

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Neuroendokrine Tumore (NET) des Gastrointestinaltraktes:
Nuklearmedizinische Optionen in Diagnose und Therapie //**
**Neuroendocrine Tumours (NET) of the Gastrointestinal Tract: Nuclear
Medicine Methods in Diagnosis and Therapy**

Gabriel M

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2017; 10 (1), 4-8*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Neuroendokrine Tumore (NET) des Gastrointestinaltraktes: Nuklearmedizinische Optionen in Diagnose und Therapie

M. Gabriel

Kurzfassung: Bei der Diagnose von Tumoren neuroendokrinen Ursprungs spielt die PET-CT mittels ^{68}Ga -DOTA-konjugierter Peptide eine zentrale Rolle. Neben der Primärdiagnose bei klinischem und biochemischem Verdacht erweist sich dieses Diagnoseverfahren auch bei der Stadieneinteilung und weiteren Therapieentscheidung als essentiell, mit nachgewiesener besserer diagnostischer Performance als radiologische Schnittbildverfahren. Der Nachweis unerwarteter Läsionen verändert das Therapiemanagement in etwa einem Drittel der Fälle. Auch zur Therapie- und Verlaufsbeobachtung ist diese nuklearmedizinische Untersuchungsmethodik gut geeignet, währenddessen das in der Onkologie hauptsächlich verwendete ^{18}F -FDG nur bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) und in gewisser Weise zur Prognoseabschätzung eingeschränkt Anwendung findet.

Neue Erkenntnisse im Rahmen einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie (NETTER-1 Phase-III-Studie) bestätigten eindrucksvoll die Wirksamkeit und Sicherheit der Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) unter Verwendung von ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®). Es wurden in mehreren europäischen und US-amerikanischen Zentren insgesamt 230 Patienten mit einem Grad 1–2-Midgut-Tumor rekrutiert. Es ist aufgrund der bisherigen Daten evident, dass Patienten mit fortgeschrittenem Midgut-NET, welche mit Lutathera behandelt werden, ein statistisch signifikant

längeres PFS aufweisen und es ist weiters sehr naheliegend, dass auch das OS deutlich positiv beeinflusst wird. Obgleich dzt. noch keine vergleichbare Studie für ^{90}Y -DOTA-TOC vorliegt, weisen zahlreiche monozentrische Studien mit z. T. hohen Fallzahlen auf eine vergleichbare Therapieeffizienz und ebenfalls gute Verträglichkeit hin.

Bei Patienten mit bevorzugtem Leberbefall stellt die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation genannt, zur lokalen intrahepatischen Strahlenbehandlung von Leberherden eine mögliche Alternative dar.

Schlüsselwörter: Neuroendokrine Tumore, Somatostatin-Rezeptoren, funktionelle Bildgebung, Radionuklidpeptidtherapie

Abstract: Neuroendocrine Tumours (NET) of the Gastrointestinal Tract: Nuclear Medicine Methods in Diagnosis and Therapy. In the diagnosis of tumours of neuroendocrine origin PET-CT plays a central role using ^{68}Ga -DOTA-conjugated peptides. In addition to primary diagnosis with clinical and biochemical suspicion, this diagnostic procedure also is essential for staging and further therapy decision, showing in many cases better diagnostic performance than radiological cross-sectional imaging. The detection of unexpected lesions changes therapy management in about one-third of cases. In addition, the ^{18}F -FDG,

which is mainly used in non-neuroendocrine tumours, can be an option in poorly differentiated neuroendocrine tumours (NET) and, to a certain extent, for estimation of prognosis.

New findings in a prospective randomized multicentre study (NETTER-1 Phase III study) strongly confirm the efficacy and safety of radionuclide peptide therapy (PRRT) using ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®). It has been used in several European and US centers including a total of 230 patients with a grade 1–2 midgut tumours. It is evident from the data so far that patients with advanced midgut NETs who are treated with Lutathera have a statistically significantly longer PFS and the OS might be also positively influenced. Although no comparable prospective randomized study is available for ^{90}Y -DOTA-TOC so far, a comparable therapy efficiency and also good tolerability can be assumed for this compound as indicated by numerous monocentric studies with an overall high number of patients being treated.

In patients with preferential hepatic involvement, the selective internal radiotherapy (SIRT), also called radioembolisation, represents a possible alternative for the local intrahepatic radiation treatment of liver metastases. **J Klin Endokrinol Stoffw 2017; 10: (1): 4–8.**

Keywords: neuroendocrine tumours, somatostatin receptors, functional imaging, radionuclide peptide therapy

■ Einleitung

Mehrere Radionuklide werden für die Rezeptor-vermittelte Peptidtherapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) verwendet. Die Expression von Peptidrezeptoren weist auf NET-Tumorzellen eine signifikant höhere Expressionsrate im Vergleich zu normalen Zellen auf [1]. Diese Rezeptoren bilden die Grundlage für die molekulare Bildgebung und Therapie, da sie auf der Zelloberfläche exprimiert werden und nach der Bindung eines radioaktiv markierten Liganden als Rezeptor-Ligand-Komplex in die Zellen internalisiert werden. Die funktionelle Bildgebung mit radioaktiv markierten Molekülen, insbesondere mit langwirksamen Somatostatin- (SST-) Analoga (A), wird heute routinemäßig zum Nachweis von Tumoren neuroendokrinen Ursprungs eingesetzt [2]. Diese szintigraphische Technik hat ihren Ursprung in den 1990er Jahren

und es wurde schon frühzeitig auch das Potential in der Behandlung von NET erkannt.

Diese Übersichtsarbeit soll wesentliche Informationen in Bezug auf den klinischen Stellenwert diverser nuklearmedizinischer Verfahren, in erster Linie beruhend auf der SST-Rezeptor- (R-) vermittelten Anwendung, in Diagnose und Therapie bei NET vermitteln.

■ Nuklearmedizinische Diagnoseverfahren im Überblick

Nach der Ära der konventionellen nuklearmedizinischen Diagnostik unter Verwendung von diversen ^{111}In bzw. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka sind in den letzten Jahren zunehmend PET-Tracer in der onkologischen Diagnostik bei Verdacht bzw. bei nachgewiesenen neuroendokrinen Tumoren (NET) im Einsatz. Insbesondere ^{68}Ga -DOTA-konjugierte Peptide (DOTA-TOC, DOTA-NOC oder DOTA-TATE) bzw. ^{18}F -Fluorodihydroxyphenylalanin (DOPA) zeichnen sich durch wesentlich bessere Detailauflösung und Nachweisrate von Tumorherden in der klinischen Routine aus, wodurch in einem deutlich höheren Prozentsatz in einem Untersuchungsgang der Primärtumor und mögliche Tumorabsiedelungen identifiziert

Eingelangt am 21.11.2016, angenommen am 05.12.2016, Pre-Publishing Online am 09.01.2017

Aus dem Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH; Med Campus III, Linz, und Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Prim. Prof. Mag. Dr. Michael Gabriel, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Kepler Universitätsklinikum GmbH; Med Campus III, A-4021 Linz, Krankenhausstraße 9, E-mail: michael.gabriel@kepleruniklinikum.at

werden können. Mehrere Studien haben bereits den Nachweis erbracht, dass die ^{68}Ga -PET-Untersuchung sowohl der konventionellen Szintigraphie als auch der anatomisch orientierten Bildgebung (insbesondere CT) hinsichtlich der diagnostischen Qualität überlegen ist [3–5]. Aus mehreren Gründen wird empfohlen, die PET-Untersuchung mit CT (möglichst mit Kontrastmittel) von vornherein zu kombinieren. Neben der Verbesserung der anatomischen Zuordenbarkeit ergibt sich dadurch auch eine wesentlich bessere Therapieplanung. Zudem können mittels PET-CT falsch-positive Befunde vermieden werden. Insbesondere im Bereich des Pankreaskopfes kann häufig eine vermehrte Speicherung beobachtet werden, welche nicht zwangsläufig durch einen Tumor neuroendokrinen Ursprungs verursacht sein muss. Obgleich in vielen Fällen von einer Nicht-Malignom-bezogenen Aktivitätsanreicherung auszugehen ist, sollte dennoch eine Verlaufsbeobachtung im Falle einer positiven Speicherung erfolgen [6].

Was das Staging mittels ^{68}Ga -DOTA- konjugierter Peptide anbelangt, konnte gezeigt werden, dass durch den Nachweis unerwarteter Läsionen das Therapiemanagement in etwa einem Drittel der Fälle geändert wird [1, 5]. Oftmals können unerwartete Läsionen speziell im Bereich von ossären Strukturen identifiziert werden. Prasad et al. konnten weiters zeigen, dass sich im Vergleich zur CT-Untersuchung eine deutlich verbesserte Detektionsrate hinsichtlich der Lokalisation des Primärtumors mittels ^{68}Ga -PET feststellen lässt [7]. In 35 von 59 Patienten (= 59 %) konnte der Primärtumor mittels ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT eindeutig nachgewiesen werden. Dem gegenüber liegt beim Octreo-Scan die Nachweisrate laut Literatur bei etwa 39 %. In ausgewählten Fällen, insbesondere bei Patienten mit mäßiggradig bzw. schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Grad 3), kann eine ^{18}F -FDG-Ganzkörper-PET die Staging-Untersuchung komplementieren. Gut-differenzierte Tumore reichern normalerweise kein ^{18}F -FDG an. Demgegenüber sind hypermetabole Tumorerkrankungen (kleinzellige oder großzellige Varianten) zuzuordnen. Es kann aber auch im Laufe der Erkrankung die Fähigkeit verloren gehen, Somatostatin-Rezeptoren zu exprimieren und stattdessen als Zeichen der Entdifferenzierung ^{18}F -FDG vermehrt aufzunehmen. Ein solches Speichermuster (^{68}Ga -PET-negativ, ^{18}F -FDG-positiv) ist folglich auch mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [8].

Bis dato gibt es wenige prospektive Vergleiche zwischen ^{68}Ga -PET und ^{18}F -DOPA-PET in der Diagnose von „klassischen“ neuroendokrinen Tumoren [9]. Das Untersuchungsspektrum der bisherigen Analysen war darüber hinaus sehr heterogen, so dass eine endgültige Entscheidung, welcher der beiden PET-Tracer für bestimmte Indikationen besser geeignet ist, noch offen ist. Derzeit spielt in der klinischen Anwendung sicherlich auch die lokale Verfügbarkeit eine wichtige Rolle. Darüber hinaus gibt es auch neue Entwicklungen, bei welchen anstatt dem Gallium-68 das langlebigere Kupfer-64 mit sehr vielversprechenden klinischen Ergebnissen Anwendung findet [10].

■ Nuklearmedizinische Therapieansätze

Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)

Auf Basis eines positiven Szintigraphiebefundes ergibt sich die Möglichkeit, therapeutisch wirksame Isotope mit sog. Be-

ta-Strahlung zu verwenden, welche die Tumorzellen bzw. die unmittelbare Umgebung bestrahlen und Tumorgewebe schädigen. Diese Art der Therapie wird als Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) bezeichnet. Derzeit stehen hauptsächlich zwei nuklearmedizinische Verbindungen, ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid (^{90}Y -DOTA-TOC) und ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-Octreotat (^{177}Lu -DOTATATE), für die klinische Anwendung zur Verfügung [11].

Klinische Daten bzgl. ^{90}Y -DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid (^{90}Y -DOTA-TOC)

An der Klinik in Basel wurden erstmalig Therapien an Patienten mit ^{90}Y -DOTA-TOC durchgeführt [12–16]. Nach den ersten Anwendungen, welche ohne sog. Nierenschutz durchgeführt wurden, sind in einem beachtlichen Prozentsatz schwere nephrotoxische Nebenwirkungen beobachtet worden. Spätere Anwendungen wurden daraufhin unter begleitender Anwendung von basischen Aminosäuren (Lysin und Arginin) durchgeführt, welche zu einer deutlichen Reduzierung von nephrotoxischen Nebenwirkungen geführt hat.

Überzeugende Langzeitergebnisse konnten in einer 2011 publizierten Studie der Basler Arbeitsgruppe dargelegt werden [17]. Die Therapie bestand aus einzelnen intravenösen Gaben von 3,7 GBq ^{90}Y -DOTA-TOC / m² Körperoberfläche. Die Therapie wurde bei Auftreten einer Tumormetastasenprogression unter PRRT bzw. bei persistierenden Toxizitäten beendet. Insgesamt erhielten 1109 Patienten 2472 Zyklen ^{90}Y -DOTA-TOC. Von den 1109 Patienten kam es bei 378 (34,1 %) Patienten zu einem morphologisch faßbaren Ansprechen; 172 (15,5 %) zeigten eine biochemische Reaktion und 329 (29,7 %) Patienten ein positives klinisches Ansprechen. Bei einem medianen Follow-up von 23 Monaten starben 491 Patienten (44,3 %). Biochemisches Ansprechen (hazard ratio [HR]: 0,75; 95 % CI; 35,3 vs. 25,7 Monate; p -0,023), morphologisches Ansprechen (HR: 0,46; 95 % CI; 44,7 vs. 18,3 Monate; p -0,001) und klinisches Ansprechen (HR: 0,68; 95 % CI; 36,8 vs. 23,5 Monate; p -0,001) waren auch mit einer signifikant längeren mittleren Überlebenszeit korreliert.

Insgesamt 142 Patienten (12,8 %) entwickelten eine Grad-3 bis -4 transiente hämatologische Toxizität und 103 Patienten (9,2 %) zeigten eine Grad-4 bis -5 permanente Nierentoxizität. Eine multivariable Regressionsanalyse ergab, dass die Intensität der Tumoraufnahme in der Ausgangs-SSTR-Szintigraphie prädiktiv für das Überleben nach ^{90}Y -DOTA-TOC-Behandlung und das Auftreten von Nierenschäden war [17].

Eine Gruppe aus Mailand injiziert bis zu 5,2 GBq pro Zyklus, welche als maximal verträgliche Dosis pro Zyklus definiert wurde [18, 19]. Bei 21 Patienten mit GEP-Tumoren wurde über eine Ansprechrate von 29 % nach zwei Behandlungszyklen mit einer Gesamtdosis von 5,9 bis 11,1 GBq berichtet [20].

Die Rotterdam-Gruppe zusammen mit Zentren in Brüssel, Belgien, und Tampa (Florida) injizierten eskalierende Aktivitäten von bis zu 14,8 GBq in 4 Zyklen oder bis zu 9,3 GBq in einer einzigen Therapieanwendung [21]. Alle behandelten 54 Patienten erhielten gleichzeitig Aminosäureinfusionen als Nierenschutz und das Vorgehen orientierte sich an der maxi-

malen kumulativen Strahlendosis der Nieren von 27 Gy. In 20 % der Fälle wurden Regressionszeichen festgestellt. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Progression der 44 Patienten mit Stabilisierung der Grunderkrankung unter ^{90}Y -DOTA-TOC lag bei 30 Monaten [21].

Klinische Daten bzgl. ^{177}Lu -DOTA-Tyr3-Octreotat (^{177}Lu -DOTA-TATE)

Eine größere Patientenpopulation von 131 Patienten, welche am Klinikum in Rotterdam therapiert wurden, erhielten kumulative Aktivitäten von 22,2–29,8 GBq [14]. Bei 52 % der Fälle wurde eine Remission festgestellt, bei 2 % sogar eine komplette Remission; eine stabile Tumorerkrankung zeigte sich bei 35 % der Fälle nach PRRT [22]. Höhere Remissionsraten wurden hauptsächlich bei Patienten mit hoher prätherapeutischer Speicherung in der Szintigraphie und bei einer begrenzten Anzahl von Lebermetastasen beobachtet, während ein Nicht-Ansprechen häufiger bei Patienten mit einer schlechten klinischen Verfassung und ausgedehnter Grunderkrankung festzustellen war.

Ein weiterer Report der gleichen Studiengruppe berichtet auch über die Analyse der Toxizität bei 504 Patienten und die Wirksamkeit bei 310 Patienten [23]. Schwerwiegende hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4 traten bei 3,6 % der Patientenkollektivs auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die wahrscheinlich auf die Behandlung zurückzuführen waren, umfassten ein myelodysplastisches Syndrom bei drei Patienten und einen temporären nicht-tödlichen Leberschaden bei zwei Patienten.

Vollständige bzw. partielle Tumorremissionen traten bei 2 % bzw. 28 % der 310 GEP-NET-Patienten auf. Ein sog. „Minor Response“ des Tumors (Abnahme der Größe $> 25\%$ und $< 50\%$) wurde bei 16 % der Fälle beobachtet. Die mediane Zeit bis zur Progression lag bei 40 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn betrug 46 Monate bzw. 128 Monate ab Diagnosestellung. Im Vergleich zu historischen Kontrollen konnte ein Überlebensvorteil von 72 gegenüber 40 Monate ab Diagnosestellung beobachtet werden. Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt nicht bedeutend ausgeprägt [23].

Erst kürzlich erschienen im Rahmen der NETTER-1 Phase-III-Studie Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit von ^{177}Lu -DOTATATE (Lutathera®); erstmalig erhoben in einer prospektiven randomisierten Multicenterstudie. Es wurden in mehreren europäischen und US-amerikanischen Zentren insgesamt 230 Patienten mit einem Grad 1–2-Midgut-Tumor rekrutiert [24]. Alle Patienten zeigten eine progredient verlaufende metastasierende Tumorerkrankung mit positiver SSTR-Expression. Der primäre Endpunkt war das PFS (RECIST 1.1) mit einer Tumorbeurteilung alle 12 Wochen. Sekundäre Ziele waren ORR, OS, Toxizität und QoL. Patienten erhielten entweder 7,4 GBq Lutathera alle 8 Wochen (insgesamt 4×) oder Octreotid LAR 60 mg alle 4 Wochen. Die mediane PFS wurde für Lutathera nicht erreicht und betrug 8,4 Monate bei Kontrolle ($p < 0,0001$, HR 0,21). Im Lutathera-Arm sind 23 Fälle mit Progression z.T. mit Todesfolge beobachtet worden, während in der Octreotid-Kontrollgruppe 67 Fälle feststellbar waren. Bezogen auf das radiologisch fassbare Therapieanspre-

chen betrug die Rate im Lutathera-Arm 18 % und in der Kontrollgruppe 3 % ($p = 0,0008$).

Eine Interims-OS-Analyse legt einen Überlebensvorteil der nuklearmedizinischen Therapie sehr nahe, nachdem im entsprechenden Zeitraum 13 Todesfälle in der Lutathera-Gruppe und 22 in der Kontrollgruppe vorlagen ($p = 0,019$). Bei lediglich 6 Patienten (5 %) wurde die Therapieaktivität aufgrund von Toxizitäten reduziert. Unerwünschte Grad-3- oder 4-Neutropenien traten bei 1 %, Thrombozytopenien bei 2 % und Lymphopenien bei 9 % der Patienten auf, während schwere Nebenwirkungen in der Kontrollgruppe nicht feststellbar war. Die Autoren schlossen aus dieser Phase-III-Studie, dass die Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE zu einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Zunahme des PFS und ORR führt. Es ist weiters aufgrund der bisherigen Daten sehr naheliegend, dass auch das OS bei Patienten mit fortgeschrittenem Midgut-NET, welche mit Lutathera behandelt werden, deutlich positiv beeinflusst wird. Ebenso hat sich das Sicherheitsprofil der nuklearmedizinischen Therapie als sehr günstig erwiesen [24].

Lebensqualität (QoL) und PRRT

Neben überzeugenden Ergebnissen in Bezug auf die objektive Ansprechrate, basierend auf morphologischen und biochemischen Kriterien, könnten diverse Studien auch Auswirkungen auf die Lebensqualität (QoL) bei Patienten mit NET aufzeigen. So hat die PRRT mittels ^{177}Lu -DOTA-TATE neben einer Verbesserung der Lebensqualität (QoL) auch zu einer Zunahme des Karnofsky-Performance-Index geführt und es gab weiters keine signifikante Abnahme der Lebensqualität bei Patienten, die keine Symptome vor der Therapie hatten [25]. ^{177}Lu -DOTA-TATE hat somit nicht nur Auswirkungen auf die Tumorlast und Gesamtüberlebenszeit, sondern zeigte auch eine klinisch signifikante Verbesserung der Tumor-assoziierten Symptome in einer beträchtlichen Anzahl von Patienten [25], was gerade bei Patienten in einem metastasiertem Tumorstadium ein entscheidender Faktor ist.

Vergleichbare Resultate konnten auch mittels ^{90}Y -DOTA-TOC-Behandlung erzielt werden [26]. Die Therapie selbst wurde ebenfalls gut vertragen und wies ein akzeptables Nebenwirkungsprofil auf [26].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich bei ca. 30 % der therapierten Patienten eine komplette bzw. partielle Remission feststellen lässt. Überlebenszeitanalysen zeigen, dass Patienten mit hoher Tumorrezeptorexpression am Beginn der Behandlung eine deutlich höhere objektive Ansprechrate zeigen, was auch zu einem längeren Überleben und einer verbesserten Lebensqualität führt. Nebenwirkungen von PRRT beziehen sich typischerweise auf die Niere und das Knochenmark. Diese sind jedoch in der Regel mild, sofern angemessene Schutzmaßnahmen durchgeführt werden [27].

Gebräuchliche Protokolle [28]

^{90}Y -DOTA-TOC

Therapieaktivität: 3,7 GBq/m² KOF; alternativ: 2,78–4,44 GBq

Anzahl der Therapiezyklen: 2 (–4)

Zyklusintervall: 6–12 Wochen (12–16 Wochen), abh. vom klinischen Zustand

¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE

Therapieaktivität: 5,5–7,4 GBq; inkl. therapiebegleitender Dosimetrie

Anzahl Therapiezyklen: 3–5

Zyklusintervall: 10–12 Wochen

Nach der Behandlung ist eine langfristige Nachsorge unabdingbar. Das gesamte Management einschließlich Nachsorge muss in enger Abstimmung und Zusammenarbeit der beteiligten Fachdisziplinen erfolgen. Generell sollte die Empfehlung zur Durchführung einer PRRT von einem interdisziplinären Tumorboard erfolgen [28].

Zukünftige Entwicklungen betreffend PRRT

Mehrere Autoren berichten über den erfolgreichen Einsatz der PRRT in einem früheren Krankheitsstadium mit der Möglichkeit einer nachfolgenden chirurgischen Intervention im Sinne eines neoadjuvanten Therapieansatzes. Ezziddin et al. zeigte dahingehend, dass sich ein Patient mit einem NET der Bauchspeicheldrüse nach neoadjuvanten Downsizing mittels PRRT 22 Monate nach der Operation in vollständiger lokaler Remission befand [29]. Ein anderer Ansatz beschäftigt sich mit einer Individualisierung der Therapie bezogen auf prätherapeutische Merkmale, wie z. B. Größe der Individualläsionen bzw. den Bindungseigenschaften in Bezug auf das inherente SSTR-Profil des Tumorgewebes [30]. Dabei spielt neben dem prätherapeutischen Imaging mit div. PET-Radiopharmaka zur Erfassung individueller Eigenschaften der Tumorerkrankung auch die frühzeitige Bewertung des Therapieansprechens auf molekularer Ebene nach erfolgter PRRT eine wichtige Rolle [31]. Neueren Untersuchungen zufolge soll dabei auch die Textur in Bezug auf die intraläsionale Verteilung von SSTR (homogen / heterogen) Bedeutung in der prognostischen Vorhersage des Therapieansprechens aufweisen [32]. Zur weiteren Verbesserung der Wirksamkeit der PRRT, insbesondere bei therapieresistenten Krankheitsverläufen unter PRRT, werden auch Kombinationen mit Chemotherapeutika, z. B. Capecitabin als Radiosensibilisierungsmittel zur Erhöhung des antitumorösen Effektes, erprobt [33].

Ein sehr vielversprechender Therapieansatz ist auch die Markierung von SSTA mit Alphastrahlern. Bismut-213-Markierungen haben in ersten Pilotstudien im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei Patienten, welche unter den konventionellen Lu-177- und Y-90-markierten Radiopharmaka ein Therapieversagen aufwiesen, gezeigt [34].

■ Selektive Interne Radiotherapie (SIRT)

Bei der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) werden über einen Leistenkatheter Millionen winziger radioaktiver Mikrosphären in die Leberarterie eingebracht. Diese „Mikrokügelchen“ enthalten Yttrium-90 und wandern auf diese Weise direkt zum tumorösen Gewebe in der Leber, wo die Bestrahlung der bösartigen Zellen ganz gezielt „von innen“ erfolgt [35]. Diese Art der Therapie wird ausschließlich an spezialisierten Zentren von einem Team aus interventionellen Radiologen und Nuklearmedizinern durchgeführt.

SIRT bei neuroendokrinen Tumorerkrankungen

Grozinsky-Glasberg et al. berichten in einer retrospektiven Fallserie von 45 konsekutiv behandelten Patienten, welche von 2005 bis 2015 einem spezialisierten Zentrum zugewiesen wurden [36]. Es wurden dabei NETs unterschiedlicher Herkunft und Differenzierung (G1–G3) mit Lebermetastasen eingeschlossen. Eine klinische Besserung und Ansprechen des Tumors wurden in 43/45 Patienten beobachtet (96 %). Die mediane TTP nach der ersten Behandlung betrug $12,3 \pm 1,2$ Monate. Die mediane OS für die gesamte Gruppe war $23,33 \pm 6,5$ Monate. Ein Trend für eine bessere Überlebenszeit war bei Patienten ohne extrahepatische Metastasierung beobachtbar. Weiters zeigte sich ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben bei Patienten, welche den Primärtumor reseziert hatten. Die Autoren zogen den Schluss, dass die SIRT gut verträglich ist, mit Zeichen einer klinischen Besserung und Tumorstabilisierung für längere Zeiträume nach objektiven Kriterien. Die Mehrheit der Patienten mit NETs und Lebermetastasen würde demnach von dieser Therapie profitieren – unabhängig des Ursprungsorts der neuroendokrinen Tumorerkrankung, weshalb SIRT in der klinischen Routine breite Berücksichtigung finden sollte, auch unabhängig vom Vorhandensein etwaiger extrahepatischer Metastasen [36].

Diverse Untersuchungen zeigen, dass auch diese Form der Radionuklidtherapie in den meisten Fällen gut toleriert wird und positive Effekte auf die Lebensqualität zeigt, speziell bei einem Carcinoid-Syndrom. Ausserdem wird in einer Vielzahl der Fälle eine Tumolvolumenreduktion beobachtet [37, 38]. Fallweise wird auch von einer wiederholten Therapieanwendung berichtet [38]. Eine ausreichende Reserve des verbleibenden gesunden Leberparenchyms ist dabei eine Grundvoraussetzung.

Nebenwirkungen

Die Selektive Interne Radiotherapie ist insgesamt gut verträglich, vor allem im Vergleich zur externen Strahlentherapie oder diversen Chemotherapien. Es können jedoch nach dem Eingriff beim Patienten Bauchschmerzen, leichtes Fieber und Übelkeit auftreten. Weitere Nebenwirkungen, die bis zu wenigen Wochen nach der SIRT andauern können, sind Müdigkeit und Abgeschlagenheit [35]. Abklärungen über mögliche Shunt-Bildungen und ggf. Vorbehandlungen, z. B. Verschluss von kleinen Blutgefäßen, sind zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen vor der eigentlichen Behandlung unabdingbar.

■ Relevanz für die Praxis

Nuklearmedizinische Anwendungen haben sich als eine tragende Säule im Management von NET im Gastrointestinalbereich etabliert. Neben der funktionellen Bildgebung zum Nachweis von Primärtumor und Metastasen findet die Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) im metastasierten Stadium zunehmend Anwendung. Neben der allgemein guten subjektiven Verträglichkeit und palliativen Effekten wird vor allem – wie neue Studienergebnisse zeigen – das Fortschreiten der Krankheit sehr positiv beeinflusst.

■ Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Reubi JC. In vitro identification of vasoactive peptide receptors in human tumours: implications for tumour imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 1846–53.
2. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508–18.
3. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2010; 37: 2004–10.
4. Khan MU, Khan S, El-Refaie S, et al. Clinical indications for Gallium-68 positron emission tomography imaging. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 561–7.
5. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol* 2016; 34: 588–96.
6. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2016; 43: 2072–83.
7. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2010; 37: 67–77.
8. Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and the role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with 177Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2016; [Epub ahead of print].
9. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2009; 36: 765–70.
10. Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-head comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2016; [Epub ahead of print].
11. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP. Neuroendocrine tumors.

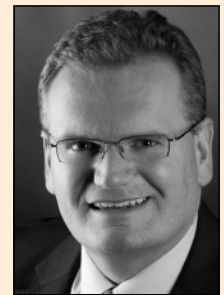
- Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2007; 21: 111–29.
12. Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 792–5.
 13. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, et al. 90Yttrium labelled somatostatin-analogues for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417–8.
 14. Otte A, Hermann R, Heppeler A, et al. 90Yttrium DOTA-TOC; first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1439–47.
 15. Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001; 12: 941–5.
 16. Waldherr C, Pless M, Maecke H, et al. Tumour response and clinical benefit in neuroendocrine tumours after 7.4 GBq 90Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43: 610–6.
 17. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2416–23.
 18. Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotide; the experience of the European Institute of Oncology group. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 141–7.
 19. Paganelli G, Bodei L, Hankiewicz Junak D, et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002; 66: 393–8.
 20. Bodei L, Cremonesi M, Zololi S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTA-TOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 207–16.
 21. Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Long-term follow-up of a phase 1 study of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with [90Y-DOTA, Tyr3]-octreotide in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (Suppl 2): S232.
 22. Kwekkeboom D, Teunissen J, Bakker W, et al. Radiolabelled somatostatin analog [177Lu-DOTA, Tyr3]-octreotide in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumours. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754–62.

23. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA, Tyr3]-octreotide: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.
24. Strosberg J, E Wolin, B Chasen, et al. NETTER-1 phase III: Progression-free survival, radiographic response, and preliminary overall survival results in patients with midgut neuroendocrine tumors treated with 177Lu-Dotatate. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 4S): Abstract 194.
25. Khan S, Krenning EP, van Essen M, et al. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA, Tyr3]-octreotide. *J Nucl Med* 2011; 52: 1361–8.
26. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio S, et al. 90Y-Edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1652–9.
27. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–16.
28. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours. German Guideline (S1). *Nuklearmedizin* 2015; 54: 1–11.
29. Ezziddin S, Lauschie H, Schaefer M, et al. Neoadjuvant downsizing by internal radiation: a case for preoperative Peptide receptor radionuclide therapy in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 102–4.
30. Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, et al. Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54: 92–9.

31. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1427–34.
32. Werner RA, Lapa C, Ilhan H, et al. Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* 2016; [Epub ahead of print].
33. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Report on short-term side effects of treatments with 177Lu-octreotate in combination with capecitabine in seven patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 743–8.
34. Kratochwill C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. Dose escalation study of peptide receptor alpha-therapy with arterially administered 213Bi-DOTATOC in GEP-NET patients refractory to beta-emitters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38 (Suppl 2): S207.
35. <http://www.leberkrebstherapie.org/patients/sirt-therapie-patients> (abgerufen am 5.4.2016).
36. Grozinsky-Glasberg S, Klimov A, Salmon A, et al. The role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NETs): A specialist center experience. Abstractbook ENETS Meeting 9–11. March 2016, Barcelona, Spain, p.244.
37. Turkmen C, Ucar A, Poyanli A, et al. Initial outcome after selective intraarterial radionuclide therapy with yttrium-90 microspheres as salvage therapy for unresectable metastatic liver disease. *Cancer Biother Radiopharm* 2013; 28: 534–40.
38. Rajekar H, Bogammana K, Stubbs RS. Selective internal radiation therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumour liver metastases: a new and effective modality for treatment. *Int J Hepatol* 2011; 2011: 404916.

Prim. Prof. Dr. Michael Gabriel

Seit Anfang Mai 2010 Institutsleiter (Primararzt) des Instituts für Nuklearmedizin und Endokrinologie im Kepleruniversitätsklinikum (KUK, MC III), vormals Allgemeinen Krankenhaus (AKH) der Stadt Linz. Von Februar 2006 bis April 2010 Oberarzt an der Universitätsklinik für Nuklearmedizin der Medizinischen Universität Innsbruck (Habilitation und Leitungsfunktion i.B. der Therapiestation). Magisterstudium der Gesundheitswissenschaften an der UMIT in Hall/Tirol. Leiter der AG Therapie der Österreichischen Gesellschaft für Nuklearmedizin.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung