

Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Ambros Beer

Die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie neuroendokriner Tumoren

mit Yttrium-90-DOTA-NOC

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Ulm

Robin Uhlmann

Stuttgart

2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Alexander Lindner

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Luster

2. Berichterstatter: PD Dr. Joachim Gülke

Tag der Promotion: 23.06.2017

Inhaltverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Neuroendokrine Tumoren (NET)	1
1.2 Klassifikation.....	2
1.3 Epidemiologie und Prognose.....	2
1.4 Diagnostik.....	4
1.4.1 Histo-Pathologische Diagnostik	4
1.4.2 Konventionelle-Bildgebende Diagnostik.....	5
1.4.3 Funktionelle Bildgebende Diagnostik	5
1.5 DOTANOC.....	7
1.5.1 Therapie.....	7
1.6 Nebenwirkungen.....	8
1.6.1 Häufig.....	8
1.6.2 Selten.....	8
1.6.3 Toxizität.....	9
1.7 Kontraindikation.....	9
1.8 Therapie-Alternativen zur Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie.....	9
1.9 Fragestellung.....	11
2 Patienten; Material und Methoden.....	12
2.1 Patienten	12
2.2 Herstellung des DOTANOC.....	13
2.3 Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT).....	13
2.4 Dynamische Nierenfunktionsszintigraphie	15
2.5 Herstellung der Aminosäure-Infusionslösung	15
2.6 Behandlungsablauf.....	16
2.7 Bildanalyse	18
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Patienten	20
3.2 Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen.....	22
3.3 Histologie.....	24

3.4	Verlauf der Nierenfunktion	26
4	Diskussion.....	30
4.1	Zielsetzung	30
4.2	Schwierigkeiten der Methodik.....	30
4.3	Neuroendokrine Tumoren (NET)	31
4.3.1	Charakteristik	31
4.3.2	Therapien und Prognose.....	31
4.4	Datenbasis-Patienten	32
4.5	Yttrium-90-DOTANOC-Therapie.....	33
4.6	Ergebnisse.....	34
4.6.1	Tumoransprechen der Y-90-DOTANOC-Therapie	34
4.6.2	Tumorzunahme nach RECIST - Kriterien.....	34
4.6.3	Standardized Uptake Volume (SUV).....	34
4.7	Nierenszintigramm.....	35
4.7.1	Glomeruläre Filtrationsrate.....	36
4.7.2	Effektiver renaler Plasmafluss.....	36
4.7.3	Kreatinin-Wert	37
4.8	Größenreduzierung und Nierentoxizität in der Literatur	37
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis	45
Anhang		54
	Abbildungsverzeichnis	54
	Tabellenverzeichnis	55
Danksagung.....		56

Abkürzungsverzeichnis

TC-99m	Technetium-99m
111-In-DTPA	111-Indium-Diethlen-triamin-penta-acid
APUD	A mine P recursor U ptake and D ecarboxylation
CDDP	Cisplatin
CGA	Chromogranin A
CR	Complete Remission
CT	Computertomographie
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DOTANOC	DOTA = Chelator; NOC = Somatostatin-Analogon ((1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure)-1Na13-octreotid)
ERPF	Extrarenaler Plasmafluss
F-18 FDG	F-18-Fluordesoxyglucose
F-18 DOPA	F-18-Dihydroxyphenylalanin
FWHM	Full Width at Half Maximum
Ga-68	Gallium-68
GFR	Glomeruläre Filtration
KI-67	Proliferationsmarker
NET	Neuroendokrine Tumoren
MAG3	Mercaptoacetyltriglycin
MBq	Megabecquerel
MEN	Multiple Endokrine Neoplasie
MIBG	Metajodobenzylguanid
MRT	Magnetresonanztomographie
OSEM	Odset Subsets Expectation Maximisation
PD	Progressive Disease
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PR	Partial Remission
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SA	Somatostatin-Analoga
SCLC	small cell lung cancer
SD	Stable Disease
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SSRS	Somatostatinrezeptor-Szintigraphie
SUV	Standardized Uptake Value
TER	Tubuläre Extraktionsrate
TOC	Phe(1)-Tyr(3)octreotid
Y-90	Yttrium-90

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren (NET)

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind seltene Malignome unterschiedlichen Ursprunges. Sie vereint das sie zum Großteil bestimmte Rezeptor-Typen exprimieren, langsam wachsen und Ihre Fernmetastasen daher zum Diagnosezeitpunkt oft bereits metastasiert haben [57,68]. Die Inzidenz liegt bei etwa 2/100.000 [65].

Unterteilt werden sie in funktionelle und nicht-funktionelle Tumore, wobei hier die langsam wachsenden, gut differenzierten NET den Hauptteil ausmachen. Weniger häufig kommen die schlecht differenzierten, aggressiv wachsenden malignen Tumoren vor. Die Tatsache, dass NET häufig bestimmte Peptid-Rezeptoren auf ihrer Zell-Oberfläche (Somatostatin-Rezeptoren) exprimieren, macht man sich sowohl für die Diagnostik, als auch zur Therapie zu Nutze [56]. Zusätzlich besitzen die neuroendokrinen Zellen die Fähigkeit amine Vorläuferstufen wie Dihydroxyphenylalanine (DOPA) und Hydroxytryptophane aufzunehmen und zu dekarboxylieren [40]. Sie wurden als APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) klassifiziert. Tumore die aus diesen Zellen entstanden sind, wurde von Klöppel [29] als APUDomas bezeichnet. NET entstehen meist im Gastrointestinal-Trakt und im Pankreas (Glukagonom, Insulinom, VIP-om, Gastrinom). Diese werden als gastropankreatische NET zusammengefasst [75]. Doch auch in anderen Geweben können NET entstehen, wie z.B. das Phäochromozytom, das medulläre Schilddrüsen-Karzinom, Bronchial-Karzinome und Neuroblastome. Diese können, sofern sie funktioneller Natur sind, spezifische Syndrome auslösen (Karzinoid-Syndrom, Hyperinsulinismus, Zollinger-Ellison-Syndrom, etc.). NET können sporadisch auftreten oder Teil eines hereditären Syndroms sein, wie beim multiplen endokrinen Neoplasie-Syndrom Typ I (MEN-1), der Neurofibromatose Typ I, der tuberösen Sklerose oder der von-Hippel-Lindau-Krankheit (vHLD) [63]. Laut Baum [4] ist es aufgrund ihres langsamen Wachstums schwer, NET in der Frühphase zu lokalisieren. Die Lokalisation ist jedoch essentiell zur Auswahl der Therapieansätze (kurativ-chirurgisch, antiproliferative Tumor-Behandlung, etc.) und zur Einschätzung der Patientenprognose [28;37]. Hier hat die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie die Diagnostik der NET revolutioniert. Sie ist eine sensitive und spezifische Technik,

um das Vorhandensein von Somatostatin-Rezeptoren auf Tumor-Zellen zu demonstrieren [28].

1.2 Klassifikation

Neuroendokrine Tumoren können in einer Vielzahl unterschiedlicher Organe auftreten, vereinen aber dennoch einige pathologische Eigenschaften. Es gibt viele unterschiedliche Ansätze in der Erstellung eines einheitlichen Systems [9]. Die ursprüngliche Einteilung von Williams und Sandler 1963 [72] in Foregut, Midgut und Hindgut-Tumoren wurde zunächst von einer WHO-Klassifikation ersetzt, die auf einer histo-morphologischen Einteilung in drei Gruppen beruhte [46]. In letzter Überarbeitung dieser WHO-Klassifikation von 2010 ergab sich jedoch eine weitere Differenzierung die auch heute gültig ist. Die Abweichungen von der WHO-Klassifikation 2010 werden folgend erfasst [36]:

WHO-Klassifikation 2000
Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor benigne oder low grade maligne
Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
Gering differenziertes neuroendokrines Karzinom
WHO-Klassifikation 2010
Neuroendokriner Tumor (NET) G1 (Karzinoid)
Neuroendokriner Tumor (NET) G2
Neuroendokrines Karzinom (NEC) G3
• Großzelliges NEC (Large cell NEC)
• Kleinzelliges NEC (Small cell NEC)

Abbildung 1: Abweichungen WHO-Klassifikation 2000 und 2010
(Quelle: Messmann 2010, S.755)

1.3 Epidemiologie und Prognose

Epidemiologie

Die Inzidenz neuroendokriner Tumoren liegt bei ein bis zwei Fällen pro 100.000 Einwohner, variiert jedoch nach Geschlecht, Alter und ethnischer Herkunft. Im Alter von 15 bis 25 und im Alter von 65 bis 75 findet man jeweils alter-spezifische Peaks. Außerdem ist die Inzidenz bei Frauen unter 50 Jahren zweimal so hoch wie bei Männern. Im höheren Alter ist dieses genau umgekehrt, so sind zwischen 65 und 75 Jahren Männer doppelt so häufig betroffen [50]. Zusätzlich wurde beo-

bachtet, dass besonders unter afro-amerikanischen Männern ein ca. vierfach erhöhtes Risiko besteht [74].

Der Primarius befindet sich hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt (ca. 65 %) sowie im Bronchopulmonal-Trakt (ca. 25 %). In den restlichen ca. 10 % wird ein Primärtumor nicht gefunden. Insgesamt haben ca. 22 % dieser Patienten Fernmetastasen. Diese finden sich hauptsächlich in Leber, Lunge und Darm [65].

Prognose

NET sind meist langsam wachsende Tumoren, viele unterschiedliche Faktoren spielen jedoch eine wichtige Rolle in der Prognosestellung. Dazu zählen histologische Klassifizierung, Mitose-Rate, der Grad der Differenzierung, die Tumorausdehnung, Tiefe, Lokalisation, Anwesenheit von Metastasen der Leber oder Lymphknoten sowie das Alter. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten reichen hier von 30-70 % [18;34;25;7; 20;54]. Laut Yao, Hassan et al. [73] ist jedoch der Ort des Primärtumors der wichtigste prognostische Prädiktor.

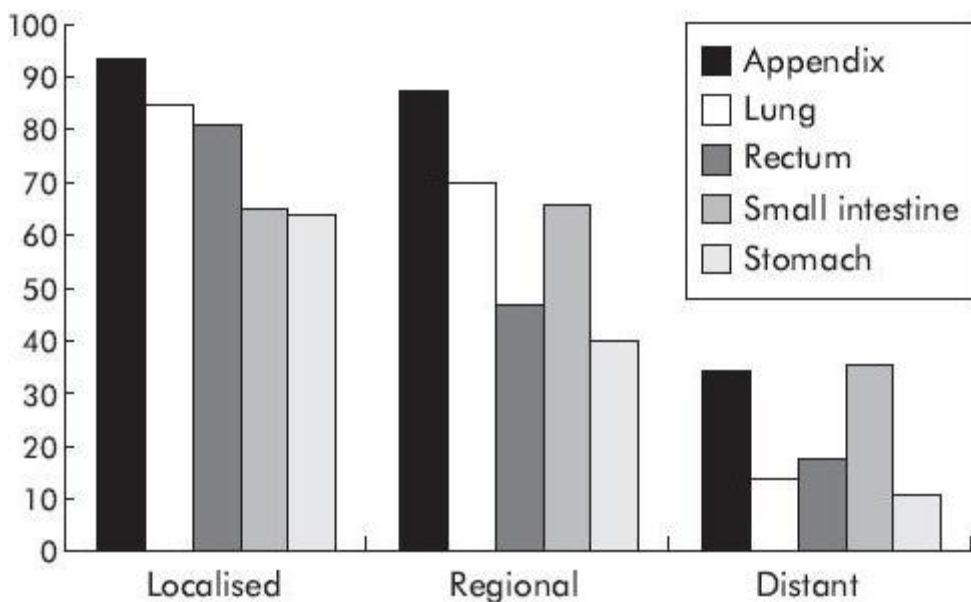


Abbildung 2: Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Ausbreitungsstatus in Prozent von Patienten mit Karzinoid-Tumoren in Abhängigkeit vom Ursprungsort und Verteilungsgrad in Schweden (Quelle: Ramage JK 2005, S. 11)[51]

1.4 Diagnostik

Die Diagnose NET beruht sowohl auf typischen histo-pathologischen Merkmalen und Markern, konventionellen bildgebenden Verfahren, als auch auf der funktionellen bildgebenden Diagnostik, die mittlerweile eine wesentliche Rolle eingenommen hat [49].

1.4.1 Histo-Pathologische Diagnostik

Zur Bestätigung der Diagnose ist die Histologie notwendig. Grundlage hierfür sind die folgenden Marker:

Chromagranin A (CgA). Das CgA findet sich in den Sekret-Granula neuroendokriner Zellen und wird zusammen mit den dort vorhandenen Aminen und Peptiden ausgeschüttet. Es wird laut [43] als Marker mit der höchsten Spezifität angesehen, ist jedoch nicht sehr sensitiv. Erhöhte Werte korrelieren mit einer schlechten Prognose [59].

Synaptophysin

Das Synaptophysin ist ein membranäres Glykoprotein, das ebenfalls in Vesikeln ausgeschüttet wird. Besonders häufig kommt es in den Zellen von NET vor. Da es jedoch im Vergleich zum Chromagranin A um einen zytoplasmatischen Marker handelt, ist die Kombination beider am aussagekräftigsten. Synaptophysin alleine kommt auch in anderen gesunden Geweben, wie in Neuronen, den Insel-Zellen des Pankreas und im Nebennierenmark vor und hat somit alleine keine Aussagekraft über die Prognose [71].

Ki-67

Der Proliferationsindex Ki-67 hat sich als die dritte große Säule der prognostischen Marker der NET etabliert. Er ist der sensitivste und spezifischste Indikator für den Grad der Aggressivität eines NET-Tumors. Bei einem Ki-Index über 10 % zeigen die Tumoren meistens eine Größe von über 2 cm, tendieren zu exzessiven Gefäßinvasionen und neigen deutlich eher dazu zu metastasieren [69]. Zusätzlich kann die Diagnostik ergänzt werden durch den immunohistochemischen Nachweis

von Hormonen oder von biogenen Aminen, die die Zuordnung zu einer Tumorentität erleichtern können [61].

1.4.2 Konventionelle-Bildgebende Diagnostik

Computertomographie (CT)

Die CT zeigt generell eine hohe Sensitivität (90-100 %) und Spezifität zur Diagnose von Lebermetastasen [31]. Die Sensitivität bezogen auf die Primarius-Lokalisierung liegt bei 22-45 % [38;39]. Jedoch ist die CT ansonsten darauf beschränkt Lymphknotenstatus, Gewebestruktur und Morphologie darzustellen [23]. Eine besondere Rolle in der Diagnostik der NET hat die CT durch die Hybrid-Technik gewonnen. Hiermit ist es möglich, anatomische (CT) und funktionelle Daten (SPECT/PET) zu vereinen und somit die Genauigkeit der Diagnose deutlich zu verbessern [56]. CT nimmt somit beim Staging, als auch bei der Verlaufskontrolle eine entscheidende Rolle ein [38;39].

Magnetresonanztomographie (MRT)

MRT hat durch einen deutlichen Qualitätszuwachs in den letzten Jahren an diagnostischer Bedeutung gewonnen [53]. Die Sensitivität einer MRT ist mit der einer CT vergleichbar. So wurde zum Beispiel eine Sensitivität für Pankreas-Läsionen von bis zu 94 % berichtet [24;58;45]. Laut Reznik [53] wird jedoch der Bild-Qualität einer MRT eine entscheidende Rolle zugewiesen. Mittels MRT lassen sich Strukturen wie fokale Leberläsionen gut darstellen, ermöglicht wird oft auch die Differenzierung zwischen malignem und benignem Gewebe [67].

1.4.3 Funktionelle Bildgebende Diagnostik

Somatostatinrezeptor (SSRS) – Szintigraphie

NET exprimieren eine besonders hohe Anzahl an Somatostatin-Rezeptoren [31]. Diese Tatsache macht sich der sogenannte Octreoscan® zunutze. Mit Hilfe einer Gamma-Kamera werden Verteilungsaufnahmen der Verbindung des Octreotid (8-Amino-Peptid/ Sandostatin®) mit dem Gamma-Strahler Indium-111 erstellt. Das so

entstandene In-111-DTPA (Diethylene-triamine-pentaacetic-acid) hat eine hohe Affinität speziell zum Somatostatin-Rezeptor-2 (SSTR-2), der auf Zellen des NET gehäuft exprimiert wird (Hicks 2010). Die bevorzugte Aktivitätsmenge für einen Octreoscan® beträgt laut Kwekkeboom et al. [32] 200 MBq (Megabecquerel). Die SSRS war lange Zeit erste Wahl in der Diagnostik von NET, wird aber zunehmend von Substanzen wie dem Gallium-68-markierten DOTA-NOC ([1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid]-1NaI3-octreotide), einem PET-Tracer abgelöst, der eine noch höhere, spezifische Somatostatin-Rezeptor-Affinität aufweisen.

Metajodobenzylguanidin (MIBG) – Szintigraphie

Die Strukturähnlichkeit von MIBG zum adrenergen Norepinephrin bildet die Basis für dieses hochspezifische bildgebende Verfahren des mit radioaktivem Jod markierten MIBG. Dessen spezifische Aufnahme- und Speichermechanismen sind entscheidend. Besonders bei Tumoren mit Katecholamin-Sekretion besteht eine hohe Sensitivität dieses Verfahrens. Die MIBG-Szintigraphie ist besonders geeignet für die Diagnostik von aktiven Tumoren wie Phäochromozytomen, funktionellen Paragangliomen, Neuroblastomen, medullären Schilddrüsen-Karzinomen und Karzinoiden. Es handelt sich um ein sehr spezifisches diagnostisches Verfahren mit einer falsch-positiven Rate von 1-5 % [56].

Positronenemissionstomographie PET

Das PET kann pathologische Stoffwechselaktivitäten detektieren. Hierzu stellt es radioaktiv markierte biologische Substanzen dar, die selektiv vermehrt von Tumoren aufgenommen werden. Die wichtigsten Substanzen in der Diagnostik der NET sind die Somatostatin-Analoga. Einer ihrer Hauptvertreter ist das oben erwähnte DOTANOC. Als radioaktives Nuklid wird hauptsächlich das Ga68 (Gallium) verwendet. Das DOTANOC hat eine hohe Affinität zu den Somatostatin-Rezeptoren 2, 3 und 5 [10].

Die am häufigsten in der Nuklearonkologie verwendete Substanz ist F-18-Fluorodeoxyglucose (FDG). Es wird zur Ermittlung der Hexokinase-Aktivität verwendet, die in Tumor-Zellen aufgrund einer beschleunigten Glykolyse erhöht ist. Das FDG-PET hat bei 17 % der Patienten mit einem NET im Pankreas oder

Dünndarm Einfluss auf die Behandlungsstrategie. Es gilt als diagnostisches Mittel zweiter Wahl bei NETs. Eine Ausnahme stellen hier schlecht differenzierte NETs mit einem hohen Proliferationsindex dar. Auch bei Entzündungsreaktionen kann sich vermehrt FDG anreichern und somit die Rate falsch-positiver Befunde erhöhen [5].

Des Weiteren kann in der Diagnostik F18-DOPA eingesetzt werden. Es sollte laut Hoegerle, Altehoefer et al. [22] besonders dann verwendet werden, wenn immunhistochemisch ein Tumor mit vermehrter Serotonin-Expression gefunden wurde.

1.5 DOTANOC

1.5.1 Therapie

Somatostatin ist ein zyklisches Peptid-Hormon, das im Körper unterschiedliche Funktionen erfüllt, wie z.B. die Inhibierung der Ausschüttung von Hormonen, die Modulation der Ausschüttung von Neurotransmittern, oder der Zellproliferation. Wie oben erwähnt, exprimieren neuroendokrine Tumoren vermehrt Somatostatin-Rezeptoren, was man sich auch für die Therapie zunutze macht. Initial wurde das Somatostatin-Analogon TOC (Phe(1)-Tyr(3)octreotid) am häufigsten für die PRRT verwendet. Es wurde im Tierversuch und am Menschen erfolgreich getestet. Auffallend ist eine hohe Bindungsaffinität zu SSR 2, jedoch nur eine geringere zu SSTR 5, eine zu vernachlässigende zu SSR 3 sowie keine messbare Bindungsaffinität zu SSTR 1 und SSTR 4. Trotz der Tatsache das die meisten neuroendokrinen Tumoren hauptsächlich SSTR 2 exprimieren, gibt es laut Halmos, Sun et al. [21] einige Tumoren, die auch vermehrt SSTR 3-5 auf ihrer Oberfläche tragen. Tauscht man beim TOC die Aminosäure Phenylalanin in Position 3 des Octreotids gegen Naphthyl-Alanin, so erhält man das NOC (Nal³-Octreotide). Dies hat verglichen zum TOC eine deutlich verbesserte Affinität zu SSTR 2 und zusätzlich hohe Affinität zu SSTR 3 und SSTR 5 [52;71]. Das so entstandene NOC wird mit Hilfe des Chelators DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) an den kurzwirksamen Beta-Strahler Yttrium-90 (Y-90) gebunden und somit zum DOTA-NOC. Y-90 hat eine Halbwertszeit von ca. 64 Stunden eine mittlere Reich-

weite von 2,5 mm bei einem Maximum von 1,1 cm. Somit kann primär selektiv das betroffene Tumorgewebe bestrahlt werden [66].

Voraussetzung

Damit ein Ansprechen der PRRT auf G1 K-67 < 2 % und G2 (K-67 2-20 %) möglich wird, sind unter anderem die ausreichende Expression des Somatostatinrezeptorsubtyp 2 (SST2) sowie ein hoher Uptake der NET in der Octreodidszintigrafie bzw. PET notwendig. Auf diesem Wege kann eine partielle Remission in 8-30 % und eine Tumorstabilisierung in 50-75 % der Fälle über den Zeitraum von durchschnittlich 14-40 Monaten erreicht werden [36]. Messmann verweist ergänzend darauf, dass 6 Wochen vor einer PRRT weder Octreotid LAR noch Lanreotid Autogel verabreicht werden dürfen, damit Somatostatinrezeptoren der Tumore nicht durch Somatostatin-Analoga aufgrund einer kompetitiven Hemmung verdrängt werden. Bei funktionell aktiven NET ist jedoch ein Einsatz von kurz wirksamen Octreotiden bis zum Vortag möglich, sodass darüber eine Symptomkontrolle erfolgen kann.

1.6 Nebenwirkungen

1.6.1 Häufig

Für Somatostatin-Analoga werden trotz generell guter Verträglichkeit verschiedene Nebenwirkungen genannt, die sich recht häufig zeigen. Hierzu gehören insbesondere Störungen im gastrointestinalen Bereich wie Flatulenz, Diarrhöen sowie Steatorrhö, Fettmalabsorption, Störungen der Mikrozirkulation, dem sogenannten Gallenblasen-Sludge, und Cholezystolithiasis. Weiterhin können lokale Empfindlichkeiten und die Bildung von Verhärtungen durch Injektion von Depotpräparaten auftreten.

1.6.2 Selten

Als eher selten gelten Bradykardie, Pankreatitis, Glukosestoffwechsel- und Schilddrüsenfunktionsstörungen [2;15].

1.6.3 Toxizität

Mögliche, durch PRRT induzierte Nebenwirkungen sind Nephrotoxizität, Myelotoxizität und selten auch eine Hepatotoxizität. [36].

Eine mögliche Nephrotoxizität, die in dieser Arbeit besondere Beachtung findet, tritt selten auf, verlangt aber eine konsequente Prophylaxe. Protektiv werden daher Aminosäureinfusionen eingesetzt [36]. Die Website der medizinischen Hochschule Hannover [76] verweist in ihrer Therapiebeschreibung ebenfalls darauf, dass es bei mehrmaliger Therapie unter anderem zu einer Einschränkung der Nierenfunktion kommen kann. Nach Therapie erfolgen demnach regelmäßige Kontrollen mit Durchführung von CT, Nierenzintigraphie und PET/CT so wie die Bestimmung des Kreatinin-Wertes, der Kreatinin-Clearance so wie der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) so dass Wirkungen und Nebenwirkungen erfasst werden und so über mögliche weitere Therapien entschieden werden kann.

1.7 Kontraindikation

Als Kontraindikation der PRRT werden folgende Laborwerte genannt [36]:

- Kreatinin-Clearance < 50ml/min
- Hämoglobin < 8,0 g/dl
- Thrombozyten < 75 G/l
- Leukozyten < 2,0 G/l
- Billirubin > 3-facher Normwert
- Albumin < 3,0 g/dl
- Quick-Wert verlängert

Ebenso gilt die PRRT bei schwerer Herzinsuffizienz als kontraindiziert [36].

1.8 Therapie-Alternativen zur Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

Neben der in der Regel nicht kurativen PRRT besteht vereinzelt auch die Möglichkeit einer chirurgischen Intervention mit kurativer Zielsetzung. Die Indikation zum chirurgischen Eingriff hängt von den klinischen Symptomen, der Tumorausdehnung so wie dem Grad der Malignität und Metastasierung ab. Möglich sind hier bei pankreatischem Befall beispielsweise eine Whipple-OP, oder bei Darmbe-

fall Teilresektionen der betroffenen Areale. Wichtig ist, dass angrenzende, befallene Lymphknoten ebenfalls reseziert werden. Auch palliativ-chirurgische Eingriffe können in Betracht kommen, zum Beispiel die Entfernung von Lebermetastasen, oder die Ausräumung des Primärtumors vom hormon-sezernierenden Karzinomen zur Symptomlinderung [48]. Laut Eriksson [14] gilt, dass eine zytoreduktive Operation dann in Betracht gezogen werden kann, wenn mindestens 90 % der Tumormasse ohne Komplikationen entfernbar sind.

Die wichtigsten Vertreter der medikamentösen Therapie sind die Somatostatin-Analoga (SA), die oft die Erstlinientherapie darstellen. Diese binden an unterschiedliche Typen von Somatostatin-Rezeptoren (5 Subtypen) und reduzieren effektiv die durch die Hypersekretion induzierten Symptome von Patienten mit Karzinoid-Syndromen. Aufgrund eines nur geringen antiproliferativen Effektes kommt es aber durch SA nur bei weniger als 10 % zu einer partiellen oder kompletten Remission (PR, CR). Dies zeigt, dass SAs hauptsächlich zur Symptomreduktion geeignet sind. Diese wird jedoch bei 70-80 % der Patienten erreicht [11]. Die beiden wichtigsten Vertreter dieser Medikamentengruppe sind Octreotide und Lanreotide. Sie verfügen über eine bis zu 1000-fache Bindungsaffinität an Somatostatin-Rezeptoren, verglichen mit Somatostatin selbst. Lanreotid zum Beispiel bindet mit einer Affinität von über 1000 IC₅₀nmol/L an den Somatostatin-Rezeptor Typ I, Somatostatin selbst nur mit 0,93 IC₅₀ nmol/l [64].

Als „second-line“ Therapie kann laut Eriksson [14] das Interferon- α verwendet werden. Dieses wirkt jedoch langsamer, ist aber bezüglich Symptomkontrolle und Effekten auf die Tumorausdehnung mit den Somatostatin-Analoga vergleichbar. Es wird aufgrund vermehrter Nebenwirkungen, z.B. grippeähnlichen Symptomen, weniger häufig eingesetzt. Der Einsatz klassischer Chemotherapeutika sollte ausschließlich bei undifferenzierten NET oder hohen Proliferationsraten in Erwägung gezogen werden. Hier wurde mit der Etoposide-Cisplatin-Kombination (VD16-CDDP-Kombination) eine deutliche Tumorreduktion in ca. 50 % der Fälle erreicht. [44;55].

1.9 Fragestellung

In der vorgestellten Studie wird das Tumoransprechen auf die Yttrium-90-DOTANOC-Therapie im Verhältnis zu einer potentiellen Nephrotoxizität untersucht. Ziel der Arbeit ist es darzustellen, wie die Tumoren sich in Bezug auf Volumen und Traceraufnahme im Therapieverlauf verhalten und einer potentiellen Schädigung der Nieren durch das Y-90-DOTANOC gegenüber zu stellen. Dazu wurden die Patientendaten vor und nach Therapie verglichen. Verwendet wurden die RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) zur Tumorausdehnung und die quantitative Nierenszintigraphie zur Beurteilung der Organfunktion im Verlauf. Die gewonnen Informationen sollen die Therapie hinsichtlich des Ansprechens und der Sicherheit (bezogen auf die Nephrotoxizität) analysieren und über die Weiterverwendung der PRRT oder der Suche nach alternativen Therapeutika helfen.

2 Patienten; Material und Methoden

2.1 Patienten

Die vorliegende Studie basiert auf einer retrospektiven Daten-Analyse von 34 Patientinnen und Patienten mit histologisch-gesicherten, metastasierten neuroendokrinen Tumoren, die im Zeitraum von November 2006 bis Juni 2010 mindestens eine Radiopeptid-Therapie an der Uniklinik Ulm in der Klinik für Nuklearmedizin erhalten haben. Die anhand von Papierakten und elektronischen Daten erhobenen Patientendaten und Befunde wurden tabellarisch zusammengestellt und anschließend ausgewertet.

Die Krankengeschichten wurden anhand folgender Kriterien analysiert: Geschlecht, Alter, Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Extrarenaler Plasmafluss (ERPF), Tubuläre Exkretionsrate (TER)), Histologie (Chomogranin A, KI-67), falls erfolgt: Tumor-Operation und Art der Operation, Anzahl der Peptid-Radiotherapien, Höhe der applizierten Rezeptoren-Aktivität, Therapieansprechen mittels Standardized uptake volume (SUV) und Tumorausdehnung anhand der aktuellen RECIST-Kriterien (Version 1.1) (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Die hierbei erhobenen Daten wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzes anonymisiert erfasst und computergestützt ausgewertet. Es wurden insgesamt 34 Patienten (14 Frauen und 20 Männer) eingeschlossen. 2 Patienten mussten zum Ende der Datenerfassung ausgeschlossen werden, da bei ihnen kein Abschlussbefund vorlag und somit keine Verlaufskontrolle erfolgen konnte. Insgesamt fanden 63 Therapien mit Y-90-DOTANOC statt, 1 Patient hatte 5 Therapien, 4 Patienten jeweils 4, 1 Patient hatte 3 Therapien, 13 Patienten jeweils 2 und 13 Patienten jeweils eine Therapie (Abb. 3).

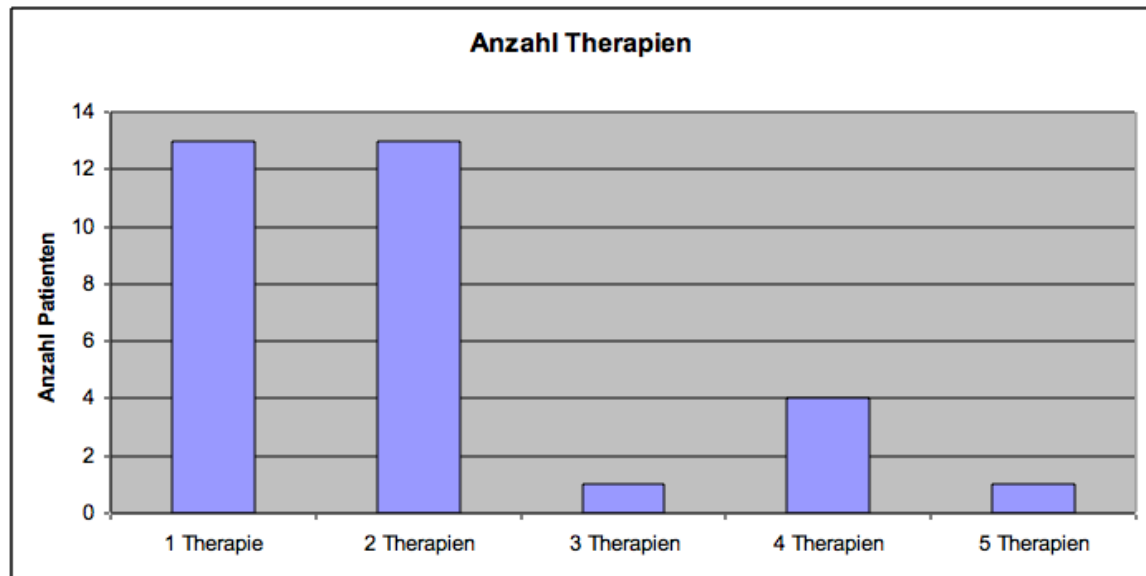


Abbildung 3: Verteilung der Häufigkeiten der Therapien mit Yttrium-90-DOTANOC (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von 3 / 2003 bis 8 / 2010)

2.2 Herstellung des DOTANOC

Die Herstellung des radioaktiven Arzneimittels DOTANOC erfolgt in einer automatisierten Syntheseapparatur (Fa. Scintomics, Modell GallElute +). Bei der Herstellung wird das Generatorprodukt Ga-68-Cl3 eingesetzt.

2.3 Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT)

Sämtliche Untersuchungen wurden an einer integrierten PET/CT (Discovery LS; General Electric Medical Systems) in der Klinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Ulm durchgeführt. Die PET-Komponente ist eine „Advance NXi“. Es handelt sich um einen BGO-Vollringscanner aus 18 Ringen mit 35 Schnitten je Bettposition und einem Inkrement der Schnittebenen von 4,25 mm. Die CT-Komponente ist ein „LightSpeed Plus“ mit der CT-Röntgenröhre „PerformixTM ADV“. Dies ist ein 4-Zeilen-Spiral-CT zu 4 x 2,5 mm bei einer variablen Scangeschwindigkeit von 0,5 bis 4 s pro Umdrehung, einer Scanlänge von 170 cm und einer Generatorleistung von 53 KW. Die Leistung der Röntgenröhre beträgt 140 KV, der Röhrenstrom 290mA. Nach Injektion einer geringen Menge radioaktiv

markierter Substanz wird die aus dem Körper emittierte Strahlung mit Mehrfachringdetektoren gemessen.

Physikalische Grundlagen

Bei der Wechselwirkung eines Positrons mit einem Elektron werden im Körper zwei hochenergetische Photonen in genau entgegengesetzte Richtungen (180 Grad Winkel zueinander) ausgesandt. Dies wird als Vernichtungsstrahlung bezeichnet. Das PET kann sogenannte Koinzidenzen zwischen je zwei gegenüberliegenden Detektoren, die ringförmig um den Patienten liegen aufzeichnen. Aufgrund der Verteilung der zeitlichen und räumlichen Ereignisse, kann auf die räumliche Verteilung eines Radiopharmakons (das mit Gallium-68 (Ga-68) markierte DOTA-NOC) im Körper geschlossen und eine Serie von Schnittbildern erstellt werden. Die PET- und CT-Komponente sind in einem Stativ in einer universellen Untersuchungs- und Liege kombiniert. Sowohl Verarbeitung als auch Steuerung der Bilder wird von einer einzigen Workstation vorgenommen.

Sämtliche Patienten wurden von der Schädelbasis bis zur Leiste untersucht. Ca. eine Stunde vor Untersuchungsbeginn wurde den Patienten eine Aktivität von 98 MBq (39 – 134 MBq) Ga-68-DOTANOC intravenös injiziert. Zusätzlich wurde eine Stunde vor der Untersuchung ca. 100 ml eines oralen, jodhaltigen Kontrastmittels per os verabreicht (Gastrolux® 370 mg/ml).

Während der PET/CT-Untersuchung wurden Aufnahmen mit unterschiedlichen Bettpositionen, einem Ausschnitt von 15,2 cm in einer Zeit von ca. 5 min aufgezeichnet. Die Bilder wurden mit Hilfe der Schwächungskorrektur des CTs rekonstruiert (OSEM-ordered subsets-expectation-maximisation, 2 Iterationen, Schleifenfilter mit einem FWHM (= full width at half maximum) von 3,91 mm, 28 Subsets, Pfostenfilter mit einem FWHM von 6,5 mm, Größe des Bildes 128 x 128, Pixel-Größe 4,29 mm). Hierfür wurden die CT-Bilder in einen linearen Schwächungskoeffizienten der 511KeV-Strahlung konvertiert, wie in der Systemsoftware implementiert. Die CT- und PET-Bilder wurden zu gemeinsamen transaxialen Bildern von 4,25 mm Stärke fusioniert.

2.4 Dynamische Nierenfunktionsszintigraphie

Bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde vor jeder DOTANOC-Therapie eine dynamische Nierenfunktionsszintigraphie in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Ulm angefertigt. Diese Untersuchung wurde mit Technetium-markiertem Mercaptoacetyltriglycin (MAG3) durchgeführt und dient der Erfassung der Perfusions-, Sekretions- und Exkretionsleistung der Nieren. Das metastabile Technetium (Tc-99m) wird verwendet, da es aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit (ca. 6 Stunden), der emittierten Gammastrahlung mit einer Energie von 140 keV und seiner Fähigkeit, sich an viele aktive Biomoleküle anzulagern, geeignet ist. MAG3 wird überwiegend tubulär sezerniert und dient somit zur Bestimmung der TER und des ERPF. Zur Bestimmung der GFR wurde den Patienten zusätzlich Chrom-51 (Cr-51)-Ethylenediaminetetraacetic-acid (EDTA), ebenfalls intravenös verabreicht. Cr-51-EDTA hat eine niedrige Eliminationsrate und wird nur zu ca. 20 % filtriert. Es wurde mit einer Referenzaktivität von 150 MBq appliziert. Bei allen Patienten wurde eine Gamma-Kamera (Siemens E-Cam, LEHR-Parallellochkollimatoren) in Kombination mit einer „e.soft-Workstation“ auf Basis derselben Software (Syngo-Version 6.6.9.4) auf dem Betriebssystem Windows NT 5.1 verwendet. Bei der Untersuchung wurde ein Diagnostischer Referenzwert des (Tc-99m)-Mag3 von 100 MBq angesetzt, ein Energiefenster von 140 KeV $\pm$ 15 %, eine Matrix von 64 x 64 und ein Zoom von 1,45. Die dynamischen Aufnahmen wurden über den unteren Detektor über 26 Minuten von Posterior angefertigt. Der Verlauf wurde in zwei Phasen geteilt, wobei Phase I der Perfusionsphase entspricht. In dieser wurden 30 Aufnahmen von jeweils 2 Sekunden angefertigt. In Phase II, der Sekretions- und Exkretionsphase wurden 50 Aufnahmen von jeweils 30 Sekunden angefertigt. Ermittelt und verwertet wurden hier jeweils die seitengetrennte Funktion in Prozent, die TER, die ERPF und die GFR.

2.5 Herstellung der Aminosäure-Infusionslösung

Die nephroprotektive Aminosäure-Infusionslösung wird von der Apotheke des Universitätsklinikums Ulm bezogen. Sie besteht aus 31 g L-Lysinhydrochlorid, 25 g L-Arginin und 1000 ml Wasser für Infusionszwecke. Insgesamt ist sie auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellt.

2.6 Behandlungsablauf

Am Tag der Untersuchung ist es nicht notwendig, dass die Patienten nüchtern erscheinen. Jeder Patient wurde vor der Y-90-DOTANOC-Therapie eingehend mit dem Therapieablauf vertraut gemacht, so dass nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch in der Klinik für Nuklearmedizin über Indikation, Risiken, Nebenwirkungen und mögliche Komplikationen eine Einwilligungserklärung des Patienten und behandelnden Arztes unterschrieben wurde. Am Tag der Behandlung wurde der Patient erneut klinisch untersucht und stationär aufgenommen. Über einen venösen Zugang am Unterarm, meist zwischen Handgelenk und Ellenbeuge, mittels eines Dreivegehahns, wurde mit der Infusion der nephroprotektiven Aminosäurelösung, mit einer Laufgeschwindigkeit von 287 ml/h begonnen. Zehn Minuten vor Gabe des Y-90-DOTANOC bekam der Patient 8 mg Ondansetron in 100 ml NaCl 0,9 %, zur Antiemese. Anschließend bekam der Patient über eine Stunde mittels eines Perfusors in einer Bleiburg 50 ml Y-90-DOTANOC (Abb. 4). Anschließend wurden frei über eine Stunde 1000 ml NaCl 0,9 % und parallel frei über 5 Minuten 1000 mg Vitamin C in 100 ml NaCl 0,9 % infundiert (Abb. 4-5). Im Anschluss verblieb der Patient, wie vom Gesetzgeber vorgeschrieben, mindestens 48 Stunden auf der speziell dafür eingerichteten Isolierstation der Uniklinik und sämtliche Ausscheidungen (Stuhl, Urin) wurden gesammelt.

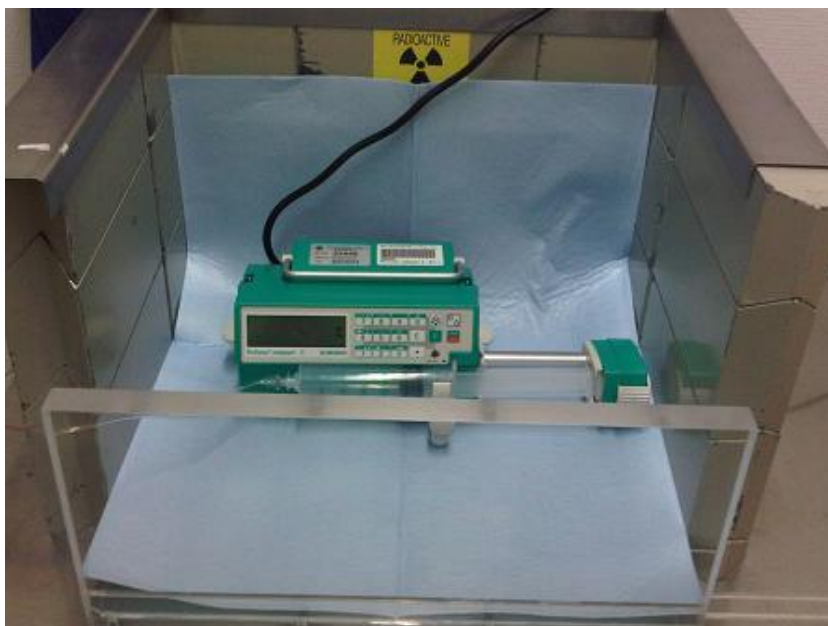


Abbildung 4: Bleiburg mit Yttrium-90-DOTANOC-Perfusor
(Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm, 2011)



Abbildung 5: Infusionsständer mit Begleitmedikation der Yttrium-90-DOTANOC-Therapie; von links nach rechts: NaCl, Aminosäurelösung, Ondansetron, Vitamin C (Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm, 2011)

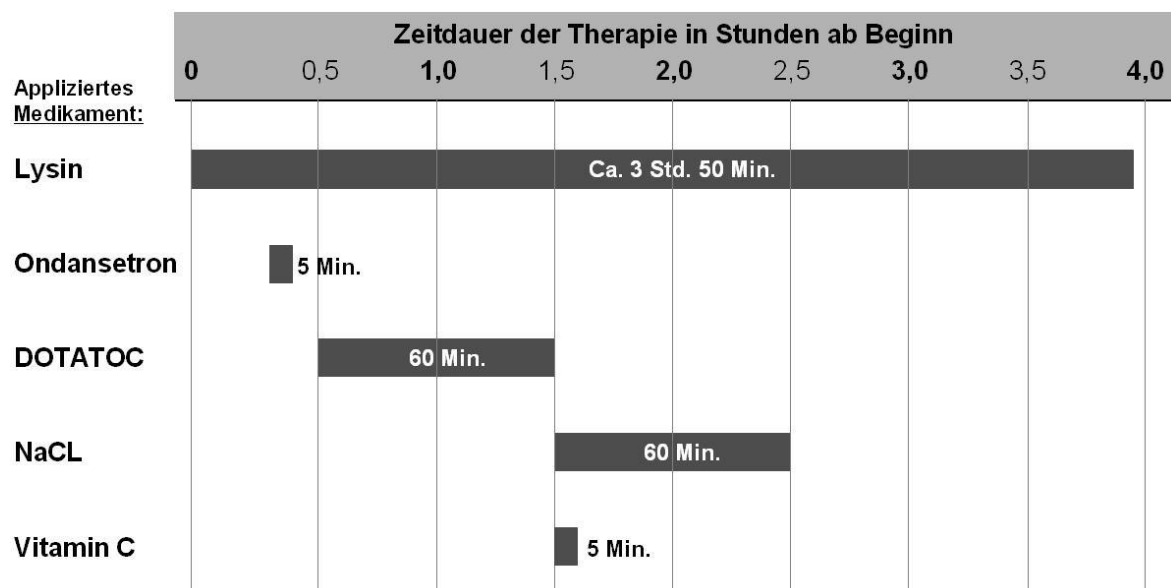


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf der Applikation der Yttrium-90-DOTANOC-Therapie inklusive Begleitmedikation (Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm 2011)

2.7 Bildanalyse

Zur Auswertung der Ergebnisse anhand der RECIST-Kriterien wurde das jeweils letzte PET/CT vor Therapie mit dem danach verglichen. Es bestand ein Abstand von mindestens vier Wochen zwischen Therapie und zweitem PET/CT.

Die Analyse erfolgte an einer PC-Workstation (Advantage Workstation; General Electric Medical Systems). Der Bildschirm zeigte gleichzeitig das alleinige CT-Bild, das alleinige PET-Bild, sowie die Fusionierung der PET/CT-Bilder axial, coronar und sagittal an. In der Analyse des CT-Bildes wurden die Daten im Algorithmus des Weichteil-, Knochen-, und Lungenfensters rekonstruiert. In jedem ausgewerteten PET/CT wurden zunächst 1-2 Target-Läsionen pro Organ und insgesamt maximal 5, gewählt, die klar abgrenzbar und im Verlauf beurteilbar waren. Diese mussten eine minimale Größenausdehnung von ≥ 10 mm, bei Lymphknoten-Läsionen ≥ 15 mm erreicht haben. Anschließend wurden die Läsionen unidimensional ausgemessen und anschliessend nach Tabelle 1 ausgewertet. Zusätzlich wurden sogenannte Non-Target-Läsionen (nicht klar-abgrenzbare Läsionen) dokumentiert. Anschliessend wurde die Einteilung der Befunde in Complete Response (CR), Partial Response (PR), Stable Disease (SD) und Progressive Disease (PD) vorgenommen. Die Auswertung nach RECIST wurde von mehreren erfahrenen radiologischen Fachärzten der Universitätsklinik Ulm durchgeführt.

*Tabelle 1: Tabelle zur Auswertung der RECIST 1.1-Kriterien
(Darstellung nach Eisenhauer, Therasse et al. 2009)*

Minimal erforderliche Größe der	≥ 10 mm (CT)
Target Läsionen	≥ 15 mm (Lymphknoten)
Anzahl zu messender Läsionen,	1 - 5
pro Organ	2
Messverfahren	Uni – Dimensional
	Lymphknoten = kurze Achse
	Verschwinden sämtlicher Target –
Complete Response (CR)	Läsionen, Lymphknoten –
	Größenreduktion auf < 10 mm
	Eine Größenreduktion von
Partial Response (PR)	mindestens 30 % der Summe der
	Durchmesser aller Target - Läsionen
	Eine Größenzunahme von
	mindestens 20 % der Summe der
Progressive Disease (PD)	Durchmesser aller Target –
	Läsionen, bei einem absoluten Längenwachs-
	tum von mindestens 5 mm
	Keine Größenreduktion von
Stable Disease (SD)	30 % oder Größenzunahmen von mindestens
	20 %

3 Ergebnisse

3.1 Patienten

Von den mit Yttrium-90-DOTANOC therapierten Patienten waren 14 (41,2 %) weiblich und 20 (58,8 %) männlich. Das Geschlechterverhältnis von Männern zu Frauen lag bei 1,4:1. Das Alter der Patienten lag bei Erstdiagnose der neuroendokrinen Karzinome im Mittel bei 54,9 Jahren (29-80 Jahre). Der Altersdurchschnitt betrug insgesamt bei Frauen 54,6 und bei Männern 55,1 Jahre.

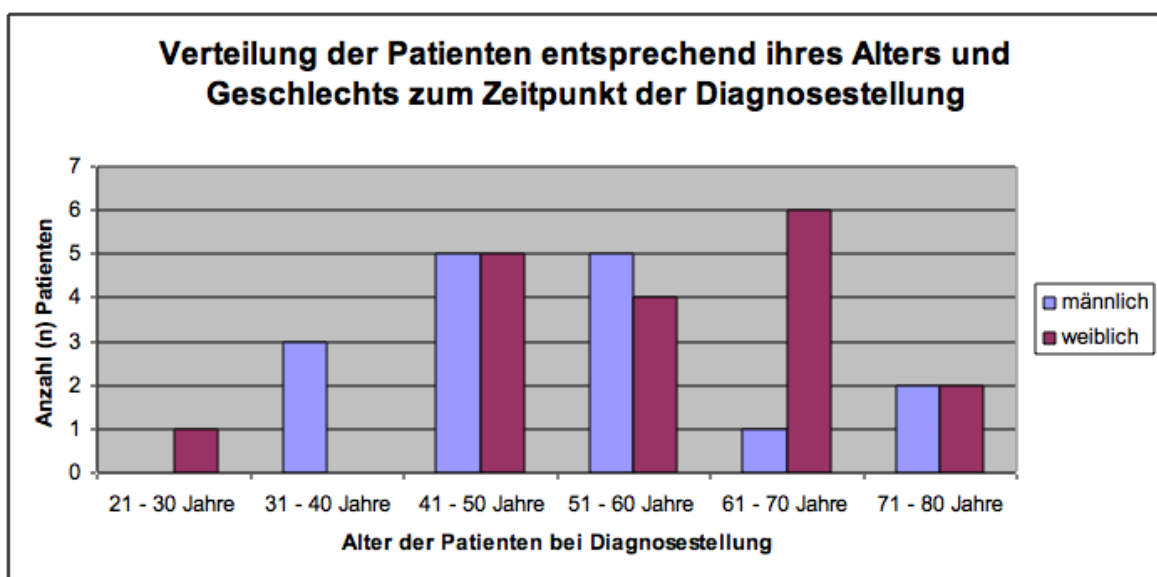


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten mit neuroendokrinem Karzinom (n=34) (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von 3 / 2003 bis 8 / 2010)

Tabelle 2: Auflistung der Patienten nach Geschlecht, Alter bei Diagnose Grunderkrankung und Anzahl der Therapien mit Yttrium-90-DOTANOC (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von 3 / 2003 bis 8 / 2010)

Geschlecht	Alter bei Diagnose	Grunderkrankung	Anzahl Therapien
M	44	Phäochromozytom Pankreaskopf	5
M	38	Neuroendokrines Karzinom mit unklarem Primärherd	4
W	68	Neuroendokrines Pankreas - Karzinom	4
M	62	Neuroendokrines Pankreas-Karzinom	4
M	38	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom (Jejunum)	4
M	54	Neuroendokrines Pankreasschwanz- Karzinom	3
M	48	Neuroendokrines Pankreaskopf - Karzinom	2
W	58	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	2
W	41	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	2
W	29	Neuroendokrines Schilddrüsen - Karzinom	2
M	38	Neuroendokrines Pankreaskopf - Karzinom	2
M	42	Neuroendokrines Thymus - Karzinom	2
W	46	Neuroendokrines Karzinom mit unklarem Primärherd	2
M	51	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	2
W	47	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	2
M	63	Neuroendokrines Merkel - Zell - Karzinom	2
W	43	Neuroendokrines Ovarial - Karzinom	2
M	64	Neuroendokrines Pankreas - Karzinom	2
W	53	Neuroendokrines Pankreas - Karzinom	2
W	57	Neuroendokrines Pankreasschwanz - Karzinom	1
M	62	Neuroendokrines Pankreaskopf - Karzinom	1
M	49	Neuroendokrines Pankreaskopf - Karzinom	1
M	71	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	1
M	69	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	1
W	60	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	1
M	78	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	1
W	47	Neuroendokrines Appendix - Karzinoid	1
M	53	Neuroendokrines Rektum - Karzinom	1
W	56	Neuroendokrines Pankreaskopf - Karzinom	1
M	68	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom (Ileum)	1
W	79	Neuroendokrines Pankreas - Karzinom	1
M	60	Neuroendokrines Pankreas - Karzinom	1
M	50	Neuroendokrines Pankreasschwanz - Karzinom	1
W	80	Neuroendokrines Dünndarm - Karzinom	1

14 Patienten hatten eine Tumor-Op, 11 Patienten waren nicht operiert.

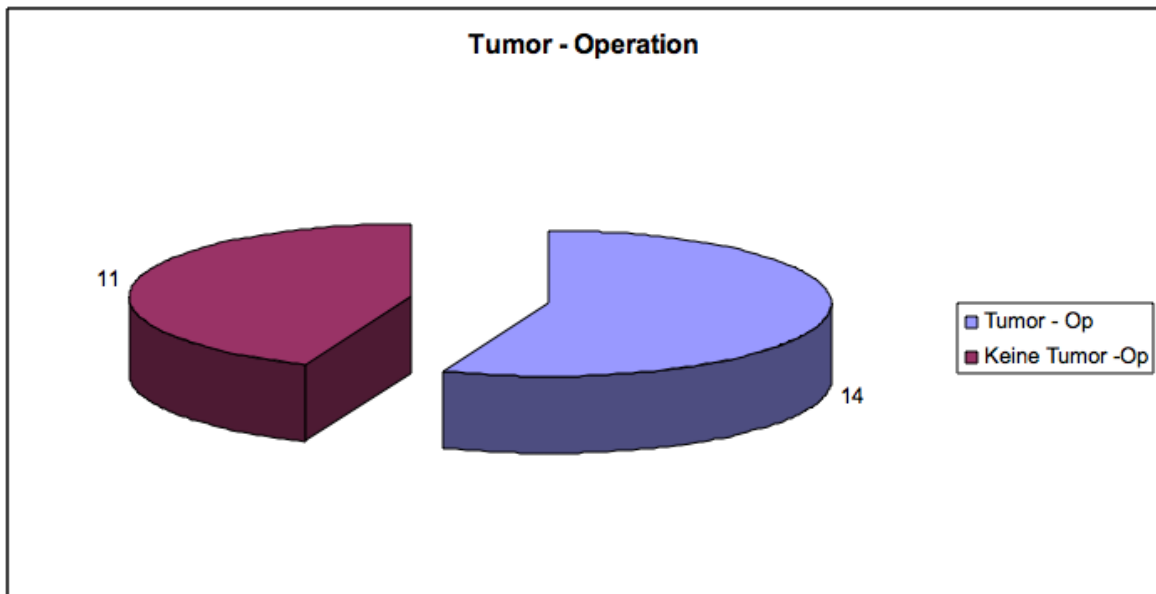


Abbildung 8: Aufteilung der Patienten hinsichtlich der Tumor-Operationen vor Therapie mit Yttrium-90-DOTANOC (Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

3.2 Lokalisation des Primärtumors und der Metastasen

Insgesamt konnte bei 2 der 34 Patienten kein Primärtumor lokalisiert werden. Zur Tumor-suche wurde sowohl das PET als auch CT und MRT verwendet. Am häufigsten wurde der Primarius im Pankreas gefunden, davon bei 12 Patienten im Pankreaskörper und bei 3 im Pankreasschwanz. Bei 11 Patienten wurde ein Primärtumor im Dünndarm gefunden. Bei 6 weiteren Patienten wurde der Tumor an unterschiedlichen Stellen lokalisiert. Die Verteilung wird anhand des folgenden Diagramms gezeigt.

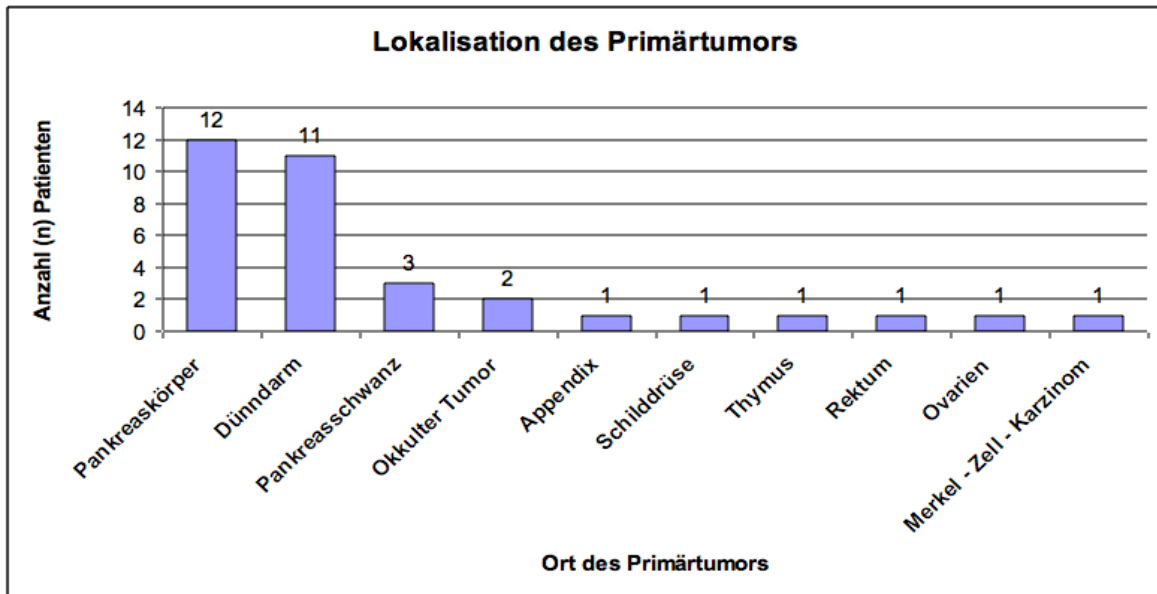


Abbildung 9: Lokalisation des Primärtumors der Patienten mit neuroendokrinem Karzinom (n=34)
(Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose konnten bei insgesamt 30 der 34 Patienten multiple Lebermetastasen festgestellt werden. 16 Patienten hatten Lymphknotenmetastasen, 5 Patienten ossäre Läsionen und 8 Patienten an sonstigen Orten (Abb. 9).

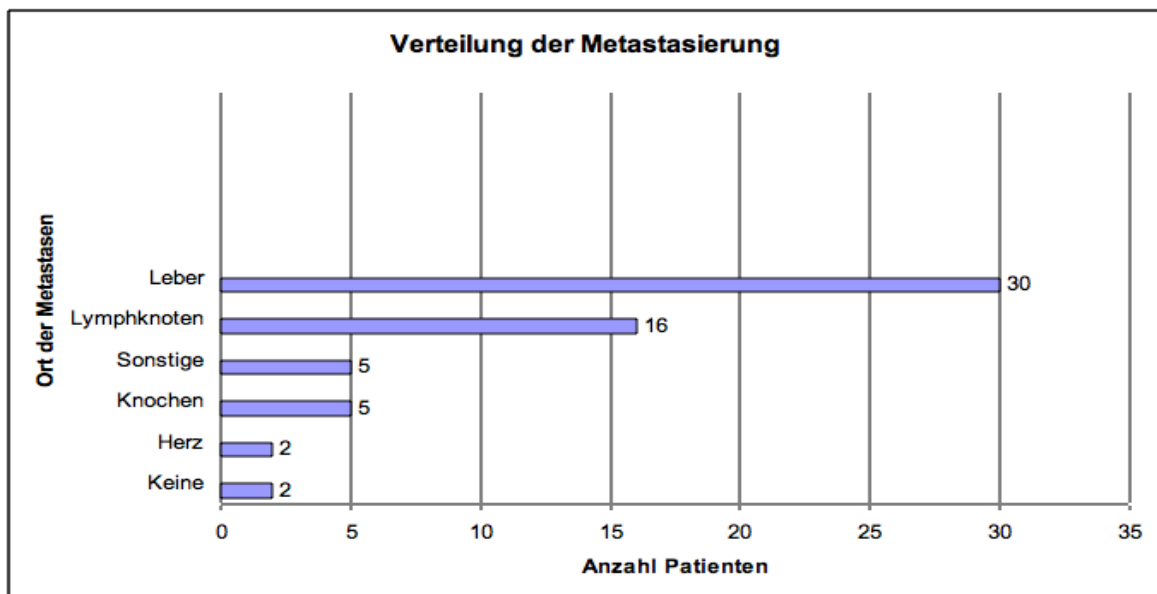


Abbildung 10: Verteilung der Metastasierung neuroendokriner Karzinome (n=34)
(Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

3.3 Histologie

Insgesamt waren bei 25 Patienten pathologische Befunde vorhanden. 14 davon wurden aufgrund ihres NET's operiert. Ermittelt wurden die Chromogranin-Expression, der Proliferationsindex Ki-67 und die Art der Tumor-Operation. Insgesamt waren 24 Patienten Chromogranin-positiv, davon hatten 13 eine kräftige Expression. Ein Patient war Chromogranin-negativ.

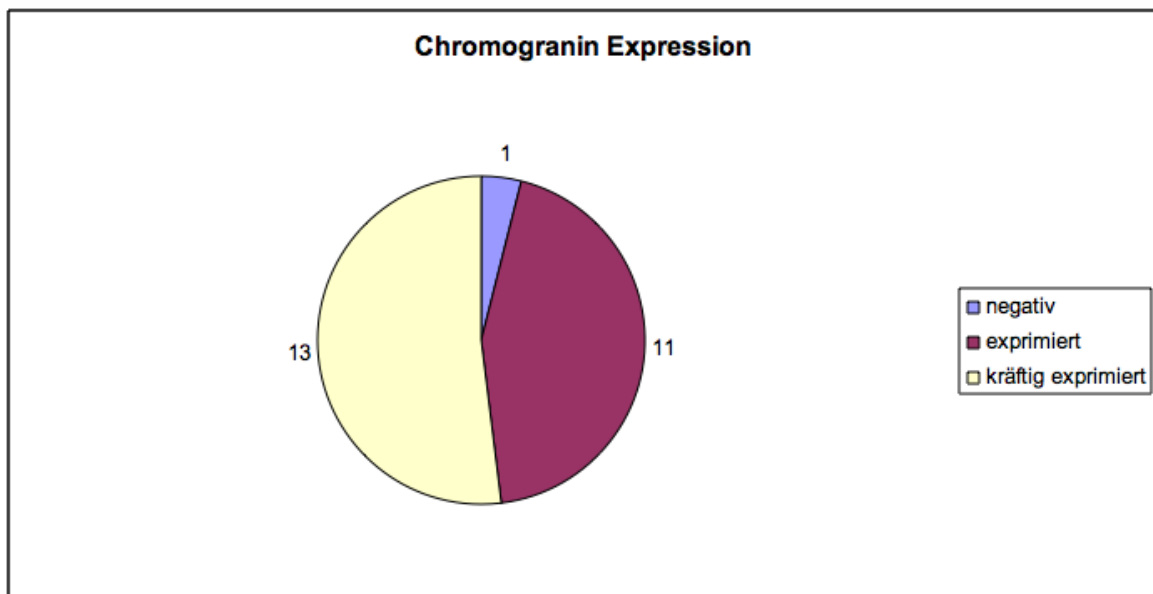


Abbildung 11: Darstellung der Chromogranin-Expression bei Patienten mit neuroendokrinem Tumor
(Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Der Mittelwert des Proliferationsindex Ki-67 lag bei 11,9 % bei einer Standardabweichung von 17.1 %

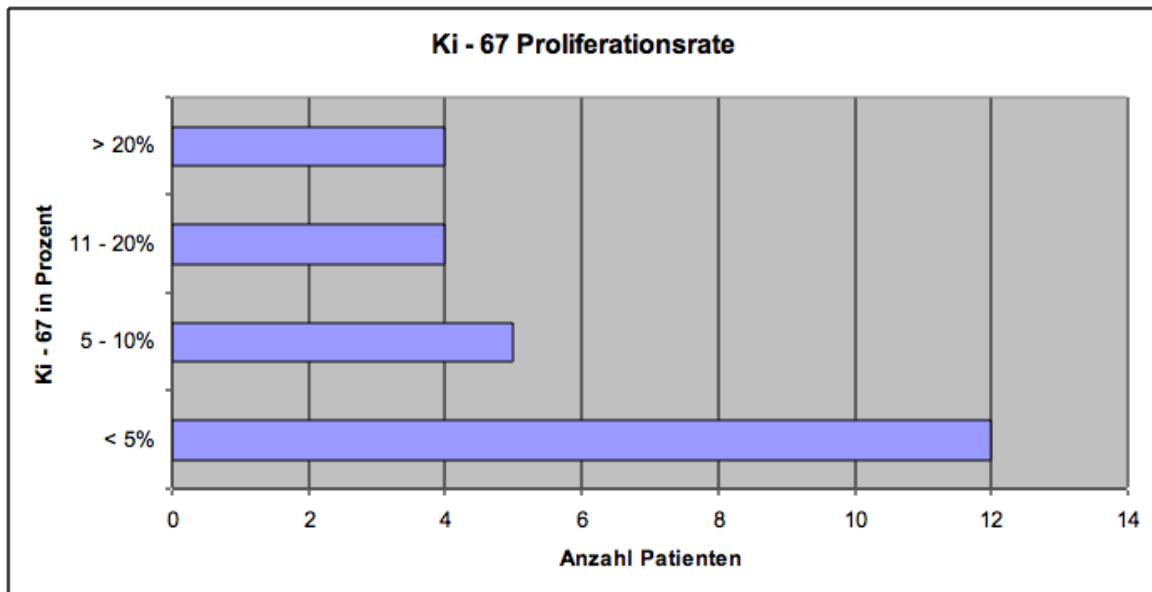


Abbildung 12: Darstellung der Ki-67 Proliferationsrate bei Patienten mit NET
(Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Tabelle 3: Auflistung der Patienten nach Tumorphasierungsindex Ki67, Chromogranin-Exprimierung, Tumoroperation und Art der Operation
(Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Ki67 index	Chromogranin	Tumor OP	Art der OP / Radikalität
15,00%	Exprimiert	11.12.2007	Pyloruserhaltende Duodenpankreatektomie
15,00%	Kräftig exprimiert	05.02.2008	Leber - und Pankreas-Teilresektion
1,00%	Negativ	Keine	-
30 - 40%	Exprimiert	01.06.2002	Whipple-OP
0,00%	Kräftig exprimiert	29.02.2008	End-zu-End-Anastomose
2-5 %	Exprimiert	01.10.1989	Mesenteriale-Lymphknoten Resektion
5,00%	Kräftig exprimiert	Keine	-
70,00%	Kräftig exprimiert	09.10.2007	Sternotomie, Tumorreduktion
2,00%	Kräftig exprimiert	Keine	-
<1%	Kräftig exprimiert	Keine	-
<5%	Kräftig exprimiert	18.03.2003	Ausgedehnte Dünndarmresektion, Resektion der re. Adnexe
40,00%	Kräftig exprimiert	Keine	-
5,00%	Kräftig exprimiert	Keine	-
<2%	Kräftig exprimiert	01.06.2006	Hemicolektomie re., Leberteilresektion
10,00%	Kräftig exprimiert	Keine	-
15,00%	Kräftig exprimiert	28.04.2009	Hemihepatektomie bei metachroner Lebermetastase
15,00%	Kräftig exprimiert	01.04.2007	Pankreaskopfresektion, Whipple-OP
<1%	Exprimiert	Keine	-
10%	Exprimiert	Keine	-
5%	Exprimiert	12.03.2007	Whipple-OP
2%	Exprimiert	Keine	-
40%	Exprimiert	01.02.2009	Ovarektomie, Hysterektomie
>2%	Exprimiert	Keine	-
<1%	Exprimiert	01.07.2008	Dünndarmteilresektion
2%	Exprimiert	97/2002	Pankreas-Teilresektion/ Leberteilresektion

3.4 Verlauf der Nierenfunktion

In die Verlaufsauswertung der Nierenfunktion wurden bei der Auswertung der GFR, der ERPF und der TER 18 von 34 Patienten mit eingeschlossen. In 16 Fällen waren keine Abschlußwerte vorhanden. Insgesamt hatten bei der ersten Nierenfunktionsszintigraphie 13 Patienten eine uneingeschränkte Nierenfunktion, 4 eine leicht eingeschränkte und in 1 Fall wurde die Therapie an Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Nach der ersten Therapie mit DOTANOC hatten weiterhin 13 Patienten eine normale Nierenfunktion, 4 Patienten eine milde und 1 Patient eine moderate Funktionseinschränkung und zeigten sich somit unverändert. 3. und 4. Szintigraphien lagen noch bei 5 Patienten vor. Zur 3. Untersuchung hatten 2 Patienten eine uneingeschränkte Funktion, 2 Patienten eine milde Einschränkung und 1 Patient einen moderaten Funktionsverlust der Nieren. In der 4. Szintigraphie zeigten sich weiterhin 2 Patienten uneingeschränkt in Funktion, jedoch nur noch 1 Patient mild und 2 Patienten moderat eingeschränkt (Abb. 10-11).

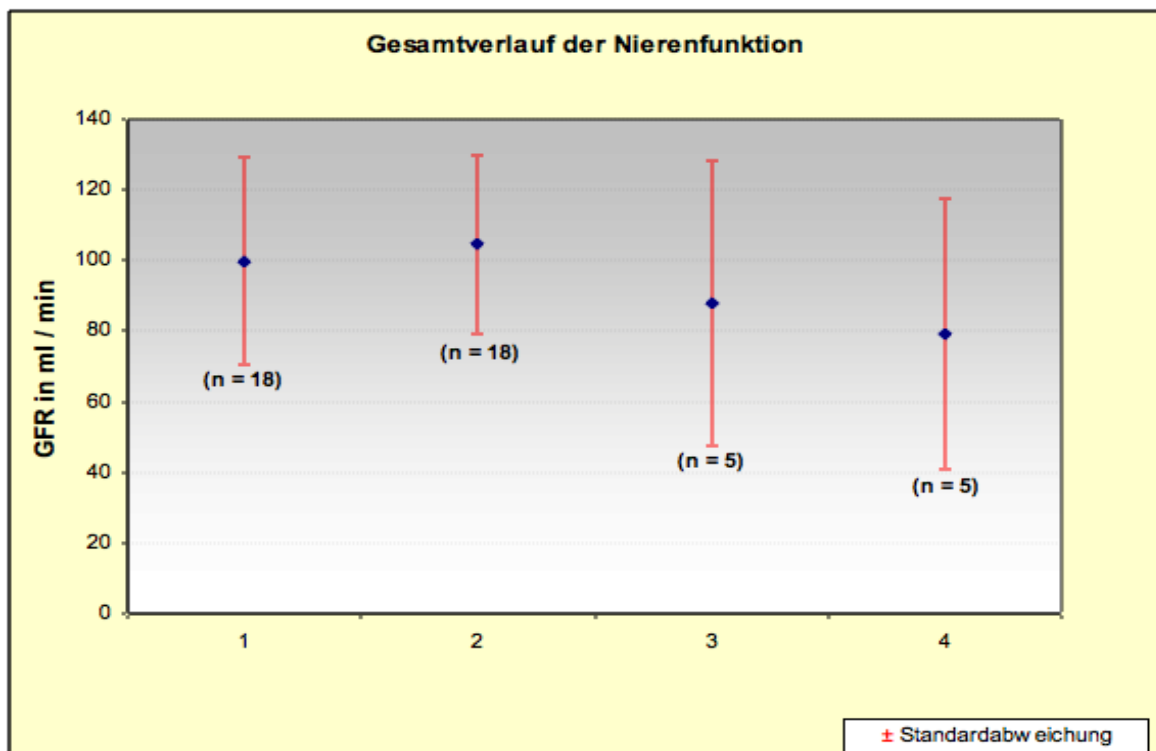


Abbildung 13: Gesamtverlauf der Nierenfunktion anhand der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vor und nach Therapie mit Yttrium-90-DOTANOC bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen Auflistung der Patienten nach Geschlecht, Alter bei Diagnose. (Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm (n = 18), im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

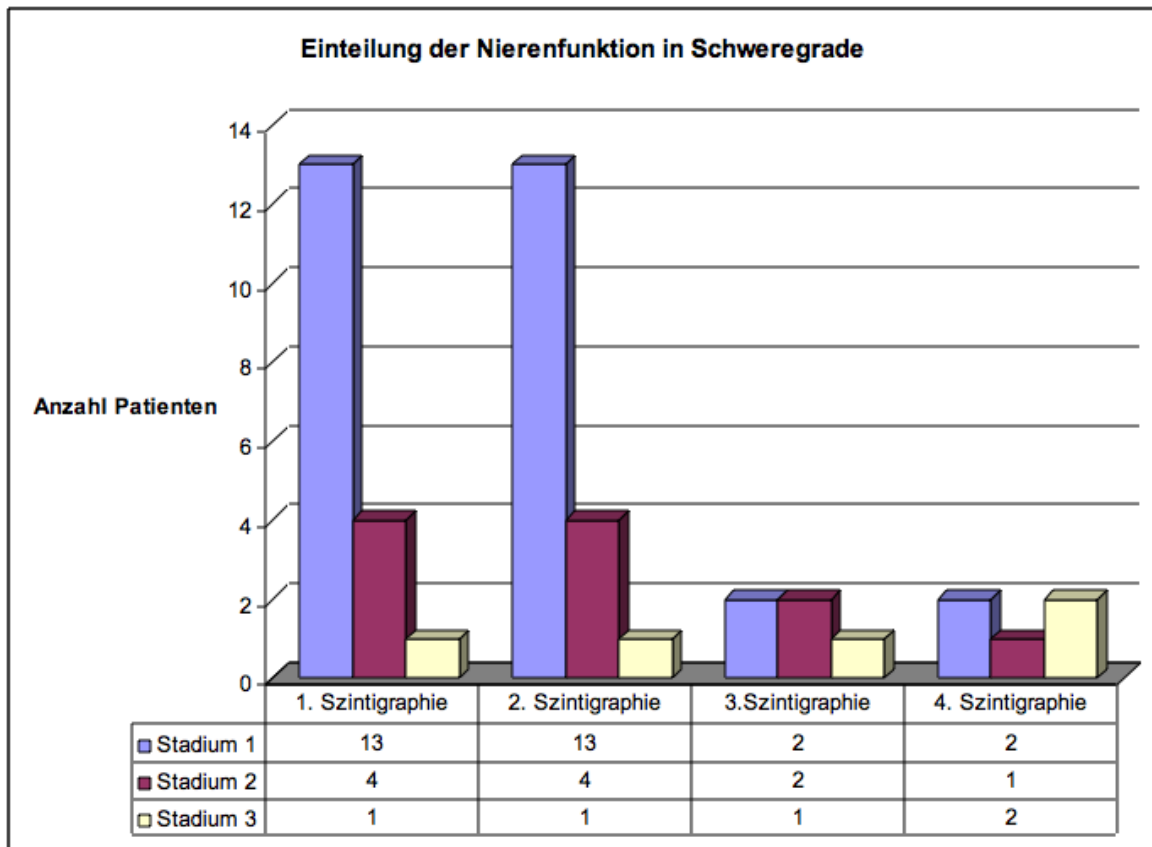


Abbildung 14: Einteilung der Nierenfunktionsstörung in Schweregrade (Stadium 1: normale Nierenfunktion; Stadium 2: milde Funktionseinschränkung; Stadium 3: moderate Funktionseinschränkung) nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, bei Patienten vor und nach Therapie (Klinik für Nuklearmedizin der Uniklinik Ulm ($n = 18$), im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Der effektive renale Plasmafluss wurde mit 391,4 ml / min bei der 1. Szintigraphie gemessen. Im Verlauf lag er bei einer Fallzahl von $n = 18$ Patienten zunächst im Mittel bei 397,9 ml/min. Zur 3. Untersuchung fiel der Mittelwert auf 373,8 ml/min bei einer reduzierten Anzahl von Patienten ($n = 5$). Im Abschluss fand sich bei der 4. Szintigraphie bei denselben 5 Patienten ein Mittelwert von 340,6 ml/min (Abb. 12).

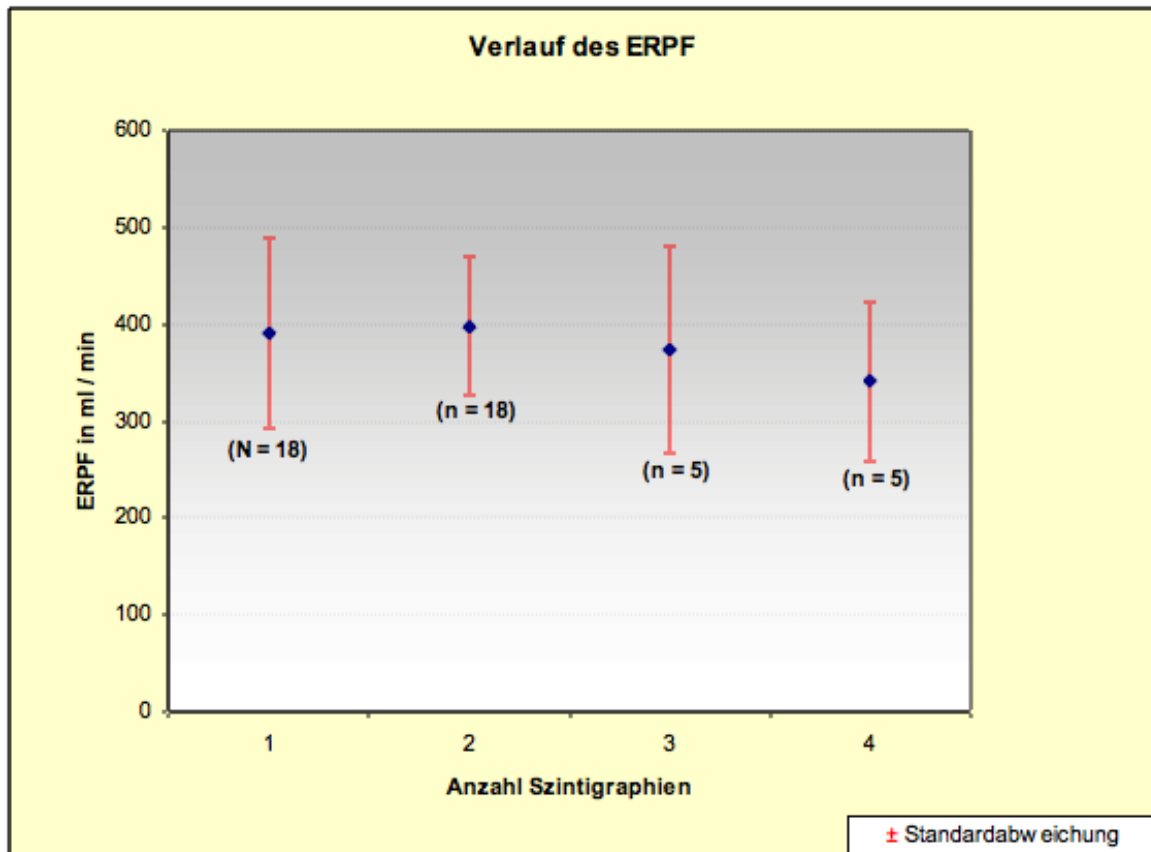


Abbildung 15: Verlauf der Nierenfunktion anhand des effektiven renalen Plasmaflusses (ERPF) vor und nach Therapie mit Yttrium-90-DOTANOC bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen (Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm (n = 21), im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

Zusätzlich wurde der Verlauf des Kreatinins zu denselben 4 Zeitpunkten wie die Messungen der GFR und des ERPF – jeweils nach Therapie – analysiert. Das Kreatinin blieb zunächst zwischen der 1. und 2. Therapie konstant von 84,17 auf 83,22 $\mu\text{mol/l}$ im Mittel (n = 18). Bei der 3. und 4. Untersuchung (hier nur noch n = 5) stieg das Kreatinin von einem Mittelwert von 134 auf 156,6 $\mu\text{mol/l}$ an.

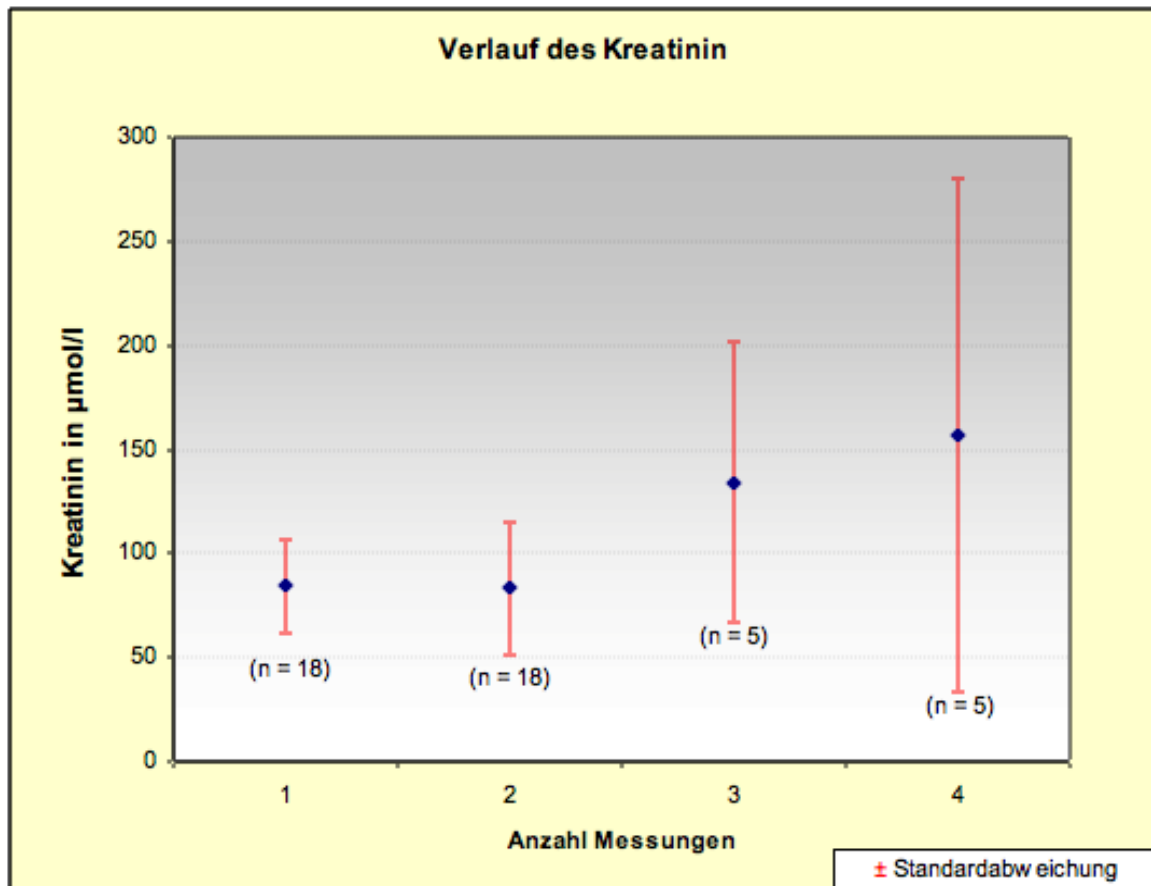


Abbildung 16: Verlauf der Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes vor und nach Therapie mit Yttrium-90-DOTANOC bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen (Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Ulm ($n = 18 / n = 5$), im Zeitraum von März 2003 bis August 2010)

4 Diskussion

4.1 Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, das Tumoransprechen auf die Yttrium-90-DOTANOC-Therapie im Verhältnis zu einer potentiellen Nephrotoxizität zu untersuchen. Es wurde Volumen und Rezeptorexpression mittels Standardized Uptake Volume (SUV) der metabolischen Aktivität der Tumoren im Therapieverlauf untersucht und dieses einer potentiellen Schädigung der Nieren durch die PRRT gegenüber gestellt. Die gewonnen Informationen dienen dazu, die Therapie hinsichtlich des Ansprechens und der Sicherheit (bezogen auf die Nephrotoxizität) zu analysieren und Hilfestellungen für die weitere Therapieplanung zu geben.

4.2 Schwierigkeiten der Methodik

Insgesamt lag ein relativ kleines Patientenkollektiv vor. Dies hat sicherlich auf die Validität der Arbeit Einfluss. Es besteht zusätzlich eine breite Heterogenität der Untersuchungsgruppe bezüglich der Tumorentitäten und des Erkrankungsalters, was sich auf die Evidenz der Ergebnisse der Untersuchung auswirkt. Insbesondere bei der Auswertung der Nierenfunktion verdeutlichte sich diese Problematik. Zusätzlich wurde das ohnehin schon kleine Patienten-Kollektiv durch die Tatsache, dass viele der Patienten nicht zu einer Nachkontrolle der Nierenfunktion zur Verfügung standen, weiter verkleinert. Im Literaturvergleich wurden verstärkt Publikationen zu den Somatostatin-Analoga allgemein, insbesondere aber zu DOTA-TOC herangezogen, da hierzu deutlich größere Kollektive vorliegen als zu dem in dieser Arbeit betrachteten DOTA-NOC. Es wird dabei davon ausgegangen, dass Nebenwirkungen ähnlich sind bzw. zumindest in ihrer Häufigkeit Überschneidungen zeigen und somit auch Ähnlichkeiten Überschneidungen prophylaktischer und therapeutischer Vorgehensweisen beim Einsatz der Somatostatin-Analoga bestehen.

4.3 Neuroendokrine Tumoren (NET)

4.3.1 Charakteristik

Die mit einer Inzidenz von 2/100.000 [65] selten auftretenden NET stellen sich als heterogene Gruppe von Malignomen dar, die in der Mehrzahl als langsam wachsend und gut differenziert charakterisiert werden [68]. Neben der häufigsten Gruppe, den gastro-pankreatischen NET [75], finden sich in anderen Geweben ebenfalls entsprechende Neubildungen wie Phäochromozytom, medulläres Schilddrüsen-Karzinom, Bronchial-Karzinom und Neuroblastom. NET können sowohl sporadisch als auch im Rahmen eines Syndroms auftreten, so z.B. der von-Hippel-Lindau-Krankheit [63]. Sie weisen vielfach Peptid-Rezeptoren auf ihrer Zelloberfläche auf [56] und exprimieren laut Grabowski et al. das jeweilige regulatorische Peptid und dessen Rezeptor in großen Mengen [19], wodurch eine verbesserte Diagnose sowie erfolgversprechende therapeutische Ansätze möglich werden. Mit Hilfe der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie können die Somatostatin-Rezeptoren auf Tumor-Zellen nachgewiesen werden [28].

4.3.2 Therapien und Prognose

Für die Auswahl des geeigneten Therapieansatzes hat die Lokalisierung große Bedeutung, wobei NET zumeist erst in der Phase der Metastasierung diagnostiziert werden [4]. Die therapeutischen Vorgehensweisen sind unter anderem kurativ-chirurgisch und antiproliferative Tumor-Behandlungen. Klinische Symptome, Tumor-Ausdehnung, Malignität und Grad der Metastasierung sind maßgeblich für die Entscheidung zwischen palliativer Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie, palliativ chirurgischer und kurativ chirurgischer Vorgehensweise. Die Prognose richtet sich dabei ebenfalls wesentlich nach der Lokalisation [28]. Prognosestellungen orientieren sich zudem an histologische Klassifizierung, Mitose-Rate, Differenzierungsgrad, Ausdehnung, Tiefe und Lokalisation des Tumors, Metastasierung in Leber oder Lymphknoten sowie Alter des Patienten. Als wichtigster prognostischer Faktor wird aber der Ort des Primärtumors angesehen [73]. Die Spannbreite der Fünf-Jahres-Überlebensraten zeigt sich mit 30-70 % groß. Hier gilt sicherlich noch zu erwähnen das seit einiger Zeit auch die Gruppe der Biologicals zur Therapie in

Betracht gezogen werden. Aktuell befinden sich große Studien über z.B. Everolimus (Radiant-2-Studie) in der Auswertung. Welche Erwartungen in diese Therapieform gesetzt werden dürfen wird sich noch zeigen müssen.

4.4 Datenbasis-Patienten

Als Grundlage der Gegenüberstellung dienten die Daten von 34 Patienten, 14 Frauen und 20 Männern aus dem Zeitraum 2006-2010, bei denen der Nachweis metastasierter neuroendokriner Tumoren vorlag. Bei ihnen war wenigstens eine Radiopeptid-Therapie an der Universitätsklinik Ulm, Klinik für Nuklearmedizin, durchgeführt worden. Von den Patienten lagen die Daten zu Geschlecht, Alter, Nierenfunktion extrarenalem Plasmafluss, tubulärer Exkretionsrate und der Histologie vor. Des Weiteren wurde die Anzahl der Peptid-Radio-Therapien, Höhe der applizierten Aktivität, Therapieansprechen sowie die Tumorausdehnung ausgewertet. Insgesamt ist die Verteilung für die Gesamtheit der Patienten über 63 Therapien mit Y-90-DOTANOC untersucht worden.

Im Vorfeld jeder DOTANOC-Therapie erfolgte für jeden Patienten eine dynamische Nierenfunktionsszintigraphie. Im Mittel lag das Alter der Frauen bei Erstdiagnose neuroendokriner Tumoren bei 54,6 Jahren und bei Männern bei 55,1 Jahren. Eine Häufung fällt hierbei für Frauen im Alter von 41-50 Jahren und für Männer im Alter von 61-70 Jahren auf. Ein Primärtumor wurde im Rahmen der Suche mit PET, CT und MRT bei 32 Patienten lokalisiert. Vorwiegend fand sich der Primarius im Pankreas.

Die Literatur beschreibt laut Rothmund [62] ein gehäuftes Auftreten des Primars in Dünndarm und Appendix. Da jedoch zahlreiche Einflussfaktoren wie klinisches Beschwerdebild (Dünndarm), Häufigkeit der Appendektomie und auch statistische Verzerrungen unklare Datenlagen hervorrufen, bleiben Aussagen zur Lokalisation und Geschlechts- und Altersverteilung unsicher. Möglicherweise liegt die Anzahl lebenslang unentdeckter NET des Gastrointestinaltraktes sogar sehr hoch [62].

In unserer Untersuchung wiesen 20 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose multiple Lebermetastasen auf, bei 16 Patienten wurden Lymphknotenmetastasen, bei 5 Patienten ossäre Läsionen und bei 8 Patienten Metastasen an sonstigen

Orten festgestellt. Nach Dralle [12] treten bei im Dünndarm manifestierten NET in 50 % der Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hormonaktive Fernmetastasen auf, dieses mit 80 % vorrangig in der Leber.

4.5 Yttrium-90-DOTANOC-Therapie

Die Radio-Rezeptorthherapie nutzt Somatostatin-Analoga mit Anbindung an den Betastrahler Yttrium-90. Dieses Radionuklid gilt als hoch energetischer, reiner Betastrahler, der eine Gewebepenetrationstiefe bis zu 5 mm erreicht. Hier lassen sich also große Tumormassen erreichen. Lohri/Herrmann geben dazu an, „[...] Energie und Reichweite der Betakomponente des ¹³¹Jod (0,8 mm) oder ¹⁷⁷Lutetium (0,6 mm) sind deutlich geringer. Die Halbwertszeit ist dagegen mit 2,7 Tagen im Vergleich zu ¹³¹Jod (8 Tage) oder ¹⁷⁷Lutetium (6,7 Tage) kurz [...]“ [33].

DOTA-NOC, als Somatostatin-Analogon mit optimierter Bindungsaffinität an SSTR 1-5, wird durch Bindung an ⁹⁰Yttrium zum therapeutischen Instrument für die primär selektive Bestrahlung des betroffenen Areals [66]. Die Yttrium-90-DOTANOC-Therapie lässt sich aufgrund der im Vorfeld beschriebenen Somatostatin-Rezeptoren-Exprimierung bei neuroendokrinen Tumoren nutzen. Eine potentielle Nephrotoxizität, einem Erscheinungsbild verschiedener Nebenwirkungen, erweist sich jedoch als Problemfeld.

Toxizität

Im Umfeld der PRRT fallen Hinweise auf mögliche Nierenschädigungen auf, die als zeitnah zur Therapie wie auch langfristig auftretend beschrieben werden. PRRT benötigen aufgrund dieser möglichen Nephrotoxizität sowie dem möglichen Auftreten einer Hämatotoxizität den Zustand einer ausreichenden Nierenfunktion und Knochenmarksreserve bei Therapiebeginn [19].

4.6 Ergebnisse

4.6.1 Tumoransprechen der Y-90-DOTANOC-Therapie

In dieser Studie wurde das Ansprechen der Y-90-DOTANOC-Therapie in Bezug auf Volumen und Standardized Uptake Volume (SUV) der metabolischen Aktivität im Therapieverlauf betrachtet.

4.6.2 Tumolvolumen nach RECIST - Kriterien

Veränderungen des Tumors sind entscheidende Merkmale für eine klinische Bewertung von Therapeutika. Hierzu zählen die Aspekte Tumorverkleinerung als objektive Ansprechrates sowie das Fortschreiten der Erkrankung. RECIST (Version 1.1) ist in der Lage, die Anzahl der Läsionen zu beurteilen, wodurch die Tumorlast abgeschätzt werden kann. Zudem ist eine Bewertung der pathologischen Lymphknoten umsetzbar [14].

4.6.3 Standardized Uptake Volume (SUV)

Die Verwendung von standardisierten Aufnahmewerten (SUVs) wurde zwischenzeitlich zur Norm im Bereich der klinischen FDG-PET / CT-Bildgebung innerhalb der Onkologie. Die Vorgehensweise nimmt eine spezifische Rolle bei der Bewertung des Tumoransprechens des Patienten auf die Krebstherapie ein. Idealerweise wird durch die Nutzung von SUVs die Variabilität aufgrund der Unterschiede von Größe des Patienten und injizierter Fluor-D-Glucose (FDG) Menge involviert. Trotzdem ergeben sich in der Praxis diverse Fehlerquellen. Auch die Varianz, die in der Messung von FDG in Tumoren sowie auch in der Umwandlung der Bilddaten enthalten ist, müssen beachtet werden. Der gesamte Abbildungsprozeß wird überprüft und Schätzungen der Fehlergrößenordnung werden angegeben. Hier liegen auch entsprechende Empfehlungen für die besten Praktiken zur Optimierung der Richtigkeit des SUV vor [27].

4.7 Nierenszintigramm

Das Nierenszintigramm dient der Feststellung von Funktionsstörungen einer oder beider Nieren, die gegebenenfalls mit dem Einsatz der PPRT in Zusammenhang stehen könnten. Mittels spezieller Protokolle lässt sich die Nephrotoxizität herabsetzen [19]. Extrarenaler Plasmafluss, glomeruläre Filtration und tubuläre Extraktionsrate wurden von 18 Patienten ausgewertet. Hier zeigte sich in der ersten Nierenfunktionsszintigraphie bei 13 Patienten eine uneingeschränkte Nierenfunktion. Die Ergebnisse der Untersuchungen 1-4 sind wesentlich beeinflusst durch die abnehmende Zahl verfügbarer Auswertungsdaten. In der 1. und 2. Untersuchung, ausgehend von den Daten von 18 Patienten, blieb die Nierenfunktion bei jeweils 13 Patienten uneingeschränkt, bei jeweils 4 milde eingeschränkt und bei jeweils einem Patient zeigte sie sich deutlich eingeschränkt. Die 3. Untersuchung, von der nur von 5 Patienten Daten vorlagen, wies für 2 Patienten eine uneingeschränkte, für 2 Patienten eine milde eingeschränkte und für 1 Patienten eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion aus. Bei der letzten Untersuchung mit ebenfalls Daten von 5 Patienten hatte nur 1 Patient eine uneingeschränkte Funktion, jeweils 2 Patienten wurden mit milder Einschränkung sowie mit deutlicher Einschränkung dokumentiert. Im Zahlenverhältnis sinkt die Anzahl der Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion im Zeitverlauf von 70 % auf 20 %, die leichte Einschränkung erhöht sich prozentual von 20 % auf 40 %, die deutliche Einschränkung erhöht sich von 5 % auf 40 %. Die geringen Fallzahlen der 3. und 4. Untersuchung lassen keinen eindeutigen Rückschluss zu.

Das Auftreten nephrotoxischer Vorgänge wird von Prasad [49] hervorgehoben, der für die PPRT mit ^{90}Y -Tritium oder ^{177}Lu -Lutetium gekoppelten Somatostatinanaloga eine physiologische Anreicherung des Radiopharmazeutikums benennt, da es sich in den Nieren akkumuliert. Daher werden diese als dosiskritische Organe für eine PPRT angesehen. Verminderungen der Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz (TN) nach PPRT wurden allerdings unter ^{90}Y -1,4,7,10-tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure (DOTA) Tyr3-Octreotid (^{90}Y -DOTATOC) beobachtet Prasad [53]. Als adäquates, protektives, Vorgehen werden von Messmann [36] Infusionen mit Arginin/Lysin angesehen. Hiermit wird eine kompetitive Hemmung der tubulären Reabsorption erreicht und damit auch die Strahlendosis für die Nieren verringert.

4.7.1 Glomeruläre Filtrationsrate

Die GFR ist der Anteil des renalen Plasmaflusses, der filtriert wurde. Mit zunehmendem Alter reduziert sich die Filtratmenge. Summe der GFR der Einzelglomerula ist die von allen Glomerula pro Zeiteinheit produzierte Menge an Primärharn. Die Ergebnisse werden als bester globaler Index bzw. bester Marker der Nierenfunktion angesehen. Folgende Normwerte werden genannt:

Männer : $127 + 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Frauen: $118 + 20 \text{ ml/min/1.73m}^2$ [41]

Die Einstufung hinsichtlich einer chronischen Niereninsuffizienz erfolgt nach den Angaben der National Kidney Foundation aus dem Jahre 2002 über die fünf Stadien Nierenschaden mit normaler GFR, Nierenschaden mit leicht erniedrigter GFR, Mittelschwere Niereninsuffizienz GFR, schwere Niereninsuffizienz GFR sowie Nierenversagen (Urämie) [41].

Im Ergebnis der Datenauswertung dieser Arbeit lagen die Werte von 18 Patienten vor der 1. PRRT bei einer GFR von 70-130 ml/min, d.h. im Mittel bei 100 ml/min und befanden sich somit im Normbereich. Nach der 1. PRRT blieben diese Werte bei gleicher Patientenzahl in etwa stabil.

4.7.2 Effektiver renaler Plasmafluss

Der effektive renale Plasmafluss der 1. Messung ergab bei $n = 18$ Patienten im Mittel 397,9 ml/min und zeigte sich im Verlauf in etwa konstant bei 391,4 ml/min. Die Mittelung der 3. Untersuchung zeigte eine Abnahme auf 373,8 ml/min, wobei die reduzierte Patientenzahl auf 5 ($n = 5$) zu beachten ist. In der letzten Messung fiel ein Absinken auf, das sich für die gleichen 5 Patienten ergab. Im Abschluss fand sich bei der 4. Szintigraphie bei denselben 5 Patienten ein nochmaliges Absinken auf den Mittelwert von 340,6 ml/min. Der normale renale Plasmafluss wird mit 600ml/min angegeben [26]. Der effektive renale Plasmafluss liegt bei 90 % des RPF. Hieraus ist zu ersehen, dass bereits die erste Messung im Vorfeld der Y-90-DOTANOC-Therapie geringere Werte einiger Patienten aufweist, d.h. eventuell Nierenfunktionsdefizite vorlagen.

4.7.3 Kreatinin-Wert

Zusätzlich wurde der Verlauf des Kreatinins zu denselben 4 Zeitpunkten wie die Messungen der GFR und des ERPF -jeweils nach Therapie- analysiert. Der Kreatininwert zeigte sich von der 1. Therapie zur 2. in etwa konstant mit 84,17 auf 83,22 $\mu\text{mol/l}$ im Mittel ($n = 18$). Bei der 3. und 4. Untersuchung (hier nur noch $n = 5$) stieg der Kreatininwert von einem Mittel von 134 auf 156,6 $\mu\text{mol/l}$ an.

4.8 Größenreduzierung und Nierentoxizität in der Literatur

Die Kombination eines synthetischen Peptids mit einem geeigneten Beta-emittierenden Radionuklid führt zur systemischen Bestrahlungsbehandlung von spezifischen Rezeptoren exprimierenden Tumoren und Metastasen. Y-90-markierte Peptide gelten dabei als gut verträglich [8].

Nebenwirkungen, zum Teil verursacht durch die zeitgleiche Gabe von Aminosäuren oder auch im Zusammenhang mit dem Radiopeptid [8], werden als zumeist mild beschrieben. Bekannt sind hier neben Übelkeit, Müdigkeit und einer Verstärkung des endokrinen Syndroms auch chronische und fortdauernde Auswirkungen auf Zielorgane wie Nieren und das Knochenmark [8]. Das potentielle Risiko für Nieren- und Knochenmark begrenzt die Menge an möglicher verabreichbarer Radioaktivität. Bei ausreichender Dosierung lassen sich Reduzierungen der Tumoren feststellen. Y-90-Octreotid wurde im vergangenen Jahrzehnt am häufigsten eingesetzt. Problemfeld der Vergleiche ist laut Bodei et al. [8] die inhomogene Verteilung von Phase 1 und Phase 2 Studien. Trotzdem lassen sich in 10-34 % Erfolge dokumentieren. Wichtig für die Therapie, aber in Zukunft erst noch zu definieren, ist der beste Zeitpunkt einer Behandlung für die Vorgehensweisen mit Y-90-Dotatoc, um Effizienz und Toxizität in das günstigste Verhältnis zu bringen.

Bei der Therapie neuroendokriner Tumoren mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga dominiert die Verwendung von Lu-177-DOTATATE oder Y-90-DOTATOC. 20-46 % aller Patienten sprechen auf diese Therapie mit einer Größenreduzierung oder Tumorstabilisierung an. Hierzu wird ein medianes progressionsfreies Überleben von bis zu 40 Monaten angegeben. Für funktionell aktive NET liegen hohe Raten der Symptomkontrolle vor [17].

Geisler et al. verweisen ergänzend auf die signifikante Verbesserung der Lebensqualität der therapierten Patienten, die auch bei Patienten ohne morphologisches Ansprechen erreicht werden konnte. Akute Nebenwirkungen zeigen sich durch Übelkeit, Erbrechen und eine transiente Hämatotoxizität. Die als Problemfeld bekannte Niereninsuffizienz wird hier jedoch gleichermaßen wie das myelodysplastische Syndrom als selten angesehen, sofern entsprechende Maßnahmen zur Nierenprotektion in den Therapieverlauf integriert sind. Im Falle gleichwertiger Ansprechraten erweist sich Einsatz von Lu-177-DOTATATE gegenüber Y-90-DOTATOC hinsichtlich der Nephrotoxizität als günstiger [17].

Auch Nisa et al. [42] sehen die Therapie mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga als vielversprechende Alternative für somatostatinrezeptor-positive Tumoren. Einige wenige Phase-I und Phase-II-Studien-Ergebnisse konnten dieses für DOTATOC und / oder DOTATATE darlegen. Nisa et al. [42] fokussierten Patienten die mit Y-90-DOTATOC behandelt wurden, nachdem konventionelle Vorgehensweisen versagt hatten. Mehrere Studien zeigten dabei eine objektive Ansprechrate von 20 bis 28 % für alle NET. Bei gastroenteropankreatischen-NET (GEP-NET) lag die Ansprechrate zwischen 28 und 38 % bei einer kumulativen Responserate von 24 %. Entscheidend für die PRRT sind die Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie die richtige Dosis Y-90-DOTATOC, damit eine optimale Tumorabtötung erzielt wird. Nephrotoxizität trat auf, ließ sich aber mittels adäquater Nierenschutzmaßnahmen minimieren. Daraus folgt, dass PRRT eine gute Option für Patienten mit inoperablem und/oder metastasierten NET und insbesondere im Falle von GEP darstellt [42].

Über ein Jahrzehnt Erfahrung mit Y-90-DOTATOC gilt hier als Nachweis, dass es immer noch um ein sehr effizientes Instrument zur Behandlung von großen infiltrativen NET handelt, durch das für ein Viertel der Patienten eine Reduzierung bei etwa der Hälfte eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden kann [42].

Mittels radiomarkierter Somatostatin-Analoga wird neben der gezielten Radiotherapie Somatostatin-Rezeptor(ssst1-5)-positiver Tumoren auch eine optimierte Bildgebung möglich. Dabei liegt ein Fokus darauf, die Nephrotoxizität diese Analoga besser eingrenzen zu können. Interessant ist hier der Einfluss der Lipophilie und Ladung auf das pharmakokinetische Profil.

Marincek et al. [35] beschreiben Langzeitergebnisse der klinischen Einführung mit Dosisescalation innerhalb der Somatostatin-Rezeptor-gerichteten Therapie mit Y-90-DOTA-TOC bei 359 Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren. Eine zunehmende Y-90-DOTA-TOC Aktivität kann mit zunehmender hämatologischer Toxizität verbunden sein. Langzeitergebnisse legen nahe, dass die fraktionierte Y-90-DOTA-TOC Behandlung möglicherweise eine Nierentoxizität reduzieren und das Gesamtüberleben verbessern kann.

Die Hoch-Dosis Y-90-DOTA-TOC Therapie wurden im Rahmen der Dosis-Eskalationsstudie ausgewertet, wobei diese Methode in der untersuchenden Klinik als Standard-Behandlungsregime seit 1999 eingesetzt worden war, da das Ausmaß der kurzfristigen hämatologischen und renalen Toxizitäten akzeptabel schien. Langzeitergebnisse zeigen, dass die fraktionierte, niedrige Dosis hilfreich für die Reduzierung der Toxizität sowie die Überlebenschance nach Y-90-DOTA-TOC sein kann [35].

Die Dosisescalationsstudie belegt zunehmende hämatologische Toxizitäten mit zunehmender Y-90-DOTA-TOC Aktivität. Ein besonderer Zusammenhang bestand hier mit der Höhe des Dosis-Protokolls. Nierentoxizität zeigte sich unter anderem hinsichtlich der glomerulären Filtration und entwickelt sich in der Regel mehrere Monate oder Jahre nach der Behandlung. Sie stellt daher die Dosis-Limitierung in Somatostatin basierter Radiopeptid-Therapie dar [35].

Srirajaskanthan et al. [60] untersuchten NET der Bronchien und bilanzierten, dass die Radionuklidtherapie mit Y-90-DOTA-Octreotate in Abhängigkeit von den Stadien, hier Stadium 4 und Stadium 1, auf Tumordarstellung und Überleben einwirken. Kurative chirurgische Resektion gilt zwar weiterhin als Behandlung der 1. Wahl, aber Chemotherapie und Somatostatin Radionuklidtherapie im palliativen Bereich können Symptome und Sterblichkeit/Überleben verbessern [60].

Beim Einsatz von DOTATOC in Hinblick auf Toxizität und Effizienz hinsichtlich des kleinzelligen Bronchialkarzinoms ergaben sich bei Pless et al. [47] weder Fälle von schwerwiegender Nierentoxizität noch von hämatologischer Toxizität. Im Gegensatz zu gut differenzierten Neuroendokrinen Tumoren erwies sich DOTATOC jedoch als inaktiv beim kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) [47].

Hepatische Metastasen neuroendokriner Tumoren werden als schlechter prognostischer Faktor eingestuft. McIntosh et al. [77] analysierte die Daten von Yttrium-90 therapierten Patienten mit NET und hepatischen Metastasen. Das Überleben nach Anfangsdiagnose von NET wurde unter anderem nach Sterbedatum analysiert. 160 Patienten waren in diese Studie eingeschlossen, 44 Patienten wurden mittels Y-90 therapiert. Diese unterzogen sich zuvor alle entweder einer Chemotherapie oder einer Tumoroperation. Die Lokalisation des Primärtumors war ähnlich. Die mit Y-90 behandelten Patienten zeigten ein Überleben mit 4,2 Jahren gegenüber Patienten ohne Y-90 Therapie, die nur ein 2-jähriges Überleben aufwiesen [77].

Indium-111-markiertes Octreotid war lange Zeit Mittel der Wahl zur Bildgebung von Somatostatin-Rezeptoren auf Neuroendokrinen Tumoren in vivo. Eine Studie von Baum, Bad Berka (2007) zeigte jedoch zum damaligen Zeitpunkt, dass Ga-68DOTA-NOC dieses als Gold-Standard ersetzen könnte [3]. Der Radiotracer Ga-68-Chlorid-markierter makrocyclischer Chelatbildner DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) und 1-Nal3-Octreotid (NOC) sind eine Modifikation des Octapeptid Octreotid. Verglichen wurden DOTA-NOC-Aufnahmen von Normalgewebe und malignen Zellen mit standardisierten Aufnahmewerten (SUVs). SUVs im normalen Gewebe waren niedrig, wobei sich die höchsten SUVs in der Milz und der linken Niere fanden, die niedrigsten in Gehirn und Lunge. Scans mit DOTA-NOC führen nicht zu Verwechslungen mit normalem Gewebe. Es fand sich keine Aufnahme in entzündliche Prozesse. Die Technik zeigt eine gute Sensivität und Spezifität. Ein klarer Vorteil der DOTA-NOC Therapie ist die quantitative Messung des Tumorumfanges. Weitere Vorteile sind reproduzierbare Daten, schnelle Protokolle (nach 60-90 Minuten beendet) Patientenfreundlichkeit, niedrige Strahlenbelastung sowie eine erhöhte Flexibilität als mit Octreotid [3].

Beim Einsatz der Rezeptorradiotherapie erweist sich die Nephrotoxizität als eine entscheidende Limitation. Anhaltswerte für die Strahlentoleranz orientieren sich an der externen Strahlentherapie (23 Gy Toleranzdosis), wobei die Nierendosis kumulativ betrachtet wird. Eine posttherapeutische Dosimetrie erlaubt einen Vergleich von Nierendosis und Entwicklung der Nierenfunktion. [30]. Als Schlussfolgerung gilt für Kotzerke et al. [30], dass bislang lediglich geringe Nierenfunktionsein-

schränkungen nach Rezeptorradiotherapie beobachtet wurde, diese aber nicht eindeutig mit der Höhe der kumulativen Nierendosis korrelierte. Daher sei das Risiko bei Überschreitung der Nierentoleranzdosis gegenüber dem möglichen Vorteil bzgl. des Tumorleidens durchaus abzuwägen. Auch hier wird aber darauf hingewiesen, dass sich eine Strahlennephropathie auch schleichend im Verlauf von Jahren nach der Therapie entwickeln kann [30].

Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren wurden von Villards et al. [70] im Rahmen einer Kohortenstudie mit wiederholten Zyklen Y-90-DOTA als Startkonfiguration (237 Patienten) oder abwechselnd mit Y-90-DOTA Startkonfiguration und Lu-177-DOTA (249 Patienten) behandelt. Es interessierte hier die Weiterentwicklung des Tumors und die Toxizität. Die kombinierte Y-90-DOTA-Startkonfiguration/Lu-177-DOTA-Startkonfiguration erwies sich als günstiger hinsichtlich des Gesamtüberlebens gegenüber Y-90-DOTA allein, sodass in der Bilanz zu einer Anwendung einer Kombination der Radioisotope geraten wird. Hinsichtlich der Nephrotoxizität zeigten sich keine Unterschiede [70].

Amthauer [1] empfiehlt als Nierenprotektion die Verabreichung einer Aminosäurelösung 2000ml i.v./ Lysin Arginin.

Aussicht

Peptide sind wichtige biologische Werkzeuge im Kampf gegen den Krebs. Die Bedeutung von Peptiden begründet sich in der Überexpression von Rezeptoren bei zahlreichen Krebsarten, die effektiv mit diesen biologischen Targeting-Vektoren angesteuert werden können. Zusätzlich zu ihrem diagnostischen Wert konnten radioaktiv markierte Peptide enorme Wirkung in der gezielten Radionuklid-Therapie entfalten. Dazu werden Peptide als Transportvehikel verwendet, um die Radionuklide in Gewebe mit bestimmten exprimierten Rezeptoren zu verbringen. Die Wirksamkeit der Radionuklid-Therapie kann erheblich verbessert werden, wenn verschiedene Peptide, d.h. ein sogenannter Peptid-Cocktail, oder Radionuklide aufgrund eines homogenen Rezeptor-Targeting eingesetzt werden [16]. Multiple Peptidrezeptoren in bestimmten Krebsarten wären eine Grundlage für Multirezeptor Targeting unter Verwendung zweier und mehr Radiopeptide zeitgleich. Die Co-Expression mehrerer Rezeptoren in menschlichen Tumoren scheint ein entscheidendes Merkmal von Peptidrezeptoren sein. Zahlreiche Peptidrezeptoren

toren bestehen aus mehreren Subtypen. Die Vorteile der Co-Expression von Peptidrezeptoren sind Basis eines Multirezeptor Tumor-Targetings der Zukunft. Neue Peptidrezeptortypen / Subtypen können zukünftig möglicherweise dem Tumor-Targeting dienen, sodass damit ein effizienteres und leistungsfähiges Mittel der Diagnose und Therapie zur Verfügung stehen würde.

Trotz der Verfügbarkeit der aktuellen SST-Peptidanaloga werden potentielle Verbesserungen auf dem Gebiet der SST-Ansteuerung benötigt. Dazu ist das Herausarbeiten von SST-Analoga mit breiteren Affinitätsprofilen für SST-Rezeptortypen notwendig. Hierbei geht es zum einen um die Tumoraufnahme Charakteristik aufgrund der Anwesenheit von mehreren Rezeptor-Subtypen auf der gleichen Tumorzelle und zum anderen auch um eine verstärkte Entwicklung von antagonistischen Peptiden. Es ergibt sich unter anderem die Notwendigkeit, neue geeignete Peptid Targets insbesondere über gemeinsame menschliche Krebsarten (Brust und Prostata, etc.) zu finden und hierfür entsprechende radioaktiv markierte Peptide für die jeweiligen Ziele zu entwickeln. Nicht zuletzt ist hier auch die Erteilung der Marktzulassung ein Thema [16].

Baum und Kulkarni verweisen ergänzend auf die Notwendigkeit der personalisierten Radionuklid Therapie als Methode der Zukunft [6].

5 Zusammenfassung

Unter Neuroendokrinen Tumoren werden verschiedene bösartige Neubildungen mit stetiger jährlicher Erhöhung von Inzidenz und Prävalenz zusammengefasst. Eine Vielzahl dieser Tumoren wird durch das Exprimieren von Subtypen des Somatostatinrezeptors charakterisiert. Die nuklearmedizinische bildgebende Diagnostik als Teil der molekularen Darstellung so wie Therapie hat sich in den letzten Jahrzehnten wesentlich geändert und damit eine wachsende generelle und auch klinische Bedeutung gewonnen.

Peptide dienen dem zielgerichteten Transport von Radionukliden. Da sie in der Regel aus weniger als 50 Aminosäuren bestehen, besitzen sie ein geringes Molekulargewicht und erzielen so eine gute Verteilung im Gewebe sowie eine hohe Erreichbarkeit avasierter Strukturen. Betastrahlende Radionuklide, so auch Y-90, werden für die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie gegen neuroendokrine Tumoren, Malignome des Zentralnervensystems, der Brust, der Lunge und des Lymphgewebes eingesetzt. Zu den Nebenwirkungen gehört eine mäßige gastrointestinale Toxizität einschließlich Übelkeit und/oder Erbrechen sowie eine vorübergehende hämatologische Toxizität. Neben der Verwendung in Endokrinologie und Rheumatologie entwickelt sich die therapeutische Nuklearmedizin zügig als zusätzliche Behandlungsmethode in der Onkologie. Viele der spezifischen tumorsuchenden radiopharmazeutischen Produkte werden bei der Szintigraphie und Behandlung eingesetzt, dieses unter Nutzung der diversen Wege und Mechanismen von Radiopharmazeutika bei Tumoren. Die geringen Reaktionen auf solche Anwendungen, die Nicht-Invasivität des Verfahrens per se und die relativ geringe Toxizität so wie Spätfolgen im Vergleich zu Chemotherapie und externer Strahlentherapie machen die Radionuklidtherapie oft zu einer attraktiven und realistischen Alternative im Management der malignen Erkrankungen sowie in der Behandlung einiger gutartiger Veränderungen.

Radioaktive Markierung spezifischer Peptide, die gezielt an Somatostatinrezeptoren auf neuroendokrinen Tumoren binden so wie eine interne Strahlentherapie unter weitgehender Schonung des gesunden Gewebes und meist nur geringer Belastung des Patienten kann mehrfach durchgeführt werden. Die Radiorezeptortherapie eignet sich somit besonders für Patienten mit langsam wachsenden hepatischen und extrahepatischen Metastasen bzw. Tumoren, die für eine Che-

motherapie weniger geeignet und bei denen keine kurativ-chirurgischen Verfahren mehr möglich sind. Auch Patienten, die einen Progress der Erkrankung unter Octreotidtherapie bzw. kombinierter Biotherapie aufweisen sowie Patienten mit ausgeprägter klinischer Symptomatik trotz hoch dosierter Hormontherapie, kommen für eine Radiorezeptortherapie in Betracht. Die Behandlungsergebnisse der Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie aus verschiedenen europäischen Zentren sowie von Multizenterstudien zeigten hohe Tumoransprechraten und einen signifikant positiven Effekt auf die klinische Symptomatik.

Die eigenen Ergebnisse unterstützen die vorgenannten Thesen. Der Primarius fand sich bei dem analysierten Patientenkollekt vorwiegend im Pankreas. Trotz der Datenknappheit geht aus der Arbeit hervor, dass der positive Effekt der Tumorreduzierung durchaus in Relation mit dem als überschaubar eingestuften Problem der Nierentoxizität gesetzt werden kann. Dieses bestätigt sich unter anderem durch den niedrigen Ki-67 Index im Zeitraum 2003-2010 mit 11,9 %. Die Einschränkung der Nierenfunktion verstärkte sich jedoch im Zeitverlauf, indem im 3. und 4. Untersuchungszeitraum prozentual eine Abnahme der Patientenanzahl ohne Niereneinschränkung der Zunahme einer milden und moderaten Niereneinschränkung gegenüberstand. Damit wird bestätigt, dass Einschränkungen der Nierenfunktion sich gegebenenfalls erst Jahre später abbilden und somit Langzeitkontrollen unerlässlich sind. Nur so lässt sich ein Bild der grundlegenden Nierentoxizität durch die Therapie mit DOTA-NOC zeichnen, über das entsprechende protektive Massnahmen ergriffen werden können. Die Literaturbetrachtung unterstreicht die grundlegend positive Balance der angemessenen Risiko-Nutzen-Abwägung, d.h. für inoperable Neuroendokrine Tumoren erscheint die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie mit Somatostatin-Analoga ein durchaus sinnvoller Ansatz im Sinne des nachweislich verlängerten Überlebens. Interessant sind hier auch die verschiedenen Ansätze der Individualisierung der Vorgehensweisen, das Frakturieren sowie die Kombination verschiedener Therapieformen im Sinne einer personalisierten Vorgehensweise. Aus dem Literaturvergleich geht zudem die Dosisabhängigkeit einer potentiellen Nierentoxizität hervor. Die geringe Verfügbarkeit von Daten zu DOTA-NOC zwingt aktuell noch zum alleinigen Abgleich der Ergebnisse mit anderen Somatostatin-Analoga. Insoweit können die Ergebnisse dieser Arbeit nur als weiterer Hinweis auf die Effizienz von DOTA-NOC hinsichtlich einer Tumorreduzierung / Wachstumsverlangsamung bei gleichzeitig geringer Nierenbelastung dienen.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Amthauer H: Möglichkeiten der Radionuklidtherapie bei neuroendokrinen Tumoren im Campus Virchow-Klinik, 7. Berliner Informationstag für Patienten, Charite Universitätsklinikum Berlin (2005), http://www.net-shg.de/pt_07_amthauer_radionuklidtherapie_bei_net.pdf (10.12.2005)
- [2] Auernhammer CJ, Göke B: Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 60:7 1009-1021 (2011)
- [3] Batchelor JS: DOTA-NOC PET / CT DOTA-NOC PET/CT raises the bar in neuroendocrine imaging (2007), <http://www.auntminnie.com/index.aspx?sec=ser&sub=def&pag=dis&ItemID=75490> (18.11.2014)
- [4] Baum RP: Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren. *Onkologie* 10: 598-610 (2004)
- [5] Baum RP, Prasad V, Hommann M, Horsch D: Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent Results Cancer Res* 170: 225-242 (2008)
- [6] Baum RP, Kulkarni HR: THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy-The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2: 437-447 (2012)
- [7] Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, Hasleton P, Steele R, Hammar SP, Colby TV, Sheppard M, Shimosato Y, Koss MN, Falk R, Travis WD: Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. *Hum Pathol.* 31: 1255-1265 (2000)
- [8] Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Chinol M, Baio SM, Severi S, Paganelli G: Yttrium-markierte Peptide für die Therapie von NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39: 93-102 (2012)
- [9] Breeman WA, Kwekkeboom DJ, de Blois E, de Jong M, Visser TJ, Krenning EP: Radiolabeled regulatory peptides for imaging and therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 7: 345-357 (2007)

- [10] Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AM, Santini D, Ceccarelli C, Nori F, Franchi R, Corinaldesi R, Tomassetti P: Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 51: 353-359 (2010)
- [11] Culler MD, Oberg K, Arnold R, Krenning EP, Sevilla I, Díaz JA: Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 30: 9-17 (2011)
- [12] Dralle H: Endokrine Chirurgie: Evidenz und Erfahrung. Individualisierte Medizin in der klinischen Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, S. 303-305 (2014)
- [13] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45: 228-247 (2009)
- [14] Eriksson B, Klöppel G, Krenning E, Ahlman H, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Auernhammer C, Körner M, Rindi G, Wildi S, all other: Frascati Consensus Conference participants: Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumor/carcinoma. *Neuroendocrinology* 87: 8-19 (2008)
- [15] Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B: Prospective, randomized, multicenter trial on the anti-proliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 21: 2689–2696 (2003)
- [16] Fani M, Maecke HR, Okarvi SM: Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* 2: 481-501(2012)

- [17] Geisler J, Bartenstein P, Haug AR: Therapie neuroendokriner Tumoren mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga. *Nuklearmedizin* 34: 226-233 (2011)
- [18] Gentil PA, Mosnier JF, Buono JP, Berthelot P, Chipponi J, Balique JG, Cuilleret J, Dechelotte P, Boucheron S: The relationship between MIB-1 proliferation index and outcome in pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Clin Pathol.* 109: 286-293 (1998)
- [19] Grabowski P, Hommann M, Petrovitch A, Baum RP, Hörsch D: Neue Diagnose- und Therapieverfahren bei neuroendokrinen Tumoren. Bad Berka Zentralklinik GmbH, Bad Berka. https://www.rhoen-klinikum-ag.com/rka/cms/zbb_2/deu/img/Neue_Diagnoseund_TherapieNET-1_pg.pdf bzw. *Neue_Diagnoseund_TherapieNET-1.pg* (10.11.2014)
- [20] Granberg D, Wilander E, Oberg K, Skogseid B: Prognostic markers in patients with typical bronchial carcinoid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3425-3430 (2000)
- [21] Halmos G, Sun B, Schally AV, Hebert F, Nagy A: Human ovarian cancers express somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3509-3512 (2000)
- [22] Hoegerle S, Altehoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E: 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28: 64-71 (2001)
- [23] Hoegerle S, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E: Whole-body 18F dopa PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors. *Radiology* 220: 373-380 (2001)
- [24] Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, Nawano S, Araki T: Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 216: 163-171 (2000)
- [25] Johanson V, Tisell LE, Olbe L, Wängberg B, Nilsson O, Ahlman H: Comparison of survival between malignant neuroendocrine tumours of midgut and pancreatic origin. *Br J Cancer* 80: 1259-1261 (1999)

- [26] Keller CK, Geberth SK: Praxis der Nephrologie. Springer Verlag, Heidelberg/Berlin Bd 1, 3. Auflage, S. 104-121 (2010)
- [27] Kinahan PE, Fletcher JW: PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 31: 496–505 (2010)
- [28] Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S: The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39: 707-712 (2010)
- [29] Klöppel G, Anlauf M: Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 19: 507-517 (2005)
- [30] Kotzerke J, Freudenberg R, Wunderlich G, Günther T, Strumpf, A: Entwicklung der Nierenfunktion nach Rezeptorradiotherapie mit Y-90-DOTATOC: Funktionsverluste korrelieren nicht mit errechneter Nierendosis. *Nuklearmedizin* 2: A15 (2008)
- [31] Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng Fishman EK, Wahl RL: Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging.* 29: 696-702 (2004)
- [32] Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP: Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 17: 53-73 (2010)
- [33] Lohri A, Herrmann R: Zevalin®-Radioimmunotherapie (RIT) als neue Therapieoption beim follikulären B-Zell-Lymphom. *Schweiz Med Forum* 4: 1145-1148 (2004)
- [34] Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou JF, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P: Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area. *Gut.* 43: 422-427 (1998)

- [35] Marincek N, Jörg A-C, Brunner P, Schindler C, Koller MT, Rochlitz C, Müller-Brand J, Maeck HR, Briel M, Walter MA: Somatostatin-based radiotherapy with [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumors: long-term outcome of a phase I dose escalation study. *Journal of Translational Medicine* 11: 17 (2013)
- [36] Messmann H: *Klinische Gastroenterologie: Das Buch für Fort- und Weiterbildung plus DVD*. Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 755 (2011)
- [37] Metz C, Jensen R,: *Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic endocrine Tumors*, *Gastroenterology* 135: 1469-1492 (2008)
- [38] Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E: Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 100: 1282-1289 (2008)
- [39] Modlin IM, Oberg K, Chung D, Jensen RT, De Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Sundin A: *Gastropancreatic neuroendocrine Tumors*. *Lancet Oncol* 9: 61-72 (2008)
- [40] Mottaghy FM, Reske SN: Functional imaging of neuroendocrine tumours with PET. *Pituitary* 9: 237-242 (2006)
- [41] National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis* 39: 46-64 (2002)
- [42] Nisa L, Savelli G, Giubbini R: Yttrium-90 DOTATOC-Therapie bei GEP-NET und andere SST2 exprimierenden Tumoren: eine ausgewählte Bewertung. *Annals of Nuclear Medicine* Volume 25: 75-85 (2010)
- [43] Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW: Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 82: 2622-2628 (1997)
- [44] Oberg K: The use of chemotherapy in the management of neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 22: 41-952 (1993)

- [45] Owen NJ, Sohaib SAA, Peppercorn PD, Monson JP, Grossman AB, Besser GM, Reznick RH: MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol.* 74: 968-973 (2001)
- [46] Perren A., Schmitt A, Komminoth P, Pavel M: Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Radiologe* 49: 198-205 (2009)
- [47] Pless M, Waldherr C, Maecke H, Buitrago C, Herrmann R, Mueller-Brand J: Targeted radiotherapy for using Yttrium-DOTATOC, an Yttrium-labelled somatostatin analogue: a pilot trial. Volume 45: 365-371 (2004)
- [48] Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B: Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 80: 394-424 (2004)
- [49] Prasad V: Nierenfunktion und Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) *Nuklearmedizin* 34: 234-239 (2011)
- [50] Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG: Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in the Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol* 12: 1295-1300 (2001)
- [51] Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A: UK NETwork for Neuroendocrine Tumours: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 4: 1-16 (2005)
- [52] Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissie JA: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 28: 836-846 (2001)

- [53] Reznek RH: CT/MRI of neuroendocrine tumours. *Cancer Imaging* 6: 163-177 (2006)
- [54] Rosenau J, Bahr MJ, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, Lang H, Klempnauer J, Manns MP, Boeker KH: Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 73: 386-394 (2002)
- [55] Rougier P, Mitry E: Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 62: 73-78 (2000)
- [56] Rufini V, Calcagni ML, Baum RP: Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* 36: 228-247 (2006)
- [57] Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC: PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options. *Radiologe* 49: 217-223 (2009)
- [58] Semelka RC, Custodio CM, Cem Balci N, Woosley JT: Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI. *J Magn Reson Imaging* 11: 141-148 (2000)
- [59] Seregini E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A, Bombardieri E: Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol.* 12: 69-72 (2001)
- [60] Srirajaskanthan R, Toumpanakis C, Karpathakis A, Marelli L, Quigley AM, Dusmet M, Meyer T, Caplin ME: Surgical management and palliative treatment in bronchial neuroendocrine tumours: A clinical study of 45 patients. *Lung Cancer* Volume 65: 68-73 (2009)
- [61] Solcia E, Klöppel G, Sobin LH: Histological Typing of Endocrine Tumours (WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours) 2nd ed. edition, Springer, S. 48 (2000)
- [62] Rothmund M: Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, Band 1 Springer Science & Business Media, Heidelberg Springer Science & Business Media, S. 18 (2007)
- [63] Starker LF, Carlin T: Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol.* 21: 29-33 (2009)

- [64] Strosberg J, Kvols L: Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastropancreatic neuroendocrine tumors: *World J Gastroenterol.* 16: 2963-2970 (2010)
- [65] Taal BG, Visser O: Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80: 3-7 (2004)
- [66] Uthappa MC, Ravikumar R, Gupta A: Selective internal radiation therapy: 90 Y (yttrium) labeled microspheres for liver malignancies (primary and metastatic). *Indian J Cancer* 48: 18-23 (2011)
- [67] van der Hoef M, Crook DW, Marincek B, Weishaupt D: Primary neuroendocrine tumors of the liver: MRI features in two cases. *Abdom Imaging.* 29: 77-81 (2004)
- [68] van Essen M, K. E., Kam BL, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ: Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 5: 382-393 (2009)
- [69] Vilar E, S. R., Pérez-García J, Cortes J, Oberg K, Tabernero J: Chemotherapy and role of the proliferation marker Ki-67 in digestive neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 14: 221-232 (2007)
- [70] Villard V, Romer A, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Schindler C, Quinn KT, Möcke HR, Müller-Brand J, Rochlitz C, Briel M, Walter MA: Cohort Study of Somatostatin-Based Radiopeptide Therapy With [90Y-DOTA]-TOC Versus [90Y-DOTA]-TOC Plus [177Lu-DOTA]-TOC in Neuroendocrine Cancers. *Journal of Clinical Oncology* Vol. 30: 1100-1106 (2012)
- [71] Wild D, Schmitt JS, Gjinj M, Macke HR, Bernard BF, Krenning E, De Jong M, Wenger S, Reubi JC: DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 1338-1347 (2003)
- [72] Williams ED, Cantab MB, Sandler MD: The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 1: 238-239 (1963)

- [73] Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB: One hundred years after carcinoid: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26: 3063-3072 (2008)
- [74] Yu F, Venzon DJ, Serrano J: Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 17: 615-630 (1999)
- [75] Zikusoka MN, K. M., Eick G, Latich I, Modlin IM. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 104: 2292-2309 (2005)

Externe Verweise

- [76] Website der medizinischen Hochschule Hannover: PRRT, <http://www.mh-hannover.de/11694.html> (29.06.2016)
- [77] McIntosh EB, El-Rayes B, Kauh J, Kooby DA, Maithel SK, Kim HS: Resin-based Yttrium-90 radioembolization for metastatic neuroendocrine tumors in a single-center cancer registry, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S105104431300119X> (29.06.2016)

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Abweichungen WHO-Klassifikation 2000 und 2010	2
Abbildung 2:	Fünf-Jahres-Überlebensrate nach Ausbreitungsstatus	3
Abbildung 3:	Verteilung der Häufigkeiten der Therapien mit Yttrium-90-DOTANOC	13
Abbildung 4:	Bleiburg mit Yttrium-90-DOTANOC-Perfusor	16
Abbildung 5:	Infusionsständer mit Begleitmedikation der Yttrium-90-DOTANOC-Therapie;	17
Abbildung 6:	Zeitlicher Ablauf der Applikation der Yttrium-90-DOTANOC-Therapie	17
Abbildung 7:	Altersverteilung der Patienten mit neuroendokrinem Karzinom (n=34)	20
Abbildung 8:	Aufteilung der Patienten hinsichtlich der Tumor-Operationen vor Therapie	22
Abbildung 9:	Lokalisation des Primärtumors der Patienten mit neuroendokrinem Karzinom (n=34)	23
Abbildung 10:	Verteilung der Metastasierung neuroendokriner Karzinome (n=34)	23
Abbildung 11:	Darstellung der Chromogranin-Expression bei Patienten mit neuroendokrinem Tumor	24
Abbildung 12:	Darstellung der Ki-67 Proliferationsrate bei Patienten mit NET	25
Abbildung 13:	Gesamtverlauf der Nierenfunktion anhand der Glomerulären Filtrationsrate	26
Abbildung 14:	Einteilung der Nierenfunktionsstörung in Schweregrade	27
Abbildung 15:	Verlauf der Nierenfunktion anhand des effektiven renalen Plasmaflusses	28
Abbildung 16:	Verlauf der Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes vor und nach Therapie	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Tabelle zur Auswertung der RECIST 1.1-Kriterien.....	19
Tabelle 2:	Auflistung der Patienten nach Geschlecht, Alter bei Diagnose	21
Tabelle 3:	Auflistung der Patienten nach Tumorproliferationsindex Ki67, Chromogranin-Expressierung, Tumoroperation und Art der Operation	25

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Professor Dr. Markus Luster für die sympathische Zusammenarbeit und intensive Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir mein Studium überhaupt ermöglichten und mir und meinen Geschwistern immer liebevoll zur Seite stehen. Ohne Euch wäre dies alles nicht möglich gewesen. Daher möchte ich Euch diese Arbeit widmen.