

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Validierung der Aspherizität als bildgebender Prognoseparameter
für Patienten mit GEP-NEN und Behandlung mittels PRRT**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christoph Friedrich Wilhelm Wetz

aus Minden (Westfl.)

Magdeburg 2016

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Wetz, Christoph Friedrich Wilhelm:

Anwendung innovativer bildgebender Prognosemarker für Patienten mit GEP-NEN und Behandlung mittels PRRT – eine retrospektive Analyse – 2016. - 73 Bl., 15 Abb. inkl. 2 Pat.-Beispiele, 8 Tab., 5 Anl.

Kurzreferat:

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die quantitative Bestimmung der räumlichen Heterogenität des Rezeptorbesatzes (syn. Aspherizität; ASP) in Somatotstatin-Rezeptor (SSR)-positiven gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) als Prognosemarker zur Beurteilung des Ansprechens vor einer Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT). Retrospektiv sollen innovative Surrogatparameter für die Response-Beurteilung vor [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰-Tyr³]octreotate ([¹⁷⁷Lu]-DOTATATE)-PRRT, wie der Krenning Score, das Tumor zu Leber-Verhältnis (M/L-Ratio) und die ASP erhoben und miteinander verglichen werden.

Von Juni 2011 bis Mai 2013 wurden insgesamt 20 Patienten (m, n=14; w, n=6; min. 54, max. 87; MW 72,6 Jahre) mit einem GEP-NEN, die eine prätherapeutische [¹¹¹In-DTPA⁰]octreotid Szintigraphie (Octreoscan®) vor [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT erhielten, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Als Referenzstandard galt der max. Durchmesser der SSR-positiven Läsionen in einer diagnostischen kontrastmittelgestützten CT (CE-CT) oder MRT (CE-MRT) initial vor Therapiebeginn, nach 4 und 12 Monaten Follow-up einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT. Insgesamt wurden 77 Metastasen (Leber, n=40; Lymphknoten, n=24; Knochen, n=11; Pankreas, n=2) qualitativ und quantitativ erfasst und bzgl. des ASP, Krenning Scores und der M/L Ratio miteinander verglichen. Die neuroendokrinen Metastasen wurden läsionsbasiert nach RECIST 1.1 und dichotom in „responding lesions“ [RL (SD, PR, CR)] und in „non-responding lesions“ [NRL (PD)] eingeteilt. Ein hoher ASP-Wert korreliert signifikant mit einem schlechten therapeutischen Ansprechen zu beiden Zeitpunkten. ROC-Analysen offenbarten die höchste AUC für eine Differenzierung zwischen RL und NRL für die ASP nach 4 Monaten (AUC 0,97; p=0,019) und nach 12 Monaten (AUC 0,96; p<0,001), jeweils gefolgt vom Krenning Score (AUC 0,74; p = 0,082 vs. AUC 0,85; p <0,001) und der M/L-Ratio (AUC 0,77; p=0,107 vs. AUC 0,82; p<0,001). Wir empfehlen einen Cut-off <5,12% als Prädiktor für ein therapeutische Ansprechen der NEN-Metastasen (Sensitivität 90% und Spezifität 93%).

Schlüsselwörter:

Neuroendokrine Neoplasien, Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), [¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotid, Somatostatinrezeptor, [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE, Surrogatparameter, Aspherizität

Inhaltsverzeichnis

1. Glossar	...5
2. Einleitung	...7
2.1. Das neuroendokrine Zellsystem7
2.2. Neuroendokrine Neoplasien7
2.2.1. Ätiologie/ Epidemiologie7
2.2.2. Gastroenteropankreatische Neoplasien8
2.3. Diagnostik	..10
2.3.1. SPECT / CT	..10
2.3.1.1. Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie	..10
2.3.1.2. SPECT-Bilddatenrekonstruktion	..12
2.3.1.3. Computertomographie	..13
2.3.2. [¹¹¹ In-DTPA ⁰]-Octreotid	..14
2.4. [¹⁷⁷ Lu]-DOTATATE- Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie	..14
2.4.1. Stellenwert in der Therapie neuroendokriner Neoplasien	..14
2.4.2. [¹⁷⁷ Lu]-DOTATATE	..15
2.4.3. Therapie und Prognose	..17
2.5. Zielsetzung der Arbeit	..18
3. Material und Methoden	..19
3.1. Studienpopulation	..19
3.1.1. Patientkollektiv	..19
3.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien	..21
3.2. Therapie	..21
3.2.1. Labor- und histologische Parameter	..21
3.2.2. PRRT	..23
3.3. Bildgebung	..23
3.3.1. Kontrastmittelgestützte Computertomographie	..23
3.3.2. Kontrastmittelgestützte MRT	..24
3.3.3. SPECT/CT	..24
3.4. Analyse der Bilddaten	..24
3.4.1. Krenning Score	..25
3.4.2. Aspherizität	..26
3.4.2.1. Berechnung der räumlichen Heterogenität	..26
3.4.2.2. Auswertung mithilfe der Rover-Software	..27
3.4.3. Metastasen/Leber-Relation	..28
3.5. Statistische Analyse	..29
4. Ergebnisse	..30
4.1. Allgemeine Ergebnisse	..30

4.2.	Läsionsdiameter vor und nach Therapie (NRL/RL)	..30
4.3.	Therapieansprechen nach RECIST 1.1	..32
4.4.	Analyse der Surrogatparameter	..36
4.4.1.	Krenning Score	..36
4.4.2.	Metastasen zu Leber - Relation	..36
4.4.3.	Aspherizität	..37
4.5.	Vergleich der Surrogatparameter	..40
5.	<i>Diskussion</i>	..43
5.1.	Diskussion des Studienkollektivs	..44
5.2.	Analyse der Surrogatparameter	..46
5.2.1.	Krenning Score	..47
5.2.2.	Metastasen zu Leber-Verhältnis	..47
5.2.3.	Aspherizität	..48
5.3.	Limitationen der Surrogatparameter	..49
5.4.	Vergleich der Surrogatparameter	..49
5.5.	Fehlerdiskussion	..51
6.	<i>Zusammenfassung</i>	..53
7.	<i>Literaturverzeichnis</i>	..54
8.	<i>Teilveröffentlichungen</i>	..61
9.	<i>Danksagungen</i>	..62
10.	<i>Ehrenerklärung</i>	..63
11.	<i>Darstellung des Bildungsweges</i>	..64
11.1.	Personalien	..64
11.2.	Curriculum vitae	..64
12.	<i>Anhang</i>	..66
12.1.	Ethikvotum	..65
12.2.	Originalarbeit	..68
12.3.	Anlagen	..68

1. Glossar

ASP	Aspherizität
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CgA	Chromogranin A
CE-CT	kontrastmittelgestützte Computertomographie
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary (Tumorgeschehen ohne bekannten Primarius)
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
d.h.	das heißt
GEP-NEN	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien
GI-NEN	Gastrointestinale neuroendokrine Neoplasien
Gy	Gray
kBq	Kilobecquerel
kV	Kilovolt
keV	Kiloelektronenvolt
m	männlich
M/L-Ratio	Metastasen zu Leber-Verhältnis
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
mSV	Millisievert
MTV	metabolic tumor volume (metabolisches Tumolvolumen)
n	Anzahl
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NEC	Neuroendokrines Karzinom
n.s.	nicht signifikant
PD	progressive disease (progrediente Erkrankung)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progression free survival
p.i.	post Injektion
P-NEN	Pankreatische neuroendokrine Neoplasie
PR	partielle Remission

PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
SPECT/CT	single photon emission computed tomography (Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie)
SRS	Somatostatinrezeptor-Szintigraphie
SSR	Somatostatinrezeptor
SUV	standard uptake value (Standardisierte Aufnahmewert)
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TRE	total receptor expression (Totale Rezeptorexpression)
u.a.	unter anderem
UW	unerwünschte Wirkungen
v.a.	vor allem
vs.	versus
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel

2. Einführung

2.1 Das neuroendokrine Zellsystem

Das neuroendokrine Zellsystem besteht aus hochspezialisierten, sezernierenden Zellen, die endodermalen Ursprungs sind und sich über das gastroenteropankreatische System (GEP) verteilen [1]. Sie sind z.B. als Inselzellen des Pankreas im Zellverbund bekannt, können aber auch einzeln und diffus im endokrinen System verstreut, sowie in der Lunge, im zentralen Nervensystem und im gastrointestinalen Trakt vorkommen [2].

Zudem haben sie die Eigenschaft spezifische neuroendokrine Marker wie Synaptophysin, Chromogranin A und neuronenspezifische Enolase zu sezernieren [3]. Diese in Vesikeln und Granula gespeicherten Monoamine und Peptidhormone haben eine entscheidende Funktion bei der neurosynaptischen Exozytose bzw. der Weiterleitung und Regulation der neuronalen Reizleitung [4].

2.2 Neuroendokrine Neoplasien

2.2.1 Ätiologie/ Epidemiologie

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind mit einer Inzidenz von 3-5/100.000/Jahr bzw. 2% [5,6] aller Neoplasien des GEP-Systems als eine seltene Tumorentität einzuordnen. In den letzten Jahrzehnten konnte ein deutlicher Anstieg der Inzidenz verzeichnet werden. Fraglich ist, ob dies durch eine erhöhte Prävalenz oder durch den medizinisch/technischen Fortschritt zu begründen ist [7,8]. In der Literatur ist eine beträchtliche Abweichung der Inzidenz zu verzeichnen. Bei den Karzinoiden reicht diese Divergenz von 8,4/100.000/Jahr, ermittelt in einer pathologischen Sektionsstudie an 16.294 Leichen [9] bis zu 1,1/100.000/Jahr, erhoben in einer Studie zur Inzidenz der Karzinoide in Dänemark [10]. Insgesamt stellen die NEN 0,49% aller Malignome dar [8].

Sie wurden erstmal im Jahr 1838 in einer Veröffentlichung Merlings als solider Tumor der Appendix beschrieben. Oberndorfer bezeichnete 1907 eine Gruppe intestinaler Tumore unterschiedlicher Morphologie erstmals als „Karzinoide“. Zu diesem Zeitpunkt war die endokrine Funktion dieser Tumore nicht bekannt [11].

Die erste Einteilung der NEN erfolgte 1963 durch Williams und Sandler. Sie unterschieden nach morphologischem Ursprungsort des Tumors einen vorderen, mittleren und hinteren Gastrointestinaltrakt. Zu den vorderen NEN (foregut) zählten Lunge, Magen, Pankreas und Duodenum. Die mittleren NEN (midgut) umfassten das gastrointestinale System, ausgehend vom Jejunum über das Ileum und den Appendix bis hin zur rechten Kolonflexur. Zur den

hinteren NEN (hindgut) zählten die Neoplasien von der linken Kolonflexur bis zum Enddarm [12].

Die aktuelle WHO Klassifikation (2010) unterscheidet NEN (histologisch gut differenziert), ehemals entsprechend den Karzinoiden, von den Neuroendokrinen Karzinomen (NEC; histologisch schlecht differenziert). Des Weiteren wird die proliferative Aktivität in drei Subgruppen (G_1 , G_2 , G_3) unterschieden. Dabei sind die Subgruppen G_{1+2} den NEN zu zuordnen. Diese werden durch den Ki-67/ MIB-1 Index quantitativ bestimmt und zeichnen sich durch eine Proliferationsrate von $<2\%$ für die G_1 - bzw. $3-20\%$ für die G_2 - Subgruppeneinteilung aus. Die G_3 - Einteilung betrifft die NEC, die eine Proliferation von mehr als 20% aufweisen.

2.2.2 Gastroentero-pankreatische Neoplasien

Neben den Tumormanifestationen in der Lunge und Haut bilden die neuroendokrinen Tumore des Magen-, Darmtraktes und der Bauchspeicheldrüse, die gastroentero-pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) die größte Subgruppe aller NEN. Bezogen auf den europäischen Raum entfällt hierbei der Großteil aller neuroendokrinen Tumore auf den Bereich des Mitteldarms mit ca. $30-60\%$ [13].

Darüber hinaus befindet sich eine der häufigsten Lokalisationen mit ca. 28% im Bereich des terminalen Ileums bei gleichzeitig höchster Tendenz zu einer leberdominanten Metastasierung (ca. 45% ; Abbildung 1 [14]).

Das klinische Erscheinungsbild der GEP-NEN hängt maßgeblich von der Lokalisation des Primarius und der spezifischen Eigenschaft Peptidhormone zu produzieren ab. Letzteres ermöglicht eine Unterteilung in aktiv hormon-produzierende Neoplasien und funktionell inaktive NEN [15]. Da GEP-NEN im Allgemeinen nur einem sehr langsamen Wachstum unterliegen, und im Speziellen sich weitestgehend symptomlos zeigen – inaktive Form – wird diese Tumorentität oftmals erst im fortgeschrittenen metastasierten Zustand diagnostiziert. Die Klinik der aktiven Tumore ist meist als unspezifisch anzusehen, ermöglicht dennoch im Gegensatz zu den inaktiven NEN ggfls. eine frühzeitige Diagnose. So können Gastrinome sich durch peptische Ulzera des Magen-/ Darmtraktes manifestieren (Zollinger-Ellison-Syndrom) oder als Vipom (Verner Morrison Syndrom) zu wässrigen Diarrhoen und Elektrolytentgleisung (Hypokaliämie, Hypochlorämie) führen. Die Insulinome sind durch Spontanhypoglykämien und eine neurologische Symptomatik gekennzeichnet. Exantheme der Haut können auf das Vorliegen eines Glukagonoms hinweisen [16].

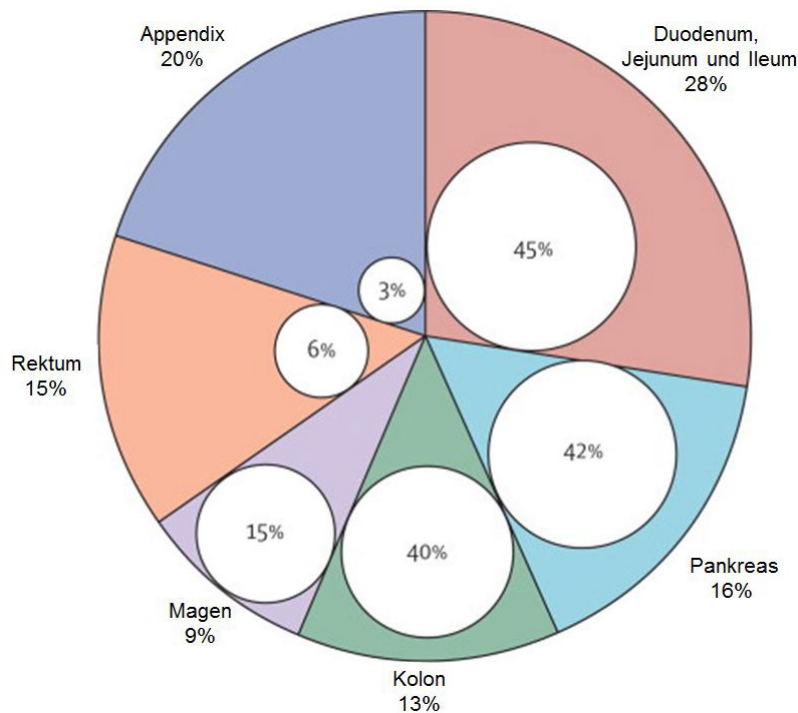


Abbildung 1: Lokalisation des Primarius der GEP-NEN (Segmente) und Häufigkeit der Metastasierung (Kreise). Mit 28% bilden die Midgut-NEN (Duodenum, Jejunum und Ileum) die häufigste Primärlokalisation. Ebenfalls besteht in diesem Bereich das häufigste Metastasierungsrisiko. Der Appendix und das Rektum weisen mit <10% das geringste Risiko einer Metastasierung auf [14].

Zum Zeitpunkt der Diagnose liegt in einem Großteil der Fälle bereits eine Metastasierung vor, welche zu einer Reduktion der 10-Jahresüberlebenszeit von 90% ohne hepatogene Metastasierung auf 13-54% mit unbehandelter hepatogener Metastasierung führt. Dieses Tumorgeschehen ist weitestgehend unabhängig von der Lokalisation des Primarius. Der Fokus ist hierbei auf den Proliferationsindex Ki-67 zu legen (<5%, 10-Jahresüberlebensrate ~80%; >10%, 10-Jahresüberlebensrate ~20%) [17].

Aber auch die Lokalisation des Primarius wirkt sich auf das Langzeitüberleben aus. So weisen Patienten mit einem GEP-NEN des Hindgut mit 90-95% das beste Gesamtüberleben auf, dicht gefolgt von den GEP-NEN des Foregut (~85%). Die 5-Jahresüberlebensrate der GEP-NEN mit Primärlokalisation im Bereich des Pankreas weisen das schlechteste Gesamtüberleben auf. Die Tabelle 1 zeigt auch hier ein insgesamt schlechtes Gesamtüberleben mit einer hepatischen Metastasierung mit <50% [14,16,18-21].

Ein besonderer Stellenwert ist hierbei auf die Überexpression der Somatostatin-Rezeptoren (SSR) 2+5 auf der Zellmembran der GEP-NEN zu legen. Diese bildet nicht nur die Grundlage einer rezeptorgestützten Diagnostik (SSR-Szintigraphie) mit radiopharmazeutisch markierten Somatostatin-Analoga sondern auch die Basis einer PRRT [22].

Lokalisation der NEN	Symptomatik	Lokalisation der Metastasen	Risiko einer Metastasierung	MEN-1	5-JÜR
GIT gesamt					70-80%
Foregut					80-90%
Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Lunge	Flush atypisch, rezidivierende Magenulcera, Diarrhoe, Fettstühle	Leber Knochen Lymphknoten	80-90%	10%	
Midgut					60-70%
Jejunum, Ileum, Appendix, rechtsseitiges Kolon	Darmverschluss, Karzinoid Syndrom	Leber Lymphknoten	50-60%		
Hindgut					90-95%
Colon transversum, linksseitiges Kolon, Sigma, Rektum	Flush, Diarrhoe, kolikartige abdominale Schmerzen	Knochen	<10%		
Pankreas					40-50%

Tabelle 1: Einteilung der GEP-NEN bzgl. anatomischer, biochemischer, klinischer Eigenschaften und der 5-Jahresüberlebensrate [14,16,18-21].

2.3 Diagnostik

2.3.1 SPECT / CT

2.3.1.1 Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT)

Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie/Computertomographie (SPECT/CT) verbindet die funktionelle Darstellung des Rezeptorbesatzes oder der Stoffwechselprozesse mittels SPECT mit der bildmorphologischen Komponente einer CT-Untersuchung. Das Prinzip der Untersuchung basiert auf den Grundlagen einer Szintigraphie und liegt im Nachweis einer räumlich, globalen Verteilung von Radionukliden (Tracern) im gesamten Körpergewebe. Die applizierten Radiopharmaka emittieren nach spontanem α - oder β -Zerfall γ -Strahlung, d.h. ungeladenen Photonen oder Quanten. Die elektromagnetische Strahlung der in der SPECT verwendeten Radionuklide weist eine Quantenenergie von 70-360 keV auf, was einer Wellenlänge von 5pm (0,005nm) entspricht [23]. Der Wechselwirkungsquerschnitt der ungeladenen γ -Quanten mit Materie ist um ein Vielfaches kleiner als der, der geladenen Teilchen von α - und β -Strahlen. Aufgrund der geringeren Abschwächung ist die Reichweite in Materie bzw. das Durchdringungsvermögen größer.

Die räumliche Detektion/Registrierung der γ -Quanten erfolgt durch eine Gammakamera. Eine Gammakamera besteht jedoch u.a. aus einem mechanischen Kollimator, welcher über Bleisepten gestreute Photonen herausfiltert und somit eine parallele 2D-Projektion des 3D-Objektes auf dem Detektor abbildet. Der Detektor besteht aus einem Szintillationskristall oder Halbleiter in denen die Umwandlung der γ -Quanten in ein elektrisches Signal erfolgt (Abbildung 2).

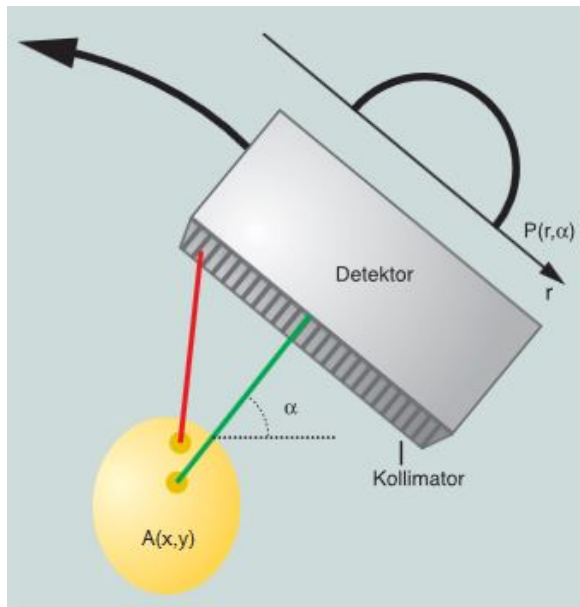


Abbildung 2: Strahlungsquelle und Kollimator

Ausgehend von einer Strahlungsquelle (A ; gelbes Oval) gelangen die Photonen zum Detektor. Durch vorgeschaltete Bleisepten und eine definierte Geometrie des Kollimators werden nur Strahlen registriert, die im Lot auf den Detektor treffen. Die Gammakamera ist an einer Gantry befestigt und kann 360° um das Objekt/ Patienten zirkulär bewegt werden, sodass eine dreidimensionale Registrierung der Photonen ermöglicht wird (SPECT) [23].

Aus den pro Winkelschritt gesammelten Objektprojektionen werden Sinogramme erstellt, in der die Intensität des Objektes über die untersuchten Winkelschritte gespeichert werden (Abbildung 3).

Die bei der SPECT erreichte Ortsauflösung hängt von der Geometrie der Kollimatoren (Lochzahl, -durchmesser und -geometrie) sowie der Septenlänge und -dicke ab [24]. Je nach Anwendung und Radiopharmakon können verschiedene Kollimatoren verwendet werden. Im Rahmen der Fragestellung nach NEN kommt als Tracer vorrangig [$^{111}\text{In-DTPA}^0$]octreotid zum Einsatz mit einer γ -Photonenenergie von 171keV und 245keV; somit werden medium energy (ME-) Kollimatoren verwendet (bis 250keV) [25].

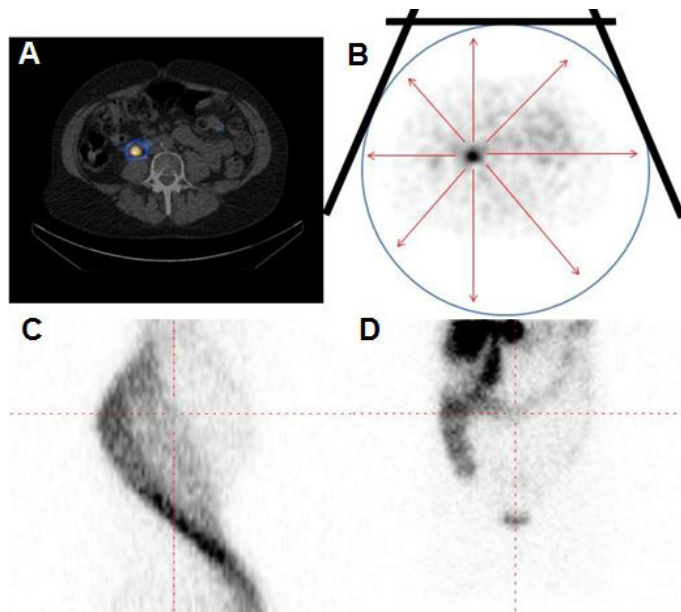


Abbildung 3: Messstrahl (Projektionsstrahl), Sinogramm

Ausgehend von einem Fokus (A; z.B. eine Tracerakkumulation kaudal der rechten Niere) gelangen die Photonen entlang eines Messstrahls (Projektionsstrahls) zum Detektor. Viele Messstrahlen erzeugen eine Parallelprojektion. Bei der SPECT rotiert die Gammakamera um den Fokus (B), sodass weitere Parallelprojektionen entstehen. Unter

Berücksichtigung der Projektionswinkel wird daraus ein Sinogramm erzeugt (C). Exemplarische Darstellung eines komplexeren Untersuchungsobjekts (D), das sich aus einer Vielzahl von Sinuskurven (C) zusammensetzt. Die horizontale Linie durch das Sinogramm (rot gestrichelt) entspricht einer winkeltgerechten eindimensionalen Projektion.

2.3.1.2 SPECT-Bilddatenrekonstruktion

Die Messdaten liegen in Form von eindimensionalen Projektionen zu bestimmten Winkelgraden vor. Projiziert man diese Rohdaten auf eine Matrix (128 x 128) erhält man ein zweidimensionales (2D)-Bild. Die Pixelgröße der Bilddaten beträgt hierbei $4,1/4,1 \text{ mm}^2$.

Im Zuge der iterativen Rekonstruktion kommt es zu einer dreidimensionalen (3D)-Abschätzung der Aktivitätsverteilung, aus denen wiederum in verschiedenen Winkelgraden (z.B. 6°) 2D-Projektionen berechnet werden. Diese werden mit den tatsächlich gemessenen Projektionen verglichen. Unterscheiden sich berechnete und tatsächliche Projektion, wird eine Korrektur der berechneten Projektion unternommen, die eine neue 3D-Aktivitätsverteilung generiert. Dieser Vorgang wird in einer Schleife mehrfach wiederholt (Iteration) bis ein zuvor festgelegtes Abbruchkriterium erreicht ist [26]. Als Standard zur iterativen Rekonstruktion der Bilddaten wurde die OS-EM-Rekonstruktion (ordered subset-expectation maximisation) festgelegt. Die Besonderheit liegt hierbei in einer Unterteilung der Projektionsdaten in Subsets, d.h. nicht ein Datensatz in seiner Gesamtheit wird für die Rekonstruktion verwendet, sondern nur eine Teilmenge. Über die Anzahl der Subsets und die jeweils durchgeführten Iterationen kann die Datenrekonstruktion bei gleichzeitiger Gewährleistung einer entsprechenden Bildqualität beschleunigt werden. Hierbei können nicht

beliebig viele Subsets gewählt werden, da mit steigender Anzahl das Bildrauschen der rekonstruierten Bilder zunimmt [27].

Zudem ermöglicht der Rekonstruktionsalgorithmus OS-EM eine CT-basierte Schwächungskorrektur. Hierbei wird eine Schwächungsmatrix aus den im CT gemessenen Dichtewerten (HU, engl. *Hounsfield Units*) errechnet. Ziel ist dabei die Korrektur der rekonstruierten Aktivität, welche durch die Schwächung der Photonen beim Durchdringen des Objekts entsteht [28].

2.3.1.3 Computertomographie (CT)

Die Grundlage der Computertomographie bildet der Einsatz von Röntgenstrahlung. Bei einem herkömmlichen Röntgenverfahren wird ein zu untersuchendes Objekt mit Röntgenstrahlung durchleuchtet. Hierbei kommt es in Abhängigkeit der Dichte der Materie zu einer Schwächung der Röntgenstrahlung, die von einem Detektor („Röntgenfilm“) erfasst wird. Die Schwächung des Röntgenstrahls im menschlichen Körper wird durch die HU quantifiziert und ist streng gewebespezifisch. Das klassische Röntgen ist ein zweidimensionales Verfahren. Dicht hintereinander liegende Objekte werden in Strahlrichtung überlagert dargestellt. Nach dem Lambert-Beerschen Gesetz können z.B. Objekte mit einer starken Schwächung nicht von einer Materie hoher Dichte oder dickerer Schichtdicke auseinander gehalten werden.

Die Computertomographie bildet ein modernes Bildrekonstruktionsverfahren in dem eindimensionale Absorptionsprofile für jedes Objekt aus verschiedenen Richtungen erstellt und nach dem Algorithmus der gefilterten Rückprojektion [29] in Volumeneinheiten (Voxel) errechnet werden. Moderne Tomographen weisen mehrere ringförmige angeordnete Detektoren - bis zu 320 Zeilen - auf, die nach einem Röhrenumlauf ausgelesen werden können (Mehrzeilen-CT, *Multislice*-CT) [30]. Bei konstanter Untersuchungszeit können somit mehrere dünne Schichten gefahren werden, was in einer verbesserten räumlichen Auflösung resultiert [31,32]. In Abhängigkeit der jeweiligen Bedürfnisse, kann zudem die Untersuchungszeit verkürzt werden, um eine suffiziente Akquisition der Bilddatensätze bei Schwerverletzten, Kindern oder bei kardialen Fragestellungen zu ermöglichen [33]. Mehrzeilen-Spiral-CTs sind durch einen sukzessiven Tischvorschub bei rotierender Gantry charakterisiert und ermöglichen die Akquisition von isotropen Voxeln. Hierbei handelt es sich um Volumeneinheiten in Form eines Würfels, die eine multiplanare Reformation in wunschgemäße Bildachsen (coronal, axial, saggital) ohne Detailverlust ermöglichen [34].

Eine Fusionsbildgebung wie z.B. das SPECT/CT vereint die Vorteile einer morphologischen und metabolisch, funktionellen Bildgebung. Hierbei werden folgende Anforderungen an die CT-Gerätecharakteristik gestellt. Zum einen wird eine CT-basierte Schwächungskorrektur,

die aus den Absorptionsprofilen des Körpergewebes resultiert, berechnet, zum anderen dient Sie der bildmorphologischen Korrelation der SPECT-Befunde. Sowohl aus Gründen der Artefaktvermeidung, als auch zum Strahlenschutz der Patienten, wird die Untersuchung mit einer Röhrenspannung von 40-80mA in low-dose-CT-Technik durchgeführt (~ 0,8mSv/Abdomen).

2.3.2 [¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotid

¹¹¹Indium-Pentetreotid ([¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotid, OctreoScan®) ist ein Radiopharmazeutikum, das seine Anwendung in der Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie (SRS) findet und als kommerzielles Kit (Octreoscan®; Mallinckrodt, Radiopharmaceuticals, Dublin, Irland, UK) zur Verfügung steht. Hierbei handelt es sich um ein Konjugat des Octreotids, ein „heißes“ Somatostatinanalogon. Dem Patient wird eine Dosis von 10-20µg Octreotid mit einer empfohlenen Aktivität von ca. 185-222 MBq ¹¹¹Indium intravenös verabreicht. Die auf die Standardaktivität bezogene effektive Dosis liegt bei der SRS mit [¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotid bei 0,054 mSv/MBq (~10 mSv/Untersuchung) [35]. In Anbetracht der geringen Menge des Radiopharmazeutikums kommt es zu keinen bekannten klinischen unerwünschten Nebenwirkungen (UW). Das Radiopharmakon wird vollständig renal eliminiert. Innerhalb der ersten 6 Stunden werden fast 50% bzw. nach 24 Stunden 85% des injizierten [¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotids über den Urin ausgeschieden. Eine hepatobiliäre Exkretion wird mit weniger als 2% angegeben [36].

2.4 [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE- Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)

2.4.1 Stellenwert in der Therapie neuroendokriner Neoplasien

Primär kurativ intendierte Behandlungsstrategien sind vorrangig in der Behandlung neuroendokriner Neoplasien anzustreben. Somit steht die operative Resektion des NEN-Primarius bzw. einer resektablen Metastasierung an erster Stelle [37-39].

Liegen jedoch inoperable bzw. metastasierte Ausbreitungsbefunde einer NEN vor, bildet die Biotherapie mit „kaltem Octreotid“, gefolgt von chemotherapeutischen bzw. targeted Therapien eine weitere Alternative [40]. Hierbei handelt es sich um ein Somatostatin-Analogon (*long acting repeatable* (LAR)) [41]. Grundvoraussetzung bildet die Überexpression der Somatostatinrezeptoren (SSR) 2 und 5. Bei inadäquatem Ansprechen hierauf bzw. Progress, steht die PRRT mit „heißem“ Octreotid mittels [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE im Rahmen einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) zur Verfügung [42].

2.4.2 [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE

Vergleichbar mit der SRS kommen auch bei der PRRT verschiedene regulatorische Peptidchelator Komplexe zum Einsatz. Typische Radiometallchelatoren sind das DTPA und DOTA. Da DTPA eine geringere in vivo Stabilität bei der Markierung mit anderen Radionukliden als dem ¹¹¹Indium besitzt, greift man zu therapeutischen Zwecken auf den Chelator DOTA, der eine höhere Komplexstabilität aufweist, zurück [43]. In einem weiteren Schritt werden die Therapienuklide (⁹⁰Yttrium oder ¹⁷⁷Lutetium) über einen Chelator kovalent mit SSR-Analoga (Octreotid oder Lanreotid) gebunden, um eine Biofunktionalität zu erreichen. Als Linker dienen hierbei Succinylbenzyl, Acetamidobenzyl oder aliphatische Seitenketten [44]. [⁹⁰Y-DOTA⁰-Phe¹-Tyr³]Octreotid ([⁹⁰Y]-DOTATOC) und [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE stellen die am häufigsten verwendeten Radionuklid-Chelator-Komplexe eines β-Strahlers dar. Obwohl sich der Ligand [DOTA⁰-Tyr³]-Octreotid (DOTATATE) lediglich durch eine Aminosäure von DOTATOC unterscheidet, beeinflusst diese Änderung das Affinitätsprofil der SSR in erheblicher Weise. DOTATATE zeigt als SSR-Agonist eine deutlich gesteigerte Affinität zum Rezeptorsubtyp 2 im Vergleich zu DOTATOC. Für den Bereich der Diagnostik und Therapie steht eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten der Radionuklid-Chelator-Komplexe zur Verfügung (Tabelle 2).

Peptid Agonisten	sst-2	sst-3	sst-5
Somatostatin 28	2,7±0,3	7,7±0,9	4,0±0,3
[¹¹¹ In-DTPA]Octreotid (DOTATOC)	22±3,6	182±13	237±52
[⁹⁰ Y-DOTA-Tyr ³]Octreotid (DOTATOC)	11±1,7	289±135	114±29
[⁹⁰ Y-DOTA]Octreotid (DOTATATE)	1,6±0,4	>1000	187±50
[⁶⁸ Ga-DTPA]Octreotid (DOTATOC)	2,5±0,5	613±140	73±21
[⁸⁶ Ga-DOTA ⁰⁻¹ NaI ³]Octreotid (DOTANOC)	1,9±0,4	40±5,8	7,2±1,6
[¹⁷⁷ Lu-DOTA-Tyr ³]Octreotid (DOTATATE)	1,5±0,4	>1000	547±160
Peptid Antagonisten			
DOTA-sst3-ODN 8*	>1000	15	>1000
DOTA-sst2-ANT*	1,5	>1000	>1000

Tabelle 2: Affinitätsprofile verschiedener Peptide für humane Somatostatin-rezeptoren
 Eine hohe Affinität zu den Somatostatin-Rezeptor-Subtypen $\hat{=}$ SSR zeigt eine umgekehrte Proportionalität (* $\hat{=}$ keine Internalisierung) [45-47].

Diese unterscheiden sich nicht nur ihren physikalischen Eigenschaften, sondern auch in ihrem Affinitätsprofil gegenüber dem SSR.

¹⁷⁷Lutetium weist einer mehr als doppelt so langen Halbwertszeit (6,71 vs. 2,67 d) bei geringerer Reichweite (1,6 vs. 5,34 mm im Wasser) im Vergleich zu ⁹⁰Yttrium auf.

In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE eine 4-fach stärkere Speicherung im Bereich der Tumoraläsionen aufweist als [¹¹¹In-DTPA⁰]Octreotid - ein Struktur analogon zum [⁹⁰Y]-DOTATOC [48,49]. Die Residenzzeit des [¹⁷⁷Lu]DOTATATE in NET beträgt das 2,1-fache in Bezug zum DOTATOC [50]. In Anbetracht der erhöhten Tumordosis, die in jeder einzelnen Läsion erzielt wird, und bei unveränderter Strahlenexposition der limitierenden Organe, ist bzgl. des Einsatzes des [¹⁷⁷Lu]DOTATATE eine deutliche Steigerung der PRRT hinsichtlich des Therapieansprechens bei reduzierten UW zu erwarten [49].

2.4.3 Therapie und Prognose

Wie bereits oben genannt, handelt es sich bei der PRRT um eine systemische Therapie für metastasierte NEN bei inadäquatem Ansprechen bzw. Progress einer systemischen Therapie. Obwohl es sich bei der PRRT mit [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE um ein prinzipiell palliatives Therapiekonzept handelt, konnten in der jüngsten Vergangenheit sehr vielversprechende Ergebnisse bzgl. eines Therapieansprechens publiziert werden. So konnte Kwekkeboom et al. eine mediane Zeit zur Tumorprogression (PFS, engl. *progression free survival*) von 36 Monaten mit einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT in einem Patientenkollektiv von 131 Patienten nach Somatostatin LAR Therapie erzielen [51]. In einer der größten retrospektiv gewonnen Studien zeigte sich in 46% der Fälle ein bild-morphologisches Ansprechen bei gleichzeitig hoher Tumorstabilisierung. In dieser repräsentativen Studie wurde unter anderem die Toxizität bei 504 Patienten und das Ansprechverhalten bei 310 Patienten detailliert analysiert [52]. Nach einer kumulativen Dosis von 750 bis 800 mCi (27.8 - 29.6 GBq) [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE zeigten 25% der Patienten Übelkeit, 10% Erbrechen und 10% abdominelle Schmerzen als akute UW. Ein Karzinoidsyndrom wurde bei lediglich 6 Patienten beobachtet und konnte stationär ausbehandelt werden. Unter Einsatz einer Nephroprotektion mit Kochsalz und Aminosterillösung, konnte eine Nephrotoxizität mit 2/504 Patienten als vernachlässigbar gering erachtet werden. In 9,5% aller Patienten trat eine subakute Hämotoxizität (WHO Grad III-IV) auf. In Anbetracht des durchschnittlich hohen Therapieeintrittsalters (<70Jahre), einer limitierten Nierenfunktion (GFR<60 ml/min) und einer bereits absolvierten Polychemotherapie der Patienten sind diese UW zu relativieren. Die NETTER-1 Studie konnte in einem erstmalig prospektiv, randomisierten sowie multizentrischen Design (Phase III) die Überlegenheit einer Kombination aus einem kalten und heissen Octreotid-Analogon (Sandostatin® LAR Depot & [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT) im Vergleich zur reinen Octreotid LAR Therapie aufzeigen. Letztere mündete in einem medianen PFS von 8,4 Monaten. Das mediane PFS des [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-Arms wurde bis zum derzeitigen Punkt noch nicht erreicht [42].

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, eine diagnostische SRS mittels OctreoScan® vor Durchführung einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT mit einer prä- und posttherapeutischen CE-CT- und CE-MRT-Staging-Untersuchung hinsichtlich Anzahl, Lokalisation, Größe und SSR-Besatz neuroendokriner Läsionen zu korrelieren.

Im Speziellen soll der Stellenwert des Heterogenitätsparameters, die Aspherizität, als Prädiktor für das therapeutische Outcome evaluiert werden.

Als sekundärer Endpunkt soll ein Vergleich mit etablierten Surrogatparametern, wie dem Krenning Score und der M/L-Ratio angestrebt werden, um die Stärken und Schwächen der einzelnen Parameter darzustellen.

3. Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Patientenkollektiv

In unserem Institut wurden im Zeitraum von Juni 2011 bis Mai 2013 20 Patienten (weiblich, n=6; männlich, n=14) in einer retrospektiven Analyse erfasst. Das mediane Alter des Patientenkollektivs betrug 72,6 Jahre, die Altersspannweite dementsprechend, 54–87 Jahre, $\pm 9,5$. Eine Verteilung des Patientenkollektivs hinsichtlich des Alters und des Geschlechts ist in Abbildung 4 dargestellt. Prätherapeutisch unterzogen sich alle Patienten einem OctreoScan® und einer diagnostischen, CE-CT und CE-MRT. Das Zeitfenster zwischen Therapieeintritt und Diagnostik des Patienten lag im Median bei 3 Wochen (Spannweite, 1-5 Wochen). Ein entsprechender Ethikantrag (Kennung: RAD279) wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg am 21.01.2016 zustimmend bewilligt (Anlage 1).

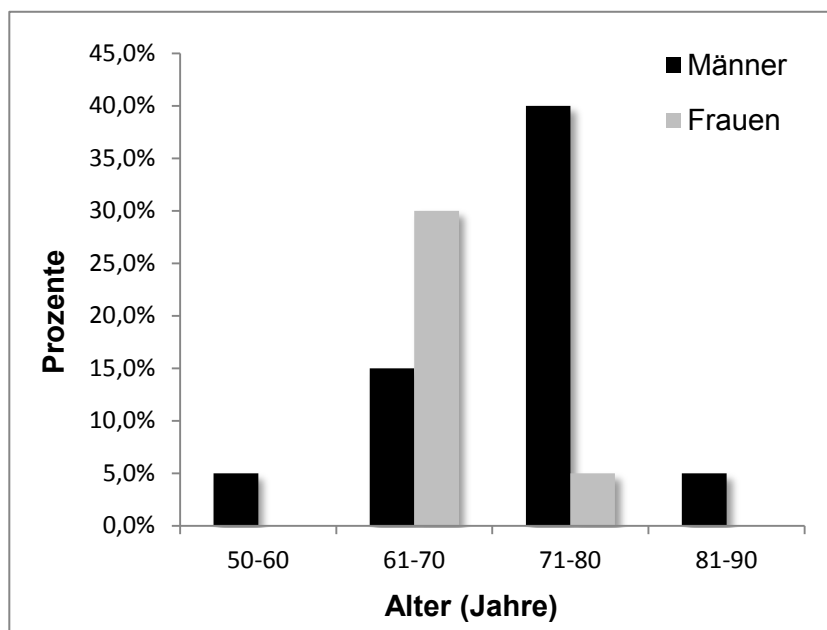


Abb. 4: Verteilung des Patientenkollektivs bzgl. des Alters und des Geschlechts

männlich, n=14

weiblich, n=6

Altersmedian:

72,6 \pm 9,47 Jahre

Der Großteil des Studienkollektivs wies einen GEP-NEN (18 Patienten; 90%) auf. Entsprechend der Klassifikation von Williams und Sandler [12] ergab sich folgende Einteilung: foregut n=5 (25%), midgut n=7 (35%), hindgut n=4 (20%)

In 20% der Patientenfälle konnte die Lage des Primarius nicht exakt eruiert werden. Unter CUP-NET sind dementsprechend neuroendokrine Neoplasien unbekannter Herkunft zu verstehen (syn. CUP; engl. *cancer of unknown primary*).

Eine leberdominante Metastasierung bildete das Haupteinschlusskriterium zur [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT, sodass alle retrospektiv erfassten Patienten eine hepatische Metastasierung (20 Patienten; 100%) aufwiesen. Bei 13 Patienten (65%) konnte zudem eine

lympho-nodale Metastasierung verzeichnet werden. In 40% der Fälle (n=8) bestand eine multiple ossäre Metastasierung. Zweittumore im Bereich des Pankreaskopfes konnten bei zwei Patienten (10%) diagnostiziert werden.

Eine detaillierte Auflistung der Tumorentitäten und des Metastasierungsmusters ist in Tabelle 3 aufgetragen.

Nr.	Sex	Alter	Primär-lokalisierung	Grading	Anzahl der Zyklen PRRT	Leber-MT	Lymphknoten-MT	Knochen MT	Pankreas MT
1	m	79	GI-NEN	G1	4	2			
2	m	54	GI-NEN	G2	3	2	2		
3	m	71	GI-NEN	G2	3	2	1		
4	m	62	CUP-NEN	G1	3	2	2	1	
5	w	67	P-NEN	G2	2	2	2		1
6	m	55	GI-NEN	G1	3	2			
7	w	79	GI-NEN	G2	2	2	2	1	
8	w	71	GI-NEN	G1	3	2			
9	m	79	GI-NEN	G2	3	2	2		
10	w	67	CUP-NEN	G2	3	2	2	1	
11	m	84	GI-NEN	G2	3	2			
12	w	66	GI-NEN	G2	2	2	2		
13	w	64	CUP-NEN	G2	4	2	2	1	
14	m	80	GI-NEN	G1	3	2	2		
15	m	71	GI-NEN	G2	3	2		2	
16	m	76	GI-NEN	G2	2	2	2	1	
17	m	86	GI-NEN	G2	4	2	2		
18	m	87	GI-NEN	G2	3	2	1	2	
19	m	78	P-NEN	G2	4	2	2		1
20	m	76	CUP-NEN	G1	4	2		2	

Tabelle 3: Patientencharakteristika

Systematische Darstellung der Patientencharakteristika: Anzahl der Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT, *RL* („responding lesions“) Metastasen, die auf die Therapie ansprechen; *NRL* („non-responding lesions“) Metastasen, die nicht auf die Therapie ansprechen; Sex (syn. Geschlecht der Patienten); *m* männlich; *w* weiblich; *CUP-NEN* neuroendokrine Neoplasien unbekannter Herkunft (syn. CUP = cancer of unknown primary); *P-NEN* pankreatische NEN; *GI-NEN* Gastro-intestinale NEN;

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium zu einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT mussten folgende Voraussetzungen erfüllt werden und lagen somit bei allen Patienten des Studienkollektivs vor:

- Histologische Sicherung eines GEP-NEN
- Inoperabilität
- Tumorgrading G₁ oder G₂
- SSR-positive Tumorerläsionen
- MAG3-Nierensequenzszintigraphie, GFR von $\geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$
- Ausreichende Knochenmarksreserve (Neutrophile Granulozyten $>2000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$)
- Leberdominante Fernmetastasierung
- Interdisziplinärer Tumorboardbeschluss
→ Indikationsstellung zur palliativen Therapie mittels PRRT
- Follow-up ≥ 12 Monate
- Eignung der Bilddaten für die ROVER-Software
- Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung

Die Ausschlusskriterien sind folgendermaßen definiert:

- SSR-negative NEN
- Follow-up <12 Monate

3.2 Therapie

3.2.1 Labor- und histologische Parameter

Die TNM-Klassifikation der NEN erfolgte nach den ENETS [18]. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit einer gut differenzierten NEN mit dominanter, hepatischer Metastasierung, folglich NEN Stadium G₁-G₂. Das hierfür benötigte histologische Probematerial wurde entweder aus den Resektionsrändern einer primär chirurgischen Intervention (9 Patienten; 45%) oder einer Probebiopsie aus dem Primarius bzw. den vorbekannten Läsionen gewonnen (11 Patienten; 55%). Neben der histologischen Differenzierung, Größe und Ausdehnung der NEN, kam der proliferativen Aktivität ein hoher Stellenwert zu Gute. Mithilfe des MIB-1 (*Molecular Immunology Borstel*) wurde das Protein Ki-67 angefärbt. Hierbei handelt es sich um ein Antigen, welches im direkten Kontakt der ribosomalen RNA-Synthese im Zellkern steht [53]. Lediglich zur G₁-, S-, G₂- und M-Phase des Zellzykluses tritt das Protein an der Oberfläche der Chromosomen zur Erscheinung und

kann als Proliferationsindex genutzt werden [18]. In einer immunhistochemischen Untersuchung wurde der Prozentsatz der angefärbten Zellen aus einem bestimmten zytologischen Zählbereich, dem Zählfenster, erfasst und in ein proliferationsbasiertes Grading unterteilt (Abbildung 5).

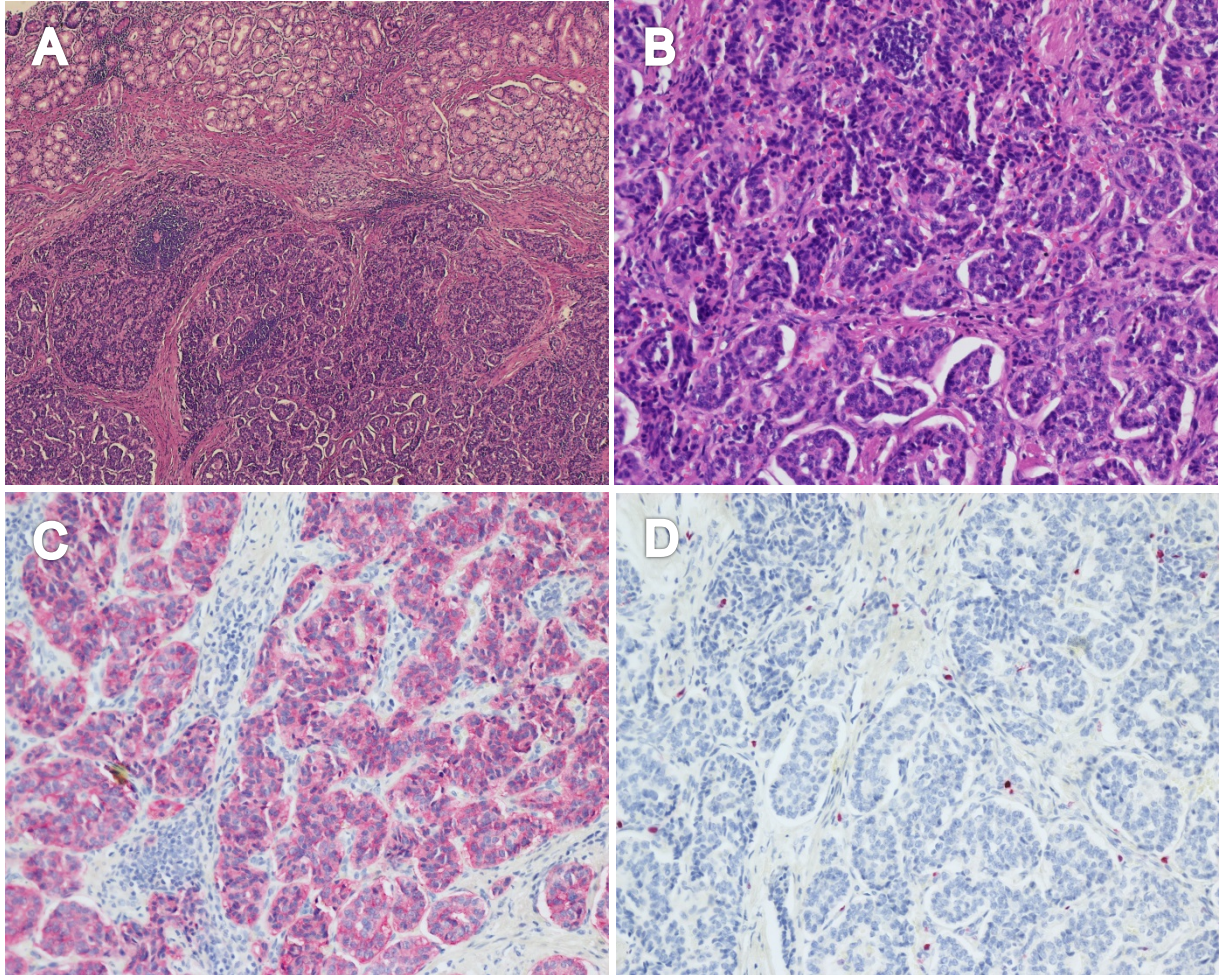


Abbildung 5: Schnittpreparate

Histologie und Immunhistochemie einer gut differenzierten neuroendokrinen Neoplasie des Duodenums (NEN). H.E.-Färbung, 5x Vergrößerung mit Bezug zum Duodenum [A] bzw. H.E. mit 20x Vergrößerung [B]. Paraffin gebeteter Schnitt mit immunhistochemischer Färbung von Synaptophysin, Zytosmafärbung von Tumorzellen [C]. Markierung der Tumorzellkerne mit dem Proliferationsmarker MIB-1, Proliferationsindex Ki-67/ MIB1 von 1% [D].

Mit freundlicher Überlassung von Herrn Dr. med. Hendrik Jütte, Klinik für Pathologie, Ruhr-Universität Bochum

Histologisch gut differenzierte NEN werden in G₁ Ki-67/MIB1-Index ≤2 und G₂ Ki-67/MIB1-Index >2-20% unterteilt. Ein Ki-67/MIB1-Index von >20% bis ≤55% wird in NEN G₃ bzw. >55% in neuroendokrine Karzinome (NEC) G₃ gegliedert [54].

Chromogranin A wurde zu dieser Zeit obligat als laborchemischer Parameter zur Verlaufskontrolle der NEN erhoben. Da Kidd et al. zeigen konnte, dass Chromogranin A weder ein zuverlässiger noch robuster NEN-Biomarker ist, wurde auf eine detaillierte Auswertung dieses Laborparameters verzichtet [55].

3.2.2 PRRT

Insgesamt wurden 2-4 Zyklen (ø3,1; IQR 3-4) mit einer durchschnittlichen Dosis von 200 mCi (7,450 GBq) pro Zyklus [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT durchgeführt. Alle Patienten unterzogen sich präinterventionell zur Evaluation der SSR-Positivität einem Octreoscan® (Zeit bis zur PRRT: Im Median, 4 Wochen; Spannweite, 2-7 Wochen), einer MAG₃-Nierensequenzszintigraphie und einer kontrastmittelgestützten diagnostischen Schnittbildgebung (CE-CT und CE-MRT). Ein intratherapeutisches Screening sowohl mit einer diagnostischen als auch SSR-gestützten Bildgebung erfolgte nach abgeschlossenem 2. Zyklus PRRT bzw. nach 4 Monaten. Die Zyklen erfolgten in einem 8-wöchigen Intervall. Falls Patienten zu diesem Zeitpunkt einen Progress der Erkrankung verzeichneten, wurde die Therapie unverzüglich gestoppt und interdisziplinär über das weitere Prozedere entschieden. Bei deutlicher Tumorresponse und dem Konsens des interdisziplinären Tumorboards wurde dem Patient ein 3. und 4. Zyklus [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT offeriert. Ein zweites Screening erfolgte nach 8 Monaten, sowie ein allgemeines Abschluss-Screening nach 12 Monaten mittels OctreoScan® oder [⁶⁸Ga-DOTA⁰-Phe¹-Tyr³]Octreotid ([⁶⁸Ga]-DOTATOC)-PET/CT zur Beurteilung des globalen Therapieansprechens. Weitere Nachkontrollen erfolgten alle 6 Monate mithilfe einer CE-CT oder CE-MRT.

3.3 Bildgebung

3.3.1 Kontrastmittelgestützte Computertomographie

Die CE-CT Datensätze wurden mittels Spiral-CT in 80 x 1mm Schichtdicke von der oberen Thoraxapertur bis unterhalb der Symphyse nach intravenöser Injektion von 70 bis 100ml nichtionischen, jodhaltigen Kontrastmittels akquiriert (Imeron 300, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland). Das Protokoll bestand aus einer arteriellen Phase (Delay, 25s), einer portal-venösen Phase (Delay, 45s) und einer spätvenösen Phase (Delay, 70s). Die Rekonstruktionsschichtdicken erfolgten in 5 und 1 mm Schichtdicke. Zusätzlich wurden sekundäre sagittale Rekonstruktionen angefertigt. Automatische

Modulation des Röhrenstroms [AutomA®]; maximaler Röhrenstrom, 50-300 mAs; Röhrenspannung, 120 kV; Gantry-Rotationszeit, 0,5 s.

3.3.2 Kontrastmittelgestützte MRT

Die CE-MRT Datensätze wurden mittels eines 1,5 Tesla Philips Acheiva® (Philips, Best, Niederlande) im „enhanced T1 High Resolution Isotropic Volume Excitation“ (eTHRIVE)-Modus nach intravenöser Applikation von 0,05 mmol/kg Körpergewicht Gd-BOPTA (Primovist®, Bayer, Leverkusen, Deutschland) erhoben.

Folgende MRT- Sequenzen wurden angefertigt:

Axial T2-gewichtete (T2w) UTSE FS (engl., ultra short turbo spin echo fat saturation) (echo time [TE] = 90 ms, repetition time [TR] = 2,100 ms, flip = 90°); T1w GRE (gradient recalled echo) (TE = 5 ms, TR = 30, flip = 30°); T1w GRE (TE = 5 ms, TR = 30 ms, flip = 30°) 20 s [56].

3.3.3 SPECT/CT

Die planare Bildgebung erfolgte mit einem SPECT/CT-Gerät (Discovery-NM/CT670, GE), einem SPECT unter Verwendung eines Niedrigdosis CT-Protokolls („low-dose“ ~ 0,8mSv) des Thorax und Abdomens bei 24 und 48 Stunden p.i. (SPECT-LDCT 24 und SPECT-IdCT48) mit MEGP-Kollimatoren und einer EnergiefensterEinstellung (360 Grad; 60 Frames; 40 Sekunden pro Bild (step and shoot), 6-Grad-Winkel; Matrix, 128 x 128, field-of-view , 540 x 400, rough overlap, 4cm).

Die SPECT-Daten wurden iterativ rekonstruiert (OSEM 2 Iterationen, 10 Subsets) mit CT-basierter Schwächungskorrektur mittels low-dose-CT (40mA, 120kV, 3,75mm Schichtdicke) für die Erzeugung der μ -map. Die Datensätze wurden mit einer Workstation (Xeleris-Workstation, GE Healthcare, Waukesha, USA) unter klinischen Standardeinstellungen evaluiert.

3.4. Analyse der Bilddaten

Zur Bildauswertung wurden die SPECT-Datensätze in eine Software, ROVER Version 2.1.20 (ABX, advanced biochemical compounds GmbH, Radeberg, Deutschland) geladen. Mithilfe dieser Software konnten sphärische VOIs („Volume of Interest“) entsprechend der Anatomie, um die einzelnen Zielläsionen gezogen werden. Je nach Größe und Ausdehnung der Tumorkläsionen variierten die VOIs von 2,4 bis zu 213,2 cm³. Im Zuge der Auswertung wurden nur SSR-positive Zielläsionen berücksichtigt, d.h. der Rezeptorbesatz der Läsion zeigte sich visuell in deutlich höheren Graustufenintensitäten als der Besatz des

durchschnittlichen Leberparenchyms ($\hat{=}$ Hintergrundrauschen). Pro sphärischen VOI wurde genau eine Zielläsion berücksichtigt. Der Anschnitt oder Einschluss einer zweiten neuroendokrinen Tumorerkrankung oder des Primarius in dem zu untersuchenden Volumen führte zum Ausschluss. Nur SSR-positive Läsionen mit einem Durchmesser von $>10\text{mm}$ (Leber-, Pankreasmetastasen) und $\geq 15\text{mm}$ (Lymphknoten-, Knochenmetastasen) wurden streng nach den RECIST 1.1-Richtlinien erfasst und ausgewertet [57]. Lymphknoten mit einem max. Durchmesser von $<10\text{mm}$ wurden als unauffällige Lymphknoten gewertet bzw. aus der Datenerhebung ausgeschlossen. Insgesamt wurden für jeden Patienten max. zwei Läsionen pro Organ und in der Summe nicht mehr als fünf in die Analyse eingeschlossen. Abschließend erfolgte eine Einteilung der Metastasen in zwei verschiedene Subgruppen. Zum einen in die, der responding lesions [RLs (SD, PR, CR), engl. *ansprechende Läsionen*] die sich durch eine Befundkonstanz oder Remission auszeichneten. Zum anderen in die, der non-responding lesions [NRLs (PD), engl. *nicht-ansprechende Läsionen*], die sich durch eine Zunahme des maximalen Durchmessers in einer diagnostischen Schnittbildgebung um mindestens 20% bzw. 5mm als absoluten Wert auszeichneten. In Anbetracht einer limitierten Ortsauflösung sehr kleiner Läsionen sowohl in CTs als auch MRTs der modernsten Generation, gilt entsprechend den Richtlinien nach RECIST 1.1, eine absolute Zunahme des maximalen Diameters $>5\text{mm}$ als unterster Schwellenwert. Aus diesem Grund wurden die Größenzunahme einer Läsion ($<5\text{mm}$) nicht als Progress definiert, um methodische Fehler möglichst gering zu halten.

3.4.1 Krenning Score

Der Krenning Score bildet einen etablierten Surrogatparameter in der prätherapeutischen Prognoseabschätzung der NEN bzgl. des Therapieansprechens auf eine PRRT. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu der ASP und der M/L-Ratio um einen reinen qualitativen Parameter.

Bei der Bestimmung des Krenning Scores wird der visuelle Eindruck der Intensität der einzelnen Läsionen in Bezug zum läsionsfreien Leberparenchym („Hintergrundrauschen“) gesetzt und in vier verschiedene Klassen unterteilt: 0 = kein Unterschied, 1 = flau, zarte Nuklidanreicherung im Tumor; 2 = geringer im Vergleich zum Hintergrundrauschen; 3 = intensiver im Vergleich zum Hintergrundrauschen; 4 = deutlich intensiver im Vergleich zum Hintergrundrauschen [58].

3.4.2 Aspherizität

3.4.2.1 Berechnung der räumlichen Heterogenität

Der Grundgedanke der räumlichen Heterogenität (syn. Aspherizität, ASP) besteht, in der Annahme, dass aggressive NEN zu einem expansiven, unkontrollierten Wachstum neigen. Solche Neoplasien tendieren eher zu einer Ausbildung eines stark heterogenen Erscheinungsbildes der funktionell aktiven SSR der einzelnen Tumorkläsion, d.h. die Relation zwischen Oberfläche (A) und Volumen (V) nimmt mit der Heterogenität deutlich zu. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass es sich bei dem Quotienten (A/V) um keine dimensionslose Größe handelt. Vielmehr ist das A/V-Verhältnis abhängig von der Längeneinheit (Länge)⁻¹ bzw. der quantitativen Ausdehnung des Tumors. Diese feste Abhängigkeit lässt sich aber umgehen, indem der Quotient mit $1/36 \pi$ multipliziert wird (Formel 1). Somit ist sichergestellt, dass die Kläsionsoberfläche (H) die strukturelle Oberfläche einer Kugel einnimmt und als größenunabhängig definiert werden kann.

Formel 1:

$$H = \frac{1}{36\pi} \frac{A^2}{V^3}$$

Bei näherer Betrachtung der Formel, stellt die dritte Wurzel aus H den unmittelbaren Bezug der Kläsionsoberfläche zu einer idealen Kugeloberfläche mit demselben Volumen her (Formel 2). Der strukturelle Oberflächenparameter ASP eines Tumors wurde auf Grundlage dieser Erkenntnisse als ≥ 0 definiert. Folglich ist ASP=0 für Kläsionen, die dieselbe Oberfläche aufweisen wie eine perfekte Kugel. Weicht die Oberfläche einer Kläsion von dem Ideal einer sphärischen Form ab, resultiert eine ASP>0 [59].

Formel 2:

$$ASP = 100 \times (\sqrt[3]{H}) - 1$$

Die ASP beruht auf der Erfassung des funktionell aktiven Tumolvolumens SSR-positiver Metastasen. Diese wurden durch standardisierte VOIs automatisch berechnet und visuell überprüft. Hierbei wurde die maximale Amplitude des Graustufenindex pro Pixel ermittelt. Ein hoher Ausschlag der Amplitude pro Pixel suggeriert eine maximale Radionuklidanreicherung des [¹¹¹In-DTPA⁰]Octreotids. Basierend auf einem automatischen Algorithmus, werden mehrere Berechnungsschleifen (Iterationen) gefahren, um sowohl die Oberfläche als auch das Volumen zu ermitteln, das der ermittelten Bildgeometrie am nächsten kommt [60,61]. Dabei besteht ein großer Vorteil dieser Methodik in der semi-automatischen Quantifizierung, die eine erhöhte Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gewährleistet. Dennoch kann es im

Zuge der quantitativen Berechnung zu Überlappungen mehrerer Läsionen bzw. zum Einschluss von nicht tumorösen Gewebe kommen, sodass eine manuelle Korrektur erforderlich wird.

3.4.2.2. *Auswertung mithilfe der Rover-Software*

Die Auswertung der Bilddaten stützte sich auf die SPECT Rohdatensätze der Patienten. Diese wurden mithilfe der Software ROVER (ABX GmbH, Radeberg) in unkorrigierter Form eingelesen. Um einen Informationsverlust der Daten zu vermeiden, wurden die Bilddatensätze im DICOM-Format (DICOM; deutsch Digitale Bildverarbeitung und -kommunikation in der Medizin) übertragen. Die Sichtung und Bearbeitung der SPECT-Datensätze erfolgte in einem dreidimensionalen Koordinatensystem. Unter Berücksichtigung der bereits erhobenen Vorbefunde über Lokalisation und Größe des Tumorgeschehens, wurden die VOIs manuell platziert. Ein Einschluss oder Anschnitt mehrerer Läsionen bzw. des Primarius konnte in der Analyse nicht berücksichtigt werden und führte zu einer manuellen Korrektur des Volumens oder der Lokalisation des VOIs. War dies nicht möglich, wurde die Läsion aus der Statistik ausgeschlossen. Abbildung 6 liefert ein Bildbeispiel für die semi-automatische Evaluation einer SSR-positiven Läsion mit manueller Erfassung bzw. Volumen Anpassung des VOIs und der automatischen Analyse der räumlichen Heterogenität.

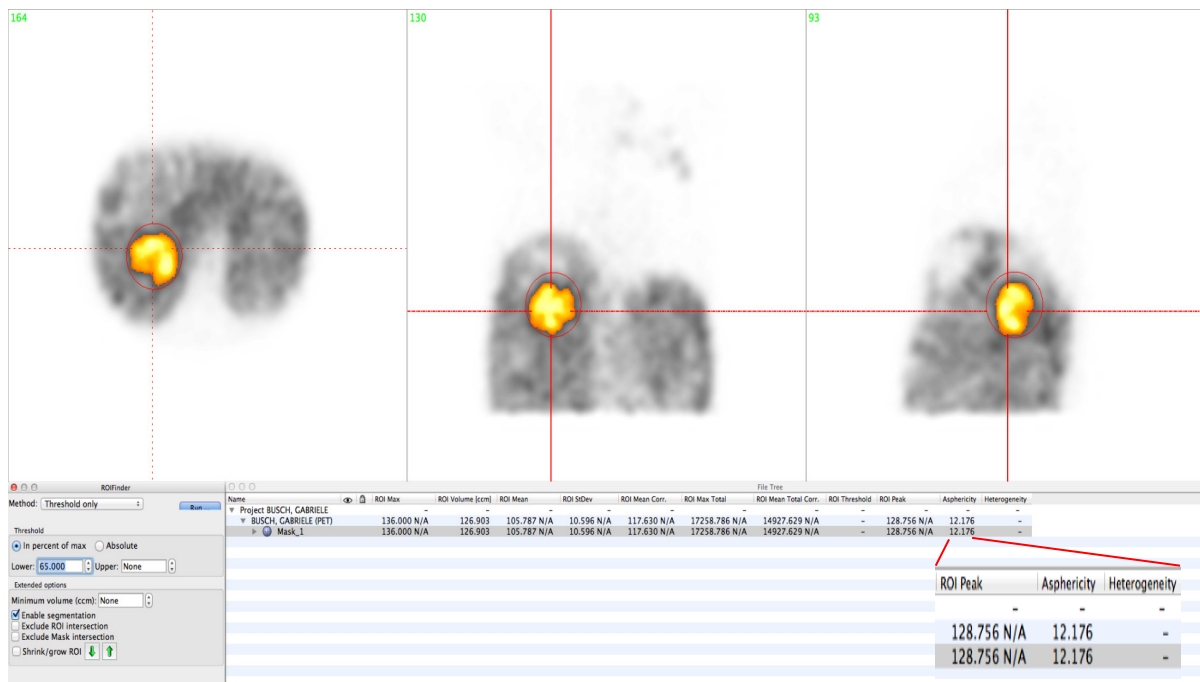


Abbildung 6: Berechnung der ASP mithilfe der ROVER-Software

Dreidimensionale Sichtung und manuelle Korrektur der Maske an Größe und Lokalisation der singulären hepatischen Metastase im Bereich des Leberhilus. Das Volumen des VOIs umschließt die Metastase ohne weitere Läsionen anzuschneiden oder einzuschließen. Die Analyse der pathologischen Tracer-Akkumulation erfolgt automatisch. Die räumliche Heterogenität, Asphärizität wird in Prozent berechnet, in unserem Beispiel ~12,2%.

3.4.3 Metastasen/ Leber-Relation

Die Berechnung der M/L-Ratio erfolgte, indem der max. Graustufenwert (SI) in einem VOI in Bezug zum Hintergrundrauschen gesetzt wurde (Formel 3). Das Hintergrundrauschen errechnete sich durch die Standardabweichung (SD) der durchschnittlichen tumorfreen Graustufenintensität des Leberparenchyms. Hierzu wurde ein 20cm³ messendes ROI in einen läsionsfreien Leberbereich plziert.

Formel 3:

$$M/L = \frac{SI_{Metastasen}}{SD_{Hintergrundrauschen\ der\ Leber}}$$

3.5 Statistik – Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte mit der Software SPSS 22 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Aufgrund von Histogrammen und Quantil-Quantil-Diagrammen (Q-Q-Plot, engl. *quantile-quantile-plots*) wurde eine nichtparametrische Verteilung der Daten angenommen. Die Surrogatparameter (Krenning-Score, ASP, M/L-Ratio) wurden mittels des Medians, Interquartilsabstands (IQR, engl. *interquantile range*, 25. Perzentile – 75. Perzentile) und der Spannweite (Minimum – Maximum) beschrieben. Der Krenning-Score, die ASP und die M/L-Ratio wurden als Prädiktoren für das Therapieansprechen [RL (engl. *responding lesions*) und NRL (engl. *non responding lesions*)] mit dem Kruskal-Wallis-Test, dem Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Daten sowie mithilfe von ROC-Kurven (engl. *receiver-operating-curves*) bzw. AUC-Werten (engl. *area under the curve*) untersucht.

Die optimalen cut-off Werte wurden mithilfe des Youden's-Index berechnet und die zugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelt.

Der Zusammenhang von ASP und M/L-Ratio wurde mithilfe eines Streudiagramms (engl. *scatter plot*) dargestellt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde hierbei bei einem p -Wert $<0,05$ und eine hohe Signifikanz für einen p -Wert von $<0,01$ angenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Ergebnisse

Die Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs betrug im Median 12 Monate (IQR: 12-13; Spannweite: 12-14). Insgesamt durchliefen 20 Patienten 3,1 Zyklen PRRT (IQR: 3-4, Spannweite: 2-4). Hierbei kam es bei 4 Patienten zu einem vorzeitigen Abbruch der Therapie, d.h. nach 2 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT bzw. nach dem 4-monatigen Ganzkörper-Staging, durch Tumorprogress. Ein Patient musste die Therapie aufgrund einer beginnenden Nierenfunktionseinschränkung – posttherapeutischer Abfall der tubulären Extraktionsrate (TER) - nach 2 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE beenden.

Insgesamt durchliefen 11 Patienten (55%) leitliniengetreu 3 Zyklen PRRT. Im Anschluss erfolgte ein zweites Ganzkörper-Staging bzw. ein 8-monatiges Follow-up. Hierbei konnte fünf weiteren Patienten nach positivem interdisziplinären Tumorboardbeschluss und ausdrücklichem Therapiewunsch die Möglichkeit eines 4. Zyklus [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT offeriert werden. Grundlage hierfür bildetet sowohl ein deutlicher bildmorphologischer als auch metabolischer Tumorresponse in einem OctreoScan® und eine unauffällige MAG3-Nierensequenzszintigraphie.

4.2 Läsionsdiameter vor und nach Therapie

Die initialen Messungen der einzelnen Läsionen konnten bzgl. des max. Diameters keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich einer binären Einteilung in RL und NRL (RL: Median 19,7 mm; IQR 13,4–29,5; Spannweite: 9,0–70,0; vs. NRL: Median 16,2 mm; IQR 12,9–31,2; Wilcoxon, $p > 0.05$) zeigen (Abbildung 7).

Betrachtet man nun die Gruppe der RL (max. Diameter) im Detail, so verringert sich der Diameter auf 17,1 mm (IQR: 13,1–29,0; Spannweite: 1,0–62,0) nach 4 Monaten Follow-up. Hierbei zeigte sich das Therapieansprechen der RL nach 2 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT bzw. 4 Monaten Follow-up statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Der Median der NEN-Läsionsgröße in der Gruppe der NRL verzeichnete eine Zunahme des max. Diameters auf 20,6 mm (IQR: 8,1–76,0; Spannweite: 15,7–34,5) nach erfolgter Therapie. Im Vergleich zeigten die Subgruppen der RL und NRL eine hoch signifikante Differenz nach zwei Zyklen einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT (17,1 mm; IQR: 13,1–29,0; vs. 20,6 mm; IQR: 8,1–76,0; $p < 0.001$).

Nach 12 Monaten Follow-up kam es zu einer hoch signifikanten Abnahme des max. Diameters in der Gruppe der RL auf 13,4 mm (IQR: 9,0–25,2; Spannweite: 0,0–61,0). Aufgrund des bekanntermaßen nur sehr langsamen Wachstums der NEN G₁₊₂, zeigte sich

ein geringfügiges bis moderates Wachstum der NRL. Dennoch war die Größenzunahme der NRL nach 12 Monaten Follow-up als hoch signifikant anzusehen ($p < 0,001$).

In den NRL zeigte sich eine Zunahme der Läsionsgröße auf 25,1 mm (IQR: 18,6–47,0; Spannweite: 11,0–80,7) nach Therapie. Insgesamt zeigte sich eine hochsignifikante Differenz des max. Läsionsdiameter der RL und NRL im Vergleich zur prätherapeutischen Bildgebung und nach 12 Monaten Follow-up (13,4 mm; IQR: 9,0–25,2; vs. 25,1 mm; IQR: 18,6–47,0; $p < 0,001$).

Die Patienten- und Läsionscharakteristika sind in Tabelle 4 detailliert dargestellt. Eine systematische Darstellung des posttherapeutischen Ansprechens der Läsionen wird in Tabelle 5 aufgezeigt.

	Sex	Alter	Primär-Lokalisation	Grading	Anzahl der Zyklen PRRT	Leber-MT	Lymphknoten-MT	Knochen MT	Pankreas MT
1	m	79	GI-NEN	G1	4	2 RL			
2	m	54	GI-NEN	G2	3	2 RL	2 RL		
3	m	71	GI-NEN	G2	3	2 NRL	1 NRL		
4	m	62	CUP-NEN	G1	3	2 RL	2 RL	1 RL	
5	w	67	P-NEN	G2	2	1 RL/ 1 NRL	2 NRL		1 NRL
6	m	55	GI-NEN	G1	3	2 RL			
7	w	79	GI-NEN	G2	2	2NRL	2 NRL	1	
8	w	71	GI-NEN	G1	3	2 RL			
9	m	79	GI-NEN	G2	3	2 RL	2 RL		
10	w	67	CUP-NEN	G2	3	2 NRL	2 NRL	1 RL	
11	m	84	GI-NEN	G2	3	2 RL			
12	w	66	GI-NEN	G2	2	2 NRL	1 RL/ 1 NRL		
13	w	64	CUP-NEN	G2	4	2 RL	2 RL	1	
14	m	80	GI-NEN	G1	3	2 RL	2 RL		
15	m	71	GI-NEN	G2	3	2 NRL		2 NRL	
16	m	76	GI-NEN	G2	2	2 RL	2 RL	1 RL	
17	m	86	GI-NEN	G2	4	2 RL	2 RL		
18	m	87	GI-NEN	G2	3	2 RL	1 RL	2 RL	
19	m	78	P-NEN	G2	4	2 RL	2 RL		1 RL
20	m	76	CUP-NEN	G1	4	2 RL		2 RL	

Tabelle 4: Patienten- und Läsionscharakteristika

Systematische Darstellung der binären Läsionseinteilung nach RL und NRL in Bezug zum Studienkollektiv: Anzahl der Zyklen [^{177}Lu]-DOTATATE-PRRT, RL (engl. responding lesions)

Metastasen, die auf die Therapie ansprechen; *NRL* (engl. non-responding lesions) folglich Metastasen, die nicht auf die Therapie ansprechen; Sex (syn. Geschlecht der Patienten) *m* männlich; *w* weiblich; *CUP-NEN* sind dementsprechend neuroendokrine Neoplasien unbekannter Herkunft (*CUP*, engl. *cancer of unknown primary*); *P-NEN* pankreatische NEN; *GI-NEN* Gastrointestinale NEN;

4.3 Therapieansprechen nach RECIST 1.1

Eine Kategorisierung der Metastasen erfolgte nach den RECIST 1.1-Kriterien [50] und in eine binäre Unterteilung. Prätherapeutisch konnte kein signifikanter Unterschied des max. Diameters aller NEN-Läsionen beobachtet werden (PD, Median: 16,2 mm; IQR 12,9–31,2; Spannweite: 7,0–64,0; SD, Median: 18,2 mm; IQR 13,1–28,2; Spannweite: 10,2–70,0; PR, Median: 25,4 mm; IQR 19,1–45,9; Spannweite: 13,4–65,8; CR, Median: 15,2 mm; IQR: 11,5–28,8; Spannweite 9,0–50,0; Kruskal-Wallis, $p < 0.339$). Auch eine binäre Unterteilung der Läsionen in RL (Median: 25,3 mm; IQR: 21,3–29,3) und NRL (=PD; Wilcoxon $p = 0,702$; Abbildung 7).

Hierbei zeigte sich bei 57 (74%) Metastasen ein deutliches Therapieansprechen (RL). Bei genauerer Betrachtung konnte bei 27 (35%) Metastasen nach RECIST 1.1 eine Stagnation des Wachstums (SD) erzielt werden. Ein deutliche Größenreduktion (PR) der Tumorkläsionen nach Therapie konnte bei 14 (18%) Metastasen erreicht werden, eine bildmorphologisch sowie metabolische vollständige Remission der Metastasen sogar in 21% der Fälle. Das entspricht einer Anzahl von 16 Metastasen, die in die Subkategorie CR gruppiert wurden. Hingegen wurde bei 20 (26%) Metastasen ein Tumorwachstum (PD) verzeichnet.

Eine patientenorientierte Analyse der gewonnenen Ergebnisse ergab insgesamt eine PR für 11 (55%) Patienten des Studienkollektivs. Bei 3 (15%) der Patienten konnte ein gemischtes Ansprechen (engl. *mixed-response*) – weitestgehend Größenreduktion und Stabilisierung der behandelten Läsionen - beobachtet werden. Ein Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines Progress (PD) mit einhergehender Verschlechterung der Tumorsymptomatik musste bei 6 (30%) Patienten verzeichnet werden.

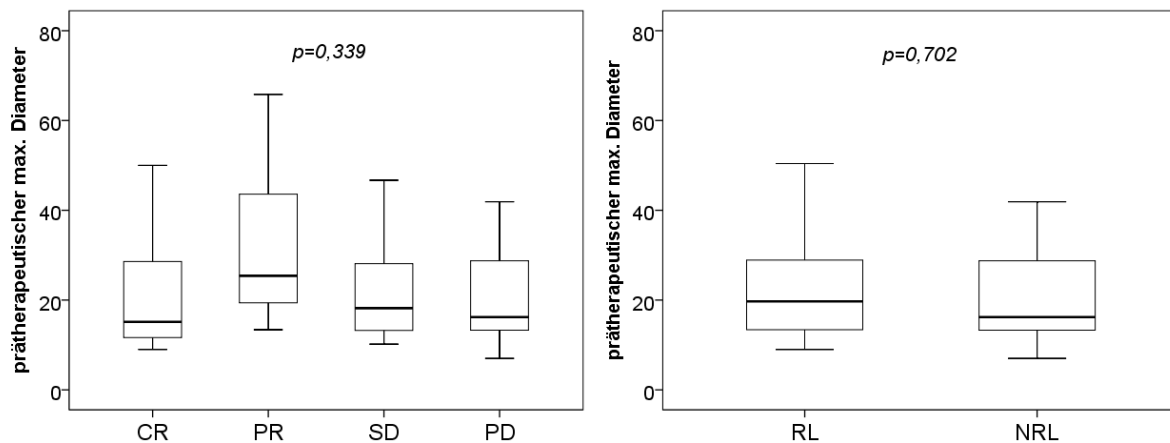


Abbildung 7: Prätherapeutische Box-Plot Analyse

Prätherapeutische Box-Plot Analysen des Diameters in einer CE-CT und CE-MRT vor [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT, kategorisiert nach RECIST 1.1 (1△CR, 2△PR, 3△SD, 4△PD) und in „responding lesions“ (RL) und „non responding lesions“ (NRL).

	MDA-Kriterien	Leber-MT	Lymphknoten-MT	Knochen MT	Pankreas MT	Summe	Prozent
RL		29	18	9	1	57	74%
	CR	9	5	2		16	21%
	PR	6	4	3		14	18%
	SD	14	6	2	1	27	35%
N-RL	PD	11	6	2	1	20	26%
Gesamt		40	24	11	2	77	100%

Tabelle 5: PRRT - Therapieansprechen

Systematische Darstellung des posttherapeutischen Läsionsansprechens nach PRRT:

RL („responding lesions“) Metastasen, die auf die Therapie ansprechen; *NRL* („non-responding lesions“) Metastasen, die nicht auf die Therapie ansprechen; Im Weiteren die Kategorisierung der Metastasen in die einzelnen Subgruppen, entsprechend den RECIST 1.1 (engl. *response evaluation criteria in solid tumours*) in absoluten Zahlenwerten und in Prozent.

Im Folgenden soll das Therapieansprechen einer RL und einer NRL exemplarisch anhand zweier Bildbeispiele erläutert werden. In Abbildung 8 zeigt sich eine Lebermetastase im Segment VII. Nach 4 Zyklen mit [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT lässt sich die Läsion bildmorphologisch nicht mehr abgrenzen, sodass hierbei von einer vollständigen Remission (CR) ausgegangen werden kann.

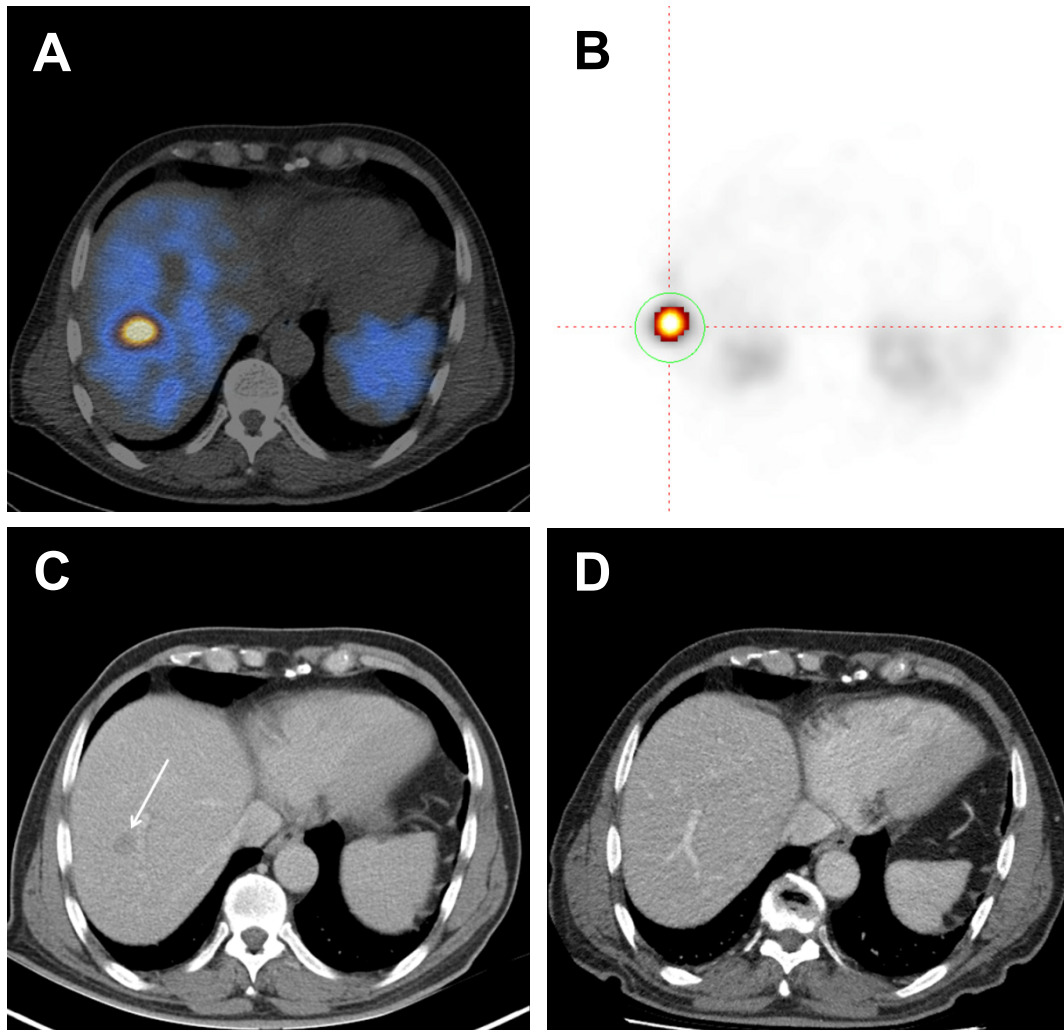


Abbildung 8: Representatives Bildbeispiel einer vollständigen Remission (CR)

Hierbei handelt es sich um einen 80-jährigen männlichen Patienten mit einem GEP-NEN und einer hepato-genen Metastasierung. In einer prätherapeutischen [^{111}In]Octreotid SPECT/CT zeigt sich ein weitestgehend homogen imponierender Rezeptorbesatz einer hepatischen Metastase im Segment VII (A). Unter B lässt sich der SSR₂-Besatz der Metastase volumetrisch im AC-SPECT mit der ROVER-Software darstellen. In der unteren Bildreihe handelt es sich um zwei CE-CT (C,D). Bildmorphologisch bestätigt sich in der unmittelbar prätherapeutischen Bildgebung eine Lebermetastase im Segment VII (*weißer Pfeil*) mit einem max. Diameter von 2,0 cm, einem Volumen von 4,2 ml und einem ASP von 1,4 (C). Nach 4-Zyklen mit [^{177}Lu]-DOTATATE-PRRT ist die Läsion bildmorphologisch nicht mehr abzugrenzen (D).

Abbildung 9 stellt eine typische NRL dar, die nach 3 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT einen deutlichen Progress aufzeigt.

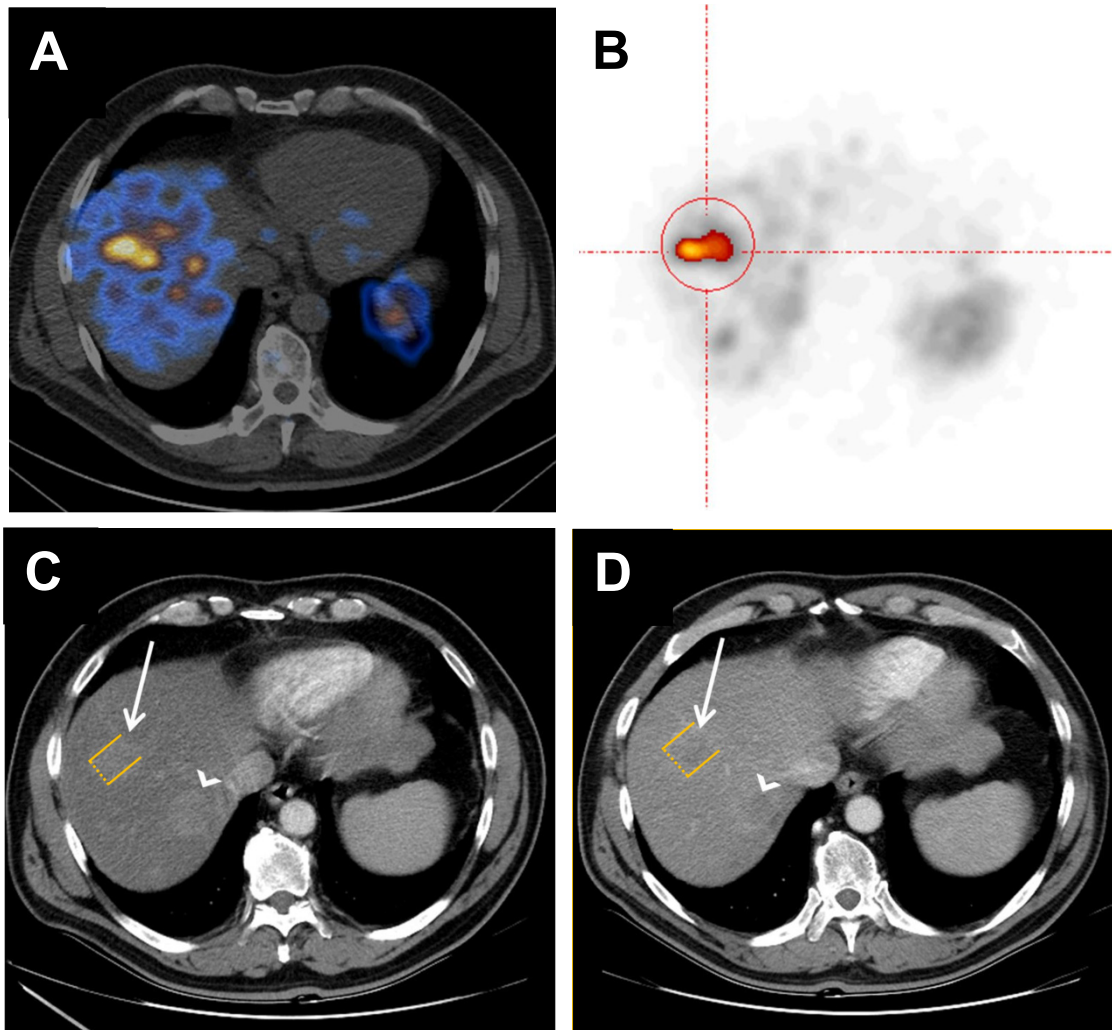


Abbildung 9: Repräsentatives Bildbeispiel eines Progress (PD)

Hierbei handelt es sich um einen 64-jährigen männlichen Patienten mit einem GEP-NEN und einer hepatogenen Metastasierung. In dem prätherapeutischen OctreoScan® zeigte sich ein heterogen imponierender Rezeptorbesatz einer hepatischen Metastase im Segment VIII (A). Unter B lässt sich der SSR₂-Besatz der Metastase im AC-SPECT-Rohdatensatz mit der ROVER-Software räumlich darstellen. In der unteren Bildreihe handelt es sich um zwei diagnostische kontrastmittelgestützte CT-Untersuchungen (C,D). Der prätherapeutische axiale Schnitt im CE-CT bestätigt die hepatogene Metastasierung im Segment VIII (*weißer Pfeil*) mit einem max. Diameter von 2,3 cm, einem Volumen von 5,8 ml und einer ASP von 14,3 (C). Nach 3-Zyklen mit [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT verzeichnete die hepatische Läsion einen Anstieg des max. Diameters um ~28% auf 3,2 cm und das Volumen auf 15,7 ml. Des

Weiteren zeichnet sich ein Progress der hepatogenen Metastasierung im Segment VII ab (dreieckiger weißer Pfeilkopf).

4.4 Analyse der Surrogatparameter

4.4.1 Krenning Score

Der Krenning Score stellt einen etablierten visuellen und somit rein qualitativen Parameter für den SSR-Besatz bzw. das potentielle Therapieansprechen in NEN dar [49]. In dieser retrospektiven Analyse konnte zu einem ersten Ganzkörper-Staging nach zwei Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT bzw. nach 4 Monaten Follow-up keine signifikantes Ergebnis nach RECIST 1.1 erzielt werden ($p=0,332$). Auch in einer binären Kategorisierung der Läsionen konnte keine Signifikanz erzielt werden ($p=0,082$; Abbildung 10).

Das abschließende Follow-up nach 12 Monaten zeigte jedoch hoch signifikante Ergebnisse sowohl für das Therapieansprechen der RL (3; IQR: 2–3; Spannweite: 2–4) als auch für die Gruppe der NRL (2; IQR: 1–2; Spannweite: 1–3; Kruskal-Wallis, $p<0,01$). Wie schon für eine zunächst unternommene dichotome Einteilung, konnte nach RECIST 1.1 ein hoher Krenning Score einem guten bis sehr guten therapeutischen Ansprechen zugeschrieben werden.

Im Einzelnen, zeigte ein niedriger Krenning Score die Tendenz zum Fortschreiten der Erkrankung (PD=NRL). Gleichzeitig konnte ein Wert von 2 (IQR: 2–3; Spannweite: 2–3) auch für eine Stabilisierung der Erkrankung (SD) stehen, bis hin zu 3 (IQR: 3–4; Spannweite: 2–4) für ein Therapieansprechen der Metastasen (PR), und schließlich 4 (IQR: 3–4; Spannweite: 3–4) für ein komplette Tumorreduktion (CR).

Die erzielten Ergebnisse verhielten sich hochsignifikant (Wilcoxon, $p<0,001$) und werden als Box-Plots in Abbildung 11 detailliert dargestellt.

4.4.2 Metastasen zu Leberverhältnis

Das Metastasen zu Leber-Verhältnis (M/L-Ratio) ist ein semi-quantitativer Parameter zur geräteunabhängigen Prädiktion des Ansprechens von SSR-positiven Läsionen. Im Zuge der retrospektiven Auswertung nach 2 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT konnte eine hohe M/L-Ratio ein signifikantes Ergebnis in einer binären Unterteilung hinsichtlich des potentiellen Ansprechens einer NEN erzielen (Wilcoxon, $p=0,05$). Auch eine Kategorisierung der SSR-positiven Läsionen nach RECIST 1.1 zeigte keine Signifikanz ($p>0,05$; Abbildung 10).

Hingegen konnte nach 12 Monaten Follow-up eine hohe M/L-Ratio eindeutig mit einem besseren therapeutischen Ansprechen in Verbindung gebracht werden ($p<0,001$). So stand ein erniedrigter Wert von 1,9 (IQR: 1,7–2,8; Spannweite: 1,1–7,1) maßgeblich für das Fortschreiten der Erkrankung (PD). Hingegen sprach ein Wert von 3,5 (IQR: 3,0–4,3;

Spannweite: 1,2–5,3) für eine Stabilisierung der Erkrankung (SD), 4,2 (IQR: 3,6–5,7; Spannweite: 3,2–7,4) für eine partielle Remission (PR) und 5,9 (IQR: 4,6–9,3; Spannweite: 4,0 – 11,2; $p < 0,001$) für eine komplette Reduktion der Tumorlast, die nach RECIST 1.1 nicht mehr nachzuweisen ist (CR). Die mediane M/L-Ratio betrug für die RL 4,2 (IQR: 3,4–5,2; Spannweite: 1,2–11,2) und war hoch signifikant höher als für die NRL (=PD; Wilcoxon, $p < 0,001$). Das Therapieansprechen ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt.

4.4.3 Aspherizität

Bei der Aspherizität (ASP) handelt es sich um einen innovativen Parameter, der sowohl die Intensität als auch die Heterogenität bzw. Oberflächenbeschaffenheit des Rezeptorbesatzes einer neuroendokrinen Metastase semi-quantitativ erfasst.

Entsprechend der Kategorisierung nach RECIST 1.1. in die 4 Subkategorien (CR, PR, SD, PD) konnte nach 4 Monaten kein signifikantes Ergebnis erzielt werden ($p > 0,05$).

Jedoch zeigte sich durch eine dichotome Klassifikation der Läsionen ein hoch signifikantes Resultat für die ASP ($p < 0,001$). Hierbei verhielt sich die ASP umgekehrt proportional zum therapeutischen Ansprechen der Zielläsionen (Abbildung 10).

Insbesondere nach 12 Monaten stand eine hohe ASP rückwirkend für ein potentiell schlechteres Ansprechen der Läsionen ($p < 0,001$). Als statisch hoch signifikanter Parameter für einen Tumorprogress zeigte sich eine ASP von $> 9,8$ (IQR: 6,1–15,4; Spannweite: 2,2–18,0); Ein Wert zwischen $\geq 1,3$ und $\leq 2,7$ (IQR: 1,6–4,1; Spannweite: 0,0–7,3) sprach dementsprechend für eine Stabilisierung der einzelnen Metastasen (SD). Ein ASP von $\leq 1,3$ (IQR: 0,4–2,4; Spannweite: 0,0–6,0) prognostizierte ein Ansprechen der Läsionen (PR), bei 0,5 (IQR: 0,0–1,1; Spannweite: 0,0–2,0; Kruskal-Wallis, $p < 0,001$) konnte von einer gänzlichen Tumorreduktion ausgegangen werden (CR). Neben den Subkategorien nach RECIST 1.1, konnten ebenfalls hochsignifikante Ergebnisse für RLs 1,4% (IQR: 0,5–3,3; Spannweite: 0,0–7,3) als auch für NRLs (=PD) erzielt werden (Wilcoxon, $p < 0,001$). Die ermittelten ASP-Werte werden in Abbildung 11 in Box-Plot Analysen detailliert aufgezeigt.

Des Weiteren erfolgte eine patientenbasierte Box-Plot Analyse bzgl. der größten singulären Läsion (max. Diameter) eines Patienten. Eine Einteilung erfolgte prätherapeutisch, binär in RL und NRL nach zwei Zyklen [^{177}Lu]-DOTATATE-PRRT. Das Ergebnis zeigt eine hochgradige Signifikanz ($p < 0,001$; Abbildung 12).

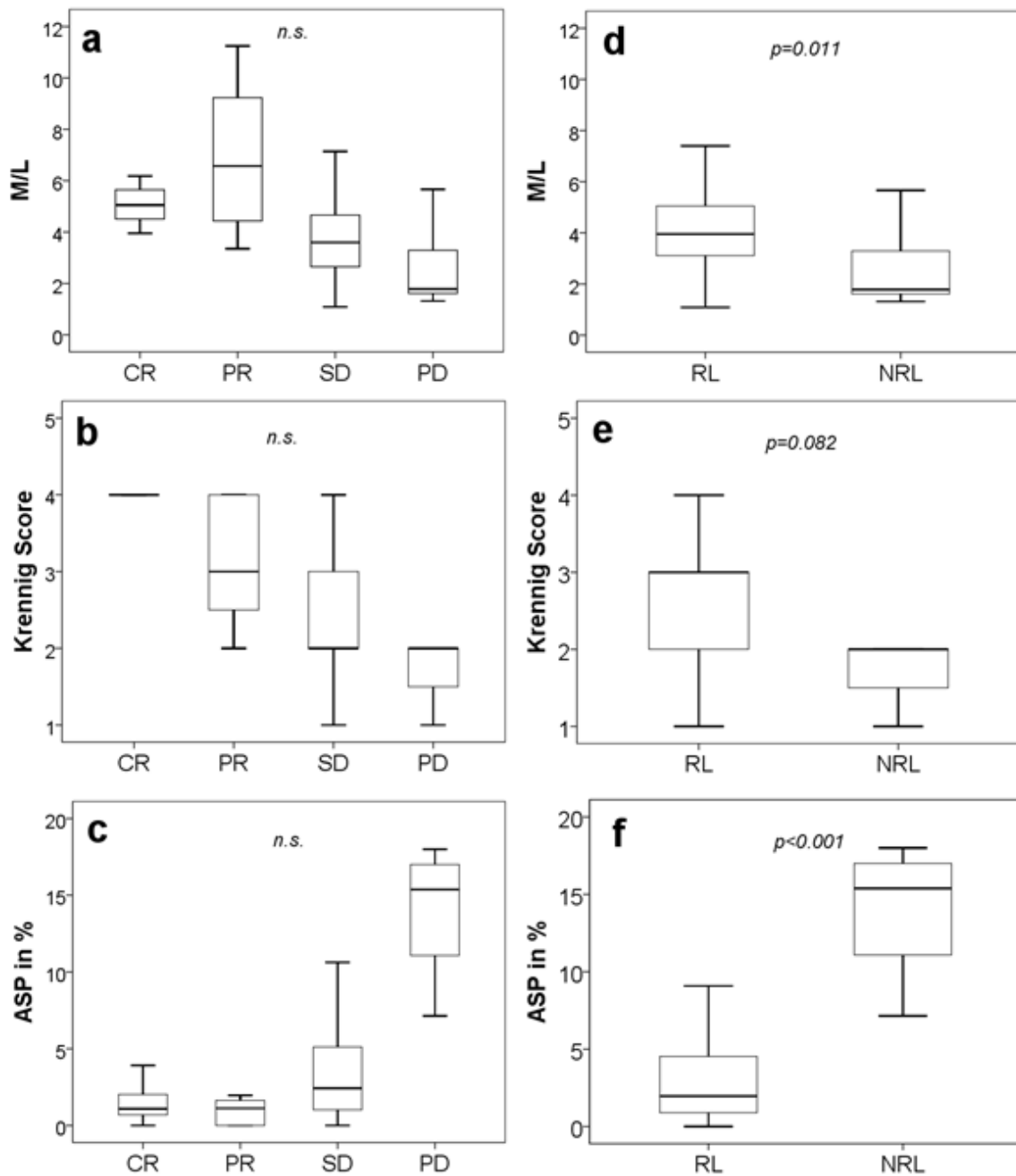


Abbildung 10: Box-Plot Analysen nach 4 Monaten

Box-Plot Analysen des ASP, Krenning Score und der M/L-Ratio aufgeteilt in die 4 Subkategorien nach RECIST 1.1 (CR, PR, SD, PD) und in „responding lesions“ (RL) und „non responding lesions“ (NRL). Die M/L-Ratio und der Krenning Score zeigten nach 4 Monaten insgesamt keine Signifikanz ($p<0,05$). Bei der ASP hingegen konnte in der binären Unterteilung eine hochgradige Signifikanz erzielt werden ($p<0,001$).

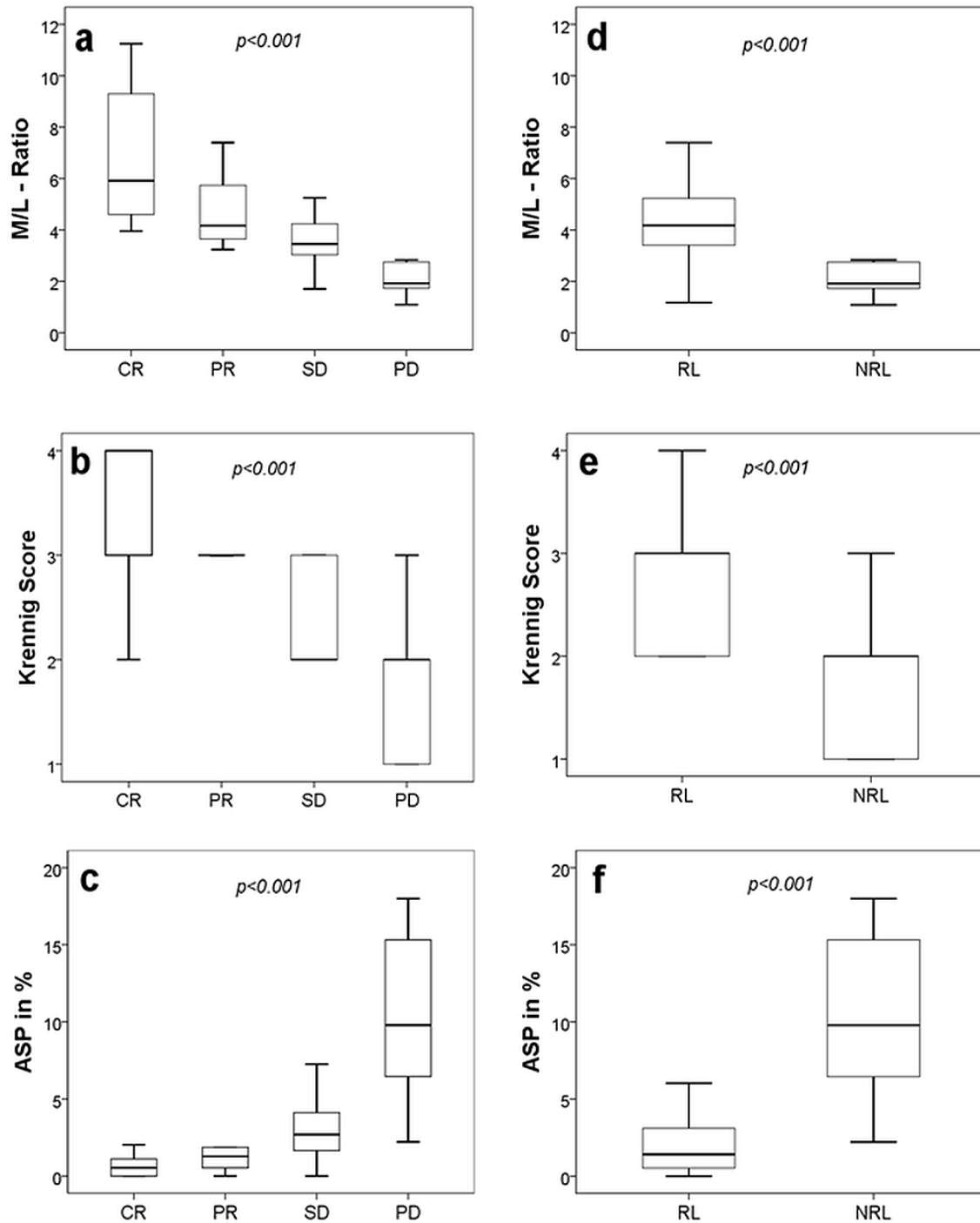


Abbildung 11: Box-Plot Analysen nach 12 Monaten

Box-Plot Analysen des ASP, Krenning Score und der M/L - Ratio aufgeteilt in die 4 Subkategorien nach RECIST 1.1 (CR, PR, SD, PD) und in „responding lesions“ (RL) und „non responding lesions“ (NRL). Die Ergebnisse zeigten hierbei eine hochgradige Signifikanz ($p < 0,001$).

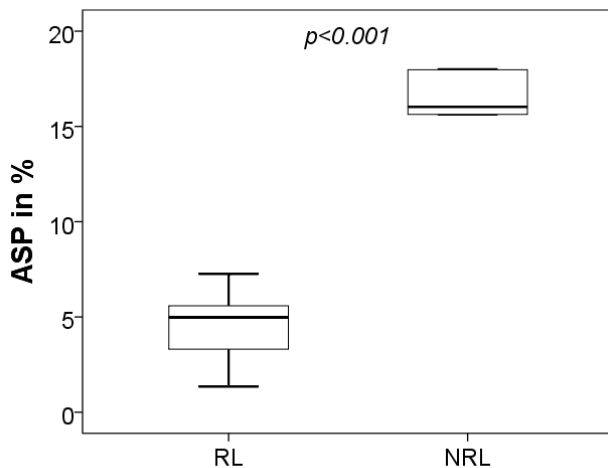


Abbildung 12: Patientenbasierte Box-Plot Analyse

Patientenbasierte Box-Plot Analyse bzgl. der größten Läsion eines Patienten. Eine Einteilung erfolgte binär in „Responding Lesion“ (RL) und „Non-Responding Lesion“ (NRL) intratherapeutisch nach zwei Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT bzw. 4 Monaten. Das Ergebnis zeigt eine hochgradige Signifikanz.

4.5 Vergleich der Surrogatparameter

Die Surrogatparameter wurden hinsichtlich ihrer Charakteristika und des initialen Therapieansprechens miteinander verglichen. Krenning Score, M/L-Ratio und ASP wurden auf ROC-Kurven aufgetragen und analysiert, um einen optimalen Schwellenwert (engl. *Cut-off*) zu ermitteln.

Die Auswertung der ROC-Analysen stellte den höchsten prädiktiven Charakter für den Surrogatparameter ASP (AUC 0,96; $p < 0,001$), gefolgt vom Krenning Score (AUC 0,85; $p < 0,001$) und M/L-Ratio (AUC 0,82; $p < 0,001$) nach 12 Monaten heraus. Die Ergebnisse verhielten sich hochsignifikant.

Eine intratherapeutische Interimanalyse bzw. nach 2 Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT zeigte für die ASP (AUC 0,97; $p < 0,019$) bereits eine Signifikanz gegenüber dem Krenning Score (AUC 0,74; $p < 0,082$) und der M/L-Ratio (AUC 0,77; $p < 0,107$).

Die Ergebnisse der ASP, des Krenning-Scores und der M/L-Ratio werden in Abbildung 13 nach 4 Monaten und in Abbildung 14 nach 12 Monaten graphisch dargestellt.

Um einen optimalen Cut-off zu bestimmen, der am ehesten geeignet ist, um RLs von NRLs abzugrenzen, wurde der Youden's-Index für die einzelnen AUC-Analysen angefertigt. Der beste Cut-off für die ASP nach 4 Monaten zeigt sich bei einem Wert von $< 6,59\%$ (Sensitivität und einer Spezifität, 88% and 87%), wohingegen nach 12 Monaten ein niedriger Cut-off von $< 5,12\%$ (Sensitivität und einer Spezifität, 90% and 93%) ermittelt werden konnte. Für den Krenning Score und die M/L Ratio verhielten sich die Werte nach 4 Monaten > 3 (Sensitivität und Spezifität, 88% and 51%) bzw. $> 3,12$ (Sensitivität und Spezifität, 75% und 74%). Eine Auswertung nach 12 Monaten zeigte hingegen einen Cut-off von > 3 (Sensitivität und Spezifität, 58% und 95%) für den Krenning Score bzw. $> 2,90$ für die M/L-Ratio (Sensitivität und Spezifität, 90% und 80%).

Die Intensität des Rezeptorbesatzes einer neuroendokrinen Metastase wird maßgeblich als prognostisch günstiger Parameter vor PRRT angesehen. In Abbildung 15 sind die ASP und die M/L-Ratio in einem Scatter-Plot gegeneinander aufgetragen. Im Allgemeinen korreliert ein spärlicher Rezeptorbesatz mit einer räumlich stark heterogenen Konfiguration der Metastasen. Jedoch gibt es eine Reihe von heterogenen Läsionen mit einem lediglich fokal erhöhtem Rezeptorbesatz auf der Zelloberfläche mit maximaler Intensität. In solchen Fällen ist von einer erhöhten M/L-Ratio bei gleichzeitig deutlich erhöhter ASP auszugehen.

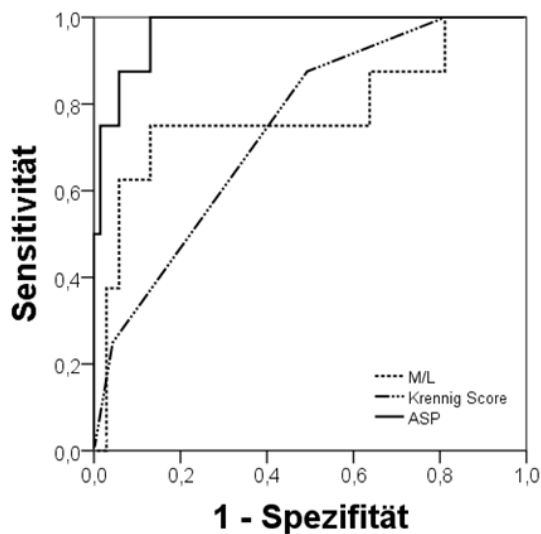


Abbildung 13: ROC Analysen 4 Monate

Nach 4 Monaten zeigte die ASP mit einer AUC von 0,97 ein signifikantes Ergebnis in der Prädiktion zwischen RL und NRL ($p > 0,001$). Der Krenning Score (AUC 0,74; $p < 0,082$) und die M/L Ratio (AUC 0,77; $p < 0,107$) zeigten keine Signifikanz in der Prognose eines Therapieansprechens.

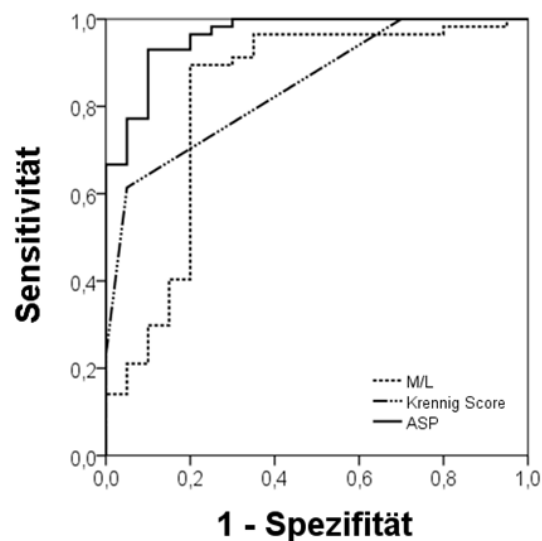


Abbildung 14: ROC Analysen 12 Monate

Der Surrogatparameter Krenning-Score zeigt mit einem AUC von 0,85 ($p > 0,001$) eine höhere Zuverlässigkeit in der Vorhersage des Therapieansprechens als die M/L-Ratio AUC von 0,82 ($p > 0,001$). Die ASP zeigt mit einem AUC von 0,96 die höchste Treffsicherheit in der Prognose des Therapieansprechens einzelner NEN-Läsionen ($p > 0,001$).

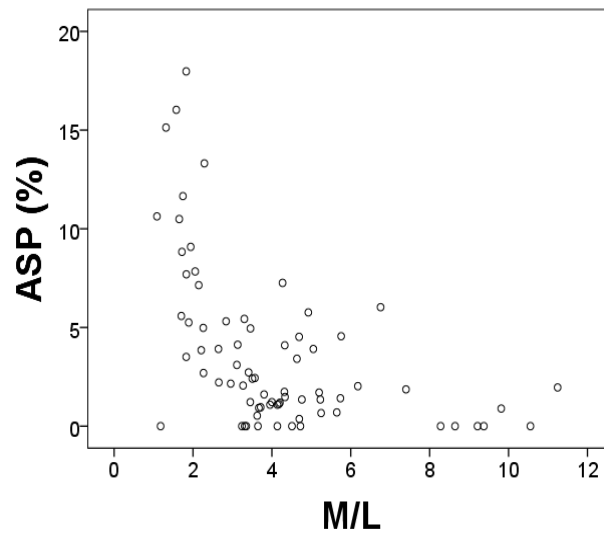


Abb. 15: Scatter Plot ASP und M/L Ratio

Der Rezeptorbesatz der einzelnen Metastasen ist hinsichtlich ASP und M/L Ratio gegeneinander aufgetragen. *ASP* Aspherizität, *M/L* M/L-Ratio

5. Diskussion

Neuroendokrine Neoplasien bilden eine Gruppe von sehr seltenen Tumorentitäten, die erstmalig vor mehr als 100 Jahren beschrieben worden sind [62]. Sie zeichnen sich vor allem durch ein langsames Wachstum aus, sodass eine Diagnose oftmals erst im fortgeschrittenen und metastasierten Zustand erfolgt [16]. Da zu diesem Zeitpunkt primär kurativ intendierte Behandlungsstrategien kaum noch zur Verfügung stehen, kommt der frühzeitigen Diagnostik ein hoher Stellenwert zugute. Durch den rasanten technischen Fortschritt der letzten Jahrzehnte, stehen uns heute modernste Verfahren der Bildgebung zur Verfügung. Insbesondere im Bereich der Onkologie hat die moderne Bildgebung zu einem großen Informationszuwachs geführt. Eine reine Datenerhebung bewährter radiologischer Parameter, wie der Größe und Lokalisation eines Tumors, wirkt in Anbetracht des stetigen Wissenszuwachses als längst überholt. Vielmehr wird angenommen, dass Bilddatensätze eine umfassende Fülle an spezifischen Informationen bergen, die eine genauere Charakterisierung von Tumoren ermöglichen. Neben der Immunologie, Histopathologie und der Genetik ergibt sich somit ein ergänzender Rohdatenpool, der bei richtiger Betrachtung, ein Tumorgeschehen transparent erscheinen lässt. Durch geeignete Filterstrategien lassen sich die Informationen zu einem Risikoprofil für den Patienten bündeln.

In der Behandlung von NEN dient die SSR-Bildgebung (in Kombination mit einer SPECT/CT) sowohl der prätherapeutischen Planung, der therapeutischen Dosimetrie als auch dem Follow-up [23]. Hierbei handelt es sich um eine Form der Hybridbildgebung, die nicht nur die exakte anatomische Zuordnung einer NEN bzw. dessen SSR-positiven Metastasen ermöglicht, sondern auch Informationen über den SSR-Besatz liefert.

Die Hypothese unserer Arbeit bildet die Annahme, dass die Heterogenität des SSR-Besatzes einer NEN mit der zellulären Proliferation, Nekrose, Angiogenese und Hypoxie korreliert. Eine Reihe von Studien haben sich bereits mit der räumlichen Heterogenität auseinandergesetzt mit zum Teil vielversprechenden Ergebnissen, jedoch auf Grundlage der metabolischen Funktion in einer ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG)-PET/CT [59-61]. Entsprechende Beobachtungen sind auch für die Heterogenität der SSR-Expression des metastasierten Schilddrüsenkarzinoms vor Durchführung einer PRRT gemacht worden. Die prädiktive Aussage der Heterogenität liegt hierbei in der Annahme, dass ein homogener und einheitlicher SSR-Tumorbesatz eine umfassende Bestrahlungsdosis gewährleistet [63]. Vielmehr könnte der Verlust der zellulären Rezeptorexpression für eine Entdifferenzierung des Tumorgewebes stehen, was in einer deutlichen Verschlechterung der Prognose für den Patienten resultieren würde. Daher besteht die berechtigte Annahme, dass die Evaluation des Rezeptorbesatzes, die sich lediglich auf eine histologische Sicherung einer Gewebestanze stützt, nicht ausreichend und repräsentativ ist.

Innovative Surrogatparameter bilden hierbei einen ersten Lösungsansatz zur weiterführenden SSR-Evaluation einzelner Zielläsionen.

Dabei stützen sich moderne Surrogatparameter, wie z.B. der Krenning Score, lediglich auf die Intensität der Tumorzeporexpression. Zusätzliche Informationen, wie z.B. das Volumen, die Oberflächenbeschaffenheit oder die räumliche Verteilung des Rezeptorbesatzes, die Heterogenität, werden bislang nicht berücksichtigt. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um eine Informationsquelle handelt, die fundamentale Erkenntnisse zu einer besseren Charakterisierung und Risikostratifizierung einer Erkrankung mit einer NEN liefern kann.

Ziel dieser Studie ist die Überprüfung und der Vergleich innovativer bildgebender Surrogatparameter, wie u.a. der Asphärität, der Heterogenität des Rezeptorbesatzes einer Metastase, zur Abschätzung der Prognose bei Patienten mit metastasierten GEP-NEN vor [¹⁷⁷Lu-DOTATATE]-PRRT.

Erstmals wird das Konzept der ASP in Kombination mit den Teilergebnissen aus der Publikation als Prädiktor für das therapeutische Ansprechen von NEN vor PRRT in einer rezeptorbasierten Bildgebung evaluiert.

5.1 Diskussion des Studienkollektivs

In dieser Arbeit wurde ein Studienkollektiv von 20 Patienten mit 77 Metastasen im Zeitraum von Juni 2011 bis Mai 2013 in einem retrospektiven Design erfasst. Zu den Einschlusskriterien zählte ein histologisch gesicherter GEP-NEN, eine prätherapeutische, rezeptorbasierte Bildgebung (OctreoScan®) und die Durchführung einer Radionuklidtherapie in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Universitätsklinik Magdeburg.

Grundsätzlich handelt es sich bei GEP-NEN um eine sehr seltene Erkrankung. Die Inzidenzen belaufen sich auf 3-6 Neuerkrankungen auf 100.000 Menschen pro Jahr [5,6]. Aus diesem Grund ist das Patientenkollektiv als durchaus repräsentativ anzusehen, wenn auch die Fallzahl aus statistischer Sicht als gering zu deuten ist. Im Vergleich zu anderen Studien, die sich sowohl mit dieser Tumorentität als auch der Analyse prädiktiver Faktoren befassen, handelt es sich um vergleichbare Fallzahlgrößen.

In Studien bzgl. des SUVmax als prädiktiver Faktor bei GEP-NEN in einer [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET/CT schlossen Krachtowil et al. [64] 30 Patienten mit 60 Lebermetastasen und Campana et al. [65] 47 Patienten in einer multizentrisch Erhebung retrospektiv ein.

Eine multizentrische Analyse der Transkriptionsfaktoren neuroendokriner Neoplasien hinsichtlich prädiktiver Eigenschaften von Bodei et al. [66] erfasste Blutparameter von 54

Patienten. Saxena et al. [67] analysierten über den Zeitraum von mehr als sechs Jahren prädiktive Faktoren auf das Ansprechen und das Überleben bei 48 Patienten mit NEN. Insbesondere letztere Studien erfasste Patienten über einen Zeitraum von sechs bis acht Jahren.

Aufgrund des modernen Scannerdesigns, SPECT/CT (Discovery NM/CT670, GE, Haifa, Israel), eines weitestgehend homogenen Patientenkollektivs und der unabdingbaren Vergleichbarkeit bzw. Kompatibilität der Bilddatensätze, konnten in Anbetracht der hohen Standards nur 20 Patienten im Zeitraum Juni 2011 bis Mai 2013 berücksichtigt werden.

Einschlusskriterium unserer Studie bildeten Patienten mit einem GEP-NEN, die mittels [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT behandelt wurden. Die Aufteilung der NEN unseres Studienkollektivs ergab 10% P-NEN, 70% GI-NEN, 20% CUP-NEN. Vergleichbare Studien weisen ein Verhältnis von 53% P-NEN, 30% GI-NEN, 10% CUP-NEN und 7% Lungen-NEN [64] bzw. 49% P-NEN, 38% GI-NEN, 13% Lungen-NEN [65] auf. Eine Übersichtsarbeit sieht hingegen das Verteilungsmuster der GEP-NEN mit 84% auf Seiten der GI-NEN zu 16% der P-NEN [15].

Campana et al. [65] konnte bei 33 von insgesamt 47 Patienten einen Ki-67 Index zur Unterteilung der GEP-NEN in die einzelnen Differenzierungsgrade ermitteln. Dabei betrug der Ki-67 im Median 5,0% (Spanweite: 0,5-19%). Insgesamt 20 Patienten (61%) hatten einen gut differenzierten NEN mit einem Ki-67 von $\leq 5\%$ (G_1+G_2) und 13 Patienten (39%) einen Ki-67 $>5\%$ (G_2). Das Verteilungsmuster unseres Studienkollektivs zeigte bei 6 Patienten (30%) einen Ki-67 von $\leq 2\%$ (G_1) und bei 14 Patienten einen Ki-67 $>2-20\%$ (G_2).

Im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien sowohl im mono- als auch multizentrischen Ansatz, ist das Patientenkollektiv unserer Studie als vergleichbar anzusehen.

5.2 Analyse der Surrogatparameter

Ist die Indikation zur Durchführung einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT gestellt worden, wird die Anfertigung einer SRS zur Evaluation des Therapieansprechens unumgänglich [14]. Hierbei bildet die SRS mit [¹¹¹In]Octreotid, ein synthetisches Somatostatin-Analogon, ein etabliertes und weit verbreitetes Verfahren in der Detektion eines SSR-positiven Primarius und sekundärer Metastasen [35]. Neben dem OctreoScan® stehen noch das [⁶⁸Ga]-DOTATOC & [⁶⁸Ga]-DOTANOC-PET/CT in der Diagnostik der NEN zur Verfügung [68-71]. Limitierend wirkt sich jedoch aus, dass bis zum heutigen Zeitpunkt [⁶⁸Ga]-DOTATOC & [⁶⁸Ga]-DOTANOC nicht die endgültige Zulassung sowohl der US Food and Drug Administration als auch der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten haben [69]. Ein weiterer Vorteil des OctreoScan® liegt in der Verfügbarkeit des Radiopharmazeutikums ([¹¹¹In-DTPA⁰]-Octreotid). Im Gegensatz zum [⁶⁸Ga]-DOTATOC oder auch [⁶⁸Ga-DOTA⁰-¹Nal³]-Octreotid ([⁶⁸Ga]-DOTANOC) kann [¹¹¹In]Octreotid als kommerzielles Kit erworben werden [35,72].

Es ist unbestreitbar, dass der Erfolg einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT unmittelbar vom positiven SSR₂ – Besatz des Tumors abhängig ist [45,46,72]. Hierbei bindet [¹¹¹In]Octreotid mit einer starken Affinität den SSR₂ (IC₅₀=22±3.6nM) und lediglich gering die SSR₅ - Subklasse (IC₅₀=237±52nm). Betrachtet man nun die zehnfach höhere Affinität des [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE zum SSR₂ (IC₅₀=1,5±0,4) und eine vergleichbar geringe Affinität zum SSR₅ (IC₅₀=547±160) [45,73,74] so ist der OctreoScan® nicht nur bei bereits bekannter Metastasierung geeignet für die Detektion SSR-positiver NEN-Läsionen, sondern auch ein robuster, prädiktiver Surrogat in Bezug auf die Durchführbarkeit und das Tumoransprechen vor einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT.

Darüber hinaus wird der OctreoScan® in der modernen klinischen Diagnostik mit einem low-dose CT fusioniert. Die Kombination aus einer rezeptorbasierten und bildmorphologischen Komponente – Fusionsbildgebung – erlaubt ein exaktes anatomisches Mapping neuroendokriner Läsionen, welches in einer deutlichen höheren Spezifität mündet [75].

Neben der SSR-Expression stehen noch eine Reihe weiterer wichtiger Messfaktoren zur Verfügung, die für eine wirksame Therapie in Betracht gezogen werden sollten, wie z.B. die Größe, Heterogenität und die Lokalisation der Läsion [76]. Hierbei bildete der Krenning Score einen der ersten fundierten Ansätze für eine visuelle Erfassung der Akkumulation eines Radioliganden als Surrogat für die SSR₂-Rezeptorexpression.

Die M/L-Ratio bietet als geräteunabhängige Größe einen semi-quantitativen Ansatz zur Abschätzung der Rezeptorexpression und erweist sich somit als robuster und reproduzierbarer Parameter in der Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens auf eine PRRT [64].

Weitere vielversprechende Ergebnisse wurden vor kurzem von der Arbeitsgruppe Lapa et al. veröffentlicht, die die prognostische Aussagekraft der Heterogenität in einer [⁶⁸Ga]-

DOTATOC & [⁶⁸Ga]-DOTANOC-PET/CT bei Patienten mit einem metastasiertem Schilddrüsenkarzinom evaluierten [63].

Die ASP bildet einen innovativen Prädiktor, der neben der max. Intensität auch die Heterogenität des Rezeptorbesatzes berücksichtigt.

5.2.1 Krenning Score

Der Krenning Score bildet seit 2005 einen etablierten prädiktiven Surrogatparameter in der visuellen Beurteilung der SSR-Expression neuroendokriner Läsionen [58]. Die posttherapeutischen Analysen nach 12 Monaten Follow-up offenbarten hochsignifikante Resultate für die Subgruppenkategorisierung nach RECIST 1.1 sowie für eine binäre Einteilung in RL und NRL ($p < 0,001$). Letztere ermittelte einen Cut-off ≥ 3 bei einer Sensitivität von 95% und Spezifität von 58%. Hingegen gingen Krenning et al. und Srirajaskanthan et al. [58,77] von einem Cut-off ≥ 2 als prädiktiven Faktor für ein potentielles Ansprechen SSR-positiver NEN aus. Unsere Analysen konnten keine Signifikanz ($p > 0,05$) für den Krenning Score nach einem ersten Ganzkörper-Staging bzw. zwei Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT sowohl für eine binäre Einteilung als auch für die Subgruppenanalyse nach RECIST 1.1 zeigen, sodass der prädiktive Charakter des Scores erst im längerfristigen Verlauf (≥ 12 Monate) validiert werden konnte.

5.2.2 Metastasen zu Leber-Verhältnis (M/L-Ratio)

Einen ersten semi-quantitativen Ansatz in der prätherapeutischen Prädiktion des Ansprechens SSR-positiver NEN bildete die M/L-Ratio. Die Analyse des max. Graustufenindex SSR-positiver Metastasen in Bezug zum Hintergrundrauschen der Leber (M/L-Ratio) zeigte nach einem Follow-up von 4 Monaten keine signifikanten Resultate. Jedoch konnten in einer zweiten, repräsentativeren Analyse nach 12 Monaten signifikante Ergebnisse sowohl in Bezug einer läsionsorientierten Einteilung nach RECIST 1.1 als auch der binären Einteilung in RL vs. NRL erzielt werden. Der Cut-off lag bei $> 2,90$ mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 80% ($p < 0,001$). Kratochwil et al. [64] kam zu der Schlussfolgerung, dass bereits ein Cut-off $> 2,2$ bei einer Sensitivität 95% und Spezifität 20% eine signifikante Prognoseabschätzung vor Therapie zulässt. Hierbei ist zu beachten, dass sich die von Kratochwil et al. gewonnenen Daten auf eine [⁶⁸Ga]-DOTATOC-PET/CT Untersuchung stützen. Bei der Interpretation der Studienergebnisse zeigt sich jedoch eine deutliche Differenz ($\sim 24\%$) zugunsten des empfohlenen Cut-offs von Kratochwil et al., wobei eine Spezifität von 20% als sehr gering anzusehen ist. Wird der empfohlenen Cut-off von $> 2,2$ auf unsere Ergebnisse übertragen, resultiert dies in einer Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 45%.

Aufgrund der unterschiedlichen Affinität zum SSR₂ (⁶⁸Ga]-DOTATOC: IC₅₀=2,5±0,5nM; vs. [¹¹¹In]Octreotid: IC₅₀=22±3.6nM) und einer grundsätzlich verschiedenen Gerätemodalität, müssen die Ergebnisse, insbesondere die Cut-offs, vorsichtig interpretiert werden.

Obwohl der Einschluss der Patienten zur [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT auf der Grundlage einer leberdominanten Metastasierung beruhte, wurden in dieser Studie im Gegensatz zu Kratochwil et al. [64] und Camapana et al. [65] auch Fernmetastasen in Lymphknoten, Knochen und Pankreas hinsichtlich der ASP analysiert. Die Prognoseabschätzung des Ansprechens auf eine systemische Therapie, verlangt die Berücksichtigung der Tumorlokalisationen in ihrer Gesamtheit und darf nicht nur organbezogen erfolgen.

5.2.3 Aspherizität

Bereits nach einem ersten Restaging bzw. nach zwei Zyklen [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT erwies sich die ASP als hoch signifikant in der Prädiktion des Tumoransprechens mit einem errechneten Cut-off von <6.59% (Sensitivität 88% und Spezifität von 87%).

Auf Grundlage einer binären Einteilung des Studienkollektivs, war es bereits nach 4-monatigem Follow-up möglich die Hypothese der ASP zu validieren. Die ASP bildet somit die Möglichkeit der prätherapeutischen Prognoseabschätzung und vielmehr zwischen „RL“ und „NRL“ zu unterscheiden. Eine Analyse des Studienkollektivs hinsichtlich der größten Läsion pro Patient erlaubt sogar die prätherapeutische Einteilung des Patientenkollektivs in „Responder“ und „Non-Responder“. In Anbetracht des zeitlichen Ausmaßes einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT - 4 Zyklen im 8-wöchigen Intervall – können potentielle „Non-Responder“ frühzeitig von einem Therapie-switch profitieren. Ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung und potentielle UW, die im Zusammenhang mit einer PRRT stehen, können somit vermieden werden.

Bzgl. einer Kategorisierung der SSR-positiven Läsionen nach RECIST 1.1 zeigte sich jedoch zu dem ersten Follow-up nach 4 Monaten keine Signifikanz ($p>0,05$). Da GEP-NEN nur einem sehr langsamen Wachstum unterliegen, wurde zur Evaluierung der Methode eine weitere, repräsentativere Auswertung nach 12 Monaten erhoben. Diese konnte sowohl für die Evaluation nach RECIST 1.1 als auch für die binäre Einteilung in „RL“ und „NRL“ hoch signifikante Ergebnisse erzielen ($p<0,001$). Wir konnten somit zeigen, dass die ASP mit einem Cut-off von <5,12% (Sensitivität 90% und Spezifität 93%) einen fundierten Prädiktor für das Ansprechen von SSR-positiver Metastasen liefert.

5.3 Limitationen der Surrogatparameter

Ein großer Vorteil in der Bestimmung des ASP liegt in der semi-quantitativen Analyse der Läsionen, was eine hohe Robustheit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse annehmen lässt. Dennoch musste in ca. 23% (n=18) der Fälle die Lage eines ROI manuell korrigiert werden. Eine zusätzliche Limitation der Methodik zeigte sich in der Analyse sehr kleiner Läsionen (<2,5 ml). Insbesondere kleine Lymphknotenmetastasen bildeten hierbei mit einem funktionellen Volumen im Median von 4,7 ml (IQR: 3,7–5,8; Spannweite: 1,9ml–7,5ml) eine nur eingeschränkt beurteilbare Organmanifestation. Aufgrund der technischen Limitationen in der Auflösung der Untersuchungsmethode, insbesondere mit [¹¹¹In]Octreotid, tendieren kleine SSR-positive Läsionen zu einem sphärischen Erscheinungsbild - der perfekten Kugel. Dieses impliziert einen homogenen, rundlichen Rezeptorbesatz und resultiert in einer Überschätzung des therapeutischen Ansprechens. Insgesamt zeigten sich in dieser Studie jedoch nur 3 Läsionen mit einem funktionellen Volumen <2,5 ml, sodass man bei dieser Limitation von einem verschwindend geringen Einfluss auf das Gesamtergebnis ausgehen kann.

5.4 Vergleich der Surrogatparameter

In dieser Arbeit wurden sowohl der qualitative Parameter, Krenning Score, als auch die semi-quantitativen Parameter, M/L-Ratio und ASP, in einer [¹¹¹In]Octreotid-SRS miteinander verglichen und hinsichtlich des Ansprechens nach RECIST 1.1 und nach einer dichotomen Kategorisierung (RL vs. NRL) korreliert.

Die Bedeutung der Evaluation der Tumorrezeptorbesatzes ist auch kürzlich von Lapa et al. [63] gezeigt worden, die den prognostischen Wert der Tumorerogenität mittels einer [⁶⁸Ga]-DOTATOC & [⁶⁸Ga]-DOTANOC in Patienten mit jod-refraktär, differenzierten und fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinomen vor PRRT evaluierten. Hierbei wurden anstelle der ASP weitere Heterogenitätsparameter, wie z.B. die Entropie oder Kontrast/ Intensitäts-Variationen (engl. *contrast and intensity variation*).

Eine intensive Recherche der Literatur ergab jedoch keine weiterführenden SSR basierten Prädiktoren für ein therapeutisches Ansprechen einer NEN vor einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT.

Hierbei zeigten sowohl der Krenning Score als auch die M/L-Ratio in der Analyse der Ergebnisse methodische Schwächen im Gegensatz zur ASP. So handelt es sich bei dem Krenning Score um einen reinen qualitativen, d.h. visuellen und subjektiven Parameter. Limitationen müssen hierbei sowohl in einer intraindividuellen Befundung des Parameters, als auch in einer schlechten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse gesehen werden.

Die M/L Ratio und die ASP liefern hingegen einen ersten semi-quantitativen Ansatz. Erste Bestrebungen einer weiterführenden automatisierten Erfassung des Rezeptorbesatzes stellen eine gesteigerte Reproduzierbarkeit der Daten sicher. Ein großer Vorteil dieser Methodik muss unter anderem in einer Geräteunabhängigkeit der prätherapeutischen SRS gesehen werden. Im Gegensatz zum Krenning Score, könnte eine Inter- und Intra-Reader-Varianz durch halbautomatische Algorithmen der VOI-Definition und konsekutiver VOI-Abgrenzung vermieden werden. Diese Subanalyse war jedoch nicht Gegenstand der Arbeit und ist somit nicht gesondert betrachtet worden.

Der Krenning Score und die ASP beziehen sich in ihrer Analyse deutlich inhomogener Läsionen auf ein nur lokal begrenztes Areal mit fokaler max. SSR-Expression, ohne die Heterogenität des Rezeptorbesatzes in ihrer Gesamtheit zu berücksichtigen.

Die ASP vereint die Vorteile eines semi-quantitativen Ansatzes und die Möglichkeit die SSR-Heterogenität und somit die Oberflächenbeschaffenheit einer NEN zu erfassen. Im Allgemeinen stellen hierbei großvolumige Läsionen und im Speziellen Läsionen mit einer ausgeprägten Heterogenität bisher einen limitierenden Faktor dar. So werden großvolumige, stark heterogen konfigurierte SSR-positive Läsionen sowohl nach dem Krenning Score als auch der M/L-Ratio lediglich nach einem kleinen punktuellen Bereich max. Rezeptorexpression beurteilt, ungeachtet großer Läsionsareale mit einer deutlich geringeren Rezeptorexpression. In diesem Fall liefert die ASP nicht nur einen unerlässlichen Informationszugewinn, sondern hat sich als führender prognostischer Marker erwiesen (Abbildung 15).

Vielmehr kann eine zunehmende Tumorerogenität als potentielles Paradigma für eine unregelmäßige – zum Teil verringerte – SSR-Expression stehen, welche eine Dedifferenzierung der neuroendokrinen Läsionen vermuten lässt. Das Ausmaß, die Homogenität und der Grad des SSR-Besatzes spiegeln somit den direkten Erfolg einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT wieder. So konnten pathologische Studien einen Bezug zwischen der Differenzierung einer NEN, der Größe, Form, Pathologie und der Aggressivität des biologischen Verhaltens widerspiegeln [63,78-81].

Der Krenning Score wurde als etablierter visueller Parameter in Bezug auf das therapeutische Ansprechen vor [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT analysiert und es zeigte sich eine AUC von 0,74 ($p=0,082$) nach 4 Monaten Follow-up. Die Methodik zeigte hingegen nach 12 Monaten Follow-up mit einer AUC von 0,85 hoch signifikante Ergebnisse ($p<0,001$). Des Weiteren wurde die Relation zwischen dem max. Graustufenindex der neuroendokrinen Läsionen im Bezug zur M/L Ratio analysiert und nach 4 Monaten (AUC 0,77; $p=0,107$) bzw. 12 Monaten (AUC 0,82; $p<0,001$) einen geräteunabhängigen Cut-off $>2,90$ (Sensitivität 90% und Spezifität 80%) ermittelt. Im Gegensatz zum Krenning Score und der M/L-Ratio zeigte die

ASP bereits nach 4 Monaten eine Signifikanz mit einer AUC von 0,97 ($p=0,019$) bzw. nach 12 Monaten (AUC 0,96; $p<0,001$).

Die Arbeit von Lapa et al. präferierte ebenfalls die Tumorerogenität in der Unterscheidung des Patientenkollektivs in „responder“ und „non-responder“. Im Speziellen, konnten die Surrogatparameter, „Contrast“ und „Intensity variation“ mit einem AUC von 0,89 sowie „Grey level non uniformity“ mit dem höchsten AUC von 0,93 konventionelle und etablierte Parameter wie den SUV (engl. *standard uptake value*) und die TRE (engl. *tumor receptor expression*) übertreffen. Im Vergleich zu unseren Ergebnissen ergaben sich jedoch nur signifikante Ergebnisse in einer patientenorientierten Auswertung. In einem läsionsbasierten Modell wurde lediglich die Entropie mit einer AUC von 0,73 (Spezifität 67% und Sensitivität 75%) als signifikanter Parameter empfohlen [63]. Diese Ergebnisse bestätigen unsere Erkenntnisse, dass die SSR Heterogenität als prädiktiver Marker vor einer PRRT verwendet werden kann.

In der Analyse unseres Studienkollektivs stellte sich die ASP insgesamt als überlegender Prädiktor des Ansprechens neuroendokriner Metastasen heraus. Es wurde ein Cut-off $<5,12\%$ bei einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 93% als signifikanter Prädiktor bzgl. des Ansprechens SSR-positiver Läsionen auf eine [^{177}Lu]-DOTATATE-PRRT bestimmt.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die ASP wertvolle, prognostische Informationen in Bezug auf das Ansprechverhalten der NEN auf eine Rezeptortherapie liefert. Diese Ergebnisse sind als klinisch relevant in der Therapieplanung einer PRRT zu betrachten und können zukünftig direkten Einfluss auf die Patientenauswahl haben.

5.5 Fehlerdiskussion

Ein limitierender Faktor in der statistischen Auswertung und Aussagekraft dieser Arbeit muss sowohl in der geringen Größe des Studienkollektivs als auch im monozentrischen Ansatz gesehen werden.

Eine mathematische Analyse der Studienpopulation ist bei einer Größe von 20 Patienten nur eingeschränkt möglich. Im Speziellen ist die Subgruppe mit einem gesicherten Fortschreiten der Erkrankung (PD, $n=4$) für spezielle Analysen zu klein. Weiterführende multivariate Berechnungen sind somit vorsichtig zu betrachten.

Eine Kategorisierung des Ansprechens der einzelnen Metastasen erfolgte streng nach den RECIST 1.1 Kriterien in einem mindesten 12 monatigen Follow-up. Als Limitation ist hierbei eine reine bildmorphologische Bestimmung ohne eine histologische Sicherung zu sehen. Zudem wurden unterschiedliche bildgebende Modalitäten zur Nachkontrolle hinzugezogen. Weitere Kritikpunkte dieser Studie liegen in dem retrospektiven Design der Datenerhebung

und in dem Einschluss von Patienten, die sich in einem sehr fortgeschrittenen Erkrankungszustand befanden. Obwohl die Studie Einschränkungen in ihrem Design aufweist, liefert diese Arbeit doch wertvolle zusätzliche Informationen zur Abschätzung des Ansprechens auf eine PRRT und ermöglicht somit eine verbesserte Patientenauswahl. Für eine weitere Validierung unserer vielversprechenden Ergebnisse ist eine multizentrische und prospektiv angelegte Studie nötig.

6. Zusammenfassung

Die [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰,Tyr³]Octreotate-Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie ([¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT) bildet in der Behandlung von neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) neben operativen Ansätzen und medikamentöse Therapien (z.B. Biotherapie, Chemotherapie, TKI, bzw. deren Kombinationen) eine etablierte Therapieform.

Das Ziel der Dissertation ist es, den Wert eines neuartigen, metabolischen Surrogatparameters, die Asphärizität (ASP), als innovativen Prädiktor in der Behandlung von GEP-NEN zu bewerten. Weiterhin ist ein Vergleich zu etablierten Parametern wie dem Krenning Score und einem Metastasen zu Leber-Verhältnis (M/L-Ratio) angestrebt worden.

Es wurden von Juni 2011 bis Mai 2013 alle Patienten mit einem GEP-NEN, die eine [¹¹¹In-DTPA⁰]Octreotid-Szintigraphie (Octreoscan®) vor einer [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE-PRRT erhalten hatten, retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Die Überexpression des Somatostatinrezeptors (SSR) 2 auf der Zelloberfläche der NEN wurde bei 20 Patienten (m, n=14; w, n=6; Altersspanne 54-87, 72,6 Jahre im Median) qualitativ und quantitativ erfasst und das Ansprechen der Läsionen (n=77; Leber n=40; Lymphknoten n=24; Knochen n=11; Pankreas n=2) nach RECIST 1.1 in die jeweiligen Subgruppen (RL (SD, PR, CR); n=57 vs. NRL (PD); n=20) kategorisiert. Das Ansprechen der Läsionen wurde Anhand des max. Diameters in einer kontrastmittelgestützten Diagnostik prätherapeutisch als auch 4 Monate, sowie 12 Monate nach Abschluss der Therapie evaluiert.

Ein hoher prätherapeutischer ASP-Wert war hochsignifikant mit einem schlechteren Ansprechen assoziiert. Die ASP konnte hierbei als einziger Prädiktor bereits nach einem Zeitfenster von vier Monaten signifikante Resultate vorweisen. ASP nach 4 Monaten (AUC 0,97; $p=0,019$) und nach 12 Monaten (AUC 0,96; $p<0,001$), gefolgt vom Krenning Score (AUC 0,74; $p=0,082$ und AUC 0,85; $p<0,001$) und der M/L-Ratio (AUC 0,77; $p=0,107$ und AUC 0,82; $p<0,001$). Der optimale Cut-off Wert für die ASP liegt bei 5,12% (Sensitivität 90%, Spezifität 93%).

Die ASP liefert wertvolle prognostische Information in Bezug auf das Ansprechverhalten von NEN auf eine Rezeptortherapie. Diese Ergebnisse sind klinisch relevant für die Therapieplanung einer PRRT, sodass die Resultate einen direkten Einfluss auf die Patientenauswahl haben.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E: The “normal” endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1014(1). 1-12 (2004)
- [2] Wilander E, Grimelius L: Identification, characterization and classification of endocrine tumours. *Zentralbl. Pathol.* 139(2). 95-100 (1993)
- [3] Bornschein J, Kidd M, Malfertheiner P, Modlin IM: [Gastrointestinal neuroendocrine tumors]. *Deut. Med. Wochenschr.* 133(28-29). 1505-1510 (2008)
- [4] Klöppel G: Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Pathologe* 24(4). 287-296 (2003)
- [5] Öberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumors-a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* 10 Suppl 2. S3-S8 (1999)
- [6] Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J, 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(18). 3063-3072 (2008)
- [7] Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79(4). 813-829 (1997)
- [8] Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97(4). 934-959 (2003)
- [9] Berge T, Linell F: Carcinoid tumours. *Acta Path. Micro. Im. A.* 84(4). 322-330 (1976)
- [10] Westergaard T, Frisch M, Melbye M: Carcinoid tumors in Denmark 1978–1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 76(1). 106-109 (1995)
- [11] Klöppel G, Heitz PU: Die disseminierten (diffusen) endokrinen Zellen. *Pathologie der endokrinen Organe.* pp. 1079-1135. Springer Berlin Heidelberg 1981.
- [12] Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumours. *Lancet* 281(7275). 238-239 (1963)
- [13] Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández–Del Castillo C, Blake MA: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 266(1). 38-61 (2013)
- [14] Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Wan-ye L, Klersy C, Vilgrain V, Siegler M, Caplin M, Solcia E, Schilsky R, Davidson B: Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 15(1). e8-e21 (2014)

- [15] Otto S, Kühn JP, Wallaschofski H, Puls R: Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems–auch extraluminal? RÖFo pp. 1131-1133. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart·New York 2008.
- [16] Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr. Rev.* 25(3). 458-511 (2004)
- [17] Rindi G, D'Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C: Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr. Pathol.* 18(3) 145-149 (2007)
- [18] Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM: The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr. Metab. Clin.* 40(1). 1-18 (2011)
- [19] Arnold R, Simon B, Wied M: Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. *Digestion.* 62 Suppl 1. 84-91 (2000)
- [20] Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, Oberg K, Pelosi G, Perren A, Elisa Rossi R, Travis WD: Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann. Oncol.* mdv041 (2015)
- [21] Gut P, Czarnywojtek A, Bączyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, Ruchala M: Clinical features of gastroenteropancreatic tumours. *Prz. Gastroenterol.* 10(3). 127 (2015)
- [22] Fani M, Maecke HR, Okarvi SM: Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* 2(5). 481-501 (2012)
- [23] Herzog H, Rösch F: PET-und SPECT-Technik: Chemie und Physik der Bildgebung. *Pharm. Z.* 34(6). 468-473 (2005)
- [24] Schoenahl F: SPECT/CT des Skelettes: Grundlagen der Technik und gerätetechnische Variationen. *Der Nuklearmediziner* 35(03). 135-141 (2012)
- [25] Boubaker A, Prior JO, Willi JP, Champendal M, Kosinski M, Delaloye AB, Maecke HR, Ginj M, Baechler S, Buchegger F: Biokinetics and dosimetry of ¹¹¹In-DOTA-NOC-ATE compared with ¹¹¹In-DTPA-octreotide. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39(12). 1868-1875 (2012)
- [26] Ritt P, Hornegger J, Schicha H: Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT. *Der Nuklearmediziner* 34(01). 9-20 (2011)
- [27] Hudson HM, Larkin RS: Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE T Med Imaging* 13(4). 601-609 (1994)
- [28] Römer W: SPECT/CT–Technische Aspekte und Optimierungsmöglichkeiten. *Der Radiologe* 52(7). 608-614 (2012)

- [29] Bille J, Schlegel W: Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik. Springer Verlag. Berlin Heidelberg New York 2002.
- [30] Hsieh J: Computed tomography: principles, design, artifacts, and recent advances. Bellingham Washington SPIE Verlag. 2009
- [31] Rubin GD, Shiau MC, Leung AN, Kee ST, Logan LJ, Sofilos MC: Aorta and iliac arteries: single versus multiple detector-row helical CT angiography. *Radiology* 215(3). 670–676 (2000)
- [32] Prokop M: Multislice CT technical principles and future trends. *Eur. Radiol.* 13 Suppl 5. M3–13 (2003)
- [33] Flohr TG, Stierstorfer K, Ulzheimer S, Bruder H, Primak AN, McCollough CH: Image reconstruction and image quality evaluation for a 64-slice CT scanner with z-flying focal spot. *Med. Phys.* 32(8). 2536-2547 (2005)
- [34] Kalra MK, Maher MM, D'Souza R, Saini S: Multidetector computed tomography technology: current status and emerging developments. *J. Comput. Assist. Tomo.* 28. 2-6 (2004)
- [35] Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner F: PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren und nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten. *Radiologe* 49(3). 217-223 (2009)
- [36] Warner JA, Gladkis LG, Geruschke T, Vianden R, Smith PN, Scarvell JM, Zeitz WD, Timmers H: Tracing wear debris pathways via ion-implanted indium-111. *Wear* 268(11). 1257-1265 (2010)
- [37] Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, Ardill J, Johnston BT, Poston G, Rees M, Caplin M, Ramage JK, Buxton-Thomas M: Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr. Relat. Cancer* 16(3). 885-894 (2009)
- [38] Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS, Pommier RF: Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery* 140(6). 891-898 (2006)
- [39] Capurso G, Rinzivillo M, Bettini R, Boninsegna L, Fave GD, Falconi M: Systematic review of resection of primary midgut carcinoid tumour in patients with unresectable liver metastases. *Brit. J. Surg.* 99(11). 1480-1486 (2012)
- [40] Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren AH, Toumpanakis CI, O'Toole DK, Krenning EI, Reed NM, Kianmanesh RN, O'Connor J: ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology* 103(2). 125-138 (2016)
- [41] Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning EG, Knigge UH, Salazar RI, Pape UF, Öberg K: ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial

- Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology* 103(2). 172-185 (2016)
- [42] Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, Baum R, Mittra E, Hobday T, Hendifar A, Öberg K, Sierra ML, Kwekkeboom D, Ruzniewski P, Krenning E: NETTER-1 Phase III in Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with ¹⁷⁷Lu-Dotatate: Efficacy and Safety Results. *J. Nucl. Med.* 57 Suppl 2. 629-629 (2016)
- [43] Dijkgraaf I, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH, Gotthardt M: Development and application of peptide-based radiopharmaceuticals. *Anti-Cancer Agent. Me.* 7(5). 543-551 (2007)
- [44] Behr TM, Kann PH, Gotthardt M, Béhé M, Arnol R: Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes einschließlich des Karzinoides. *Der Nuklearmediziner* 26(02). 121-133 (2003)
- [45] Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1–SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur. J. Nucl. Med.* 27(3). 273-282 (2000)
- [46] Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, Erchegyi J, Rivier J, Mäcke HR, Reubi JC: Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *P. Natl. Acad. Sci.* 103(44). 16436-16441 (2006)
- [47] Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H: Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34(7). 982-993 (2007)
- [48] Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PP, Konijnenberg MW, Srinivasan A, Erion JL, Schmidt MA, Bugaj JL, de Jong M, Krenning EP: [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate: comparison with [¹¹¹In-DTPA₀] octreotide in patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 28(9). 1319-1325 (2001)
- [49] Haug AR, Bartenstein P: Peptidradiorezeptorthherapie neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe* 17(7). 602-608 (2011)
- [50] Esser JP, Krenning EP, Teunissen JJM, Kooij PPM, Van Gameren ALH, Bakker WH, Kwekkeboom DJ: Comparison of [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate and [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotide: which peptide is preferable for PRRT?. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33(11). 1346-1351 (2006)
- [51] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP: Radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA₀, Tyr₃] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 23(12). 2754-2762 (2005)
- [52] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP: Treatment with the radiolabeled somatostatin

- analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J. Clin. Oncol.* 26(13). 2124-2130 (2008)
- [53] Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A, Wohlenberg C, Gerdes J, Scholzen T: Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol.* 206(3). 624-635 (2006).
- [54] Sorbye H, Strosberg J, Baudin E, Klimstra DS, Yao JC: Gastroenteropancreatic high-grade neuroendocrine carcinoma. *Cancer* 120(18). 2814-2823 (2014)
- [55] Kidd M, Bodei L, Modlin IM: Chromogranin A: any relevance in neuroendocrine tumors?. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 23(1). 28-37 (2016)
- [56] Pech M, Mohnike K, Wieners G, Bialek E, Dudeck O, Seidensticker M, Peters N, Wust, P, Gademann G, Ricke J: Radiotherapy of Liver Metastases. *Strahlenther. Onkol.* 184(5). 256-261 (2008)
- [57] Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J, Rubinstein L: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Euro. J. Cancer* 45(2). 228-247 (2009)
- [58] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, van Eijck CH, Esser JP, Kam BL, Krenning EP: Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J. Clin. Oncol.* 23(12). 2754-2762 (2005)
- [59] Hofheinz F, Lougovski A, Zöphel K, Hentschel M, Steffen IG, Apostolova I, Wedel F, Buchert R, Baumann M, Brenner W, van den Hoff J, Kotzerke J: Increased evidence for the prognostic value of primary tumor asphericity in pretherapeutic FDG PET for risk stratification in patients with head and neck cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42(3). 429-437 (2015)
- [60] Apostolova I, Steffen IG, Wedel F, Lougovski A, Marnitz S, Derlin T, Amthauer H, Buchert R, Hofheinz F, Brenner W: Asphericity of pretherapeutic tumour FDG uptake provides independent prognostic value in head-and-neck cancer. *Eur. Radiol.* 24(9). 2077-2087 (2014)
- [61] Apostolova I, Rogasch J, Buchert R, Wertz H, Achenbach HJ, Schreiber J, Riedel S, Furth C, Lougovski A, Schramm G, Amthauer H, Steffen IG, Hofheinz F: Quantitative assessment of the asphericity of pretherapeutic FDG uptake as an independent predictor of outcome in NSCLC. *BMC Cancer* 14(1). 1 (2014)
- [62] Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankfurt. Z. Pathol.* 1. 426-432 (1907)
- [63] Lapa C, Werner RA, Schmid JS, Papp L, Zsótér N, Biko J, Reiners C, Herrmann K, Buck AK, Bundschuh RA: Prognostic value of positron emission tomography-assessed tumor heterogeneity in patients with thyroid cancer undergoing treatment with radiopeptide therapy. *Nucl. Med. Biol.* 42(4). 349-354 (2015)

- [64] Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A, Mier W, Haberkorn U, Giesel FL: SUV of [68Ga] DOTATOC-PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol. Imaging Biol.* 17(3). 313-318 (2015)
- [65] Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AMM, Santini D, Ceccarelli C, Nori F, Franchi R, Corinaldesi R, Tomassetti P: Standardized uptake values of 68Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 51(3). 353-359 (2010)
- [66] Bodei L, Kidd M, Modlin IM, Severi S, Drozdov I, Nicolini S, Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Baum RP, Paganelli G: Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 43(5). 839-851 (2015)
- [67] Saxena A, Chua TC, Bester L, Kokandi A, Morris DL: Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann. Surg.* 251(5). 910-916 (2010)
- [68] Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Decristoforo C, Araman A, Ozsoy Y, Uslu I, Kanmaz B: Comparison of 68Ga-DOTATATE and 68Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 39(8). 1271-1277 (2012)
- [69] Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U: Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34(10). 1617-1626 (2007)
- [70] Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, Terwinghe C, Koole M, Mottaghy FM, Clement PM, Mortelmans L, Bogaerts K, Haustermans K, van Cusem E, Verslype C, Verbruggen A, Deroose CM, Nackaerts K: Comparison of diagnostic accuracy of 111In-pentetate SPECT and 68Ga-DOTATOC PET/CT: A lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours. *Eur. Radiol.* 26(3). 900-909 (2016)
- [71] Pruthi A, Pankaj P, Verma R, Jain A, Belho ES, Mahajan H: Ga-68 DOTANOC PET/CT imaging in detection of primary site in patients with metastatic neuroendocrine tumours of unknown origin and its impact on clinical decision making: experience from a tertiary care centre in India. *J. Gastrointest. Oncol.* 7(3). 449 (2016)
- [72] Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, Jahn M, Jennewein M, Rösch F: Processing of generator-produced 68Ga for medical application. *J. Nucl. Med.* 48(10). 1741-1748 (2007)
- [73] 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(1). R53-R73 (2010)

- [74] Shaverdian N, Pinchot SN, Zarebczan B, Gillis HC, Schiro A, Chen H: Utility of ¹¹¹Indium-pentetreotide Scintigraphy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 20(2). 640-645 (2013)
- [75] Maxwell JE, Howe JR: Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int. J.* 2(2). 159-168 (2015)
- [76] Van Binnebeek S, Karges W, Mottaghy FM: Functional imaging of neuroendocrine tumors. *Methods Mol. Biol.* 105-122 (2011)
- [77] Srirajaskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J: The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 51(6). 875-882 (2010)
- [78] Li T-T, Qiu F, Qian ZR, Wan J, Qi XK, Wu BY: Classification, clinicopathologic features and treatment of gastric neuroendocrine tumors. *World. J. Gastroenterol.* 20(1). 118-125 (2014)
- [79] Apostolova I, Ego K, Steffen IG, Buchert R, Wertz H, Achenbach HJ, Riedel S, Schreiber J, Schultz M, Furth C, Amthauer H, Hofheinz F, Kalinski T, Derlin T: The asphericity of the metabolic tumour volume in NSCLC: correlation with histopathology and molecular markers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 1-14 (2016)
- [80] Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, Ganeshan B, Miles KA, Cook GJ, Goh V: Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice?. *Insights Imaging* 3(6). 573-589 (2012)
- [81] Yang Z, Tang LH, Klimstra DS: Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am. J. Surg. Pathol.* 35(6). 853-860 (2011)

8. Teilveröffentlichungen

Publikationen:

A) Originalarbeiten:

- a. **Wetz C**, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, Ruf J, Venerito M, Klose S, Amthauer H: Predictive value of asphericity in pretherapeutic [111In]-DTPA-octreotide SPECT/CT for response to peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu]-DOTATATE. Mol Imaging Biol (2016) doi: 10.1007/s11307-016-1018-x.

B) Poster

- a. **Wetz C**, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, Ruf J, Venerito M, Klose S, Amthauer H; Predictive value of asphericity in pretherapeutic [111In]-DTPA-octreotide SPECT/CT for response to peptide receptor radionuclide therapy with [177Lu]-DOTATATE. DGN Dresden 2016

9. Danksagungen

Mein ausgesprochener und besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Leiter des Bereichs Nuklearmedizin, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, für die Bereitstellung dieses interessanten Themas.

Durch die intensive Betreuung bei der Umsetzung und Ausarbeitung des Themas, war es mir nicht nur möglich diese Dissertation erfolgreich abzuschließen, sondern auch relevante Ergebnisse zu erzielen, die in Zukunft einen direkten Einfluss auf die Patientenversorgung ausüben werden.

Ich möchte mich für die Möglichkeit bedanken, die gewonnenen Ergebnisse auf diversen Kongressen und Wissenschaftssymposien präsentieren und somit viel Erfahrung sammeln zu können.

Besonderer Dank gilt für den stets freundschaftlichen und persönlichen Umgang nicht nur in fachlichen sondern auch persönlichen Angelegenheiten.

Danken möchte ich auch Frau Priv.- Doz. Dr. med. Ivaylia Apostolova, Oberärztin der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg, für die intensive Betreuung und maßgebliche Unterstützung in der Verfassung unserer Publikation.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Christian Furth, Facharzt für Radiologie des Universitätsklinikums Magdeburg, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Ingo G. Steffen, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Charité – Universitätsmedizin, für die grundlegende Unterstützung in statistischen Angelegenheiten danken.

Herrn Dr. rer. nat. Frank Hofheinz, wissenschaftlicher Mitarbeiter des Helmholtz-Zentrums Dresden-Rossendorf, danke ich für sein Engagement in der Analyse der Daten mit der ROVER-Software.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch dem Team der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Uniklinik Magdeburg. Vielen Dank für die Arbeit und Mühen.

Besonders möchte mich bei meiner Familie bedanken. Sie haben mir stets unterstützend zur Seite gestanden und jederzeit an mich geglaubt.

10. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Validierung der Aspherizität als bildgebender Prognoseparameter für Patienten mit GEP-NEN und Behandlung mittels PRRT

in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Abteilung Nuklearmedizin,

mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Frau Priv.- Doz. Dr. med. Ivayla Apostolova

Herrn Priv.- Doz. Dr. med. Christian Furth

Herrn Dr. rer. nat. Ingo Steffen

Herrn Dr. rer. nat. Frank Hofheinz

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Die Verwendung von Bildmaterial Dritter geschieht in jedem Fall mit Erlaubnis des jeweiligen Eigentümers, welche mir schriftlich vorliegen, und unter Einhaltung eventueller Auflagen zur Nutzung. Insbesondere sind entsprechende Abbildungen mit der zutreffenden Originalquelle gekennzeichnet.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 18.11.2016

11. Darstellung des Bildungsweges

11.1 Personalien

Geburtsdag	03.07.1985
Geburtsort	Minden (Westfl.)
Nationalität	Deutsch
Familienstand	Ledig
Anschrift	Sülzeberg 5 39104 Magdeburg
Telefonnummer	0171/67 57 880
E-Mail-Adresse	christoph.wetz@med.ovgu.de christoph.wetz@gmail.com

11.2 Curriculum vitae

Ausbildung

22.09.1992 – 28.07.1996	Grundschule „Pfefferackerschule“ Gelsenkirchen-Buer
18.09.1996 – 24.06.2005	Gymnasium Tegernsee Tegernsee
24.06.2005	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

Studium

01.10.2005 – 16.04.2007	Medizinstudium an der Medizinischen Universität Wien
16.04.2007 – 14.05.2013	Medizinstudium an der Charité Berlin
31.03.2009	Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
14.05.2013	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen

Famulaturen

31.08.2009 – 29.09.2009	LMU München, Universitätsklinikum rechts der Isar, München Klinik für Orthopädie Prof. Dr. med. Rainer Gradinger
01.03.2010 – 30.03.2010	Charité Berlin, Campus Virchow Klinikum Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Prof. Dr. med. Norbert Haas

30.08.2010 – 28.09.2010
DermaBuer, Praxis für Dermatologie,
Allergologie & Phlebologie, Gelsenkirchen-Buer
Dr. med. Hubertus Wetz

07.03.2011 – 05.04.2011
Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin
Klinik für Plastische und Ästhetische Chirurgie
Dr. med. Uwe von Fritschen

Praktisches Jahr

27.02.2012 – 15.06.2012
Universitätsklinikum Charité Campus Mitte,
Klinik für diagnostische und interventionelle
Radiologie

18.06.2012 – 05.10.2012
University of Cape Town, Groote Schuur
Hospital, Südafrika
Chirurgie

08.10.2012 – 25.01.2013
Schlossparkklinik Charlottenburg,
Klinik für Innere Medizin

Berufliche Tätigkeit

02.01.2014 – 31.08.2014
MEOCLINIC GmbH
Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin,
Kardiologie

Seit 01.10.2014
Assistenzarzt an der Klinik für Radiologie und
Nuklearmedizin; Abteilung für Nuklearmedizin;
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R

12. Anhang

12.1 Ethikvotum

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
MAGDEBURG A.Ö.R.



OTTO VON GUERICKE
UNIVERSITÄT
MAGDEBURG



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Ethik-Kommission, Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Leipziger Str. 44 Haus 28, 39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. H. Amthauer, Frau Bessler
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg

Ethik-Kommission der
Otto-von-Guericke-
Universität an der
Medizinischen Fakultät und
am Universitätsklinikum
Magdeburg A.ö.R.

Univ.-Prof. Dr. med. Christof Huth
Vorsitzender

Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer

Telefon: +49 391 67-14314
Telefax: +49 391 67-14354
elektr. Fax: +49 391 67-290185
eMail: ethikkommission@ovgu.de

Datum
21.01.2016

Unser Zeichen: 07/16

RADIOMICS: Anwendung innovativer bildgebender Prognosemarker für Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien (NEN) und Behandlung mittels PRRT – eine retrospektive Analyse RAD279

Sehr geehrter Herr Prof. Amthauer,
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

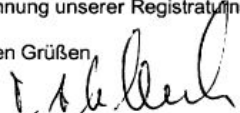
die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen.
Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfungswissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt.
Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Um die Übersendung von studienbezogenen Jahresberichten / Abschlussberichten / Publikationen wird unter Nennung unserer Registrationsnummer gebeten.

Mit freundlichen Grüßen,


(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)
Prof. Dr. med. C. Huth
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Ethik-Kommission
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fak.
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

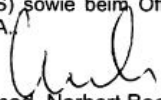
Anlage zum Votum der Studie 07/16 vom 20.01.2016

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Pädiater
Frau Prof. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Mathematiker, Biometriker
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Klinischer Pharmakologe
Herr Prof. Dr. med. Jens Schreiber	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Fachbereich Pneumologie
Herr Prof. Dr.-Ing. Klaus Tönnies	Fakultät für Informatik, Institut für Simulation und Graphik, AG Bildverarbeitung/Bildverstehen

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) und nationaler Richtlinien (AMG, GCP-V, MPG, MPKPV) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - i. d. akt. Fassung) legitimiert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A.


Dr. med. Norbert Beck
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

13.2 Originalarbeit

Wetz C, Apostolova I, Steffen IG, Hofheinz F, Furth C, Kupitz D, Ruf J, Venerito M, Kloese S, Amthauer H: Predictive value of asphericity in pretherapeutic [¹¹¹In]-DTPA-octreotide SPECT/CT for response to peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu]-DOTATATE. Mol Imaging Biol (2016) doi: 10.1007/s11307-016-1018-x.

13.3 Anlagen

Tabellen:

Patient	Läsion	Irregularität	Irregularität/1000	ASP	ASP in %
1	Metastase 1	943	0,94	0,02	0,00
	Metastase 2	1122	1,12	0,04	8,91
	Metastase 3	1234	1,23	0,07	7,26
2	Metastase 1	1168	1,17	0,05	5,31
	Metastase 2	1166	1,17	0,05	5,25
	Metastase 3	1049	1,05	0,02	1,61
3	Metastase 1	1562	1,56	0,16	16,03
	Metastase 2	1068	1,07	0,02	2,22
	Metastase 3	1349	1,35	0,10	10,49
	Metastase 4	1526	1,53	0,15	15,13
	Metastase 5	1075	1,08	0,02	2,44
4	Metastase 1	1143	1,14	0,05	4,56
	Metastase 2	1192	1,19	0,06	6,03
	Metastase 3	1028	1,03	0,01	0,92
	Metastase 4	1455	1,46	0,13	14,32
	Metastase 5	1354	1,35	0,11	7,63
5	Metastase 1	1546	1,55	0,16	15,63
	Metastase 2	1084	1,08	0,03	2,73
	Metastase 3	1036	1,04	0,01	1,19
	Metastase 1	1045	1,05	0,01	1,48
	Metastase 2	1029	1,03	0,01	0,96
	Metastase 3	1096	1,10	0,03	3,10
7	Metastase 1	1062	1,06	0,02	2,03
	Metastase 2	1033	1,03	0,01	1,09
	Metastase 3	1109	1,11	0,04	3,51
	Metastase 4	1254	1,25	0,08	7,84
	Metastase 5	992	0,99	0,00	0,00
	Metastase 1	1016	1,02	0,01	0,53
8	Metastase 2	1106	1,11	0,03	3,42
	Metastase 3	1156	1,16	0,05	4,95
	Metastase 1	1057	1,06	0,02	5,87
9	Metastase 2	993	0,99	0,00	0,00
	Metastase 3	1000	1,00	0,00	0,00
	Metastase 1	1298	1,30	0,09	9,08
10	Metastase 2	1183	1,18	0,06	5,76
	Metastase 3	1120	1,12	0,04	3,85
	Metastase 4	1020	1,02	0,01	7,66
	Metastase 5	1052	1,05	0,02	1,70

11	Metastase 1	1011	1,01	0,00	0,37
	Metastase 2	1033	1,03	0,01	1,09
	Metastase 3	1642	1,64	0,18	17,98
	Metastase 4	1129	1,13	0,04	4,13
12	Metastase 1	1041	1,04	0,01	1,44
	Metastase 2	983	0,98	0,01	0,00
	Metastase 3	1037	1,04	0,01	1,22
	Metastase 4	1128	1,13	0,04	4,10
	Metastase 5	1066	1,07	0,02	2,15
13	Metastase 1	1230	1,23	0,07	7,14
	Metastase 2	1392	1,39	0,12	11,66
	Metastase 3	1249	1,25	0,08	7,69
14	Metastase 1	919	0,92	0,03	0,00
	Metastase 2	1027	1,03	0,01	0,89
	Metastase 3	1060	1,06	0,02	1,96
15	Metastase 1	982	0,98	0,01	0,00
	Metastase 2	934	0,93	0,02	0,00
	Metastase 3	996	1,00	0,00	0,00
	Metastase 4	1043	1,04	0,01	1,41
	Metastase 5	1157	1,16	0,05	4,98
16	Metastase 1	1041	1,04	0,01	1,35
	Metastase 2	983	0,98	0,01	0,00
	Metastase 3	1037	1,04	0,01	1,22
17	Metastase 1	1034	1,03	0,01	1,12
	Metastase 2	994	0,99	0,00	0,00
	Metastase 3	1541	1,54	0,16	5,51
	Metastase 4	1289	1,29	0,09	8,83
	Metastase 5	1142	1,14	0,05	4,53
18	Metastase 1	984	0,98	0,01	0,00
	Metastase 2	1021	1,02	0,01	0,70
	Metastase 3	1074	1,07	0,02	2,41
19	Metastase 1	1643	1,64	0,18	8,00
	Metastase 2	1172	1,17	0,05	5,43
	Metastase 3	1083	1,08	0,03	2,69
20	Metastase 1	1053	1,05	0,02	1,74
	Metastase 2	1063	1,06	0,02	2,06
	Metastase 3	1122	1,12	0,04	3,91
	Metastase 4	1177	1,18	0,06	5,58
	Metastase 5	944	0,94	0,02	0,00

Tabelle 6: Patientencharakteristika, Läsionsverteilung; Irregularität, *ASP* Asphärität ermittelt mit der Rover Software.

Patient	Läsion	Metastase VOI PEAK	Leber VOI PEAK	M/L-Relation
1	Metastase 1	1.555.207	147.345	10,55
	Metastase 2	744.080	147.345	5,05
	Metastase 3	629.234	147.345	4,27
2	Metastase 1	290.572	102.428	2,84
	Metastase 2	193.715	102.428	1,89
	Metastase 3	389.452	102.428	3,80
3	Metastase 1	113.432	72.003	1,58
	Metastase 2	191.003	72.003	2,65
	Metastase 3	118.859	72.003	1,65
	Metastase 4	94.637	72.003	1,31
	Metastase 5	256.890	72.003	3,57
4	Metastase 1	512.252	89.001	5,76
	Metastase 2	601.355	89.001	6,76
	Metastase 3	326.597	89.001	3,67
	Metastase 4	196.701	86.001	2,29
	Metastase 5	93.402	86.001	1,09
5	Metastase 1	687.023	154.907	4,44
	Metastase 2	528.092	154.907	3,41
	Metastase 3	651.002	154.907	4,20
	Metastase 1	671.140	154.907	4,33
	Metastase 2	575.542	154.907	3,72
	Metastase 3	481.961	154.907	3,11
7	Metastase 1	633.001	102.428	6,18
	Metastase 2	404.847	102.428	3,95
	Metastase 3	187.143	102.428	1,83
	Metastase 4	210.427	102.428	2,05
	Metastase 5	423.784	102.428	4,14
8	Metastase 1	597.460	164.738	3,63
	Metastase 2	763.458	164.738	4,63
	Metastase 3	569.300	164.738	3,46
9	Metastase 1	1.258.307	170.060	7,40
	Metastase 2	619.838	170.060	3,64
	Metastase 3	569.530	170.060	3,35
10	Metastase 1	234.764	120.941	1,94
	Metastase 2	595.403	120.941	4,92
	Metastase 3	267.045	120.941	2,21
	Metastase 4	634.785	120.941	5,25
	Metastase 5	628.465	120.941	5,20
11	Metastase 1	153.571	32.715	4,69
	Metastase 2	135.428	32.715	4,14
	Metastase 3	59.734	32.715	1,83
	Metastase 4	102.478	32.715	3,13
12	Metastase 1	1.251.951	263.007	4,76
	Metastase 2	870.522	263.007	3,31
	Metastase 3	907.973	263.007	3,45
	Metastase 4	1.137.898	263.007	4,33
	Metastase 5	777.093	263.007	2,95

13	Metastase 1	289.101	134.809	2,14
	Metastase 2	235.023	134.809	1,74
	Metastase 3	246.809	134.809	1,83
14	Metastase 1	258.429	27.571	9,37
	Metastase 2	270.576	27.571	9,81
	Metastase 3	309.999	27.571	11,24
15	Metastase 1	2.298.193	249.458	9,21
	Metastase 2	2.065.128	249.458	8,28
	Metastase 3	2.156.344	249.458	8,64
	Metastase 4	1.431.233	249.458	5,74
	Metastase 5	563.459	249.458	2,26
16	Metastase 1	893.455	170.900	5,23
	Metastase 2	553.731	170.900	3,24
	Metastase 3	683.619	170.900	4,00
17	Metastase 1	325.830	78.003	4,18
	Metastase 2	368.343	78.003	4,72
	Metastase 3	556.780	78.003	7,14
	Metastase 4	134.098	78.003	1,72
	Metastase 5	365.840	78.003	4,69
18	Metastase 1	830.936	184.301	4,51
	Metastase 2	1.040.554	184.301	5,65
	Metastase 3	645.688	184.301	3,50
19	Metastase 1	496.003	87.562	5,66
	Metastase 2	289.024	87.562	3,30
	Metastase 3	198.354	87.562	2,27
20	Metastase 1	1077.100	249.500	4,32
	Metastase 2	815.655	249.500	3,27
	Metastase 3	659.730	249.500	2,64
	Metastase 4	424.950	249.500	1,70
	Metastase 5	294.011	249.500	1,18

Tabelle 7: Patientencharakteristika, Läsionsverteilung; Metastase & Leber *VOI PEAK* volume of interest, max. Graustufenindex; *M/L-Relation* Metastasen zu Leber Verhältnis.

Patient	Läsion	Krenning Score	Läsionsansprechen nach RECIST 1.1.			
			4 Monate	binär	12 Monate	binär
1	Metastase 1	4	3	1	1	1
	Metastase 2	3	1	1	2	1
	Metastase 3	2	3	1	3	1
2	Metastase 1	2	3	1	4	2
	Metastase 2	2	3	1	4	2
	Metastase 3	2	3	1	3	1
3	Metastase 1	2	4	2	4	2
	Metastase 2	2	3	1	4	2
	Metastase 3	2	4	2	4	2
	Metastase 4	2	4	2	4	2
	Metastase 5	3	3	1	3	1
4	Metastase 1	3	3	1	2	1
	Metastase 2	3	3	1	2	1
	Metastase 3	3	3	1	2	1
	Metastase 4	2	3	1	4	2
	Metastase 5	2	3	1	4	2
5	Metastase 1	3	4	2	4	2
	Metastase 2	3	3	1	3	1
	Metastase 3	3	3	1	3	1
	Metastase 1	3	3	1	2	1
	Metastase 2	3	3	1	2	1
	Metastase 3	3	3	1	3	1
7	Metastase 1	4	1	1	1	1
	Metastase 2	4	1	1	1	1
	Metastase 3	2	3	1	4	2
	Metastase 4	1	3	1	4	2
	Metastase 5	2	3	1	3	1
8	Metastase 1	3	3	1	2	1
	Metastase 2	2	3	1	3	1
	Metastase 3	2	3	1	3	1
9	Metastase 1	2	2	1	2	1
	Metastase 2	4	2	1	2	1
	Metastase 3	2	2	1	2	1
10	Metastase 1	1	3	1	4	2
	Metastase 2	2	3	1	4	2
	Metastase 3	2	3	1	3	1
	Metastase 4	2	3	1	3	1
	Metastase 5	2	3	1	3	1
11	Metastase 1	4	3	1	1	1
	Metastase 2	3	3	1	1	1
	Metastase 3	1	4	2	4	2
	Metastase 4	2	3	1	3	1
12	Metastase 1	3	3	1	1	1
	Metastase 2	2	3	1	3	1
	Metastase 3	2	3	1	3	1
	Metastase 4	2	3	1	3	1
	Metastase 5	2	3	1	3	1
13	Metastase 1	2	4	2	4	2

	Metastase 2	1	4	2	4	2
	Metastase 3	2	3	1	4	2
14	Metastase 1	4	3	1	1	1
	Metastase 2	3	2	1	1	1
	Metastase 3	3	2	1	1	1
15	Metastase 1	4	3	1	1	1
	Metastase 2	4	3	1	1	1
	Metastase 3	4	2	1	1	1
	Metastase 4	4	2	1	2	1
	Metastase 5	3	3	1	3	1
16	Metastase 1	3	2	1	2	1
	Metastase 2	4	3	1	2	1
	Metastase 3	3	3	1	2	1
17	Metastase 1	2	3	1	1	1
	Metastase 2	2	3	1	1	1
	Metastase 3	1	3	1	4	2
	Metastase 4	2	3	1	4	2
	Metastase 5	2	3	1	3	1
18	Metastase 1	4	1	1	1	1
	Metastase 2	4	1	1	1	1
	Metastase 3	3	3	1	3	1
19	Metastase 1	2	4	2	4	2
	Metastase 2	3	3	1	3	1
	Metastase 3	2	3	1	3	1
20	Metastase 1	3	3	1	3	1
	Metastase 2	3	3	1	3	1
	Metastase 3	2	3	1	3	1
	Metastase 4	2	3	1	3	1
	Metastase 5	2	3	1	3	1

Tabelle 8: Patientencharakteristika, Läsionsverteilung; Auswertung des Krenning Scores; Unterteilung nach RECIST 1.1 ($PD \geq 4$, $SD \geq 3$, $PR \geq 2$, $CR \geq 1$) bzw. in einer binären Unterteilung [RL ($SD, PR, CR \geq 1$; $NRL \geq 2$)] nach 4 und 12 Monaten Follow-up.