieser Stelle noch einmal darauf, dass SUVmax für das vorliegende Kollektiv der für PRRT ausgewählten Patienten/-innen repräsentativ ist, nicht jedoch für die Gesamtheit der NET-Patienten/-innen. Hiermit kann konstatiert werden, dass die Auswahl dieses Kollektivs keine grundsätzlichen Rückschlüsse auf das SUVmax-Verhalten aller NET-Patienten/-innen zulässt, sondern nur für die Gruppe der PRRT-therapierten Patienten/-innen zu verwenden ist.

Das Kernstück dieser Arbeit war die Fragestellung nach dem Vorhersagewert der Tracer-Akkumulation im Ga-68-DOTATOC PET für das progressionsfreie Überleben. In der Überlebensanalyse mittels Cox-Regressionsmodell wurde die Hypothese

Ki67, Chromogranin A und SUVmax haben einen prädiktiven Wert für das PFS

geprüft. Hierbei soll der Ausdruck „prädiktiver Wert“ als „Vorhersagevariable“ verstanden werden, nicht in seinem ursprünglichen Sinne der Statistik als „positiver“ oder „negativer prädiktiver Wert“.

Unter Einschluss der Variablen (1) SUVmax (2) Ki67-Proliferationsindex und (3) CgA-Wert vor Therapiebeginn, ergibt sich anhand des Cox proportional Hazard Modells ein medianes progressionsfreies Überleben am Mittelwert der Kovariate von 15 Monaten. Nur für die Variable Ki67 konnte ein signifikanter Einfluss von 7% (HR=1,073 ; 1,032 – 1,116) pro Prozent Ki67-Zuwachs auf das progressionsfreie Überleben festgestellt werden (p =0,001). Das Risiko eines Progresses stieg für jede Erhöhung von 1% Ki67 um 7%. Dieses Ergebnis bestätigt weitere Studien, die ebenfalls Ki67 als Prädiktor identifizierten (Scarpa et al. 2010; Panzuto et al. 2011).

Von der Verwendung von CgA als Screeningparameter ist schon vielfach aufgrund verschiedener Argumente abgeraten worden. Insbesondere der Umstand, dass der CgA-Spiegel maßgeblich durch die Einnahme von Somatostatinanaloga verfälscht (reduziert) wird, schränkt seine Anwendbarkeit ein (Rinke et al. 2009). Die Kontrolle von CgA empfiehlt sich somit für einen festen Tag im SSA-Therapieintervall zu planen (Rinke et al. 2018). Als Tumormarker und Verlaufsparameter hat CgA nach wie vor seine Berechtigung. Sein prognostischer Wert ist jedoch in früheren Studien abgelehnt worden (Arnold et al. 2008).

Der SUVmax zeigte sich als prognostisch wertvoll für die Diagnostik mit Ga-68-DOTANOC (Campana et al. 2010). In der vorliegenden Studie konnte der SUVmax nicht als Prädiktor des progressionsfreien Überlebens identifiziert werden. In einem SUV-homogenen Kollektiv scheint der SUVmax keine ausreichende erklärende Variable für die *time to progression* darzustellen.

Wie sich Ki67 und Grading auf das PFS der Patienten/-innen auswirken, sollten die Hypothesen

> ***Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, deren Proliferationsindex Ki67 größer als 5% war, gegenüber dem PFS der Patienten/-innen mit Ki67-Werten kleiner als 5%***

und

> ***Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen zwischen den Gruppen WHO-Grading G1, G2 und G3***

beleuchten. Der Vergleich der beiden Parameter mag auf den ersten Blick redundant erscheinen, da sich die Einteilung des WHO-Gradings auf den Ki67-Proliferationsindex bezieht. Hierzu zeigt die Korrelationsanalyse ein mit $p < 0{,}01$ signifikantes Ergebnis von 0,85, entsprechend einem starken Effekt (Cohen 1992). Aktuelle Untersuchungen konnten jedoch zeigen, dass eine Anpassung des Ki67 als Grenzwert zwischen G1 und G2 Tumoren von 2% auf 5% seinen prognostischen Wert deutlich erhöht (Panzuto et al. 2011) und somit keine völlig analogen Ergebnisse zwischen Ki67 und WHO-Grading, gemäß der aktuellen Einteilung, vorausgesetzt werden können. Folglich ist die Analyse beider Parameter getrennt durchgeführt und ebenfalls eine Grenze von 5% für Ki67 angesetzt worden. Das 5-Jahres-Überleben

korrelierte in der Erhebung des NET-Registers hochsignifikant mit dem Ki67-abhängigen Grading gemäß ENETS- und WHO-Einteilung (Begum, Rinke et al. 2014).

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Analyse ergab hierzu folgende Erkenntnisse:
Patienten/-innen mit einem Ki67-Proliferationsindex < 5% lebten mit einem Median von 26 Monaten signifikant länger progressionsfrei als Patienten/-innen mit einem Ki67-Index von > 5% (Median=11 Monate, KI=7,234-14,766).
Die Untersuchung des Faktors „WHO-Grading“ zeigte anhand der Kaplan-Meier-Überlebensanalyse und Logrank-Test ebenfalls einen signifikanten Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen den Gruppen. Patienten/-innen mit G1 Tumoren lebten signifikant länger progressionsfrei (n=27, median=18 Monate), als Patienten/-innen mit G2 Tumoren (n=26, median=11 Monate) oder G3 Tumoren (n=6, median=2 Monate, p <0.01). Für p-NET konnte kein Unterschied zwischen G1 und G2 Tumoren festgestellt werden (Ambrosini et al. 2015, S. 9)

Beide Parameter sind geeignet um eine Aussage über das PFS verschiedener Subgruppen zu treffen und hieraufstützend eine therapeutische Entscheidung zu fällen.

Die Analyse der Hypothese

> ***Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen zwischen den Gruppen Primarius im Pankreas, Dünndarm oder andere***

ergab, dass die p-NET im progressionsfreien Überleben mit einer schlechteren Prognose assoziiert waren. Im Median lebten die Patienten/-innen mit Primarius im Dünndarm länger progressionsfrei als Patienten/-innen mit Primarius im Pankreas, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Als potentielle Erklärung kann das Ergebnis der Analyse des SUVmax der Gruppen „Dünndarm“ und „Pankreas“ angenommen werden. Da ein signifikanter Unterschied im Speicherverhalten von Ga-68-DOTATOC zwischen den Gruppen „Primarius im Pankreas“ (n=24, mean SUVmax=36,10) und „Primarius im Dünndarm“ (n=30, mean SUVmax=20,62, p =0.003), festgestellt werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass das Speicherverhalten nicht nur für Ga-68-DOTATOC geringer war, sondern ggf. auch für das therapeutische Lutetium-177-DOTATOC. Eine

schlechtere Speicherung des Radiopharmakons würde ein schlechteres Therapieansprechen und damit ein verkürztes PFS bedingen (Koukouraki et al. 2006).

In der Studie von Pape et al aus 2012 lag die mediane *time to progression (ttp)* für die p-NET bei 12 Monaten und für die Dünndarm-NET bei 22,5 Monaten (Pape et al. 2008). Damit sind die Ergebnisse dieser Studie für die Lokalisation Pankreas mit ttp=11 Monaten vergleichbar, während es eine Abweichung zu den Dünndarm-NET mit ttp=17 Monaten in der vorliegenden Studie, gegenüber 22,5 Monaten in der Vergleichsstudie, gab. Ein signifikanter Unterschied konnte weder zwischen Primarien im Pankreas, im Dünndarm oder anderer (andere Lokalisation) gezeigt werden. Zu vermuten ist eine zu geringe Fallzahl für die Gruppe „andere Lokalisation“ mit n=8. Die Unterschiede in der Vergleichsstudie von Pape waren im signifikanten Bereich, zu berücksichtigen ist jedoch, dass diese Studie als ttp den Zeitraum zwischen initialer Diagnose und Progress definierte, wohingegen die vorliegende Arbeit den Zeitraum zwischen Therapiebeginn und Progress festlegt.

Weiterhin sollte die Hypothese

> ***Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen deren CgA-Werte größer als die 3-fache ULN gegenüber den Patienten/-innen mit 3- bis 10-fachen oder über 10-fach erhöhten CgA-Werten***

die Frage beantworten, ob CgA in seiner gesamten Varianz zwar an Bedeutung als prognostischer Faktor für NET einbüßt, aber eine Berücksichtigung finden sollte, sofern exzeptionell hohe CgA-Werte auffallen.

In der Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens, abhängig von den Stufen der Chromogranin A-Erhöhung über das ULN (upper level of normal) von 108 ng/ml, konnten mittels Logrank-Test keine signifikanten Unterschiede im medianen PFS der Patienten/-innen ermittelt werden. Das mediane PFS der Gruppe mit CgA-Werten unterhalb der Referenzgrenze lag bei 27 Monaten (KI 95%, 0,00-57,92), für die bis zu 3-fache Erhöhung über ULN bei 16 Monaten (KI 95%, 0,00-34,887). Für die Gruppe 3- bis 10-fache Erhöhung über ULN bei 11 Monaten (KI 95%, 0,00-22,2) und bei über 10-facher Erhöhung über ULN ebenfalls bei 11 Monaten (KI 95%, 2,68-13,91).

Aus der Unterteilung in verschiedene Stufen der vielfachen Erhöhung über das übliche „upper level of normal“ (ULN) von 108 ng/ml in venösem Blut (Referenzwert der Labormedizin am Universitätsklinikum Marburg seit April 2014), konnte keine Aussage über das PFS abgeleitet werden. Eine vergleichbare Studie konnte gleichsam keinen prädiktiven Wert für CgA und die *time to progression* nachweisen, jedoch konnte ein Zusammenhang mit hohen CgA-Werten vor Therapiebeginn mit einem kürzeren *Overall Survival* (OS) gezeigt werden (Sharma et al. 2017).
Die gängige Hypothese, CgA korreliere mit der Tumormasse und wäre somit als Verlaufsparameter geeignet, konnte in verschiedenen Studien widerlegt werden (Arnold, Rinke et al. 2008). Eine andere These benennt CgA als Indikator der hepatischen NET-Tumorlast (Tomassetti et al. 2001; Arnold, Rinke et al. 2008).

Die Rolle von Chromogranin A als Verlaufsparameter, sollte durch die Hypothese

> ***Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, die eine Reduktion ihres CgA-Werts nach Beendigung der Therapie hatten***

dahingehend untersucht werden, ob die Dynamik der CgA-Spiegel eine bessere prognostische Aussage für das PFS zulässt als der baseline CgA-Wert vor Therapiebeginn.

Die Gruppierungsvariable „CgA-Reduktion“ nach Therapieabschluss (nach drei Zyklen Lu-177-PRRT, Messzeitpunkt Follow-Up) konnte keinen signifikanten Unterschied im progressionsfreien Überleben für die Patienten/-innen zeigen, die eine Reduktion ihres Chromogranin A-Werts zeigten (Reduktion „ja“, n=23, Median=17 Monate) und Patienten/-innen mit gleichbleibenden oder steigenden CgA-Werten (Reduktion „nein“, n=28, Median=16 Monate, p =0.76). Vergleichbaren Studien zufolge, gibt CgA in seiner Dynamik keinen Zugewinn an Information, der eine bessere Einschätzung der *time to progression* für NET-Patienten/-innen zuließe (Haug et al. 2010; Baum et al. 2012).

Die Hypothese

Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben der Patienten/-innen, die eine Reduktion ihres SUVmax-Werts nach Beendigung der Therapie zeigten

konnte aufgrund zu geringer Fallzahlen der Subgruppe (n=19) für die verschiedenen Merkmalsausprägungen nicht reliabel berechnet werden. Es ist auf ein deskriptives Auswertungsverfahren ausgewichen worden.

Ein Progress konnte für 3 von 4 Patienten/-innen mit mehr ≥ 30% SUVmax-Reduktion und für 7 von 9 Patienten/-innen mit einer SUVmax-Reduktion, unabhängig davon wie groß die Reduktion war, gezeigt werden. In der „overall"-Reduktions-Responder Gruppe (SUVmax-Reduktion *ja*) gab es mehr Progresse, während für die Reduktionsgrenze von ≥ 30% mehr Progresse in der Non-Responder (SUVmax-Reduktion von 30% *nein,* n=8) als in der Responder Gruppe (SUVmax-Reduktion von 30% *ja*, n=3) zu verzeichnen waren. Eine Unabhängigkeit wurde mittels Fishers exaktem Test abgelehnt.

In der vorliegenden Arbeit war das Risiko für einen Progress für Patienten/-innen mit SUVmax-Reduktion von ≥ 30% 2,6-fach höher als

für Patienten/-innen ohne SUVmax-Reduktion von ≥ 30%. Und für Patienten/-innen mit SUVmax-Reduktion war das Risiko für einen Progress 5,2-fach höher als für Patienten/-innen ohne SUVmax-Reduktion. Unklar bleibt, wie dieses Ergebnis zu interpretieren ist. Grundsätzlich muss der Umstand berücksichtigt werden, dass Patienten/-innen die eine zweite PET/CT-Untersuchung zur Kontrolle des Therapieerfolgs erhielten, einer Risikogruppe angehörten. Eine zweite Untersuchung wird anberaumt, sollte es sich um einen aggressiven G3-Tumor oder ein Rezidiv handeln oder wenn andere Gründe am primären Erfolg der Behandlung zweifeln lassen. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Subgruppe von n=19 ohnehin mit einem höheren Progressrisiko assoziiert war als die Durchschnittspopulation.

Eine erklärende Variable wäre ein deutlicher Unterschied im Parameter SUVmax zwischen den Subgruppen. Dieser war nicht nachweisbar. Dass keine signifikanten Unterschiede im SUVmax der Teilgruppen gefunden werden konnten, könnte vermutlich dem Umstand geschuldet sein, dass es sich um ein eher SUVmax-homogenes Kollektiv durch einen *selection bias* handelt, wie bereits im Abschnitt „Diskussion der Patienten/-innenkohorte“ diskutiert worden ist. Abschließend ist anzunehmen,

dass die große Streuweite der Werte innerhalb eines kleinen Kollektivs zur Verzerrung dieser Ergebnisse geführt hat.

Reduzierte SUVmax-Werte nach erfolgter PRRT waren in der Literatur mit einer Tumorregression assoziiert (Kwekkeboom et al. 2005). Die Ergebnisse dieser Studien spiegeln im übertragenen Sinne eine erfolgreiche therapeutische Intervention wider: offenbar konnten durch die PRRT die meisten traceraufnehmenden Tumorzellen eliminiert werden, was ein Absinken des SUVmax zur Folge hatte und damit das Risiko für einen Progress reduzierte (Miederer et al. 2009).
Weitere prospektive Studien sind nötig, um die Rolle der SUV-Messung als Follow-Up Modalität auf ihren prognostischen Wert zu untersuchen. Ein Unterschied im progressionsfreien Überleben anhand einer SUV-Reduktion konnte für Ga-68-DOTATATE nicht nachgewiesen werden (Baum et al. 2012, S. 200).

Die Ergebnisse stützen die Hypothese

Es gibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben anhand des Geschlechts der Patienten/-innen,

denn es konnte zwischen den Geschlechtern ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Median lebten die Männer mit 19 Monaten etwa 11 Monate länger progressionsfrei als die Frauen mit 8 Monaten (p =0,011). Im Mittel unterschied sich das PFS sogar um ca. 12 Monate mit 27,6 Monaten für die Männer und 14,9 Monate für die Frauen.

Die Frauen im Kollektiv erlitten nicht nur früher einen Progress, sondern auch häufiger: im Vergleich zu den männlichen Patienten haben die Frauen ein etwa 2,3-fach höheres Risiko für einen Progress (Odds ratio=2,27).

Es konnte ursächlich kein signifikanter Unterschied im Ga-68-Speicherungsverhalten durch SUVmax-Messung zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Des Weiteren gab es außerdem keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Ki67, Grading, CgA oder Alter bei Erstdiagnose zwischen Männern und Frauen. Woher diese gravierenden Unterschiede rühren, kann nicht abschließend beantwortet werden. Mit einem Geschlechterverhältnis von 52% Frauen gegenüber 48%

Männern im Kollektiv scheidet ein Ungleichgewicht der Verteilung als alleiniger Grund aus. Andere Studien zeigten meist ein günstigeres Überleben der Frauen gegenüber den Männern (Yao et al. 2008, S. 3070). Dieser Kontrast sollte Anreiz für die weitere Beobachtung des Faktors Geschlecht in zukünftigen Untersuchungen sein.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersuchte 62 Patienten/-innen mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakt, die im Zeitraum von 2014 bis 2019 in der Klinik für Nuklearmedizin im Universitätsklinikum Marburg, eine Ga-68-DOTATOC-PET-Untersuchung und darauffolgend, eine Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie mit Lutetium-177-DOTATOC, erhielten. Die Analyse fokussierte sich auf die möglichen Prädiktoren des progressionsfreien Überlebens: Ki67, SUVmax, WHO-Grading, Chromogranin A, Primariuslokalisation, Alter bei Erstdiagnose und Geschlecht.

Zusammenfassend konnte diese Arbeit die Rolle von Ki67 als Prognoseparameter für das progressionsfreie Überleben von Patienten/-innen mit metastasierten GEP-NET nach Lu-177-PRRT demonstrieren. Eine Überarbeitung der Abgrenzung zwischen G1 und G2 Tumoren sollte von Ki67=2% auf Ki67=5% zur Erhöhung der prognostischen Aussagekraft erwogen werden.
Der SUVmax konnte für das bereits zur PRRT-selektierte Kollektiv keine prognostischen Rückschlüsse bieten. Chromogranin A behält weiterhin seine Berechtigung als Tumormarker und Verlaufsparameter, ist aber

zur Formulierung einer Prognose hinsichtlich des PFS nicht geeignet. Das Alter bei Erstdiagnose konnte das PFS nicht vorhersagen. Für p-NET konnte eine schlechtere Prognose als für NET des Dünndarms gezeigt werden. Signifikante Unterschiede im Ga-68-Speicherverhalten konnte nur für die Variable „Primarius“ festgestellt werden, nicht jedoch für das WHO-Grading oder das Auftreten eines Progresses.

Überraschend war der deutliche Unterschied im PFS zwischen Männern und Frauen des Kollektivs – dessen Genese jedoch nicht abschließend aufzuklären war. Außerdem kam es bei den Frauen häufiger zu einem Tumorprogress. Prospektive Studien in der Zukunft sollten weiterhin die möglichen Unterschiede zwischen den Geschlechtern untersuchen um Ergebnisse wie diese einordnen zu können.

6.1 Ausblick

Für die Zukunft der nuklearmedizinischen Behandlung von GEP-NET werden mit großer Sicherheit Abwandlungen und Entwicklungen der aktuellen Somatostatinrezeptor-PET-Diagnostik und Therapie mit PRRT an Bedeutung gewinnen. Beispielsweise konnte kürzlich der bekannte Glukagon-Like-Peptide-1-Rezeptor als eine neue vielversprechende Zielstruktur mit hoher Sensitivität für das Gallium-68-PET/CT in Insulinomen identifiziert werden (Luo et al. 2016).

Die Behandlung von Lebermetastasen mit PRRT mittels intraarterieller Applikation konnte vielversprechende Ergebnisse liefern (Kratochwil et al. 2010). Weiterhin werden sich mit der zunehmenden Verfügbarkeit nuklearmedizinischer Methoden, auch an Kliniken der Grund- und Regelversorgung, neue Anwendungsgebiete finden. Ein neoadjuvanter Ansatz könnte für bis dato inoperable Patienten/-innen einen operablen Zustand herbeiführen und ihnen damit verbesserte Überlebenschancen bieten. Die Planung wiederholter PRRT-Zyklen für Patienten/-innen mit Rezidiv unter erhaltener SSTR-Expression sind bereits Realität in einigen Kliniken. Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie als standardmäßige Erstlinientherapie für inoperable NET-Patienten/-innen, ist eine denkbare Option. Die aktuelle Anwendung der SSTR-PET mit SUV-

Messung als semiquantitative Methode, ist für die tägliche klinische Routine ausreichend, eine *precision medicine* gerechte Diagnostik der Zukunft wird aber vermutlich eine individuelle Dosimetrie beinhalten.

6.2 Summary

In this paper 62 patients were investigated who were diagnosed and treated with Ga-68-DOTATOC-PET/CT and consecutive Lu-177-PRRT therapy for metastatic neuroendocrine neoplasms of the digestive system at the University Hospital of Marburg between 2014 and 2019. The analysis focused mainly on potential predictors of progression free survival: Ki67 proliferation index, WHO-Grading, Chromogranin A, localization of the primary, age at diagnosis and sex. To conclude, this paper showed Ki67 proliferation index as a feasible prognostic marker of progression free survival in patients with metastatic neuroendocrine tumors of the digestive system after Lu-177-PRRT treatment. The differenciation between G1 and G2 neoplasms should be revised from Ki67=2% to a threshold of Ki67=5% in order to provide a more reliable prognosis.

SUVmax was proven to be an unfeasible prognostic marker for progression free survival in patients who had already been selected for PRRT by SUVmax measurement.

Chromogranin A can be used as a tumormarker and representative of disease progression. Age at diagnosis and Chromogranin A were did not present as suitable prognostic values of progression free survival.

Pancreatic neoendocrine neoplasms were associated with a poorer prognosis than NET with an ileal or jejunal primary. There was a significant difference in the tracer accumulation in metastases of different primary sites but none with regard to WHO-Grading or status progressive disease.

Surprisingly, there was a clear difference in progression free survival of men and women, which could not finally be clarified. Furthermore, women suffered from progressive disease more often than men. Future prospective studies should continue to examine differences with regard to gender in order to offer more insight as to integrate such results.

7 Literaturverzeichnis

Ahmed, A.; Turner, G.; King, B.; Jones, L.; Culliford, D.; McCance, D. et al. (2009): Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases. Results of the UKINETS study. In: *Endocrine-related cancer* 16 (3), S. 885–894. DOI: 10.1677/ERC-09-0042.

Al-Khafaji, B.; Noffsinger, A. E.; Miller, M. A.; DeVoe, G.; Stemmermann, G. N.; Fenoglio-Preiser, C. (1998): Immunohistologic analysis of gastrointestinal and pulmonary carcinoid tumors. In: *Human pathology* 29 (9), S. 992–999.

Ambrosini, Valentina; Campana, Davide; Polverari, Giulia; Peterle, Chiara; Diodato, Stefania; Ricci, Claudio et al. (2015): Prognostic Value of 68Ga-DOTANOC PET/CT SUVmax in Patients with Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (12), S. 1843–1848. DOI: 10.2967/jnumed.115.162719.

Ambrosini, Valentina; Campana, Davide; Tomassetti, Paola; Grassetto, Gaia; Rubello, Domenico; Fanti, Stefano (2011): PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET. An overview. In: *European journal of radiology* 80 (2), e116-9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.07.022.

Arnold, R. (2005): Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction. Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. In: *Best practice & research. Clinical gastroenterology* 19 (4), S. 491–505. DOI: 10.1016/j.bpg.2005.03.006.

Arnold, Rudolf; Chen, Yuan-Jia; Costa, Frederico; Falconi, Massimo; Gross, David; Grossman, Ashley B. et al. (2009): ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors. Follow-up and documentation. In: *Neuroendocrinology* 90 (2), S. 227–233. DOI: 10.1159/000225952.

Arnold, Rudolf; Wilke, Alexandra; Rinke, Anja; Mayer, Christina; Kann, Peter Herbert; Klose, Klaus-Jochen et al. (2008): Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6 (7), S. 820–827. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.052.

Banerjee, Sangeeta Ray; Pomper, Martin G. (2013): Clinical applications of Gallium-68. In: *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 76, S. 2–13. DOI: 10.1016/j.apradiso.2013.01.039.

Baum, Richard P.; Kulkarni, Harshad R.; Carreras, Cecilia (2012): Peptides and receptors in image-guided therapy: theranostics for neuroendocrine neoplasms. In: *Seminars in nuclear medicine* 42 (3), S. 190–207. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2012.01.002.

Begum, N.; Maasberg, S.; Plöckinger, U.; Anlauf, M.; Rinke, A.; Pöpperl, G. et al. (2014): Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts - Daten des deutschen NET-Registers. In: *Zentralbl Chir* 139 (3), S. 276–283. DOI: 10.1055/s-0032-1315199.

Begum N., Maasberg S., Rinke A. et. al.: Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts - Daten des deutschen NET-Registers. In: *Zentralbl Chir* 2012, S. 1–8.

Boy, Christian; Heusner, Till A.; Poeppel, Thorsten D.; Redmann-Bischofs, Anja; Unger, Nicole; Jentzen, Walter et al. (2011): 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue. Correlation of sst2 mRNA and SUVmax. In:

European journal of nuclear medicine and molecular imaging 38 (7), S. 1224–1236. DOI: 10.1007/s00259-011-1760-x.

Campana, Davide; Ambrosini, Valentina; Pezzilli, Raffaele; Fanti, Stefano; Labate, Antonio Maria Morselli; Santini, Donatella et al. (2010): Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51 (3), S. 353–359. DOI: 10.2967/jnumed.109.066662.

Caplin, Martyn E.; Pavel, Marianne; Ćwikła, Jarosław B.; Phan, Alexandria T.; Raderer, Markus; Sedláčková, Eva et al. (2016): Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours. The CLARINET open-label extension study. In: *Endocrine-related cancer* 23 (3), S. 191–199. DOI: 10.1530/ERC-15-0490.

Cohen, J. (1992): A power primer. In: *Psychological bulletin* 112 (1), S. 155–159. DOI: 10.1037//0033-2909.112.1.155.

Delle Fave, G.; O'Toole, D.; Sundin, A.; Taal, B.; Ferolla, P.; Ramage, J. K. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 119–124. DOI: 10.1159/000443168.

Delle Fave, Gianfranco; Kwekkeboom, Dik J.; van Cutsem, Erik; Rindi, Guido; Kos-Kudla, Beata; Knigge, Ulrich et al. (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. In: *Neuroendocrinology* 95 (2), S. 74–87. DOI: 10.1159/000335595.

Deroose, Christophe M.; Hindié, Elif; Kebebew, Electron; Goichot, Bernard; Pacak, Karel; Taïeb, David; Imperiale, Alessio (2016): Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine

Tumors. Current Status and Future Directions. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57 (12), S. 1949–1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234.

Eisenhauer, E. A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L. H.; Sargent, D.; Ford, R. et al. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45 (2), S. 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.

Falconi, M.; Eriksson, B.; Kaltsas, G.; Bartsch, D. K.; Capdevila, J.; Caplin, M. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 153–171. DOI: 10.1159/000443171.

Gabriel, Michael; Decristoforo, Clemens; Donnemiller, Eveline; Ulmer, Hanno; Watfah Rychlinski, Christine; Mather, Stephen J.; Moncayo, Roy (2003): An intrapatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 44 (5), S. 708–716.

Gabriel, Michael; Decristoforo, Clemens; Kendler, Dorota; Dobrozemsky, Georg; Heute, Dirk; Uprimny, Christian et al. (2007): 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors. Comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 48 (4), S. 508–518.

Giovannini, Elisabetta; Gaeta, Maria; Ciarmiello, Andrea (2014): 68Ga-Somatostatin Analogue PET/CT in Neuroendocrine Tumors. In: *J Diagn Imaging Ther* 1 (1), S. 81–102. DOI: 10.17229/jdit.2014-1030-006.

Hartmann, H.; Zöphel, K.; Freudenberg, R.; Oehme, L.; Andreeff, M.; Wunderlich, G. et al. (2009): Strahlenexposition der Patienten bei Untersuchungen mit 68Ga-DOTATOC am PET/CT. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 48 (5), S. 201–207. DOI: 10.3413/nukmed-0214.

Haug, Alexander R.; Auernhammer, Christoph J.; Wängler, Björn; Schmidt, Gerwin P.; Uebleis, Christopher; Göke, Burkhard et al. (2010): 68Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 51 (9), S. 1349–1356. DOI: 10.2967/jnumed.110.075002.

Heeg, Steffen; Brass, Volker (2003): Therapie gastroenteropankreatischer Neuroendokriner Neoplasien. In: *Onkologie heute; Praxis, Fortbildung, Forschung* 2015 (2), S. 20–22.

Jann, Henning; Roll, Stephanie; Couvelard, Anne; Hentic, Olivia; Pavel, Marianne; Muller-Nordhorn, Jacqueline et al. (2011): Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin. Tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. In: *Cancer* 117 (15), S. 3332–3341. DOI: 10.1002/cncr.25855.

Kabasakal, Levent; Demirci, Emre; Ocak, Meltem; Decristoforo, Clemens; Araman, Ahmet; Ozsoy, Yıldız et al. (2012): Comparison of ^{68}Ga-DOTATATE and ^{68}Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 39 (8), S. 1271–1277. DOI: 10.1007/s00259-012-2123-y.

Kayani, Irfan; Bomanji, Jamshed B.; Groves, Ashley; Conway, Gerard; Gacinovic, Sveto; Win, Thida et al. (2008): Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using 68Ga-DOTATATE

(DOTA-DPhe1,Tyr3-octreotate) and 18F-FDG. In: *Cancer* 112 (11), S. 2447–2455. DOI: 10.1002/cncr.23469.

Kim, Joo Young; Hong, Seung-Mo; Ro, Jae Y. (2017): Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors. In: *Annals of diagnostic pathology* 29, S. 11–16. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.

Klöppel, Günter; PERREN, AUREL; HEITZ, PHILIPP U. (2004): The Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Cell System and Its Tumors. The WHO Classification. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1014 (1), S. 13–27. DOI: 10.1196/annals.1294.002.

Korse, C. M.; Muller, M.; Taal, B. G. (2011): Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. In: *British journal of cancer* 105 (8), S. 1173–1175. DOI: 10.1038/bjc.2011.380.

Koukouraki, Sophia; Strauss, Ludwig G.; Georgoulias, Vassilios; Schuhmacher, Jochen; Haberkorn, Uwe; Karkavitsas, Nikolaos; Dimitrakopoulou-Strauss, Antonia (2006): Evaluation of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 33 (4), S. 460–466. DOI: 10.1007/s00259-005-0006-1.

Kowalski, Jörg; Henze, Marcus; Schuhmacher, Jochen; Mäcke, Helmut R.; Hofmann, Michael; Haberkorn, Uwe (2003): Evaluation of positron emission tomography imaging using 68Ga-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to 111In-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. In: *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 5 (1), S. 42–48.

Kratochwil, Clemens; Giesel, Frederik L.; López-Benítez, Ruben; Schimpfky, Nadine; Kunze, Kirsten; Eisenhut, Michael et al. (2010): Intraindividual comparison of selective arterial versus venous 68Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 16 (10), S. 2899–2905. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0004.

Kunz, Pamela L.; Reidy-Lagunes, Diane; Anthony, Lowell B.; Bertino, Erin M.; Brendtro, Kari; Chan, Jennifer A. et al. (2013): Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. In: *Pancreas* 42 (4), S. 557–577. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4.

Kwekkeboom, Dik J.; Herder, Wouter W. de; Kam, Boen L.; van Eijck, Casper H.; van Essen, Martijn; Kooij, Peter P. et al. (2008): Treatment with the radiolabeled somatostatin analog 177 Lu-DOTA 0,Tyr3octreotate: toxicity, efficacy, and survival. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 26 (13), S. 2124–2130. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.2553.

Kwekkeboom, Dik J.; Teunissen, Jaap J.; Bakker, Willem H.; Kooij, Peter P.; Herder, Wouter W. de; Feelders, Richard A. et al. (2005): Radiolabeled somatostatin analog 177Lu-DOTA0,Tyr3octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (12), S. 2754–2762. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.066.

Lehnert, Hendrik (Hg.) (2014): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. 4., Auflage. Stuttgart: Thieme.

Lloyd, Ricardo V. (2003): Practical Markers Used in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. In: *EP* 14 (4), S. 293–302. DOI: 10.1385/EP:14:4:293.

Luo, Y.; Pan, Q.; Yao, Shaobo; Yu, Miao; Wu, Wenming; Xue, Huadan et al. (2016): Glucagon-Like Peptide-1 Receptor PET/CT with 68Ga-NOTA-Exendin-4 for Detecting Localized Insulinoma: A Prospective Cohort Study. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57 (5), S. 715–720. DOI: 10.2967/jnumed.115.167445.

Miederer, Matthias; Seidl, Stefan; Buck, Andreas; Scheidhauer, Klemens; Wester, Hans-Jürgen; Schwaiger, Markus; PERREN, AUREL (2009): Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in 68Ga-DOTATOC PET/CT. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 36 (1), S. 48–52. DOI: 10.1007/s00259-008-0944-5.

Moattari AR, Deftos LJ, Vinik AI (1989): Effects of sandostatin on plasma chromogranin-A levels in neuroendocrine tumors. In: *J Clin Endocrinol Metab* (69), S. 902–905.

Modlin, I. M.; Pavel, M.; Kidd, M.; Gustafsson, B. I. (2010): Review article. Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31 (2), S. 169–188. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04174.x.

Modlin, Irvin M.; Shapiro, Michael D.; Kidd, Mark (2004): Siegfried oberndorfer. Origins and perspectives of carcinoid tumors. In: *Human pathology* 35 (12), S. 1440–1451. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.09.018.

Møller, Jacob E.; Connolly, Heidi M.; Rubin, Joseph; Seward, James B.; Modesto, Karen; Pellikka, Patricia A. (2003): Factors associated with progression of carcinoid heart disease. In: *The New England journal of medicine* 348 (11), S. 1005–1015. DOI: 10.1056/NEJMoa021451.

Moore, Andrew R.; Boyce, Malcolm; Steele, Islay A.; Campbell, Fiona; Varro, Andrea; Pritchard, D. Mark (2013): Netazepide, a gastrin receptor antagonist, normalises tumour biomarkers and causes regression of type 1 gastric neuroendocrine tumours in a nonrandomised trial of patients with chronic atrophic gastritis. In: *PloS one* 8 (10), e76462. DOI: 10.1371/journal.pone.0076462.

Niederle, B.; Pape, U-F; Costa, F.; Gross, D.; Kelestimur, F.; Knigge, U. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 125–138. DOI: 10.1159/000443170.

Niederle, Martin B.; Hackl, Monika; Kaserer, Klaus; Niederle, Bruno (2010): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. The current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. In: *Endocrine-related cancer* 17 (4), S. 909–918. DOI: 10.1677/ERC-10-0152.

Oberndorfer, Siegfried (1907): Karzinoide Tumoren des Dünndarms. In: *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*, S. 426–434.

Pach, Dorota; Sowa-Staszczak, Anna; Kunikowska, Jolanta; Królicki, Leszek; Trofimiuk, Małgorzata; Stefańska, Agnieszka et al. (2012): Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)--results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the*

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology 102 (1), S. 45–50. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.08.006.

Panzuto, Francesco; Boninsegna, Letizia; Fazio, Nicola; Campana, Davide; Pia Brizzi, Maria; Capurso, Gabriele et al. (2011): Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 29 (17), S. 2372–2377. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.0688.

Pape, Ulrich-Frank; Berndt, Uta; Müller-Nordhorn, Jacqueline; Böhmig, Michael; Roll, Stephanie; Koch, Martin et al. (2008): Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. In: *Endocrine-related cancer* 15 (4), S. 1083–1097. DOI: 10.1677/ERC-08-0017.

Patel, Y. C. (1999): Somatostatin and its receptor family. In: *Frontiers in neuroendocrinology* 20 (3), S. 157–198. DOI: 10.1006/frne.1999.0183.

Pavel, Marianne E.; Hainsworth, John D.; Baudin, Eric; Peeters, Marc; Hörsch, Dieter; Winkler, Robert E. et al. (2011): Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2). A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. In: *Lancet (London, England)* 378 (9808), S. 2005–2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61742-X.

Pavel, M.; O'Toole, D.; Costa, F.; Capdevila, J.; Gross, D.; Kianmanesh, R. et al. (2016): ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. In: *Neuroendocrinology* 103 (2), S. 172–185. DOI: 10.1159/000443167.

Peter, Luisa (2010): Somatostatinrezeptoren und Neuroendokrine Tumore: Molekulare Bildgebung mittels PET/CT und Korrelation zur Immunhistochemie. Dissertation. Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena. Medizische Fakultät. Online verfügbar unter https://www.db-thueringen.de/servlets/MCRFileNodeServlet/dbt_derivate_00024887/UrMEL/Peter_a.pdf, zuletzt geprüft am 09.03.2017.

Poeppel, T. D.; Boy, C.; Bockisch, A.; Kotzerke, J.; Buchmann, I.; Ezziddin, S. et al. (2015): Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumore. DGN-Leitlinie (S1). In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 54 (1), 1-11; quiz N2.

Poeppel, Thorsten D.; Binse, Ina; Petersenn, Stephan; Lahner, Harald; Schott, Matthias; Antoch, Gerald et al. (2011): 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 52 (12), S. 1864–1870. DOI: 10.2967/jnumed.111.091165.

Poeppel, Thorsten D.; Binse, Ina; Petersenn, Stephan; Lahner, Harald; Schott, Matthias; Antoch, Gerald et al. (2013): Differential uptake of (68)Ga-DOTATOC and (68)Ga-DOTATATE in PET/CT of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. In: *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer* 194, S. 353–371. DOI: 10.1007/978-3-642-27994-2_18.

Raymond, Eric; Dahan, Laetitia; Raoul, Jean-Luc; Bang, Yung-Jue; Borbath, Ivan; Lombard-Bohas, Catherine et al. (2011): Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. In: *The*

New England journal of medicine 364 (6), S. 501–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1003825.

Reubi, J. C.; Schär, J. C.; Waser, B.; Wenger, S.; Heppeler, A.; Schmitt, J. S.; Mäcke, H. R. (2000): Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. In: *Eur J Nucl Med* 27 (3), S. 273–282.

Reubi, Jean; Waser, Beatrice; Schaer, Jean-Claude; Laissue, Jean A. (2001): Somatostatin receptor sst1–sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. In: *Eur J Nucl Med* 28 (7), S. 836–846. DOI: 10.1007/s002590100541.

Reubi, Jean Claude (2003): Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. In: *Endocrine reviews* 24 (4), S. 389–427. DOI: 10.1210/er.2002-0007#sthash.Wgoo6FgD.dpuf.

Rinke, A. (2012): Übersicht - Ätiologie und Epidemiologie neuroendokriner Tumoren. In: *TumorDiagn u Ther* 33 (04), S. 193–198. DOI: 10.1055/s-0032-1312972.

Rinke, Anja; Muller, Hans-Helge; Schade-Brittinger, Carmen; Klose, Klaus-Jochen; Barth, Peter; Wied, Matthias et al. (2009): 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (28), S. 4656–4663. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

Rinke, A.; Wiedenmann, Bertram; Auernhammer, Christoph J.; Bartenstein, Peter; Bartsch, D. K.; Begum, N. et al. (2018): S2k-Leitlinie

Neuroendokrine Tumore. AWMF-Reg. In: *Zeitschrift fur Gastroenterologie* 56 (6), S. 583–681. DOI: 10.1055/a-0604-2924.

Rinke, Anja; Muller, Hans-Helge; Schade-Brittinger, Carmen; Klose, Klaus-Jochen; Barth, Peter; Wied, Matthias et al. (2009): 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. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (28), S. 4656–4663. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.8510.

Romer, A.; Seiler, D.; Marincek, N.; Brunner, P.; Koller, M. T.; Ng, Q. K. T. et al. (2014): Somatostatin-based radiopeptide therapy with 177Lu-DOTA-TOC versus 90Y-DOTA-TOC in neuroendocrine tumours. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (2), S. 214–222. DOI: 10.1007/s00259-013-2559-8.

Rossi, Roberta Elisa; Massironi, Sara; Conte, Dario; Peracchi, Maddalena (2014): Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. In: *Annals of translational medicine* 2 (1), S. 8. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.01.

Sadowski, Samira M.; Neychev, Vladimir; Millo, Corina; Shih, Joanna; Nilubol, Naris; Herscovitch, Peter et al. (2016): Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (6), S. 588–596. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0987.

Saravana-Bawan, Bianka; Bajwa, Amandeep; Paterson, John; McEwan, Alexander J. B.; McMullen, Todd P. W. (2019): Efficacy of 177Lu Peptide Receptor Radionuclide Therapy for the Treatment of Neuroendocrine Tumors: A Meta-analysis. In: *Clinical nuclear medicine* 44 (9), S. 719–727. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002646.

Scarpa, Aldo; Mantovani, William; Capelli, Paola; Beghelli, Stefania; Boninsegna, Letizia; Bettini, Rossella et al. (2010): Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 23 (6), S. 824–833. DOI: 10.1038/modpathol.2010.58.

Scherübl, H.; Faiss, S.; Zeitz, M. (2003): Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Diagnostik und Therapie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 128 Suppl 2, S81-3. DOI: 10.1055/s-2003-40143.

Sharma, Nancy; Naraev, Boris G.; Engelman, Eric G.; Zimmerman, M. Bridget; Bushnell, David L.; O'Dorisio, Thomas M. et al. (2017): Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. In: *Pancreas* 46 (2), S. 151–156. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000734.

Soga, J.; Tazawa, K. (1971): Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases. In: *Cancer* 28 (4), S. 990–998. Online verfügbar unter doi:10.1002/1097-0142(1971)28:4<990::AID-CNCR2820280424>3.0.CO;2-K.

Teunissen, Jaap J. M.; Kwekkeboom, Dik J.; Valkema, R.; Krenning, Eric P. (2011): Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment

of neuroendocrine tumours. In: *Endocrine-related cancer* 18 Suppl 1, S27-51. DOI: 10.1530/ERC-10-0282.

Tomassetti, P.; Migliori, M.; Lalli, S.; Campana, D.; Tomassetti, V.; Corinaldesi, R. (2001): Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. In: *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 12 Suppl 2, S95-9.

Waseem, Najeff; Aparici, Carina Mari; Kunz, Pamela L. (2019): Evaluating the Role of Theranostics in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 60 (7), S. 882–891. DOI: 10.2967/jnumed.118.217851.

Werner, R. A.; Bluemel, Christina; Lassmann, M.; Kudlich, T.; Higuchi, T.; Lopci, Egesta et al. (2015): SPECT- and PET-based patient-tailored treatment in neuroendocrine tumors. A comprehensive multidisciplinary team approach. In: *Clinical nuclear medicine* 40 (5), e271-7. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000729.

Wild, Damian; Schmitt, Jörg S.; Ginj, Mihaela; Mäcke, Helmut R.; Bernard, Bert F.; Krenning, Eric et al. (2003): DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 30 (10), S. 1338–1347. DOI: 10.1007/s00259-003-1255-5.

WILLIAMS, E. (1963): THE CLASSIFICATION OF CARCINOID TUMOURS. In: *The Lancet* 281 (7275), S. 238–239. DOI: 10.1016/S0140-6736(63)90951-6.

Yang, Jigang; Kan, Ying; Ge, Benjamin H.; Yuan, Leilei; Li, Chunlin; Zhao, Wenrui (2014): Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68

DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors. A meta-analysis. In: *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* 55 (4), S. 389–398. DOI: 10.1177/0284185113496679.

Yao, James C.; Fazio, Nicola; Singh, Simron; Buzzoni, Roberto; Carnaghi, Carlo; Wolin, Edward et al. (2016): Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4). A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. In: *The Lancet* 387 (10022), S. 968–977. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X.

Yao, James C.; Hassan, Manal; Phan, Alexandria; Dagohoy, Cecile; Leary, Colleen; Mares, Jeannette E. et al. (2008): One Hundred Years After Carcinoid□: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. In: *Journal of Clinical Oncology* 26 (18), S. 3063–3072. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.

Yao, James C.; Shah, Manisha H.; Ito, Tetsuhide; Bohas, Catherine Lombard; Wolin, Edward M.; van Cutsem, Eric et al. (2011): Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. In: *The New England journal of medicine* 364 (6), S. 514–523. DOI: 10.1056/NEJMoa1009290.

Yu, Jiangyuan; Li, Nan; Li, Jie; Lu, Ming; Leal, Jeffrey P.; Tan, Huangying et al. (2019): The Correlation Between 68GaDOTATATE PET/CT and Cell Proliferation in Patients With GEP-NENs. In: *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 21 (5), S. 984–990. DOI: 10.1007/s11307-019-01328-3.

8 Anhang

8.1 Tabellen

Tabelle 9: Patienten/-innencharakteristika

Lfd.Nr.	Alter bei ED	Primarius	Vor-Therapie	SUVmax	Progress	Follow Up Modalität	Geschlecht	Ki67	Grading
1	53	Pankreas	systemische Chemotherapie + Sunitinib + Octreotid	70	0	MRT	w	4	G2
2	55	Dünndarm	systemische Chemotherapie + Lanreotid	38	1	CT	m	3	G2
3	49	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid	35	1	MRT	w	5	G2
4	41	Pankreas	systemische Chemotherapie	47	1	CT	w	10	G2
5	65	Pankreas	Operation des Primarius + Lanreotid + Radiatio	43	1	CT	w	fehlt	G2
6	65	Dünndarm	Octreotid	47	1	CT	w	1	G1
7	49	Pankreas	Operation des	64	1	MRT	m	1	G1

8	35	Pankreas	Primarius + Everolimus Operation des Primarius + systemische Chemotherapie	10	1	MRT	m	45	G3
9	48	Dünndarm	Operation des Primarius	21	1	CT	m	1	G1
10	49	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid	43	1	MRT	m	1	G1
11	59	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid + Everolimus + TACE	42	1	MRT	m	11	G2
12	45	Dünndarm	Operation des Primarius	21	0	MRT	m	1	G1
13	64	Dünndarm	Operation des Primarius	25	1	CT	w	7	G2
14	64	Dünndarm	Operation des Primarius	72	1	MRT	w	1	G1
15	59	Pankreas	Operation des Primarius + Lanreotid	32	1	PET	w	5	G2
16	38	Pankreas	Operation des Primarius + TACE	93	0	MRT	w	1	G1
17	71	Dünndarm	Operation des	36	1	MRT	w	15	G2

18	44	Dünndarm	Primarius + Lanreotid Operation des Primarius + Lanreotid	40	0	CT	w	1	G1
19	47	Pankreas	Operation des Primarius + Lanreotid + RFA	42	0	MRT	w	fehlt	fehlt
20	45	Dünndarm	Operation des Primarius + SIRT + Octreotid	25	0	CT	m	1	G1
21	46	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid	35	0	MRT	w	1	G1
22	52	Dünndarm	Operation des Primarius	55	0	MRT	w	1	G1
23	69	Dünndarm	Operation des Primarius + systemische Chemotherapie + Immuntherapie	51	1	PET	m	13	G2
24	58	Dünndarm	Operation des Primarius	90	0	PET	m	1	G1
25	50	Pankreas	systemische Chemotherapie	56	1	PET	m	15	G2
26	64	Pankreas	systemische Chemotherapie	100	1	PET	w	15	G2

27	66	Pankreas	Sunitinib Operation des Primarius +	53	1	MRT	m	1	G1
28	60	Dünndarm	RFA Operation des	14	0	PET	m	1	G1
29	57	CUP	Primarius Operation des	31	0	PET	w	5	G2
30	74	Dünndarm	Primarius Operation des	38	1	PET	m	1	G1
31	53	Dünndarm	Primarius Operation des Primarius +	20	0	PET	m	1	G1
32	51	Dünndarm	TACE Operation des Primarius + systemische Chemothera pie + Immunthera pie +	47	0	MRT	w	1	G1
33	45	Rektum	Radiatio Operation des Primarius +	117	1	MRT	w	20	G2
34	55	Magen	Lanreotid Operation des Primarius + TACE +	90	1	CT	w	5	G2
35	57	Dünndarm	Octreotid systemische Chemothera pie +	65	0	MRT	m	1	G1
36	53	Pankreas	Lanreotid	80	1	MRT	w	8	G2

37	71	Dünndarm	Operation des Primarius systemische Chemotherapie + Lanreotid	12	1	PET	w	1	G1
38	54	Pankreas	Operation des Primarius systemische Chemotherapie	90	1	MRT	m	25	G3
39	64	Rektum	Operation des Primarius systemische Chemotherapie	30	1	CT	w	5	G2
40	47	Pankreas	systemische Chemotherapie	106	1	MRT	w	25	G3
41	74	Pankreas	Operation des Primarius + systemische Chemotherapie + Everolimus	54	0	MRT	m	25	G3
42	38	Dünndarm	Operation des Primarius + TACE + Octreotid Sandostatin + TACE + SIRT	66	0	MRT	m	6	G2
43	73	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid	35	1	MRT	w	10	G2
44	49	Dünndarm	Operation des Primarius + TACE + Lanreotid	61	1	MRT	w	1	G1
45	52	Dünndarm	Operation des Primarius + TACE + Lanreotid	51	1	PET	m	1	G1
46	49	Pankreas		75	1	PETCT	m	1	G1

47	65	Pankreas	Octreotid Operation des Primarius +	149	0	MRT	m	1	G1
48	59	Dünndarm	Lanreotid systemische Chemotherapie +	45	0	PET	m	1	G1
49	66	Pankreas	Octreotid Octreotid +	46	1	MRT	m	7	G2
50	54	Pankreas	Everolimus Operation des Primarius + systemische Chemotherapie	91	1	MRT	w	7	G2
51	73	Pankreas	Operation des Primarius +	78	1	CT	m	30	G3
52	73	Rektum	TACE Operation des Primarius + systemische Chemotherapie + TACE	35	0	CT	m	9	G2
53	42	Pankreas	Operation des Primarius +	56	0	MRT	m	8	G2
54	59	Pankreas	Lanreotid systemische Chemotherapie +	71	0	CT	w	6	G2
55	55	Pankreas	Radiatio Operation des Primarius +	58	1	MRT	w	40	G3
56	71	Pankreas	Lanreotid	28	1	CT	m	1	G1

57	42	Zökum	Operation des Primarius + Lanreotid	18	1	MRT	w	fehlt	fehlt
58	65	CUP	Lanreotid	39	1	MRT	m	7	G2
59	41	Dünndarm	Operation des Primarius	40	1	MRT	w	1	G1
60	52	Dünndarm	Operation des Primarius	23	1	MRT	w	1	G1
61	unbekannt	Paraganglion	Operation des Primarius	49	1	PET	w	fehlt	fehlt
62	70	Dünndarm	Operation des Primarius + Lanreotid	15	1	CT	m	7	G2

Tabelle 10: Ergebnisse der Fallverarbeitung Lokalisation des Primarius

	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	N	Prozent
Lokalisation des Primarius				
Pankreas	24	17	7	29,2%
Dünndarm	30	18	12	40,0%
andere Lokalisation	8	6	2	25,0%
Gesamt	62	41	21	33,9%

CgA-Reduktion nach Therapieabschluss				
Nein	23	14	9	39,1%
Ja	28	17	11	39,3%
Gesamt	51	31	20	39,2%
Fehlend	11			
CgA zu Therapiebeginn				
CgA im Referenzbereich	16	9	7	43,8%
< 3-fach erhöht	15	8	7	46,7%
3- bis 10-fach erhöht	13	10	3	23,1%
>10-fach erhöht	13	10	3	23,1%
Gesamt	57	37	20	35,1%
WHO-Grading				
1	27	14	13	48,1%
2	26	20	6	23,1%
3	6	5	1	16,7%
Gesamt	59	39	20	33,9%
Ki67-Proliferationsindex				
< 5%	29	15	14	48,3%
> 5%	29	23	6	20,7%
Gesamt	58	38	20	34,5%

Tabelle 11: Odds ratio Risikoschätzer

		95%-Konfidenzintervall	
	Wert	Untere	Obere
Odds ratio für SUVmax reduziert	5,250	,698	39,476
Odds ratio für SUVmax-Reduktion -30%	2,625	,220	31,349
Odds ratio für Geschlecht (m / w)	2,294	,781	6,741

Tabelle 12: Fallverarbeitung SUVmax

SUVmax			n	Medianer Rang
	Progress		62	
		ja	41	31,16
		nein	21	32,17
	Lokalisation		54	
		Pankreas	24	36,10
		Dünndarm	30	20,62
	WHO-Grading		59	
		1	27	27,57
		2	26	30,40
		3	6	39,17

Tabelle 13: Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells: Mittelwerte

Kovariate Mittelwerte des Cox-Modells	Mittelwert
SUVmax	50,849
Ki67	8,019
Geschlecht (m)	,472
CgA	1662,151
Alter bei Erstdiagnose	56,547

Tabelle 14: Ergebnisse des Cox-Regressionsmodells

	Beta Koeffizient	SE	Freiheitsgrade	Sig.	Exp(B) HR	95.0% Konfidenzintervall für Exp(B) Unterer	Oberer
SUVmax	-,009	,008	1	p =0,228	,991	,976	1,006
Ki67	,070	,020	1	**p <0,01**	1,073	1,032	1,116
Geschlecht männlich	-,984	,409	1	**p =0,016**	,374	,168	,833
CgA	,000	,000	1	p =0,895	1,000	1,000	1,000
Alter bei Erstdiagnose	,018	,018	1	p =0,337	1,018	,982	1,056

Tabelle 15: Likelihood-Schätzer des Cox-Regressionsmodells

-2Log-Likelihood	Chi-Quadrat	Freiheitsgrade	Sig.
213,028	21,008	5	p <0,001

Tabelle 16: Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeitanalysen

	Mittelwert				Median			
			95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze	Schätzer	Std.-Fehler	Untere Grenze	Obere Grenze
CgA vor Therapiebeginn								
im Referenzbereich	**24,875**	5,391	14,309	35,441	**27,000**	15,775	,000	57,920
< 3-fach erhöht	**25,875**	4,984	16,107	35,643	**16,000**	9,636	,000	34,887
3- bis 10-fach erhöht	**14,215**	4,422	5,549	22,882	**11,000**	5,719	,000	22,209
>10-fach erhöht	**14,026**	4,033	6,122	21,929	**11,000**	4,241	2,687	19,313
Gesamt	**20,424**	2,631	15,267	25,580	**15,000**	2,477	10,145	19,855
CgA-Reduktion nach Therapieabschluss								
Nein	**19,530**	4,119	11,457	27,603	**17,000**	6,456	4,346	29,654
Ja	**23,363**	3,829	15,857	30,868	**16,000**	3,142	9,841	22,159
Gesamt	**22,100**	2,922	16,372	27,828	**16,000**	3,228	9,673	22,327
Lokalisation des Primarius								
Pankreas	**20,651**	4,037	12,739	28,563	**11,000**	1,557	7,948	14,052
Dünndarm	**18,975**	3,709	11,706	26,244	**17,000**	1,615	13,834	20,166

andere	**22,938**	6,695	9,816	36,059	**17,000**	11,937	,000	40,397
Gesamt	**21,375**	2,555	16,366	26,384	**16,000**	2,559	10,985	21,015
WHO-Grading								
1	**25,695**	4,015	17,825	33,564	**18,000**	4,058	10,047	25,953
2	**18,103**	3,464	11,314	24,892	**11,000**	2,417	6,263	15,737
3	**4,833**	2,065	,786	8,881	**2,000**	1,837	,000	5,601
Gesamt	**21,410**	2,641	16,234	26,586	**16,000**	2,454	11,189	20,811
Ki67 Proliferationsindex								
< 5%	26,735	3,920	19,053	34,417	26,000	5,256	15,697	36,303
> 5%	15,583	3,118	9,471	21,694	11,000	1,921	7,234	14,766
Gesamt	21,853	2,666	16,628	27,077	16,000	2,436	11,226	20,774
Geschlecht								
m	**27,628**	3,699	20,377	34,878	**19,000**	4,502	10,176	27,824
w	**14,932**	3,139	8,780	21,084	**8,000**	2,357	3,380	12,620
Gesamt	**21,375**	2,555	16,366	26,384	**16,000**	2,559	10,985	21,015

Tabelle 17: Teststatistik für Fishers exact test für Geschlecht und Progress

Geschlecht und Progress	Wert	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Likelihood-Quotient	2,338	**p =0,104**
Exakter Test nach Fisher		**p =0,104**
Anzahl der gültigen Fälle	62	

Tabelle 18: Korrelationsanalyseergebnisse für Ki67, SUVmax und CgA

			Ki67	SUVmax	CgA
Spearman-Rho	Ki67	Korrelations-koeffizient	1,000	,186	,206
		Sig. (1-seitig)	.	,081	,070
		N	58	58	53
	SUVmax	Korrelations-koeffizient	,186	1,000	**,379****
		Sig. (1-seitig)	,081	.	**p =0,002**
		N	58	62	57
	CgA	Korrelations-koeffizient	,206	**,379****	1,000
		Sig. (1-seitig)	,070	**p =0,002**	.
		N	53	57	57

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

Tabelle 19: Korrelationsanalyseergebnisse für Ki67 und WHO-Grading

			Ki67	WHOgrading
Spearman-Rho	Ki67	Korrelationskoeffizient	1,000	**,953****
		Sig. (2-seitig)	.	**p <0,01**
		N	58	57
	WHO-Grading	Korrelationskoeffizient	**,953****	1,000
		Sig. (2-seitig)	**p <0,01**	.
		N	57	59

**. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

8.2 Lebenslauf

- *Diese Seite wurde zur Veröffentlichung entfernt. -*

8.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer/Innen

Meine akademischen Lehrer*innen waren die Damen und Herren:

Im vorklinischen Studienabschnitt: Adamkiewicz, Baranovski Sergei, Baranovski Svetlana, Bauer, Baum, Berger, Bertoune, Bette, Bonaterra, Brehm, Cetin, Daut, Decher, Del Rey, Feuser, Grundmann, Halaszovich, Hildebrandt, Kinscherf, Koolman, Lill, Milani, Mueller, Mutters, Müller, Neumüller, Oberthür, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Quint, Reese, Renz, Rost, Sahmland, Schäfer, Schratt, Schwarz, Seitz, Schütz, Stahl, Steiniger, Steinmetzer, Thieme, Weihe, Westermann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf

Im klinischen Studienabschnitt: Adarkwah, Albers, Alter, Arndt, Baum, Bauer Stefan, Bauer Christian, Bäumlein, Bartsch, Becker Anette, Becker Katja, Beutel, Berger, Betz, Bien, Birk, Bliemel, Bösner, Brüning, Bücking, Burchert, Carl, Cassebaum, Czubayko, Denkert, Dersch, Dettmeyer, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhardt, Eggert, Eickmann, Ermisch, Eschbach, Feldmann, Fuchs-Winkelmann, Frink, Geks, Geisthoff, Geraedts, Görg Christian, Görg Konrad, Grgic, Häußermann, Hegele, Hertl,

Heverhagen, Hoch, Hofmann, Holland, Hoyer, Humburg, Hundt, Irqsusi, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießer, Kaufmann, Keil, Kerwat, Kircher, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Kluge, Knake, Knipper, Koehler Ulrich, Köhler Siegmund, Kolb-Niemann, Kortus-Götze, Kühnert, Kruse, Kwee, Lohoff, Lübbe, Luster, Maier Rolf, Menzler, Metzelder, Mirow, Moll, Morin, Neubauer, Neubert, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Pagenstecher, Pankuweit, Pehl, Peterlein, Pfeiffer, Pfestroff, Pfützner, Plant, Printz, Ramaswamy, Rastan, Reese, Repp (Fulda), Renz, Richter, Rißе, Roeßler, Rose, Röttgers, Ruchholtz, Rüsch, Sassen, Schäfer, Schieffer, Schneider, Schreinert, Schu, Schulze, Schüttler, Schröder, Seifart, Sekundo, Sevinc, Sibai, Sommer, Stuck, Stula, Tackenberg, Teymoortash, Thiemer, Torossian, Vogel, Vogelmeier, Völlger, Wagner, Waldmann, Wallot, Walter, Wege-Rost, Weissenberger, Wißniowski, Wiessmann, Wittig, Worzfeld, Wulff, Zentgraf, Ziller, Ziring, Zwiorek

8.4 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Luster für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, sowie aller Materialien und Räumlichkeiten. Einen herzlichen Dank auch für seine Ratschläge, seine unterstützenden und motivierenden Worte, die mich noch weiter in meinem beruflichen Leben als Ärztin begleiten werden. Außerdem möchte ich meinem Betreuer Herrn Dr.med. Andreas Pfestroff danken, ohne dessen Hilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in jeder erdenklichen Form auf meinem Weg durch mein Studium und diese Promotion begleitet haben und die, anders als ich, niemals Zweifel am Gelingen dieser Arbeit hatten. Abschließend möchte ich meinem Partner danken, dass er all meine Sorgen im Zusammenhang mit dieser Arbeit liebevoll unterstützend mitgetragen hat.

8.5 Ehrenwörtliche Erklärung

- *Diese Seite wurde zur Veröffentlichung entfernt. -*