

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Neue Therapieoptionen bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes

Lipp RW, Kump P

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (1), 7-10*

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,-

Neue Therapieoptionen bei Neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes

R. W. Lipp¹, P. K. Kump²

Kurzfassung: Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas (GEP-NET) werden zu den seltenen Tumoren gezählt. Auch wenn die jährliche Inzidenz dieser Erkrankung gering erscheint, weist diese Tumorentität die zweithöchste Prävalenz des Gastrointestinaltraktes auf. In den letzten beiden Jahrzehnten bewährten sich Somatostatinanaloga zur Behandlung symptomatischer NET-Patienten mit niedrigen Proliferationsindex $Ki67 \leq 10\%$ und zeigten zuletzt auch einen antiproliferativen Effekt unabhängig von der Hormonsynthese. In den letzten Jahren konnte das antiproliferative Potential von Everolimus (Afinitor®) – ein m-Tor-Inhibitor – und Sunitinib (Sutent®) – ein Multikinase-Inhibitor – in der Behandlung von symptomatischen und asymptomatischen pankreatischen NET-Patienten gezeigt werden.

Im letzten Jahr wurden zwei Phase-III-Studien veröffentlicht bzw. präsentiert. Die Radiant-4-Studie zeigte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bei asymptomatischen Patienten mit NETs des Gastrointestinaltraktes, der Lunge und bei NET-Patienten mit „cancer of unknown primary“ (CUP), mit radiologisch gesi-

chterer Tumorprogression zum Studieneintritt. Die NETTER-1-Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Multicenter-Studie, die den Effekt der Radioligandentherapie auf das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit progredientem Dünndarm-NET untersucht. Diese Übersicht fasst nun die Ergebnisse beider Studien zusammen und gibt einen möglichen Ausblick für die tägliche Praxis.

Schlüsselwörter: Everolimus, Somatostatinanaloga, Radioligandentherapie

Abstract: Recent therapy options of gastrointestinal neuroendocrine tumours. Neuroendocrine tumors (NET) of gastroenteropancreatic (GEP) origin count to one of the orphan tumor diseases. Even though rare in annual incidence numbers the prevalence of this disease is the second most common in the gastrointestinal tract. In the last two decades somatostatin-analogues became the treatment of choice to treat symptomatic patients with GEP-NET with a low proliferation index of $Ki67 \leq 10\%$. Recently the antiproliferative effect of somatostatin-analogues has been

demonstrated regardless of hormone production. In the last years, everolimus – a m-TOR inhibitor (Afinitor®) – and sunitinib (Sutent®) – a multi-kinase inhibitor – have shown their antiproliferative potential to treat symptomatic and asymptomatic patients with pancreatic NET.

In the last year two phase III multicenter trials have been published or have been presented. The RADIANT-4 study have shown an improvement in progression free survival in asymptomatic patients with progressive gastrointestinal NET, lung-NET and NET cancer patients with unknown primary treated with everolimus. In addition, the NETTER-1 trial as the first randomised controlled multi-center trial has investigated the potential of peptide receptor radiotherapy with a radiolabelled somatostatin-analogue in symptomatic and asymptomatic patients with progressive midgut NET. The present paper summarizes their results and draws possible implications for daily routine use. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (1): 7–10.**

Keywords: Everolimus, somatostatin analogue, radio-labelled therapy

■ Einleitung

Neuroendokrine Tumoren (NET) des Gastrointestinaltraktes (GI) und der Lunge werden zu den seltenen Tumoren gezählt. Während ungefähr die Hälfte der NETs im GI-Trakt entstehen, treten ca. 30 % primär in der Lunge auf [1]. In Österreich beträgt die jährliche Inzidenz, an einem NET des Gastrointestinaltraktes oder der Bauchspeicheldrüse (pNET) zu erkranken, 2,36 % für Frauen bzw. 2,51 % für Männer [2]. Aufgrund des häufig lange Zeit asymptomatischen und nur langsam progredienten Verlaufes werden ca. 70 % der Betroffenen erst in einem Stadium fortgeschrittener Metastasierung diagnostiziert.

Für die Behandlung symptomatischer NET-Patienten stehen seit Jahren Somatostatinanaloga wie Octreotid und Lanreotid in verschiedener Wirkformen und Dosierungsstärken zur Verfügung. Zusätzlich zur Symptomkontrolle typischer NET-Syndrome konnte in den letzten Jahren auch eine antiproliferative Wirksamkeit der Somatostatinanaloga gezeigt werden. Die „PROMID-Studie“ untersuchte erstmals diesen Effekt bei progredienten symptomatischen und asymptomatischen Dünndarm-NET („midgut“) bis zu einem $Ki67$ von 2 % [3]. Die mediane Zeit zur Tumorprogression (TTP) betrug in der Verumgruppe mit Sandostatin® LAR 30 mg 15,6 Monate

und 5,9 Monate in der Placebogruppe. In der „CLARINET-Studie“ konnte eine antiproliferative Eigenschaft von Lanreotid Autogel® 120 mg bei asymptomatischen Patienten mit stabilem Verlauf bei Dün-, Dickdarm- und Pankreas-NETs bis zu einem $Ki67$ -Index von 10 % gezeigt werden [4]. Das mediane progressionsfreie Überleben („progression free survival“ – PFS) wurde in der Behandlungsgruppe während des 24-monatigen Beobachtungszeitraum nicht erreicht. In der Kontrollgruppe betrug das mediane PFS 18 Monate.

Medikamentöse Therapieformen wie sog. zielgerichtete Therapien („targeted therapy“) spielen in der Palliation metastasierter NET-Erkrankungen eine zunehmende Rolle. Das RADIANT-Programm untersucht die antiproliferative Wirkung des m-TOR-Inhibitors Everolimus bei NET-Patienten. Die RADIANT-2-Studie [5] untersuchte die antiproliferative Wirksamkeit von Everolimus bei symptomatischen progredienten GEP-NET-Patienten in Kombination mit Somatostatinanaloga im Vergleich zu Octreotidmonotherapie. Die grenzwertige Signifikanz der Unterschiede im PFS beider Gruppen führte dazu, dass diese Studie in ihrer Bedeutung für die Klinik unterschätzt wurde. Tatsächlich zeigen beide Gruppen im Vergleich mit anderen Studien eine deutliche Verbesserung des PFS. Die Resultate müssen jedoch im Wissen um das Studiendesign – nämlich 2 potente antiproliferative Substanzen in einem relativ heterogenen Patientenkollektiv zu vergleichen – interpretiert werden.

In der RADIANT-3-Studie konnte eine antiproliferative Wirkung von Everolimus bei progredienten, histologisch hoch und moderat differenzierten Pankreas-NETs gezeigt werden

Aus der ¹Klin. Abteilung für Onkologie und der ²Klin. Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Rainer Lipp, Klin. Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-mail: rainer.lipp@medunigraz.at

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Medianes progressionsfreies Überleben in Monaten (Reprinted from the Lancet [7], with permission by Elsevier)

[6]. Das mediane PFS betrug 11 Monate im Behandlungsarm und 4,6 Monate im Placeboarm. Aufgrund dieser Daten erhielt Everolimus beim metastasierten p-NET die Zulassung der FDA – ein Paradigmenwechsel in der Behandlung des nicht operablen Pankreasprimums von der zytotoxischen Chemotherapie mit Streptozotosin zur „targeted therapy“ war somit vollzogen.

Nach der umstrittenen Signifikanz von Everolimus auf nicht pankreatische NET nach RADIANT-2 wurde eine weitere Studie durchgeführt, die nun die Wirkung einer Therapie mit Everolimus und „best supportive care“ im metastasierten Stadium untersuchte. Die Vorstellung der RADIANT-4-Daten anlässlich des ESMO-Kongresses in Wien im September 2015 und der Online-Veröffentlichung im *Lancet* im Dezember 2015 zeigte eine weitere Therapieindikation des m-TOR-Inhibitors.

■ RADIANT-4

In dieser randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde bei Patienten mit radiologisch nach Recist-1.1. verifiziertem progredientem NET Everolimus (Afinitor® 10 mg) p.o. und „best supportive care“ gegen Placebo und „best supportive care“ in einer 2:1-Randomisierung zu Gunsten von Everolimus verglichen [7]. Erstmals wurden auch zu einem hohen Prozentsatz (ca. 30 %) Patienten mit einem Lungen-NET eingeschlossen, ca. 60 % hatten einen NET im GE-Trakt und ca. 10 % „cancer of unknown primary“. Der Großteil des Studienkollektives zeigte ein histologisches Grading G1 mit ca. 60 %, die übrigen 40 % der Patienten ein G2 mit einem Ki67 > 2 und ≤ 20 %. Ca. 60 % der Patienten hatten im Vorfeld eine Operation, ca. 25 % Chemotherapie, ca. 20 % eine Radioligandentherapie oder Strahlentherapie, ca. 10 % eine lokale ablativ Therapie und ca. 50 % hatten in der Vorgeschichte eine Somatostatinanaloga-Therapie. Als primärer Endpunkt wurde die Bestimmung des PFS festgelegt, sekundäre Endpunkte dieser Studie waren die Bestimmung des „overall survival“ (OS) sowie die Erfassung von Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofilen.

Unter Everolimus konnte ein medianes PFS von 11 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe mit „best supportive care“ mit einem medianen PFS von 3,9 Monaten erreicht werden; das bedeutet eine Risikoreduktion einer morphologisch nachweisbaren Tumorprogression von 52 % (Abb. 1). In dieser

Interimsanalyse wurde das mediane OS in beiden Gruppen nicht erreicht, allerdings zeigte sich in dieser ersten Auswertung eine 36 %-Verbesserung des Gesamtüberlebens im Behandlungsarm. Ein radiologisch objektivierbarer Therapieeffekt konnte im Everolimusarm im Sinne einer partiellen Tumerverkleinerung bei 2 % (4/202) Patienten (1 %; 1/98 in der Placebogruppe) sowie ein stabiler Verlauf in 81 % (64 % in der Placebogruppe) gezeigt werden. Die therapeutische Wirksamkeit war unabhängig von Patientenalter, Geschlecht, Patientenstatus, Grading und Vortherapien. Im Gegensatz zu den Somatostatinanaloga steht mit Everolimus nun auch Patienten mit einem Ki67 > 10 % eine wirksame Therapieoption bei Tumorprogression zur Verfügung.

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Stomatitis, Durchfall, Müdigkeit und Infekte sowie Veränderungen des Blutbildes (v.a. Anämie, Thrombozytopenie), welche durch Dosisreduktion von Afinitor® 10 mg auf 5 mg bzw. Ausdehnung des Behandlungsintervalls auf jeden zweiten Tag und zusätzliche Begleitmedikation zu Symptomen und Infektkontrolle in der Regel gut behandelbar waren. Ein Therapieabbruch wegen Grad 3- oder Grad 4-Nebenwirkungen war bei 12 % der Behandlungspatienten und bei 3 % der Placebopatienten notwendig.

■ Radioligandentherapie (Peptidrezeptor-Radiotherapie, PRRT)

Die Wirksamkeit einer Radioligandentherapie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen symptomatischen und asymptomatischen GEP-NET konnte in zahlreichen nicht-kontrollierten Studien gezeigt werden. Die meisten Erfahrungen hat diesbezüglich das Medical Center Erasmus in Rotterdam aufzuweisen. In einer retrospektiven Arbeit mit 310 Patienten konnte mit ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE ein medianes OS von 128 Monaten im Vergleich zu historischen Normalkollektiven von 40 bis 72 Monaten gezeigt werden [8].

Das Prinzip der Radioligandentherapie basiert auf der Bindung eines radioaktiven Somatostatinanalog, das gleich wie ein nicht radioaktiv markiertes (= „kaltes“) Somatostatinanalog von Somatostatin-exprimierenden Tumorzellen gebunden wird. Nach der Bindung an der Zelloberfläche wird das radioaktive Analog durch die sogenannte „Internalisierung“ in das Zytoplasma der Tumorzellen aufgenommen, wo neben den etablierten Wirkungsmechanismen von Somatostatin zusätzlich die freiwerdende Bremsstrahlung zu einer Destruktion der DNA im Zellkern und somit zur Zellapoptose führt. Der große Vorteil der Radioligandentherapie dürfte aber darin bestehen, dass zusätzlich zu den SSR2-exprimierenden Tumorzellen auch Zellklone mit geringer oder fehlender SSR-Expression mitbehandelt werden können. Auf Grund der geringen durchschnittlichen Reichweite der Betastrahlung von 0,5 mm für ¹⁷⁷Lutetium können im Durchschnitt 100 weitere Tumorzellen mitbehandelt werden. Gerade die schlechter SSR-exprimierenden Tumorzellklone können eine höhere Mitoserate zeigen und sind daher für eine Betabestrahlung besonders empfänglich. Auf Grund der kurzen Reichweite weist die Radioligandentherapie im Vergleich zu den anderen zielgerichteten Therapien (Everolimus und Sunitinib) ein sehr günstiges Nebenwirkungsprofil auf.

Abbildung siehe Printversion

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 2: PRRT: Reduktion des Tumorprogressionsrisikos über 2 Jahre (mod. nach [9])

Die NETTER-1-Studie ist die erste prospektiv durchgeführte, randomisierte Multicenter-Doppelblindstudie bei Patienten mit NET des Dünndarms (midgut). Ziel ist es zu untersuchen, ob eine 4-malige Anwendung von ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE und Sandostatin® LAR 30 mg im Vergleich mit einer off-label-hochdosierten Somatostatinanaloga-Therapie mit Sandostatin® LAR 60 mg zu vergleichen. Die ersten Studienergebnisse wurden anlässlich des 40. ESMO-Kongresses im September 2015 in Wien präsentiert.

Für die NETTER-1-Studie wurden insgesamt 229 Patienten mit GEP-NET des Dünndarmes und histologisch verifizierten Ki67 ≤ 20 % unabhängig von hormoneller Aktivität, jedoch mit radiologisch nach RECIST 1.1 nachgewiesenem, progredientem Verlauf eingeschlossen und im Gegensatz zu RADIANT-4 (2:1) 1:1-randomisiert [9]. Fast 80 % der Patienten waren operativ vorbehandelt, ca. 30 % hatten eine Chemotherapie und weitere 30 % eine andere, nicht näher bezeichnete Vortherapie zum Behandlungszeitpunkt erhalten. Das Zeitintervall zur letzten Therapie vor Studieneinschluss war mit durchschnittlich 4,7 Jahren in der PRRT-Gruppe und 5,7 Jahren in der hochdosierten Somatostatinanaloga-Therapie mit Sandostatin® LAR 60 mg auffallend lang. Alle Patienten hatten einen „performance score“ (Karnofsky-Index) von zumindest ≥ 60 % und wiesen szintigraphisch Somatostatin-positive Läsionen auf. Als primärer Endpunkt wurde die Bestimmung des medianen PFS, als sekundäre Endpunkte die Bestimmung des medianen OS, der TTP („time to progression“), der objektivierbaren Responderaten sowie die Erstellung von Sicherheits-Nebenwirkungsprofilen gewählt.

In der PRRT-Gruppe erhielten 95 % der Patienten die volle Therapiedosis von insgesamt 800 mCi ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE. Ein Therapieabbruch wurde nur bei 5 % der Patienten berichtet. Im Radioligandenarm wurde das mediane PFS während des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren nicht erreicht. In der hochdosierten Sandostatin® LAR 60 mg-Gruppe betrug das mediane PFS hingegen 8,4 Monate. Daraus ergab sich eine Reduktion des Risikos einer Tumorprogression während des Beobachtungszeitraumes von 2 Jahren um 79 % (Abb. 2). In dieser Interimsanalyse wurde bereits über eine tendenzielle Verbesserung des OS berichtet. Im Radioligandenarm verstarben zum Beobachtungszeitpunkt 13, hingegen im Hochdosis-Sandostatinarm 22 Patienten (Abb. 3). Ein ob-

Abbildung 3: PRRT: Medianes Gesamt-Überleben in Monaten (mod. nach [9])

jektivierbarer Response im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission wurde bei 18 % (18/101) der Patienten berichtet, eine Tumorstabilisierung konnte bei 66 % (77/101) erzielt werden. Im Vergleich dazu wurde im Sandostatinarm keine komplette (0/100) sowie nur 3 partielle Remissionen (3 %) erreicht.

Im Vergleich zu den zielgerichteten Therapien wie Everolimus oder Sunitinib zeigte diese Studie ein sehr gutes Nebenwirkungsprofil der Radioligandentherapie. Eine Dosisreduktion war nur in 5 % der Patienten erforderlich. Schwerwiegende hämatologische Komplikationen (Lymphozytopenie, Thrombozytopenie, Pan- bzw. Bilytopenie) traten bei 7/101, renale Komplikationen bei 3/101 und eine portale Hypertension bei 1/101 der behandelten Patienten auf. Therapieabbrüche wurden nur bei 5 (5 %) Patienten berichtet.

Diese Präsentation der bisherigen Ergebnisse der NETTER-1-Studie am ESMO 2015 zeigte das mögliche Potential der Radioligandentherapie bei Patienten mit Dünndarm-NET mit einem Ki67 bis zu 20 %. Trotz aller Euphorie bleibt das Design des Kontrollarms mit einer in einer Dosis von 60 mg nicht zugelassenen Vergleichstherapie mit Sandostatin® LAR. Vergleicht man die Daten mit denen der PROMID-Studie, so erkennt man, dass im Placeboarm von NETTER-1 bei einem PFS von 8,4 Monaten durch die Dosisescalation nur weitere 2,5 Monaten gewonnen werden konnten. Eine weitere Limitation der Radioligandentherapie ist die beschränkte Kenntnis über Langzeiteffekte der Strahlentherapie auf das hämatopoetische System wie auch auf Leber- und Nierenfunktion [10, 11]. Im Falle von ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE ist bekannt, dass die Kreatininclearance über 24 Monate nach Therapie noch um durchschnittlich 20 % abnehmen kann [12].

■ Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass dank der RADIANT-4-Studienergebnisse Everolimus sich als Zweitlinientherapie bei asymptomatischen Patienten mit gastrointestinalen und Lungen-NET anbietet. Besonders hervorzuheben ist, dass die Wirksamkeit unabhängig von der Lokalisation wie auch vom Grading bis zu einem Ki67 von 20 % scheint. Eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes konnte in > 80 % der behandelten Patienten erzielt werden.

Mit der NETTER-1-Studie liegt erstmalig eine prospektive, randomisierte, multizentrische Doppelblindstudie vor, welche die Wirksamkeit der Radioligandentherapie im Vergleich zu einer Hochdosis-Somatostatinanalog-Therapie bei Patienten mit progredienten Dünndarm-NET zeigt. Im Vergleich zur RADIANT-4-Studie zeigte sich bei NETTER-1 ein höherer Anteil mit klinisch objektivierbarem Response (NETTER-1: $n = 19\%$ vs. RADIANT-4: 2%).

Diese beiden Studien stellen einen weiteren Meilenstein in der multimodalen Therapie progredienter GEP-NET-Patienten dar. Eine Herausforderung bleibt jedoch die Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der jeweiligen Therapie bzw. der Therapiesequenz im oft jahrelangen Verlauf dieser Erkrankung. Hierbei bleiben Ergebnisse prospektiver Studien analog dem dzt. als SEQTOR-Studie laufenden Programm der europäischen neuroendokrinen Tumorgesellschaft (ENETS) abzuwarten.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3063–72.
2. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine

tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17: 909–18.

3. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, et al; PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide

LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4656–63.

4. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, Phan AT, et al.; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371: 224–33.

5. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, et al.; RADIANT-2 Study Group. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378: 2005–12.

6. Yao JC, Shah MH, Ito T, Lombard Bohas C et al.; for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514–23.

7. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R et al.; for the RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016; 387: 968–77.

8. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Kam BI, van Eijck CH et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124–30.

9. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M et al.; on behalf of the NETTER-1 study group. 177Lu-Dotatate Significantly Improves Progression-Free Survival in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumours: Results of the Phase III NETTER-1 Trial. Presentation Presidential Session II of the 18th ECCO, 40th ESMO European Cancer Congress 2015, 27 September 2015, abstract 6LBA, Vienna.

10. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 5–19.

11. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BL, Teunissen JJ, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177Lu-DOTA-octreotate): prognostic factors, incidence and course. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 453–63.

12. Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, Fazio N et al. Peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-DOTATATE: the IEO phase I-II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 2125–35.

OÄ Dr. Patricia Kump

Leiterin der Ambulanz für Neuroendokrine Tumore an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz. Generalsekretärin der ANETS – Austrian Neuroendocrine Tumor Society.



A. o. Univ.-Prof. Dr. Rainer W. Lipp

Studium der Humanmedizin Universität Wien, Turnusarzt (1988–1989), Herz-Jesu-Krankenhaus Wien, Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin (1990–1995), Additivfacharzt für Nuklearmedizin (1995–1998) und Additivfacharzt für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (1998–2001). Medizinische Universitätsklinik, Karl-Franzens-Universität Graz, Habilitation für Innere Medizin (1996), Ernennung zum a.o. Univ.-Prof. für Innere Medizin (1997). Organisatorischer Leiter, Ambulanz für Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (1999–2010). 2. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (2005–2010). 1. Stellvertreter, Klinische Abteilung für Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie (2010–2015), Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz (seit 2016). Ärztlicher Direktor, Institut für Nuklearmedizin, Diagnostikum Graz Südwest (seit 2012). Präsident der ANETS – Austrian Neuroendocrine Tumor Society (seit 2015).



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