

Aus der  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



*Evaluation der Toxizität der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT) bei  
Patienten mit hepatisch metastasierten Neuroendokrinen Tumoren im  
GEPNET-KUM Tumorzentrum und der Effektivität unter Berücksichtigung der  
Somatostatin-Rezeptor PET/CT*

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

vorgelegt von

**Hüdanur Bayraktaroglu**

aus  
Bremen

Jahr  
2025

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Harun Ilhan  
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Max Seidensticker  
Dritter Gutachter: Prof. Dr. Marily Theodoropoulou

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 01.10.2025

*Meiner Familie gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                 |      |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| Abbildungsverzeichnis .....                                     | VI   |
| Tabellenverzeichnis .....                                       | VII  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                     | VIII |
| 1 Einleitung .....                                              | 1    |
| 1.1 Neuroendokrine Tumore .....                                 | 1    |
| 1.2 Therapieoptionen für NET .....                              | 5    |
| 1.2.1 Biotherapie .....                                         | 5    |
| 1.2.2 Chemotherapie .....                                       | 6    |
| 1.2.3 Molekular zielgerichtete Therapie .....                   | 6    |
| 1.2.4 Radionuklid-Therapie .....                                | 7    |
| 1.2.5 Lokal ablativ Therapien einschließlich SIRT .....         | 8    |
| 1.3 Fragestellung der Arbeit .....                              | 9    |
| 2 Methoden .....                                                | 11   |
| 2.1 Patientenkollektiv .....                                    | 11   |
| 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....                        | 11   |
| 2.1.2 Klinische Daten .....                                     | 12   |
| 2.2 Selektive Interne Therapie .....                            | 14   |
| 2.2.1 Tc-99m-MAA Angiographie .....                             | 14   |
| 2.2.2 Bestimmung der Therapieaktivität .....                    | 15   |
| 2.2.3 Beurteilung der Toxizität .....                           | 17   |
| 2.3 Bildgebung .....                                            | 21   |
| 2.3.1 Kriterien des Therapieansprechens .....                   | 21   |
| 2.3.2 Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 und PERCIST 1.0 ..... | 24   |
| 2.4 Statistische Auswertung .....                               | 28   |
| 3 Ergebnisse .....                                              | 29   |

|       |                                                     |    |
|-------|-----------------------------------------------------|----|
| 3.1   | Patientenkollektiv .....                            | 29 |
| 3.1.1 | Therapiedaten .....                                 | 32 |
| 3.2   | Toxizität .....                                     | 35 |
| 3.2.1 | Laborparameter .....                                | 35 |
| 3.3   | Beurteilung des Ansprechens in der Bildgebung ..... | 42 |
| 3.3.1 | RECIST 1.1 .....                                    | 42 |
| 3.3.2 | PERCIST 1.0 .....                                   | 42 |
| 3.4   | Überlebensanalyse .....                             | 43 |
| 4     | Diskussion.....                                     | 49 |
| 4.1   | Limitationen .....                                  | 53 |
| 4.2   | Schlussfolgerung .....                              | 54 |
| 5     | Zusammenfassung .....                               | 55 |
| 6     | Abstract (Englisch).....                            | 57 |
|       | Literaturverzeichnis .....                          | 59 |
|       | Danksagung .....                                    | 66 |
|       | Lebenslauf.....                                     | 67 |
|       | Eidesstattliche Erklärung.....                      | 68 |

## Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1- Zusammenstellung des Patientenkollektivs .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12 |
| Abbildung 2 - Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1-Kriterien nach Eisenhauer et al. (2009): Target-Läsionen mit dem größten Längsdurchmesser (maximal zwei pro Organ) werden zur Auswertung herangezogen; die Messung von Lymphknoten erfolgt im Gegensatz zu anderen Organläsionen in der Kurzachse. Target-Lymphknoten sollten in der Kurzachse mindestens 15 mm groß sein. Die Mindestgröße von 10 mm, welche für Target-Läsionen festgelegt wurde, bezieht sich auf eine CT-Schichtdicke von 5mm; es gilt mindestens die doppelte Schichtdicke. ... | 25 |
| Abbildung 3 - Manuelle Messung der Target-Läsionen gemäß RECIST 1.1 an einem Beispiel: Hier wurden Leberfiliae in einer Kontrastmittel-verstärkten MRT-T1-Sequenz vermessen. In der Follow-up-MRT wurde auf die gleiche Sequenz und Schichtorientierung geachtet. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 26 |
| Abbildung 4 - Auswertung gemäß PERCIST 1.0: Hier werden exemplarisch der SUVpeak-Wert mithilfe der Software Hermes Medical Solutions ermittelt. Die Target-Läsionen entsprechen den Läsionen mit dem höchsten SUVpeak und müssen in der Baseline- und Follow-up-Bildgebung nicht übereinstimmen. ....                                                                                                                                                                                                                                                              | 27 |
| Abbildung 5 - Prozentuale Verteilung der Lokalisation des Primärtumors im Gesamtkollektiv .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 |
| Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Monaten .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 44 |
| Abbildung 7 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben ermittelt für den WHO-Grad .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 45 |
| Abbildung 8 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben ermittelt für die Tumorlast .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 45 |
| Abbildung 9 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 46 |
| Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben ermittelt für den WHO-Grad .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 47 |
| Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben ermittelt für die Tumorlast .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 47 |

## Tabellenverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1 - Übersicht über die erhobenen Parameter .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 14 |
| Tabelle 2 - Referenzwerte der erfassten Toxizitätsparameter .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18 |
| Tabelle 3 - Graduierung in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 19 |
| Tabelle 4 - Therapieschema zur REILD Prophylaxe .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 21 |
| Tabelle 5 - Einteilung der REILD in Schweregrade (68) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 21 |
| Tabelle 6 - Definition der Ansprechkriterien für Target-Läsionen gemäß RECIST 1.1 (73).....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 22 |
| Tabelle 7 - Definition Ansprechkriterien für Target-Läsionen gemäß PERCIST 1.0 (74) .....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 23 |
| Tabelle 8 - Charakteristika des Patientenkollektivs im Therapiezeitraum 2007-2022                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 30 |
| Tabelle 9: Weitere Behandlungsverfahren in Übersicht.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 31 |
| Tabelle 10: Sitzungen der SIRT .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 32 |
| Tabelle 11: Daten zur 1. SIRT.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 33 |
| Tabelle 12: Daten zur 2. SIRT.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 34 |
| Tabelle 13: Daten zur 3. SIRT.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 35 |
| Tabelle 14 - Toxizitäten gemäß CTCAE-Kriterien in der Baseline .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 38 |
| Tabelle 15 - Toxizitäten gemäß CTCAE-Kriterien in der Nachsorge .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 40 |
| Tabelle 16 - Tumormarker im Verlauf .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 41 |
| Tabelle 17: Therapieansprechen im Überblick.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 43 |
| Tabelle 18: Übersicht über den Anteil der Überlebenden in 6-monatigen Abständen .....                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 43 |
| Tabelle 19: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben: HR = Hazard Ratio, PMD = Progressive metabolische Erkrankung, PMR = Partielle metabolische Remission, SMD = Stabile metabolische Erkrankung, CMR = Komplette metabolische Remission, PR = Partielle Remission, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung ..... | 48 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |                                                                |
|---------|----------------------------------------------------------------|
| APC     | Prozentuale jährliche Änderung (engl. annual percent change)   |
| CgA     | Chromogranin A                                                 |
| CMR     | Komplette metabolische Remission nach PERCIST                  |
| CR      | Komplette Remission nach RECIST                                |
| CTCAE   | Common Terminology Criteria of Adverse Events                  |
| GEP-NEC | Gastroenteropankreatisches neuroendokrines Karzinom            |
| GEP-NEN | Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien            |
| GEP-NET | Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor               |
| HR      | Hazard Ratio                                                   |
| Ki67    | Protein KI67                                                   |
| LBM     | Fettfreie Körpermasse (engl. lean body mass)                   |
| NEC     | Neuroendokrine Karzinome                                       |
| NEN     | Neuroendokrine Neoplasien                                      |
| NET     | Neuroendokrine Tumore                                          |
| NSE     | Neuronen-spezifische Enolase                                   |
| OS      | Gesamtüberleben (engl. overall survival)                       |
| Pan-NEN | Neuroendokrine Neoplasie des Pankreas                          |
| PD      | Progressive Erkrankung nach RECIST                             |
| PERCIST | Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors |
| PFS     | Progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival) |
| PMD     | Progressive metabolische Erkrankung nach PERCIST               |
| PMR     | Partielle metabolische Remission nach PERCIST                  |
| PR      | Partielle Remission nach RECIST                                |
| RECIST  | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                   |
| REILD   | Radioembolization-induced liver disease                        |
| SCLC    | Small Cell Lung Cancer                                         |



|      |                                              |
|------|----------------------------------------------|
| SEER | Surveillance, Epidemiology and End Results   |
| SD   | Stabile Erkrankung nach RECIST               |
| SMD  | Stabile metabolische Erkrankung nach PERCIST |
| SUV  | Standardized Uptake Value                    |
| TACE | Transarterielle Chemoembolisation            |
| TAE  | Transarterielle Embolisation                 |

# 1 Einleitung

## 1.1 Neuroendokrine Tumore

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) entsprechen einer Gruppe von Tumoren, die den neuroendokrinen Zellen entstammen und sich in verschiedenen Organen manifestieren können. Sie zeichnen sich insbesondere durch ihre molekulare und biologische Heterogenität aus. Eine Gemeinsamkeit ist die Sekretion von biogenen Aminen und Peptiden, welche sich jedoch abhängig von der jeweiligen Organmanifestation unterscheiden. (1-3)

Laut den Daten des US-amerikanischen *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) - Registers, zeigte sich ein Anstieg der altersnormierten Inzidenz von NEN von 4,9/100.000 im Jahr 2000 auf 8,19/100.000 im Jahr 2018. Hierbei zeigten sich die höchsten Inzidenzen im gastroenteropankreatischen System mit 4,18/100.000, gefolgt von der Lunge mit 1,57/100.000. Zwischen 2000 und 2017 stieg die Inzidenz für *Grad 1* (G1) - Tumore von 0,25 auf 4,33 (pro 100.000 Patienten, prozentuale jährliche Änderung, engl. Annual percent change (APC) 18,93, 95% CI 17,42 – 20,46), für G2-Tumore von 0,14 auf 0,91 (APC 11,45, 95%CI 6,91 – 16,18), G3-Tumore von 0,57 auf 0,59 (APC 1,57, 95% CI 0,8 – 2,35) und für G4 -Tumore von 0,26 auf 0,26 (APC 0,81, 95% CI 1,54 – 3,21). (4) Als mögliche Ursache für den Anstieg werden unter anderem der häufigere Einsatz und auch die Optimierung endoskopischer und radiologischer Verfahren genannt. (5) Eine weitere Datenerhebung, die auch europäische Länder einschloss, wies auf einen ähnlichen Trend bezüglich der steigenden Inzidenz hin. (6) Mehr als die Hälfte der Patienten (57,2%) waren 60 Jahre oder älter. Frauen machten 52,7% des Patientenkollektivs aus und Männer entsprechend 47,3%, was eine gleichmäßige Geschlechterverteilung bedeutet. (4)

Neuroendokrine Neoplasien werden anhand ihrer Differenzierung und ihres Wachstumsverhaltens in zwei Hauptgruppen eingeteilt, den gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) und den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC). (1) Im Jahr 2017 wurde erstmalig für NEN des Pankreas (Pan-NEN) die neue Kategorie NET G3 in der WHO-Klassifikation aufgeführt. Bis zu diesem Zeitpunkt waren unter Grad 3 definitionsgemäß nur schlecht differenzierte NEC definiert. (7) Seit dem Jahr 2019 werden gemäß der WHO-Klassifikation gastrointestinale NET ebenfalls in G1-3 eingeteilt. (8, 9)

Die Klassifikation von GEP-NEN erfolgt unter Berücksichtigung des Proliferationsmarkers Ki67 und der Mitoserate. GEP-NET Grad 1 weisen einen Ki67-Index von bis zu 3% und eine Mitoserate von bis zu 2 Mitosen/ 2 mm<sup>2</sup> auf, GEP-NET Grad 2 hingegen einen Ki67-Index von 3 bis 20% bzw. eine Mitoserate von 2 bis 20 Mitosen/ 2 mm<sup>2</sup>. Bei einem Ki67-Index von über 20% und einer Mitoserate von über 20 Mitosen / 2 mm<sup>2</sup> wird die GEP-NEN als hochgradig eingestuft. Hierbei müssen die gut differenzierten GEP NET Grad 3 von den schlecht differenzierten GEP-NEC abgegrenzt werden. (8, 10) Diese Unterscheidung kann mittels molekularpathologischer Analyse erfolgen, welche jedoch nicht Teil der Routinediagnostik ist. Mutationen in den MEN1, DAXX und ATRX-Genen sind typisch für neuroendokrine Tumore, wohingegen Mutationen in den TP53 und RB1-Genen bei neuroendokrinen Karzinomen vorkommen. (3, 8)

Insgesamt ist die Einteilung der neuroendokrinen Neoplasien trotz des stetigen Wandels nicht einheitlich und weicht abhängig von der Primärlokalisierung im Körper ab. (11) Im Gegensatz zu den GEP-NEN beruht als weiteres Beispiel die Klassifizierung der neuroendokrinen Neoplasien der Lunge und des Thymus primär auf der Mitoserate. Gut differenzierte NEN der Lunge und des Thymus werden in typische und atypische Karzinoide unterteilt. Ab einer Mitoserate von über 10 Mitosen/ 2 mm<sup>2</sup> ist die NEN der Lunge und des Thymus per Definition schlecht differenziert und wird entweder den kleinzelligen Lungenkarzinomen (SCLC) oder den großzelligen NEC zugeordnet. (10, 12)

Eine hormonelle Funktionalität beschreibt eine weitere typische Eigenschaft der neuroendokrinen Neoplasien, insbesondere der gut differenzierten NEN. Als Faustregel gilt, dass etwa 2/3 der NEN funktionell inaktiv sind. Damit machen funktionell aktive NEN etwa nur ein Drittel aller NEN aus. (1) Durch die Sekretion unterschiedlicher Hormone kann das klinische Bild bei Vorliegen einer funktionell aktiven NEN variieren. Das Karzinoidsyndrom ist ein Beispiel für einen Symptomkomplex, welcher vor allem durch hepatisch metastasierte NET des Midgut verursacht wird. Durch die hepatische Metastasierung können die sezernierten biologisch aktiven Amine und Peptide dem First-pass-Effekt bzw. einer Inaktivierung durch die Leber entgehen. Ihre Wirkung können sie durch direkten Eintritt in den Körperkreislauf entfalten. Das Karzinoidsyndrom kann selten auch bei Fehlen von Lebermetastasen auftreten, wenn die Sekretion der Amine und Peptide nicht primär in den Pfortaderkreislauf, sondern direkt in den Körperkreislauf erfolgt. (13-15)

Kennzeichnend für dieses Syndrom ist die exzessive Produktion und Sekretion von Serotonin. (1) Allerdings stellt Serotonin nur einen von vielen Mediatoren dar, welche im Rahmen des Karzinoidsyndroms freigesetzt werden können. Typische Symptome sind unter anderem Diarrhöen, plötzliches Erröten der Haut („Flushing“), asthmaähnliche Symptome sowie kardiale Komplikationen, zum Beispiel im Sinne einer Herzklappenveränderung. (1, 15)

Demgegenüber ist die Detektion funktionell inaktiver NEN durch die fehlende Assoziation mit hormonell bedingten Syndromen erschwert. Diese machen sich vielmehr im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf und abhängig von Tumorgöße und -ausdehnung klinisch bemerkbar. (13, 16) Trotz der Freisetzung von Peptiden bzw. Peptidhormonen wie Chromogranin A oder Kalzitonin können funktionell inaktive NEN klinisch inapparent bleiben. In häufigen Fällen handelt es sich um Zufallsbefunde. (1, 16)

Chromogranin A ist ein Glykoprotein, welches als Tumormarker in der Diagnostik der NEN dient. Der Leitlinie für „Neuroendokrine Tumore“ zufolge, soll Chromogranin A zumindest einmalig in der Diagnostik bestimmt werden, weil erhöhte Werte sowohl bei funktionell aktiven als auch inaktiven NEN vorliegen können. (1, 17) Weiterhin soll die Bestimmung von Chromogranin A gemäß der Leitlinie nicht als Screeningparameter, sondern lediglich bei histologisch gesicherten NEN erfolgen. Als Grund hierfür wird die unspezifische Erhöhung von Chromogranin A im Rahmen diverser Erkrankungen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, genannt. Ein weiterer Parameter, welcher in der Leitlinie aufgrund seiner Assoziation mit höher proliferativen und undifferenzierten NEN und damit seiner prognostischen Aussagekraft Erwähnung findet, ist die Neuronen-spezifische Enolase (NSE). Den Empfehlungen zufolge soll dieser Parameter ebenfalls einmalig im Rahmen der Diagnostik bestimmt werden. (17)

Das heterogene, klinische Erscheinungsbild der NEN, welches unter anderem von Organbefall und Funktionalität abhängig ist, kann insgesamt eine Herausforderung in der Labordiagnostik darstellen. Die Bestimmung biochemischer Parameter zur Beurteilung der Funktionalität soll den Empfehlungen zufolge entsprechend der klinischen Symptomatik erfolgen. (17, 18) Eine Abweichung besteht beispielsweise bei der Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), einem Abbauprodukt von Serotonin. Hier empfiehlt die Leitlinie 5-HIES bereits bei einem Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor des Ileums und Jejunums zu bestimmen. (17)

Das Spektrum bildgebender Verfahren zur weiteren Abklärung des Tumors, wie beispielsweise der Lokalisation, der Ausdehnung und des Vorhandenseins von Metastasen, ist breit. Die Heterogenität der neuroendokrinen Tumore erfordert den Einsatz verschiedener Modalitäten, deren Kombination und Reihenfolge individuell nach klinischer Ausprägung festgelegt werden. (1) Leitliniengerecht soll die primäre Diagnostik von abdominellen NEN und Metastasen mittels kontrastmittelgestützter hochauflösender Multidetektor-Computertomographie (CT) oder MRT erfolgen. (17) In anderen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die MRT aufgrund des hohen Weichteilkontrastes in der Detektion von Läsionen, wie beispielsweise der Leber oder des Pankreas, der CT überlegen ist. Weiterhin hat die MRT gegenüber der CT nicht nur den Vorteil, dass keine ionisierende Strahlung verwendet wird, sondern, dass das verwendete gadoliniumhaltige Kontrastmittel bezüglich allergischer Reaktionen und Nephrotoxizität ein gutes Sicherheitsprofil aufweist. Im Hinblick auf die Untersuchungsdauer und Verfügbarkeit ist die CT allerdings der MRT überlegen. (19-21)

Neuroendokrine Neoplasien mit gesteigerter Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) auf der Zelloberfläche können darüber hinaus mittels funktioneller bzw. der nuklearmedizinischen Bildgebung erfasst werden. (19) Bekannt sind insgesamt fünf SSTR-Subtypen, von denen der Subtyp SSTR2 am häufigsten exprimiert wird. (22) Es zeigte sich, dass das Somatostatin auf Grund der nur geringen Halbwertszeit von wenigen Minuten für diagnostische und therapeutische Zwecke nur eingeschränkt nutzbar ist. Dies gab den Anlass, synthetische Somatostatin- Analoga mit einer entsprechend längeren Halbwertszeit zu etablieren. (20) Die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie unter Anwendung eines radioaktiv markierten Octreotids ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-Octreotid), auch bekannt unter dem Namen *OctreoScan*®, gilt als der Goldstandard der funktionellen Bildgebung. (19, 20) Im Laufe der Zeit wurden weitere Somatostatin-Analoga entwickelt, um den Limitationen des *OctreoScans*®, wie beispielsweise der physiologischen bzw. unspezifischen Aufnahme durch andere Organe wie die Leber und hierdurch falsch positiven Ergebnissen entgegenzuwirken. (20, 23) In der von den Fachgesellschaften empfohlenen Hybrid-Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT werden radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga der neueren Generation wie  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE eingesetzt. Die Anreicherung des Tracers ist zum einen abhängig von der Expressionsdichte der

Somatostatin-Rezeptoren und zum anderen von der SSTR- Affinität des eingesetzten Tracers. (17, 19)

In der prognostischen Einschätzung nimmt die Avidität der NEN für  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE eine wichtige Rolle ein. Im Gegensatz zu den gut differenzierten NEN, welche eine ausgeprägte Aufnahme von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE aufweisen können, sind schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien insbesondere  $^{18}\text{F}$ -FDG-avide, da sie bei geringer Rezeptorexpression eine hohe metabolische Aktivität aufweisen. Die FDG PET/CT kann aus diesem Grund als initiale Bildgebung bei schlecht differenzierten NEN in Erwägung gezogen werden. (17, 24)

## 1.2 Therapieoptionen für NET

### 1.2.1 Biotherapie

Eine medikamentöse Therapieoption stellt die Biotherapie unter Anwendung von Interferon- $\alpha$  und Somatostatin-Analoga (SSA), darunter den langwirksamen Vertretern Octreotid-LAR® und Lanreotid-ATG®, dar. Der Einsatz von Interferon- $\alpha$ , typischerweise in Kombination mit SSA, ist jedoch im Laufe der Zeit weiter in den Hintergrund gerückt. Über die Bindung an Somatostatin-Rezeptoren hemmen SSA die Hormonausschüttung und führen zu einer Symptombesserung. (1, 3, 25) Darüber hinaus verfügen die SSA über einen antiproliferativen Effekt, welcher sich in den Ergebnissen verschiedener Placebo-kontrollierter Phase-III-Studien widerspiegelt. In der CLARINET Studie wurde nachgewiesen, dass Lanreotid zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Patienten mit fortgeschrittenen, nicht funktionalen GEP NEN mit einer Proliferationsrate von unter 10% führt. (1, 17, 26) Die Wirksamkeit von Octreotid wurde hingegen in der PROMID-Studie untersucht. Octreotid-LAR® verlängerte hierbei die TTP (*Time to Progression*) bei Patienten mit funktionell aktiven und inaktiven NEN des Midgut und NEN mit unklarer Primärtumorlokalisation. Die mediane TTP betrug bei einer Behandlung mit langwirksamem Octreotid 14.3 Monate, in der Placebogruppe hingegen nur 6 Monate. (1, 17, 27, 28) Gemäß der Leitlinienempfehlung soll die Gabe von Somatostatin-Analoga bei metastasierten, nicht-resektablen GEP-NEN mit einer Proliferationsrate von <10% als Erstlinientherapie erfolgen. Bezüglich der antiproliferativen Wirkung der Somatostatin-Analoga bei einer höheren Proliferationsrate gibt es wenig Daten. (17)

### 1.2.2 Chemotherapie

Eine Chemotherapie kommt insbesondere in der Behandlung pankreatischer neuroendokriner Tumore und schlecht differenzierter NEN, genauer G3-NET und NEC, zum Einsatz. (1, 17, 29) Die Leitlinie empfiehlt den Einsatz der Chemotherapie als Erstlinientherapie bei pankreatischen NET mit hoher hepatischer Tumorlast und signifikantem Tumorprogress. Streptozotocin (STZ)-basierte Chemotherapien, insbesondere in der empfohlenen Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU), konnten sich hierbei als Standard durchsetzen. (17) In einer älteren Studie ging eine Kombination von STZ und 5-FU bei panNET im Vergleich zur alleinigen Gabe von STZ mit höherer objektiver Ansprechrate (ORR) und längerem Gesamtüberleben (OS) einher. (30, 31) Die Kombination von STZ mit Doxorubicin schnitt in einer anderen Studie verglichen mit der STZ/5-FU-Kombination in Bezug auf die ORR, TTP sowie auf das Gesamtüberleben besser ab. Der Einsatz von Doxorubicin ist allerdings durch die potenzielle Kardiotoxizität eingeschränkt. (17, 32)

Chemotherapien mit Temozolomid mit ggf. Capecitabin in Kombination (CAPTEM) sowie Platin-basierte Chemotherapien sind als weitere Therapieoptionen verfügbar. Das CAPTEM-Schema gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Chemotherapie pankreatischer NET. (1, 17, 30) Eine multizentrische Phase II-Studie, die Temozolomid in Mono- und Kombinationstherapie mit Capecitabin untersucht hat, zeigte die Überlegenheit der Kombinations- gegenüber der Monotherapie. Das mediane PFS lag unter der Kombinationstherapie bei 22,7, unter der Monotherapie bei 14,4 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 58,7 vs. 53,8 Monate. (1, 33)

### 1.2.3 Molekular zielgerichtete Therapie

Eine weitere medikamentenbasierte Therapiesäule ist die molekular zielgerichtete Therapie, bei der für NEN insbesondere Everolimus und Sunitinib eine wichtige Rolle einnehmen. Everolimus ist ein Vertreter der mTOR-Inhibitoren, welcher in mehreren Studien wie beispielsweise der RADIANT-4-Studie untersucht wurde. (17) In dieser Placebo-kontrollierten Studie wurden insgesamt 302 Patienten mit nicht- funktionellen, gut differenzierten NET der Lunge und des Gastrointestinaltraktes in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. 63 Patienten erhielten Everolimus, 27 des Kollektivs das Placebo. Das mediane PFS lag in der Interventionsgruppe bei 9,2 Monaten, in der Placebogruppe bei 3,6 Monaten. Darüber hinaus wurde eine Abnahme der Tumorgröße häufiger bei Patienten beobachtet, welche Everolimus erhielten. Unter

den unerwünschten Ereignissen traten beispielsweise Stomatitis (11% vs. 0%) und Hyperglykämie (10% vs. 0%) auf. (34)

Neuroendokrine Tumore sind häufig hypervaskularisiert und bilden damit einen wichtigen Angriffspunkt in der Therapie. Als weitere Substanz in der zielgerichteten Therapie verfügt der Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib über einen antiangiogenetischen Effekt. (35, 36) Eine Placebo-kontrollierte Studie zeigte eine Verdopplung des PFS unter einer Behandlung mit Sunitinib (11,4 Monate vs. 5,5 Monate). (1, 37)

Bei pankreatischen NET soll gemäß der Leitlinie aufgrund besserer Ansprechraten der Chemotherapie oder Peptid-Rezeptor-Radiotherapie gegenüber den molekularen Therapien der Vorzug gegeben werden. Laut Empfehlungen sollen Everolimus und Sunitinib nicht als Erstlinientherapie eingesetzt werden. (1, 17)

### **1.2.4 Radionuklid-Therapie**

Die Durchführung der Peptid-Rezeptor-Radiotherapie (PRRT) erfolgt bei SSTR-positiven neuroendokrinen Neoplasien. Der Einsatz des Betastrahlers Lutetium-177 gilt als der Goldstandard, wobei auch Daten zu anderen Radionukliden wie Yttrium-90 und Indium-111 präsentiert wurden. (3, 38)  $^{177}\text{Lu}$  weist in Bezug auf die Hämato- und Nephrotoxizität ein gutes Sicherheitsprofil auf. (39) In der randomisierten, prospektiven NETTER-1 Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in einem Kollektiv von 229 Patienten mit gut differenzierten NET des Midgut untersucht. (40) Das Gesamtkollektiv umfasste Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren, welche inoperabel und unter Langzeittherapie mit Octreotid progredient waren. Verglichen wurde eine Gruppe, welche 7,4 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in 4 Zyklen und langwirksames Octreotid erhielt, mit einer Kontrollgruppe, welche allein mit langwirksamem Octreotid in einer höheren Dosis behandelt wurde. Die Studie zeigte, dass eine  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE basierte Behandlung zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) führt und mit höheren Ansprechraten einhergeht. Das PFS nach 20 Monaten betrug in der Interventionsgruppe 65,2 % und in der Kontrollgruppe 10,8%. Die Ansprechraten lagen bei 18% vs. 3%. Hämatoxische Effekte im Sinne einer Myelosuppression traten in der  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-Gruppe in weniger als 10% der Fälle auf. Eine renale Toxizität wurde in der Studie nicht beobachtet. (1, 40)

Die Entscheidung zur PRRT soll den Empfehlungen zufolge interdisziplinär und unter Abwägung anderer Therapieoptionen getroffen werden. (1, 17) Die Somatostatin-



Rezeptor-Bildgebung ist hierbei ein wichtiger Einflussfaktor in der Indikationsstellung. Voraussetzung zur Durchführung einer PRRT ist eine hohe Tracheranreicherung in der funktionellen Bildgebung. Im Detail sollte der Tumor-Uptake höher ausfallen als im gesunden Leber- und Milzgewebe, in dem es zu einer physiologischen Traceranreicherung kommt. (17, 41) Bei Einschränkungen der Leberfunktion, Knochenmarksreserve sowie der Nierenfunktion ist die PRRT jedoch kontraindiziert. (17)

### **1.2.5 Lokal ablative Therapien einschließlich SIRT**

Die häufigsten malignen Tumore der Leber sind Metastasen und treten 18–40-mal häufiger auf als primäre Lebertumore. (42, 43) Bei schlecht differenzierten NET sind Metastasen häufig bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden. Eine sogenannte synchrone Metastasierung liegt bei G2 NET in 30% und bei G3-NET sowie NEC in 50% der Fälle vor. (44) Hierbei ist die Leber einer der häufigsten Metastasierungsorte in der Literatur. (45) Lebermetastasen sind einer der wichtigsten prognostischen Faktoren in Bezug auf Therapieansprechen und Überleben. (46) Das Vorliegen hepatischer Metastasen ist insgesamt mit einem schlechteren Outcome assoziiert. (5) Aus diesem Grund hat die chirurgische Resektion einen enormen Stellenwert im Management von Lebermetastasen, sofern diese resektabel sind. (17, 47) Der Vorteil des chirurgischen Vorgehens gegenüber einer transarteriellen Therapie zeigte sich in einer multizentrischen Studie. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Patientengruppe, bei welcher eine chirurgische Resektion der Lebermetastasen vorgenommen wurde, 123 Monate vs. 34 Monate in der Gruppe unter einer transarteriellen Therapie. Weiterhin wies die Studie darauf hin, dass insbesondere symptomatische Patienten mit einer hepatischen Tumorlast von > 25 % von der Resektion profitieren. (48)

Transarterielle Verfahren sind dahingegen in der Behandlung nicht resektabler und therapierefraktärer Lebermetastasen von Relevanz. Die häufig hypervaskularisierten Lebermetastasen werden zu 80-90% durch die Leberarterie, das gesunde Parenchym hingegen insbesondere durch die Portalvene versorgt. Diese Gefäßversorgung ermöglicht Therapieoptionen, die sich über den arteriellen Weg gezielt gegen Tumorzellen bei gleichzeitiger Schonung des gesunden Parenchyms richten. (49) Ziel der Embolisierungstherapie, entweder als transarterielle Embolisierung (TAE) oder als transarterielle Chemoembolisierung (TACE), ist die Unterbindung der Blutversorgung

der Tumorzellen und damit die Induktion des Zelluntergangs. (17, 50) Bei nicht-resektablen, disseminierten, prognosebestimmenden Lebermetastasen empfiehlt die Leitlinie die sogenannte Radioembolisation alternativ zur transarteriellen Embolisation. (17)

Die Radioembolisation, auch selektive interne Radiotherapie (SIRT) genannt, ist eine Form der Brachytherapie. Hierbei werden radioaktive Kügelchen, sogenannte Mikrosphären, transarteriell in die Leber eingebracht. Yttrium-90 (90-Y) ist hierfür der häufig eingesetzte  $\beta$ -Strahler. Durch die arterielle Hypervaskularisation kann eine Anreicherung der applizierten Partikel im Kapillarbett der Tumore erreicht werden. Der therapeutische Effekt wird insbesondere durch die Bestrahlung als durch die Embolisation erzielt. (51, 52) Vor der eigentlichen Durchführung der SIRT muss eine angiographische Evaluation zur Klärung der Flussverhältnisse des Tumors und zum Ausschluss relevanter Gefäßvarianten erfolgen. In Rahmen dieser Angiographie kann eine Embolisation von Kollateralgefäßen durchgeführt werden mit dem Zweck einer Vermeidung sogenannter Non-Target-Embolisationen. Zur genauen Aktivitätsplanung wird während der Angiographie eine Testembolisation mittels radioaktiv markierter Albuminpartikel mit nur geringer Strahlenbelastung ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAA) durchgeführt. Im Anschluss an die Applikation erfolgt eine szintigraphische Bestimmung der Nuklidverteilung in der Leber und in der Lunge auf Grund des physiologischen Leber-Lungen-Shunts. Die SIRT wird in der Regel 1-2 Wochen nach dem MAA-Scan durchgeführt, um eine möglichst reproduzierbare Nuklidanreicherung im Tumorgewebe zu gewährleisten. Trotz sorgfältiger Planung ist das Auftreten von Komplikationen möglich. Zu den spezifischen Komplikationen gehören unter anderem Non-Target-Embolisationen durch einen Abstrom radioaktiver Mikrosphären in andere Organe sowie die Radioembolisations-induzierte Erkrankung der Leber (radiation induced liver disease; REILD). (52, 53)

### **1.3 Fragestellung der Arbeit**

In dieser Dissertation sollen die Toxizität und Effektivität der selektiven internen Radiotherapie an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin in einem großen Kollektiv von Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren evaluiert werden. Darüber hinaus soll eine Beurteilung des Therapieansprechens mittels Somatostatin-Rezeptor-PET/CT und MRT unter Hinzuziehung von morphologischen und funktionellen Kriterien, den sogenannten RECIST- und PERCIST-Kriterien

erfolgen. Hierbei wird eine systematische Datenbank unter Definition von Ein- und Ausschlusskriterien erstellt. Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin ist Kooperationspartner innerhalb des GEPNET-KUM, einem ENETS (*European Neuroendocrine Tumor Society*) - zertifizierten Tumorzentrum des LMU Klinikums München.

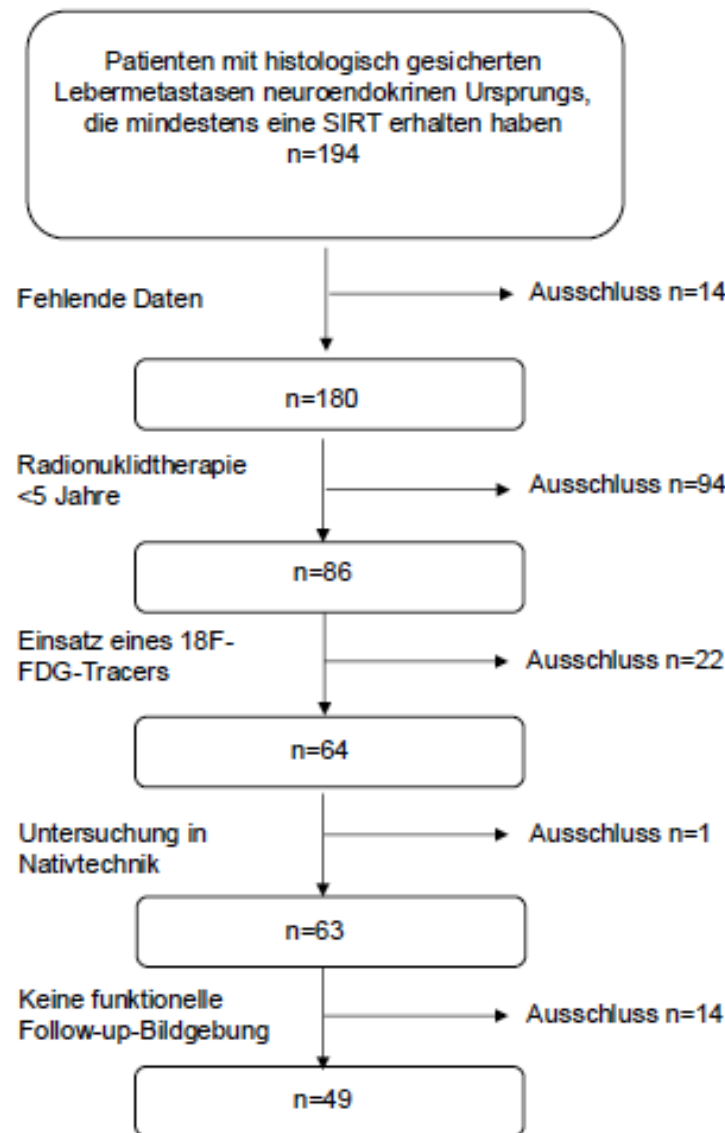
## **2 Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte nach schriftlicher Genehmigung durch die zuständige Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München. Zum Aufbau einer Datenbank wurden Informationsquellen elektronisch und in Papierform herangezogen. Bei Fehlen von Daten im klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS, SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf), einer krankenhausinternen elektronischen Patientenakte, wurden die entsprechenden Informationen im Zentralarchiv des Klinikums erhoben. Als Quelle dienten klinikinterne und externe Arztbriefe, Pflegekurven sowie schriftliche Befunde der Laboratoriumsmedizin, Pathologie und Radiologie.

Es wurden Patienten ab einem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, die histologisch gesicherte Filiae neuroendokrinen Ursprungs aufweisen und mindestens eine SIRT an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin erhalten haben. Hierfür wurde ein Zeitraum von 2006 bis 2022 bestimmt. Fehlende Daten oder unvollständige Dokumente zur Therapie führten zum Ausschluss von 14 Patienten. Der Erhalt anderweitiger Radionuklidtherapien wurde nicht als direktes Ausschlusskriterium gewertet. So wurden nur Patienten ausgeschlossen, bei welchen eine Radionuklidtherapie in einem kurzen zeitlichen Abstand von unter 5 Jahren zur SIRT durchgeführt wurde. Weitere Ausschlusskriterien sind das Fehlen einer funktionellen Follow-up-Bildgebung, der Einsatz eines  $^{18}\text{F}$ -FDG-Tracers sowie der Wechsel von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE auf  $^{18}\text{F}$ -FDG in der PET/CT, auf Grund der dadurch nicht mehr gewährleisteten Vergleichbarkeit. Weiterhin führten Untersuchungen in Nativtechnik, welche nicht zur bildmorphologischen und funktionellen Beurteilung gemäß der RECIST und PERCIST-Kriterien herangezogen werden konnten, zum Ausschluss entsprechender Patienten. Das Gesamtkollektiv umfasst nach der Anwendung der festgelegten Ausschlusskriterien 49 Patienten mit hepatisch metastasierten NET, welche zwischen August 2007 und Mai 2022 behandelt wurden (s. Abb. 1).



**Abbildung 1- Zusammenstellung des Patientenkollektivs**

### 2.1.2 Klinische Daten

Die Beobachtungsperiode wurde am 01. Mai 2023 beendet. In einer tabellarischen Datenbank wurden die gesammelten Daten strukturiert erfasst und aufbereitet. Eine Übersicht über die erhobenen Parameter sind der Tab. 1 zu entnehmen. Durch die Definition von Ein- und Ausschlusskriterien konnte ein Patientenkollektiv mit weitgehend vollständigen Therapie- und Follow-up-Daten zusammengestellt werden. Dennoch führte der Prozess der Digitalisierung der Patientendaten innerhalb der langen Beobachtungsperiode zu einem Informationsdefizit, insbesondere bei älteren Patientenfällen. Dies ist vorwiegend einer nicht vollständigen Übertragung der Papierdokumente ins elektronische Archiv geschuldet. In diesem Fall wurde die Suche

nach den fehlenden Unterlagen weiter im Zentralarchiv des Klinikums fortgesetzt. Darüber hinaus zeigte sich durch die Anbindung von extern vorbehandelten Patienten an das Tumorzentrum Informationsdefizite in den verfügbaren Vordokumenten. Hierbei zeigten sich lückenhafte Dokumentationen betont in den Tumordaten. Darunter fallen Parameter wie Grading sowie die Art und der Zeitraum der Vortherapien.

Zur Charakterisierung des Kollektivs war die Erfassung des Zeitpunktes der Erstdiagnose und anhand dessen die retrospektive Bestimmung des Patientenalters bei Diagnosestellung relevant. Weitere Tumoreigenschaften wie die Lokalisation des Primarius und das Grading gemäß WHO wurden notiert. Darüber hinaus erfolgte eine Einteilung in synchrone und metachrone Lebermetastasierung. War der Zeitpunkt der Lebermetastasierung unklar, wurde der Zeitpunkt des ersten Nachweises in der Bildgebung oder Histologie zur Einteilung herangezogen. Die Tumorlast konnte aus den präinterventionellen Dokumenten der Aktivitätsberechnung entnommen werden. Weiterhin wurden alle Therapien, welche vor, während und nach der SIRT zur Behandlung des neuroendokrinen Tumors durchgeführt wurden, erfasst und weiter eingeteilt in folgende Kategorien:

- Operation
- Externe Radiatio
- Radionuklidtherapie
- Embolisierungstherapie
- Biotherapie
- Chemotherapie
- Molekular-zielgerichtete Therapie
- Bisphosphonate

Unter Radiatio wurden alle Therapien zusammengefasst, welche ionisierende Strahlung verwenden.

**Tabelle 1 - Übersicht über die erhobenen Parameter**

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stammdaten</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Geschlecht</li> <li>▪ Patientenalter bei Diagnosestellung</li> <li>▪ Überlebensstatus: Letzter Kontakt, Todeszeitpunkt</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Tumordaten</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datum der Erstdiagnose</li> <li>▪ Lokalisation des Primarius</li> <li>▪ Grading (gemäß WHO)</li> <li>▪ Lebermetastasierung (synchron/metachron)</li> <li>▪ Tumorlast</li> <li>▪ Weitere Behandlungsverfahren: Operation, Radiatio, Radionuklidtherapie, Embolisierungstherapie, Biotherapie, Chemotherapie (Anzahl der Zyklen), Molekular-zielgerichtete Therapie Bisphosphonate</li> </ul> |
| <b>Therapiedaten zur SIRT</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseline-Bildgebung: PET/CT und Leber-MRT</li> <li>▪ Baseline-Labor</li> <li>▪ Leber-Lungen-Shunt</li> <li>▪ Therapiedatum aller Zyklen</li> <li>▪ Berechnete und applizierte Therapieaktivität</li> <li>▪ Berechnungsmethode</li> <li>▪ REILD-Prophylaxe</li> </ul>                                                                                                                        |
| <b>Nachsorgedaten</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Datum der ersten Nachsorge</li> <li>▪ Follow-up-Labor</li> <li>▪ Follow-up-Bildgebung: PET/CT und Leber-MRT</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## 2.2 Selektive Interne Therapie

### 2.2.1 Tc-99m-MAA Angiographie

Die angiographische Evaluation ist für die Planung der SIRT unerlässlich und wird in der Regel 1-2 Wochen vor der Therapie durchgeführt. Sie bietet die Möglichkeit die genaue Gefäßsituation vor der Durchführung der SIRT zu klären. Bei Vorliegen von Gefäßvarianten können diese vorab mittels Coilembolisation verschlossen werden. Das Ziel ist die Vermeidung einer sogenannten Non-Target-Embolisation, welche durch einen Abstrom der Y-90-Mikrosphären in andere Organe auftreten kann. Zur Bestimmung der Therapieaktivität erfolgt im Rahmen der Planungsangiographie die Verabreichung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA, radioaktiv markierten makroaggregiertem Albumin. Nach der Gabe von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA wird die Verteilung der Aktivität szintigraphisch bestimmt. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Höhe des physiologisch vorkommenden hepatopulmonalen Shunts gelegt. Ein relevanter Shunt zwischen

Leber und Lunge kann zu einer unerwünschten hohen Strahlendosis in der Lunge führen. (52, 54) Wichtige Parameter bezüglich der Strahlentoleranz der Lunge sind die mittlere Lungendosis (MLD; mean lung dose) und die kumulative Lungendosis (LDc; cumulative lung dose). (54, 55) Die sogenannte Strahlenpneumonitis kann die Folge einer hohen Strahlendosis sein und ist ein Ausdruck für eine strahleninduzierte Lungenschädigung. Erste Anzeichen einer Strahlenpneumonitis treten im Regelfall circa 4-12 Wochen nach der Bestrahlung auf. Die strahleninduzierte Inflammation der Lunge kann in späteren Verläufen in eine Fibrosierung übergehen und zu einer irreversiblen Funktionsstörung führen. Diese spätere Verlaufsform kann sich in ca. 6 - 12 Monaten manifestieren. (55) Zur Risikoreduktion einer Strahlenpneumonitis wurden gemäß den initialen Empfehlungen Grenzwerte gesetzt. Die mittlere Lungendosis soll in einer Einzeltherapie 30 Gy, die kumulative Dosis hingegen nach mehrfachen Therapiesitzungen 50 Gy nicht überschreiten. Diese festgelegten Grenzen können auf die Studie von Ho et al. aus dem Jahr 1997 zurückgeführt werden. (54) In dieser Studie entwickelte einer von drei Patienten, welche eine Lungendosis von über 30 Gy in einer Einzeltherapie erhalten haben, eine Strahlenpneumonitis. Wohingegen bei einer kumulativen Dosis von über 50 Gy nur einer von zwei Patienten klinisch auffällig wurde. (54, 56) Die Empfehlung, dass die SIRT bei einem Leber-Lungen-Shunt von über 20% nicht durchgeführt und in einem Bereich von 11 und 20% dosisreduziert sein soll, ist nach aktuellem Stand obsolet. (54, 57) Das et al. betonten in ihrer Studie aus dem Jahr 2019, dass Patienten mit einem Leber-Lungen-Shunt von über 15% nicht von der SIRT ausgeschlossen werden sollen. Nur 19% von insgesamt 103 Patienten entwickelten unspezifische pulmonale Beschwerden im ersten Nachbeobachtungsjahr. Die thorakale Bildgebung blieb allerdings im Hinblick auf Zeichen einer Strahlenpneumonitis bei allen Patienten unauffällig. (58)

In dieser Arbeit wurde der Leber-Lungen-Shunt, welcher standardmäßig bei allen Patienten bestimmt wurde, notiert und der Median ermittelt.

### **2.2.2 Bestimmung der Therapieaktivität**

Zur sicheren Durchführung der SIRT kommt der Berechnung einer individuellen Therapiedosis eine besondere Rolle zu. Insbesondere zwei Berechnungsmodelle sind in der klinischen Praxis von Relevanz: das *BSA/mBSA*- und das *Partitionsmodell*. Das empirische Berechnungsmodell, bei welchem die Aktivitätsbestimmung auf Basis der Tumorlast erfolgt, wird aufgrund eines im Vergleich zum BSA-Modell schlechteren



Nebenwirkungsprofils nicht mehr angewandt. Die Aktivität wird gemäß dem BSA-Modell wie folgt berechnet:

$$\text{Aktivität (GBq)} = (\text{BSA} \cdot 0,2) + (\text{Tumolvolumen} / \text{Tumolvolumen} + \text{Lebervolumen})$$

Die Körperoberfläche (BSA; body surface area) ist per definitionem:

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = 0.20247 \times \text{Körpergröße (m)}^{0,725} \times \text{Körpergewicht (kg)}^{0,425}$$

Eine Reduktion der berechneten Aktivität kann beispielsweise im Rahmen einer sequenziellen lobären Therapie oder auch bei Vorliegen einer eingeschränkten Leberfunktion vorgenommen werden. (59, 60) Als eine häufig angewandte und vergleichsweise einfache Berechnungsmethode weist das BSA-Modell Limitationen auf. Hierbei ist die Therapieaktivität auf einen willkürlich festgelegten Bereich von 1,0 bis 3,0 GBq begrenzt. (61) Darüber hinaus besteht eine geringe Korrelation zwischen der berechneten Aktivität und der Y-90-Aktivitätskonzentration in der Leber, was abhängig von der Lebergröße zu inadäquaten Dosen führen kann. Somit besteht bei Anwendung der BSA-Methode das Risiko, dass Patienten mit großer Leber unterdosiert und Patienten mit kleiner Leber überdosiert werden können. Bei Letzteren besteht laut diverser Studien ein höheres Risiko für eine sogenannte REILD. (62, 63)

Eine differenziertere Berechnungsmethode stellt das Partitionsmodell dar. Bei dieser Methode erfolgt die Bestimmung der Therapie unter Berücksichtigung von drei Kompartimenten (den Partitionen Leber, Tumor und Lunge). Die Anwendung dieser Methode ist insgesamt komplizierter und beruht auf der Annahme, dass eine gleichmäßige Verteilung der Mikrosphären in den jeweiligen Kompartimenten besteht. Die Abschätzung der benötigten Dosis erfolgt mittels  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA aufgrund der ähnlichen Molekülgröße im Vergleich zu Y-90 beladenen Mikrosphären und somit eines vergleichbaren Verteilungsmusters. Die Berechnung der Therapieaktivität nach dem Partitionsmodell ist wie folgt definiert:

$$\text{Aktivität (GBq)} = (D \text{ (Gy)} \times T/N \times \text{Tumormasse (kg)}) / (50 \times (1 - \text{LSF}))$$

Hierbei steht *LSF* für den Leber-Lungen-Shunt, die *T/N-Ratio* für den Radiopharmaka-Uptake des Tumors im Vergleich zum gesunden Leberparenchym und *D* für die angestrebte Tumordosis. (64, 65) Das Partitionsmodell sollte allerdings nur angewandt werden, wenn Tumore bildmorphologisch gut abgrenzbar sind. Die Definierbarkeit der *region of interest* (ROI) ist eine wichtige Voraussetzung, um das Partitionsmodell akkurat einsetzen zu können. (61) Die Annahme, dass sich die Mikrosphären in den

jeweiligen Kompartimenten homogen verteilen, wurde zwischenzeitlich in Studien widerlegt. (65) In der Arbeit von Campbell et al. konnte gezeigt werden, dass die Peripherie des Tumorgewebes stärker bestrahlt wird als das gesunde Leberparenchym oder die zentralen Tumoranteile. (66)

Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden die berechneten und die applizierten Aktivitäten erfasst sowie das angewandte Berechnungsmodell notiert. Bei klinikinternen Abweichungen von der BSA-Methode wurde der Übersicht halber nicht weiter differenziert. Berechnungen, die in Anlehnung an die BSA-Methode erfolgt sind, wurden unter dem Begriff *BSA-Modell* zusammengefasst.

### **2.2.3 Beurteilung der Toxizität**

#### **2.2.3.1 CTCAE-Kriterien**

In dieser Arbeit erfolgte die Auswertung der Toxizität in Anlehnung an die CTCAE (Common Terminology Criteria of Adverse Events) 5.0-Kriterien. Der Tab. 2 können die Referenzwerte der erfassten Toxizitätsparameter entnommen werden. Die CTCAE definieren insgesamt 5 Kategorien, in welche unerwünschte Ereignisse eingeordnet werden. Diese reichen von milden (Grad 1) über lebensbedrohliche (Grad 4) bis hin zu fatalen Verläufen, letztere sind per definitionem Grad 5. (67) Für alle Parameter wurden angelehnt an die CTCAE-Kriterien Grenzwerte für insgesamt 5 Kategorien definiert (s. Tab 3). Die Kategorie *Tod* wurde nicht aufgeführt, weil alle Patienten bis wenigstens zum Zeitpunkt der ersten Nachsorge am Leben waren. Für Parameter, welche den Kategorien 1-4 nicht zugeordnet werden können, wurde eine neue *Kategorie 0* definiert. Hierbei wurde von einer weiteren Differenzierung zwischen Parametern im Referenzbereich und pathologisch veränderten Parametern, welche jedoch die Kriterien der Grade 1-4 nicht erfüllen, abgesehen. Zu den folgenden Zeitpunkten wurden die Parameter für jeweils eine SIRT erhoben:

1. Aufnahmetag zur ersten SIRT-Sitzung
2. Erste Nachsorge

Die erste Nachsorge erfolgt in aller Regel 2-3 Monaten nach der letzten SIRT-Sitzung. Nach Abschluss der Datenerhebung wurden die Parameter den entsprechenden Toxizitätskategorien zugeordnet. Bei den folgenden Parametern gibt es keine offizielle Graduierung gemäß den CTCAE-Kriterien: *NSE*, *Chromogranin A* und *Serotonin*. Diese Parameter wurden daraufhin ausgewertet, ob sie pathologisch verändert waren oder nicht.

**Tabelle 2 - Referenzwerte der erfassten Toxizitätsparameter**

| Laborwerte              |                        | Einheit | Referenzbereich                |
|-------------------------|------------------------|---------|--------------------------------|
|                         | Albumin                | g/dl    | 3,5 - 5,2                      |
|                         | Gesamtbilirubin        | mg/dl   | < 1,2                          |
|                         | Alkalische Phosphatase | U/l     | 35 - 105 ♀<br>40 - 130 ♂       |
|                         | Lipase                 | U/l     | 13 - 60                        |
|                         | GOT                    | U/l     | < 34 ♀<br>< 49 ♂               |
|                         | GPT                    | U/l     | < 34 ♀<br>< 49 ♂               |
|                         | Leukozyten             | G/l     | 4 - 10,4 ♀<br>3,9 - 9,8 ♂      |
|                         | Hämoglobin             | g/dl    | 11,5 - 15,4 ♀<br>13,5 - 17,5 ♂ |
|                         | Thrombozyten           | G/l     | 176-391 ♀<br>146-328 ♂         |
|                         | INR                    | -       | 0,8 - 1,2                      |
|                         | NSE                    | ng/ml   | < 16,3                         |
|                         | CGA                    | ng/ml   | < 101                          |
|                         | Serotonin              | ng/ml   | 117 - 192                      |
| Klinischer Parameter    |                        |         | Referenzbereich                |
| * aurikulär<br>gemessen | Fieber                 | °C      | 35,8- 38,0*                    |
|                         |                        |         |                                |

**Tabelle 3 - Graduierung in Anlehnung an die CTCAE-Kriterien**

| Toxizitätsparameter                 |     | Grad   |               |               |                |                |
|-------------------------------------|-----|--------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                                     |     | 0      | 1             | 2             | 3              | 4              |
| <b>Albumin (g/dl)</b>               | ♀/♂ | ≥ 3,5  | < 3,5-3       | < 3 - 2       | < 2            | -              |
| <b>Gesamtbilirubin (mg/dl)</b>      | ♀/♂ | ≤ 1,2  | > 1,2 - 1,8   | > 1,8 - 3,6   | > 3,6 - 12     | > 12           |
| <b>Alkalische Phosphatase (U/L)</b> | ♀   | ≤ 105  | > 105 - 262,5 | > 262,5 - 525 | > 525 - 2100   | > 2100         |
|                                     | ♂   | ≤ 130  | > 130 - 325   | > 325 - 650   | > 650 - 2600   | > 2600         |
| <b>Lipase (U/l)</b>                 | ♀/♂ | ≤ 60   | > 60 - 90     | > 90 - 120    | > 120 - 300    | > 300          |
| <b>GOT (U/l)</b>                    | ♀   | ≤ 34   | > 34 - 102    | > 102 - 170   | > 170 - 680    | > 680          |
|                                     | ♂   | ≤ 49   | > 49 - 147    | > 147 - 245   | > 245 - 980    | > 980          |
| <b>GPT (U/l)</b>                    | ♀   | ≤ 34   | > 34 - 102    | > 102 - 170   | > 170 - 680    | > 680          |
|                                     | ♂   | ≤ 49   | > 49 - 147    | > 147 - 245   | > 245 - 980    | > 980          |
| <b>Leukozyten (G/l)</b>             | ♀/♂ | ≤ 100  | -             | -             | > 100          | -              |
| <b>Hämoglobin (g/dl)</b>            | ♀   | ≥ 11,5 | < 11,5 - 10   | < 10 - 8      | < 8            | -              |
|                                     | ♂   | ≥ 13,5 | < 13,5 - 10   | < 10 - 8      | < 8            | -              |
| <b>Thrombozyten (G/l)</b>           | ♀   | ≥ 176  | < 176 - 75    | < 75 - 50     | < 50 - 25      | < 25           |
|                                     | ♂   | ≥ 146  | < 146 - 75    | < 75 - 50     | < 50 - 25      | < 25           |
| <b>INR</b>                          | ♀/♂ | ≤ 1,5  | > 1,2 - 1,5   | > 1,5 - 2,5   | > 2,5          | -              |
| <b>Fieber (°C)</b>                  | ♀/♂ | < 38,0 | ≥ 38,0 - 39,0 | > 39,0 - 40   | > 40 für ≤ 24h | > 40 für > 24h |

**2.2.3.2 REILD**

Das Spektrum der Komplikationen der SIRT reicht von allgemeinen über therapiespezifische Ereignisse wie beispielsweise Fehlembolisationen von Non-Target-Organen bis hin zu schwerwiegenden Verläufen wie zum Beispiel der REILD.

Die sogenannte „radioembolization-induced liver disease“ ist eine seltene, jedoch schwerwiegende Komplikation mit potenziell letalem Verlauf. (52, 68) Die Bezeichnung REILD wurde erstmalig in einer Studie von Sangro et al. aus dem Jahr 2008 erwähnt. (69)

Per definitionem müssen folgende Kriterien für eine REILD erfüllt sein:

- Ikterus
- Entwicklung oder Zunahme eines Aszites
- Hyperbilirubinämie
- Hypoalbuminämie

Hierbei wird die REILD in 2- 4 Monaten nach durchgeführter SIRT klinisch auffällig. Für die Definition ist der Ausschluss eines Tumorprogresses oder einer Gallengangobstruktion obligat, welche als Ursachen infrage kommen können. In Anlehnung an die CTCAE-Kriterien erfolgt eine Einteilung der REILD in 6 Schweregrade (s. Tab. 5). (68) Als Risikofaktoren werden unter anderem Vortherapien an der Leber, insbesondere Chemotherapien genannt. (69) In der Studie von Gil-Alzugaray et al. konnte ein Zusammenhang zwischen der verabreichten Aktivität pro Zielvolumen und dem Auftreten der REILD gezeigt werden. Die meisten Fälle traten bei einer Aktivität von über  $> 0,8 \text{ Gbq/l}$  auf. (70) Im Vergleich zu einer sequentiellen unilobären besteht bei einer einzeitigen bilobären SIRT ein höheres Risiko für das Auftreten einer REILD. (68, 69) Die Behandlung der REILD schließt neben medikamentöser auch supportive Maßnahmen ein. Hierzu gehören zum einen die Vermeidung hepato- und nephrotoxischer Medikamente und zum anderen ein adäquates Volumenmanagement zur Reduktion einer exzessiven extravaskulären Flüssigkeit. (68)

Innerhalb der Beobachtungsperiode hat sich der medikamentöse Ansatz zur Prophylaxe der REILD gewandelt. Dokumentiert wurde zunächst aus den Entlassungsbriefen nach durchgeführter SIRT, ob eine prophylaktische Medikation angesetzt wurde und welche Pharmaka hierbei verabreicht wurden. Die Durchführung eines modifizierten Therapieschemas wurde ebenfalls vermerkt. Tab. 4 zeigt eine Gegenüberstellung der erfassten Therapieschemata. In der Arbeit von Gil-Alzugaray et al. wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einer Reduktion der REILD-Inzidenz und der Gabe einer Prophylaxe aus Ursodesoxycholsäure und Methylprednisolon diskutiert. Allerdings blieb ungewiss, ob die medikamentöse

Prophylaxe allein zu der beobachteten Änderung bei der Inzidenz geführt hat. Patienten mit einer vorgeschädigten Leber erhielten eine reduzierte Aktivität, was als ein weiterer Einflussfaktor genannt wurde. (70) Seidensticker et al. zeigten bei einem präventiven Einsatz einer Kombination aus Ursodesoxycholsäure, Enoxaparin und Pentoxifyllin eine signifikante Reduktion des Auftretens einer strahleninduzierten Leberschädigung nach einer Brachytherapie. (71)

**Tabelle 4 - Therapieschema zur REILD Prophylaxe**

| Therapieschema                    | REILD Prophylaxe | Intensivierte REILD-Prophylaxe |
|-----------------------------------|------------------|--------------------------------|
| <b><u>Ursodesoxycholsäure</u></b> |                  |                                |
| 250 mg für 2 Monate               | ✓                | ✓                              |
| <b><u>Pentoxifyllin</u></b>       |                  |                                |
| 400 mg für 7 Wochen               | -                | ✓                              |
| <b><u>Enoxaparin</u></b>          |                  |                                |
| gewichtsadaptiert für 2 Monate    | -                | ✓                              |
| <b><u>Methylprednisolon</u></b>   |                  |                                |
| 8 mg im 1. Monat                  | -                | ✓                              |
| <b><u>Methylprednisolon</u></b>   |                  |                                |
| 4 mg im 2. Monat                  | -                | ✓                              |

**Tabelle 5 - Einteilung der REILD in Schweregrade (68)**

| Bezeichnung              | Grad | Definition                                                           |
|--------------------------|------|----------------------------------------------------------------------|
| keine Hepatotoxizität    | 0    | gemäß CTCAE keine relevante laborchemische Änderung von der Baseline |
| leichte Hepatotoxizität  | 1    | erhöhte Leberwerte $\leq$ Grad 1 gemäß CTCAE                         |
| moderate Hepatotoxizität | 2    | selbstlimitierend                                                    |
| Hepatotoxizität          | 3    | nicht-invasiv behandelbar                                            |
| REILD                    | 4    | invasive Behandlung notwendig (bspw. TIPS-Anlage)                    |
|                          | 5    | mit fatalem Ausgang                                                  |

## 2.3 Bildgebung

### 2.3.1 Kriterien des Therapieansprechens

Die Evaluation des Therapieansprechens mittels bildgebender Verfahren ist ein integraler Bestandteil der Antitumorthherapie. Therasse et al. stellten im Jahr 2000 die sogenannten RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) - Kriterien auf Basis der WHO-Kriterien vor. Durch die Unterscheidung zwischen messbaren Target-

und nicht-messbaren Non-Target-Läsionen und die genaue Festlegung der Anzahl und Mindestgröße der Tumorkläsionen in den vorgegebenen Modalitäten sollen eine Vereinheitlichung und damit eine bessere Vergleichbarkeit zwischen Arbeitsgruppen erreicht werden. (72)

Im Jahr 2008 wurden die RECIST 1.1-Kriterien, eine überarbeitete Version der RECIST-Kriterien, vorgestellt mit dem Ziel, Unklarheiten zu beseitigen und die Beurteilungskriterien weiter zu präzisieren. Eine Änderung war beispielsweise die Berücksichtigung von FDG-PET in der Beurteilung des Therapieansprechens. Darüber hinaus wurde die Gesamtzahl der Target-Läsionen von 10 auf 5 und der Target-Läsionen pro Organ von 5 auf maximal 2 reduziert. Lymphknoten, welche zur Beurteilung herangezogen werden, müssen einen Kurzachsensdurchmesser von >15 mm aufweisen, um als Target-Läsion eingestuft zu werden. Bei einem Kurzachsensdurchmesser zwischen 15 und 10 mm können Lymphknoten als Non-Target-Läsion in die Beurteilung aufgenommen zu werden. Bei nicht-nodalen Läsionen ist hingegen der Längsdurchmesser relevant. Per Definition müssen nicht-nodale Läsionen im Längsdurchmesser mindestens 10 mm groß sein. Allerdings bezieht sich dieser Grenzwert auf einen dünn-schichtigen CT-Scan. Genaue Vorgaben bei Abweichungen in der Schichtdicke im CT-Scan und von der Modalität sind ebenfalls in den RECIST 1.1-Richtlinien hinterlegt. Eine Übersicht über die definierten Ansprech-kriterien für Target-Läsionen gemäß RECIST 1.1 sind der Tab. 6 zu entnehmen. (73)

**Tabelle 6 - Definition der Ansprech-kriterien für Target-Läsionen gemäß RECIST 1.1 (73)**

| Kriterien                          | Definition                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Komplette Remission (CR)</b>    | Rückbildung aller Target-Läsionen, Größenregredienz aller nodalen Target- oder non-Target-Läsionen im Kurachsensdurchmesser (< 10 mm)                                          |
| <b>Partielle Remission (PR)</b>    | Abnahme des Gesamtdurchmessers der Target-Läsionen um mindestens 30%                                                                                                           |
| <b>Progressive Erkrankung (PD)</b> | Zunahme des Gesamtdurchmessers der Target-Läsionen um mindestens 20% oder um mindestens 5 mm, das Auftreten einer oder mehrerer Tumorkläsionen wird auch als Progress gewertet |
| <b>Stabile Erkrankung (SD)</b>     | Kriterien weder für PR noch für PD nicht erfüllt                                                                                                                               |

Wahl et al. betonten in einem Review, dass die Beurteilung des Therapieansprechens mittels Tumorgrößen-basierter Kriterien wie RECIST oder RECIST 1.1 Limitationen aufweist. Genauer wird in diesem Review hervorgehoben, dass eine Bewertung nach diesen Kriterien nicht bei allen Tumorentitäten adäquat erfolgen kann, insbesondere wenn die Änderung der Tumorgröße trotz effektiver Therapien minimal ausfällt. Als ein weiterer Ansatz in der Therapieevaluation werden die PERCIST-Kriterien (*Positron Emission tomography Response Criteria In Solid Tumors*) vorgestellt, welche den Tumormetabolismus bzw. den Radiopharmakauptake einbeziehen. Hierbei gilt der SUV (Standardized Uptake Value) als der wichtigste Parameter zur Einschätzung der Tracer-Akkumulation im Tumorgewebe. Der sogenannte SUVpeak soll den Empfehlungen zufolge auf die fettfreie Körpermasse (lean body mass, LBM) normiert werden (SUL). In PERCIST 1.0 wird das Therapieansprechen anhand der prozentualen Änderung des SUVpeak-Wertes vor und nach einer Therapie definiert. In Anlehnung an die RECIST-Kriterien sollen insgesamt 5 Target-Läsionen und maximal 2 Läsionen pro Organ in die Bewertung einfließen. Eine Target-Läsion entspricht definitionsgemäß einer Läsion mit dem höchsten SUVpeak oder mindestens dem 1,5-fachen des SUVmean-Wertes der Leber + 2 SA (Standardabweichung). Tab. 7 fasst die Ansprechkriterien gemäß PERCIST 1.0 zusammen. (74)

**Tabelle 7 - Definition Ansprechkriterien für Target-Läsionen gemäß PERCIST 1.0 (74)**

| Kriterien                                        | Definition                                                       |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Komplette metabolische Remission (CMR)</b>    | Visuelles Verschwinden der Läsionen, Uptake < Leber SUVmean + SA |
| <b>Partielle metabolische Remission (PMR)</b>    | Reduktion um mindestens 30% / 0,8 SUL Einheiten                  |
| <b>Progressive metabolische Erkrankung (PMD)</b> | Zunahme um mindestens 30% / 0,8 SUL Einheiten                    |
| <b>Stabile metabolische Erkrankung (SMD)</b>     | Andere Kriterien nicht erfüllt (weder CMR, noch PMR oder PMD)    |

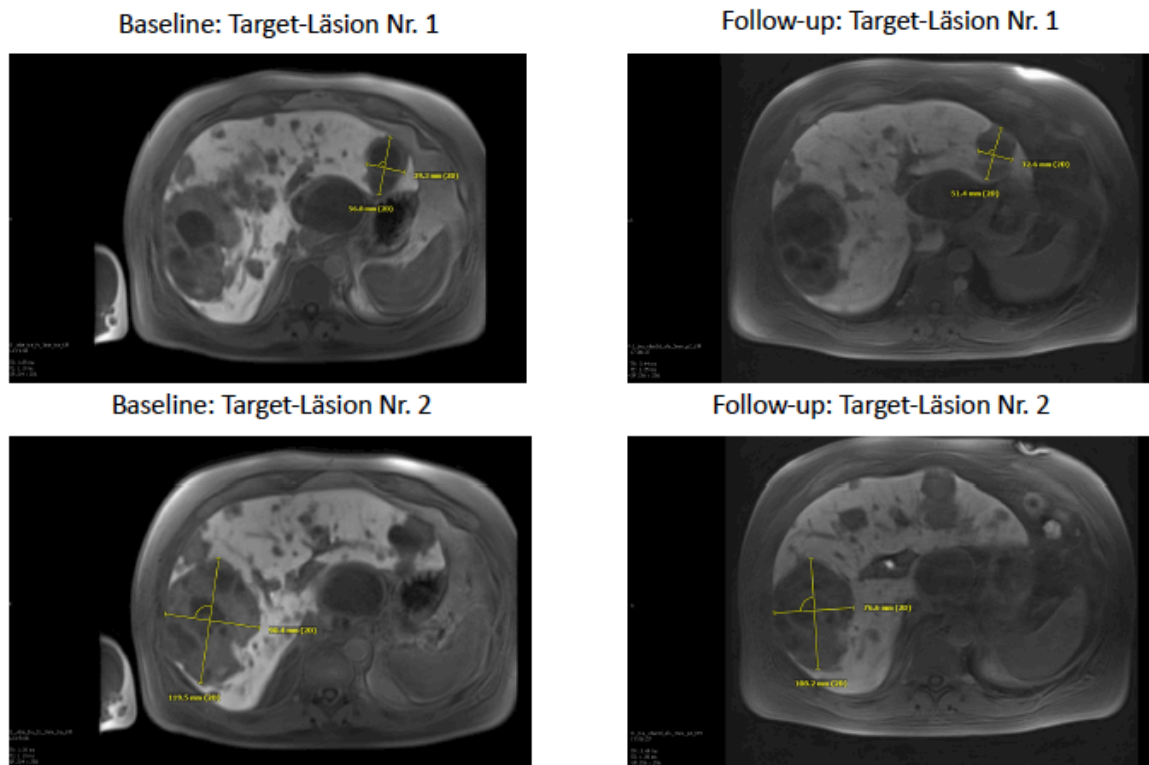


### **2.3.2 Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 und PERCIST 1.0**

Zur Auswertung der hepatischen Target-Läsionen in Anlehnung an die RECIST 1.1-Kriterien wurden kontrastmittelgestärkte MRT-Bilder aus Baseline- und Follow-up-Untersuchungen herangezogen. Hierfür wurden die Bilder mittels Visage Imaging® (Visage Imaging, Inc., San Diego), eines klinikintern genutzten Bildbefundungsprogrammes, aufgerufen. Abb. 2 zeigt eine Gegenüberstellung der RECIST 1.0- und RECIST 1.1-Kriterien von Eisenhauer et al. (2009) sowie die wichtigsten Punkte zum Vorgehen. In der Baseline-MRT wurden zwei mindestens 10 mm große Target-Läsionen in einer Sequenz, in welcher sie am besten abgrenzbar waren, im Längsdurchmesser manuell vermessen. Mit dem maximalen Durchmesser (LAD) beider Target-Läsionen wurde der Gesamtdurchmesser errechnet. Die manuelle Messung des Gesamtdurchmessers in der ersten Follow-up-MRT erfolgte an denselben Target-Läsionen in der gleichen Schichtorientierung (axial/koronar/sagittal). Abb. 3 zeigt exemplarisch die manuelle Messung an zwei Target-Läsionen. Der Nadir stellt den Zeitpunkt mit der geringsten Tumorlast bzw. dem niedrigsten Durchmesser während einer Behandlung dar und soll in der Beurteilung eines fehlenden Therapieansprechens (PD+SD) als Referenzwert berücksichtigt werden. (73, 75) In der vorliegenden Arbeit wurde zur Beurteilung des lokalen Therapieansprechens auf die SIRT die Daten der Baseline- und der 1. Nachsorgeuntersuchung erhoben. Damit stellt die Baseline-Tumorlast im Hinblick auf ein fehlendes Therapieansprechen die Referenz dar. Bei Patienten, bei welchen keine oder nur eine MRT-Untersuchung vorlagen, wurden kontrastmittelgestützte Baseline- und Follow-up-CT-Untersuchungen zur RECIST-Auswertung herangezogen. Anschließend wurden die prozentualen Veränderungen der Baseline- zu den Follow-up-Aufnahmen ermittelt und den jeweiligen RECIST 1.1-Kategorien zugeordnet.

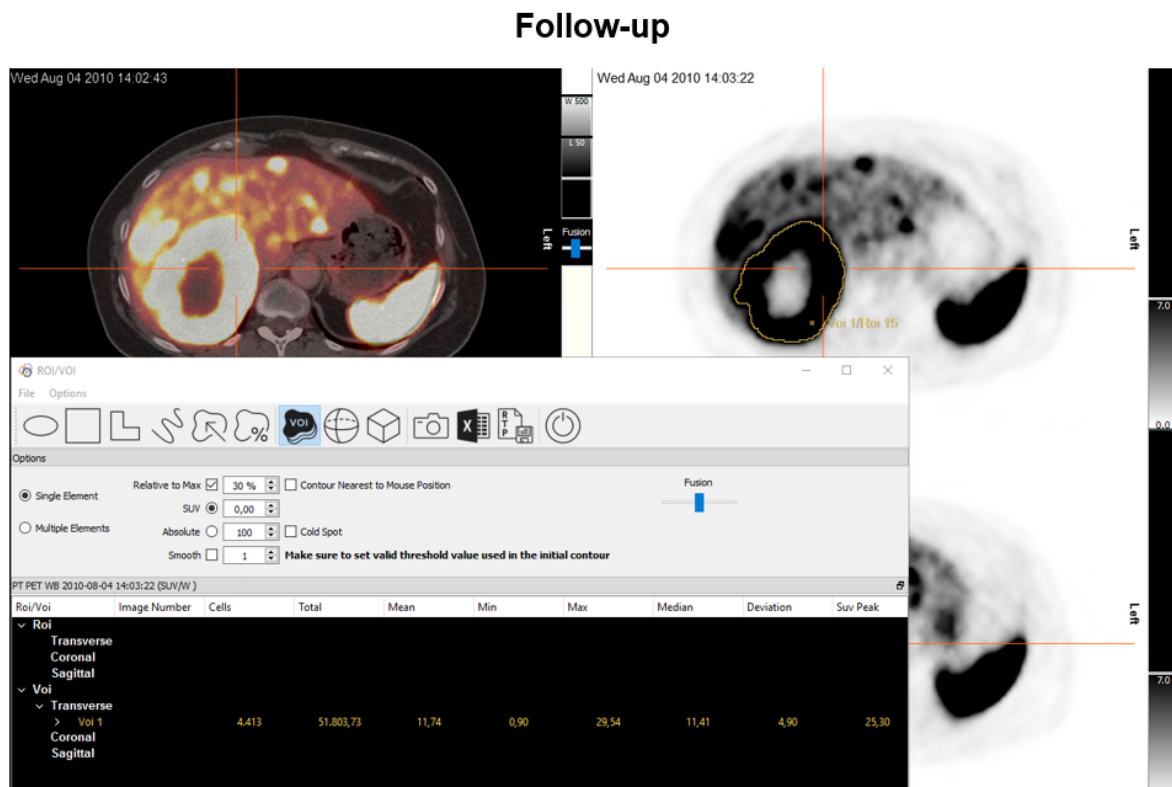
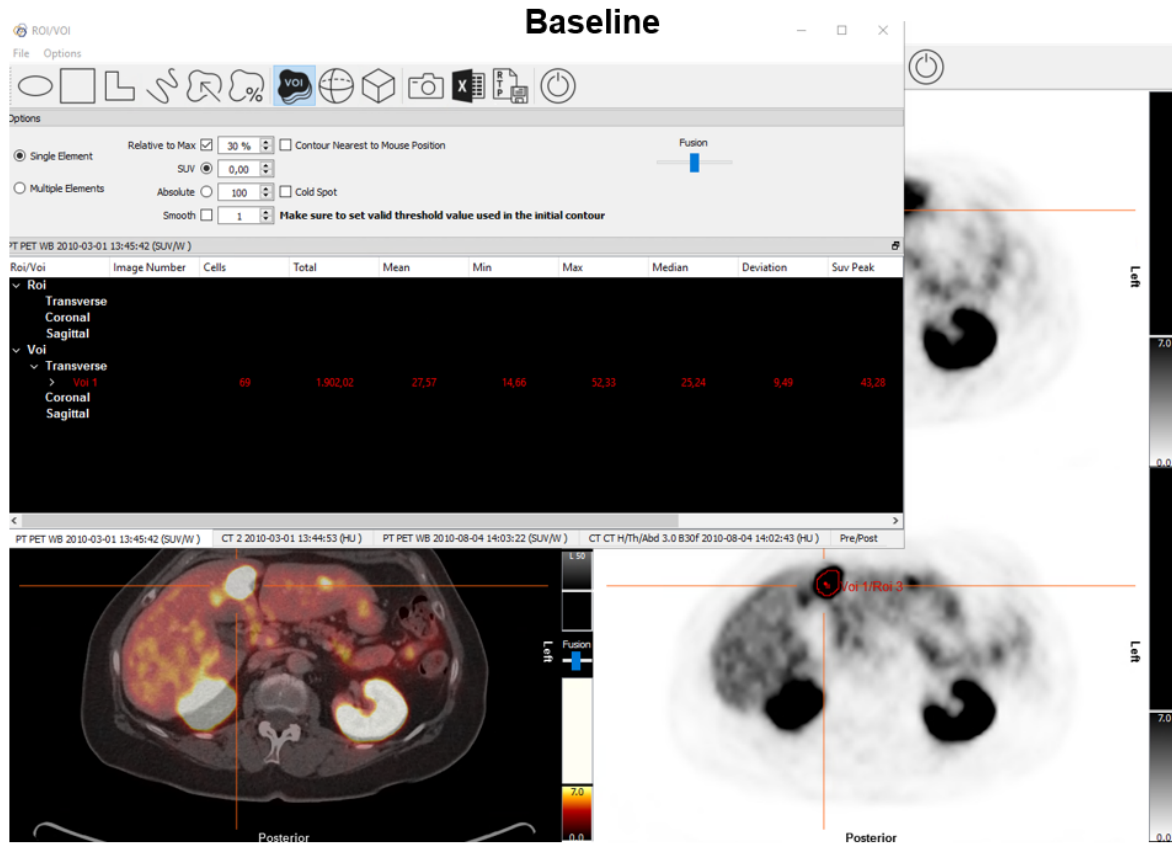
|                                                | RECIST 1.0                                                                                   | RECIST 1.1                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Minimum size measurable lesions                | CT: 10 mm spiral<br>20 mm non-spiral<br><br>Clinical: 20 mm<br><br>Lymph node: not mentioned | CT 10 mm; delete reference to spiral scan<br><br>Clinical: 10 mm (must be measurable with calipers)<br>CT:<br>≥15 mm short axis for target<br>≥10–<15 mm for non-target<br><10 mm is non-pathological                |
| Special considerations on lesion measurability | –                                                                                            | Notes included on bone lesions, cystic lesions                                                                                                                                                                       |
| Overall tumour burden                          | 10 lesions (5 per organ)                                                                     | 5 lesions (2 per organ)                                                                                                                                                                                              |
| Response criteria target disease               | CR lymph node not mentioned<br><br>PD 20% increase over smallest sum on study or new lesions | CR lymph nodes must be <10 mm short axis<br>PD 20% increase over smallest sum on study (including baseline if that is smallest) and at least 5 mm increase or new lesions                                            |
| Response criteria non-target disease           | ‘unequivocal progression’ considered as PD                                                   | More detailed description of ‘unequivocal progression’ to indicate that it should not normally trump target disease status. It must be representative of overall disease status change, not a single lesion increase |

**Abbildung 2 - Gegenüberstellung von RECIST 1.0 und RECIST 1.1-Kriterien nach Eisenhauer et al. (2009):** Target-Läsionen mit dem größten Längsdurchmesser (maximal zwei pro Organ) werden zur Auswertung herangezogen; die Messung von Lymphknoten erfolgt im Gegensatz zu anderen Organläsionen in der Kurzachse. Target-Lymphknoten sollten in der Kurzachse mindestens 15 mm groß sein. Die Mindestgröße von 10 mm, welche für Target-Läsionen festgelegt wurde, bezieht sich auf eine CT-Schichtdicke von 5mm; es gilt mindestens die doppelte Schichtdicke.



**Abbildung 3 - Manuelle Messung der Target-Läsionen gemäß RECIST 1.1 an einem Beispiel:** Hier wurden Leberfiliae in einer Kontrastmittel-verstärkten MRT-T1-Sequenz vermessen. In der Follow-up-MRT wurde auf die gleiche Sequenz und Schichtorientierung geachtet.

Die Auswertung des lokalen Therapieansprechens in der Leber gemäß den PERCIST 1.0 – Kriterien erfolgte unter Verwendung der Hermes Medical Solutions Software (Hermes Medical Solutions AB, Stockholm). In der Baseline- und Follow-up-PET/CT wurde jeweils der höchste SUVpeak-Wert ermittelt und die prozentuale Veränderung dieser Werte berechnet (Abb. 4). Per Definition muss die Target-Läsion mit dem höchsten SUVpeak-Wert in der Baseline-Untersuchung nicht zwingend der Target-Läsion in der Follow-up-Untersuchung entsprechen. Ausschlaggebend ist der SUVpeak-Wert, nicht die exakte Tumorregion im jeweiligen Organ. (74) Bei Patienten, bei denen sich die PET/CT-Untersuchungen nicht mit der Software (Hermes Medical Solutions) öffnen ließen, wurde das lokale Therapieansprechen im Visage Imaging® visuell bestimmt und den 4 Ansprechkategorien (Tab. 7) zugeordnet.



**Abbildung 4 - Auswertung gemäß PERCIST 1.0:** Hier werden exemplarisch der SUV-peak-Wert mithilfe der Software Hermes Medical Solutions ermittelt. Die Target-Läsionen entsprechen den Läsionen mit dem höchsten SUVpeak und müssen in der Baseline- und Follow-up-Bildgebung nicht übereinstimmen.

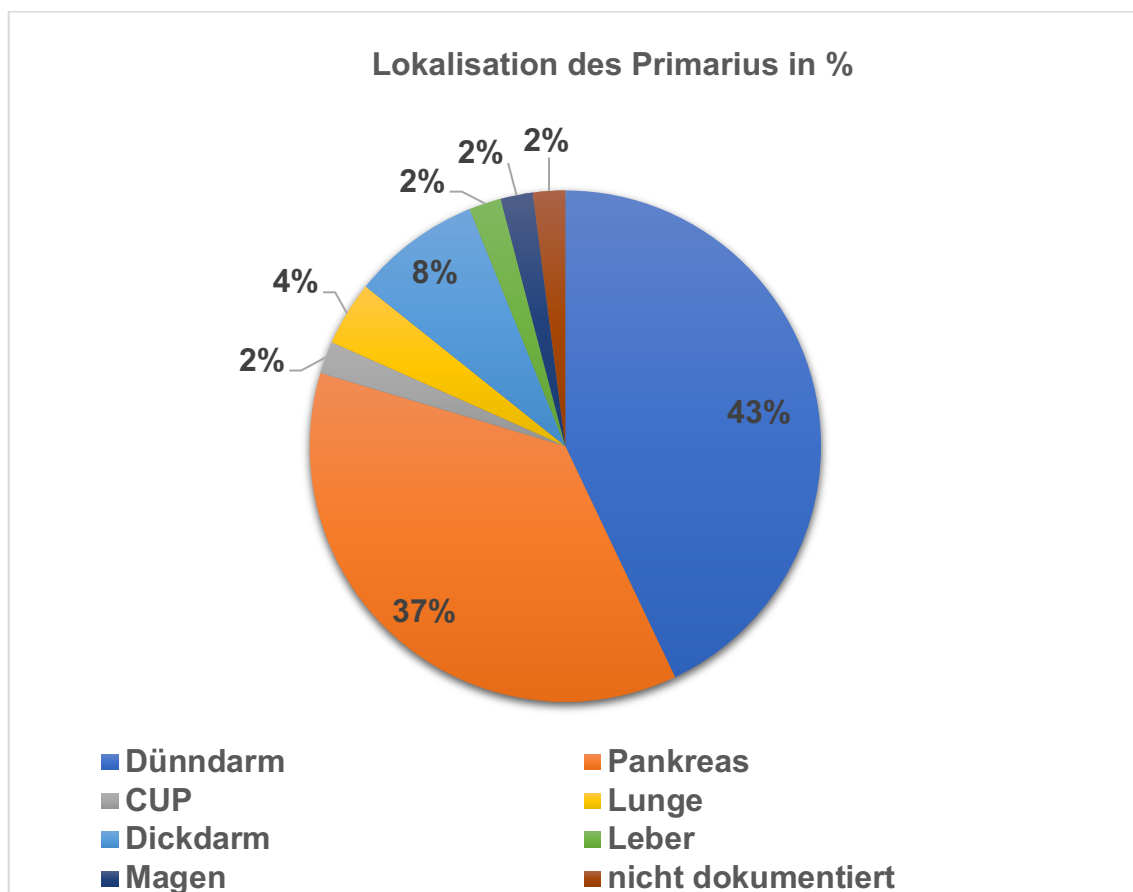
## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA) und RStudio® (Posit Software, PBC, Boston). Mithilfe von Microsoft Excel® wurden die absoluten und relativen Häufigkeiten, der Median mit Interquartilsabständen sowie hinsichtlich des Therapieansprechens gemäß RECIST 1.1 und PERCIST 1.0 die Mittelwerte +/- Standardabweichungen und 95%-Konfidenzintervalle ermittelt. Die Illustration der Ergebnisse erfolgte in tabellarischer und graphischer Form. Die Zielparameter umfassten das Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS). Zum Ende der Beobachtungsperiode wurde der Überlebensstatus bei allen Patienten erhoben. Patienten mit einem sogenannten Lost-to-follow-up-Status erschienen im Laufe der Nachbeobachtungszeit nicht mehr zu den Nachkontrollen in domo und waren somit nicht mehr nachverfolgbar. Der Lost-to-follow-up-Status führte zur Zensierung dieser Patienten. Ein weiterer zensierter Status lag vor, wenn das Ereignis (Tod/Progress) innerhalb der Beobachtungsperiode nicht eingetreten war (sog. *Event-free survival*). Für das PFS wurde der Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens, in dem ein lokaler Tumorprogress – in der Regel vor der ReSIRT festgestellt wurde, notiert und in der Analyse angewandt. Die Analyse der Überlebenszeit und Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wurden ausschließlich mittels RStudio® durchgeführt. Hierbei wurde der Median für die Überlebenszeiten und die Interquartilsabstände bestimmt. In der Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben erfolgte anhand der Baseline-Tumorlast und des WHO-Tumorgrads eine Aufteilung des Gesamtkollektivs in Untergruppen. Zur Testung eines signifikanten Unterschieds zwischen den Subgruppen kam der Log-Rank-Test zur Anwendung. In der weiter erfolgten univariaten Analyse wurden Einflussfaktoren im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben evaluiert. Dies erfolgte unter Anwendung eines Cox-Regressionsmodells. Ein p-Wert von unter 0,05 wurde als signifikant und ein Wert von 0,05 als grenzwertig signifikant gewertet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Wie aus der Tabelle 8 zu entnehmen ist, erhielten die Patienten ihre Erstdiagnosen beginnend in den 1980ern. Das mediane Alter des Patientenkollektivs lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 59,5 Jahren (IQR 54,5-66,3). Hierbei waren 73,5% des Kollektivs 55 Jahre alt oder älter, 24,5% entsprechend jünger. Bei einem Patienten blieb das Alter bei Erstdiagnose aufgrund fehlender Daten zum genauen Zeitpunkt der Erstdiagnose unbekannt. Männer machten 53%, Frauen 47% des Gesamtkollektivs aus. Als häufigste Primärlokalisation zeigt sich das gastroenteropankreatische System, hierbei führend der Dünndarm mit 43%, das Pankreas mit 36,7% und der Dickdarm mit 8,2 %. Dem gastroenteropankreatischen System folgte die Lunge mit 4,1% (s. Abb. 2).



**Abbildung 5 - Prozentuale Verteilung der Lokalisation des Primärtumors im Gesamtkollektiv**

Bei 27 Patienten lagen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Primärtumors Lebermetastasen vor, bei 15 Patienten dagegen sind diese im Verlauf aufgetreten. Hinsichtlich der Differenzierung hatten 12 Patienten einen Grad 1-Tumor und 20

Patienten einen Grad 2-Tumor. Nur 3 von 49 Patienten waren an einem Grad 3-Tumor erkrankt. Bei insgesamt 14 Patienten konnte das Grading aus den verfügbaren Dokumenten nicht gefunden werden, was der Unvollständigkeit der klinischen Informationen geschuldet ist.

**Tabelle 8 - Charakteristika des Patientenkollektivs im Therapiezeitraum 2007-2022**

| Geschlecht                              |                    | n      | %           |
|-----------------------------------------|--------------------|--------|-------------|
|                                         | Männer             | 26     | 53          |
|                                         | Frauen             | 23     | 47          |
| Alter bei Diagnosestellung              |                    | Median | IQR         |
|                                         |                    | 59,5   | (54,5-66,3) |
| > = 55 Jahre<br>< 55 Jahre<br>unbekannt |                    | n      | %           |
|                                         | > = 55 Jahre       | 36     | 73,5        |
|                                         | < 55 Jahre         | 12     | 24,5        |
|                                         | unbekannt          | 1      | 2           |
| Jahr der Diagnosestellung               |                    | n      | %           |
|                                         | 1980-1990          | 2      | 4,1         |
|                                         | 1990-2000          | 5      | 10,2        |
|                                         | 2000-2010          | 17     | 34,7        |
|                                         | 2010-2020          | 24     | 49,0        |
|                                         | nicht bekannt      | 1      | 2,0         |
| Primarius                               | Dünndarm           | 21     | 43,0        |
|                                         | Pankreas           | 18     | 36,7        |
|                                         | CUP                | 1      | 2,0         |
|                                         | Lunge              | 2      | 4,1         |
|                                         | Dickdarm           | 4      | 8,2         |
|                                         | Leber              | 1      | 2,0         |
|                                         | Magen              | 1      | 2,0         |
|                                         | nicht dokumentiert | 1      | 2,0         |
| Grading                                 | 1                  | 12     | 24,5        |
|                                         | 2                  | 20     | 40,8        |
|                                         | 3                  | 3      | 6,1         |
|                                         | nicht bekannt      | 14     | 28,6        |
| Metastasierung                          | synchron           | 27     | 55,1        |
|                                         | metachron          | 17     | 34,7        |
|                                         | nicht bekannt      | 5      | 10,2        |

Tab. 9 zeigt eine Übersicht über die weiteren Therapieansätze, welche das Kollektiv in der Beobachtungsperiode über die SIRT hinaus zur NET-Behandlung erhalten hat. Unter medikamentösen Behandlungsverfahren erhielten 35 von 49 Patienten Somatostatin-Analoga und nur 5 Patienten Interferon im Rahmen der Biotherapie. Bei 34,7% des Gesamtkollektivs wurde eine Chemotherapie durchgeführt, hierbei erhielten 22,5% der Patienten einen Zyklus, 6,1% 2 und weitere 6,1% mehr als 2

Zyklen. Die molekular-zielgerichtete Therapie wurde ebenfalls bei einem Teil des Kollektivs durchgeführt: 6 von 49 Patienten erhielten Everolimus, 4 von 49 Patienten Bevacizumab und nur 1 Patient erhielt Sunitinib. Von 49 Patienten wurde bei 40 eine operative Tumoresektion vorgenommen, hiervon in 32,6% an der Leber. Bei insgesamt 4 von 49 Patienten wurde die Leber transarteriell chemoembolisiert und bei 9 Patienten bestrahlt. Eine transarterielle Embolisation wurde bei keinem Patienten des Kollektivs durchgeführt.

**Tabelle 9: Weitere Behandlungsverfahren in Übersicht**

| Weitere Behandlungsverfahren             |             |               | n = 49 |      |
|------------------------------------------|-------------|---------------|--------|------|
|                                          |             |               | n      | %    |
| <b>Biotherapie</b>                       | SSA         | ja            | 35     | 71,4 |
|                                          |             | nein          | 14     | 28,6 |
|                                          | Interferon  | ja            | 5      | 10,2 |
|                                          |             | nein          | 44     | 89,8 |
| <b>Bisphosphonate</b>                    |             | ja            | 8      | 16,3 |
|                                          |             | nein          | 41     | 83,7 |
| <b>Molekular-zielgerichtete Therapie</b> |             |               |        |      |
|                                          | Everolimus  | ja            | 6      | 12,2 |
|                                          |             | nein          | 43     | 87,8 |
|                                          | Sunitinib   | ja            | 1      | 2    |
|                                          |             | nein          | 48     | 98   |
|                                          | Bevacizumab | ja            | 4      | 8,2  |
|                                          |             | nein          | 45     | 91,8 |
| <b>Chemotherapie</b>                     | ja          |               | 17     | 34,7 |
|                                          |             | 1 Zyklus      | 11     | 22,5 |
|                                          |             | 2 Zyklen      | 3      | 6,1  |
|                                          |             | >=3 Zyklen    | 3      | 6,1  |
|                                          | nein        |               | 32     | 65,3 |
| <b>Embolisationstherapie</b>             |             |               |        |      |
|                                          | TAE         | ja            | 0      | 0    |
|                                          |             | nein          | 49     | 100  |
|                                          | TACE        | ja            | 4      | 8,2  |
|                                          |             | nein          | 45     | 91,8 |
| <b>Radionuklidtherapie</b>               | ja          |               | 5      | 10,2 |
|                                          | nein        |               | 44     | 89,8 |
| <b>Radiatio</b>                          | ja          |               | 14     | 28,6 |
|                                          |             | Leber         | 9      | 18,4 |
|                                          | nein        | andere Organe | 5      | 10,2 |
|                                          |             |               | 35     | 71,4 |
| <b>Operation</b>                         | ja          |               | 40     | 81,6 |
|                                          |             | Leber         | 16     | 32,6 |
|                                          | nein        | andere Organe | 24     | 49   |
|                                          |             |               | 9      | 18,4 |



### 3.1.1 Therapiedaten

Bei 32 von 49 Patienten (65,3%) wurde im Rahmen der 1. SIRT ein sequentielles Vorgehen mit mindestens zwei Sitzungen durchgeführt. Bei 20,4% des Gesamtkollektivs erfolgte die SIRT einzeitig unilobär, bei 14,3% einzeitig bilobär. 10 von 49 Patienten haben im Laufe der Nachbeobachtungszeit eine Re-SIRT erhalten, hiervon 5 Patienten ein einzeitiges und die weiteren 5 Patienten ein sequentielles Vorgehen. Bei nur einem Patienten wurde eine 2. Re-SIRT durchgeführt (s. Tab. 10).

**Tabelle 10: Sitzungen der SIRT**

| SIRT             |                    |                 | 1    |      | 2    |    | 3   |     |
|------------------|--------------------|-----------------|------|------|------|----|-----|-----|
|                  |                    |                 | n=49 | %    | n=10 | %  | n=1 | %   |
| <b>Sitzungen</b> | <i>einzeitig</i>   | <i>unilobär</i> | 10   | 20,4 | 5    | 50 | -   | -   |
|                  |                    | <i>bilobär</i>  | 7    | 14,3 | -    | -  | -   | -   |
|                  | <i>sequentiell</i> | <i>bilobär</i>  | 32   | 65,3 | 5    | 50 | 1   | 100 |

Die Tab. 11-13 stellen eine Übersicht der Therapiedaten zur jeden einzelnen SIRT dar. Der mediane Leber-Lungen-Shunt, welcher im Rahmen der präinterventionellen Evaluation ermittelt wurde, betrug bei der 1. SIRT 4,7% und bei der ersten Re-SIRT 4,31%. Bei dem Patienten, welcher eine 2. Re-SIRT erhalten hat, wurde ein Leber-Lungen-Shunt von 3% festgestellt.

Die Tumorlast war zu Beginn der 1. SIRT bei 85,7% des Gesamtkollektivs nicht höher als 50%, bei 44,9% betrug diese weniger als 25%. Die am häufigsten angewandte Methode zur Berechnung der Therapieaktivität war das Modell auf Basis der Körperoberfläche (BSA, mBSA). Die Gabe einer REILD-Prophylaxe erfolgte im Rahmen der 1. SIRT nur bei 26/49 Patienten in der ersten Sitzung, hiervon wurden bei 12 von 49 das intensivisierte Schema angewandt. In der zweiten Sitzung erhielten 22 von 32 Patienten eine REILD-Prophylaxe, von diesen 7 Patienten die intensivisierte Prophylaxe. Ein Patient wurde in der 3. Sitzung (s. Tab. 11) ebenfalls zur REILD-Prophylaxe medikamentös behandelt. Im Rahmen der ersten Re-SIRT erhielten 8 von 10 Patienten eine REILD-Prophylaxe in der ersten Sitzung, bei der Hälfte kam das intensivisierte Schema zur Anwendung. In der weiter erfolgten zweiten Sitzung erhielten 4 von 5 Patienten eine REILD-Prophylaxe.

Tabelle 11: Daten zur 1. SIRT

| 1. SIRT                       |                 | n=49  |               |       |               |       |               |
|-------------------------------|-----------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|
| Zyklen                        |                 | 1     |               | 2     |               | 3     |               |
|                               |                 | Media | IQR           | Media | IQR           | Media | IQR           |
|                               |                 | n     |               | n     |               | n     |               |
| <b>Leber-Lungen-Shunt (%)</b> |                 | 4,7   | (2,95-6,4)    | -     | -             | -     | -             |
| <b>Aktivität (GBq)</b>        |                 |       |               |       |               |       |               |
| <i>berechnet</i>              | <i>unilobär</i> | 1,1   | (0,87 - 1,33) | 0,5   | (0,4 - 0,75)  | 0,4   | (0,38 - 0,44) |
|                               | <i>bilobär</i>  | 1,8   | (1,68 - 1,92) | -     | -             | -     | -             |
| <i>appliziert</i>             | <i>unilobär</i> | 1,1   | (0,83 - 1,36) | 0,5   | (0,38 - 0,77) | 0,4   | (0,33 - 0,44) |
|                               | <i>bilobär</i>  | 1,7   | (1,63 - 1,97) | -     | -             | -     | -             |
|                               |                 | n     | %             | n     | %             | n     | %             |
| <b>Tumorlast</b>              |                 |       |               |       |               |       |               |
| <25%                          |                 | 22    | 44,9          | 21    | 42,9          | 1     | 2             |
| 25-50%                        |                 | 20    | 40,8          | 7     | 14,3          | 0     | -             |
| > 50%                         |                 | 4     | 8,2           | 3     | 6,1           | 0     | -             |
| nicht dokumentiert/erhoben    |                 | 3     | 6,1           | 18    | 36,7          | 48    | 98            |
| <b>Berechnungsmodell</b>      |                 |       |               |       |               |       |               |
| <b>I</b>                      |                 | n=49  |               | n=32  |               | n=2   |               |
| <i>BSA</i>                    |                 | 7     | 14,3          | -     | -             | -     | -             |
| <i>mBSA</i>                   |                 | 37    | 75,5          | 30    | 93,8          | 1     | 50            |
| <i>Partitionsmodell</i>       |                 | 3     | 6,1           | 2     | 6,2           | -     | 50            |
| <i>nicht dokumentiert</i>     |                 | 2     | 4,1           | -     | -             | 1     | -             |
| <b>REILD-Prophylaxe</b>       |                 |       |               |       |               |       |               |
| <i>ja</i>                     |                 | 26    | 53,1          | 22    | 44,9          | 1     | 2             |
| <i>intensiviert</i>           |                 | 12    | 24,5          | 7     | 14,3          | 0     | 0             |
| <i>nein</i>                   |                 | 23    | 46,9          | 27    | 55,1          | 48    | 98            |
| <b>Re-SIRT</b>                |                 |       |               |       |               |       |               |
| <i>ja</i>                     |                 | 10    | 20,4          | -     | -             | -     | -             |
| <i>einmal</i>                 |                 | 9     | 18,4          | -     | -             | -     | -             |
| <i>zweimal</i>                |                 | 1     | 2             | -     | -             | -     | -             |
| <i>nein</i>                   |                 | 39    | 79,6          | -     | -             | -     | -             |

Tabelle 12: Daten zur 2. SIRT

| 2. SIRT                    |          | n=10   |               |        |               |        |     |
|----------------------------|----------|--------|---------------|--------|---------------|--------|-----|
| Zyklen                     |          | 1      |               | 2      |               | 3      |     |
|                            |          | Median | IQR           | Median | IQR           | Median | IQR |
| Leber-Lungen-Shunt (%)     |          | 4,31   | (3,6-5,4)     | -      | -             | -      | -   |
| Aktivität (GBq)            |          |        |               |        |               |        |     |
| berechnet                  | unilobär | 0,77   | (0,45 - 0,88) | 0,6    | (0,50 - 0,65) | -      | -   |
|                            | bilobär  | -      | -             | -      | -             | -      | -   |
| appliziert                 | unilobär | 0,71   | (0,45 - 0,79) | 0,63   | (0,60 - 0,63) | -      | -   |
|                            | bilobär  | -      | -             | -      | -             | -      | -   |
|                            |          | n      | %             | n      | %             | n      | %   |
| Tumorlast                  |          |        |               |        |               |        |     |
| <25%                       |          | 6      | 60            | 3      | 30            | -      | -   |
| 25-50%                     |          | 3      | 30            | 1      | 10            | -      | -   |
| > 50%                      |          | -      | -             | -      | -             | -      | -   |
| nicht dokumentiert/erhoben |          | 1      | 10            | 6      | 60            | -      | -   |
| Berechnungsmodell          |          | n=10   |               | n=5    |               | n=0    |     |
| BSA                        |          | -      | -             | -      | -             | -      | -   |
| mBSA                       |          | 9      | 90            | 3      | 60            | -      | -   |
| Partitionsmodell           |          | -      | -             | -      | -             | -      | -   |
| nicht dokumentiert         |          | 1      | 10            | 2      | 40            | -      | -   |
| REILD-Prophylaxe           |          |        |               |        |               |        |     |
| ja                         |          | 8      | 80            | 4      | 40            | 0      | 0   |
| intensiviert               |          | 4      | 40            | 0      | 0             | -      | -   |
| nein                       |          | 2      | 20            | 6      | 60            | 10     | 100 |

**Tabelle 13: Daten zur 3. SIRT**

| 3. SIRT                       |                 | n=1    |     |        |     |        |     |
|-------------------------------|-----------------|--------|-----|--------|-----|--------|-----|
| Zyklen                        |                 | 1      |     | 2      |     | 3      |     |
|                               |                 | Median | IQR | Median | IQR | Median | IQR |
| <b>Leber-Lungen-Shunt (%)</b> |                 | 3      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <b>Aktivität (GBq)</b>        |                 |        |     |        |     |        |     |
| <i>berechnet</i>              | <i>unilobär</i> | 0,93   | -   | 0,61   | -   | -      | -   |
|                               | <i>bilobär</i>  | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <i>appliziert</i>             | <i>unilobär</i> | 0,92   | -   | 0,6    | -   | -      | -   |
|                               | <i>bilobär</i>  | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
|                               |                 | n      | %   | n      | %   | n      | %   |
| <b>Tumorlast</b>              |                 |        |     |        |     |        |     |
| <25%                          |                 | 1      | 100 | 1      | 100 | -      | -   |
| 25-50%                        |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| > 50%                         |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| nicht dokumentiert/erhoben    |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <b>Berechnungsmodell</b>      |                 |        |     |        |     |        |     |
| <i>BSA</i>                    |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <i>mBSA</i>                   |                 | 1      | 100 | 1      | 100 | -      | -   |
| <i>Partitionsmodell</i>       |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <i>nicht dokumentiert</i>     |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |
| <b>REILD-Prophylaxe</b>       |                 |        |     |        |     |        |     |
| <i>ja</i>                     |                 | 1      | 100 | 1      | 100 | -      | -   |
| <i>intensiviert</i>           |                 | 1      | 100 | 1      | 100 | -      | -   |
| <i>nein</i>                   |                 | -      | -   | -      | -   | -      | -   |

## 3.2 Toxizität

### 3.2.1 Laborparameter

Die Toxizitätsanalyse gemäß CTCAE ist in Tabelle 14 und 15 zusammengefasst.

#### Erste SIRT:

Bereits zum Aufnahmezeitpunkt wiesen 2 von 49 Patienten eine Hypalbuminämie vor der 1. SIRT auf. In der Nachsorge zeigte sich kein weiterer toxischer Effekt und es bestand bei nur einem Patienten weiterhin eine Grad-1-Hypalbuminämie. Bezüglich des Gesamtbilirubins zeigten 6,2% der Patienten präinterventionell eine Grad-1-Hyperbilirubinämie, im postinterventionellen Verlauf wurden hingegen keine Veränderungen im Gesamtbilirubin festgestellt. Im Hinblick auf die Alkalische

Phosphatase lagen bei 12 von 23 weiblichen Patienten (52,1%) eine Grad-1-Toxizität und bei einem von 23 Patienten (4,4%) Grad-2-Veränderungen in der Baseline vor. Männliche Patienten wiesen hingegen zu 19,2% Grad-1-, 3,9% Grad-2- und 3,9% Grad-3-Toxizitäten auf. Nach Durchführung der 1.SIRT traten geringfügige Veränderungen bis maximal Grad-2-Veränderungen, jedoch keine höhergradigen Toxizitäten als Grad 3 auf. Für die Lipase trat postinterventionell keine Verschlechterung der Toxizität auf. Bezüglich der GOT zeigten 4 weibliche Patienten nach der 1. SIRT geringfügige Veränderungen zur Baseline, eine Patientin (4,4%) wies eine Grad-2-Toxizität auf. Bei männlichen Patienten dagegen konnten nur Grad-1-Toxizitäten festgestellt werden, hiervon 4 Patienten neu zur Baseline. Bei GPT traten bei beiden Geschlechtern nur Grad-1-Toxizitäten auf. Hinsichtlich der hämatologischen Toxizitäten zeigten nur wenige Patienten Grad-1-Thrombozytopenien. Eine Leukozytose trat nicht auf. Für das Hämoglobin wies nur eine Patientin nach der 1. SIRT eine hochgradige Grad-4-Toxizität, auf. Darüber hinaus traten bei beiden Geschlechtern allenfalls nur geringe Veränderungen zur Baseline auf. Eine Erhöhung der INR im Grad 2 konnte nur bei einem von 49 Patienten (2%) nach der 1. SIRT beobachtet werden. Die Analyse erbrachte keine Toxizitäten bezüglich der Körpertemperatur.

### Erste Re-SIRT:

Nach der ersten Re-SIRT zeigten sich nur geringfügige Veränderungen im Gesamtbilirubin, bei nur einem Patienten (10%) konnte eine Grad-2-Toxizität beobachtet werden. Ein Effekt auf das Albumin konnte gemäß CTCAE nicht festgestellt werden. Bei der Alkalischen Phosphatase zeigten weibliche Patienten Veränderungen bis höchstens Grad 2, hierbei lag der Anteil der Grad-2-Toxizität bei insgesamt 50%. Männliche Patienten wiesen nur Grad-1-Toxizitäten auf. Für die Lipase wurde bei nur einem Patienten eine Erhöhung im Grad 3 beobachtet. In Bezug auf den GOT-Wert konnten bei beiden Geschlechtern im postinterventionellen Verlauf nur Grad-1-Veränderungen festgestellt werden. Bei GPT waren in der Analyse nur Grad-1-Toxizitäten zu verzeichnen. In der Nachsorge zeigten nur 2 von 4 weiblichen Patienten (33,3%) und nur einer von 4 männlichen Patienten (25%) eine Grad-1-Thrombozytopenie. Eine Leukozytose oder ein Anstieg der Körpertemperatur waren nicht zu beobachten. Nur einer von 10 Patienten zeigte eine Grad-1-Toxizität in Bezug auf die INR. Für das Hämoglobin traten bei beiden Geschlechtern allenfalls nur geringe Veränderungen zur Baseline auf.

### Zweite Re-SIRT:

In der Toxizitätsanalyse zeigte die zweite Re-SIRT keinen Effekt auf die Parameter *Albumin*, *Lipase*, *Alkalische Phosphatase*, *GOT* und *GPT*. Im postinterventionellen Verlauf wurde bezüglich des Gesamtbilirubins eine Grad-1-Toxizität beobachtet. Eine Thrombozytopenie, Leukozytose oder ein Anstieg der INR waren nicht zu verzeichnen. Die Grad-1-Toxizität des Hämoglobins blieb postinterventionell unverändert. Fieber trat hier nicht auf.

Zusammenfassend wurde bei keinem Patienten innerhalb der Beobachtungsperiode eine höhergradige Hepatotoxizität oder REILD beobachtet.

### Tumormarker:

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht über den Verlauf der Tumormarker nach Durchführung der SIRT. Bei 15 von 49 Patienten (30,6%) kam es nach der 1. SIRT zum Anstieg des NSE-Wertes und bei insgesamt 24 von 49 Patienten zu einem Abfall, hiervon bei 12 Patienten (24,5%) bis zu 30% und bei 12 Patienten (24,5%) um über 30%. Nach der ersten Re-SIRT kam es bei einem von 10 Patienten zu einem Anstieg, bei einem von 10 Patienten zu einem Abfall <30% und einem von 10 Patienten zu einem Abfall >30% des NSE-Wertes. Nach der zweiten Re-SIRT konnte ein Abfall des NSE-Wertes <30% beobachtet werden. Bezüglich des Chromogranin A hingegen reagierten insgesamt 30 von 49 Patienten mit einem Abfall auf die 1. SIRT, hiervon 11 Patienten (22,4%) mit <30% und 19 Patienten (38,8%) mit >30%. 10 Patienten zeigten hingegen einen Anstieg des CgA-Wertes nach der 1. SIRT. In Bezug auf die Re-SIRT wurden bei insgesamt 5 von 10 Patienten einen Abfall und bei einem Patienten einen Anstieg des CgA-Wertes dokumentiert. Bei der zweiten Re-SIRT wurde ein CgA-Anstieg beobachtet. Bei Serotonin zeigten 13 von 49 Patienten nach der 1. SIRT einen Anstieg und insgesamt 26 von 49 Patienten einen Abfall des Serum-Serotonins, hiervon 11 Patienten mit <30% und 15 Patienten mit >30%. Nach der ersten Re-SIRT traten bei 3 Patienten ein Anstieg und bei insgesamt 2 Patienten ein Abfall des Serotonin-Wertes auf.

**Tabelle 14 - Toxizitäten gemäß CTCAE-Kriterien in der Baseline**

| CTCAE                         |         |        | 0         | 1         | 2        | 3       | 4 | fehlend   |
|-------------------------------|---------|--------|-----------|-----------|----------|---------|---|-----------|
| n (%)                         |         |        |           |           |          |         |   |           |
| Laborchemische Parameter      |         |        |           |           |          |         |   |           |
| Baseline                      |         |        |           |           |          |         |   |           |
| <b>Albumin</b>                | 1. SIRT |        | 33 (67,3) | 2 (4,1)   | -        | -       | - | 14 (28,6) |
|                               | 2. SIRT |        | 9 (90,0)  | 1 (10,0)  | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
| <b>Gesamtbilirubin</b>        | 1. SIRT |        | 45 (91,8) | 3 (6,2)   | -        | -       | - | 1 (2,0)   |
|                               | 2. SIRT |        | 10 (100)  | -         | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
| <b>Alkalische Phosphatase</b> | 1. SIRT | ♀ n=23 | 10 (43,5) | 12 (52,1) | 1 (4,4)  | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=26 | 19 (73,0) | 5 (19,2)  | 1 (3,9)  | 1 (3,9) | - | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 2 (33,3)  | 3 (50,0)  | 1 (16,7) | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 2 (50,0)  | 2 (50,0)  | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | -         | -         | 1 (100)  | -       | - | -         |
| <b>Lipase</b>                 | 1. SIRT |        | 40 (81,6) | 6 (12,3)  | 1 (2,0)  | 2 (4,1) | - | -         |
|                               | 2. SIRT |        | 8 (80,0)  | 2 (20,0)  | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
| <b>GOT (AST)</b>              | 1. SIRT | ♀ n=23 | 13 (56,5) | 9 (39,1)  | -        | -       | - | 1 (4,4)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 22 (84,6) | 4 (15,4)  | .        | .       | . | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 4 (66,7)  | 2 (33,3)  | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 4 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
| <b>GPT (ALT)</b>              | 1. SIRT | ♀ n=23 | 17 (73,9) | 5 (21,7)  | -        | -       | - | 1 (4,4)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 22 (84,6) | 4 (15,4)  | -        | -       | - | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 6 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 4 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
| <b>Thrombozyten</b>           | 1. SIRT | ♀ n=23 | 20 (86,9) | 3 (13,1)  | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=26 | 24 (92,3) | 2 (7,7)   | -        | -       | - | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 5 (83,3)  | 1 (16,7)  | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 4 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -       | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -       | - | -         |

## Ergebnisse

|                            |         |        |           |           |          |   |   |          |
|----------------------------|---------|--------|-----------|-----------|----------|---|---|----------|
| <b>Leukozyten</b>          | 1. SIRT |        | 49 (100)  | -         | -        | - | - | -        |
|                            | 2. SIRT |        | 10 (100)  | -         | -        | - | - | -        |
|                            | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | - | - | -        |
| <b>Hämoglobin</b>          | 1. SIRT | ♀ n=23 | 19 (82,6) | 3 (13,0)  | 1 (4,4)  | - | - | -        |
|                            |         | ♂ n=26 | 10 (38,5) | 14 (53,8) | 2 (7,7)  | - | - | -        |
|                            | 2. SIRT | ♀ n=6  | 3 (50,0)  | 2 (33,3)  | 1 (16,7) | - | - | -        |
|                            |         | ♂ n=4  | 1 (25,0)  | 3 (75,0)  | -        | - | - | -        |
|                            | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | - | - | -        |
|                            |         | ♂ n=1  | -         | 1 (100)   | -        | - | - | -        |
| <b>INR</b>                 | 1. SIRT |        | 48 (98,0) | 1 (2,0)   | -        | - | - | -        |
|                            | 2. SIRT |        | 10 (100)  | -         | -        | - | - | -        |
|                            | 3 SIRT  |        | -         | -         | -        | - | - | 1 (100)  |
| <b>Klinische Parameter</b> |         |        |           |           |          |   |   |          |
| <b>Fieber</b>              | 1. SIRT |        | 45 (91,8) | -         | -        | - | - | 4 (8,2)  |
|                            | 2. SIRT |        | 9 (90,0)  | -         | -        | - | - | 1 (10,0) |
|                            | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | - | - | -        |



**Tabelle 15 - Toxizitäten gemäß CTCAE-Kriterien in der Nachsorge**

| CTCAE                         |         |        | 0         | 1         | 2        | 3        | 4 | fehlend   |
|-------------------------------|---------|--------|-----------|-----------|----------|----------|---|-----------|
| n (%)                         |         |        |           |           |          |          |   |           |
| Laborchemische Parameter      |         |        |           |           |          |          |   |           |
| Nachsorge                     |         |        |           |           |          |          |   |           |
| <b>Albumin</b>                | 1. SIRT |        | 35 (71,4) | 1 (2,0)   | -        | -        | - | 13 (26,6) |
|                               | 2. SIRT |        | 9 (90,0)  | 1 (10,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | -        | - | -         |
| <b>Gesamtbilirubin</b>        | 1. SIRT |        | 46 (93,9) | 2 (4,1)   | -        | -        | - | 1 (2,0)   |
|                               | 2. SIRT |        | 8 (80,0)  | 1 (10,0)  | 1 (10,0) | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | -         | 1 (100)   | -        | -        | - | -         |
| <b>Alkalische Phosphatase</b> | 1. SIRT | ♀ n=23 | 2 (8,7)   | 15(65,2)  | 4 (17,4) | -        | - | 2 (8,7)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 10 (20,4) | 14 (53,8) | -        | 1 (3,9)  | - | 1 (3,9)   |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 1 (16,7)  | 2 (33,3)  | 3 (50,0) | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 1 (25,0)  | 3 (75,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | -         | -         | 1(100)   | -        | - | -         |
| <b>Lipase</b>                 | 1. SIRT |        | 39 (79,6) | 3 (6,2)   | 1 (2,0)  | 1 (2,0)  | - | 5 (10,2)  |
|                               | 2. SIRT |        | 8 (80,0)  | 1 (10,0)  | -        | 1 (10,0) | - | -         |
|                               | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -         | -        | -        | - | -         |
| <b>GOT (AST)</b>              | 1. SIRT | ♀ n=23 | 7 (30,4)  | 13 (56,5) | 1 (4,4)  | -        | - | 2 (8,7)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 18 (69,2) | 8 (30,8)  | .        | .        | . | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 2 (33,3)  | 4 (66,7)  | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 3 (75,0)  | 1 (25,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -        | - | -         |
| <b>GPT (ALT)</b>              | 1. SIRT | ♀ n=23 | 9 (39,1)  | 13 (56,5) | -        | -        | - | 1 (4,4)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 17 (65,4) | 9 (34,6)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 3 (50,0)  | 3 (50,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 2 (50,0)  | 2 (50,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -        | - | -         |
| <b>Thrombozyten</b>           | 1. SIRT | ♀ n=23 | 20 (86,9) | 2 (8,7)   | -        | -        | - | 1 (4,4)   |
|                               |         | ♂ n=26 | 20 (76,9) | 6 (23,1)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 2. SIRT | ♀ n=6  | 4 (66,7)  | 2 (33,3)  | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=4  | 3 (75,0)  | 1 (25,0)  | -        | -        | - | -         |
|                               | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -         | -        | -        | - | -         |
|                               |         | ♂ n=1  | 1 (100)   | -         | -        | -        | - | -         |

|                                                        |         |        |           |          |          |   |         |          |
|--------------------------------------------------------|---------|--------|-----------|----------|----------|---|---------|----------|
| <b>Leukozyten</b>                                      | 1. SIRT |        | 48 (98,0) | -        | -        | - | -       | 1 (2,0)  |
|                                                        | 2. SIRT |        | 10 (100)  | -        | -        | - | -       | -        |
|                                                        | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -        | -        | - | -       | -        |
| <b>Hämoglobin</b>                                      | 1. SIRT | ♀ n=23 | 19 (82,6) | 3 (13,0) | -        | - | 1 (4,4) | -        |
|                                                        |         | ♂ n=26 | 17 (65,3) | 8 (30,8) | 1 (3,9)  | - | -       | -        |
|                                                        | 2. SIRT | ♀ n=6  | 2 (33,3)  | 3 (50,0) | 1 (16,7) | - | -       | -        |
|                                                        |         | ♂ n=4  | 1 (25,0)  | 3 (75,0) | -        | - | -       | -        |
|                                                        | 3 SIRT  | ♀ n=0  | -         | -        | -        | - | -       | -        |
|                                                        |         | ♂ n=1  | -         | 1 (100)  | -        | - | -       | -        |
| <b>INR</b>                                             | 1. SIRT |        | 46 (93,9) | -        | 1 (2,0)  | - | -       | 2 (4,1)  |
|                                                        | 2. SIRT |        | 9 (90,0)  | 1 (10,0) | -        | - | -       | -        |
|                                                        | 3 SIRT  |        | -         | -        | -        | - | -       | 1 (100)  |
| <b>Klinische Parameter Entlassung (Letzter Zyklus)</b> |         |        |           |          |          |   |         |          |
| <b>Fieber</b>                                          | 1. SIRT |        | 48 (98,0) | -        | -        | - | -       | 1 (2,0)  |
|                                                        | 2. SIRT |        | 9 (90,0)  | -        | -        | - | -       | 1 (10,0) |
|                                                        | 3 SIRT  |        | 1 (100)   | -        | -        | - | -       | -        |

**Tabelle 16 - Tumormarker im Verlauf**

|                       |               | 1.SIRT    | 2.SIRT   | 3.SIRT  |
|-----------------------|---------------|-----------|----------|---------|
|                       |               | n=49 (%)  | n=10 (%) | n=1 (%) |
| <b>Serotonin</b>      | Anstieg       | 13 (26,5) | 3 (30)   | -       |
|                       | > 30% Abnahme | 15 (30,6) | 1 (10)   | -       |
|                       | < 30% Abnahme | 11 (22,5) | 1 (10)   | -       |
|                       | fehlend       | 10 (20,4) | 5 (50)   | 1 (100) |
| <b>NSE</b>            | Anstieg       | 15 (30,6) | 1 (10)   | -       |
|                       | > 30% Abnahme | 12 (24,5) | 3 (30)   | -       |
|                       | < 30% Abnahme | 12 (24,5) | 2 (20)   | 1 (100) |
|                       | fehlend       | 10 (20,4) | 4 (40)   | -       |
| <b>Chromogranin A</b> | Anstieg       | 10 (20,4) | 1 (10)   | 1 (100) |
|                       | > 30% Abnahme | 19 (38,8) | 2 (20)   | -       |
|                       | < 30% Abnahme | 11 (22,4) | 3 (30)   | -       |
|                       | fehlend       | 9 (18,4)  | 4 (40)   | -       |

### **3.3 Beurteilung des Ansprechens in der Bildgebung**

#### **3.3.1 RECIST 1.1**

Die Auswertung nach den RECIST 1.1-Kriterien erfolgte bei 4 von 49 (8,2%) in einer kontrastmittelverstärkten CT- und bei 45 von 49 Patienten (91,8%) in der MRT-Untersuchung. Der mittlere Gesamtdurchmesser der Target-Läsionen betrug in der Baseline-Bildgebung 82,1 mm +/- 41,9 mm (95% CI 70,4 mm - 93,9 mm). In der ersten Follow-up-Bildgebung lag der Mittelwert des Tumordurchmessers bei 73,7 mm +/- 39,9 mm (95% CI 62,5 mm - 84,9 mm). Es konnte eine mittlere prozentuale Baseline-zu-Follow-up-Veränderung des Tumordurchmessers von -10,0 % +/- 17,2% (95% CI -5,2% - -14,8%) festgestellt werden. In der Kategorisierung des Ansprechens zeigten insgesamt 6 von 49 Patienten (12,2%) ein lokales Therapieansprechen, hierbei ausschließlich eine Partial Response. Eine Complete Response zeigte sich nicht. 43 von 49 Patienten (87,8%) zeigten kein Therapieansprechen, davon zeigte sich bei 41 Patienten (83,7%) eine SD und lediglich bei 2 (4,1%) eine PD.

#### **3.3.2 PERCIST 1.0**

Der mittlere SUVpeak-Wert in der Baseline-Untersuchung betrug 31,5 +/- 21,3 (95% CI 25,0 - 38,0). Nach durchgeführter SIRT zeigte sich eine Abnahme des mittleren SUVpeak-Wertes auf 24,6 +/- 15,2 (95% CI 20,1 - 29,1). Hierbei lag die mittlere prozentuale Veränderung von Baseline- zu Follow-up-SUVpeak bei -18,6% +/- 47,9% (95% CI -3,6% - -33,7%). Bei nur 9 von 49 Patienten erfolgte eine visuelle Zuordnung zu den Ansprechkategorien. Gemäß PERCIST 1.0 zeigten 18 von 49 Patienten (36,7%) ein Therapieansprechen, hiervon 2 Patienten (4,1%) eine Complete und 16 Patienten (32,6%) eine Partial Response (bezogen auf die Leber). Bei 31 von 49 Patienten (63,3%) wurde kein Therapieansprechen festgestellt, genauer bei 24 von 49 Patienten (49,0%) eine SMD und 7 von 49 (14,3%) eine PMD.

**Tabelle 17: Therapieansprechen im Überblick**

| Kriterium   | Ansprechkategorien      |     | n (%)     | n=49      |
|-------------|-------------------------|-----|-----------|-----------|
| PERCIST 1.0 | Therapieansprechen      | CMR | 2 (4,1)   | 18 (36,7) |
|             |                         | PMR | 16 (32,6) |           |
|             | Kein Therapieansprechen | SMD | 24 (49,0) | 31 (63,3) |
|             |                         | PMD | 7 (14,3)  |           |
| RECIST 1.1  | Therapieansprechen      | CR  | 0 (0)     | 6 (12,2)  |
|             |                         | PR  | 6 (12,2)  |           |
|             | Kein Therapieansprechen | SD  | 41 (83,7) | 43 (87,8) |
|             |                         | PD  | 2 (4,1)   |           |

### 3.4 Überlebensanalyse

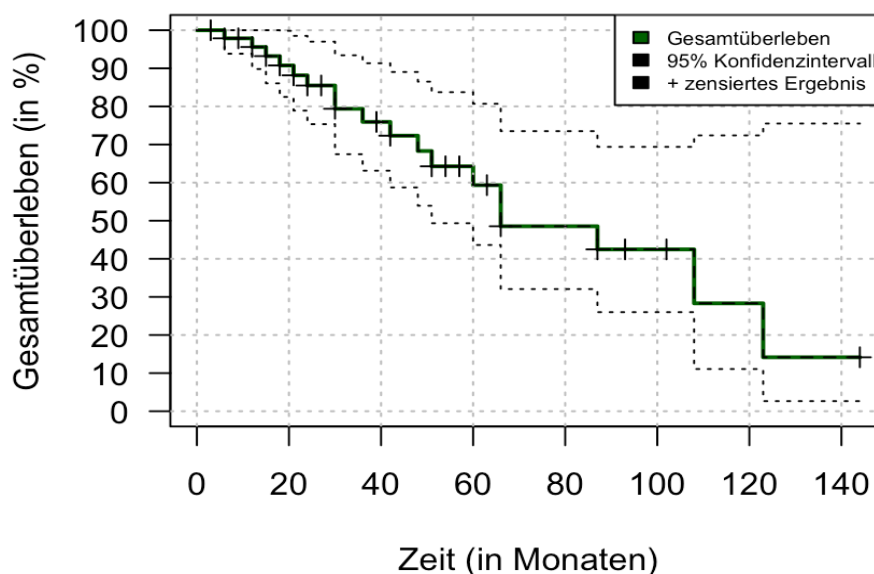
Primäre Zielparameter dieser Arbeit sind das Gesamtüberleben (OS; overall survival) und Progressionsfreie Überleben (PFS; progression-free survival). Tab. 18 gibt eine Übersicht über den Anteil entsprechend der Kriterien im zeitlichen Verlauf hinsichtlich des Gesamtüberlebens und Progressionsfreien Überlebens.

**Tabelle 18: Übersicht über den Anteil der Überlebenden in 6-monatigen Abständen**

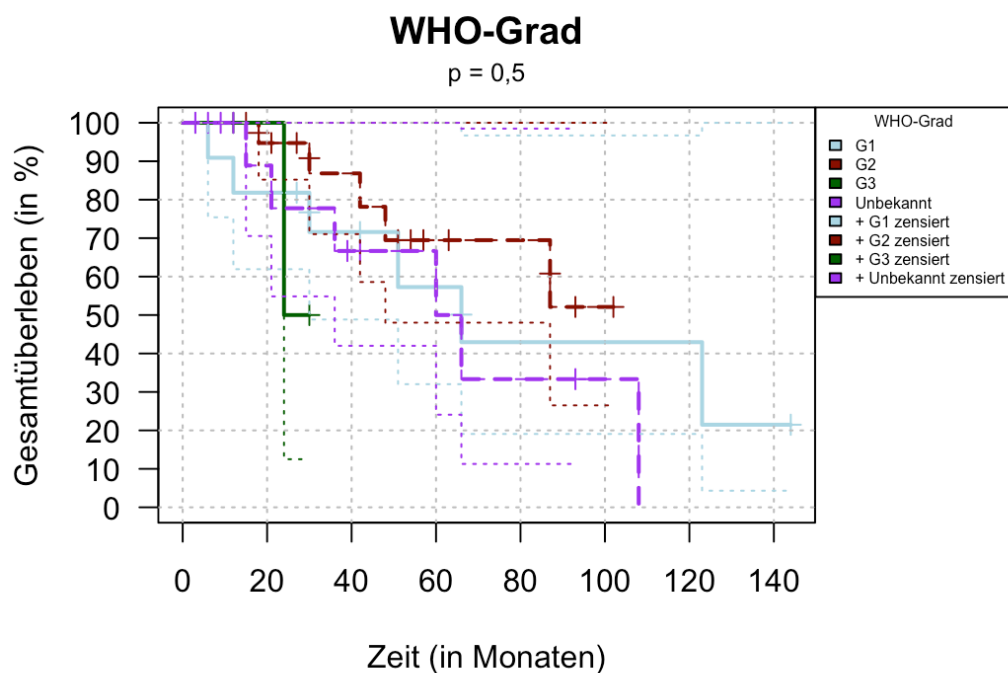
| <b>Anteil der Überlebenden (%) in 6-monatigen Abständen</b> |      |      |      |      |      |
|-------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
|                                                             | 6    | 12   | 18   | 24   | 36   |
| Gesamtüberleben (OS)                                        | 97,9 | 95,6 | 90,8 | 85,5 | 75,9 |
| Progressionsfreies Überleben (PFS)                          | 97,9 | 93,3 | 88,5 | 77,9 | 58,6 |

Das mediane Gesamtüberleben (s. Abb. 6) betrug für das Gesamtkollektiv 66 Monate (IQR 24-69). Nach 6 Monaten lag der Anteil der Gesamtüberlebenden bei 97,9%, nach 12 Monaten bei 95,6%, nach 18 Monaten 90,8%, nach 24 Monaten 85,5% und nach 36 Monaten bei 75,9%. Abb. 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens. In der weiter erfolgten Subgruppenanalyse wurde das Kollektiv nach WHO-Grad und Baseline-Tumorlast aufgetrennt. Das mediane Gesamtüberleben betrug bei WHO-Grad 1-Tumoren 40,5 Monate (IQR 45,75), bei WHO-Grad 2-Tumoren 42 Monate (IQR 18) und bei WHO-Grad 3-Tumoren 24 Monate (IQR 0). Patienten mit einem

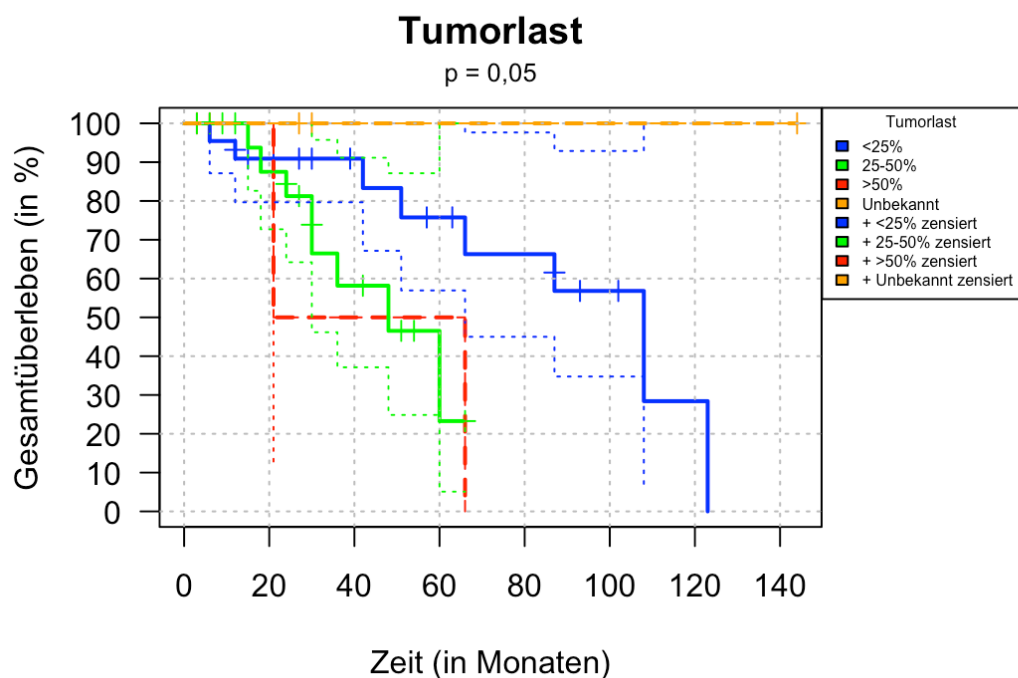
unbekannten Tumorgrad wiesen ein medianes Gesamtüberleben von 48 Monaten (IQR 39,75) auf. Im Hinblick auf den Tumorgrad zeigte sich unter Anwendung des Log-Rank-Tests kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den einzelnen Subgruppen ( $p=0,5$ ), s. Abb. 7. Das Subkollektiv mit einer Baseline-Tumorlast von unter 25% erreichte ein medianes Gesamtüberleben von 58,5 Monaten (IQR 57,75) gegenüber 30 Monaten (IQR 21) bei einer Tumorlast von 20-50% und 43,5 Monaten (IQR 22,5) bei einer Tumorlast von über 50%. Hierbei konnte ein grenzwertig signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben bei Patienten mit einer geringen Tumorlast festgestellt werden ( $p=0,05$ ), s. Abb. 8. Die mediane Überlebenszeit für die Subgruppe, bei welcher die Tumorlast nicht bekannt war, wurde nicht erreicht.



**Abbildung 6 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Monaten**



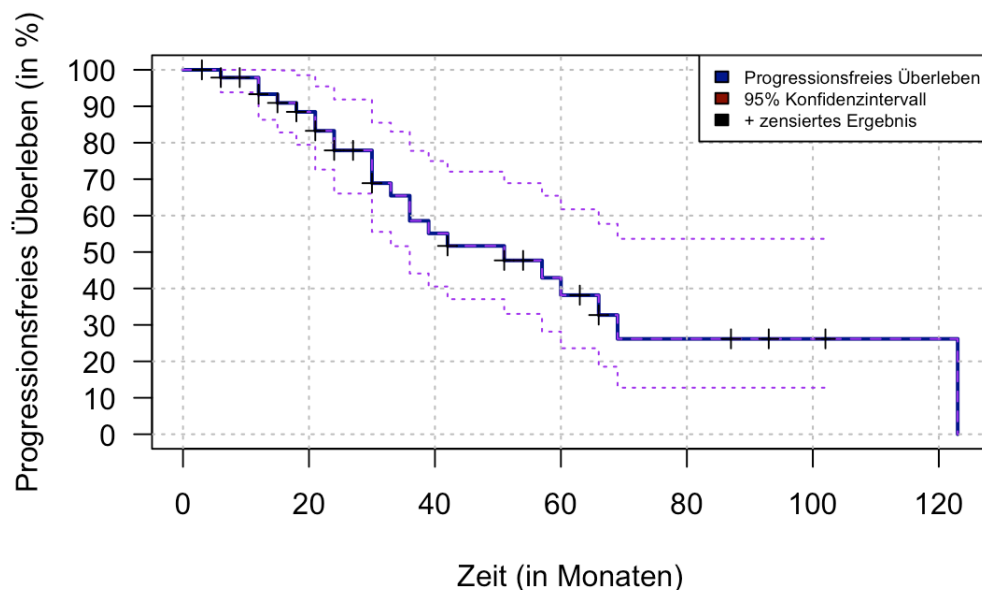
**Abbildung 7 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben ermittelt für den WHO-Grad**



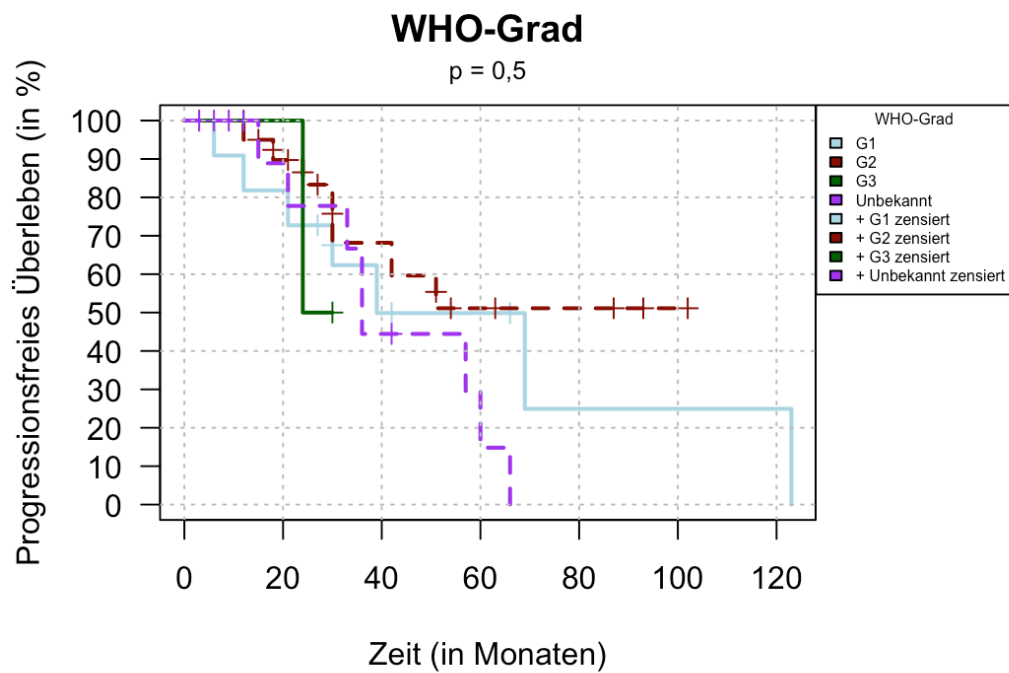
**Abbildung 8 - Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben ermittelt für die Tumorlast**

Das mediane PFS für das Gesamtkollektiv betrug 51 Monate (IQR 24-69). Nach 6 Monaten lag der Anteil der Überlebenden bei 97,9%, nach 12 Monaten bei 93,3%, nach 18 Monaten bei 88,5, nach 24 Monaten 77,9% und nach 36 Monaten bei 58,6%. Abb. 9 zeigt die Überlebenskurve für das progressionsfreie Überleben. Das Kollektiv wurde weiter nach Tumorlast und WHO-Grad aufgeteilt und hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens einer Subgruppenanalyse unterzogen, diese lieferte gemäß des Log Rank Tests folgende Ergebnisse:

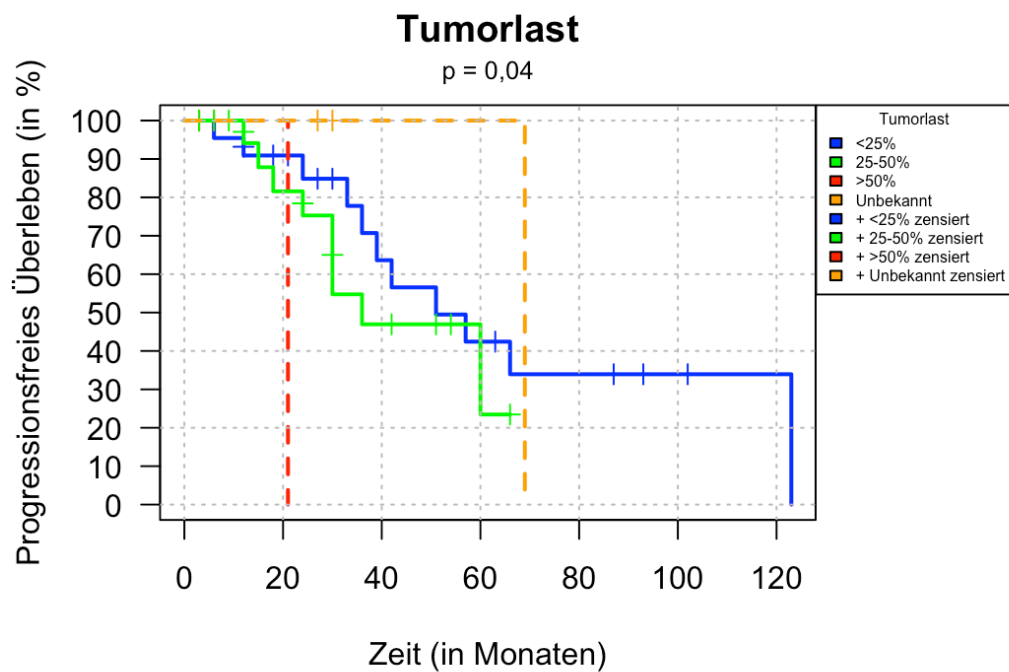
Das mediane PFS betrug bei WHO-Grad 1-Tumoren Monate 30 Monate (IQR 37,5), bei WHO-Grad 2-Tumoren 27 Monate (IQR 19,5) und bei WHO-Grad 3-Tumoren 24 Monate (IQR 0). Bei Patienten mit einem unbekannten Tumorgrad lag das mediane PFS bei 36 Monaten (IQR 31,5). Es zeigte sich in Bezug auf den Tumorgrad kein signifikanter Unterschied ( $p=0,5$ ) zwischen den einzelnen Subgruppen (s. Abb. 10). Patienten mit einer Tumorlast von unter 25% erreichten ein medianes PFS von 39 Monaten (IQR 25,5), bei einer Tumorlast zwischen 25 und 50% 24 Monate (IQR 16,5) und bei über 50% 21 Monate (IQR 0). Bei der Subgruppe mit unbekannter Tumorlast konnte ein medianes PFS von 69 Monaten (IQR 0) festgestellt werden. Das progressionsfreie Überleben war zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,04$ ), s. Abb. 11.



**Abbildung 9 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben**



**Abbildung 10 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben ermittelt für den WHO-Grad**



**Abbildung 11 - Kaplan-Meier-Kurve für das progressionsfreie Überleben ermittelt für die Tumorlast**



Zur Evaluation der diagnostischen Wertigkeit wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung folgender Einflussfaktoren durchgeführt (s. Tab. 19): Geschlecht, Alter, Tumorlast, WHO-Grad, Therapieansprechen nach PERCIST und RECIST. Hierbei zeigt sich ein signifikanter Einfluss ( $p = 0,012$ ) einer hohen Tumorlast auf das progressionsfreie Überleben. Patienten mit einer Tumorlast von über 50% haben ein ca. 9-mal höheres Risiko für einen Progress im Vergleich zu Patienten mit einer Tumorlast von unter 25%. Darüber hinaus konnten keine weiteren signifikanten Einflussfaktoren auf das PFS identifiziert werden. Tab. 19 listet die Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse auf.

**Tabelle 19: Ergebnisse der univariaten Cox-Regressionsanalyse für das progressionsfreie Überleben:** HR = Hazard Ratio, PMD = Progressive metabolische Erkrankung, PMR = Partielle metabolische Remission, SMD = Stabile metabolische Erkrankung, CMR = Komplette metabolische Remission, PR = Partielle Remission, SD = Stabile Erkrankung, PD = Progressive Erkrankung

| Kategorie         | Parameter/Referenz-kategorie     | p-Wert       | HR    | 95%-CI         |
|-------------------|----------------------------------|--------------|-------|----------------|
| <b>Geschlecht</b> | Weiblich<br>Ref.: Männlich       | 0,704        | 0,843 | 0,350 - 2,031  |
| <b>Alter</b>      | < 55 Jahren<br>Ref.: > 55 Jahren | 0,065        | 0,151 | 0,020 - 1,123  |
| <b>Tumorlast</b>  | > 50 %                           | <b>0,012</b> | 9,219 | 1,636 – 51,969 |
|                   | 25 - 50%                         | 0,338        | 1,578 | 0,621 - 4,012  |
|                   | Unbekannt                        | 0,676        | 0,644 | 0,082 - 5,061  |
|                   | Ref.: < 25%                      |              |       |                |
| <b>WHO</b>        | G2                               | 0,532        | 0,706 | 0,236- 2,106   |
|                   | G3                               | 0,688        | 1,559 | 0,178 – 13,637 |
|                   | Unbekannt                        | 0,419        | 1,560 | 0,531 - 4,587  |
|                   | Ref.: G1                         |              |       |                |
| <b>PERCIST</b>    | PMD                              | 0,478        | 0,362 | 0,022 – 5,983  |
|                   | PMR                              | 0,977        | 1,032 | 0,129 - 8,284  |
|                   | SMD                              | 0,775        | 1,352 | 0,172 - 10,633 |
|                   | Ref.: CMR                        |              |       |                |
| <b>RECIST</b>     | PR                               | 0,749        | 0,745 | 0,123 - 4,508  |
|                   | SD                               | 0,190        | 0,368 | 0,082 - 1,644  |
|                   | Ref.: PD                         |              |       |                |

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit evaluiert an einem Kollektiv von insgesamt 49 Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren die Toxizität und Effektivität der selektiven internen Radiotherapie an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München im Therapiezeitraum von 2006 bis 2022. Die selektive interne Radiotherapie ist ein etabliertes transarterielles Verfahren zur lokalen Behandlung von Lebertumoren unter Anwendung radioaktiv markierter Mikrosphären. (52) Die hohe Prävalenz von Lebermetastasen bei neuroendokrinen Neoplasien und deren prognostischer Wert für das Therapieansprechen und Überleben betonen den Stellenwert der SIRT unter den zahlreichen, zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. (46, 76, 77) Die arterielle Hypervaskularisation von Lebermetastasen macht diese zugänglich für transarterielle, lokal-ablative Verfahren, insbesondere im Falle einer Inoperabilität bzw. Therapieresistenz. Die häufig stark hypervaskularisierten Lebermetastasen werden zu 80-90% durch die Leberarterie, das gesunde Parenchym hingegen insbesondere durch die Portalvene versorgt. Durch diese besondere vaskuläre Versorgungsstruktur der Leber wird im Rahmen einer SIRT ein gezielteres Vorgehen gegen die Tumorzellen unter weitgehender Schonung des gesunden Lebergewebes ermöglicht. (49, 51, 52) Die primären Zielparameter dieser Studie umfassen das progressionsfreie Überleben, Gesamtüberleben und die therapieassoziierte Toxizität. Darüber hinaus wurde die prognostische Wertigkeit verschiedener Faktoren auf die Überlebenszeit analysiert.

Die Analyse der Patientencharakteristika ergab als häufigste NET-Primärlokalisierung das gastroenteropankreatische System und entspricht bezüglich der Verteilung den großen epidemiologischen Studien. (5, 78) Die Geschlechterverteilung im untersuchten Kollektiv entsprach ebenfalls weitgehend den Werten der Literatur (Medianalter 59,5 Jahre). 55,1% des Gesamtkollektivs wiesen bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose synchrone Lebermetastasen auf. Bei allen anderen Patienten lag der Zeitpunkt für das Auftreten von Lebermetastasen im weiteren Verlauf der Tumorerkrankung oder blieb unklar aufgrund fehlender Daten.

Eine schwerwiegende, von Sangro et al. erstmalig erwähnte obgleich seltene Komplikation der SIRT mit potenziell tödlichem Verlauf stellt die sogenannte REILD dar, welche sich in aller Regel 2-4 Monaten nach einer SIRT manifestiert. Hierbei ist es wichtig, die REILD von einem Tumorprogress oder einer Gallengangobstruktion zu

differenzieren, welche sich klinisch ähnlich äußern können. (68, 69) Als Risikofaktoren zählen unter anderem Vortherapien an der Leber sowie die Höhe der verabreichten Aktivität pro Zielvolumen. (69, 70) In der 1. SIRT erhielten 65,3% des Kollektivs ein sequentielles, bilobäres und 20,4% ein einzeitiges, unilobäres Therapieverfahren. Nur bei 14,3% des Kollektivs wurde eine einzeitige, bilobäre SIRT durchgeführt (s. Tab. 10). Im Hinblick auf das Risiko für eine REILD soll gemäß verschiedenen Studien dem sequentiellen Vorgehen gegenüber der einzeitigen, bilobären SIRT der Vorzug gegeben werden, was auch im Hinblick auf die Re-SIRT bei einem Großteil des Kollektivs berücksichtigt wurde. (68, 69, 79) Eine Studie von Seidensticker et al. zeigte eine signifikante Reduktion des Auftretens einer strahleninduzierten Leberschädigung nach einer Brachytherapie bei einem präventiven Einsatz einer Medikamentenkombination aus Ursodesoxycholsäure, Enoxaparin und Pentoxifyllin. (71) Diese Medikamente in Kombination mit Methylprednisolon wurden auch im vorliegenden Patientenkollektiv klinikintern als REILD-Prophylaxe nach einer SIRT-Sitzung angewandt (s. Tab 4). Die Ergebnisse spiegeln den Trend zur Anwendung einer REILD-Prophylaxe innerhalb der Beobachtungsperiode wider. Bei einer zunächst gleichmäßigen Verteilung von Patienten, welche eine REILD-Prophylaxe erhalten haben, und den Patienten, bei welchen das Medikamentenschema nicht angewandt wurde, zeigte sich innerhalb der Beobachtungsperiode ein zunehmender Einsatz der Prophylaxe (s. Tab 12 und 13). Ein Großteil der Patienten wies im postinterventionellen Verlauf Grad-1-Hepatotoxizitäten auf. In Einzelfällen waren Veränderungen zum Grad 2 und lediglich bei einem Patienten bis Grad 3 festzustellen, den verfügbaren Dokumenten zufolge jedoch ohne Behandlungsbedarf (s. Abb. 14 und 15). Ein Teil der Patienten trat die SIRT bereits mit Laborwerten an, welche gemäß den CTCAE-Kriterien mindestens einer Grad-1-Toxizität entsprachen. Große Verschiebungen zu höhergradigen Toxizitäten wurden bei den allermeisten Patienten jedoch nicht beobachtet. Eine REILD gemäß der Definition von Braat et al. trat in der Nachbeobachtung bei keinem Patienten auf. (68) In Zusammenschau der Ergebnisse der Toxizitätsanalyse zeigte das Patientenkollektiv trotz des Erhalts auch anderweitiger systemischer und lokaler Therapien eine sehr gute Toleranz gegenüber der SIRT. Wong et al. betonen in ihrer Studie, dass das Nebenwirkungsprofil der SIRT akzeptabel sei – nur in 5% der Fälle (8 von 170 Patienten) trat ein neuer Aszites auf und zu 3% (5/170) eine Grad-3-Hyperbilirubinämie als Spätfolgen. Todesfälle, welche in der Studie verzeichnet wurden, waren in den meisten Fällen auf eine

Tumorprogression zurückzuführen und bei nur einem Patienten (0,6% des Gesamtkollektivs) auf ein Leberversagen. (80) Bei Tomozawa et al. wurden in der SIRT-Nachsorge weder ein SIRT-induziertes Leberversagen noch eine Grad-4-Toxizität beobachtet. (81) Nur 6 von 52 Patienten entwickelten einen neuen Aszites im ersten Nachbeobachtungsjahr. Zirrhose-ähnliche Leberveränderungen traten nach bilobärer SIRT häufiger auf als nach unilobärer SIRT, jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied. Bei 21,2% des Kollektivs war die Nachverfolgung auch nach über 4 Jahren post-SIRT möglich. Es zeigten sich anhaltende, jedoch geringgradige Hepatotoxizitäten im langfristigen Verlauf, sodass die SIRT in Zusammenschau der Ergebnisse eine sichere Therapieoption für nicht-resektable NET-Lebermetastasen darstellt. (81)

Für die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens wurden die RECIST 1.1- und PERCIST 1.0-Kriterien angewandt, hierbei erfolgte die PERCIST-Auswertung ausschließlich an SSSTR-PET/CTs. Die Gegenüberstellung der Ergebnisse (s. Tab. 17) zeigt, dass die Beurteilung des Therapieansprechens in Bezug auf Tumormorphologie und -funktionalität unterschiedlich ausfallen kann. Nach den PERCIST 1.0-Kriterien wiesen 36,7% des Gesamtkollektivs ein lokales Therapieansprechen auf, hiervon 4,1% eine Complete und 32,6% eine Partial Response. Bei einem Großteil der Patienten (49,0%) konnte per definitionem eine Stabilisierung der Erkrankung erzielt werden. Nur bei 14,3% war eine Progressive Disease festzustellen. Nach den RECIST-Kriterien zeigten hingegen weniger Patienten, nur 12,2% der Kohorte ein lokales Therapieansprechen, hierbei ausschließlich eine Partial Response. Bei den allermeisten Patienten (87,8%) war eine Stable Disease und damit geringfügige Veränderungen der Tumorgöße zu verzeichnen. Nur zwei (4,1%) Patienten wiesen eine Progressive Disease auf. In Anbetracht der häufigsten Lokalisation des Primärtumors im Patientenkollektiv muss jedoch berücksichtigt werden, dass neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems zu langsam-wachsenden Tumoren zählen. Die Abnahme der Tumorgöße unter Therapie nimmt bei GEP-NETs verglichen mit schnell-wachsenden Tumoren mehr Zeit in Anspruch. Damit deckt sich die Beobachtung der RECIST-Auswertung mit den Ergebnissen einer groß angelegten Studie von Kwekkeboom et al.. (82) In den RECIST-Kriterien beruht die Beurteilung des Therapieansprechens allein auf Veränderungen der Tumorgöße und lässt andere Antitumor-Effekte, wie beispielsweise die Nekrotisierung des Tumorgewebes und damit einhergehenden Avitalität unberücksichtigt. Funktionelle

Veränderungen treten insbesondere vor morphologischen Veränderungen ein, letztere im Sinne einer Veränderung der Tumorgroße. (83) Die Diskrepanzen im lokalen Therapieansprechen nach RECIST vs. PERCIST (12,2% vs. 36,7% für das Gesamtansprechen, s. Tab.17) könnten daher mit den oben genannten Tumoreigenschaften begründet werden. Für eine höhere Aussagekraft hinsichtlich des Therapieansprechens wäre eine Beurteilung des Tumors in der Bildgebung nicht nur im kurzfristigen, sondern im langfristigen Verlauf notwendig. Darüber hinaus geht aus den Ergebnissen hervor, dass funktionelle Veränderungen neben morphologischen in die Beurteilung einfließen sollten. Bislang gibt es nur wenige Studien, die die auf FDG-PET-validierten PERCIST-Kriterien an SSTR-PET anwenden, exemplarisch in der Arbeit von Dinkel et al. (2022). (84) Neben den PERCIST-Kriterien werden in zahlreichen Arbeiten vor allem andere etablierte Ansätze zur Beurteilung des Therapieansprechens angewandt, wie beispielsweise die EORTC- oder Choi-Kriterien – letztere berücksichtigen zusätzlich die Tumordichte. (85) Das wirft die Frage auf, welches Kriterium zur besseren Prognoseabschätzung herangezogen werden soll. In diesem Zusammenhang erfolgte in der vorliegenden Arbeit die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit der RECIST- und PERCIST-Kriterien hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei neuroendokrinen Tumoren. Die univariate Cox-Regressionsanalyse zeigte allerdings keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den PERCIST- bzw. RECIST-Kriterien und dem PFS. Eine mögliche Erklärung der fehlenden Signifikanz liegt in der insgesamt kleinen Fallzahl. Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen jedoch die Notwendigkeit einer weiteren Prüfung der PERCIST-Kriterien an SSTR-PET – insbesondere in einem größeren Patientenkollektiv.

Saxena et al. zeigten, dass Patienten mit einer niedrigen hepatischen Tumorlast und einem gut differenzierten NET im Hinblick auf das Gesamtüberleben und Therapieansprechen von der SIRT profitieren. (86) In einer weiteren Studie wird die Tumorlast als prädiktiver Faktor für das Überleben von Patienten mit hepatisch metastasierten NET (NELM; engl. neuroendocrine liver metastases) diskutiert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede im medianen Gesamtüberleben zugunsten einer niedrigen Tumorlast. Die Stratifizierung von Patienten anhand der Tumorlast erlaube somit eine Therapieoptimierung durch die Identifizierung von Patienten, welche von einer transarteriellen Therapie wie der SIRT profitieren. (87) In der vorliegenden Arbeit deuten die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse auf einen ähnlichen Effekt hin. In der Subgruppenanalyse unter Anwendung des Log-Rank-

Tests wurde der Einfluss der hepatischen Gesamttumorlast auf das Gesamtüberleben und das PFS untersucht. Das Subkollektiv mit einer Baseline-Tumorlast von unter 25% erreichte ein medianes Gesamtüberleben von 58,5 Monaten (IQR 57,75) gegenüber 30 Monaten (IQR 21) bei einer Tumorlast von 20-50% und 43,5 Monaten (IQR 22,5) bei einer Tumorlast von über 50%. Hierbei zeigte sich eine grenzwertige Signifikanz zwischen den einzelnen Subgruppen ( $p = 0,05$ ). Im Hinblick auf das mediane PFS lagen die Daten bei Patienten mit einer Tumorlast von unter 25% bei 39 Monaten (IQR 25,5), bei einer Tumorlast zwischen 25 und 50% bei 24 Monaten (IQR 16,5) und bei über 50% bei 21 Monaten (IQR 0). Bei unbekannter Tumorlast wurde ein medianes PFS von 69 Monaten (IQR 0) festgestellt. Das PFS war zwischen den Subgruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,04$ ). In der weiter erfolgten univariaten Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss der Tumorlast auf das PFS mit einem 9-mal höherem Risiko bei einer Tumorlast von über 50% für einen Progress als bei einer Tumorlast von unter 25% ( $p=0,012$ ). Die Überlebensanalyse erbrachte hinsichtlich aller weiteren geprüften Faktoren wie WHO-Grad, Geschlecht, Alter sowie Therapieansprechen nach PERCIST und RECIST keine signifikanten Ergebnisse. Insgesamt legen diese Ergebnisse dieser Studie nahe, dass eine weiterführende Analyse an einem breiteren Kollektiv notwendig ist, um die Aussagekraft der Beobachtungen zu stärken.

### 4.1 Limitationen

Limitationen in der Datenerhebung sind zum einen auf das retrospektive Studiendesign und zum anderen auf das kleine Patientenkollektiv und die unterschiedliche Nachbeobachtungszeit der Patienten zurückzuführen. Einer der Gründe für Informationsdefizite bei älteren Patientenfällen waren maßgebliche Änderungen in der Archivierung der Dokumente innerhalb der Beobachtungsperiode. Genauer zeigte sich eine unvollständige Übertragung papierbasierter Dokumente ins elektronische Archiv, welche weiter im Zentralarchiv des Klinikums ausfindig gemacht werden mussten, sofern diese nicht verloren gegangen waren. Im Laufe der Beobachtungszeit wurden bei Patienten verschiedene Therapieansätze, hierunter auch eine PRRT in mehreren Sitzungen, durchgeführt. In zahlreichen Studien, darunter von Stenvall et al. werden die Einflüsse der PRRT auf den Uptake in der  $^{68}\text{G}$ -DOTA-TATE-PET diskutiert. (88) Letztendlich wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit definiert, dass Patienten mit einer PRRT im kurzen Abstand zur SIRT ( $<5$  Jahren) aus der Studienkohorte ausgeschlossen wurden, um einen möglichen Einfluss der

PRRT auf den Tracer-Uptake in der PET/CT und damit auf die Studienergebnisse in Grenzen zu halten (s. Abb. 1). In der statistischen Auswertung zeigten sich beim Therapieansprechen und somit in der Überlebenszeit nur geringfügige Unterschiede zwischen den Subgruppen. Dies ist unter anderem der kleinen Fallzahl geschuldet. Für eine höhere Aussagekraft der Studienergebnisse wären höhere Fallzahlen erforderlich gewesen. Eine Möglichkeit, die hohen Zahlen zu generieren, wäre es, die Studie multizentrisch an einem breiteren Patientenkollektiv durchzuführen.

### **4.2 Schussfolgerung**

Die SIRT wird von den Patienten mit hepatisch metastasiertem NET trotz fortgeschrittener Therapielinie nach Erhalt anderweitiger systemischer und lokaler Vortherapien gut toleriert. Eine REILD trat bei keinem Patienten in der Beobachtungsperiode auf. Gemäß den RECIST 1.1-Kriterien wies nur 12,2%, gemäß den PERCIST 1.0-Kriterien jedoch 36,7% des Gesamtkollektivs ein lokales Therapieansprechen in der ersten Nachsorge auf. Die Unterschiede in den Ansprechraten könnten damit begründet werden, dass bei GEP-NET die Abnahme der Tumorgröße über einen längeren Zeitraum verlaufen kann und somit im langfristigen Verlauf beurteilt werden sollte. (82) GEP-NET machen mit 89,9% einen hohen Anteil der Primärtumoren der analysierten Kohorte aus. Die Ergebnisse heben die Relevanz der funktionellen Veränderungen hervor, welche neben den morphologischen Kriterien in die Beurteilung des Therapieansprechens einfließen sollten. Darüber hinaus bedarf es einer weiterführenden Analyse hinsichtlich der Anwendung der PERCIST-Kriterien an SSTR-PET und damit ihrer prognostischen Aussagekraft bei NET. Eine niedrige Tumorlast war signifikant mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Patienten mit einer hepatischen Tumorlast von über 50% haben ein 9-mal höheres Risiko für einen Progress als Patienten mit einer geringeren Tumorlast von unter 25%. Diese Beobachtungen legen nahe, dass die Tumorlast zur Risikostratifizierung von Patienten herangezogen werden kann.

### 5 Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) entsprechen einer Gruppe von Tumoren, die sich insbesondere durch ihre molekulare und biologische Heterogenität auszeichnen und häufig primär im gastroenteropankreatischen System manifestieren. Mit schlechter werdender Differenzierung nimmt der Anteil synchroner Lebermetastasen zum Diagnosezeitpunkt zu. Das Vorliegen von Lebermetastasen ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Durch die insgesamt hohe Prävalenz und prognostische Relevanz von Lebermetastasen in Bezug auf das Therapieansprechen und Überleben können Patienten von einer gezielten Therapie profitieren. Das große Spektrum an Therapieoptionen reicht von chirurgischen Resektionen bis hin zu transarteriellen Verfahren, letztere insbesondere im Falle therapierefraktärer Lebermetastasen und fehlender Resektabilität. Die häufig hypervaskularisierten Lebermetastasen werden zu 80-90% durch die Leberarterie, das gesunde Parenchym hingegen insbesondere durch die Portalvene versorgt. Durch diese besondere vaskuläre Versorgungsstruktur der Leber wird ein gezielteres Vorgehen gegen die Tumorzellen bei transarteriellen Verfahren unter weitgehender Schonung des gesunden Parenchyms ermöglicht. Die selektive interne Radiotherapie ist ein etabliertes transarterielles Verfahren zur lokalen Behandlung von Lebertumoren unter Anwendung radioaktiv markierter Mikrosphären. Trotz der zu erwartenden hohen Nuklidanreicherung im Kapillarbett der Lebertumore birgt die SIRT Risiken. Eine schwerwiegende, wenn auch seltene Komplikation mit jedoch potenziell tödlichem Verlauf stellt die „radioembolization-induced liver disease“ dar, welche sich in aller Regel 2-4 Monaten nach der SIRT manifestiert. Die vorliegende, retrospektive Arbeit evaluierte an einem Kollektiv von insgesamt 49 Patienten mit hepatisch NET die Toxizität und Effektivität der SIRT an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des LMU Klinikums im Therapiezeitraum von 2006 bis 2022. Darüber hinaus erfolgte eine Beurteilung des Therapieansprechens anhand der RECIST 1.1- und PERCIST 1.0-Kriterien. Die primären Zielparameter umfassten das Gesamtüberleben und progressionsfreie Überleben. Die Beobachtungsperiode wurde am 01. Mai 2023 beendet.

In der Toxizitätsanalyse unter Hinzuziehung der CTCAE-Kriterien wies ein Großteil der Patienten Grad-1-Hepatotoxizitäten im postinterventionellen Verlauf auf. In Einzelfällen waren Veränderungen zum Grad 2 und bei einem Patienten zum Grad 3 festzustellen, den verfügbaren Dokumenten zufolge jedoch ohne Behandlungsbedarf. Eine REILD wurde in der Beobachtungsperiode bei keinem Patienten beobachtet. In



der ersten Nachsorge wiesen gemäß den PERCIST 1.0-Kriterien 36,7% des Gesamtkollektivs ein lokales Therapieansprechen auf, hiervon 4,1% eine Complete und 32,6% eine Partial Response. Nach RECIST-Kriterien zeigten hingegen nur 12,2% der Kohorte ein lokales Therapieansprechen, hierbei ausschließlich eine Partial Response. Als langsam-wachsende Tumore beanspruchen GEP-NET, welche mit 89,9% einen hohen Anteil der Primärtumoren der analysierten Kohorte ausmachen, eine längere Zeit für die Abnahme der Tumorgroße. Die Überlebenszeitanalyse ergab ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 66 Monaten (IQR 24-69) mit einer 36-Monats-Überlebensrate von 75,9% und ein medianes PFS von 51 Monaten (IQR 24-69) mit einer 36-Monats-Überlebensrate von 58,6%. Es zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Tumorlast auf das PFS mit einem 9-mal höherem Risiko ( $HR = 9,219$ ) bei einer Tumorlast von über 50% für einen Progress als bei einer Tumorlast von unter 25% ( $p = 0,012$ ). Die Prüfung weiterer möglicher Einflussfaktoren wie Geschlecht, Alter und Therapieansprechen gemäß RECIST 1.1 und PERCIST 1.0 hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens erbrachte keine signifikanten Ergebnisse, was unter anderem der niedrigen Fallzahl geschuldet sein kann.

In dieser retrospektiven Arbeit konnte gezeigt werden, dass die SIRT von Patienten mit hepatisch metastasierten NET unter simultaner und sequentieller Anwendung anderweitiger systemischer und lokaler Therapien insgesamt gut toleriert wird. Diese Beobachtung steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien, die die Toxizität der SIRT analysierten. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patienten mit einer hohen hepatischen Tumorlast ( $>50\%$ ) ein höheres Risiko für einen Progress haben. Angesichts der vielfältigen Therapieoptionen bestünde somit die Möglichkeit, dass man Patienten für ein geeignetes Therapiekonzept auf Basis der Tumorlast stratifiziert. Aufgrund der Tumoreigenschaften sollte die Beurteilung des lokalen Therapieansprechens insbesondere bei GEP-NET nicht nur im kurz-, sondern auch im langfristigen Verlauf erfolgen. Die Unterschiede in den Ansprechraten unterstreichen die Notwendigkeit einer Therapiebeurteilung auch unter Berücksichtigung der funktionellen Kriterien. Bislang gibt es wenige Studien, die die PERCIST-Kriterien an SSTR-PET zur Prognoseabschätzung anwenden. In Anbetracht der Studienergebnisse bedarf es einer weiterführenden Untersuchung der PERCIST-Kriterien an SSTR-PET. Um die Aussagekraft der Studienergebnisse, vor allem im Hinblick auf die Überlebenszeit, zu stärken, müsste man höhere Fallzahlen generieren. Eine Möglichkeit wäre es, die Studie multizentrisch durchzuführen.

## 6 Abstract (Englisch)

**Background:** Neuroendocrine neoplasms (NEN) are a group of heterogeneous tumors that often occur in the gastroenteropancreatic system. The presence of liver metastases, which is common in NEN, is associated with poorer outcome. However, targeted therapy can improve outcome of patients with liver metastases. Treatment options for liver metastases range from surgical resection to transarterial procedures. The majority of liver metastases are supplied by the hepatic artery, allowing for targeted approaches that spare healthy liver tissue which is supplied by the portal vein. Selective internal radiotherapy (SIRT) is a transarterial procedure that uses radio-labeled microspheres to locally treat liver tumors. Despite its efficacy in targeting tumor cells, SIRT carries risks, including a seldom yet serious and deadly complication known as "radioembolization-induced liver disease" that can occur months after the procedure.

**Methods:** This retrospective study evaluated the toxicity and efficacy of SIRT at the Department of Nuclear Medicine of the LMU Hospital in a group of 49 patients with NET liver metastasis treated between 2006 and 2022. Furthermore, the treatment response was evaluated according to the RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria. The primary parameters were overall survival and progression-free survival. The observation period concluded on May 1, 2023.

**Results:** In the analysis of hepatotoxicity according to the CTCAE criteria, the majority of patients developed grade 1 hepatotoxicity during the post-interventional period. In individual cases, changes to grade 2 and in one patient to grade 3 were observed; however, according to the available documentation, there was no need for a treatment. No cases of REILD were observed during the observation period. In accordance with the PERCIST 1.0 criteria, 36.7 % of the total collective had a local treatment response in the initial follow-up assessment, of which 4.1% had a complete response and 32.6 % presented with a partial response. In contrast, the RECIST criteria indicated that only 12.2% of the cohort had a local treatment response, with only partial response being achieved. As slow-growing tumors, GEP-NETs, which is with 89.9% the most common primary tumor in the cohort, require a prolonged period to decrease in tumor size. The survival time analysis resulted in a median overall survival (OS) of 66 months (interquartile range [IQR] 24-69), with a 36-month survival rate of 75.9 % and a median progression-free survival (PFS) of 51 months (IQR 24-69), with a 36-month survival

rate of 58.6 %.The presence of a large tumor burden was found to have a significant impact on progression-free survival (PFS) with a hazard ratio of 9.2 ( $p=0.012$ ), indicating that the risk of progression was nine times higher in patients with a tumor burden of greater than 50% compared to those with a tumor burden of less than 25%. The analysis of potential confounding factors, such as gender, age, and response to treatment according to RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 criteria, showed no significant associations with progression-free survival.

Conclusion: The results of this retrospective study indicate that SIRT is generally well tolerated by patients with hepatic metastatic NET regardless of whether they have undergone other systemic or local therapies. It is also shown that a high hepatic tumor burden ( $> 50\%$ ) is associated with an increased risk of disease progression. This highlights the potential of tumor burden-based stratification to optimize treatment strategies. Given the tumor characteristics, it is recommended that the assessment of local treatment response, particularly in GEP-NET, be performed not only in the short term but also in the long term. The response rates according to RECIST 1.1 and PERCIST 1.0 demonstrate the necessity of including not only morphological but also functional changes in the assessment of local therapy response. There are only few studies that apply the PERCIST criteria to SSTR-PET for prognostic assessment. The study results clearly indicate the need for further investigation of the PERCIST criteria on SSTR-PET. To strengthen the study results, especially regarding survival, it is necessary to generate higher case numbers. One possibility is to conduct the study on a multicenter basis.

## Literaturverzeichnis

1. Luley K, Gebauer J, Gebauer N, Tharun L, Buchmann I, Barkhausen J, von Bubnoff N, Lindner K, Keck T, Lehnert H, Schmid SM. [Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms-Heterogeneity, Management and Perspectives of Treatment and Research]. *Internist (Berl)*. 2020;61(8):875-90.
  2. Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Carcinoid. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(27-28):479-85.
  3. Riss P, Scheuba K, Strobel O. [Endocrine and Neuroendocrine Tumors]. *Chirurg*. 2021;92(11):996-1002.
  4. Wu P, He D, Chang H, Zhang X. Epidemiologic Trends of and Factors Associated with Overall Survival in Patients with Neuroendocrine Tumors over the Last Two Decades in the USA. *Endocr Connect*. 2023;12(12).
  5. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients with Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1335-42.
  6. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43.
  7. Kloppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med*. 2017;33(5):324-30.
  8. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA, Board WHOCOTE. The 2019 Who Classification of Tumours of the Digestive System. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
  9. Pavel M, Oberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A, clinicalguidelines@esmo.org EGCEa. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Esmo Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2020;31(7):844-60.
  10. 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.
  11. La Rosa S, Uccella S. Classification of Neuroendocrine Neoplasms: Lights and Shadows. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(3):527-38.
  12. Raderer M, Kiesewetter B. The Net G3 Enigma: Dealing with A “New” Entity. *memo - Magazine of European Medical Oncology*. 2022;15(4):294-7.
  13. Oberg KE. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii72-80.
  14. Raphael MJ, Chan DL, Law C, Singh S. Principles of Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumours. *CMAJ*. 2017;189(10):E398-E404.
  15. Pandit S, Annamaraju P, Bhusal K. Carcinoid Syndrome. *Statpearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
16. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-92.

17. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e V, Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e V, Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie e.V uAIOdDKeV, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e V, Deutsche Gesellschaft für C, Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende V, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e V, Deutsche Gesellschaft für Innere M, Deutsche Gesellschaft für E, Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e V, Deutsche Röntgengesellschaft e V, Deutsche Gesellschaft für Pathologie e VBDP, Deutsche Gesellschaft für interventionelle R, Authors, Collaborators. [Practice Guideline Neuroendocrine Tumors - Awmf-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.
18. Aluri V, Dillon JS. Biochemical Testing in Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):669-77.
19. Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Imaging in Diagnosis and Management. *Radiology.* 2013;266(1):38-61.
20. Tan EH, Tan CH. Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *World J Clin Oncol.* 2011;2(1):28-43.
21. Janson ET, Knigge U, Dam G, Federspiel B, Gronbaek H, Stalberg P, Langer SW, Kjaer A, Arola J, Schalin-Jantti C, Sundin A, Welin S, Thiis-Evensen E, Sorbye H. Nordic Guidelines 2021 for Diagnosis and Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Acta Oncol.* 2021;60(7):931-41.
22. Reubi JC, Schär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes Sst1-Sst5 of Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(3):273-82.
23. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, Doppman JL, Jensen RT. Specificity of Somatostatin Receptor Scintigraphy: A Prospective Study and Effects of False-Positive Localizations on Management in Patients with Gastrinomas. *J Nucl Med.* 1999;40(4):539-53.
24. Kayani I, Conry BG, Groves AM, Win T, Dickson J, Caplin M, Bomanji JB. A Comparison of 68ga-Dotatate and 18f-Fdg Pet/Ct in Pulmonary Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(12):1927-32.
25. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, Chan JA, Dillon JS, Heaney AP, Kunz PL, O'Dorisio TM, Salem R, Segelov E, Howe JR, Pommier RF, Brendtro K, Bashir MA, Singh S, Soulen MC, Tang L, Zacks JS, Yao JC, Bergsland EK. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Midgut Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2017;46(6):707-14.
26. Kos-Kudla B. Treatment of Neuroendocrine Tumors: New Recommendations Based on the Clarinet Study. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(5):345-9.
27. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, Aminossadati B, Ronicke E, Gress TM, Muller HH, Arnold R, Group PS. 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 (Promid): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104(1):26-32.

28. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Blaker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R, Group PS. 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.
29. Das S, Al-Toubah T, Strosberg J. Chemotherapy in Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19).
30. Zappi A, Persano I, Galvani L, Parlagreco E, Andrini E, Campana D, Brizzi MP, Lamberti G, La Salvia A. Chemotherapy in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors (Net) G1, G2, and G3: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023;12(2).
31. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin Alone Compared with Streptozocin Plus Fluorouracil in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1189-94.
32. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-Doxorubicin, Streptozocin-Fluorouracil or Chlorozotocin in the Treatment of Advanced Islet-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326(8):519-23.
33. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, Suarez CJ, Martin BA, Yao JC, Kulke MH, Hendifar AE, Shanks JC, Shah MH, Zalupski MM, Schmulbach EL, Reidy-Lagunes DL, Strosberg JR, O'Dwyer PJ, Benson AB, 3rd. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients with Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (Ecog-Acrin E2211). *J Clin Oncol*. 2023;41(7):1359-69.
34. Fazio N, Buzzoni R, Delle Fave G, Tesselaar ME, Wolin E, Van Cutsem E, Tomassetti P, Strosberg J, Voi M, Bubuteishvili-Pacaud L, Ridolfi A, Herbst F, Tomasek J, Singh S, Pavel M, Kulke MH, Valle JW, Yao JC. Everolimus in Advanced, Progressive, Well-Differentiated, Non-Functional Neuroendocrine Tumors: Radiant-4 Lung Subgroup Analysis. *Cancer Sci*. 2018;109(1):174-81.
35. Herrera-Martinez AD, Hofland J, Hofland LJ, Brabander T, Eskens F, Galvez Moreno MA, Luque RM, Castano JP, de Herder WW, Feelders RA. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. *Drugs*. 2019;79(1):21-42.
36. Wiedmann MW, Mossner J. Safety and Efficacy of Sunitinib in Patients with Unresectable Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Med Insights Oncol*. 2012;6:381-93.
37. 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, Ruzsniowski P. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):501-13.
38. Harris PE, Zhernosekov K. The Evolution of Prt for the Treatment of Neuroendocrine Tumors; What Comes Next? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:941832.
39. Camus B, Cottureau AS, Palmieri LJ, Dermine S, Tenenbaum F, Brezault C, Coriat R. Indications of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (Prt) in

Gastroenteropancreatic and Pulmonary Neuroendocrine Tumors: An Updated Review. *J Clin Med*. 2021;10(6).

40. 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, Oberg K, Lopera Sierra M, Santoro P, Thevenet T, Erion JL, Ruzsniwski P, Kwekkeboom D, Krenning E, Investigators N-T. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
41. Drzezga A, Stahl A, Wieder H, Meisetschlager G, Souvatzoglou M, Scheidhauer K, Schwaiger M. [Scintigraphic Procedures in Internal Medicine--Indications, Limits, Possibilities]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(49):2833-42; quiz 43-6.
42. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of Liver Metastases: Mri. *Cancer Imaging*. 2007;7(1):2-9.
43. Imam K, Bluemke DA. Mr Imaging in the Evaluation of Hepatic Metastases. *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. 2000;8(4):741-56.
44. 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.
45. Zane KE, Cloyd JM, Mumtaz KS, Wadhwa V, Makary MS. Metastatic Disease to the Liver: Locoregional Therapy Strategies and Outcomes. *World J Clin Oncol*. 2021;12(9):725-45.
46. Rindi G, D'Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C. Prognostic Factors in Gastrointestinal Endocrine Tumors. *Endocr Pathol*. 2007;18(3):145-9.
47. Gangi A, Howe JR. The Landmark Series: Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3270-80.
48. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Clark Gamblin T, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Arrese D, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Geschwind JF, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM. Surgery Versus Intra-Arterial Therapy for Neuroendocrine Liver Metastasis: A Multicenter International Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3657-65.
49. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and Chemoembolization for Unresectable Neuroendocrine Liver Metastases - a Systematic Review. *Surg Oncol*. 2012;21(4):299-308.
50. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(12):2273-82.
51. Ilhan H, Todica A. „Auf Den Punkt Gebracht“ – Die Radioembolisation Primärer Und Sekundärer Lebertumoren Mit Unterschiedlichen Mikrosphären. *Der Nuklearmediziner*. 2018;41(02):145-56.
52. Teichgräber U, Gebauer B. Radioembolisation Mit Yttrium-90-Mikrosphären. *Der Onkologe*. 2017;23(8):609-18.

53. Salem R, Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Ibrahim S, Nemcek AA, Jr., Omary RA, Madoff DC, Murthy R. Technical Aspects of Radioembolization with 90y Microspheres. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2007;10(1):12-29.
54. Kappadath SC, Lopez BP, Salem R, Lam M. Reassessment of the Lung Dose Limits for Radioembolization. *Nucl Med Commun*. 2021;42(10):1064-75.
55. Ziegeltrum J, Galster M, Meyer C, Horneber M. Strahlentherapie-Assoziierte Pneumonitiden. *Im Fokus Onkologie*. 2021;24(3):28-32.
56. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical Evaluation of the Partition Model for Estimating Radiation Doses from Yttrium-90 Microspheres in the Treatment of Hepatic Cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(3):293-8.
57. Bester L, Salem R. Reduction of Arteriohepatovenous Shunting by Temporary Balloon Occlusion in Patients Undergoing Radioembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18(10):1310-4.
58. Das A, Riaz A, Gabr A, Ali R, Mora R, Al Asadi A, Mouli S, Lewandowski RJ, Salem R. Safety and Efficacy of Radioembolization with Glass Microspheres in Hepatocellular Carcinoma Patients with Elevated Lung Shunt Fraction: Analysis of a 103-Patient Cohort. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(4):807-15.
59. Muller SP, Ezziddin S, Antoch G, Lauenstein T, Amthauer H, Haug AR, Bockisch A. [Selective Intraarterial Radiotherapy (Sirt) of Malignant Liver Tumors]. *Nuklearmedizin*. 2017;56(5):162-70.
60. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C, Benson A, 3rd, Espat J, Bilbao JL, Sharma RA, Thomas JP, Coldwell D. Recommendations for Radioembolization of Hepatic Malignancies Using Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy: A Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(1):13-23.
61. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical Implications of the Body Surface Area Method Versus Partition Model Dosimetry for Yttrium-90 Radioembolization Using Resin Microspheres: A Technical Review. *Ann Nucl Med*. 2011;25(7):455-61.
62. Grosser OS, Ulrich G, Furth C, Pech M, Ricke J, Amthauer H, Ruf J. Intrahepatic Activity Distribution in Radioembolization with Yttrium-90-Labeled Resin Microspheres Using the Body Surface Area Method--a Less Than Perfect Model. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(11):1615-21.
63. Lam MG, Louie JD, Abdelmaksoud MH, Fisher GA, Cho-Phan CD, Sze DY. Limitations of Body Surface Area-Based Activity Calculation for Radioembolization of Hepatic Metastases in Colorectal Cancer. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(7):1085-93.
64. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Ngar YK, Johnson PJ, Li AK. Partition Model for Estimating Radiation Doses from Yttrium-90 Microspheres in Treating Hepatic Tumours. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(8):947-52.
65. Webster LA, Villalobos A, Majdalany BS, Bercu ZL, Gandhi RT, Kokabi N. Standard Radiation Dosimetry Models: What Interventional Radiologists Need to Know. *Semin Intervent Radiol*. 2021;38(4):405-11.
66. Campbell AM, Bailey IH, Burton MA. Analysis of the Distribution of Intra-Arterial Microspheres in Human Liver Following Hepatic Yttrium-90 Microsphere Therapy. *Phys Med Biol*. 2000;45(4):1023-33.



67. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Institute NC. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Ctcae) Version 5.0: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute 2017 [cited 2024 May 12, 2024]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae\\_v5\\_quick\\_reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf).
68. Braat MN, van Erpecum KJ, Zonnenberg BA, van den Bosch MA, Lam MG. Radioembolization-Induced Liver Disease: A Systematic Review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(2):144-52.
69. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, Sola I, Martinez-Cuesta A, Viudez A, Chopitea A, Inarrairaegui M, Arbizu J, Bilbao JI. Liver Disease Induced by Radioembolization of Liver Tumors: Description and Possible Risk Factors. *Cancer*. 2008;112(7):1538-46.
70. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, Benito A, Dominguez I, D'Avola D, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognostic Factors and Prevention of Radioembolization-Induced Liver Disease. *Hepatology*. 2013;57(3):1078-87.
71. Seidensticker M, Seidensticker R, Damm R, Mohnike K, Pech M, Sangro B, Hass P, Wust P, Kropf S, Gademann G, Ricke J. Prospective Randomized Trial of Enoxaparin, Pentoxifylline and Ursodeoxycholic Acid for Prevention of Radiation-Induced Liver Toxicity. *PLoS One*. 2014;9(11):e112731.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. Persigehl T. Kitteltaschenkarte Recist 1.0 Und Recist 1.1: AG Onkologische Bildgebung in der Deutschen Röntgengesellschaft; 2014 [cited 2024 July 18, 2024]. Available from: <https://www.onkologische-bildgebung.drg.de/de-DE/1631/kitteltaschen-download/>.
76. Zeitels J, Naunheim K, Kaplan EL, Straus F, 2nd. Carcinoid Tumors: A 37-Year Experience. *Arch Surg*. 1982;117(5):732-7.
77. McDermott EW, Guduric B, Brennan MF. Prognostic Variables in Patients with Gastrointestinal Carcinoid Tumours. *Br J Surg*. 1994;81(7):1007-9.
78. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R, Dei Tos AP, Baudin E, Poston G, Links T, Rarecare WG. Rare Neuroendocrine

Tumours: Results of the Surveillance of Rare Cancers in Europe Project. *Eur J Cancer*. 2013;49(11):2565-78.

79. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schutte K, Malfertheiner P, Van Buskirk M, Pech M, Amthauer H, Ricke J. Hepatic Toxicity after Radioembolization of the Liver Using (90)Y-Microspheres: Sequential Lobar Versus Whole Liver Approach. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35(5):1109-18.

80. Wong TY, Zhang KS, Gandhi RT, Collins ZS, O'Hara R, Wang EA, Vaheesan K, Matsuoka L, Sze DY, Kennedy AS, Brown DB. Long-Term Outcomes Following 90y Radioembolization of Neuroendocrine Liver Metastases: Evaluation of the Radiation-Emitting Sir-Spheres in Non-Resectable Liver Tumor (Resin) Registry. *BMC Cancer*. 2022;22(1):224.

81. Tomozawa Y, Jahangiri Y, Pathak P, Kolbeck KJ, Schenning RC, Kaufman JA, Farsad K. Long-Term Toxicity after Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 Using Resin Microspheres for Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(6):858-65.

82. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the Radiolabeled Somatostatin Analog [177 Lu-Dota 0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2124-30.

83. 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.

84. Dinkel V, von Werder A, Steinhelfer L, Knorr K, Weber W. Evaluation of Somatostatin Receptor Pet for Assessing Response of Neuroendocrine Tumors to Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine*. 2022;63(supplement 2):3013-.

85. 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 Prtr. *Pharmaceutics*. 2022;14(6).

86. Saxena A, Chua TC, Bester L, Kokandi A, Morris DL. Factors Predicting Response and Survival after Yttrium-90 Radioembolization of Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: A Critical Appraisal of 48 Cases. *Ann Surg*. 2010;251(5):910-6.

87. Miszczuk M, Chapiro J, Do Minh D, van Breugel JMM, Smolka S, Rexha I, Tegel B, Lin M, Savic LJ, Hong K, Georgiades C, Nezami N. Analysis of Tumor Burden as a Biomarker for Patient Survival with Neuroendocrine Tumor Liver Metastases Undergoing Intra-Arterial Therapies: A Single-Center Retrospective Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45(10):1494-502.

88. Stenvall A, Gustafsson J, Larsson E, Roth D, Sundlov A, Jonsson L, Hindorf C, Ohlsson T, Sjogreen Gleisner K. Relationships between Uptake of [(68)Ga]Ga-Dota-Tate and Absorbed Dose in [(177)Lu]Lu-Dota-Tate Therapy. *EJNMMI Res*. 2022;12(1):75.

## **Danksagung**

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. İlhan, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Seine Unterstützung, fachlichen Ratschläge und konstruktiven Rückmeldungen haben maßgeblich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Seine Geduld und sein Engagement, mich sowohl fachlich als auch persönlich zu fördern, waren von unschätzbarem Wert.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Seidensticker und Herrn Prof. Dr. Bartenstein, die als Betreuer dieser Arbeit ihre wertvolle Unterstützung und hilfreichen Hinweise beigesteuert haben.

Von Herzen danke ich meiner Familie, die mir durch ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung geholfen hat, diese Reise zu meistern. Besonders danke ich meinen Eltern, Sevgi und Bünyamin Bayraktaroglu, für ihren festen Glauben an mich und den ständigen Rückhalt während dieser gesamten Zeit.

An dieser Stelle möchte ich meinen lieben Kollegen der Radiologie und Nuklearmedizin danken, deren Unterstützung und fachlicher Austausch mir in entscheidenden Momenten geholfen haben.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank meinen Freunden, die mich in den letzten Jahren nicht nur fachlich, sondern auch persönlich begleitet haben. Danke für Eure Liebe und Unterstützung.

Allen genannten Personen gilt mein aufrichtiger Dank für ihre Hilfe und Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht in ihrer jetzigen Form entstanden wäre.

## **Lebenslauf**

### Ausbildung

|                   |                                                              |
|-------------------|--------------------------------------------------------------|
| 11/2021           | Approbation als Ärztin                                       |
| 11/2021           | Dritte Ärztliche Prüfung                                     |
| 10/2020           | Zweite Ärztliche Prüfung                                     |
| 08/2017           | Erste Ärztliche Prüfung                                      |
| 10/2015 – 11/2021 | Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München |
| 09/2006 – 06/2015 | Gesamtschule Bremen-Ost, Abitur                              |

### Klinische Erfahrung

|                   |                                                                                                                                        |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 03/2023 – dato    | Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Radiologie, Direktor: Prof. Dr. med Jens Ricke<br><br>Klinikum der LMU München        |
| 02/2022 – 02/2023 | Assistenzärztin in der Abteilung für Anaesthesiologie<br><br>Direktor: Prof. Dr. med Bernhard Zwißler<br><br>Klinikum der LMU, München |
| 11/2020 – 10/2021 | Praktisches Jahr<br><br>Klinikum der LMU, München                                                                                      |

### Sprachen

Deutsch – Muttersprache  
Türkisch – Muttersprache  
Englisch – fließend

# Eidesstattliche Erklärung



## Eidesstattliche Versicherung

Bayraktaroglu, Hüdanur

Name, Vorname

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

**Evaluation der Toxizität der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT)  
bei Patienten mit hepatisch metastasierten Neuroendokrinen Tumoren im GEPNET-KUM  
Tumorzentrum  
und der Effektivität unter Berücksichtigung der Somatostatin-Rezeptor 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, 02.10.2025

Ort, Datum

Hüdanur Bayraktaroglu

Unterschrift Hüdanur Bayraktaroglu



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



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

Bayraktaroglu, Hüdanur

Name, Vorname

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

**Evaluation der Toxizität der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT)  
bei Patienten mit hepatisch metastasierten Neuroendokrinen Tumoren im GEPNET-KUM  
Tumorzentrum  
und der Effektivität unter Berücksichtigung der Somatostatin-Rezeptor PET/CT**

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

München, 02.10.2025  
Ort, Datum

Hüdanur Bayraktaroglu  
Unterschrift Hüdanur Bayraktaroglu