

Aus der
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner

**Bewertung der verschiedenen morphologischen und
PET/CT-basierten Response-Kriterien bei neuroendokrinen
Neoplasien anhand der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ece Tuna Esitgen Germaner

aus
Istanbul

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harun Ilhan

Mitberichterstatter: PD Dr. Uta Ferrari

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. Andrei Todica

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2025

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	5
Abstract (English):	8
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	13
1. Einleitung	16
1.1 Definition	16
1.2 Epidemiologie und Ätiologie.....	17
1.3 Klassifikation	18
1.3.1 WHO-Klassifikation	18
1.4 Klinik.....	20
1.4.1 Karzinoid-Syndrom	22
1.5 Diagnostik	23
1.5.1 Immunhistochemische Marker	23
1.5.2 Bildgebung	24
1.6 Therapie	28
1.6.1 Operative Therapie	28
1.6.2 Chemotherapie	28
1.6.3 Somatostatinanaloga	29
1.6.4 Zielgerichtete Therapie	29
1.6.5 Lokale Therapie der hepatischen Metastasen.....	30
1.6.6 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT).....	31
1.6.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	32
2. Material und Methoden	33
2.1 Datenerhebung	33
2.1.1 Patientenkollektiv	34
2.1.2 ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung	35
2.2 Auswertung der ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung	37
2.2.1 Auswertung des morphologischen Verlaufs nach RECIST1.1-Kriterien	38
2.2.2 Auswertung der ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT- nach EORTC-Kriterien	41
2.3 Statistische Auswertung.....	44
3. Ergebnisse	46
3.1 Patienten- und Tumordaten	46
3.2 Auswertung der ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT Untersuchung	51
3.2.1 Vergleich des Gesamtverlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien	51
3.2.2 Auswertung der Konkordanz.....	53
3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika nach Klassifizierung anhand RECIST1.1- und EORTC-Kriterien.....	56

3.3.1	Progrediente Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien	56
3.3.2	Progrediente Erkrankung nach EORTC-Kriterien	58
3.3.3	Stabile Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien	60
3.3.4	Stabile Erkrankung nach EORTC-Kriterien	62
3.3.5	Partielles Ansprechen nach RECIST1.1-Kriterien	65
3.3.6	Partielles Ansprechen nach EORTC-Kriterien	65
3.4	Progressionsfreies Überleben	68
3.5	Gesamtüberleben	70
4.	Diskussion	72
4.1	Diskussion der Ergebnisse	72
4.1.1	Patientencharakteristika	72
4.1.2	Evaluation der neuroendokrinen Neoplasien nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien	73
4.1.3	Klassifizierung der Patienten nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien	77
4.1.4	Überlebensanalyse	78
4.2	Limitationen	80
	Literaturverzeichnis	82
	Danksagung	91
	Affidavit	92
	Übereinstimmungserklärung	93
	Publikationsliste	94

Zusammenfassung:

Einleitung

Die neuroendokrinen Neoplasien (NEN) sind eine seltene und heterogene Gruppe von Tumoren, deren Inzidenz sich in den letzten Jahren steigend zeigte. Die Tatsache, dass die meisten NEN oft keine spezifische Symptomatik zeigen, führt oft zu einer späten Diagnose. Aufgrund der Expression der Somatostatinrezeptoren an der Zelloberfläche ist die Somatostatinrezeptor-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) die Bildgebung der Wahl und kommt regelmäßig zur Primär-Diagnostik, sowie zum Monitoring des Verlaufs und Therapieansprechens zum Einsatz. Jedoch werden zu diesem Zweck in der Regel nur größenbasierte morphologische Kriterien verwendet, und es bestehen keine klinisch etablierten PET/CT-basierten Kriterien. Ziel dieser Arbeit war es, die morphologischen und die PET/CT-basierten Response-Kriterien bei Patienten mit NEN miteinander zu vergleichen und festzustellen, ob sich PET/CT-basierte Kriterien hinsichtlich der Prognose von den morphologischen Kriterien unterscheiden.

Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse mit 41 NEN-Patienten durchgeführt, bei denen im LMU Klinikum mindestens drei Gallium-68 (^{68}Ga)-DOTATATE-PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden und sich dabei mindestens zweimal im Verlauf ein progredienter oder ein stabiler Befund, oder nach mindestens zweimal konsekutiv festgestelltem stabilem Befund einmal ein progredienter Befund im Verlauf zeigte. Die ausgewählten Läsionen ($n=236$, davon 152 Leberläsionen, 44 Knochenläsionen, 40 nodale Läsionen) wurden in den Baseline- und nachfolgenden ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT-Untersuchungen nach morphologischen RECIST1.1-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) und PET-basierten EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)-Kriterien unter Verwendung der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT-Parameter maximum standardized uptake value (SUVmax) und mean standardized uptake value (SUVmean) ausgewertet. Für jeden Patienten wurde anhand den Baseline- und folgenden PET/CT-Untersuchungen für RECIST1.1- und EORTC-Kriterien das beste Gesamtansprechen ausgewertet, nach dem die Patienten anhand der beiden Kriterien jeweils in die folgenden Gruppen eingeteilt wurden: Progrediente Erkrankung (PD), stabile Erkrankung (SD) und partielles Ansprechen (PR). Die Konkordanz zwischen dem besten Gesamtansprechen nach RECIST1.1- und

EORTC-Kriterien wurde mittels Cohen's Kappa berechnet. Das progressionsfreie und gesamte Überleben wurden für alle Gruppen mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Überlebensanalysen wurden mittels Log-Rank-Test miteinander verglichen.

Ergebnis

Anhand der RECIST1.1-Kriterien wurden bei 4 Patienten eine PD, bei 36 Patienten eine SD und bei einem Patienten eine PR dokumentiert. Nach EORTC-Kriterien zeigten sich unter Verwendung des SUVmax 3 Fälle mit PD, 29 mit SD und 9 mit PR, bzw. unter Verwendung des SUVmean 4 Fälle mit PD, 25 mit SD und 12 mit PR. Zwischen den Tumorverläufen nach RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien mit SUVmax bzw. SUVmean ergaben sich 13 bzw. 15 Diskordanzen. Bei einem Kappa-Wert von 0,135 bzw. 0,183 bestand nur eine geringe Übereinstimmung. Mittels EORTC-Kriterien wurden im Vergleich zu RECIST1.1-Kriterien deutlich mehr Fälle eines partiellen Ansprechens beobachtet (9 bzw. 12 Fälle nach EORTC-Kriterien vs. 1 Fall nach RECIST1.1-Kriterien). Zwischen den festgestellten Tumorverläufen nach EORTC-Kriterien unter des SUVmax und SUVmean ergab sich eine signifikante Übereinstimmung (Kappa 0,804).

In der Überlebensanalyse zeigte sich, dass die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten, die nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien eine progrediente Erkrankung zeigten, signifikant kürzer war als bei Patienten, bei den nach den jeweiligen Kriterien eine stabiler Erkrankungsverlauf beobachtet wurde (22 vs. 237 Wochen nach RECIST1.1-Kriterien, bzw. 21 vs. 78 Wochen nach EORTC-Kriterien ($\chi^2(2) = 21,14$, $p < 0,001$ bzw. $\chi^2(2) = 33,42$, $p < 0,001$). Die Patienten, bei den nach EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen beobachtet wurde, zeigten eine signifikant längere mediane progressionsfreie Überlebenszeit als diejenigen, die nach EORTC-Kriterien eine stabile oder progrediente Erkrankung zeigten (167 Wochen vs. 78 und 21 Wochen, $\chi^2(2) = 33,42$, $p < 0,001$). Dagegen war die progressionsfreie Überlebenszeit von dem einzigen Fall, bei dem nach RECIST1.1-Kriterien ein partielles Ansprechen identifiziert wurde, signifikant länger als die mediane Überlebenszeit der Patienten mit progredienter Erkrankung, jedoch signifikant kürzer als die mit stabiler Erkrankung (165 Wochen vs. 22 Wochen bzw. 237 Wochen, $\chi^2(2) = 21,14$, $p < 0,001$).

Das mediane Überleben wurde in der gesamten Patientengruppe nicht erreicht. 95,12% der Patienten (n=39) waren zensiert. Das mittlere Gesamtüberleben der Patienten, die nach EORTC-Kriterien eine stabile Erkrankung und ein partielles Ansprechen hatten, unterschieden sich nicht signifikant (1117 Wochen vs. 880 Wochen, $\chi^2(1) = 0,93$, $p = 0,335$).

Schlussfolgerung

In dieser Arbeit ließ sich demonstrieren, dass zwischen morphologischen RECIST1.1-Kriterien und PET/CT-basierten EORTC-Kriterien bei der Auswertung des Verlaufs der NEN wesentliche Diskrepanzen bestehen, die möglicherweise relevante Therapieentscheidungen beeinflussen könnten. Unter Anwendung der EORTC-Kriterien wurden eindeutig mehr Fälle mit PR festgestellt, diese Patienten zeigten zudem ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben im Vergleich zu Patienten mit SD oder PD. Dies deutet darauf hin, dass EORTC-Kriterien unter Verwendung der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT den morphologischen RECIST1.1-Kriterien bei der Evaluation des Verlaufs der NEN überlegen zu sein scheint und eine bessere prognostische Einschätzung ermöglichen. Eine Gesamtüberlebenanalyse war bei stark zensierten Daten nicht aussagekräftig, was möglicherweise durch die geringe Mortalität bei NEN im Allgemeinen erklärt werden kann.

Abstract (English):

Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NEN) are a rare and heterogeneous group of tumors with rising incidence in recent years. The fact that the majority of neuroendocrine neoplasms are asymptomatic results in a diagnosis at a late stage. Due to the expression of somatostatin receptors on their cell surface somatostatin receptor targeted positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) is the method of choice and is used regularly to diagnose and monitor the course and treatment response of NEN. However, at the moment, only morphological criteria based on tumor size are employed for these purposes, and PET/CT based criteria have not been established in clinical routine, yet. The aim of this work was to compare morphological and PET/CT based response criteria in patients with NEN and to determine whether PET/CT based criteria differ from the morphological criteria regarding prognosis.

Material und methods

A retrospective analysis with 41 patients was conducted, whose NEN have been examined in LMU Klinikum at least three times with Gallium-68 (^{68}Ga)-DOTA-TATE-PET/CT, and who had at least two consecutive progressive or stable findings, or at least two consecutive stable findings followed by at least one progressive finding. The selected lesions (n=236, thereof 152 liver lesions, 44 bone lesions, 40 nodal lesions) were evaluated in the baseline and follow-up ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET/CTs using the morphological RECIST1.1 criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) and the EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) criteria based on the ^{68}Ga -DOTA-TATE-PET/CT parameters maximum standardized uptake value (SUVmax) and mean standardized uptake value (SUVmean). Based on the baseline and following PET/CTs regarding the RECIST1.1 and EORTC criteria, a best overall response was determined for each patient, according to which the patients were categorised into the following groups for both criteria: progressive disease (PD), stable disease (SD) and partial response (PR). The concordance between the best overall response according to RECIST1.1 and EORTC criteria was calculated using the Cohen's Kappa. Progression-free and overall survival were assessed for each group using the Kaplan-Meier method. Survival analyses were compared with each other with a log rank test.

Results

Based on RECIST1.1 criteria 4 patients were determined to have PD, 36 patients SD and 1 patient PR. Using EORTC criteria with SUVmax, 3 cases with PD, 29 cases with SD and 9 with PR, and with SUVmean 4 cases with PD, 25 with SD and 12 with PR were identified. There were 13 and 15 discordances between tumor courses based on RECIST1.1 and EORTC criteria using SUVmax and SUVmean, respectively. Between both criteria, there was only little agreement with a Kappa value of 0,135 and 0,183. Using EORTC criteria, considerably more cases of PR were identified in comparison to RECIST1.1 criteria (9 and 12 cases by EORTC criteria and 1 case by RECIST1.1 criteria, respectively). There was a substantial agreement between the tumor courses determined using EORTC criteria with SUVmax and SUVmean (Kappa 0,804).

The survival analysis demonstrated that the mean progression-free survival of patients with PD based on RECIST1.1 and EORTC criteria, were significantly shorter than the mean progression-free survival of patients with SD according to both criteria, respectively (22 vs. 237 weeks based on RECIST1.1 criteria and 21 vs. 78 weeks based on EORTC criteria, $\chi^2(2) = 21,14$, $p < 0,001$ and $\chi^2(2) = 33,42$, $p < 0,001$, respectively). Patients who were identified as having a PR based on EORTC criteria, were found to have a significantly longer median progression-free survival than those who showed SD or PD according to EORTC criteria (167 weeks vs. 78 weeks and 21 weeks, respectively, $\chi^2(2) = 33,42$, $p < 0,001$). Nevertheless, the progression-free survival of the only patient with PR according to RECIST1.1 criteria was significantly longer than that of patients with PD, however significantly shorter than that of patients with SD (165 weeks vs. 22 weeks and 237 weeks, respectively, $\chi^2(2) = 21,14$, $p < 0,001$).

The median overall survival was not reached in the overall patient cohort. 95,12% of patients (n=39) were censored. Median overall survivals of the patients who had SD and PRs based on EORTC criteria did not differ significantly from each other (1117 weeks vs. 880 weeks, $\chi^2(1) = 0,93$, $p = 0,335$).

Conclusion

In this study, it was demonstrated that there were major discordances in the evaluation of the course of NEN between the morphological RECIST1.1 criteria and the PET/CT based EORTC criteria, which might impact potentially relevant treatment decisions. By applying EORTC criteria, considerably more cases of PR

were detected, moreover, these patients showed a significantly longer progression free survival than those with SD or PD. This suggests that EORTC criteria based on ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT parameters may be superior to morphological RECIST1.1 criteria in evaluating the course of NEN and may allow a better prognostic assessment. An overall survival analysis was not conclusive due to heavily censored data, which may be explained by the low mortality of patient cohort in this study and of patients with NEN in general.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation des Primarius	46
Abbildung 2: Lokalisation der Metastasen	47
Abbildung 3: Therapie der Patienten	48
Abbildung 4: Grading nach 2022 WHO-Klassifikation	49
Abbildung 5: Primarius bei PD nach RECIST1.1-Kriterien	56
Abbildung 6: Metastasen bei PD nach RECIST1.1-Kriterien	57
Abbildung 7: Therapie bei PD nach RECIST1.1-Kriterien	57
Abbildung 8: Primarius bei PD nach EORTC-Kriterien	58
Abbildung 9: Metastasen bei PD nach EORTC-Kriterien	59
Abbildung 10: Therapie bei PD nach EORTC-Kriterien	59
Abbildung 11: Primarius bei SD nach RECIST1.1-Kriterien	61
Abbildung 12: Metastasen bei SD nach RECIST1.1-Kriterien	61
Abbildung 13: Therapie bei SD nach RECIST1.1-Kriterien	62
Abbildung 14: Primarius bei SD nach EORTC-Kriterien	63
Abbildung 15: Metastasen bei SD nach EORTC-Kriterien	64
Abbildung 16: Therapie bei SD nach EORTC-Kriterien	64
Abbildung 17: Primarius bei PR nach EORTC-Kriterien	66
Abbildung 18: Metastasen bei PR nach EORTC-Kriterien	66
Abbildung 19: Therapie bei PR nach EORTC-Kriterien	67
Abbildung 20: Progressionsfreies Überleben der Patienten nach RECIST1.1-Kriterien	68
Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben der Patienten nach EORTC-Kriterien	69
Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patienten nach RECIST1.1-Kriterien	70
Abbildung 23: Gesamtüberleben der Patienten nach EORTC-Kriterien	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: 2022 WHO-Klassifikation der GEP-NEN (adaptiert nach [17])	19
Tabelle 2: Neuroendokrine Tumorsyndrome (adaptiert nach [21])	21
Tabelle 3: ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT-Daten	36
Tabelle 4: Auswertung der ⁶⁸ Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung	37
Tabelle 5: Auswertung des morphologischen Tumoransprechens nach RECIST1.1-Kriterien (basierend auf [105])	40
Tabelle 6: Auswertung des metabolischen Tumoransprechens nach EORTC-Kriterien (basierend auf [106])	43
Tabelle 7: Patienten- und Tumordaten	50
Tabelle 8: Vergleich des Verlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmax	51
Tabelle 9: Vergleich des Verlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmean	52
Tabelle 10: Vergleich des Verlaufs nach EORTC-Kriterien mit SUVmax und EORTC-Kriterien mit SUVmean	53
Tabelle 11: Bewertung der Konkordanz zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien	55

Abkürzungsverzeichnis

¹¹¹In: Indium-111

¹⁷⁷Lu: Lutetium-177

¹⁸F: Fluor-18

5-JÜR: 5-Jahres-Überlebensrate

⁶⁸Ga: Gallium-68

⁶⁸Ge: Germanium-68

⁹⁰Y: Yttrium-90

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon

BOR: Best overall response

BSA: Body Surface Area

CMR: Komplettes metabolisches Ansprechen

CR: Komplettes Ansprechen

CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon

CT: Computertomographie

CUP: Cancer of Unknown Primary

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

EDV: Elektronische Datenverarbeitung

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FDA: Food and Drug Administration

FDG: Fluordesoxyglucose

GEP-NEN: Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien

GH: Wachstumshormon

GHRH: Wachstumshormon-Releasing-Hormon

GIP: Glucoseabhängiges insulinotropes Peptid

GIST: Gastrointestinaler Stromatumor

HPF: Hauptgesichtsfeld

κ: Cohen´s Kappa

KAS: Klinisches Arbeitsplatzsystem

KI: Konfidenzintervall

LCNEC: Großzelliges neuroendokrines Karzinom

MEN: Multiple endokrine Neoplasie

MBq: Megabecquerel
mRECIST: Modifizierte RECIST
MRT: Magnetresonanztomographie
NEC: Neuroendokrine Karzinome
NEN: Neuroendokrine Neoplasien
NET: Neuroendokrine Tumore
NF: Neurofibromatose
NSE: Neuronenspezifische Enolase
OS: Gesamtüberleben (overall survival)
PD: Progrediente Erkrankung
PERCIST: Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors
PET: Positronen-Emissions-Tomographie
PFS: Progressionsfreies Überleben
PMD: Progrediente metabolische Erkrankung
PMR: Partielles metabolisches Ansprechen
PR: Partielles Ansprechen
PRRT: Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
RE: Radioembolisation
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RFA: Radiofrequenzablation
ROI: Region of Interest
SCNEC: kleinzelliges neuroendokrines Karzinom
SD: Stabile Erkrankung
SIRT: Selektive interne Radiotherapie
SMD: Stabile metabolische Erkrankung
SPECT: Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SRS: Somatostatinrezeptorszintigraphie
SSTR: Somatostatinrezeptor
SUV: Standardized uptake value
SUVmax: Maximum standardized uptake value
SUVmean: Mean standardized uptake value
TACE: Transarterielle Chemoembolisation
TAE: Transarterielle Embolisation
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

vs: versus

VIP: Vasoaktives intestinales Polypeptid

VHL: von Hippel-Lindau

WHO: Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Definition

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) stellen eine seltene und heterogene Tumorentität dar [1-6]. Da diese Neoplasien aus neuroendokrinen Zellen stammen [1-6], können sie in diversen Organen wie der Lunge, dem Gastrointestinaltrakt, dem Pankreas, der Hypophyse, der Schilddrüse, der Nebenniere und Ovarien, sowie in den Paraganglien vorkommen [2-6]. NEN sind am häufigsten im Gastrointestinal- (67,5%) und Respirationstrakt (25,3%) lokalisiert [7]. Die gastroenteropankreatischen NEN (GEP-NEN) treten am häufigsten im Dünndarm (41,8%), Rektum (27,4%) und Magen (8,7%) auf [7].

Bei Menschen mit NEN wird eine durchschnittliche Überlebenszeit von 41 Monaten und eine 5-Jahresüberlebensrate (5-JÜR) von 39,4% beobachtet [3], dabei ist die Prognose der lokalisierten, nichtmetastasierten NEN mit einer 5-JÜR 46,7% deutlich besser als die der fernmetastasierten NEN (5-JÜR 14,2%) [3]. Die Prognose wird durch verschiedene Faktoren wie dem Geschlecht, das Alter, dem Tumorstadium und -grad, der ethnischen Herkunft der Menschen und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose beeinflusst [8]. Darüber hinaus spielt auch die Lokalisation des Primärtumors bei der Prognose eine entscheidende Rolle [3, 7, 8]. Während pankreatische NEN in der Literatur mit einer 5-JÜR von 22,7% [3] bzw. 37,5% [7] eine schlechte Prognose aufweisen, sind für NEN des Rektums bessere Überlebensraten (5-JÜR 55,7% [3] bzw. 88,3% [7]) beschrieben. Das Überleben bei metastasierten NEN mit unbekanntem Primarius (cancer of unknown primary, CUP) ist deutlich niedriger als bei metastasierten NEN mit bekanntem Primarius [9].

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

In den letzten Jahren wurde bei NEN eine steigende Inzidenz beobachtet [8, 10, 11]. In Deutschland wurde bei GEP-NEN zwischen 1976 und 2006 ein Anstieg der Inzidenz um 462% dokumentiert [10]. In anderen Arbeiten wurde jedoch auch gezeigt, dass metastasierte NEN nicht häufiger auftreten [11]. Diese Beobachtung wurde anhand der frühzeitigen Diagnose in früheren Stadien vor Eintreten einer Metastasierung erklärt [11]. Die Zunahme der Inzidenz ist wiederum auf eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen [10, 12].

Dennoch wird in 12,9% [7] bzw. 20,8% [11] der Menschen mit NEN zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine Metastasierung beschrieben. Die meisten Metastasen kommen in der Leber (82,1%), intraperitoneal (22,1%), in den Knochen (16,4%) und in der Lunge (9,8%) vor [9], dabei wird eine Metastasierung am häufigsten bei pankreatischen NEN [3, 9] und NEN des Dünndarms [9] und am seltensten bei NEN des Rektums [3] und des Appendix [9] beobachtet.

Eine Assoziation mit hereditären Syndromen wie multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), Typ 2 (MEN2), von Hippel Lindau-Syndrom und Neurofibromatose ist bekannt [6, 13]. Diese hereditären Syndrome sind für die Entwicklung von etwa 10% aller GEP-NEN und der NEN der Lunge verantwortlich [6].

Als Risikofaktoren für das Auftreten der NEN wurden Krebserkrankungen in der Familie, Adipositas und Diabetes mellitus identifiziert [14].

1.3 Klassifikation

1.3.1 WHO-Klassifikation

Nachdem Siegfried Oberndorfer im Jahr 1907 den Begriff „Karzinoid“ definierte [15], wurden die Klassifikation und Terminologie der NEN bis heute mehrfach geändert. Im Jahr 1980 etablierte die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) die erste Klassifikation für endokrine Tumore, in welcher NEN mit wenigen Ausnahmen als Karzinoide bezeichnet wurden [16]. Dieser Begriff führte jedoch bezüglich der unterschiedlichen histologischen und klinischen Bedeutung zu Unklarheiten [16] und wurde in der im Jahre 2000 herausgegebenen WHO Klassifikation ersetzt, es erfolgte die Einteilung in die neuroendokrinen Tumore (NET) und neuroendokrine Karzinome (NEC) [16]. In dieser Klassifikation wurden auch gut differenzierte NEC beschrieben [16]. In der 2022en WHO-Klassifikation wurden insbesondere die GEP-NEN in gut differenzierte NET und in schlecht differenzierte NEC eingeteilt [17]. Während bei NET anhand der Mitoserate und Ki67-Index zwischen Grad 1, 2 und 3 unterschieden wurden, wurden NEC immer als hochgradig betrachtet [17]. NEC wurden anhand deren zytomorphologischen Eigenschaften in einen Kleinzelltyp (small cell NEC, SCNEC) und einen Großzelltyp (large cell NEC, LCNEC) eingeteilt (vgl. Tabelle 1) [17].

Tabelle 1: 2022 WHO-Klassifikation der GEP-NEN (adaptiert nach [17])

Die Tabelle kann aus Copyright-Gründen nicht angezeigt werden.

1.4 Klinik

Funktionell inaktive NEN, die die Mehrheit der NEN ausmachen [18, 19], bleiben aufgrund einer fehlenden Hormonproduktion oder einer fehlenden Hormonwirkung meist asymptomatisch [5, 18, 19]. Unspezifische Symptome beinhalten beispielsweise Schmerzen [5, 18-21], Übelkeit, Erbrechen [5, 21], Durchfall [20], Gewichtsabnahme [19-21] und Müdigkeit [20], zudem sind Komplikationen wie Perforation und Blutung möglich [18]. Das führt dazu, dass NEN meist verspätet entdeckt werden [5] und zufällig diagnostiziert werden [18], so dass es sich bei sogar 0,4% der Appendektomien im Rahmen einer akuten Appendizitis histologisch um NEN handelt [22].

Andererseits sind bei funktionell aktiven NEN insbesondere des Pankreas abhängig von der Hypersekretion verschiedener Hormone diverse Symptomkonstellationen möglich (vgl. Tabelle 2) [21].

Tabelle 2: Neuroendokrine Tumorsyndrome (adaptiert nach [21])

Syndrom	Hormone	Klinik
Insulinom	Insulin	Hypoglykämie Neuroglykopenische Symptome (Verwirrtheit, Krampfanfälle, Verschwommensehen, Koma) Autonome Symptome (Schweißausbrüche, Tremor, Schwäche)
Gastrinom	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom Peptisches Ulcus, gastroösophagealer Reflux Diarrhö Bauchschmerzen Gewichtsabnahme
Glucagonom	Glucagon	Diabetes mellitus Neuropsychiatrische Symptome (Depression, Demenz, Ataxie) Erythema necrolyticum migrans Tiefe Venenthrombose
VIPom	Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	Wässrige Diarrhö Symptome einer Exsikkose und Hypokaliämie (Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Krämpfe) Flushing
Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus Cholelithiasis Steatorrhö Übelkeit, Erbrechen Bauchschmerzen
Ektopische Akromegalie	GH/GHRH	Akromegalie
Ektopisches Cushing Syndrom	ACTH/CRH	Cushingoider Habitus Diabetes mellitus Arterielle Hypertonie Hypokaliämie Osteoporose, vertebrale Frakturen Sepsis

ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, CRH: Corticotropin-Releasing-Hormon, GH: Wachstumshormon, GHRH: Wachstumshormon-Releasing-Hormon, VIP: Vasoaktives intestinales Polypeptid

Hinweis: adaptiert nach Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, Faggiano A, Panzuto F. Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. Curr Treat Options Oncol. 2023;24(7):725-41 [21]. Lizenz: CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

1.4.1 Karzinoid-Syndrom

Beim Karzinoid-Syndrom handelt es sich um eine Konstellation verschiedener Symptome, die Flush, Durchfall, Bronchospasmen und Bauchkrämpfe beinhalten können [23-25]. Die Ursache liegt in der Sekretion diverser Hormone und Peptide insbesondere 5-Hydroxytryptamin (Serotonin), Histamin, Tachykinin und Prostaglandinen [24-26]. Das Karzinoid-Syndrom, mit einer Inzidenz von 19% [27], zeigt sich unter allem bei NEN des Dünndarms, des Kolons, des Rektums und des respiratorischen Systems [27]. Im Vergleich zu gut differenzierten NEN ist Karzinoid-Syndrom bei schlecht differenzierten NEN seltener beobachtet [27]. Bei der Entwicklung des Karzinoid-Syndroms spielen hepatische Metastasen eine wesentliche Rolle, indem sie dazu führen, dass die Hormone und Peptide in den systemischen Kreislauf gelangen können, ohne in der Leber abgebaut zu werden [24, 28]. Bei NEN des Ovars kann ein Karzinoid-Syndrom ohne hepatische Metastasen auftreten, da der venöse Abfluss in den systemischen Kreislauf nicht über die Portalvene, sondern bei dem rechten Ovar über die Vena cava inferior und bei dem linken Ovar über die Vena renalis erfolgt [29]. In seltenen Fällen entwickelt sich bei NEN der Lunge ähnlicherweise auch ein Karzinoid-Syndrom [27]. Auch bei nichtheptisch metastasierten Dünndarm-NEN wurden Folgen des Karzinoid-Syndroms beobachtet, als eine mögliche Erklärung wurden die retroperitonealen Lymphknotenmetastasen diskutiert, über die der portale Kreislauf umgangen werden könnte [30].

Gefürchtet werden die Komplikationen wie fibrotischer Umbau überwiegend der Trikuspidal- und Pulmonalklappen mit Folge einer Karzinoid-Herzkrankheit [28, 31, 32], aber auch eine Darmobstruktion oder eine Darmischämie infolge einer fibrotischen Veränderung des Peritoneums, kognitive Veränderungen [28, 31], sowie eine Karzinoid-Krise, die insbesondere bei Hypotension, Herzrhythmusstörungen und Vigilanzminderung lebensgefährlich sein kann [28, 31]. Aktuelle Daten legen nahe, dass Menschen mit Karzinoid-Syndrom eine ungünstigere Prognose [27] und schlechtere Lebensqualität haben [33].

1.5 Diagnostik

1.5.1 Immunhistochemische Marker

Chromogranin A, ein neuroendokrines sekretorisches Protein, ist ein wichtiger immunhistochemische Marker bei der Diagnostik der NEN [34-36]. Eine Metaanalyse aus 13 Studien zeigte für Chromogranin A eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 95% [37]. Jedoch sind auch diagnostische Einschränkungen für Chromogranin A beschrieben [38], da es bei Niereninsuffizienz [39], chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [40], chronischer Herzinsuffizienz [41], unter Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren [42, 43], sowie bei anderen Tumorerkrankungen wie beispielsweise Prostatakarzinomen [44] zu erhöhten Chromogranin A-Werten kommen kann. Bei der Primärdiagnostik der NEN ist Chromogranin A nicht genug aussagekräftig [34].

Ein anderer Biomarker ist die Neuronen-spezifische Enolase (NSE), die jedoch eine geringere Sensitivität als Chromogranin A aufweist [45]. Spezifische Biomarker wie Insulin und Gastrin werden bei funktionell aktiven NEN verwendet [34].

Vor Kurzem wurde der so genannte NETest, eine Transkriptionsanalyse aus 51 mRNA-Genen vorgestellt [46, 47], der bei der Detektion der NEN im Vergleich zu Chromogranin A eine deutlich höhere Sensitivität aufweist (99% vs. 18-32%) [48].

1.5.2 Bildgebung

Die bildgebende Diagnostik der NEN besteht aus morphologischen radiologischen Verfahren wie Sonographie, Endosonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT), sowie aus der nuklearmedizinischen Bildgebung mittels Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) und Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) [1, 20, 49, 50].

1.5.2.1 Nuklearmedizinische Bildgebung

NEN sind bekannt für ihre vermehrte Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) auf der Oberfläche [51]. Somatostatin ist ein zyklisches Neuropeptid [52, 53], das physiologisch beispielweise vermehrt im Gehirn, Gastrointestinaltrakt, sowie im Pankreas vorkommt [53, 54]. Somatostatin hemmt die Sekretion von diversen Hormonen und Proteinen wie Wachstumshormon (GH), Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH), Prolaktin, Insulin, Glucagon, pankreatischem Polypeptid, Sekretin, Gastrin, glucoseabhängigem insulinotropem Peptid (GIP), Motilin und Cholezystokinin [52], indem es durch Bindung an Somatostatinrezeptoren das Enzym Adenylatzyklase und die spannungsabhängige Kalziumkanäle inhibiert und die spannungsabhängige Kaliumkanäle stimuliert [52]. Es sind 5 Somatostatinrezeptor Subtypen bekannt (SSTR1-5) [51, 55]. Unter diesen 5 Subtypen wird von NEN am häufigsten der SSTR2 exprimiert [56-58]. Diese Eigenschaft ermöglicht die Diagnostik der NEN mittels Somatostatinrezeptor-basierter nuklearmedizinischer Bildgebung [54]. Um den Nachteil des Somatostatins aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit zu eliminieren, wurden verschiedene synthetische Somatostatinanaloga hergestellt [59, 60], welche im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

1.5.2.1.1 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie, SPECT, SPECT/CT

Vor Einführung der Gallium-68 (^{68}Ga)-DOTA-PET/CT-Untersuchung war im Rahmen der Diagnostik die Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) von großer Bedeutung [61, 62].

Die Szintigraphie mit Iod-123 (^{123}I)-markiertem Tyr³-Octreotid liefert bei der Detektion des Primarius und der Metastasen der NEN eine Sensitivität von 90,57% [63], jedoch ist das mit ^{123}I -markiertem Tyr³-Octreotid infolge des Abbaus in der Leber und Ausscheidung über das hepatobiliäre System und der daraus resultierenden Aktivität in diesem Bereich bei der Diagnostik abdomineller Tumorlokalisationen eher ungünstig [60, 63]. Mit Indium-111 (^{111}In)-markiertes Pentreotid (OctreoScan®) hat diese Nachteile nicht, da der Großteil in 10 Minuten hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird [60, 64]. Dieses Somatostatinanalogon bindet hauptsächlich an die Subtypen SSTR2 und SSTR5 [64].

Es wurde gezeigt, dass die ^{111}In -Pentreoid-Somatostatinrezeptorszintigraphie (OctreoScan®) bei der Detektion des Primarius und der Metastasen bei Gastrinom mit einer Sensitivität von 58% bzw. 92% der CT mit 31% bzw. 42% überlegen ist [65]. Die Aufnahmen sind auf Grund des Uptake-Mechanismus jedoch erst 4 und 24 Stunden nach der Injektion möglich [62, 64]. Die SRS kann planar, als Single Photon Emission-Tomographie (SPECT) oder kombiniert mit einer CT-Untersuchung (SPECT/CT) durchgeführt werden [64]. Hierbei zeigte sich die 3-dimensionale SPECT bei der Detektion der NEN des Abdomens deutlich überlegen im Vergleich zur planaren SRS, in einer Studie wurden mittels SPECT im Vergleich zur SRS 16 Läsionen mehr erkannt [66]. In einer anderen Studie wurde wiederum gezeigt, dass die SPECT/CT sensitiver als die SPECT ist, da mittels ^{111}In -Pentreoid-SPECT/CT Tumorerkrankungen in 6 Fällen detektiert wurden, die mit alleiniger ^{111}In -Pentreoid-SPECT nicht erkannt wurden [67].

1.5.2.1.2 Somatostatinrezeptor-PET/CT

Die ^{68}Ga -DOTA-basierte Somatostatinrezeptor-gerichtete PET/CT mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga, darunter ^{68}Ga -DOTATATE-, ^{68}Ga -DOTATOC- und ^{68}Ga -DOTANOC, ist die nuklearmedizinische Methode der Wahl im Rahmen der Diagnostik der gut differenzierten NEN [62, 68]. Verschiedene Somatostatinanaloga, die durch den Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA), an ^{68}Ga , einen Positronenstrahler, gekoppelt sind ermöglichen die PET-Bildgebung [1, 62, 68]. Die kurze Halbwertszeit von ^{68}Ga mit 68 Minuten stellt dabei keine Einschränkung dar, da die Herstellung der Radiopharmaka auch ohne Zyklotron durch lokale Germanium-68 (^{68}Ge)/ ^{68}Ga -Generatoren erfolgen kann [68, 69].

^{68}Ga -DOTA-PET/CT zeigte in mehreren Studien eine hohe Sensitivität und Spezifität [70-74] und ist der morphologischen Bildgebung, der SRS und auch der SPECT/CT überlegen [70, 73-75]. Dies zeigte sich auch bei der Detektion von Metastasen [70]. In einer Metaanalyse aus 10 Studien und insgesamt 416 Personen zeigte sich für ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT eine sehr hohe Sensitivität (96%) und Spezifität (100%) [71]. Eine andere Studie zeigte, dass anhand der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT deutlich mehr Läsionen (95,1%) im Vergleich zur SPECT/CT und CT/MRT (30,9% und 45,3%) detektiert werden können [70]. Die Sensitivität der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT zeigte sich bei gut differenzierten GEP-NEN deutlich höher im Vergleich zu schlecht differenzierten GEP-NEN (80,39% vs. 37,5%) [76].

Die größten Vorteile der ^{68}Ga -DOTA-PET/CT neben ihrer hohen Sensitivität und Spezifitäten liegen darin, dass die Untersuchungszeit mit einer Aufnahmezeit von maximal 2 Stunden im Körper schneller erfolgen kann als mit der SRS (Uptakezeit von 4 bis zu 24 Stunden) [62, 69]. Bezüglich der Kosten konnte in einer vor Kurzem publizierten Arbeit gezeigt werden, dass die PET/CT Diagnostik mit ^{68}Ga -DOTATATE zudem auf Grund der oft späteren Diagnosestellung durch die CT und dadurch entstehenden Folgekosten kosteneffektiver ist [77].

1.5.2.1.3 ^{18}F -FDG-PET/CT

Die Fluor-18 (^{18}F)-Fluordesoxyglucose (FDG)-PET/CT Untersuchung spielt in der Regel bei der Diagnostik der langsam wachsenden, gut differenzierten NEN infolge ihrer geringen glykolytischen Aktivität keine wesentliche Rolle [78]. Allerdings zeigte sich in einer Studie ^{18}F -FDG-PET/CT bei schlecht differenzierten GEP-NEN im Vergleich zu gut differenzierten GEP-NEN eine deutliche höhere Sensitivität (100% vs. 58,82%) [76]. Eine Sensitivität der ^{18}F -FDG-PET/CT von 100% bei schlecht differenzierten GEP-NEN wurde auch in einer anderen Studie beobachtet [79]. Darüber hinaus wurde die ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung als ein signifikanter negativer Prognosefaktor identifiziert, in einer Studie war ein auffälliger Befund in der ^{18}F -FDG-PET/CT mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert, die auf eine höhere Aggressivität des Tumors zurückzuführen war [78].

1.6 Therapie

In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten bei NEN stark weiterentwickelt und sind in zunehmendem Maße abhängig von klinischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, sowie spezifischer Tumorcharakteristika wie die Tumorlokalisation, Metastasen und Tumorhistologie [80]. Therapieentscheidungen sollten daher auch immer durch ein multidisziplinäres Tumorboard im Einzelfall angepasst werden [80, 81].

1.6.1 Operative Therapie

Eine operative Tumoresektion ist die einzige Methode, NEN kurativ zu behandeln [82] wie von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) empfohlen ist [83, 84]. Eine kurative operative Therapie sollte auch bei Fernmetastasierung angestrebt werden [83, 84]. Für vielen Erkrankten, bei denen eine kurative Tumoresektion nicht möglich ist, kann zudem eine operative Tumoresektion zur Symptomkontrolle und Vermeidung lokaler Tumorkomplikationen wie Obstruktion oder Blutung erwogen werden [83, 84]. Zudem kann eine operative Resektion des Primärtumors im Sinne einer palliativen Therapie diskutiert werden [83], da diese auch bei Vorhandensein von Lebermetastasen mit einer besseren Prognose assoziiert ist [85-87].

1.6.2 Chemotherapie

Die Chemotherapie spielt insbesondere bei metastasierten pankreatischen NEN insbesondere mit hoher Tumorlast oder schnellem Tumorprogress eine wichtige Rolle [84]. Dabei kommt insbesondere Streptozocin in Kombination mit 5-Fluoruracil in Betracht [84]. Die Therapie der ersten Wahl bei schlecht differenzierten NEN ist eine Cisplatin-haltige Chemotherapie [84].

1.6.3 Somatostatinanaloga

Somatostatin wird nicht nur zur Diagnostik, sondern auch zur Symptomkontrolle bei funktionell aktiven NEN genutzt [82, 84, 88]. Durch synthetische Somatostatinanaloga wie Octreotid und Lanreotid, die eine längere Halbwertszeit als Somatostatin haben [82], kann im Sinne einer antisekretorischen Therapie eine Symptomkontrolle erreicht werden [88]. Als langwirksame Therapie können in monatlichen Abständen sowohl Octreotid intramuskulär als auch Lanreotid subkutan gegeben werden, während Octreotid auch als kurzwirksame Therapie subkutan injiziert werden kann [84, 88]. Zudem kann Octreotid bei einem Karzinoid-Syndrom präoperativ bzw. präinterventionell auch intravenös verabreicht werden [88]. Die Wirksamkeit der beiden synthetischen Somatostatinanaloga wurde in einer Metaanalyse bestätigt [89].

Zwei große Studien zeigten zudem einen antiproliferativen Effekt für Octreotid und Lanreotid [90, 91]. In der PROMID-Studie wurde bei Menschen mit metastasierten gut differenzierten Midgut-NEN unter Therapie mit Octreotid ein signifikant längere progressionsfreie Überlebenszeit im Vergleich zum Placebo (14,3 Monate vs. 6 Monate) beobachtet [90]. Ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben bei metastasierten gut differenzierten GEP-NEN unter der Therapie mit Lanreotid im Vergleich zum Placebo wurde hingegen in der CLARINET-Studie beobachtet (Rate von progressionsfreiem Überleben in 2 Jahren 65,1% unter Lanreotid bzw. 33,0% unter Placebo) [91]. Aus diesem Grund sind Somatostatinanaloga bei gut differenzierten NEN des Pankreas und des Dünndarms von der ENETS als Erstlinientherapie empfohlen und können auch bei anderen NEN insbesondere mit positivem SSTR-Status in Betracht kommen [84].

1.6.4 Zielgerichtete Therapie

Die antiproliferative Wirkung und der Effekt auf das Überleben einer zielgerichteten Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus und dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib wurde bei gut differenzierten pankreatischen NEN demonstriert [92, 93]. Die zielgerichtete Therapie wird von der ENETS in der Therapie von fortgeschrittenen gut differenzierten pankreatischen NEN aufgrund ihrer möglichen Nebenwirkungen als zweite Wahl nach einer Therapie mit

Somatostatinanaloga oder der Chemotherapie, oder auch als Erstlinientherapie empfohlen, wenn Somatostatinanaloga und Chemotherapie nicht in Betracht kommen können [84]. Eine Therapie mit Everolimus kann auch bei NEN des Darms und der Lunge erwogen werden [84], da sich Everolimus auch bei diesen Neoplasien effektiv zeigte, da unter Therapie mit Everolimus im Vergleich zum Placebo ein signifikant längeres medianes progressionsfreies Überleben beschrieben wurde (11 Monate vs. 3,9 Monate) [94].

1.6.5 Lokale Therapie der hepatischen Metastasen

Hepatische Metastasen treten bei NEN sehr häufig auf [9] und sind aufgrund der daraus entstandenen Komplikationen wie dem Karzinoid-Syndrom und der Einschränkung der Leberfunktion in Bezug auf die Lebensqualität und auf das Überleben mit einer sehr ungünstigen Prognose assoziiert [95]. Eine operative Resektion hepatischer Metastasen kommt sowohl im Sinne einer kurativen als auch einer palliativen Therapie in Betracht, ist jedoch in meisten Fällen nicht (mehr) möglich [95, 96]. Die Lebertransplantation stellt eine Alternative in bestimmten Fällen dar [84], die jedoch insbesondere bei schlecht differenzierten NEN [97] und bei Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen [96, 97] ebenfalls nicht in Frage kommt.

Bei nicht-resektablen hepatischen Metastasen ist eine Therapie durch eine Radiofrequenzablation (RFA), die perkutan oder operativ durchgeführt werden kann, als alternative Therapiemethode beschrieben [96, 98]. Eine andere Möglichkeit sind intraarterielle Therapiemethoden, bei der die Versorgung der hepatischen Metastasen durch die Arteria hepatica genutzt wird, wohingegen normales Lebergewebe überwiegend durch die Pfortader versorgt wird [95, 96, 98]. Durch eine transarterielle Embolisation (TAE), eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), oder eine transarterielle Radioembolisation (RE) kann eine zielgerichtete Therapie von Lebertumoren bzw. -metastasen durchgeführt werden [95, 96, 98]. Eine Radioembolisation erfolgt hier meist durch ⁹⁰Yttrium (⁹⁰Y)-markierte Harz- oder Glasmikrosphären (selektive interne Radiotherapie, SIRT) [96].

1.6.6 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)

Die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) ist eine nuklearmedizinische systemische Therapieoption, bei der ein therapeutisches Radionuklid analog wie in der PET/CT über Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche der neuroendokrinen Tumorzellen in die Zelle aufgenommen wird [96, 99]. Als Radionuklide werden Lutetium-177 (^{177}Lu), Yttrium-90 (^{90}Y) oder Indium-111 (^{111}In) verwendet [96, 99].

Die Wirksamkeit und Sicherheit der PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE wurden in mehreren Studien nachgewiesen [100-102]. Die NETTER-1 Studie zeigte bei Menschen mit metastasierten gut differenzierten Midgut-NEN unter PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE und Octreotid eine geschätzte progressionsfreie Überlebensrate von 65,2% im Vergleich zu 10,8% unter Therapie mit Octreotid nach 20 Monaten [100]. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 8,4 Monate unter Therapie mit Octreotid, während das mediane progressionsfreie Überleben unter Therapie mit ^{177}Lu -DOTATATE und Octreotid nicht erreicht wurde [100]. Darüber hinaus war die Rate einer schweren Neutropenie unter PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE mit 1% sehr gering, renale Toxizität wurde nicht beobachtet [100]. Zudem ist die PRRT mit ^{177}Lu -DOTATATE mit einer besseren Lebensqualität assoziiert [103]. Die PRRT wird von der ENETS bei metastasierten NEN mit WHO Grad 1 und 2 als Zweitlinientherapie empfohlen [84].

1.6.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Zur Beurteilung des Tumoransprechens stehen bei soliden Tumoren verschiedene Kriterien zur Auswahl, welche das morphologische Ansprechen bzw. Größenänderungen beurteilen (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST-Kriterien)) [104, 105]. Darüber hinaus stehen auch Methoden zur Beurteilung des molekularen Ansprechens anhand der ^{18}F -FDG-PET/CT zur Verfügung (European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC-) Kriterien [106] und PET Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST-Kriterien) [107]). Die bisherigen Daten zur Evaluation des Status und des Ansprechens der NEN unter Berücksichtigung des Speicherverhaltens in der Somatostatinrezeptor PET/CT sind bisher jedoch nur eingeschränkt verfügbar. Zudem besteht für die Auswertung der Somatostatinrezeptor PET/CT bei NEN zum aktuellen Zeitpunkt keine strukturierte Methodik. Ziel dieser Arbeit war eine retrospektive Auswertung des Verlaufs der NEN nach morphologischen Kriterien (RECIST1.1-Kriterien) sowie anhand der EORTC-Kriterien unter Verwendung der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT. Es sollte evaluiert werden inwiefern sich die beiden Kriterien voneinander unterscheiden und ob eine Beurteilung des Verlaufs und Ansprechens anhand Somatostatinrezeptor PET/CT-basierter Kriterien gegenüber einer Evaluation nach rein morphologischen Kriterien in Bezug auf die Prognose überlegen ist.

2. Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet, das sich auf alle Geschlechter bezieht.

Im Rahmen dieser retrospektiven Arbeit wurde eine PET/CT-Datenbank aus Patienten mit NEN erstellt, die im Zeitraum von 2010 bis 2018 im LMU Klinikum Campus Großhadern und Campus Innenstadt mindestens drei PET-CT Untersuchungen erhalten haben (n=326). Aus dieser Datenbank wurden Patienten extrahiert, bei den mindestens drei aufeinanderfolgende ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT-Untersuchungen durchgeführt wurden. Zu diesen Patienten wurden dann im klinikinternen Patienteninformationssystem (LAMP-System) und elektronischen Datenverarbeitungssystem (EDV-System) des LMU Klinikum (klinisches Arbeitsplatzsystem (KAS)) Arztbriefe, bildgebenden Befunde der Nuklearmedizin und Radiologie (PET/CT-, CT-, Magnetresonanztomographie (MRT)-Befundberichte), sowie andere relevante Untersuchungen und Therapieprotokolle anonymisiert, dokumentiert und archiviert.

Anschließend wurden die Patienten nach dem Krankheitsverlauf anhand der PET/CT-Befundergebnisse sortiert. Dabei wurden Patienten, bei denen sich in der Bildgebung in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen ein stabiler Verlauf zeigte, entsprechend gelistet. Analog hierzu wurden Patienten mit progredientem Krankheitsverlauf als „progredient“ (dokumentierter Progress in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen) und Patienten mit stabilem Verlauf als „stabil“ gelistet.

Darüber hinaus wurden auch Patienten separat gelistet, bei denen sich nach initial stabilem Verlauf im Rahmen der Nachsorge ein Progress zeigte.

Zu diesen Patienten wurden demographische Daten wie Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der ersten PET/CT-Untersuchung sowie entsprechende Ki67-Indizes, Tumorgrading, Lokalisation des Primarius und der Metastasen, sowie die

jeweils durchgeführten Therapien erfasst. Dabei war jedoch nicht bei allen Patienten (n=9) ein Ki67-Index dokumentiert.

2.1.1 Patientenkollektiv

Da sich die PET-Parameter maximum standardized uptake value (SUVmax) und mean standardized uptake value (SUVmean) mit zwei verschiedenen Radiotracer voneinander unterscheiden würden, wurden zudem Patienten mit einem zwischenzeitlichen Wechsel der Radiopharmaka (z.B. Wechsel von ^{68}Ga -DOTATATE zu ^{68}Ga -DOTATOC) von der Auswertung ausgeschlossen.

Patienten, die ein gemischtes Ansprechen in der Bildgebung zeigten, wurden ebenfalls von der Auswertung ausgeschlossen, da dies eine Heterogenität der Klassifizierung bedeutet und Unterschiede im Ansprechkriterium (RECIST vs. E-ORTC) nicht sicher evaluierbar werden. Ein gemischtes Ansprechen wurde definiert als heterogener Verlauf von Tumorerkrankungen mit sowohl progredienter als auch gleichzeitig teils rückläufiger Erkrankung.

Darüber hinaus wurden Patienten, bei denen sich eine nur sehr geringe Tumormassenzunahme zeigte (insbesondere in der PET), sowie Patienten ohne Metastasen, mit nicht sicher messbaren oder im Verlauf nicht gut nachvollziehbaren Läsionen ebenfalls ausgeschlossen. Patienten, die nach RECIST1.1-Kriterien nur Nicht-Zielläsionen (beispielsweise Knochenmetastasen, Peritonealkarzinose) oder nur nicht-pathologische Läsionen (nodale Läsionen mit einer Größe von <10 mm in der Kurzachse bzw. alle anderen Läsionen mit einer Größe von <10 mm in der Langachse) wurden ebenfalls ausgeschlossen. Nach diesen Ausschlusskriterien wurden 41 aus 326 Patienten identifiziert.

2.1.2 ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung

Die Radiosynthese von DOTATATE mit dem mittels eines Ge/Ga-Generators eluierten Radionuklid ⁶⁸Ga erfolgte im Radiopharmazie-Zentrum der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikum gemäß klinisch etablierten Standards [108].

⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchungen wurden gemäß internationalen Leitlinien durchgeführt [53]. Für Ganzkörper-⁶⁸Ga-DOTATATE-PET-Untersuchungen wurden Siemens Biograph 64 (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) oder GE Discovery 64 (GE HealthCare, Chicago, Illinois, USA) PET-Scanner verwendet. Durchschnittlich 63 Minuten (Spanne 44-95 Minuten) nach intravenöser Injektion von durchschnittlich 220 MBq (Megabecquerel) ⁶⁸Ga-DOTATATE (Spanne 79-321 MBq) erfolgten die Aufnahmen in 3D-Modus mit jeweils 3 Minuten pro Bettposition.

233 von insgesamt 242 parallel durchgeführte CT-Untersuchungen von Hals, Thorax, Abdomen und Becken im Rahmen der PET/CT wurden mittels Jodhaltigem Kontrastmittel (Ultravist 300, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) durchgeführt. Dabei wurde eine durchschnittliche Kontrastmittelmenge von 39,5 g verabreicht. Bei 3 CT-Untersuchungen war im LAMP-System die verabreichte Kontrastmittelmenge nicht zu finden. Die Aufnahmen erfolgten in der portalvenösen Phase.

MRT-Untersuchungen der Leber wurden mittels 1,5 Tesla MRT-Scannern (Magnetom Avanto 1,5 Tesla, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland und Ingenia S 1,5 Tesla, Philips, Hamburg, Deutschland) in T2-gewichteten Sequenzen in axialer und koronarer Achse und T1-gewichteten dreidimensionalen Gradient-Echo Sequenzen vor und nach der Kontrastmittelgabe (Primovist, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) sowie in diffusionsgewichteten Sequenzen durchgeführt.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Baseline und der ersten Follow-up Untersuchungen betrug 207 Tage (84-749 Tage) (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT -Daten

^{68}Ga-DOTATATE-PET/CT -Untersuchungen	
Durchschnittliches Zeitintervall zwischen Follow-up Untersuchungen (Tage)	207
▪ Minimales Zeitintervall (Tage)	84
▪ Maximales Zeitintervall (Tage)	749
Durchschnittliche injizierte Aktivität (MBq)	220
▪ Minimale injizierte Aktivität (MBq)	79
▪ Maximale injizierte Aktivität (MBq)	321
Durchschnittlicher Akquisitionsbeginn post injectionem (min)	63
▪ Kürzester Akquisitionsbeginn (min)	44
▪ Längster Akquisitionsbeginn (min)	95
CT-Untersuchungen ohne Kontrastmittel (n)	9
CT-Untersuchungen mit Kontrastmittel (n)	233
▪ Durchschnittliche Kontrastmittelmenge (mg)	39502
▪ Minimale Kontrastmittelmenge (mg)	18900
▪ Maximale Kontrastmittelmenge (mg)	52500

2.2 Auswertung der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung

Bei den in diese Arbeit eingeschlossenen 41 Patienten wurden die ⁶⁸Ga-DOTATATE-Untersuchungen in der Baseline- und in den Follow-up-Untersuchungen nach RECIST1.1- [105] und EORTC-Kriterien [106] ausgewertet. Die Auswertung erfolgte mittels einer dedizierten nuklearmedizinischen Workstation und Software (Hermes Hybrid Viewer; Hermes Medical Solutions, Schweden).

Insgesamt wurden im Patientenkollektiv von 41 Patienten 242 ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchungen ausgewertet. Dabei wurden insgesamt 236 Läsionen zur Auswertung selektiert. Von diesen 236 Läsionen, waren 152 (64,41%) in der Leber, 44 (18,64%) im Knochen und 40 (16,95%) in den Lymphknoten lokalisiert (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Auswertung der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT-Untersuchung

Auswertung der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT -Untersuchung	
Gesamte Anzahl der ausgewerteten Untersuchungen, n	242
Gesamte Anzahl der ausgewerteten Läsionen, n	236
Leberläsionen, n (%)	152 (64,41%)
Knochenläsionen, n (%)	44 (18,64%)
Lymphogene Läsionen, n (%)	40 (16,95%)

2.2.1 Auswertung des morphologischen Verlaufs nach RECIST1.1-Kriterien

Nach RECIST1.1-Kriterien erfolgte die Auswertung des Tumoransprechens anhand von Ziel- und Nicht-Zielläsionen (Target- und Non-Target-Läsionen) [105]. Zunächst wurden die Target- und Non-Target-Läsionen in der Baseline-PET/CT-Untersuchung definiert. Nach RECIST1.1-Kriterien wurden die nicht-nodalen Tumoraläsionen erst dann als Target-Läsion ausgewählt, wenn sie in der Langachse eine Größe von mindestens 10 mm in der CT-Untersuchung aufgewiesen haben [105]. Hierfür wurden die größten und am sichersten messbaren Läsionen ausgewählt. Dabei wurden analog zu RECIST1.1-Kriterien maximal 2 Target-Läsionen pro Organ und insgesamt maximal 5 Target-Läsionen festgestellt [105]. Tumoraläsionen < 10 mm in der Langachse, ossäre Läsionen, sowie andere Läsionen wie Pleura- und Peritonealkarzinose wurden analog zu RECIST1.1-Kriterien als nicht messbar und damit als Non-Target-Läsionen betrachtet [105].

Lymphknoten wurden nach RECIST1.1-Kriterien unabhängig von ihrer Lokalisation als eine Organgruppe betrachtet [105]. Als nodale Target-Läsionen wurden Lymphknoten definiert, die in der CT-Untersuchung eine Größe von ≥ 15 mm in der Kurzachse zeigten. Lymphknoten, die eine Größe in der Kurzachse von > 10 mm und < 15 mm hatten, wurden als Non-Target-Läsionen betrachtet. Lymphknoten, die eine Größe von < 10 mm aufweisen, jedoch in der PET/CT eine Tracer-Aufnahme zeigten, wurden anhand der RECIST1.1-Kriterien als nicht pathologisch gewertet [105].

Insbesondere die hepatischen Läsionen waren mit der vorliegenden CT-Untersuchung (Kontrastierung in portalvenöser Phase, keine arterielle Phase) nicht immer sicher messbar. Zur sicheren Messung solcher Läsionen wurden -falls diese zusammen mit der PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurden- MRT-Untersuchungen verwendet.

Die als Target-Läsion definierten nodalen Läsionen wurden in der Kurzachse, und die nicht-nodalen Target-Läsionen analog zu RECIST1.1-Kriterien in der Langachse gemessen [105]. Non-Target-Läsionen wurden als „vorhanden“ und „nicht vorhanden“ dokumentiert. Läsionen, die im Verlauf auf eine Größe kleiner als 10 mm schrumpften, wurden weiterhin als Target-Läsionen gewertet. Sofern

Läsionen im Verlauf nicht sicher messbar waren, aber die Läsionen immer noch in der Bildgebung zu sehen waren, wurde analog zu den RECIST1.1-Kriterien bei einer Schichtdicke von 5 mm ein Standardwert von 5 mm verwendet [105]. Nicht mehr sichtbare Läsionen wurden gemäß RECIST1.1-Kriterien als 0 mm dokumentiert [105].

Die Größen der nodalen Target-Läsionen in der Kurzachse und die Größen der nicht-nodalen Target-Läsionen in der Langsachse wurden in der Baseline- und jeden Follow-up-PET/CT-Untersuchungen summiert und die prozentualen Änderungen der Summen für jeden Follow-up-PET/CT-Untersuchung berechnet [105]. Dabei wurde nach RECIST1.1-Kriterien für die Berechnung des Ansprechens als Referenzwert die Baseline-Summe verwendet, während für die Berechnung der Progredienz die kleinste Summe als Referenzwert gewählt wurde, die bei den Baseline- und Follow-up Untersuchungen berechnet wurde [105].

Die Lokalisation der Non-Target-Läsionen wurde ebenfalls dokumentiert. Wenn sich die Non-Target-Läsionen in den folgenden Untersuchungen eindeutig progredient zeigten oder neue messbare oder nichtmessbare, jedoch pathologische Läsionen aufgetreten sind, wurden diese auch protokolliert.

Anschließend wurde der Verlauf der jeweiligen PET/CT-Untersuchung anhand der Target- und Non-Target-Läsionen nach RECIST1.1-Kriterien entweder zu einer progredienten Erkrankung, einer stabilen Erkrankung oder zu einem partiellen Ansprechen zugeordnet [105]. Ein partielles Ansprechen (partial response, PR) lag vor, wenn sich eine Reduktion von mindestens 30% in der Summe der Größe im Vergleich zur Baseline-Summe zeigte [105]. Bei Erhöhung der Summe der Größen um 20% und mindestens um 5 mm oder bei Auftreten von Läsionen, handelte es sich um eine progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) [105]. Der Verlauf wurde ebenfalls als progrediente Erkrankung definiert, wenn Non-Target-Läsionen unabhängig vom Verlauf der Zielläsionen eine eindeutige Progression zeigten [105]. Eine Reduktion oder Erhöhung der Summe, die nicht den Kriterien des partiellen Ansprechens oder einer progredienten Erkrankung entsprach, wurde als stabile Erkrankung (stable disease, SD) gewertet [105]. Nach RECIST1.1-Kriterien handelte es sich um ein komplettes Ansprechen, wenn alle Target-Läsionen verschwanden und pathologische Lymphknoten eine Größe von <10 mm in der Kurzachse aufwiesen [105] (vgl. Tabelle 5). In dieser Arbeit wurden keine Fälle von komplettem Ansprechen festgestellt.

Darüber hinaus wurde bei Patienten anhand der RECIST1.1-Kriterien das beste Gesamtansprechen (best overall response, BOR) erfasst [105]. Wenn bei einem Patienten beispielsweise in der ersten Follow-up-Untersuchung eine progrediente Erkrankung, in der zweiten eine stabile Erkrankung, und in der dritten wiederum ein partielles Ansprechen zeigte, dann wurde das beste Gesamtansprechen als partielles Ansprechen gewertet. Im Fall einer stabilen Erkrankung als bestes Gesamtansprechen, wurde darauf geachtet, dass zwischen der nächsten PET/CT-Untersuchung mindestens 8 Wochen lagen.

Tabelle 5: Auswertung des morphologischen Tumoransprechens nach RECIST1.1-Kriterien (basierend auf [105])

Ansprechen	Kriterien
Progrediente Erkrankung (PD)	Erfüllung beider Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme der Summe der Zielläsionen um > 20% im Vergleich zur kleinsten Summe • Absolute Zunahme der Summe der Durchmesser um > 5 mm oder: Auftreten von neuen Läsionen
Stabile Erkrankung (SD)	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für PD und PR nicht erfüllt
Partielles Ansprechen (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Summe der Zielläsionen um > 30% im Vergleich zur Baseline
Komplettes Ansprechen (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Verschwinden von allen Ziel- und Nicht-Zielläsionen

CR: komplettes Ansprechen, PD: progrediente Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stabile Erkrankung

2.2.2 Auswertung der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT- nach EORTC-Kriterien

Im Unterschied zu RECIST1.1-Kriterien [105], wurde bei EORTC-Kriterien [106] nicht zwischen Target- und Non-Target-Zielläsionen unterschieden. Eine maximale Anzahl von Läsionen, die ausgewertet werden sollte war auch nicht beschrieben [106]. Zur Auswertung ist in den EORTC-Kriterien SUV vorgeschlagen, der auf die Körperoberfläche (Body surface area – BSA) normalisiert wird (SUV_{BSA}) [106]. In dieser Arbeit wurden zur Auswertung nach EORTC-Kriterien maximal 5 Läsionen pro Organ und insgesamt maximal 15 Läsionen ausgewählt. Dafür wurden die Läsionen identifiziert, bei denen die Tracer-Aufnahme am höchsten war. Für diese Läsionen wurden in der Baseline- und den darauffolgenden PET/CT-Untersuchungen jeweils der SUVmean und SUVmax sowie das Tumolvolumen gemessen und dokumentiert. Als Baseline-Untersuchung wurde die gleiche Untersuchung wie für die RECIST1.1-Auswertung gewählt.

Da in den EORTC-Kriterien keine allgemeingültigen Angaben dazu gemacht werden, welcher SUV bei der Auswertung verwendet werden sollte (Max oder Mean) [106], erfolgten zwei Auswertungen, in dem bei der ersten Auswertung die SUVmax und bei der zweiten Auswertung die SUVmean der ausgewählten Läsionen verwendet wurden.

Bei der Messung des SUVmean wurde darauf geachtet, dass die ROI (region of interest) bzw. VOI (volume of interest) für jede Läsion bei jeder folgenden Untersuchung gleich bleibt. Dafür wurden entsprechende ROIs im Hermes Hybrid Viewer (Hermes Medical Solutions, Sweden) aufgezeichnet. Bei 12 Läsionen, bei denen die automatische ROI-Erstellung nicht optimal erfolgen konnte, wurden die ROIs manuell nachbearbeitet.

Zur Auswertung des Tumoransprechens wurden sie SUV der Läsionen gemessen und jeweils in der Baseline- und Follow-up-PET/CT-Untersuchung summiert und die prozentuale Änderung der Summe zu den Follow-up-Untersuchungen berechnet [106].

Nach EORTC-Kriterien lag eine progrediente metabolische Erkrankung vor, wenn die Zunahme des SUV $>25\%$ betrug oder die Tracer-Aufnahme sichtbar vergrößert war [106]. Es handelte sich um ein partielles metabolisches Ansprechen, wenn die Reduktion des SUV nach einem Chemotherapie-Zyklus um mindestens 15-25% und nach mehr als einem Zyklus Chemotherapie $> 25\%$ betrug [106]. In der vorliegenden Arbeit wurde partielles Ansprechen mit einer Reduktion des SUV um $>25\%$ definiert. Eine stabile metabolische Erkrankung lag vor, wenn die Kriterien für eine progrediente Erkrankung und ein partielles Ansprechen nicht erfüllt waren [106]. Wenn die Tracer-Aufnahme komplett verschwunden war und die Läsionen von der Umgebung nicht unterschieden werden konnte, wurde der Verlauf als komplettes metabolisches Ansprechen definiert [106] (vgl. Tabelle 6).

Da in der vorliegenden Arbeit mittels EORTC-Kriterien nicht die metabolische Aktivität, sondern die SSTR-Expression in der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT ausgewertet wurden, wurde der Begriff „metabolisch“ nicht verwendet. Damit erfolgte die Einordnung der Verläufe der jeweiligen PET/CT-Untersuchung zu einer progredienten Erkrankung, einer stabilen Erkrankung, sowie einem partiellen Ansprechen. In der vorliegenden Arbeit lag bei keinen Fällen ein komplettes Ansprechen vor.

Anschließend wurde bei den oben genannten zwei Auswertungen bei jedem Patienten jeweils das beste Gesamtansprechen (best overall response, BOR) bewertet. Dabei erfolgte die Feststellung des besten Gesamtansprechens identisch zu dem Vorgehen nach RECIST1.1-Kriterien [105].

Tabelle 6: Auswertung des metabolischen Tumorsprechens nach EORTC-Kriterien (basierend auf [106])

Ansprechen	Kriterien
Progrediente metabolische Erkrankung (PMD)	Erfüllung von einem Kriterium ist ausreichend: <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des SUV > 25% • Sichtbare Vergrößerung der ¹⁸F-FDG-Aufnahme • Neue Läsionen
Stabile metabolische Erkrankung (SMD)	Erfüllung beider Kriterien ist notwendig: <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des SUV < 25% oder Abnahme des SUV < 15% • Keine sichtbare Vergrößerung der ¹⁸F-FDG-Aufnahme
Partielles metabolisches Ansprechen (PMR)	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SUV mindestens 15-25% nach 1 Zyklus Chemotherapie oder <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des SUV > 25% nach > 1 Zyklen Chemotherapie
Komplettes metabolisches Ansprechen (CMR)	Erfüllung beider Kriterien ist notwendig: <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Abnahme der ¹⁸F-FDG-Aufnahme • Läsion(en) von der Umgebung nicht unterscheidbar

¹⁸F: Fluor-18, CMR: komplettes metabolisches Ansprechen, EORTC: European Organisation for Research and Therapy of Cancer, FDG: Fluordesoxyglucose, PMD: progrediente metabolische Erkrankung, PMR: partielles metabolisches Ansprechen, SMD: stabile metabolische Erkrankung, SUV: standardized uptake value

2.3 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde SPSS 29 (IBM, USA) verwendet.

Die beste Gesamtansprechen der Läsionen wurden anhand RECIST1.1- und E-ORTC-Kriterien in 3 Kategorien eingeteilt: Progrediente Erkrankung (PD), stabile Erkrankung (SD) und partielles Ansprechen (PR). Anschließend wurden Kreuztabellen zum Vergleich des Verlaufs anhand der RECIST1.1 und EORTC-Kriterien, sowie zum Vergleich des Verlaufs anhand EORTC-Kriterien, erstellt.

Zur Auswertung der Inter-Rater Reliabilität wurden der Cohens Kappa (κ) berechnet und daraus die Zustimmung in der Prozentzahl berechnet. Ein Kappa-Wert von < 0 wurde als schwache, zwischen 0,00 und 0,20 als geringe, zwischen 0,21 und 0,40 als mäßige, zwischen 0,41 und 0,60 als moderate, zwischen 0,61 und 0,80 als gute und zwischen 0,81-1,00 als fast perfekte Übereinstimmung interpretiert [109].

Zur Bewertung der Überlebensanalyse wurden - falls vorhanden - die Todesdaten bzw. die letzten verfügbaren Daten, an denen Patienten in LMU Klinikum vorstellig waren, dokumentiert. Wenn eine spätere externe Vorstellung in dem ins LAMP-System eingescannten externen Arztbrief erwähnt wurde, wurde der Zeitpunkt der letzten bekannten externen Vorstellung protokolliert.

Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der unterschiedlichen Patientengruppen nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet. Das progressionsfreie Überleben wurde als das Zeitintervall zwischen der Baseline-PET/CT und der in der Bildgebung dokumentierte Tumorprogression oder Tod, sowie das Gesamtüberleben als das Zeitintervall zwischen der Baseline-PET/CT und Tod definiert. Die Patienten wurden zensiert, wenn sie bis 15.04.2023 (Stichtag der finalen Auswertung) keine Tumorprogression hatten bzw. wenn Tod bis 15.04.2023 aufgetreten ist. In diesem Fall wurde als zensierter Endpunkt das letzte Vorstellungsdatum im LMU Klinikum oder in einem externen Krankenhaus bzw. einer Praxis gewählt, falls die Arztbriefe von der externen Vorstellung im Archiv des LAMP-Systems auffindbar waren. Der Vergleich der Überlebensanalysen zwischen den Gruppen erfolgte

mittels Log-Rank-Test. Die Unterschiede der Kaplan-Meier-Kurven wurden als signifikant erachtet im Falle eines $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten- und Tumordaten

In der PET/CT-Datenbank wurden entsprechend den oben genannten Kriterien 41 Patienten identifiziert. Von diesen 41 Patienten waren 24 (58,54%) männlich und 17 (41,46%) weiblich. Das mittlere Alter lag bei 64 Jahre (Spanne 49-81 Jahre). Die meisten Patienten (n=30, 73,17%) hatten einen Primarius im Dünndarm. Der Primarius lag bei 7,32% der Patienten (n=3) im Pankreas, bei 4,88% der Patienten (n=2) im Kolon und bei 2,44% der Patienten (n=1) in der Niere. Bei 4,88% der Patienten (n=2) handelte sich um ein Paragangliom und bei jeweils 2,44% der Patienten (n=1) um ein Phäochromozytom, ein CUP bzw. eine NEN der Lunge (vgl. Abbildung 1).

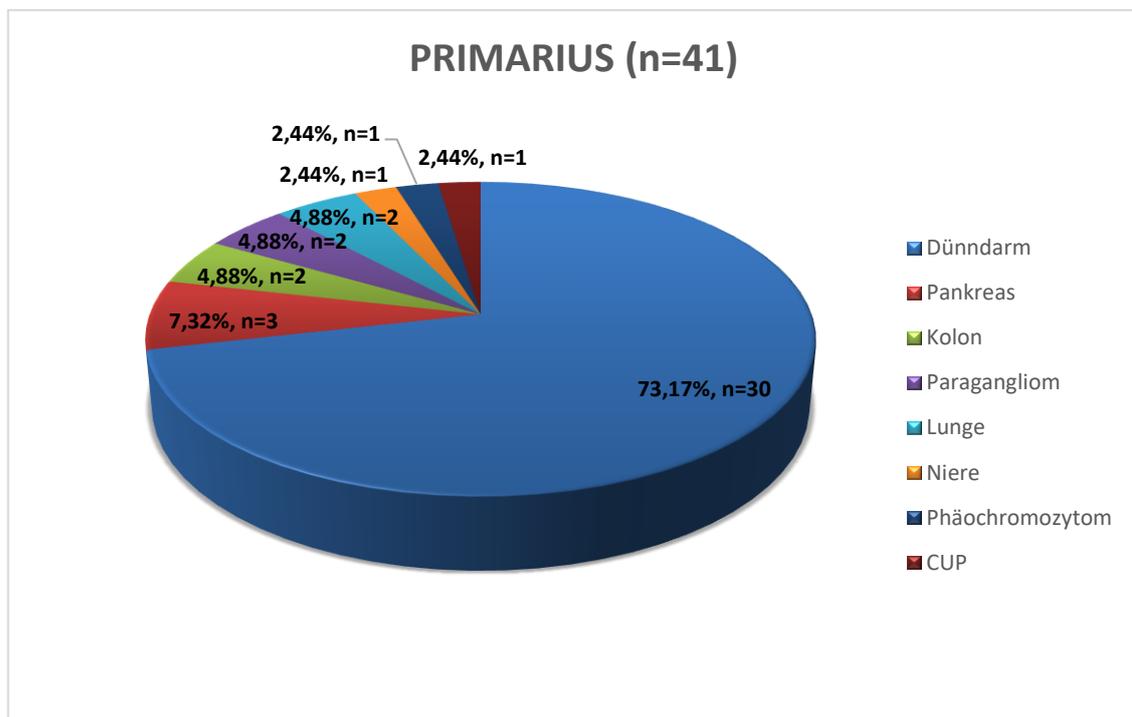


Abbildung 1: Lokalisation des Primarius

CUP: cancer of unknown primary

Die häufigsten Metastasen waren in der Leber (n=36, 87,80%) und in den Lymphknoten (n= 32, 78,05%) lokalisiert. 34,15% der Patienten (n=14) hatten Knochenmetastasen, 26,83% (n=11) eine Peritonealkarzinose, sowie jeweils 2,44% der Patienten (n=1) Lungen-, Milz- und kardiale Metastasen (vgl. Abbildung 2).

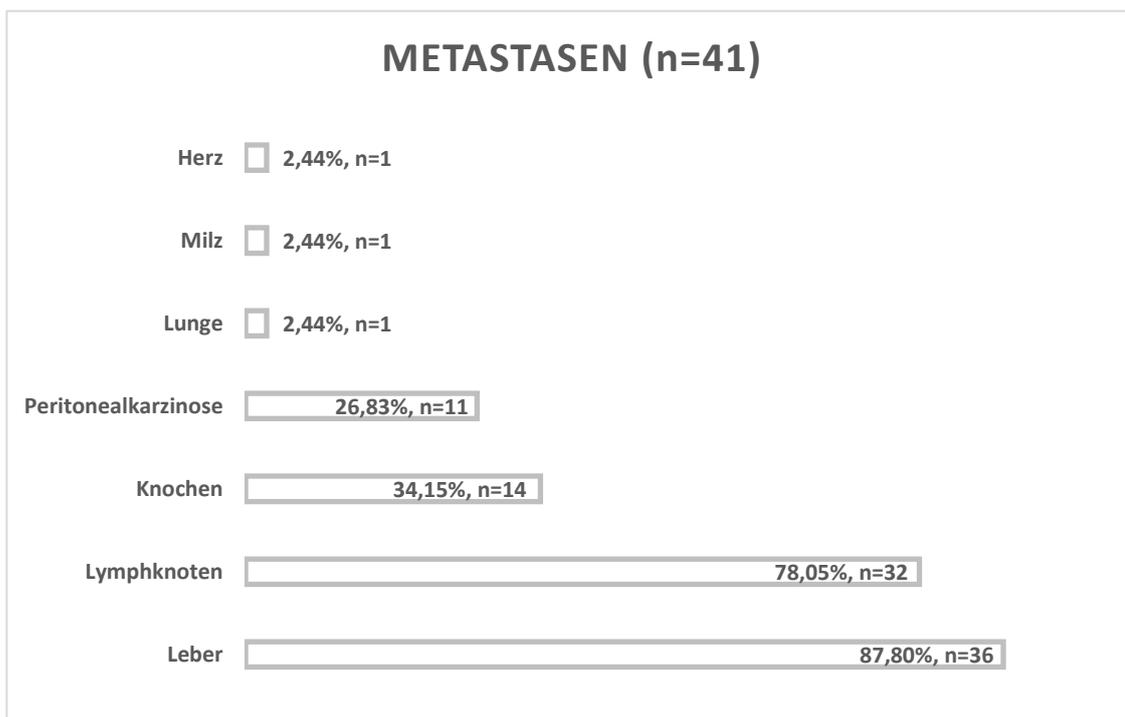


Abbildung 2: Lokalisation der Metastasen

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

Im Hinblick auf die Vortherapien wurden 82,93% der Patienten (n=34) operiert. Bei 34 Patienten wurde der Primarius operativ entfernt, davon war der Primarius bei 76,47% (n=26) der Patienten im Dünndarm, bei 8,82% (n=3) der Patienten im Pankreas, bei 5,88% (n=2) der Patienten im Kolon und jeweils 2,94% (n=1) der Patienten in der Lunge, in der Niere oder im Glomus caroticum lokalisiert. Bei 23,53% (n=8) der operierten Patienten wurden zudem Lebermetastasen reseziert. Eine Patientin wurde bei einer Metastasierung am Lendenwirbelkörper laminektomiert. Darüber hinaus erfolgte bei einem Patienten eine Omentektomie. Jeweils 12,20% (n=5) der Patienten wurden mit einer externen Strahlentherapie und mit Chemotherapie behandelt. 75,61% der Patienten (n=31) haben eine PRRT und 36,59% (n=15) der Patienten eine selektive interne Radiotherapie erhalten. 12,20% der Patienten (n=5) wurden mit zielgerichteten Therapien wie Everolimus oder Sunitinib, 9,76% (n=4) mittels transarterieller Chemoembolisation, 2,44% mittels transarterieller Embolisation (n=1), sowie 4,88% (n=2) mittels Radiofrequenzablation therapiert. 73,17% der Patienten (n=30) waren unter Behandlung mit Somatostatinanaloga (vgl. Abbildung 3).

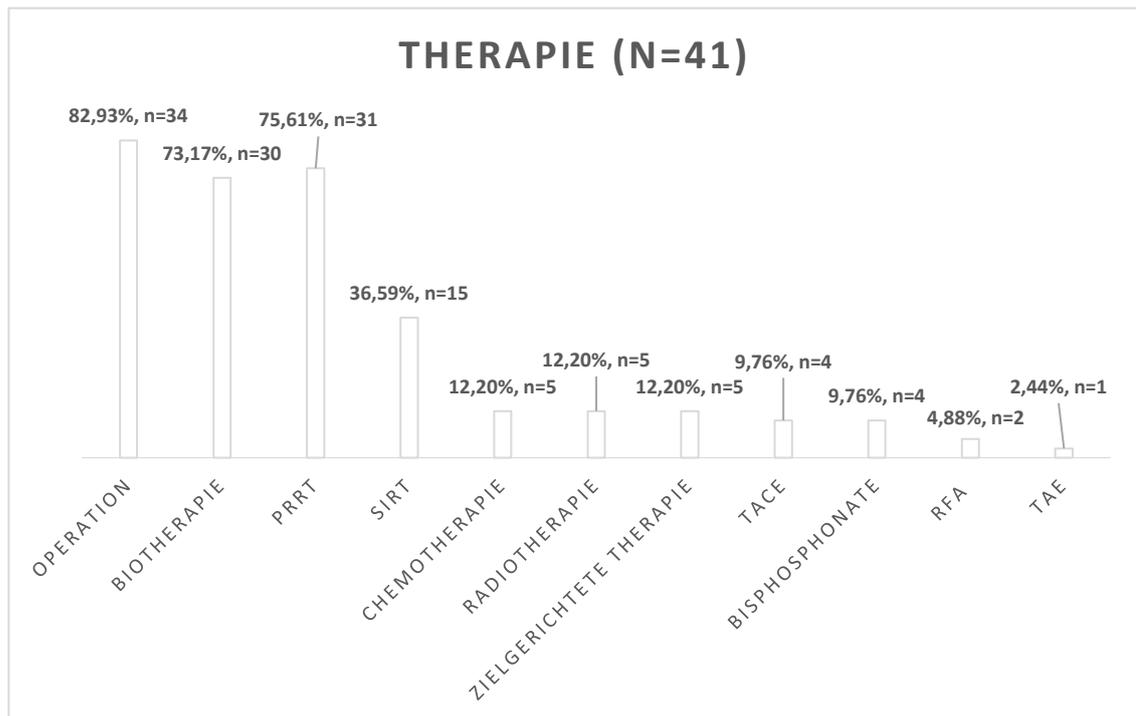


Abbildung 3: Therapie der Patienten

PRRT: Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie, RFA: Radiofrequenzablation, SIRT: selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, TAE: transarterielle Embolisation

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

Der mediane Ki67-Index lag bei 6%. Bei 9 der Patienten konnte in den Unterlagen kein Ki67-Index gefunden werden. Anhand den vorhandenen Ki67-Index-Werte bei insgesamt 32 Patienten ergab sich bei 12 (37,5%) Patienten ein WHO Grad 1, bei 19 (59,38%) Patienten ein Grad 2 und bei einem Patienten (3,13%) ein Grad 3 (vgl. Abbildung 4).

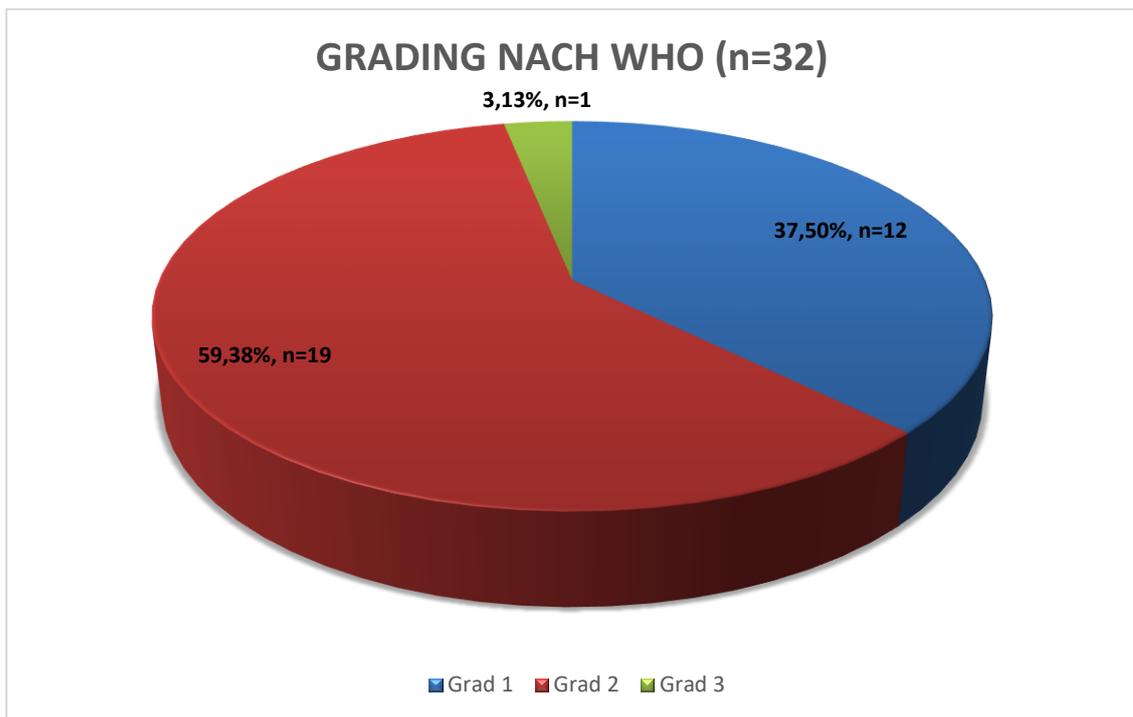


Abbildung 4: Grading nach 2022 WHO-Klassifikation

Die Auswertung erfolgte mit 32 Patienten, deren Ki67-Index dokumentiert wurde.

Die erhobenen Patienten- und Tumordaten wurden in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Patienten- und Tumordaten

Anzahl der Patienten, n	41
Alter, Jahre (Spanne)	64* (49-81)
männlich, n (%)	24 (58,54%)
weiblich, n (%)	17 (41,46%)
medianer Ki67-Index, %	6%
Primarius, n (%)	
○ Dünndarm	30 (73,17%)
○ Pankreas	3 (7,32%)
○ Kolon	2 (4,88%)
○ Paragangliom	2 (4,88%)
○ Lunge	1 (2,44%)
○ Niere	1 (2,44%)
○ Phäochromozytom	1 (2,44%)
○ CUP	1 (2,44%)
Metastasen, n (%)**	
○ Leber	36 (87,80%)
○ Lymphknoten	32 (78,05%)
○ Knochen	14 (34,15%)
○ Peritonealkarzinose	11 (26,83%)
○ Lunge	1 (2,44%)
○ Milz	1 (2,44%)
○ Herz	1 (2,44%)
Therapie, n (%)**	
○ Operation	34 (82,93%)
○ Biotherapie	30 (73,17%)
○ PRRT	31 (75,61%)
○ SIRT	14 (34,15%)
○ Chemotherapie	5 (12,20%)
○ Radiotherapie	5 (12,20%)
○ Zielgerichtete Therapie	5 (12,20%)
○ Bisphosphonate	4 (9,76%)
○ TACE	4 (9,76%)
○ TAE	1 (2,44%)
○ RFA	2 (4,88%)

CUP: cancer of unknown primary, PRRT: Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie, RFA: Radiofrequenzablation, SIRT: selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, TAE: transarterielle Embolisation

*mittleres Alter

**Die Zahl- und Prozentangaben beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, nicht der Anzahl der Metastasen oder Therapien.

3.2 Auswertung der ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT Untersuchung

3.2.1 Vergleich des Gesamtverlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien

Anhand der RECIST1.1-Kriterien wurde bei 4 Patienten eine progrediente Erkrankung (PD), bei 36 Patienten eine stabile Erkrankung (SD) und bei einem Patienten ein partielles Ansprechen (PR) dokumentiert. Es gab keine Patienten, bei denen nach RECIST1.1-Kriterien ein komplettes Ansprechen beobachtet wurde.

Nach EORTC-Kriterien anhand der SUVmax-Werte wurden 3 Fälle einer progredienten Erkrankung (PD), 29 mit einer stabilen Erkrankung (SD) und 9 mit einem partiellen Ansprechen (PR) identifiziert. Dabei wurde bei 3 Patienten, die nach RECIST1.1-Kriterien eine progrediente Erkrankung gezeigt hatten, nach EORTC-Kriterien eine stabile Erkrankung nachgewiesen. Bei 2 Patienten, die nach RECIST1.1-Kriterien eine stabile Erkrankung zeigten, wurde nach EORTC-Kriterien eine progrediente Erkrankung beobachtet. 8 Patienten mit stabiler Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien zeigten nach EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen (vgl. Tabelle 8).

Tabelle 8: Vergleich des Verlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmax

Verlauf nach RECIST1.1-Kriterien	Verlauf nach EORTC-Kriterien mit SUVmax			
	PD	SD	PR	Gesamt
PD	1	3	0	4
SD	2	26	8	36
PR	0	0	1	1
Gesamt	3	29	9	41

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, PD: progrediente Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stabile Erkrankung, SUVmax: maximum standardized uptake value

Zwischen den Tumorverläufen nach RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax ergaben sich 13 Diskordanzen.

Nach EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmean-Werten im Gegensatz zu SUVmax-Werten, wurden 4 Fälle einer progredienten Erkrankung, 25 Fälle mit einer stabilen Erkrankung und 12 Fälle mit einem partiellen Ansprechen beobachtet. Im Vergleich zur Auswertung nach RECIST1.1-Kriterien ergaben sich insgesamt 15 Änderungen beim besten Gesamtverlauf (2 Patienten PD zu SD, 2 Patienten SD zu PD, 11 Patienten SD zu PR) (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich des Verlaufs nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmean

Verlauf nach EORTC-Kriterien mit SUVmean				
Verlauf nach RECIST1.1-Kriterien	PD	SD	PR	Gesamt
PD	2	2	0	4
SD	2	23	11	36
PR	0	0	1	1
Gesamt	4	25	12	41

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, PD: progrediente Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stabile Erkrankung, SUVmean: mean standardized uptake value

Zwischen den Tumorverläufen nach RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmean ergaben sich 15 Diskordanzen.

Bei 3 Patienten, die nach EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax-Werten eine stabile Erkrankung zeigten, wurde anhand der EORTC-Kriterien unter Verwendung der SUVmean-Werte ein partielles Ansprechen festgestellt. Nur in einem Fall wurde eine anhand EORTC-Kriterien mit SUVmax-Werten dokumentierte stabile Erkrankung unter Verwendung der SUVmean-Werte zu einer progredienten Erkrankung zugeordnet (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Vergleich des Verlaufs nach EORTC-Kriterien mit SUVmax und EORTC-Kriterien mit SUVmean

Verlauf nach EORTC-Kriterien mit SUVmean				
Verlauf nach EORTC-Kriterien mit SUVmax	PD	SD	PR	Gesamt
PD	3	0	0	3
SD	1	25	3	29
PR	0	0	9	9
Gesamt	4	25	12	41

PD: progrediente Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stabile Erkrankung, SUVmax: maximum standardized uptake value, SUVmean: mean standardized uptake value

Zwischen den Tumorverläufen nach EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax und SUVmean ergaben sich 4 Diskordanzen.

3.2.2 Auswertung der Konkordanz

In der statistischen Korrelation der Auswertung nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien sowohl unter Verwendung von SUVmax-Werten als auch von SUVmean-Werten zeigte sich nur eine geringe Übereinstimmung (vgl. Tabelle 11). Die beste Übereinstimmung zeigte sich im Vergleich der RECIST1.1-Kriterien mit EORTC-Kriterien, welche mit SUVmean-Werten bestimmt wurden (Kappa 0,183, 95% KI [-0,055 – 0,421], 63,41% Übereinstimmung). Der Cohens Kappa-Wert bei dem Vergleich zwischen RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien, die nach SUVmax-Werten berechnet wurden, lag bei 0,135, 95% KI [-0,131 – 0,400], es bestand eine Übereinstimmung von 68,29%.

Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die Übereinstimmung bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung höher als bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung und mit einem partiellen Ansprechen ist. Bei Patienten mit progredienter Erkrankung lag der Kappa-Wert bei Vergleich zwischen RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax-Werten bei 0,221 mit 87,80% Übereinstimmung und zeigte damit eine mäßige Übereinstimmung. Zwischen RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien anhand der SUVmean-Werte ergab sich bei Patienten mit progredienter Erkrankung eine moderate

Übereinstimmung mit einem Kappa-Wert von 0,446 und einer Übereinstimmung von 90,24%.

Bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung, ergab sich bei dem Vergleich zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien nur eine geringe Übereinstimmung (Kappa-Wert 0,076 bzw. Übereinstimmung 68,29% zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmax bzw. 0,123 und 63,41% zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmean). Eine geringe Übereinstimmung wurde gleichermaßen zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien bei Patienten mit einem partiellen Ansprechen festgestellt (Kappa-Wert 0,163 bzw. Übereinstimmung 80,49% zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmax bzw. 0,114 und 73,17% zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien mit SUVmean). Es ergab sich eine fast perfekte Übereinstimmung zwischen EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax-Werten und EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmean-Werten (Kappa-Wert 0,804 und Übereinstimmung 90,24%).

In der Subgruppenanalyse war die Übereinstimmung bei Patienten mit progredienter Erkrankung am höchsten. Zwischen den EORTC-Kriterien mit SUVmax-Werten und EORTC-Kriterien mit SUVmean-Werten; bei Patienten mit progredienter Erkrankung zeigte sich mit einem Kappa-Wert von 0,844 eine fast perfekte Übereinstimmung. Bei Patienten mit stabiler Erkrankung und partiellem metabolischem Ansprechen zeigte sich zwischen EORTC-Kriterien nach beiden Methoden (SUVmax und SUVmean), erwartungsgemäß eine gute bis fast perfekte Übereinstimmung (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11: Bewertung der Konkordanz zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien

Ansprechen	Cohen's Kappa	Übereinstimmung
<i>RECIST1.1 vs. EORTC mit SUVmax</i>	0,135	68,29%
PD	0,221	87,80%
SD	0,076	68,29%
PR	0,163	80,49%
<i>RECIST1.1 vs. EORTC mit SUVmean</i>	0,183	63,41%
PD	0,446	90,24%
SD	0,123	63,41%
PR	0,114	73,17%
<i>EORTC mit SUVmax vs. EORTC mit SUVmean</i>	0,804	90,24%
PD	0,844	97,56%
SD	0,785	90,24%
PR	0,809	92,68%

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, PD: progrediente Erkrankung, PR: partielles Ansprechen, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SD: stabile Erkrankung, SUVmax: maximum standardized uptake value, SUVmean: mean standardized uptake value

Zwischen den Tumorverläufen nach RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax oder SUVmean ergab sich eine geringe Übereinstimmung. Zwischen den Tumorverläufen nach EORTC-Kriterien unter des SUVmax und SUVmean zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung.

3.3 Patienten- und Tumorcharakteristika nach Klassifizierung anhand RECIST1.1- und EORTC-Kriterien

3.3.1 Progrediente Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien

Anhand RECIST1.1-Kriterien ergab sich bei 4 Patienten eine progrediente Erkrankung. Das mittlere Alter lag bei 68 Jahren (Spanne 54-79). Alle Patienten waren männlich. Der Medianwert des Ki67-Index lag bei 5% (Spanne 2-5%).

Der Primarius lag in 75% der Fälle (n=3) im Dünndarm und in 25% (n=1) der Fälle im Pankreas (vgl. Abbildung 5). Alle Patienten (n=4) hatten Lebermetastasen, 75% der Patienten (n=3) Lymphknoten- und 50% der Patienten (n=2) Knochenmetastasen (vgl. Abbildung 6). Alle Patienten (n=4) haben eine Somatostatinanaloge erhalten. Jeweils 75% (n=3) der Patienten wurden operativ bzw. mit PRRT behandelt, jeweils 50% der Patienten (n=2) haben SIRT bzw. Chemotherapie, sowie 25% der Patienten (n=1) eine zielgerichtete Therapie erhalten (vgl. Abbildung 7).

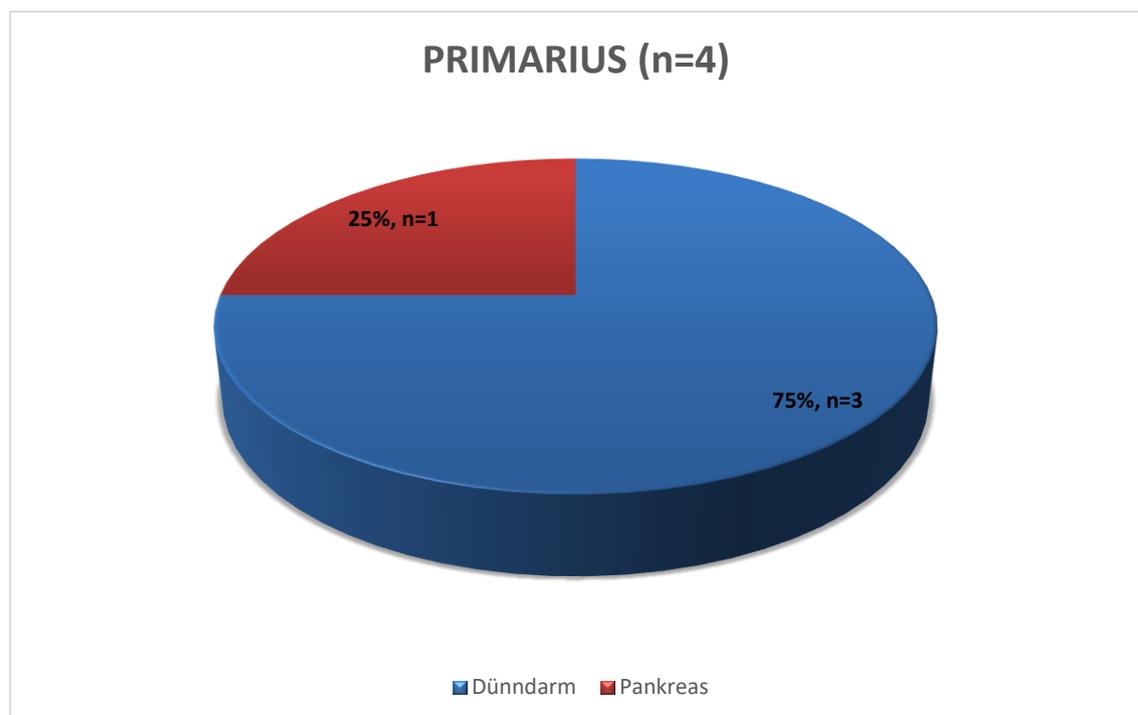


Abbildung 5: Primarius bei PD nach RECIST1.1-Kriterien

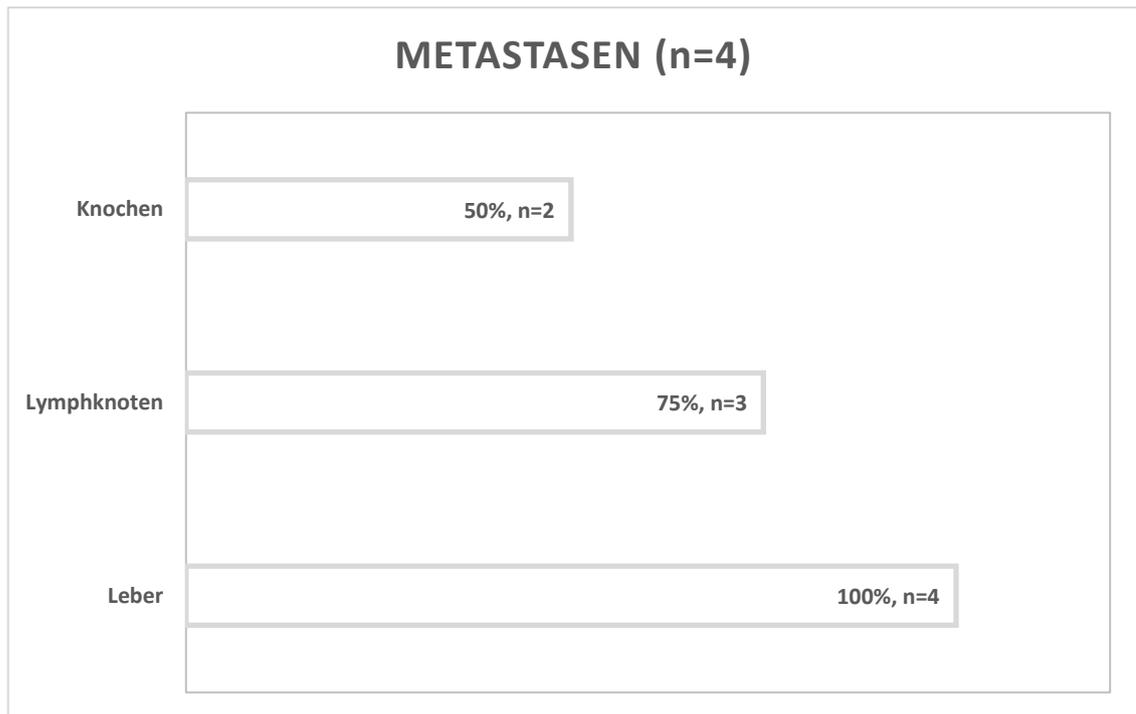


Abbildung 6: Metastasen bei PD nach RECIST1.1-Kriterien

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

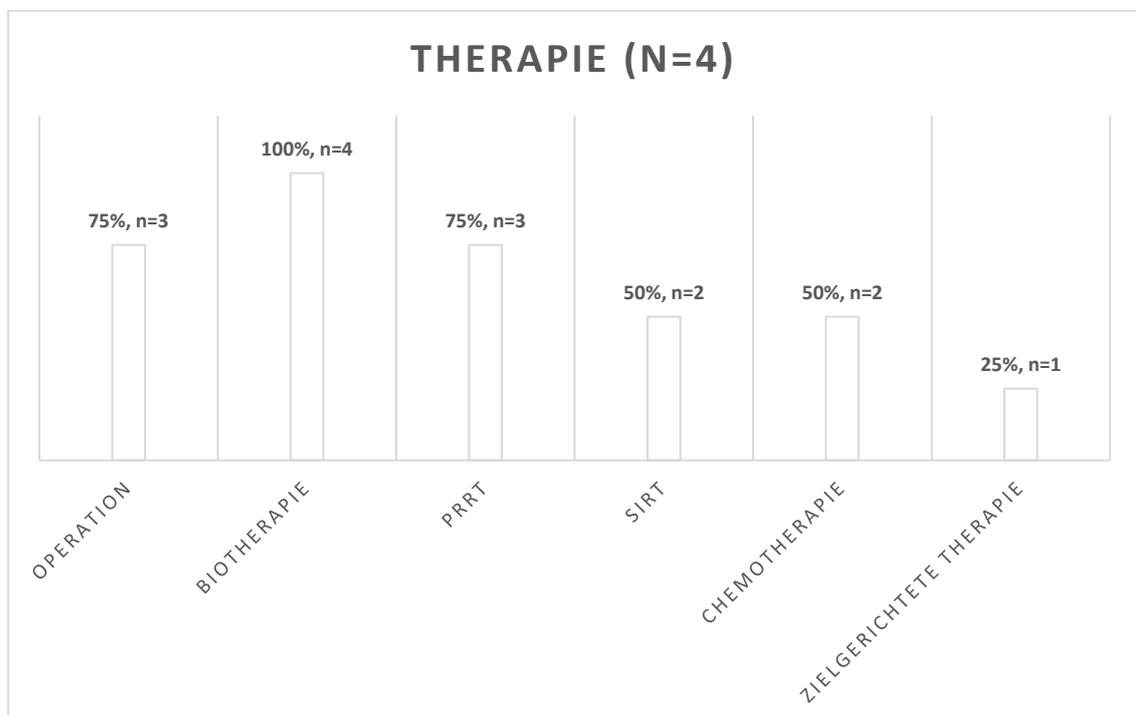


Abbildung 7: Therapie bei PD nach RECIST1.1-Kriterien

PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie; SIRT: selektive interne Radiotherapie

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

3.3.2 Progrediente Erkrankung nach EORTC-Kriterien

Nach EORTC-Kriterien wurden 3 Patienten festgestellt, die eine progrediente Erkrankung hatten, davon waren 2 männlich und 1 weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 61 Jahren (Spanne 54-79 Jahre) und der mediane Ki67-Index bei 3,5% (Spanne 2-5%).

Der Primarius war in 66,67% der Fälle (n=2) im Dünndarm lokalisiert. Ein Patient (33,33%) hatte ein Paragangliom (vgl. Abbildung 8). Bei allen Patienten (n=3) wurden Lymphknotenmetastasen nachgewiesen. Jeweils 66,67% (n=2) der Patienten hatten Leber- bzw. Knochenmetastasen und jeweils 33,33% der Patienten (n=1) Lungenmetastasen bzw. eine Peritonealkarzinose (vgl. Abbildung 9). Alle Patienten (n=3) wurden operativ therapiert und jeweils 66,67% der Patienten (n=2) haben Somatostatinanaloga, eine PRRT, eine SIRT bzw. eine zielgerichtete Therapie erhalten. Jeweils 33,33% der Patienten (n=1) wurden zudem mittels Chemotherapie bzw. Radiotherapie behandelt (vgl. Abbildung 10).

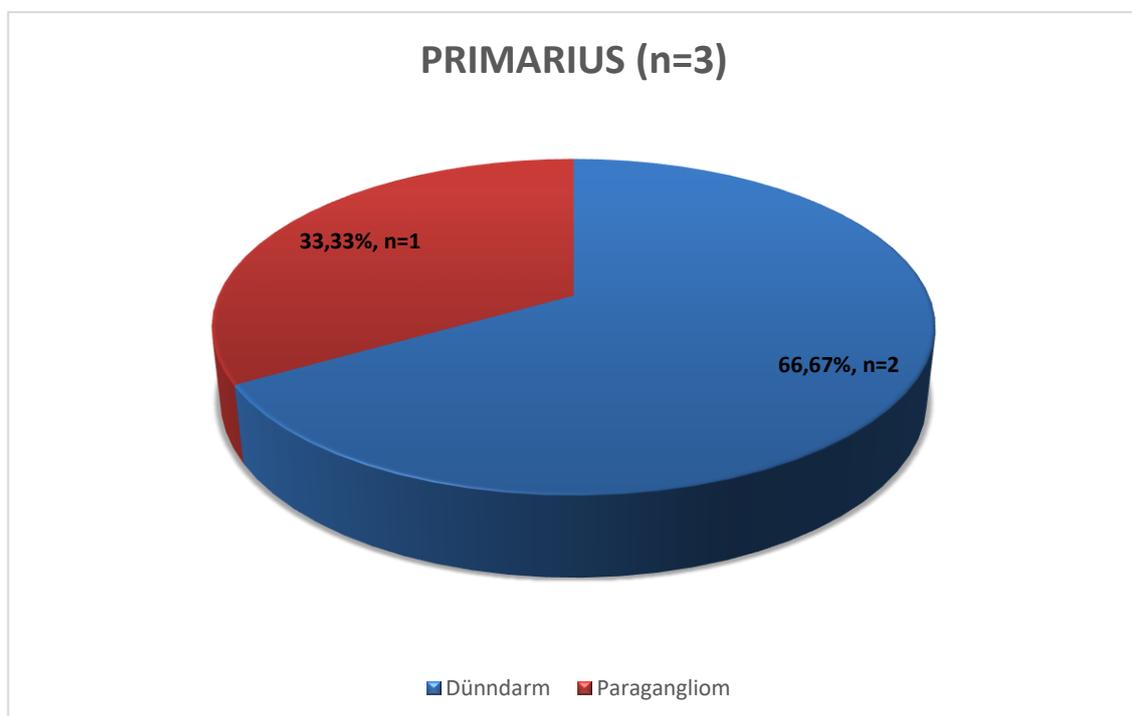


Abbildung 8: Primarius bei PD nach EORTC-Kriterien

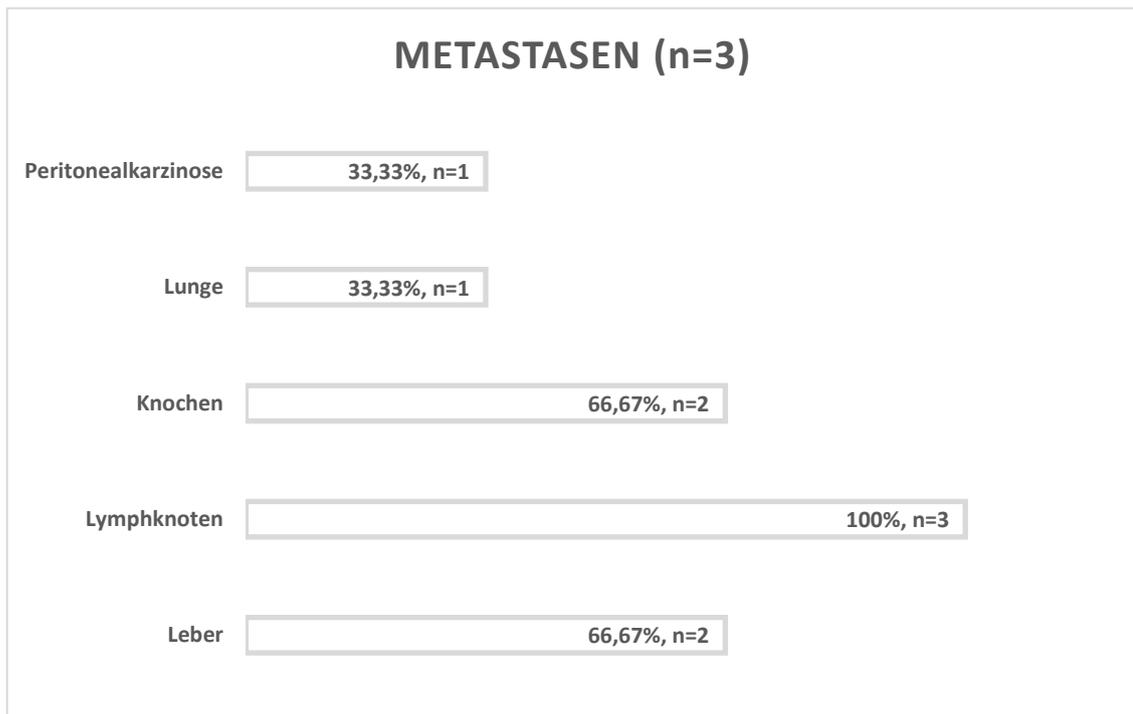


Abbildung 9: Metastasen bei PD nach EORTC-Kriterien

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

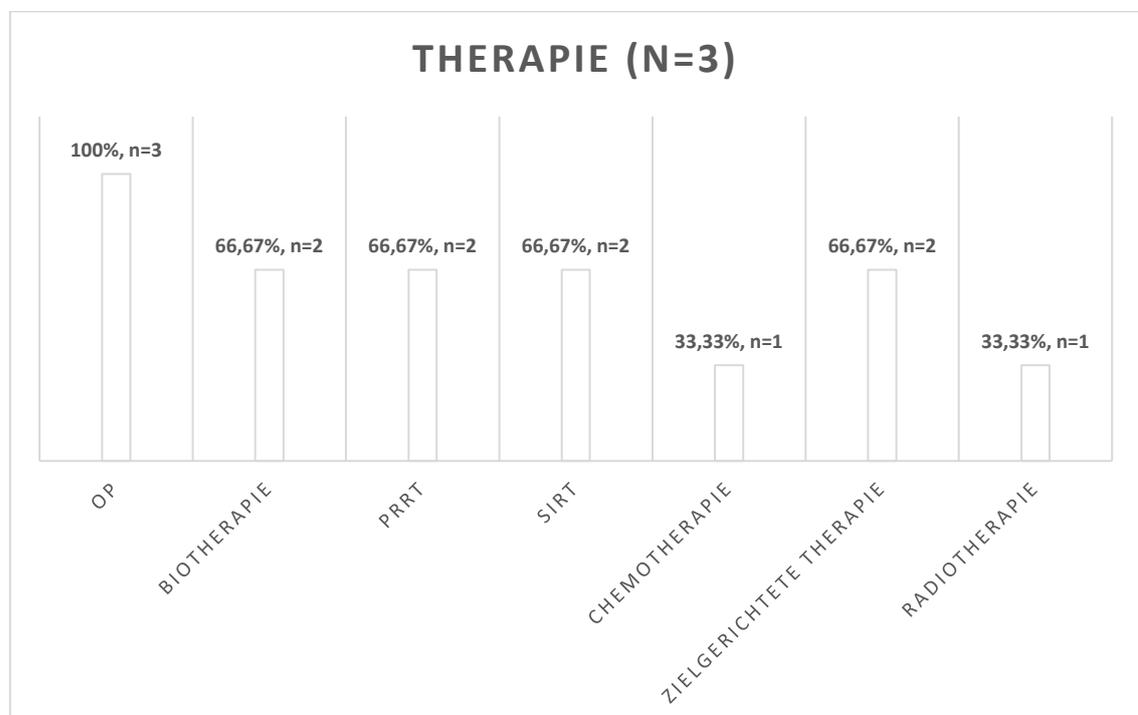


Abbildung 10: Therapie bei PD nach EORTC-Kriterien

PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie; SIRT: selektive interne Radiotherapie

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

3.3.3 Stabile Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien

Es gab 36 Patienten, die anhand RECIST1.1-Kriterien eine stabile Erkrankung gezeigt haben. Von diesen 36 Patienten, waren 19 (52,78%) männlich und 17 (47,22%) weiblich. Das durchschnittliche Alter betrug 64 Jahre (Spanne 49-81) der mediane Ki67-Index lag bei 4% (Spanne 1-30%).

72,22% der Patienten (n=26) hatten einen Primarius im Dünndarm, jeweils 5,56% (n=2) im Pankreas und im Kolon, sowie jeweils 2,78% (n=1) in der Lunge und in der Niere. 2 Patienten (5,56%) hatten ein Paragangliom und 1 Patient (2,78%) ein Phäochromozytom bzw. ein CUP (vgl. Abbildung 11). Die Metastasenlokalisierung beinhaltete in 86,11% der Fälle die Leber (n=31), in 77,78% Lymphknoten (n=28), in 33,33% Knochen (n=12), sowie jeweils 2,78% (n=1) in Lunge, in der Milz bzw. im Herzen. Zudem hatten 27,78% der Patienten (n=10) eine Peritonealkarzinose (vgl. Abbildung 12).

Die meisten Patienten wurden operativ (83,33%, n=30), mittels PRRT (75%, n=27) bzw. mittels Somatostatinanaloga (69,44%, n=25) behandelt. 36,11% der Patienten (n=13) wurden mit SIRT therapiert, 13,89% der Patienten (n=5) haben eine Radiotherapie und 8,33% der Patienten (n=3) eine Chemotherapie erhalten. Jeweils 11,11% der Patienten (n=4) wurden mit einer zielgerichteten Therapie bzw. mit Bisphosphonaten behandelt. Der Anteil der Patienten, die bei hepatischen Metastasen eine lokale Therapie mittels transarterieller Chemoembolisation, Radiofrequenzablation bzw. transarterieller Embolisation erhalten haben, lag bei 11,11% (n=4), 5,56% (n=2) bzw. 2,78% (n=1) (vgl. Abbildung 13).

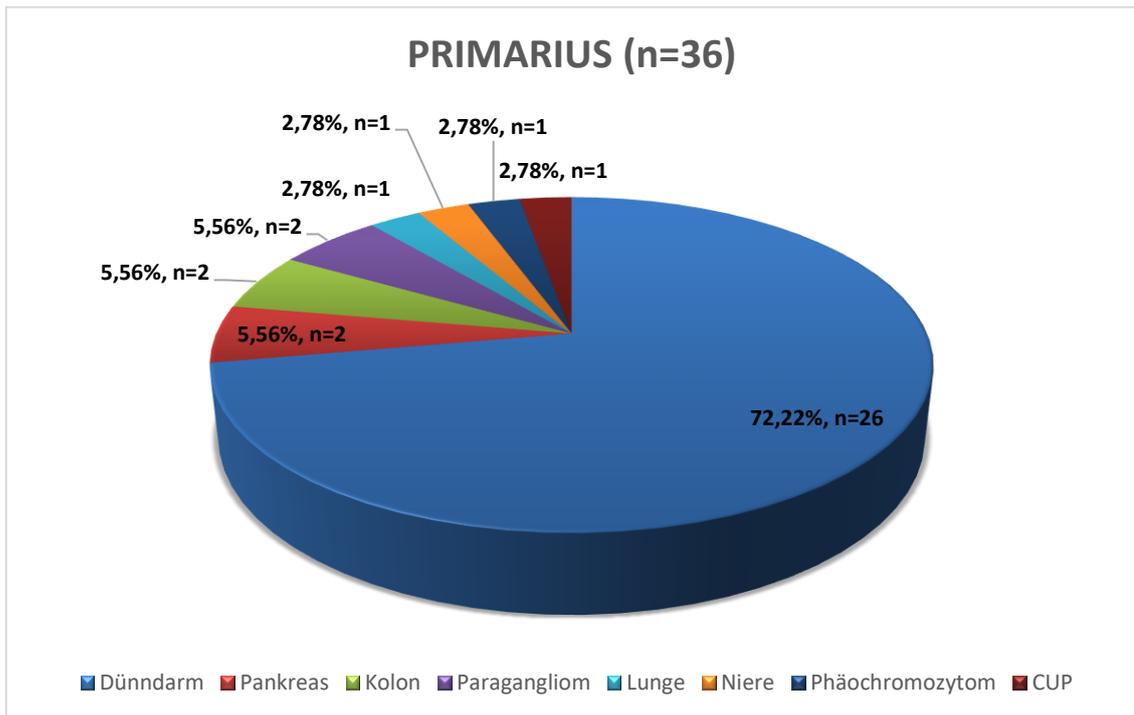


Abbildung 11: Primarius bei SD nach RECIST1.1-Kriterien

CUP: cancer of unknown primary

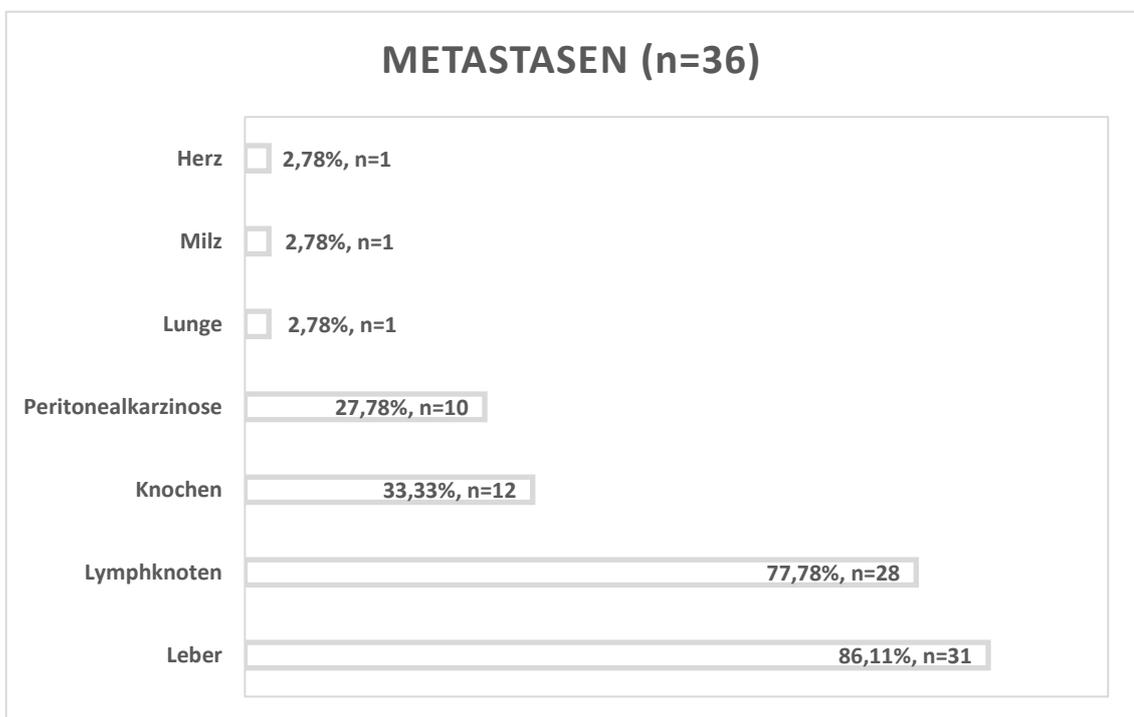


Abbildung 12: Metastasen bei SD nach RECIST1.1-Kriterien

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

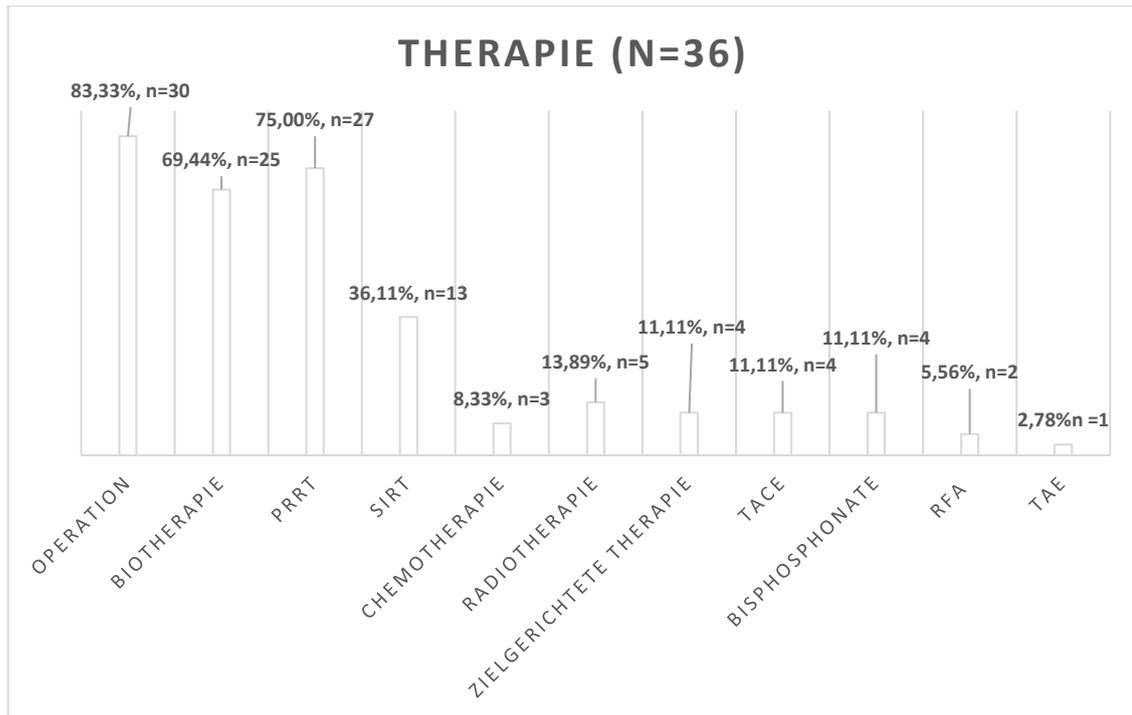


Abbildung 13: Therapie bei SD nach RECIST1.1-Kriterien

PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, RFA: Radiofrequenzablation, SIRT: selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, TAE: transarterielle Embolisation

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

3.3.4 Stabile Erkrankung nach EORTC-Kriterien

Es zeigten sich 29 Patienten, die anhand der EORTC-Kriterien eine stabile Erkrankung aufwiesen. Davon waren 16 (55,17%) männlich und 13 (44,83%) weiblich. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre (Spanne 49-81 Jahre). Der mediane Ki67-Index lag bei 4% (Spanne 1-30%).

Die meisten Patienten (72,41%, n=21) hatten einen Primarius im Dünndarm. Der Anteil von Patienten, die eine NEN des Kolons bzw. des Pankreas hatten, betrug jeweils 6,90% (n=2). Bei jeweils 3,45% der Patienten (n=1) war der Primarius in der Lunge und in der Niere lokalisiert. Bei jeweils 3,45% der Patienten (n=1) handelte es sich um ein Phäochromozytom oder ein CUP (vgl. Abbildung 14). Die meisten Patienten hatten Leber- (89,66%, n=26) und Lymphknotenmetastasen (75,86%, n=22). Knochenmetastasen bzw. eine Peritonealkarzinose lagen bei

31,03% (n=9) bzw. 27,59% (n=8) der Patienten vor. Bei einem Patienten (3,45%) wurde eine kardiale Metastase nachgewiesen (vgl. Abbildung 15).

Die meisten Patienten wurden operativ (79,31%, n=23), mit Somatostatinanaloga (75,86%, n=22) und PRRT (79,31%, n=23) behandelt. 34,48% der Patienten (n=10) erhielten eine SIRT, jeweils 10,34% (n=3) eine Chemotherapie, eine Radiotherapie oder supportive Bisphosphonate, sowie 6,90% der Patienten (n=2) eine zielgerichtete Therapie. Hepatische Metastasen wurden bei 10,34% der Patienten (n=3) mittels transarterieller Chemoembolisation und bei 3,45% der Patienten (n=1) mittels Radiofrequenzablation therapiert (vgl. Abbildung 16).

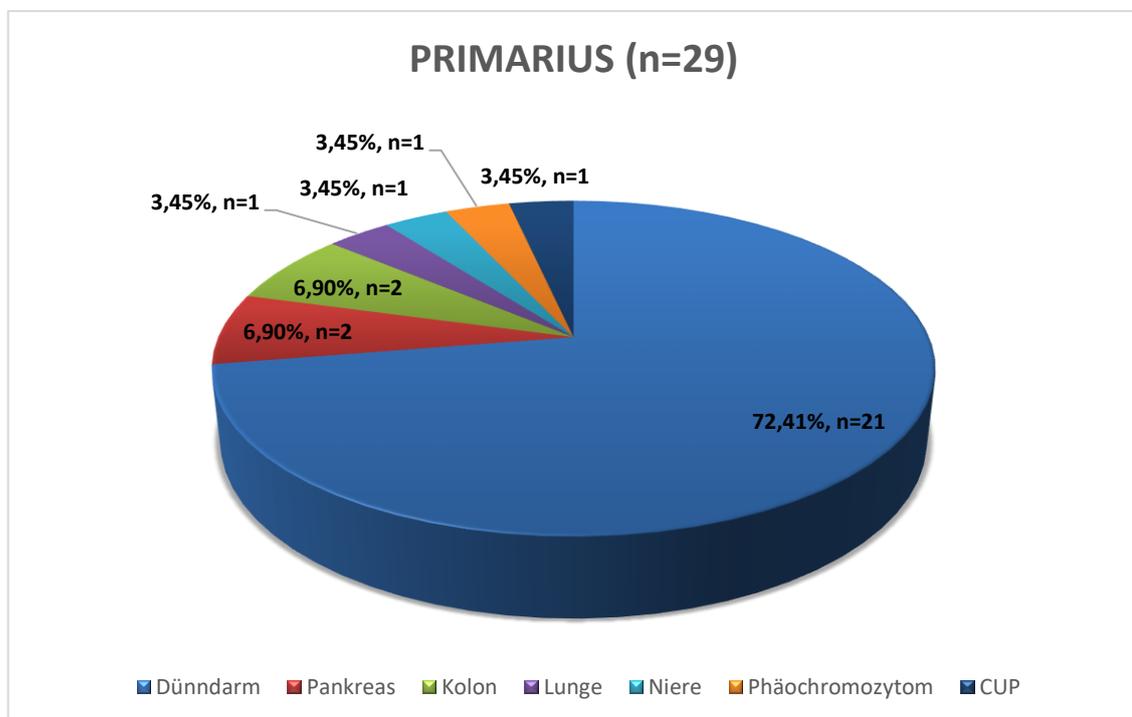


Abbildung 14: Primarius bei SD nach EORTC-Kriterien

CUP: cancer of unknown primary

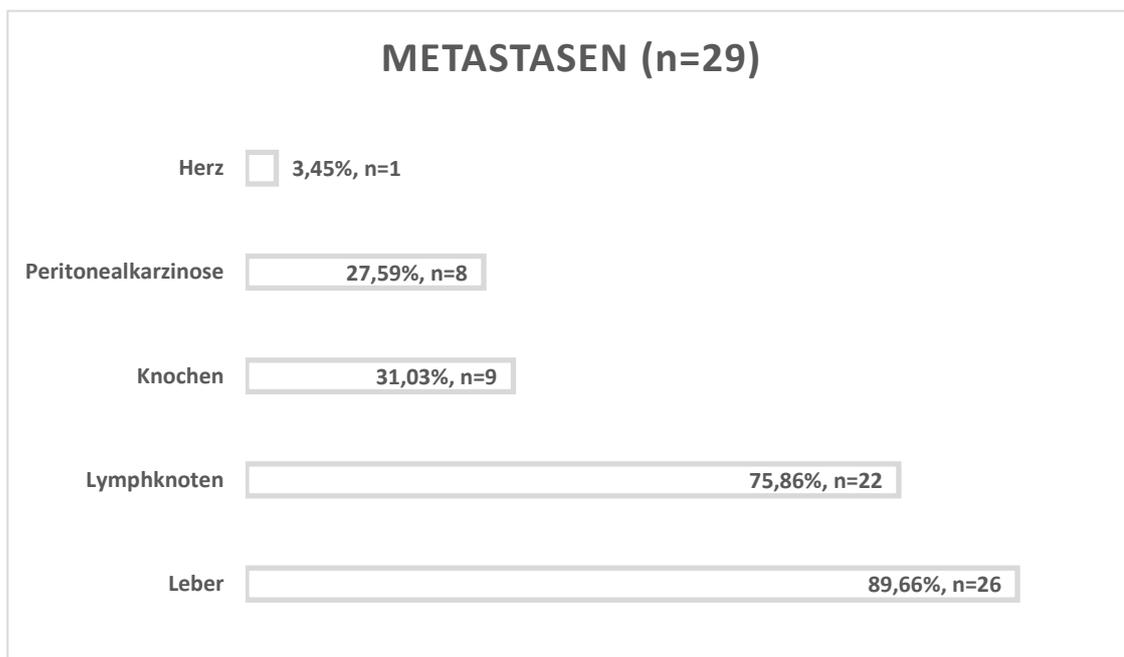


Abbildung 15: Metastasen bei SD nach EORTC-Kriterien

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

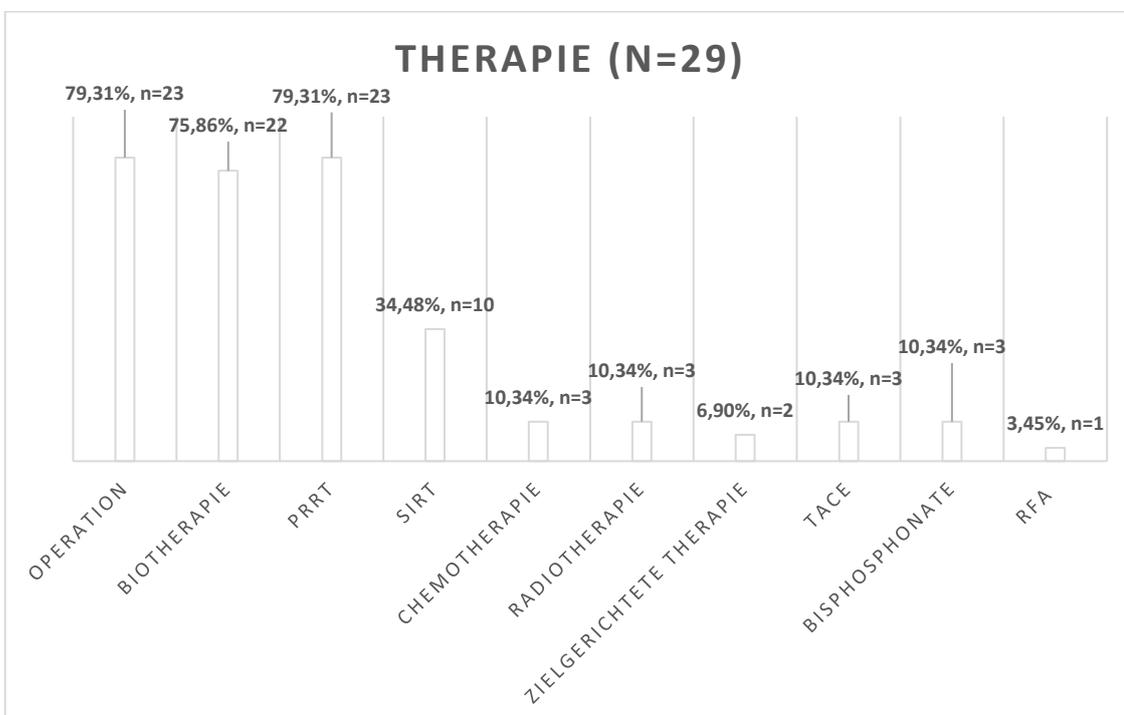


Abbildung 16: Therapie bei SD nach EORTC-Kriterien

PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, RFA: Radiofrequenzablation, SIRT: selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

3.3.5 Partielles Ansprechen nach RECIST1.1-Kriterien

Anhand der RECIST1.1-Kriterien wurde lediglich bei einem Patienten ein partielles Ansprechen festgestellt. Der Patient war männlich und 49 Jahre alt. Der Primarius war im Dünndarm, sowie die Metastasen waren in der Leber und in den Lymphknoten lokalisiert. Zudem zeigte sich bei dem Patienten eine Peritonealkarzinose. Der Ki67-Index lag bei 2%. Die Therapie erfolgte operativ, mittels Somatostatinanaloga und PRRT.

3.3.6 Partielles Ansprechen nach EORTC-Kriterien

Es gab 9 Patienten, bei denen sich anhand der EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen zeigte. 3 (33,33%) dieser Patienten waren weiblich und 6 (66,67%) männlich mit einem mittleren Alter von 60 Jahren (Spanne 49-71 Jahre). Der mediane Ki67-Index lag bei 3% (Spanne 1-15%).

Bei 77,78% der Patienten (n=7) handelte sich um eine Dünndarm-NEN und jeweils 11,11% der Patienten (n=1) hatten eine NEN des Pankreas bzw. ein Paragangliom (vgl. Abbildung 17). Die meisten Metastasen waren in der Leber (88,89%, n=8) und in Lymphknoten (77,78%, n=7) lokalisiert. 33,33% der Patienten (n=3) hatten Knochenmetastasen und 22,22% (n=2) bzw. 11,11% (n=1) der Patienten hatten eine Peritonealkarzinose bzw. Metastasen in der Milz (vgl. Abbildung 18).

Die meisten Patienten (88,89%, n=8) wurden operativ behandelt. 66,67% der Patienten (n=6) haben Somatostatinanaloga, 55,56% der Patienten (n=5) eine PRRT, 33,33% der Patienten (n=3) eine SIRT, sowie jeweils 11,11% der Patienten (n=1) eine Chemotherapie, Radiotherapie, zielgerichtete Therapie, Bisphosphonate, transarterielle Embolisation, transarterielle Chemoembolisation bzw. eine Radiofrequenzablation erhalten (vgl. Abbildung 19).

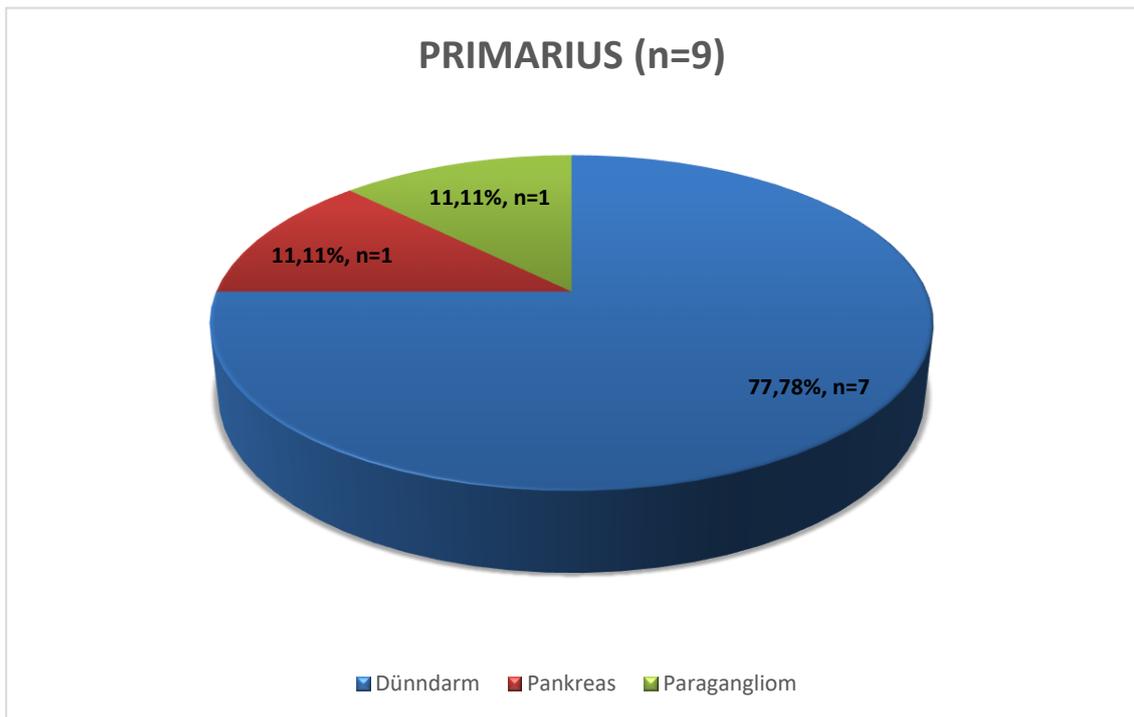


Abbildung 17: Primarius bei PR nach EORTC-Kriterien

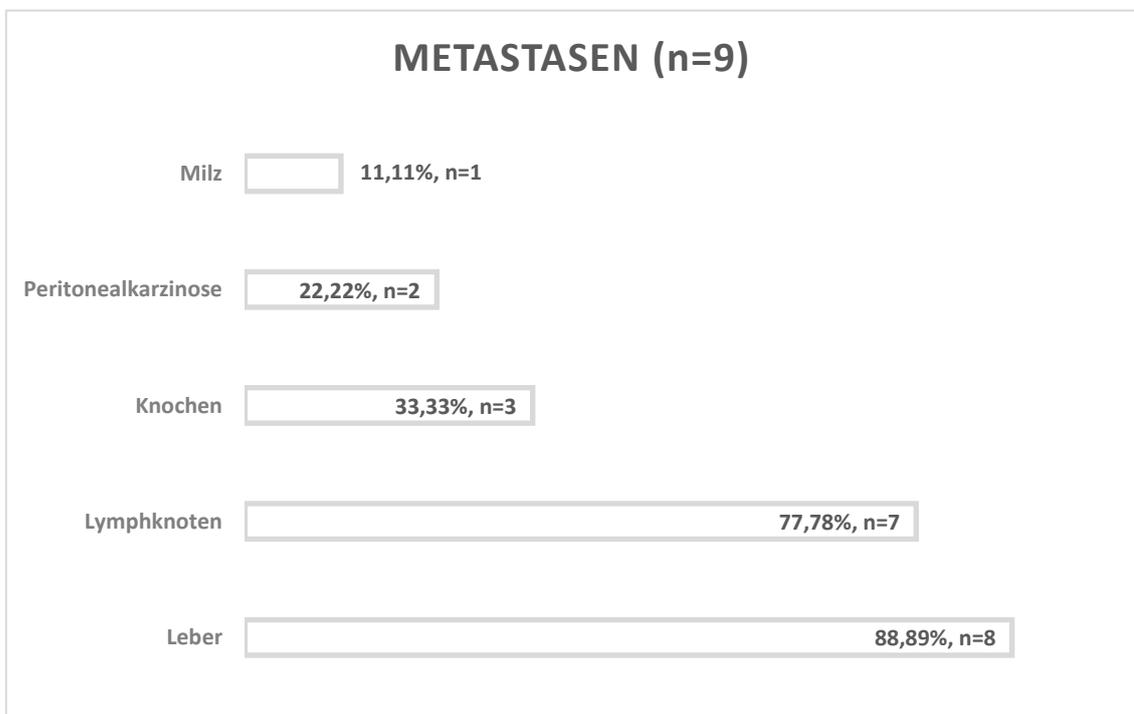


Abbildung 18: Metastasen bei PR nach EORTC-Kriterien

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Metastasen. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten Metastasen in mehr als einem Organ hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

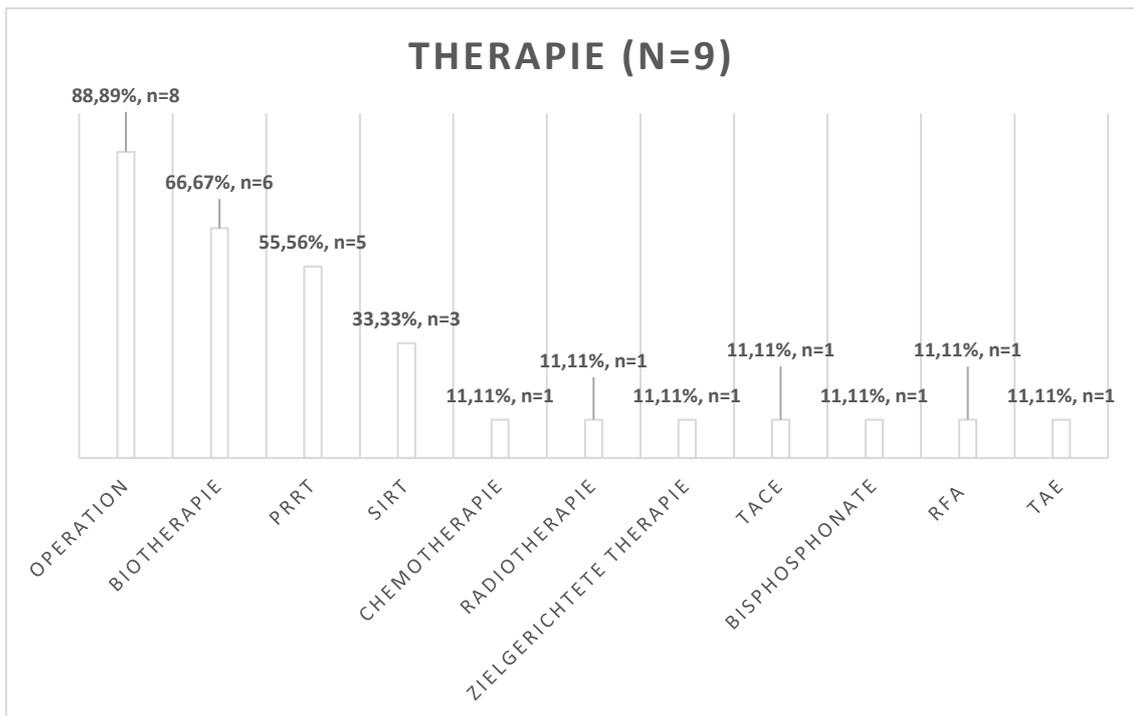


Abbildung 19: Therapie bei PR nach EORTC-Kriterien

PRRT: Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie, RFA: Radiofrequenzablation, SIRT: selektive interne Radiotherapie, TACE: transarterielle Chemoembolisation, TAE: transarterielle Embolisation

Die Zahlangaben entsprechen der Anzahl der Patienten und nicht der Anzahl der Therapien. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Patienten. Da die Mehrheit der Patienten mehr als eine Therapie hat, entspricht die Summe der Zahlangaben in der Abbildung nicht der Gesamtanzahl der Patienten.

3.4 Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten, die anhand der RECIST1.1-Kriterien eine progrediente Erkrankung zeigten, betrug 22 Wochen (95% KI [14;30 Wochen]), während die mediane progressionsfreie Überlebenszeiten bei den Patienten, die sich anhand der RECIST1.1-Kriterien eine stabile Erkrankung zeigten, bei 237 Wochen (95% KI [108;366 Wochen]) lag. Bei einem Patienten, der nach den RECIST1.1-Kriterien ein partielles Ansprechen zeigte, wurde eine progressionsfreie Überlebenszeit von 165 Wochen festgestellt (vgl. Abbildung 20).

Der Log-Rank-Test zeigte, dass sich die Überlebensanalysen der drei Gruppen voneinander signifikant unterschieden ($\chi^2(2) = 21,14$, $p < 0,001$).

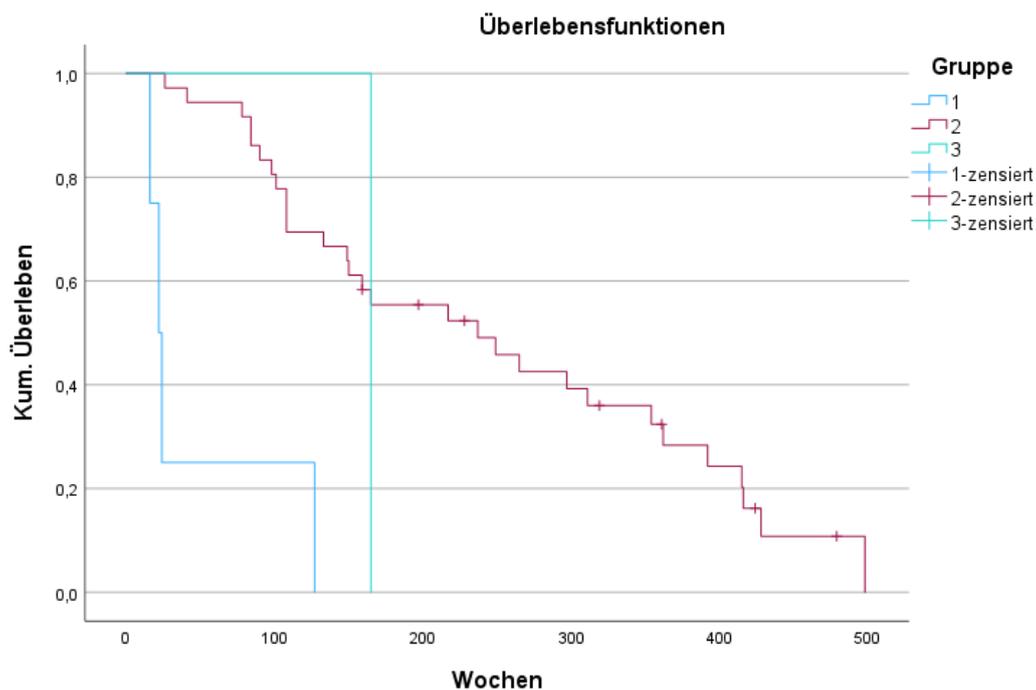


Abbildung 20: Progressionsfreies Überleben der Patienten nach RECIST1.1-Kriterien

Gruppe 1: Patienten mit progredienter Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien, Gruppe 2: Patienten mit stabiler Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien, Gruppe 3: Patient mit partiellem Ansprechen nach RECIST1.1-Kriterien, 1-zensiert/2-zensiert/3-zensiert: zensierte Patienten der Gruppe 1/2/3

Die Patienten mit progredienter Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien zeigten eine signifikant kürzere mediane progressionsfreie Überlebenszeit als die Patienten mit stabiler Erkrankung. Ein Patient mit partiellem Ansprechen zeigte eine signifikant kürzere mediane progressionsfreie Überlebenszeit als die Patienten mit stabiler Erkrankung ($p < 0,001$).

Patienten, bei denen nach EORTC-Kriterien eine progrediente Erkrankung festgestellt wurde, hatten in der Überlebensanalyse eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 21 Wochen (95% KI [15;27 Wochen]). Die mittlere Überlebenszeit bei Patienten, die nach EORTC-Kriterien eine stabile Erkrankung zeigten, betrug 78 Wochen (95% KI [48;108 Wochen]) und bei den Patienten, die nach EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen zeigten, 167 Wochen (95% KI [130;204 Wochen]) (vgl. Abbildung 21).

Auch hier zeigte sich im Log-Rank-Test erwartungsgemäß, dass die Unterschiede der Überlebenszeiten zwischen drei Gruppen signifikant waren ($\chi^2(2) = 33,42$, $p < 0,001$).

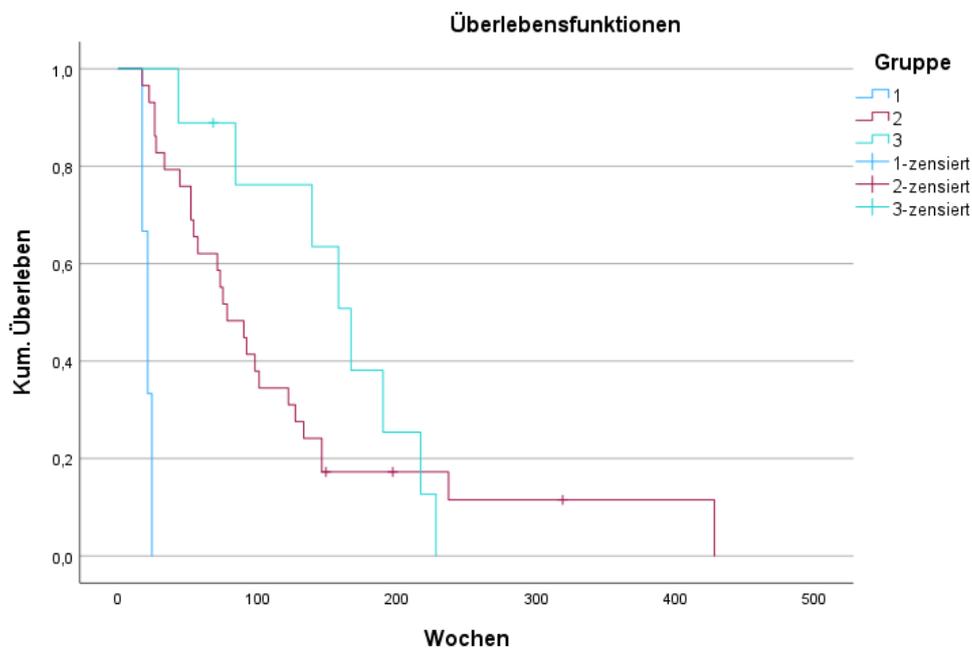


Abbildung 21: Progressionsfreies Überleben der Patienten nach EORTC-Kriterien

Gruppe 1: Patienten mit progredienter Erkrankung nach EORTC-Kriterien, Gruppe 2: Patienten mit stabiler Erkrankung nach EORTC-Kriterien, Gruppe 3: Patienten mit partiellem Ansprechen nach EORTC-Kriterien, 1-zensiert/2-zensiert/3-zensiert: zensierte Patienten der Gruppe 1/2/3

Die Patienten mit partiellem Ansprechen nach EORTC-Kriterien zeigten eine signifikant längere mediane progressionsfreie Überlebenszeit als die Patienten mit stabiler oder progredienter Erkrankung ($p < 0,001$).

3.5 Gesamtüberleben

Das mittlere Gesamtüberleben lag in der gesamten Patientengruppe bei 1101 Wochen (95% KI [1020; 1182 Wochen]). 95,12% der Patienten (n=39) waren zensiert.

Eine Überlebensanalyse war bei den Patientengruppen, die basierend auf den RECIST1.1-Kriterien gebildet wurden, nicht sinnvoll, da alle Patienten mit PD und PR zensiert waren. Die Kaplan-Meier-Kurven unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($\chi^2(2) = 0,179$, $p = 0,915$) (vgl. Abbildung 22).

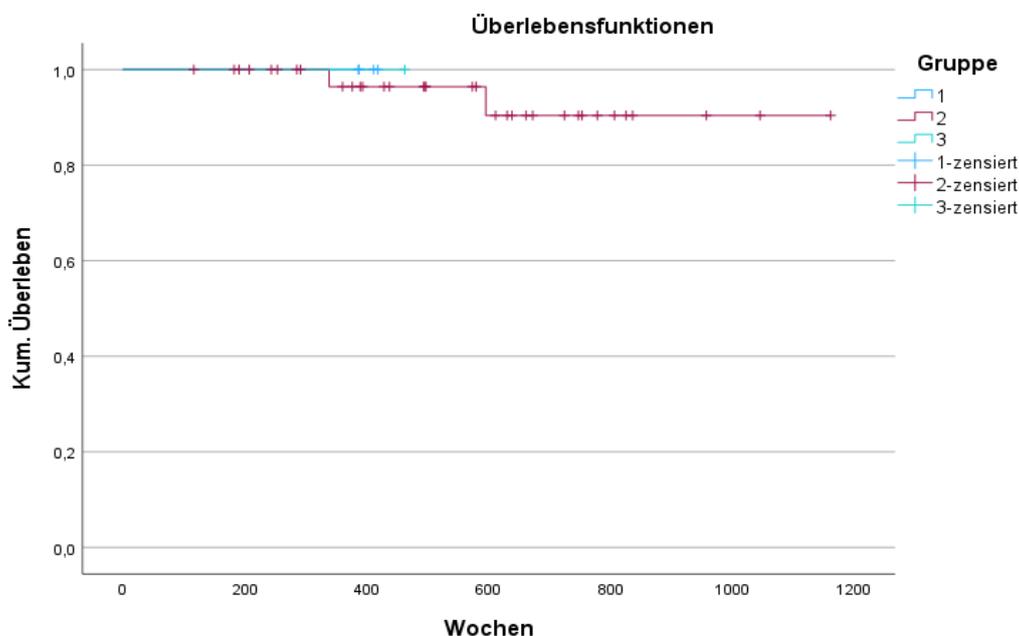


Abbildung 22: Gesamtüberleben der Patienten nach RECIST1.1-Kriterien

Gruppe 1: Patienten mit progredienter Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien, Gruppe 2: Patienten mit stabiler Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien, Gruppe 3: Patient mit partiellem Ansprechen nach RECIST1.1-Kriterien, 1-zensiert/2-zensiert/3-zensiert: zensierte Patienten der Gruppe 1/2/3

Die Überlebenskurven unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,915$).

Alle Patienten, die sich nach EORTC-Kriterien eine PD zeigten, wurden ebenfalls zensiert. Das mittlere Gesamtüberleben von Patienten mit SD nach EORTC-Kriterien, betrug 1117 Wochen (95% KI [1035;1199 Wochen]). Lediglich ein Patient wurde nicht zensiert. Patienten mit PR nach EORTC-Kriterien zeigten ein mittleres Gesamtüberleben von 880 Wochen (95% KI [738;1021 Wochen]).

Hierbei wurde wiederum lediglich ein Patient nicht zensiert. Der Log-Rank-Test zeigte, dass sich die Überlebensanalysen zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2(1) = 0,93$, $p = 0,335$) (vgl. Abbildung 23).

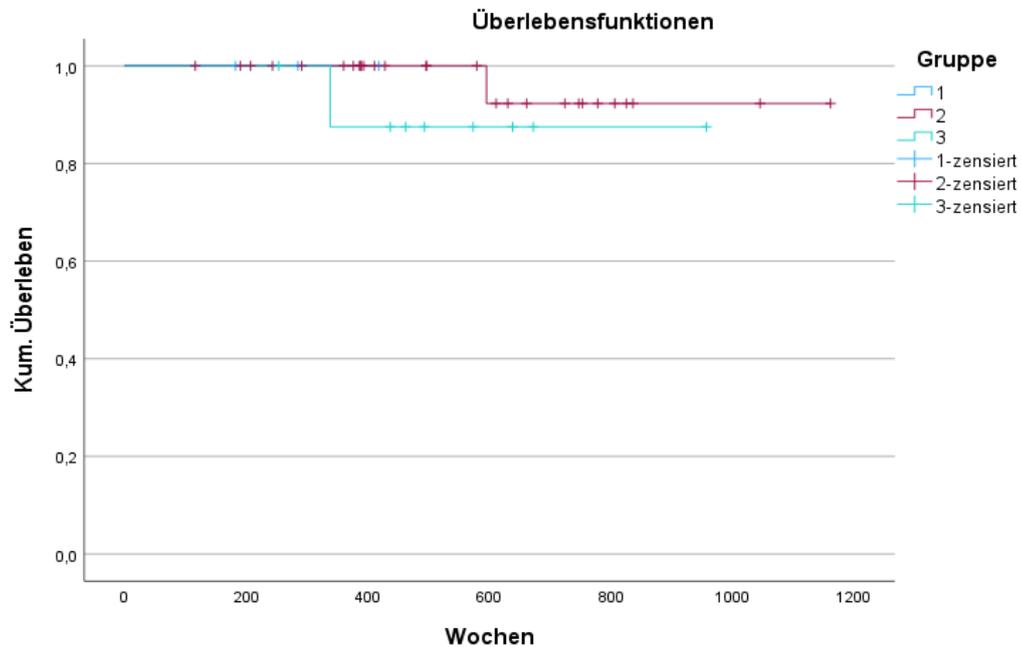


Abbildung 23: Gesamtüberleben der Patienten nach EORTC-Kriterien

Gruppe 1: Patienten mit progredienter Erkrankung nach EORTC-Kriterien, Gruppe 2: Patienten mit stabiler Erkrankung nach EORTC-Kriterien, Gruppe 3: Patienten mit partiellem Ansprechen nach EORTC-Kriterien, 1-zensiert/2-zensiert/3-zensiert: zensierte Patienten der Gruppe 1/2/3

Die Überlebenskurven unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($p=0,335$).

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die morphologische und PET-basierten Kriterien zur Bewertung des Tumoransprechens bei Patienten mit NEN zu vergleichen und auf die Überlegenheit hinsichtlich einer prognostischen Abschätzung in Korrelation mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem Gesamtüberleben (OS) zu evaluieren.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Patientencharakteristika

Bei NEN handelt es sich um insgesamt seltene Tumoren, die am häufigsten im Gastrointestinal- und Respirationstrakt auftreten [7]. Im Gastrointestinaltrakt wird in der Literatur als die häufigste Primarius-Lokalisation der Dünndarm angegeben [7]. In dieser Arbeit war der Primarius ebenfalls überwiegend im Dünndarm (71,43%) lokalisiert. Es handelte sich mit einem Anteil von 59,52% Männern und 40,48% Frauen in der Arbeit um eine noch grenzwertig ausgeglichene Geschlechterverteilung. In Übereinstimmung mit Literatur waren die Metastasen in der vorliegenden Arbeit am häufigsten in der Leber (88,10%, n=36), in den Lymphknoten (76,19%, n=32), in den Knochen (35,71%, n=14) und intraperitoneal (26,19%, n=11) lokalisiert [9].

4.1.2 Evaluation der neuroendokrinen Neoplasien nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien

In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen den RECIST1.1- und EORTC-Kriterien nur eine geringe Übereinstimmung beobachtet. Die beste Übereinstimmung ergab sich mit einem Kappa von 0,183 und Übereinstimmung von 63,41% zwischen RECIST1.1-Kriterien und EORTC-Kriterien unter Verwendung der SUVmean-Werte, gefolgt von EORTC-Kriterien anhand der SUVmax-Werte (κ 0,135, Übereinstimmung 68,29%). Mittels EORTC-Kriterien konnten im Vergleich zu RECIST1.1-Kriterien wesentlich mehr Fälle eines partiellen Ansprechens identifiziert werden.

Wenn das Tumoransprechen zwischen den EORTC-Kriterien unter Verwendung von unterschiedlichen PET-Parametern miteinander verglichen wurde, wurde eine gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden beobachtet (κ 0,751, Übereinstimmung 87,80%). Die Betrachtung der Subgruppenanalysen, zeigte bei Patienten mit progredienter Erkrankung sogar eine fast perfekte Übereinstimmung (κ 0,844, Übereinstimmung 97,56%).

In der Literatur zu den EORTC-Kriterien werden keine verbindlichen Angaben dazu gemacht, wie viele Läsionen und welcher PET-Parameter (SUVmax oder SUVmean) zur Auswertung verwendet werden sollten [106]. Shang et al. [110] und Aras et al. [111] verwendeten für die Auswertung maximal 5 Läsionen, Skougaard et al. [112] entschieden sich dazu, maximal 7 Läsionen auszuwerten. In den meisten Studien wurden SUVmax-Werte zur Auswertung verwendet [110-115]. Die Betrachtung des Tumoransprechens zwischen den EORTC-Kriterien unter Verwendung von unterschiedlichen PET-Parametern, zeigte in der vorliegenden Arbeit eine fast perfekte Übereinstimmung zwischen beiden Methoden (κ 0,804, Übereinstimmung 90,24%). Wenn die Subgruppenanalysen betrachtet wurden, wurde bei den Patienten mit progredienter Erkrankung sogar eine fast perfekte Übereinstimmung beobachtet (κ 0,844, Übereinstimmung 97,56%). Dieses Ergebnis demonstriert, dass es sich bei der Auswertung des Verlaufs der NEN nach EORTC-Kriterien zwischen SUVmax und SUVmean keine wesentliche Diskrepanz ergibt, so dass beide PET-Parameter bei der Auswertung ausgewählt werden können.

Die geringe Übereinstimmung zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien in der vorliegenden Arbeit korrelierte gut mit anderen Studien, bei denen morphologische und PET/CT-basierte, metabolische Response-Kriterien für diverse Tumoren miteinander verglichen wurden [110, 115-117]. In einer Metaanalyse aus 8 Studien, in denen RECIST- und EORTC-Kriterien für die Evaluation des Ansprechens bei verschiedenen Tumoren miteinander verglichen wurden, ergab sich zwischen beiden Kriterien mit einem Kappa-Wert von 0,047 eine nur geringe Übereinstimmung [116]. Shang et al. [110] demonstrierten, dass es bei Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom zur Bewertung des Ansprechens auf eine Chemotherapie zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien eine nur geringe Übereinstimmung (κ 0,194) bestand. In einer anderen Studie, die von Monteil et al. [115] durchgeführt wurde, wurden bei metastasierten kolorektalen Karzinomen zwischen dem Ansprechen auf Chemotherapie nach RECIST 1.0- und EORTC-Kriterien starke Abweichungen beobachtet. Die wesentliche Diskrepanz zwischen RECIST- und EORTC-Kriterien war auch zwischen RECIST- und PERCIST-Kriterien (PET Response Criteria in Solid Tumors) zu beobachten; Skougaard et al. [117] zeigten, dass bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom unter Therapie mit Irinotecan und Cetuximab nur eine geringe Übereinstimmung (κ 0,19) zwischen RECIST 1.0- und PERCIST-Kriterien besteht.

Die Limitationen der RECIST-Kriterien [104, 105], die derzeit jedoch die Methode der Wahl bei der Bewertung des Tumoransprechens in klinischen Studien darstellt [118, 119], wurden in der Literatur auch bei NEN in Bezug auf ihrer Heterogenität und Tumorcharakteristika bereits diskutiert [118-124].

In der vorliegenden Arbeit könnte die wesentliche Diskrepanz zwischen der Auswertung der Tumorverlaufs nach morphologischen RECIST1.1- und PET/CT-basierten EORTC-Kriterien auf die Tumorcharakteristika der NEN zurückgeführt werden. Die Tatsache, dass die meisten NEN langsam wachsende Tumoren sind [118, 119, 122], könnte bedeuten, dass die Grenzwerte für die Definition einer progredienten Erkrankung und eines partiellen Ansprechens laut RECIST-Kriterien zu hoch sind [118, 119]. Wenn in dieser Arbeit Subgruppenanalysen betrachtet werden, wird es auffällig, dass die Übereinstimmung zwischen RECIST1.1- und EORTC-Kriterien bei Patienten mit stabiler Erkrankung besonders niedrig war. Nach EORTC-Kriterien unter Verwendung von SUVmax und SUVmean wurden 9 bzw. 12 Fälle eines partiellen Ansprechens dokumentiert, während mittels RECIST1.1-Kriterien bis auf einen Fall eine stabile Erkrankung dokumentiert

wurde. Lamarca et al. [125] sind auf dieses Problem eingegangen, indem sie zur Bewertung des Ansprechens der gut differenzierten pankreatischen NEN auf Sunitib die Grenzwerte der RECIST-Kriterien modifizierten. Dabei zeigte sich, dass eine Reduktion der Tumorgröße von 10% statt 30% einen prognostischen Einfluss hat [125].

Ein anderer Grund für diese Diskrepanz könnte in Folge der Heterogenität in Bezug auf die Therapiemodalitäten sein. In dieser Arbeit erhielten die Patienten nicht nur eine zytostatische Therapie, für die die RECIST-Kriterien ursprünglich konzipiert wurde [104, 105], sondern auch verschiedene molekular-gerichtete Therapien, die trotz eines Ansprechens nicht immer zu einer Größenreduktion des Tumors führen müssen [118, 120, 126-128], sondern auch die Tumordichte ändern können [119, 120] und insgesamt durch ein geringeres Tumoranprechen gekennzeichnet sind [118, 127]. Zudem ist unter PRRT sogar eine initiale Größenprogredienz der Tumorkläsionen möglicherweise durch Ödembildung (die sog. Pseudoprogression) bekannt [129, 130]. Es wurde auch beschrieben, dass die zystischen Anteile der hepatischen Metastasen beispielweise aufgrund der Blutungen ohne eine Tumorprogression größenprogredient sein können [121]. Dass in der vorliegenden Arbeit unter Verwendung der EORTC-Kriterien deutlich mehr Fälle eines partiellen Ansprechens identifiziert wurden, könnte bedeuten, dass ein Ansprechen auf die diversen Therapiemodalitäten mittels PET/CT-basierten Kriterien besser beurteilt werden kann.

Auch die Bewertung der Knochenmetastasen, die häufig auftreten [9], ist anhand der RECIST-Kriterien überwiegend nicht möglich [123], da die osteoblastischen Knochenmetastasen als nicht-messbare Läsionen definiert sind [105]. Darüber hinaus können Lymphknotenmetastasen mit einem Kurzachsendurchmesser von <10 mm, die nach RECIST-Kriterien als nicht-messbar definiert sind aber in der PET/CT-Untersuchung eine Tracer-Aufnahme aufweisen, als Zielläsion übersehen werden [123]. In Übereinstimmung mit diesen Angaben, konnten die Knochenmetastasen in der vorliegenden Arbeit bei Auswertung nach RECIST1.1-Kriterien nur als Nicht-Zielläsionen ausgewählt werden, und nodale Läsionen <10 mm mit Tracer-Aufnahme in der PET nach RECIST1.1 nicht ausgewertet werden können. Dies könnte auf einen Selektionsbias im Hinblick auf die Auswertung anhand der RECIST1.1-Kriterien hinweisen.

Diese Limitationen verdeutlichen, dass alleinige morphologische Kriterien nicht ausreichen, um den Verlauf der NEN im Detail zu erfassen, so dass alternative

Kriterien diskutiert wurden [118-120, 122, 124]. Ein neues Kriterium, das für hepatozelluläre Karzinome entwickelt wurde, um den Nachteil eines nur größenbasierten morphologischen Response-Kriteriums bei molekular-gerichteten Therapien zu beseitigen, wurde von Lencioni et al. [131] definiert. Diese modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST) beruhen auf der Kontrastmittelaufnahme des Tumors in der arteriellen Phase der CT oder MRT [131]. Ein anderes Kriterium zur Bewertung des Ansprechens von gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) unter Therapie mit Imatinib wurde von Choi et al. [132] vorgeschlagen, bei dem nicht nur die Tumorgöße, sondern auch die Tumordensität ausgewertet wird. Die sog. Choi-Kriterien zeigten bei gut differenzierten pankreatischen NEN unter Therapie mit Sunitinib im Vergleich zu RECIST-Kriterien eine stärkere prognostische Aussagekraft [133]. Jedoch wurden unter Verwendung von Choi-Kriterien bei gut differenzierten GEP-NEN keine signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Patienten mit progredienter und nicht-progredienter Erkrankung beobachtet, so dass es sich keine signifikante prognostische Aussagekraft ergab [134]. Metabolische Response-Kriterien wurden spezifisch für ^{18}F -FDG-PET/CT-Untersuchung etabliert [106, 107]. Jedoch wird ^{18}F -FDG von gut differenzierten NEN aufgrund der niedrigen metabolischen Aktivität [78] nicht in ausreichendem Maße verstoffwechselt [124].

Die hohe Sensitivität und Spezifität der Somatostatinrezeptor PET/CT bei der Detektion der NEN wurden in diversen Studien festgestellt [70-74, 135, 136]. Zudem wurde gezeigt, dass die Somatostatinrezeptor PET/CT angesichts der Therapieplanung der Patienten klinisch relevante Informationen liefert [70, 74, 136-138]. In einer Metaanalyse mit 1561 Patienten, war der Anteil der Patienten, deren Therapie anhand der Ergebnisse einer ^{68}Ga -DOTA-PET/CT Untersuchung geändert wurde, mit 44% signifikant hoch [137]. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass 8 Patienten mit einer stabilen Erkrankung nach RECIST1.1-Kriterien anhand der EORTC-Kriterien im Sinne eines partiellen Ansprechens klassifiziert wurden. Analog hierzu wurden 2 Patienten, die nach RECIST1.1-Kriterien eine stabile Erkrankung hatten, nach EORTC-Kriterien als progredient eingestuft. Damit könnte diskutiert werden, dass die beobachteten Diskordanzen in der vorliegenden Arbeit im klinischen Alltag zu relevanten Therapieänderungen führen könnten.

4.1.3 Klassifizierung der Patienten nach RECIST1.1- und EORTC-Kriterien

Der Primarius der Patienten in der vorliegenden Arbeit war am meisten im Dünndarm lokalisiert. Patienten mit pankreatischem Primarius, für die in der Literatur eine schlechtere Prognose beschrieben wird [3, 7], waren innerhalb der Gruppen jedoch ähnlich verteilt. Trotz des heterogenen Patientenkollektivs war die Anzahl der anderen Tumorlokalisationen sehr gering, um hinsichtlich der Verteilung der Primariuslokalisation zu den jeweiligen Gruppen einen signifikanten Einfluss beurteilen zu können.

Die Häufigkeit von Leber- und Lymphknotenmetastasen in den jeweiligen Gruppen variierte nicht wesentlich. Allerdings zeigte sich, dass die Häufigkeit von Knochenmetastasen sowohl bei Patienten mit einer progredienten Erkrankung nach RECIST1.1-, als auch nach EORTC-Kriterien, höher als bei Patienten mit einer stabilen Erkrankung bzw. einem partiellen Ansprechen war. Dieser Unterschied könnte darauf hinweisen, dass NEN, die nach beiden Kriterien als progredient eingestuft wurden, aggressiver sind.

Alle Gruppen hatten einen ähnlichen Anteil der Patienten, die operativ behandelt wurden. Da eine operative Therapie sowohl für kuratives als auch für nicht-kuratives Ziel in Frage kommt und damit in allen Tumorstadien erfolgen kann [83, 84], erlaubt die Durchführung einer Operation per se in dieser Gruppe keinen Hinweis auf die Aggressivität der NEN geben.

Wenn in der vorliegenden Arbeit die Patienten mit einer stabilen Erkrankung und einem partiellen Ansprechen nach EORTC-Kriterien miteinander verglichen wurden, wurde beobachtet, dass der Anteil der Patienten mit einem partiellen Ansprechen unter Biotherapie mit Somatostatinanaloga, geringer war im Vergleich zu Patienten mit stabiler Erkrankung. Diese Beobachtung konnte nach RECIST1.1-Kriterien nicht gemacht werden. Allerdings war der Anteil der Patienten mit einer stabilen Erkrankung anhand der EORTC-Kriterien, die mittels Somatostatinanaloga behandelt wurden, höher im Vergleich zu Patienten mit einer progredienten Erkrankung, was sich jedoch auch durch die insgesamt nur geringe Anzahl an Patienten mit einer progredienten Erkrankung erklären lässt.

Die Patienten, die nach EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen zeigten, haben im Vergleich zu den Patienten, die eine progrediente und stabile Erkrankung hatten, seltener eine PRRT erhalten. Zudem wurden die Patienten, die nach RECIST1.1.- und EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen oder eine stabile Erkrankung hatten, im Vergleich zu den Patienten mit einer progredienten Erkrankung seltener mit Chemotherapie, zielgerichteter Therapie und SIRT behandelt. In Anbetracht dieser Ergebnisse scheint es möglich, dass sich nach RECIST1.1.- und EORTC-Kriterien definierte Gruppen bezüglich der Prognose voneinander unterscheiden, da die Häufigkeit aggressiver Therapien innerhalb dieser Gruppen seltener oder häufiger verwendet werden. Dies ist jedoch im Rahmen einer retrospektiven Auswertung und dem damit verbundenen Bias nur eingeschränkt zu bewerten.

4.1.4 Überlebensanalyse

In der vorliegenden Arbeit wurde dargestellt, dass die mediane progressionsfreie Überlebenszeit von Patienten, bei den sich anhand der RECIST1.1- und EORTC-Kriterien eine progrediente Erkrankung zeigten, signifikant kürzer ist (22 bzw. 21 Wochen bei PD nach RECIST1.1- bzw. EORTC-Kriterien vs. 237 bzw. 78 Wochen bei SD nach RECIST1.1- bzw. EORTC-Kriterien). Nur bei einem Patienten mit partiellem Ansprechen nach RECIST1.1-Kriterien, war das PFS kürzer im Vergleich zu Patienten, die nach RECIST1.1 eine stabile Erkrankung zeigten. Interessanterweise zeigte sich bei den neun Patienten, die nach EORTC-Kriterien ein partielles Ansprechen zeigten im Vergleich zu Patienten mit einer stabilen Erkrankung nach EORTC-Kriterien ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben.

Angesichts dieser Beobachtungen lässt sich darstellen, dass unter Verwendung der EORTC-Kriterien insbesondere ein partielles Ansprechen besser bzw. häufiger detektiert werden kann. Damit lässt sich argumentieren, dass mittels PET/CT-basierter EORTC-Kriterien der Verlauf und die Prognose der NEN im Vergleich zu den RECIST1.1-Kriterien besser beurteilt werden kann.

Die Rolle der Somatostatinrezeptor PET/CT und der PET-Parameter bei der Beurteilung des Therapieansprechens und der Prognose wurde in diversen Studien untersucht [139-144]. Der Baseline SUVmax wurde in verschiedenen Studien als

prognostischer Parameter bei NEN anhand der ^{68}Ga -DOTANOC-PET/CT beschrieben [140-142]. Sharma et al. [144] stellten fest, dass ein aus der ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT bestimmter SUVmax, die in der Baseline gemessen wurde, einen Prädiktor für das Ansprechen auf die PRRT darstellt. Andererseits zeigte in einer Studie bei gut differenzierten NEN unter PRRT, dass die ^{68}Ga -DOTATOC-PET Untersuchung bis auf ein frühzeitiges Erkennen von neuen Metastasen keine prognostische Rolle im Rahmen der Verlaufskontrolle spielt [139]. Auch in einer anderen Studie wurde festgestellt, dass SUVmax-Werte bei gut differenzierten NEN unter PRRT keinen Effekt auf die Prognose haben [143]. Die Arbeit zeigte jedoch, dass eine SUV-Ratio zwischen Tumor und Milz in einen prädiktiven Wert haben kann, da ein Abfall dieser Ratio im Verlauf mit einem höheren progressionsfreien Überleben und einer klinischen Besserung assoziiert ist [143]. Ein anderer Somatostatinrezeptor PET/CT-Parameter basierend auf Hounsfield Unit (HU) und SUVmean wurde für die Bewertung des Therapieansprechens auf PRRT untersucht [129]. Hierbei zeigt der sog. ZP-Parameter hinsichtlich des Gesamtüberlebens jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten, mit progredienter Erkrankung und Therapieansprechen [129]. Allerdings wurde in der gleichen Studie demonstriert, dass Patienten, die mittels Auswertung des SUVmax unter Verwendung von modifizierten EORTC-Kriterien nach dem zweiten PRRT-Zyklus eine progrediente Erkrankung zeigten, eine signifikant kürzere Gesamtüberlebensrate aufweisen als Patienten mit einem Ansprechen [129].

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass sich das Gesamtüberleben von Patienten mit stabiler Erkrankung nach EORTC-Kriterien nicht signifikant von Patienten mit partiellem Ansprechen unterscheidet. Eine Analyse des Gesamtüberlebens der Patientengruppen, die nach RECIST1.1-Kriterien definiert wurden, waren aufgrund der vollständig zensierten Daten nicht sinnvoll.

Es wurde in der Literatur diskutiert, dass Gesamtüberleben bei NEN, die durch ein langsames Wachstum charakterisiert sind, kein optimaler Parameter zur Bewertung des Therapieansprechens ist [129]. Tatsächlich wurde in dieser Arbeit dargestellt, dass die Mortalität sehr gering ist. Die niedrige Mortalitätsrate der Patienten und die daraus resultierenden großen Raten an zensierten Fällen in der Überlebensanalyse schränkt die Aussagekraft der Somatostatinrezeptor PET/CT-Parametern im Hinblick auf diese Evaluation daher stark ein. Jedoch sollte in diesem Kontext auch in Betracht gezogen werden, dass Somatostatinrezeptor PET/CT-Parameter bei der Bewertung des Tumorstatus und des

Therapieansprechens möglicherweise nicht optimal sein können, da sie lediglich die Expression der Somatostatinrezeptoren der NEN reflektieren [118]. Insbesondere bei Therapiemodalitäten, die auf der Expression der Somatostatinrezeptoren basieren (z.B. PRRT), könnte die Somatostatinrezeptor PET/CT bei der Evaluation des Therapieansprechens problematisch sein [124]. Die Dichte der Somatostatinrezeptoren der NEN könnte zudem bei einer Entdifferenzierung des Tumors reduziert werden, was ebenfalls zu einem abfallenden Speicherverhalten in der PET/CT führt [124, 145].

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit jedoch dargestellt werden, dass die Somatostatinrezeptor PET/CT hinsichtlich der Evaluation des Tumorstatus und des Therapieansprechens relevante, wenn auch teils eingeschränkte prognostische Informationen liefert. Der SUVmax und andere Somatostatinrezeptor PET/CT-Parametern sollten daher in weiteren Studien mit größeren Kohorten und auch speziell für unterschiedliche Therapiemodalitäten definierte Subgruppen untersucht werden.

4.2 Limitationen

Ein limitierender Faktor war der retrospektive Aufbau dieser Arbeit, der dazu geführt hat, dass nicht alle Informationen, die zur detaillierten Bewertung der Response-Kriterien erforderlich waren, zur Verfügung standen. In dieser Arbeit stellte das Patientengut insbesondere in Bezug auf die Lokalisation des Primarius und der Metastasen sowie die Behandlungsmodalitäten eine heterogene Gruppe dar. Dies könnte möglicherweise zu einer gewissen Einschränkung bei Auswertung des Verlaufs der NEN insbesondere unter unterschiedlichen Therapien führen. Das heterogene Patientengut hat es jedoch ermöglicht, die unterschiedlichen Response-Kriterien für NEN in ihrer Gesamtheit zu analysieren und hierzu eine Aussage zur NEN im Allgemeinen zu treffen.

Eine andere Limitation in dieser Arbeit war die geringe Anzahl der Patienten. Diese kann zwar durch die Seltenheit der NEN erklärt werden. In anderen ähnlichen Studien wurden die verschiedenen Response-Kriterien für unterschiedliche Tumoren ebenfalls bei vergleichbarer Kohortengröße bewertet [110-114, 129]. In einer Studie wurde das Therapieansprechen von nicht-kleinzelligen

Lungentumoren bei 35 Patienten mittels RECIST-, EORTC- und PERCIST-Kriterien untersucht und miteinander verglichen, dabei wurden beispielweise nach RECIST-Kriterien 8 Patienten in eine progrediente Erkrankung, 20 in eine stabile Erkrankung und 7 in ein partielles Ansprechen klassifiziert, ein komplettes Ansprechen lag wie in der vorliegenden Arbeit nicht vor [110]. In einer anderen Studie wurde das Therapieansprechen von 29 Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen unter Verwendung von PERCIST- und EORTC-Kriterien miteinander verglichen, nach beiden Kriterien wurden 8 Patienten mit einem kompletten metabolischen Ansprechen, 9 mit einem partiellen Ansprechen, 5 mit einer stabilen metabolischen Erkrankung und 7 mit einer progredienten metabolischen Erkrankung festgestellt [114].

In dieser Arbeit wurde für die Bewertung der morphologischen und PET/CT-basierten Response-Kriterien nur RECIST1.1- und EORTC-Kriterien verwendet. In der Literatur wurde beim Vergleich von unterschiedlichen PET/CT-basierten Response-Kriterien eine gute bis perfekte Übereinstimmung beschrieben (EORTC- vs. PERCIST Kriterien κ 0,8 [110], EORTC- vs. PERCIST-Kriterien κ 0,76 [112], EORTC- vs. PERCIST-Kriterien κ 1 [114]). Eine ähnliche Übereinstimmung wurde auch bei dem Vergleich von unterschiedlichen morphologischen Response-Kriterien beobachtet (RECIST1.1- vs. WHO-Kriterien κ 1 [111], RECIST1.0- vs. WHO-Kriterien κ 0,91 [146], RECIST1.0- vs. RECIST1.1-Kriterien κ 0,913 [147]). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit jeweils ein Kriterium aus den morphologischen und PET/CT-basierten Response-Kriterien ausgewählt und miteinander verglichen.

Zukünftige Studien könnten jedoch zusätzliche PET-basierte Parameter einbeziehen, um die Aussagekraft der Analysen weiter zu verbessern. Besonders die Integration von Texturanalysen sowie von Methoden des maschinellen Lernens könnte vielversprechende Ansätze liefern, um die diagnostische Präzision zu erhöhen und möglicherweise neue prädiktive Biomarker zu identifizieren [148, 149]. Diese würde die Grundlage für eine noch differenzierte Bewertung der Response-Kriterien schaffen und die klinische Entscheidungsfindung weiter unterstützen.

Literaturverzeichnis

1. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol.* 2011;2(1):28-43.
2. Reubi JC, Schonbrunn A. Illuminating somatostatin analog action at neuroendocrine tumor receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(12):676-88.
3. Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5629-38.
4. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(1):1-18.
5. Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D. Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol.* 2008;14(35):5377-84.
6. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(9):R315-r34.
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934-59.
8. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3063-72.
9. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2679-86.
10. Scherübl H, Steller B, Stabenow R, Herbst H, Höpfner M, Schwertner C, Steinberg J, Eick J, Ring W, Tiwari K, Zappe SM. Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9012-9.
11. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer.* 2015;121(4):589-97.
12. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9(1):61-72.
13. Gut P, Komarowska H, Czarnywojtek A, Waligorska-Stachura J, Baczyk M, Ziemnicka K, Fischbach J, Wrotkowska E, Ruchala M. Familial syndromes associated with neuroendocrine tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):176-83.
14. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(1):68-81.
15. Oberndorfer S. Karzinoide Tumore des Dünndarms. *Frankf Z Pathol.* 1907;1:426-32.
16. Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
17. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-54.
18. Scherübl H, Raue F, Frank-Raue K. [Neuroendocrine tumors : Classification, clinical presentation and imaging]. *Radiologe.* 2019;59(11):952-60.
19. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1469-92.
20. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(12):1241-57.

21. Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, Faggiano A, Panzuto F. Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Treat Options Oncol.* 2023;24(7):725-41.
22. Süleyman M, Senlikci A, Durhan A, Kosmaz K. Incidental presentation of appendix neuroendocrine tumor: Long-term results from a single institution. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2023;29(9):972-7.
23. Feldman JM. Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. *Curr Probl Surg.* 1989;26(12):835-85.
24. Bertin N, Favretto S, Pelizzo F, Mos L, Pertoldi F, Vriza O. Carcinoid Heart Disease: Starting From Heart Failure. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2017;5(2):2324709617713511.
25. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist.* 2005;10(2):123-31.
26. Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology.* 2005;128(6):1717-51.
27. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YT, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):525-34.
28. Clement D, Ramage J, Srirajaskanthan R. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. *J Oncol.* 2020;2020:8341426.
29. Chaowalit N, Connolly HM, Schaff HV, Webb MJ, Pellikka PA. Carcinoid heart disease associated with primary ovarian carcinoid tumor. *Am J Cardiol.* 2004;93(10):1314-5.
30. Bernheim AM, Connolly HM, Pellikka PA. Carcinoid heart disease in patients without hepatic metastases. *Am J Cardiol.* 2007;99(2):292-4.
31. Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP. Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:662.
32. Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, Connolly HM, Schaff HV. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(2):139-47.
33. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas.* 2012;41(3):461-6.
34. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwakkeboom D, Strosberg J, Meyer T, Moss SF, Washington K, Wolin E, Liu E, Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):e435-e46.
35. Duque M, Modlin IM, Gupta A, Saif MW. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *Jop.* 2013;14(4):372-6.
36. Berretta M, Cappellani A, Di Vita M, Berretta S, Nasti G, Bearz A, Tirelli U, Canzonieri V. Biomarkers in neuroendocrine tumors. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2(1):332-42.
37. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, Liu L, Liu S. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124884.
38. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(9):2427-43.
39. Hsiao RJ, Mezger MS, O'Connor DT. Chromogranin A in uremia: progressive retention of immunoreactive fragments. *Kidney Int.* 1990;37(3):955-64.
40. Sciola V, Massironi S, Conte D, Caprioli F, Ferrero S, Ciafardini C, Peracchi M, Bardella MT, Piodi L. Plasma chromogranin a in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(6):867-71.

41. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*. 2002;23(12):967-74.
42. Baekdal J, Krogh J, Klose M, Holmager P, Langer SW, Oturai P, Kjaer A, Federspiel B, Hilsted L, Rehfeld JF, Knigge U, Andreassen M. Limited Diagnostic Utility of Chromogranin A Measurements in Workup of Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11).
43. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rácz K, Tulassay Z. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. *Digestion*. 2011;84(1):22-8.
44. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol*. 2004;45(5):586-92; discussion 92.
45. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 1998;78(8):1102-7.
46. Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS One*. 2013;8(5):e63364.
47. Modlin IM, Kidd M, Malczewska A, Drozdov I, Bodei L, Matar S, Chung KM. The NETest: The Clinical Utility of Multigene Blood Analysis in the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(3):485-504.
48. Malczewska A, Oberg K, Kos-Kudla B. NETest is superior to chromogranin A in neuroendocrine neoplasia: a prospective ENETS CoE analysis. *Endocr Connect*. 2021;10(1):110-23.
49. Carrasquillo JA, Chen CC. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol*. 2010;37(6):662-79.
50. Dillon JS. Workup of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):165-83.
51. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*. 2002;440(5):461-75.
52. Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C. Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5).
53. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, Papathanasiou ND, Pepe G, Oyen W, De Cristoforo C, Chiti A. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):2004-10.
54. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev*. 2003;24(4):389-427.
55. Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PP, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, et al. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1995;16(3):86-8.
56. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(5):781-93.
57. Mizutani G, Nakanishi Y, Watanabe N, Honma T, Obana Y, Seki T, Ohni S, Nemoto N. Expression of Somatostatin Receptor (SSTR) Subtypes (SSTR-1, 2A, 3, 4 and 5) in Neuroendocrine Tumors Using Real-time RT-PCR Method and Immunohistochemistry. *Acta Histochem Cytochem*. 2012;45(3):167-76.
58. Zamora V, Cabanne A, Salanova R, Bestani C, Domenichini E, Marmissolle F, Giacomi N, O'Connor J, Méndez G, Roca E. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis*. 2010;42(3):220-5.

59. Eychenne R, Bouvry C, Bourgeois M, Loyer P, Benoist E, Lepareur N. Overview of Radiolabeled Somatostatin Analogs for Cancer Imaging and Therapy. *Molecules*. 2020;25(17).
60. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, Ellison EC, O'Dorisio MS. Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetretotide (Octreoscan). *Semin Nucl Med*. 1995;25(3):251-61.
61. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol*. 2001;37(1):8-17.
62. Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular Imaging and Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(10):78.
63. Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1246-9.
64. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Donohoe KJ. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetretotide. *J Nucl Med*. 2001;42(7):1134-8.
65. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, Weber HC, Stewart CA, Jensen RT. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):26-34.
66. Schillaci O, Scopinaro F, Angeletti S, Tavolaro R, Danieli R, Annibale B, Gualdi G, Delle Fave G. SPECT improves accuracy of somatostatin receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors. *J Nucl Med*. 1996;37(9):1452-6.
67. Bural GG, Muthukrishnan A, Oborski MJ, Mountz JM. Improved Benefit of SPECT/CT Compared to SPECT Alone for the Accurate Localization of Endocrine and Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Radionucl Ther*. 2012;21(3):91-6.
68. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, Imperiale A. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med*. 2016;57(12):1949-56.
69. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ⁶⁸Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39 Suppl 1:S52-60.
70. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Kebebew E. Prospective Study of ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):588-96.
71. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol*. 2014;55(4):389-98.
72. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, Reincke M, Wängler B, Uebleis C, Schmidt GP, Göke B, Bartenstein P, Hacker M. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2012;53(11):1686-92.
73. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini JJ. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.
74. Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M, Fard-Esfahani A, Emami-Ardekani A, Geramifar P, Akhlaghi M, Hashemi Taheri AP, Beiki D. Diagnostic efficiency of (⁶⁸Ga)-DOTATATE PET/CT as compared to (^{99m}Tc)-Octreotide SPECT/CT and conventional orphologic odalities in euroendocrine umors. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*. 2019;7(2):129-40.
75. Krausz Y, Freedman N, Rubinstein R, Lavie E, Orevi M, Tshori S, Salmon A, Glaser B, Chisin R, Mishani E, D JG. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging of neuroendocrine tumors: comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide (OctreoScan®). *Mol Imaging Biol*. 2011;13(3):583-93.
76. Zhang P, Yu J, Li J, Shen L, Li N, Zhu H, Zhai S, Zhang Y, Yang Z, Lu M. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of (⁶⁸Ga)-DOTATATE and (¹⁸F)-FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Contrast Media Mol Imaging*. 2018;2018:2340389.

77. Froelich MF, Schnitzer ML, Holzgreve A, Gassert FG, Gresser E, Overhoff D, Schwarze V, Fabritius MP, Nörenberg D, von Münchhausen N, Hokamp NG, Auernhammer CJ, Ilhan H, Todica A, Rübenthaler J. Cost-Effectiveness Analysis of (68)Ga DOTA-TATE PET/CT, (111)In-Pentetreotide SPECT/CT and CT for Diagnostic Workup of Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
78. Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):978-85.
79. Squires MH, 3rd, Volkan Adsay N, Schuster DM, Russell MC, Cardona K, Delman KA, Winer JH, Altinel D, Sarmiento JM, El-Rayes B, Hawk N, Staley CA, 3rd, Maitzel SK, Kooby DA. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(7):2295-301.
80. Chandrasekharan C. Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(2):293-316.
81. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia*. 2017;19(12):991-1002.
82. Raymond LM, Korzun T, Kardosh A, Kolbeck KJ, Pommier R, Mittra ES. The State of Peptide Receptor Radionuclide Therapy and Its Sequencing among Current Therapeutic Options for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2021;111(11):1086-98.
83. Niederle B, Pape UF, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):125-38.
84. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, Krenning E, Knigge U, Salazar R, 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*. 2016;103(2):172-85.
85. Mou Y, Wang ZY, Tan CL, Chen YH, Liu XB, Ke NW. The Role of Primary Tumor Resection in Patients With Pancreatic Neuroendocrine Tumors With Liver Metastases. *Front Oncol*. 2022;12:838103.
86. Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, Ardill J, Johnston BT, Poston G, Rees M, Buxton-Thomas M, Caplin M, Ramage JK. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16(3):885-94.
87. Lewis A, Raoof M, Ituarte PHG, Williams J, Melstrom L, Li D, Lee B, Singh G. Resection of the Primary Gastrointestinal Neuroendocrine Tumor Improves Survival With or Without Liver Treatment. *Ann Surg*. 2019;270(6):1131-7.
88. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, Costa F, Falkerby J, Fazio N, Gorbounova V, de Herder W, Kulke M, Lombard-Bohas C, O'Connor J, Sorbye H, Garcia-Carbonero R. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):266-80.
89. Hofland J, Herrera-Martínez AD, Zandee WT, de Herder WW. Management of carcinoid syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(3):R145-r56.
90. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
91. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martínez S, Blumberg J, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371(3):224-33.
92. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, de Vries EG, Tomassetti P, Pavel ME, Hoosen S, Haas T, Lincy J, Lebwohl D, Öberg

- K. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):514-23.
93. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen JS, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, Van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruszniewski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501-13.
94. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, Tomasek J, Raderer M, Lahner H, Voi M, Pacaud LB, Rouyrre N, Sachs C, Valle JW, Fave GD, Van Cutsem E, Tesselaar M, Shimada Y, Oh DY, Strosberg J, Kulke MH, Pavel ME. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016;387(10022):968-77.
95. Del Prete M, Fiore F, Modica R, Marotta V, Marciello F, Ramundo V, Di Sarno A, Carratù A, di Roseto Cde L, Tafuto S, Tatangelo F, Baldelli R, Colao A, Faggiano A. Hepatic arterial embolization in patients with neuroendocrine tumors. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33(1):43.
96. Harring TR, Nguyen NT, Goss JA, O'Mahony CA. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol.* 2011;2011:154541.
97. Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau WY, Klersy C, Vilgrain V, Davidson B, Siegler M, Caplin M, Solcia E, Schilsky R. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-21.
98. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, Berdelou A, Leboulleux S, Elias D, Baudin E. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETs. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(4):R151-66.
99. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Esser JP, Valkema R, Krenning EP. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(4):595-616.
100. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, Mittra E, Kunz PL, Kulke MH, Jacene H, Bushnell D, O'Dorisio TM, Baum RP, Kulkarni HR, Caplin M, Lebtahi R, Hobday T, Delpassand E, Van Cutsem E, Benson A, Srirajaskanthan R, Pavel M, Mora J, Berlin J, Grande E, Reed N, Seregni E, Öberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruszniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
101. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, van Eijck CHJ, Franssen GJH, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-24.
102. Paganelli G, Sansovini M, Ambrosetti A, Severi S, Monti M, Scarpi E, Donati C, Ianniello A, Matteucci F, Amadori D. 177 Lu-Dota-octreotate radionuclide therapy of advanced gastrointestinal neuroendocrine tumors: results from a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(10):1845-51.
103. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol.* 2004;22(13):2724-9.
104. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-16.
105. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
106. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA, Pruim J, Price P. Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]-fluorodeoxyglucose and

positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer*. 1999;35(13):1773-82.

107. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50 Suppl 1(Suppl 1):122s-50s.

108. Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP. Radiolabelling DOTA-peptides with ⁶⁸Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(4):478-85.

109. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.

110. Shang J, Ling X, Zhang L, Tang Y, Xiao Z, Cheng Y, Guo B, Gong J, Huang L, Xu H. Comparison of RECIST, EORTC criteria and PERCIST for evaluation of early response to chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1945-53.

111. Aras M, Erdil TY, Dane F, Gungor S, Ones T, Dede F, Inanir S, Turoglu HT. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors. *Nucl Med Commun*. 2016;37(1):9-15.

112. Skougard K, Nielsen D, Jensen BV, Hendel HW. Comparison of EORTC criteria and PERCIST for PET/CT response evaluation of patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *J Nucl Med*. 2013;54(7):1026-31.

113. Öztürk H. Comparing RECIST with EORTC criteria in metastatic bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(1):187-94.

114. Ziai D, Wagner T, El Badaoui A, Hitzel A, Woillard JB, Melloni B, Monteil J. Therapy response evaluation with FDG-PET/CT in small cell lung cancer: a prognostic and comparison study of the PERCIST and EORTC criteria. *Cancer Imaging*. 2013;13(1):73-80.

115. Monteil J, Mahmoudi N, Lebon S, Roudaut PY, El Badaoui A, Verbeke S, Venat-Bouvet L, Martin J, Le Brun-Ly V, Lavau-Denes S, Maubon A, Bouillet P, Pouquet M, Vandroux JC, Tubiana-Mathieu N. Chemotherapy response evaluation in metastatic colorectal cancer with FDG PET/CT and CT scans. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2563-8.

116. Kim HD, Kim BJ, Kim HS, Kim JH. Comparison of the morphologic criteria (RECIST) and metabolic criteria (EORTC and PERCIST) in tumor response assessments: a pooled analysis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(3):608-17.

117. Skougard K, Johannesen HH, Nielsen D, Schou JV, Jensen BV, Høgdall EV, Hendel HW. CT versus FDG-PET/CT response evaluation in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan and cetuximab. *Cancer Med*. 2014;3(5):1294-301.

118. de Mestier L, Dromain C, d'Assignies G, Scoazec JY, Lassau N, Lebtahi R, Brixi H, Mitry E, Guimbaud R, Courbon F, d'Herbomez M, Cadiot G. Evaluating digestive neuroendocrine tumor progression and therapeutic responses in the era of targeted therapies: state of the art. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21(3):R105-20.

119. Vullierme MP, Ruszniewski P, de Mestier L. Are recist criteria adequate in assessing the response to therapy in metastatic NEN? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):637-45.

120. Merino-Casabiel X, Aller J, Arbizu J, García-Figueiras R, González C, Grande E, Jiménez-Fonseca P, Sevilla MI, Capdevila J. Consensus document on the progression and treatment response criteria in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(12):1522-8.

121. Baur AD, Pavel M, Prasad V, Denecke T. Diagnostic imaging of pancreatic neuroendocrine neoplasms (pNEN): tumor detection, staging, prognosis, and response to treatment. *Acta Radiol*. 2016;57(3):260-70.

122. Sundin A, Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead. *Neuroendocrinology*. 2012;96(4):261-71.

123. Galgano SJ, Irvani A, Bodei L, El-Haddad G, Hofman MS, Kong G. Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Monitoring Treatment Response-AJR Expert Panel Narrative Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2022;218(5):767-80.

124. Castaño JP, Sundin A, Maecke HR, Villabona C, Vazquez-Albertino R, Navarro E, Oberg K. Gastrointestinal neuroendocrine tumors (NETs): new diagnostic and therapeutic challenges. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33(1):353-9.
125. Lamarca A, Barriuso J, Kulke M, Borbath I, Lenz HJ, Raoul JL, Meropol NJ, Lombard-Bohas C, Posey J, Faivre S, Raymond E, Valle JW. Determination of an optimal response cut-off able to predict progression-free survival in patients with well-differentiated advanced pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: an alternative to the current RECIST-defined response. *Br J Cancer.* 2018;118(2):181-8.
126. Shankar LK, Van den Abbeele A, Yap J, Benjamin R, Scheutze S, Fitzgerald TJ. Considerations for the use of imaging tools for phase II treatment trials in oncology. *Clin Cancer Res.* 2009;15(6):1891-7.
127. Faivre S, Ronot M, Dreyer C, Serrate C, Hentic O, Bouattour M, Bruno O, Couvelard A, Vilgrain V, Raymond E. Imaging response in neuroendocrine tumors treated with targeted therapies: the experience of sunitinib. *Target Oncol.* 2012;7(2):127-33.
128. Desar IM, van Herpen CM, van Laarhoven HW, Barentsz JO, Oyen WJ, van der Graaf WT. Beyond RECIST: molecular and functional imaging techniques for evaluation of response to targeted therapy. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(4):309-21.
129. Zwirtz K, Hardt J, Acker G, Baur ADJ, Pavel M, Huang K, Brenner W, Prasad V. Comparison of Choi, RECIST and Somatostatin Receptor PET/CT Based Criteria for the Evaluation of Response and Response Prediction to PRRT. *Pharmaceutics.* 2022;14(6).
130. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, de Herder WW, Feelders RA, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(5):243-51.
131. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):52-60.
132. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
133. Solis-Hernandez MP, Fernandez Del Valle A, Carmona-Bayonas A, Garcia-Carbonero R, Custodio A, Benavent M, Alonso Gordo T, Nuñez-Valdovino B, Sanchez Canovas M, Matos I, Alonso V, Lopez C, Viudez A, Izquierdo M, Calvo-Temprano D, Grande E, Capdevila J, Jimenez-Fonseca P. Evaluating radiological response in pancreatic neuroendocrine tumours treated with sunitinib: comparison of Choi versus RECIST criteria (CRIPNET_ GETNE1504 study). *Br J Cancer.* 2019;121(7):537-44.
134. van Treijen MJC, Schoevers JMH, Heeres BC, van der Zee D, Maas M, Valk GD, Tesselaar MET. Defining disease status in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Choi-criteria or RECIST? *Abdom Radiol (NY).* 2022;47(3):1071-81.
135. Geijer H, Breimer LH. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(11):1770-80.
136. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, Li J, Broelsch CE. The impact of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010;252(5):850-6.
137. Barrio M, Czernin J, Fanti S, Ambrosini V, Binse I, Du L, Eiber M, Herrmann K, Fendler WP. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med.* 2017;58(5):756-61.
138. Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, Spitzweg C, Auernhammer CJ, Gildehaus FJ, Bartenstein P, Angele MK, Haug AR. Impact of (68)Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(1):164-71.

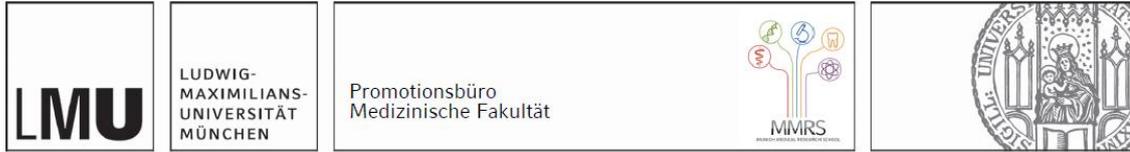
139. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, Uprimny C, Kovacs P, Bale R, Virgolini IJ. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2009;50(9):1427-34.
140. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AM, Santini D, Ceccarelli C, Nori F, Franchi R, Corinaldesi R, Tomassetti P. Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51(3):353-9.
141. Sharma P, Naswa N, Kc SS, Alvarado LA, Dwivedi AK, Yadav Y, Kumar R, Ammini AC, Bal C. Comparison of the prognostic values of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with well-differentiated neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(12):2194-202.
142. Ambrosini V, Campana D, Polverari G, Peterle C, Diodato S, Ricci C, Allegri V, Casadei R, Tomassetti P, Fanti S. Prognostic Value of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT SUVmax in Patients with Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *J Nucl Med.* 2015;56(12):1843-8.
143. Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, Schmidt GP, Uebleis C, Göke B, Cumming P, Bartenstein P, Tiling R, Hacker M. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1349-56.
144. Sharma R, Wang WM, Yusuf S, Evans J, Ramaswami R, Wernig F, Frilling A, Mauri F, Al-Nahhas A, Aboagye EO, Barwick TD. (68)Ga-DOTATATE PET/CT parameters predict response to peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours. *Radiother Oncol.* 2019;141:108-15.
145. Garcia-Carbonero R, Garcia-Figueiras R, Carmona-Bayonas A, Sevilla I, Teule A, Quindos M, Grande E, Capdevila J, Aller J, Arbizu J, Jimenez-Fonseca P. Imaging approaches to assess the therapeutic response of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): current perspectives and future trends of an exciting field in development. *Cancer Metastasis Rev.* 2015;34(4):823-42.
146. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, Park YS, Im YH, Kang WK, Lee MH, Lee KS, Park K. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;33(10):533-7.
147. Jang HJ, Kim BC, Kim HS, Kim JH, Song HH, Kim JB, Park JJ, Yoon SN, Woo JY, Zang DY. Comparison of RECIST 1.0 and RECIST 1.1 on computed tomography in patients with metastatic colorectal cancer. *Oncology.* 2014;86(2):117-21.
148. Werner RA, Ilhan H, Lehner S, Papp L, Zsótér N, Schatka I, Muegge DO, Javadi MS, Higuchi T, Buck AK, Bartenstein P, Bengel F, Essler M, Lapa C, Bundschuh RA. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol.* 2019;21(3):582-90.
149. Liu S, Chen YX, Dai B, Chen L. Development and Validation of a Novel Machine Learning Model to Predict the Survival of Patients with Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2024;114(8):733-48.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Harun Ilhan für die Ermöglichung und Unterstützung meiner Doktorarbeit. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Andrei Todica für die wertvolle Betreuung.

Zudem bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern und meinem Mann, die mich während der gesamten Zeit mit einer ewigen Geduld unterstützt haben.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Esitgen Germaner, Ece Tuna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Bewertung der verschiedenen morphologischen und PET/CT-basierten Response-Kriterien bei neuroendokrinen Neoplasien anhand der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 18.06.2025

Ece Tuna Esitgen Germaner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Übereinstimmungserklärung



Erklärung zur Übereinstimmung der gebundenen Ausgabe der Dissertation mit der elektronischen Fassung

Esitgen Germaner, Ece Tuna

Name, Vorname

Hiermit erkläre ich, dass die elektronische Version der eingereichten Dissertation mit dem Titel:

Bewertung der verschiedenen morphologischen und PET/CT-basierten Response-Kriterien bei neuroendokrinen Neoplasien anhand der ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT

in Inhalt und Formatierung mit den gedruckten und gebundenen Exemplaren übereinstimmt.

München, den 18.06.2025

Ece Tuna Esitgen Germaner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Publikationsliste

Esitgen Germaner ET, Seybold U. Patient mit Proktitis: CED oder infektiöse Genese? [Patient with proctitis: inflammatory bowel disease or infectious disease?]. *MMW Fortschr Med.* 2024;166(Suppl 2):45-46. doi:10.1007/s15006-024-3954-8

Esitgen Germaner ET, Wassill L, Dichtl K, Roider J, Seybold U. Rapid point of care testing for four bacterial sexually transmitted infections using the portable isothermal loop-mediated nucleic acid amplification eazyplex platform. *Infection.* 2023;51(4):1141-1145. doi:10.1007/s15010-023-01981-5

Bogner JR, Esitgen E, Nistal M, Seybold U. Bei diesen Patienten sollten Sie an einen HIV-Test denken! [You should consider an HIV test for these patients]. *MMW Fortschr Med.* 2021;163(Suppl 2):16-18. doi:10.1007/s15006-021-9768-z