

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

**Selektive interne Radiotherapie mit  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären  
bei hepatisch metastasierten Neuroendokrinen Tumoren: Beurteilung  
des Ansprechens und Korrelation zwischen der Dosis und Ansprechen**

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

vorgelegt von  
Cansu Gümüş geborene Çeliker

aus  
Fatih, Istanbul

Jahr  
2026



---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Harun Ilhan  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Marily Theodoropoulou

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

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.02.2026



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis und Begriffsdefinitionen	7
Tabellenverzeichnis	9
Abbildungsverzeichnis	11
<b>1 Einleitung</b>	<b>13</b>
1.1. Neuroendokrine Neoplasien	13
1.1.1. Historischer Hintergrund und Terminologie	13
1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie	14
1.1.3. Klassifikation	14
1.1.4. Lokalisation und Klinik	16
1.1.5. Metastasierung	18
1.1.6. Diagnostik	19
1.1.7. Nachsorge	24
1.1.8. Prognose	24
1.1.9. Therapie	24
1.1.10. Selektive interne Radiotherapie (SIRT)	29
<b>2 Fragestellung der Studie</b>	<b>33</b>
<b>3 Material und Methodik</b>	<b>35</b>
3.1. Die Patienten	35
3.2. Bestimmung der Läsionsgröße mittels MRT und CT	35
3.3. PET/CT-Untersuchung	36
3.4. MAA-Angiographie	37
3.5. SIRT	37
3.6. Auswahl der Indexläsionen	38
3.7. Tumor-to-normal Ratio (T/N)	38
3.8. Auswahl der Indexläsionen und patientenbasierte Analyse	38
3.9. Beurteilung des Therapieerfolgs	39
3.10. Statistische Auswertung	40
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>41</b>
4.1. Das Patientenkollektiv	41
4.2. Läsionsbasierte Analyse	43
4.3. Abstände der Bildgebung vor und nach SIRT	45
4.4. Ansprechen nach RECIST und PERCIST	45

4.5.	Tumor-to-Normal Ratio	47
4.6.	Tumorlast	48
4.7.	Überlebensdaten und Progressionsfreies Überleben (PFS)	49
4.8.	Dosimetrie und Therapieansprechen	50
4.9.	Überlebensanalyse	53
4.10.	Patientenbeispiele	59
4.10.1.	Patientenbeispiel 1	59
4.10.2.	Patientenbeispiel 2	61
4.10.3.	Patientenbeispiel 3	63
5	Diskussion	65
6	Zusammenfassung	73
7	Literaturverzeichnis	79
8	Danksagung	87
9	Eidesstattliche Versicherung	89
10	Erklärung der Übereinstimmung	91
11	Lebenslauf	93

# Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
BED	Biologisch effektive Dosis
Bq	Becquerel
BSA	Körperoberfläche (Body Surface Area)
BTV	Biologisches Tumolvolumen (Biological Tumor Volume)
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom (Cholangiocellular Carcinoma)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTV	Klinisches Zielvolumen (Clinical Target Volume)
CUP	Krebs bei unbekanntem Primärtumor (Cancer of Unknown Primary)
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRC	Kolorektales Karzinom (Colorectal Cancer)
ED	Erstdiagnose
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ESMO	European Society of Medical Oncology
<sup>18</sup> F	Fluor-18
[ <sup>18</sup> F]FDG	2-[ <sup>18</sup> F]fluor-2-desoxy-D-glucose
<sup>68</sup> Ga	Gallium-68
[ <sup>68</sup> Ga]Ga-DOTA-TATE	[ <sup>68</sup> Ga-DOTA <sup>0</sup> ,Tyr <sup>3</sup> ]-Octreotate
GEP-NEN	Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Neoplasien
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer Neuroendokriner Tumor
Gy	Gray
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
<sup>166</sup> Ho	Holmium-166
IFN-α	Interferon-alpha
IRE	Irreversible Elektroporation
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
MAA	Makroalbuminaggregat (Macroaggregated Albumin)
MEN	Multiple endokrine Neoplasien
MeV	Megaelektronenvolt
miBG	Metaiodobenzylguanidin
miNEN	Gemischte neuroendokrine nicht-neuroendokrine Neoplasmen (Mixed Neuroendocrine Non-neuroendocrine Neoplasms)
MIRD	Medizinische interne Strahlendosis (Medical Internal Radiation Dose)
mRECIST	Modifizierte Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
MRT	Magnetresonanztomographie
MWA	Mikrowellenablation
NANETS	Northern American Neuroendocrine Tumor Society
NCCN	National Comprehensive Cancer Network

NEC	Neuroendokrines Karzinom (Neuroendocrine Carcinoma)
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progressive Disease
PEI	Perkutane Ethanolinjektion
PERCIST	PET-Kriterien zum Ansprechen bei soliden Tumoren (PET Response Criteria in Solid Tumors)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET/CT	PET in Verbindung mit CT
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
pNET	Pankreatischer Neuroendokriner Tumor
PP	Pankreatisches Polypeptid
PR	Partial Remission
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
RE	Radioembolisation
RECIST	Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
REILD	Strahleninduzierten Lebererkrankung (Radioembolization-induced Liver Disease)
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Relevanter Messbereich (Region of Interest)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stable Disease
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie
SPECT/CT	SPECT in Verbindung mit CT
SSA	Somatostatin-Analoga
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
SSRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SUL	Auf fettfreie Körpermasse normalisierter SUV-Wert (SUV Normalized by Lean Body Mass)
SUV	Standardisierter Uptake Wert (Standardized Uptake Value)
UICC	Internationale Vereinigung gegen Krebs (Union internationale contre le cancer)
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TAE	Transarterielle Embolisation
$^{99m}\text{Tc}$	Technetium-99m
$^{99m}\text{Tc}$ -MAA	Technetium-99m markierte Makroalbuminaggregate
TNM	Tumor Lymphknoten Metastasen (Tumor Nodes Metastasis)
TNM-Klassifikation	Klassifikation maligner Tumoren nach der IUCC
TNR	Verhältnis von Tumor zu Normal (Tumor to Normal Ratio)
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
VOI	Volumen von Interesse (Volume of Interest)
WHO	World Health Organization
$^{90}\text{Y}$	Yttrium-90

# Tabellenverzeichnis

**Tabelle 1:** WHO 2022 Klassifikation für GEP-NEN

**Tabelle 2:** Übersicht der häufigsten funktionell aktiven NEN

**Tabelle 3:** Anteil der Lebermetastasierung bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

**Tabelle 4:** Beurteilung von Tumoransprechen nach RECIST 1.1

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika

**Tabelle 6:** Vortherapien

**Tabelle 7:** PET- und MRT-Parameter vor und nach SIRT

**Tabelle 8:** Zeitlicher Abstand der Bildgebung vor und nach SIRT

**Tabelle 9:** Tumoransprechen in der ersten Verlaufskontrolle der Indexläsionen nach RECIST

**Tabelle 10:** Gesamtansprechen der Leber nach RECIST mit Berücksichtigung von 2 Target-Läsionen pro Patienten

**Tabelle 11:** Ansprechen der Indexläsionen nach PERCIST

**Tabelle 12:** Ansprechen aller Läsionen bei 43 Patienten nach PERCIST

**Tabelle 13:** Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen der Indexläsionen anhand der RECIST-Kriterien

**Tabelle 14:** Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen der Indexläsionen anhand der PERCIST-Kriterien

**Tabelle 15:** Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen aller Läsionen anhand der PERCIST-Kriterien

**Tabelle 16:** Tumorlast der unterschiedlichen Gruppen unter Berücksichtigung der RECIST- und PERCIST-Kriterien

**Tabelle 17:** Progressionsfreies Überleben der Indexläsionen nach der Verteilung in unterschiedlichen Gruppen im Hinblick auf RECIST-Kriterien

**Tabelle 18:** Progressionsfreies Überleben der Indexläsionen nach der Verteilung in unterschiedlichen Gruppen im Hinblick auf PERCIST-Kriterien

**Tabelle 19:** Absorbierte Dosiswerte der Indexläsionen nach dem Ansprechen nach RECIST

**Tabelle 20:** Verteilung der Indexläsionen in die Gruppen nach RECIST in Abhängigkeit von der absorbierten Dosis im Tumorgewebe

**Tabelle 21:** Durchschnittliche absorbierte Dosiswerte im Tumorgewebe nach Ansprechen aller Läsionen nach RECIST

**Tabelle 22:** Durchschnittliche absorbierte Dosiswerte im Tumorgewebe nach Ansprechen aller Läsionen nach PERCIST

**Tabelle 23:** Progressionsfreies Überleben in Monate nach einem Cut-Off-Wert der absorbierten Dosis im Tumorgewebe



# Abbildungsverzeichnis

**Abbildung 1:** Box-Plot-Diagramm für Dosis-Ansprechen-Korrelation nach RECIST für Indexläsionen mit den höchsten  $SUV_{max}$ -Werten in prätherapeutischen PET/CT-Aufnahmen (blau: PR; orange: SD, grau: PD)

**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 100 Gy

**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 110 Gy

**Abbildung 4:** Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 120 Gy

**Abbildung 5:** Kaplan-Meier-Kurve nach den Tumorlastgruppen mit der Gruppierung des Tumorlastes: 0-15%, 16-30% und > 30%

**Abbildung 6:** Kaplan-Meier-Kurve nach den Tumorlastgruppen mit der Gruppierung des Tumorlastes: 0-10%, 11-20%, 21-30%, 31-40% und > 40%)

**Abbildung 7 (a-i):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 56-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Pankreas (ED 11/2013, Ki-67-Wert der Leber 20%)

**Abbildung 8 (a-h):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 58-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Gastrointestinaltrakts (ED 2005, Ki-67-Wert der Leber 10%)

**Abbildung 9 (a-i):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 64-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Pankreas (ED 9/2011, Ki-67-Wert der Leber 25%)



# 1 Einleitung

## 1.1. Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

### 1.1.1. Hintergrund und Terminologie

Schon im Jahr 1880 beschrieb ein deutscher Pathologe, Otto Lubarsch einen neuen Tumortyp, nachdem er bei der Untersuchung des Dünndarms zweier verstorbener Patienten eine außergewöhnliche Art von Tumorzellen entdeckt hatte (1). Zu dieser Zeit war es nicht klar, um welchen Zelltyp oder Tumor es sich genau handelte. Erst zwanzig Jahre nach der Erstbeschreibung hat Siegfried Oberndorf, ein Professor vom Pathologischen Institut des Krankenhaus München-Schwabing, den Begriff „Karzinoid“ verwendet. Er teilte die Meinung, dass die neu entdeckte Art von Tumoren im Gastrointestinalsystem sich mit ihrer gutartigen Natur von den aggressiveren Adenokarzinomen unterscheidet. Karzinoid bedeutet jedoch „karzinomähnlich“. Damit wollte Oberndorfer auf die Ähnlichkeit beider Tumortypen hinweisen, Metastasen zu bilden (2). In den darauffolgenden Jahren wurde ein neuroendokriner Ursprung dieser Tumorzellen nachgewiesen (3, 4). Zu einer besseren und allgemeineren Bezeichnung der über viele Jahre als „Karzinoid“ definierten Erkrankung, die eigentlich aggressiver verläuft als initial angenommen, wurde im Jahre 1994 der Begriff „neuroendokriner Tumor“ vorgeschlagen (5). „Neuroendokrin“ bezieht sich auf die Fähigkeit der Zellen, Peptidhormone zu produzieren (-endokrin), diese Hormone in zytoplasmatischen Granula zu speichern und, wie bei den neuronalen Synapsen, in kleinen Vesikeln zu verpacken (6). In der Membran dieser Vesikel befinden sich Proteine, die sich immunhistochemisch nachweisen lassen. Als Oberflächenproteine und damit Marker der neuroendokrinen Zellen zählen Chromogranin A und B sowie Synaptophysin (7, 8).

Zu einer gemeinsamen Bezeichnung wurde die Terminologie für diesen Tumortyp in letzten Jahrzehnten viel diskutiert und angepasst. Da das gastroenteropankreatische (GEP) System mit 70% aller NEN den hauptsächlichen Ursprungsort darstellt, nehmen die GEP-NEN eine wichtige Rolle in der Forschung ein (9). Der Vorschlag der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), die gut differenzierten, gering proliferierenden neuroendokrinen Tumoren (NET) und die schlecht differenzierten, rasch proliferierenden Neuroendokrine Karzinome (NEC) unter dem Begriff Neuroendokrine Neoplasien (NEN) zu sammeln, wurde im Jahre 2000 für die Klassifikation der GEP-NET der World Health Organization (WHO) angenommen, da die beiden Untergruppen gemeinsame histologische und immunphänotypische neuroendokrine Merkmale aufweisen (9, 10). Obwohl NEN durch die gemeinsame Expression neuroendokriner Marker homogen erscheinen, unterscheiden

sie sich stark bezüglich ihrer Einteilung im Körper sowie dem funktionellem und klinischem Verhalten und Therapieansprechen (9).

### **1.1.2. Epidemiologie und Ätiologie**

NEN sind insgesamt eine seltene Gruppe von Tumoren. Jedoch steigt die Inzidenz der Tumore in den letzten Jahren an. Ein entscheidender Grund dafür liegt vermutlich in der verbesserten Diagnostik und damit einhergehenden Früherkennung. Während im Jahr 1973 in den USA 1,09/100.000 Personen an GEP-NEN und differenzierten NEN der Lunge neu erkrankten, hat sich die jährliche Neuerkrankungsrate im Jahr 2012 auf 6,98/100.000 Personen versechsfacht (11-13). Laut der registrierten Ergebnisse vom Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch Institut erkrankten in den Jahren 2012 bis 2014 in Deutschland etwa 9 von 100.000 Personen an NET. Nach deren Analyse treten pro Jahr durchschnittlich 7707 NEN Neuerkrankungen auf (14). NEN betreffen vorzugsweise Patienten im Alter von 50 bis 70 Jahren, wobei die in jedem Alter auftreten können. Die Inzidenzrate zwischen Frauen und Männer ist ungefähr gleich hoch (90).

Die genaue Ursache für die Entstehung NEN ist unbekannt. Das Auftreten der Erkrankung erfolgt meist sporadisch. Jedoch besteht eine genetische Assoziation zu hereditären Syndromen. Zu dieser genetischen Risikofaktoren zählen beispielsweise eine Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1, eine Tuberöse Sklerose, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, eine Neurofibromatose sowie Hypophysenadenome (15).

### **1.1.3. Klassifikation**

Zur Klassifikation der heterogenen Tumorentität NEN und Vereinheitlichung von Therapieschemata wurde eine gemeinsame Klassifikation angestrebt. (10, 16). Durch sich kontinuierlich aktualisierende Klassifikation ist eine einheitliche und vereinfachte histopathologische Diagnostik und prognostische Stratifizierung von NEN möglich (17).

Die aktuelle WHO-Klassifikation beruht auf dem Proliferationsindex basierten Grading und erlaubt eine Einteilung mittels des Proteins Ki-67 bzw. des mitotischen Index, die mit der Prognose korrelieren. Der Proliferationsmarker Ki-67 wird nur in aktiven Phasen des Zellzyklus gebildet. Der Ki-67 Index gibt den Anteil der Tumorzellen in Mitose an und wird durch Zählung von mindestens 500 Zellen in den Bereichen mit der höchsten Markierung (hot-spots) bestimmt. Das macht ihn zu einem geeigneten Marker für die Bestimmung der Wachstumsrate einer bestimmten Zellpopulation (18). Das weitere Merkmal zum Grading ist der mitotische Index, welcher die Anzahl der Mitosen pro 2 mm<sup>2</sup> angibt.

Nach der WHO-Einteilung können NEN in zwei homogene Kategorien, nämlich NET und NEC unterteilt werden. NET sind gut differenzierte und gering proliferierende Tumore, wohingegen schlecht differenzierte NEC grundsätzlich rasch wachsen. NET werden weiter in 3 Grade unterteilt, die sich hinsichtlich der mitotischen Rate und Ki-67 Index voneinander unterscheiden. Grad-1-Tumore weisen eine mitotische Rate von < 2 mit Ki-67 Index von < 3% nach. Zum Grad 2 gehören Tumore mit einer mitotischen Rate von 2-20 und Ki-67 Index von 3-20%. Grad 3-Tumore, sowie NEC haben eine mitotische Rate von > 20 und Ki-67 Index von > 20%. Schlecht differenzierte NEC werden in kleinzellige und großzellige Form gegliedert. Anders als dies werden die aus zwei verschiedenen Komponenten bestehenden Neoplasmen beschrieben, nämlich die gemischten neuroendokrinen nicht-endokrinen Neoplasmen (miNEN). Die beiden Bestandteile können sich bezüglich des Differenzierungsgrades oder Proliferationsindex unterschiedlich verhalten. Daher sollte jede Komponente einzeln beurteilt werden (19, 20).

**Tabelle 1: WHO 2022 Klassifikation für GEP-NEN**

Terminologie	Differenzierung	Grad	Mitotische Rate	Ki-67 Index
NET, G1	Gut differenziert	Niedrig	< 2	< 3%
NET, G2		Mittel	2-20	3-20%
NET, G3		Hoch	> 20	> 20%
NEC, kleinzellig	Schlecht differenziert	Hoch	> 20	> 20% (öfters > 70%)
NEC, großzellig			> 20	> 20% (öfters > 70%)
MiNEN	Gut oder schlecht differenziert	Variabel	Variabel	Variabel

*Adaptiert nach Rindi et al., Endocrine Pathology 2022 (19, 20)*

Außerdem wird vor einer Therapieentscheidung die TNM-Klassifikation berücksichtigt, welche sich für jedes Organ unterscheidet. Die beiden weit verbreiteten Staging-Systeme sind die des ENETS und des AJCC/UICC (10).

Basierend auf Befunden der Bildgebung und des operativen Vorgehens sowie Bestimmung der Tumormarker, hat die von der ENETS vorgeschlagene TNM-Klassifikation (Staging) genauso wie das Tumor-Grading erhebliche prognostische Bedeutung und großen Einfluss auf Therapieentscheidungen (17). Die achte und neueste Ausgabe des AJCC-Handbuchs zur Krebsfrüherkennung (AJCC Cancer Staging Manual) von 2017 ist nun auf das ENETS-TNM-System für die NEN der verschiedenen Abschnitte des gastroenteropankreatischen Systems abgestimmt, unterscheidet sich aber weiterhin geringfügig (10).

### 1.1.4. Lokalisation und Klinik

Aufgrund der diffusen Verteilung der neuroendokrinen Zellen im Körper können NEN fast in jedem Organ und Körperregion vorkommen. Dazu gehören beispielweise: GEP-NEN, NEN der Lunge, Hypophyse, Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Phäochromozytom der Nebenniere, Neuroblastom, Merkelzellkarzinom sowie CUP. Vergleichsweise selten sind primäre NEN der Leber. Solange das Gegenteil nicht bewiesen ist, sollte daher eine neuroendokrine Tumormanifestation in der Leber initial als eine Metastasierung gastrointestinaler oder pankreatischer NEN bewertet werden. (21).

Die Lokalisation des Primärtumors ist für den Krankheitsverlauf sowie für die Therapieplanung und die Prognose von entscheidender Bedeutung. Obwohl in vergangenen Jahren mehr Informationen über NEN gewonnen wurde, besteht immer noch kein Konsens über die Inzidenzrate der Entitäten. Laut einer populationsbasierten Studie aus Toronto von 1994 bis 2009 sind die häufigsten Primärtumoren bronchopulmonale NEN mit 25% und NEN von Dünndarm mit 18,1% (22). Bei Internationalem Schwedischem Krebsregister dominieren NEN des Dünndarms (32%), nachfolgend von NEN des Appendix (23%) und der Lunge (15%) (23). Das Deutsche NET-Register, das seit 2004 bundesweit patienten- und krankheitspezifische Daten histologisch gesicherter NEN-Patienten dokumentiert, stellt aus den Ergebnissen von 1999 bis 2017 Dünndarm-NEN (25,2%) und Pankreas-NEN (23,4%) als die zwei häufigsten Primärtumorlokalisationen dar (24, 25). Insgesamt haben NEN mit ca. 75% ihren Ursprung im Gastrointestinaltrakt (12).

Unabhängig von der Primärtumorlokalisation wird das Krankheitsbild durch das Tumorstadium bei Erstdiagnose, die Wachstumsgeschwindigkeit sowie die hormonelle Wirkung des Tumorgewebes beeinflusst (26). Die Symptome hängen vom Sekretionsmuster der NEN ab. Dabei werden funktionell aktive Tumoren von funktionell inaktiven Tumoren unterschieden. In Deutschland wiesen 21% von Patienten in einer Kohorte von beinahe 2700 Patienten funktionell aktive Tumore nach (25).

Bei funktionell aktiven Tumoren zeigt sich eine Steigerung der hormonellen Aktivität. Die im Primärtumor oder Metastasen produzierten Hormone werden unkontrolliert freigesetzt, die unterschiedliche klinische Syndrome verursachen können. In der folgenden Tabelle 2 werden die wichtigsten Tumorentitäten der GEP-NEN mit jeweiliger Tumorlokalisation, sezerniertem Hormon und deren Leitsymptomen dargestellt (6).

Das häufigste Hypersekretionssyndrom stellt das Karzinoid-Syndrom auf Grund einer Sekretion des Hormons Serotonin dar. Da Serotonin aus Dünndarmtumoren über die

Pfortader abgeführt und durch das Enzym Monoaminoxidase in der Leber inaktiviert wird, bevor es in den systemischen Kreislauf gelangt, tritt das Karzinoid-Syndrom in der Regel nur bei Vorhandensein von Leber- oder anderen Fernmetastasen auf, wenn das Serotonin den Leberstoffwechsel umgehen kann (27, 28). Das Karzinoid-Syndrom geht typischerweise mit Durchfall, abdominellen Krämpfen und Flush-Symptomatik einher (29). In der Kohorte vom deutschen NET-Register waren die Mehrheit (60%) der Patienten mit funktionell aktiven NEN vom Karzinoid-Syndrom betroffen (25).

Funktionell inaktive Tumore verlaufen hingegen asymptomatisch. Es kann jedoch durch die Größenzunahme des Primärtumors oder die Metastasierung zu einem mechanischen Hindernis oder Funktionsstörung der umgebenden Organe kommen und in einem Ileus oder Verschlussikterus resultieren. Obwohl nicht-funktionelle Tumore ebenfalls Hormone sezernieren, setzen sie diese nicht frei oder die freigesetzten Hormone verursachen keine klinische Symptomatik.

**Tabelle 2: Übersicht der häufigsten funktionell aktiven NEN**

Tumor / Syndrom	Hormon	Primärtumorlokalisation	Leitsymptome
Karzinoid-Syndrom	Serotonin	Dünndarm (v.a. Ileum), Bronchialsystem, Pankreas (selten), Rektum (selten)	Flush, abdominelle Krämpfe, Diarrhö, Karzinoid-Herzkrankung, Bronchokonstriktion
Gastrinom (Zollinger- Ellison-Syndrom)	Gastrin	Pankreas (häufig), Duodenum (selten)	Magen-Darm-Ulzera, Refluxsymptomatik, Diarrhö, Steatorrhö, Maldigestion
Insulinom	Insulin	Pankreas	<b>Whipple-Trias:</b> Symptome der Nüchternhypoglykämie, Neuroglykopenie, Rückbildung nach Glukosezufuhr
VIPom (Verner-Morrison- Syndrom)	VIP	Pankreas	Exzessive Diarrhöen, Symptome durch Hypokaliämie, Achlorhydrie, Dehydratation
Glukagonom	Glukagon	Pankreas	Gewichtsverlust, Diabetes mellitus, Hautausschlag (Erythema necrolyticans migrans)
GHRHom	GHRH	Pankreas, Bronchialsystem	Ektopes Akromegalie-Syndrom
ACTHom	ACTH	Pankreas, Thymus Bronchialsystem	Ektopes Cushing-Syndrom
Somatostatinom	Somatostatin	Pankreas, Duodenum, Jejunum	Cholelithiasis, Steatorrhö, Diarrhö, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust
PTHrPom	PTHrP	Pankreas	Hyperkalzämie, Knochenschmerzen

Adaptiert nach Lahner & Führer, *Der Onkologe* 2020, Jann et al., *Gastroenterologie Up2date* 2017, Rinke & Gress, *Viszeralmedizin* 2010 (6, 30, 31).

### 1.1.5. Metastasierung

Da NEN meistens eine langsame Wachstumstendenz haben, keine Frühsymptome zeigen und nur gelegentlich mit unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen oder Veränderung des Stuhlverhaltens einhergehen, werden sie meist spät entdeckt und können bei der Diagnosestellung in 20-25% bereits metastasiert sein (22).

NEN können sich lymphogen in organnahen Geweben oder Strukturen, wie dem Bauchfell oder der Pleura ausbreiten. Weiterhin kann der Primarius hämatogen in die Leber, die Lungen, die Bauchspeicheldrüse, die Knochen sowie in das Gehirn fernmetastasieren. Obwohl die Neuerkrankungsrate zunimmt, sind die Anteil der NEN im lokalisierten Stadium deutlich höher, möglicherweise aufgrund einer vermehrten oder verbesserten Diagnose einer asymptomatischen Erkrankung im Frühstadium (22).

Das Metastasierungsrisiko hängt von der Lokalisation, Größe und Differenzierung des Primärtumors ab. Während NEN des Appendix weniger zur Metastasenbildung neigen, weisen NEN des Dünndarms ein allgemein höheres Metastasierungspotenzial auf. Die Leber ist das häufigste Organ mit Metastasen (23). In der Tabelle 3 wird die Wahrscheinlichkeit der hepatischen Metastasen verschiedener Primärtumore dargestellt.

**Tabelle 3: Anteil der Lebermetastasierung bei Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation**

Primärtumor	Lokalisation der Metastasierung	
	ausschließlich Leber (%)	Leber + andere (%)
Alle	49	32
Magen	60	24
Dünndarm	55	33
Appendix	20	22
Kolon	58	23
Rektum	41	39
Pankreas, Leber, Gallenblase	61	32
Lunge	17	42
Sonstige	37	34

*Adaptiert nach Riihimaki et al., International Journal of Cancer 2016 (23).*

### 1.1.6. Diagnostik

Funktionell aktive Tumoren lassen sich durch klinische Beschwerden frühzeitig entdecken. Funktionell inaktive Tumoren sind entweder Zufallsbefunde oder machen sich meistens erst spät durch eine wachsende Tumorgöße oder Metastasen bemerkbar. Eine

Diagnosesicherung bedarf eine Kombination der folgenden diagnostischen Optionen. Die erhobenen Befunde erlauben ein sicheres Staging und Grading, die für die Therapie eine entscheidende Rolle spielen.

## **Labordiagnostik**

Zur biochemischen Untersuchung der NEN-Patienten dienen viele verschiedene Parameter. Es gibt allgemeine Laborparameter, die sich sowohl bei den hormonell aktiven als auch hormonell inaktiven Tumortypen nachweisen lassen. Jedoch muss man berücksichtigen, dass diese Protein- bzw. Tumormarker bei NEN von vielen Faktoren beeinflusst werden und deshalb nicht alleine zur Diagnosesicherung geeignet sind. Weiterhin können spezifische Laborparameter bestimmt werden, die sich in Abhängigkeit von Tumorlokalisierung und Vorhandensein eines Hormonsekretionssyndroms nachweisen lassen (29).

Der allgemeine Tumormarker Chromogranin A kommt an erster Stelle und ist bei fast allen NEN im Serum erhöht. Jedoch dient der Wert nicht zur Früherkennung, da er durch zahlreiche Faktoren falsch positiv sein kann, beispielsweise bei Niereninsuffizienz, arterieller Hypertonie, chronisch-atrophischer Gastritis oder Protonenpumpeninhibitoren-Einnahme. Der Wert korreliert jedoch mit der Tumorgröße und dadurch mit der Tumorlast sowie der Prognose. Chromogranin A soll nicht als Screeningparameter für NEN, sondern nur bei histologisch gesicherten NEN zur Steuerung der Therapie und Nachsorge gemessen werden. Weitere wichtige allgemeine Tumormarker sind Synaptophysin, die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und das Pankreatische Polypeptid (PP) (29).

Neue Biomarker, wie beispielsweise zirkulierende DNA, mRNA und zirkulierende Tumorzellen, befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung und sind noch nicht für den routinemäßigen klinischen Einsatz verfügbar (32).

Hormonelle Parameter und spezifische Tumormarker haben in speziellen Situationen einen diagnostischen Wert und können zur Entdeckung der Primärtumorlokalisierung, insbesondere bei CUP-Syndrom und funktionell aktiver NEN (Hormonsyndrom) hilfreich sein. Außerdem dienen sie zur Verlaufsbeobachtung. Zu den hormonellen Parametern gehören beispielsweise Serotonin und sein Abbauprodukt 5-Hydroxyindolessigsäure, welche von vielen NEN, insbesondere von NEN des Dünndarms, sezerniert werden, im Plasma und Urin nachgewiesen werden können und an der Entstehung des Krankheitsbildes des Karzinoid-Syndroms beteiligt sind (29).

Da die basalen Laborparameter nicht immer das Vorliegen eines Hormonsyndroms beweisen können, können im Verdachtsfall zusätzlich für das jeweilige Organ eine endokrinologische Funktionsdiagnostik wie Stimulations- bzw. Suppressionstests durchgeführt werden (33).

## **Histologische Untersuchung**

Zur Diagnosesicherung ist eine histologische Untersuchung der Gewebeproben aus dem Tumor oder Metastasen unverzichtbar. Diese können während eines operativen Eingriffs oder durch eine sonographisch- oder Computertomographie (CT)-gesteuerte Punktion entnommen werden. Das histomorphologische Wachstumsmuster hinsichtlich der Differenzierung gut und gering differenzierter Tumore wird anhand der Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung dargestellt. Ergänzend gehört die immunhistochemische Untersuchung vom Proliferationsmarker Ki-67 zur Routine, die die Tumorklassifikation nach WHO ermöglicht. Bei einer klinischen Fragestellung mit einem Verdacht auf Hormonsyndrom werden zusätzlich die Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), die Hormone und/oder biogenen Amine immunhistochemisch analysiert bzw. mit weiteren spezifischen Färbungen dargestellt (34, 35). Jedoch sollte man berücksichtigen, dass funktionell inaktive Tumore sich histopathologisch nicht von funktionell aktiven NEN unterscheiden. Diese produzieren auch teilweise Hormone, die aber nicht freigesetzt werden oder kein klinisches Bild entwickeln.

## **Sonografie**

Die Ultraschalluntersuchung hat in der Diagnostik von NEN im Vergleich zur CT und Magnetresonanztomographie (MRT) eine untergeordnete Rolle. Durch ihre Risikofreiheit sowie die Kosteneffizienz ist der transabdominelle Ultraschall jedoch eine leicht zugängliche diagnostische Methode und kann zur schnellen Ermittlung des Tumorstatus eingesetzt werden (29).

Endoskopie und endoskopischer Ultraschall werden häufig zur Primärdiagnostik der gastrischen, duodenalen, rektalen und Kolon-NEN eingesetzt. Bei allen GEP- und bronchopulmonalen NEN und beim Karzinoid-Syndrom ist die Endosonographie zur Beurteilung der Eindringtiefe des Tumors und der kleineren Tumorgößen die empfindlichste Methode. Eine CT- oder MRT-Untersuchung ist hier untergeordnet. Die Rolle der CT, wenn die primäre Lokalisation bereits bestätigt ist, besteht darin, regionale und Fernmetastasen für das Staging der Erkrankung zu erkennen (36).

Um eine Karzinoid-Herzerkrankung bei GEP- und bronchopulmonalen NEN und bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom frühzeitig zu erkennen bzw. auszuschließen wird eine Echokardiografie bei der Primärdiagnostik empfohlen (37).

## **Morphologische Bildgebung**

Die CT- und MRT-Untersuchungen gehören zur Routinediagnostik von Primärtumor und Metastasen. Sie eignen sich hervorragend für die Tumorlokalisierung und das Staging. Ebenfalls zur Nachsorge und Therapiebeurteilung kommt die Schnittbildgebung routinemäßig zum Einsatz. Optimalerweise soll eine hochauflösende CT-Untersuchung in Dünnschichten mit Kontrastmittel (KM) in 3 Phasen, inklusiver früharterieller Phase und/oder eine MRT mit KM durchgeführt werden (29).

Obwohl die CT mit ihrer kurzen Untersuchungszeit und hohen Verfügbarkeit sehr vorteilhaft ist, erlaubt die CT allein rein morphologische Aussagen. Außerdem können kleine Tumore nicht gut erkannt werden bzw. unentdeckt bleiben. Darüber hinaus ist der Weichteilkontrast im Vergleich zur MRT geringer, was die Darstellung von NEN der Leber oder des Pankreas erschweren kann. Deshalb kann für den Nachweis von Lebermetastasen bei entsprechender Fragestellung die Durchführung einer MRT gegenüber einer CT vorteilhaft sein. Heutzutage erfolgt die Durchführung einer CT daher für eine bessere funktionelle Aussagekraft nach Verfügbarkeit in Kombination mit einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (29, 36).

## **Nuklearmedizinische Verfahren**

Die funktionellen bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin, wie PET in Verbindung mit CT (PET/CT), Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie in Verbindung mit CT (SPECT/CT) oder PET in Verbindung mit MRT (PET/MRT) gehören heutzutage zur Routinediagnostik bei NET. Durch den Einsatz der Hybridbildgebung in Kombination mit einer CT- oder MRT-Untersuchung wird die Diagnostik deutlich optimiert (29).

Die Früh-Diagnose und Therapiemöglichkeiten für die NEN-Patienten haben sich mit den Fortschritten in der nuklearmedizinischen Bildgebung verbessert. Dies ist auf ihre Fähigkeit zurückzuführen, die Tumorherde nicht nur zu identifizieren, sondern auch funktionell zu beschreiben. NEN exprimieren SSTR, die auf der Oberfläche neuroendokriner Zellen in über 90% der Fälle überexprimiert werden und für nuklearmedizinische Bildgebung genutzt werden können (38). Außerdem wird der Nachweis einer ausreichenden SSTR-Expression der Tumore zur Evaluation einer Therapiemöglichkeit mittels Somatostatin-Analoga zur Biotherapie oder insbesondere zur Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) genutzt (36).

Das älteste Verfahren der SSTR-Bildgebung seit Mitte der 80er Jahre ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie, auch Octreotid-Scan genannt. Octreotid ist ein Somatostatin-

Analogon das mit den Radionukliden wie Indium-111 oder Technetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ) markiert werden kann (39).

Heutzutage wird die SSTR-Bildgebung primär mit der PET durchgeführt, die eine höhere Auflösung, dreidimensionale und schnellere Bildgebung sowie niedrigere Strahlenbelastung im Vergleich zur Szintigraphie und SPECT bietet. Dabei können verschiedene Radiopharmaka, sogenannte Tracer intravenös verabreicht werden. Als am weitesten verbreitete Somatostatin-Analoga zählen mit  $^{68}\text{Ga}$  radioaktiv markierte DOTATOC, DOTATATE, DOTANOC, die geringe Unterschiede in der Affinität zu den SSTR auf der Zelloberfläche der NEN aufweisen (40). Diese Hybridbildgebung ersetzt zunehmend die SSTR-Szintigraphie auf Grund ihrer Vorteile wie die höhere Sensitivität und bessere Bildqualität mit quantifizierbarem Verteilungsbild der Radioaktivitätsverteilung im Organismus bzw. im Tumor (41-44).

Bis auf wenigen Ausnahmen soll nach Verfügbarkeit bei jedem NET G1 oder NET G2 eine initiale SSTR-Bildgebung bevorzugt mittels PET/CT durchgeführt werden (29). Bei NET G3 oder NEC kann zur Prädiagnostik und Verlaufskontrolle eine Bildgebung mit 2- $^{18}\text{F}$ fluor-2-desoxy-D-glucose PET/CT ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT) sinnvoller sein. Dieser Scan wird durch intravenöse Injektion eines radioaktiv markierten Zucker-Moleküls durchgeführt. Aggressive, rasch wachsende Tumore weisen einen höheren Metabolismus auf. Anhand dieser Untersuchung kann bei NEN die Aggressivität des Tumors beurteilt werden. Bei aggressiveren Tumoren wird ein übermäßiges Zellwachstum und somit auch die Zellteilung beobachtet. Dies spricht für einen höheren Ki-67-Wert. Bei den Tumoren nimmt die Expression des zellulären SSTR in der Regel ab und in der Folge auch die Radionuklid-Aufnahme im Rahmen der SSTR-Bildgebung. Solche Läsionen verbrauchen mit zunehmender Proliferation mehr Zucker und werden somit avid für  $^{18}\text{F}$ FDG. Auf der anderen Seite zeigen neuere Studien, dass  $^{18}\text{F}$ FDG-PET/CT auch bei gut differenzierten NET einen hohen Vorhersagewert für die Prognose haben kann (36). Zur quantitativen Beschreibung der regionalen Radioaktivitätskonzentration wird bei der PET der „standardized uptake value“ (SUV-Wert) bestimmt. Der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  gibt den höchsten SUV-Wert innerhalb einer definierten Region of Interest (ROI) an und weist auf eine erhöhte Aktivität durch einen Tumor oder eine Entzündung hin. Der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  wird als der durchschnittliche SUV-Wert in einer bestimmten ROI definiert. Der  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  entspricht dem durchschnittlichen SUV-Wert in einem kleinen, standardisierten Bereich mit der höchsten Aktivität innerhalb der ROI. Das Volumen des Tumorgewebes, das eine signifikante metabolische Aktivität aufweist, wird als biologisches Tumolvolumen (BTV) beschrieben.

Dieser Begriff beschreibt die Ausdehnung der aktiven Tumorregionen und wird oft bei der Therapieplanung und Beurteilung des Ansprechens verwendet.

### **1.1.7. Nachsorge**

Sowohl bei den R0-resezierten als auch bei metastasierten NEN werden regelmäßige laborchemische und bildgebende Verlaufskontrollen mit Vorstellung der Patienten in einem interdisziplinären Tumorboard empfohlen. Die Art und Häufigkeit der Nachsorge richtet sich nach der Tumorentität und dem Tumorstadium (37).

### **1.1.8. Prognose**

Das Überleben wird hauptsächlich durch Grading und Staging von NEN beeinflusst. Patienten mit G1-Tumoren zeigen eine bessere Prognose, während G2- und G3-Tumoren ein deutlich schlechteres Outcome haben (45). Aktuelle Studien geben variierende Überlebensraten für unterschiedliche Tumorentitäten an, so dass hier keine einheitliche Aussage getroffen werden kann. Allerdings steigt die Überlebensrate im Allgemeinen an, was sich durch die verbesserten diagnostischen Verfahren und gezielte Therapien wie einer PRRT und SIRT erklären lässt (12).

### **1.1.9. Therapie**

Das ideale therapeutische Vorgehen richtet sich nach dem jeweiligen Tumortyp, der Lokalisation, der Invasivität und der etwaigen Metastasierung. Entscheidend sind noch die Hormonsekretion und das klinische Bild. Für diese heterogene Gruppe von Tumoren ist es daher sehr schwer, ein einheitliches Therapieschema zu erstellen. Daher lassen sich verschiedene Therapieprinzipien zusammenfassen. In erster Linie soll überprüft werden, ob mit einer kompletten chirurgischen oder endoskopischen Resektion eine kurative Therapie möglich ist. Oft sind Patienten aufgrund der hohen Metastasierungsrate nicht für eine Resektion geeignet. Als weitere Therapiekonzepte stehen nach dem Ausschöpfen chirurgischer Maßnahmen die symptomatische und antiproliferative Therapie zur Verfügung. Während bei einer symptomatischen Therapie die Lebensqualität erhalten werden soll, strebt die antiproliferative Therapie durch ein kontrolliertes Tumorwachstum nach der Lebensverlängerung des Patienten (46). Dazu werden systemische medikamentöse Therapien, interventionelle und nuklearmedizinische Verfahren sowie das chirurgische Debulking gezählt. Besonders bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder Patienten mit Komorbiditäten wird mit einem palliativen Konzept auf eine Symptomlinderung abgezielt (29).

Zum Management von NEN wird ein multidisziplinäres Team von Ärzten aus der Allgemeinchirurgie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Pathologie, Onkologie, Strahlentherapie, Radiologie sowie der Nuklearmedizin gebraucht. Eine optimale Therapie sollte für jeden Patienten in einem interdisziplinären Tumor-Board beschlossen werden.

Detaillierte Leitlinien und aktuelle Therapiealgorithmen für das Management neuroendokriner Tumoren wurden von mehreren Gesellschaften wie der ENETS, ESMO, NCCN und NANETS veröffentlicht. Bei jedem Progress wird die Erkrankung erneut evaluiert und mit einer Dosissteigerung oder einem Wechsel zu einer alternativen Therapieoptionen behandelt (35, 47-49).

### **Kurative Therapie**

Bei NEN stellt die chirurgische oder endoskopische Entfernung des Tumors das kurative Therapiekonzept dar. Nach dem Tumortyp und der Größe wird zwischen verschiedenen OP-Techniken unterschieden. Auch bei Patienten mit nicht kurativ resektablen Tumoren oder Komorbiditäten kann die Chirurgie eine Bedeutung haben, indem mit der Resektion des ganzen oder partiellen Tumors, dem sogenannten „Debulking-Operation“, die Komplikationen durch Lokalisation des Tumors oder seine Aktivität wie Ileus, Verschlussikterus, Hypoglykose vermieden werden sollen (29).

### **Vorgehen bei Metastasierung**

Laut der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sollen bei Patienten mit G1 und G2 NET resektable Lebermetastasen in erster Linie vollständig entfernt werden, auch wenn die Primärtumoren nicht lokalisiert werden konnte. Die Resektabilität wird mit Hilfe der TNM-Klassifikation der ENETS beurteilt. Eine Resektion bei bekannter Fernmetastasierung ist nur dann indiziert, wenn potentiellen Komplikationen durch die Tumormasse vorgebeugt werden kann. Bei Patienten mit NEN 3 werden Lebermetastasen zunächst konservativ behandelt, beispielsweise mit Biotherapie, Radionuklidtherapie, Chemotherapie oder leberspezifischen Verfahren (29).

### **Symptomatische Therapie**

Die Biotherapie mit Somatostatin-Analoga (SSA) ist bei den neuroendokrinen Zellen mit hoher Dichte an SSTR besonders wirksam und wird grundsätzlich von den Patienten gut vertragen. Die SSA wie Octreotid und Lanreotid hemmen wie endogenes Somatostatin die Ausschüttung von Hormonen wie Gastrin, Insulin, Serotonin, die bei funktionell aktiven Tumoren für die klinische Symptomatik verantwortlich sind. Ein großer Vorteil dieser

medikamentösen Therapie ist, dass es auch das Überleben verlängert. Beim Karzinoid-Syndrom sowie bei anderen Hypersekretionssyndromen gilt die Biotherapie mit SSA als Erstlinientherapie. (29).

Bei asymptomatischen Patienten mit nicht resektabler Metastasierung eines gut differenzierten NET kann ein abwartendes Procedere mit strikter Nachbeobachtung (sogenanntes „watchful waiting“) als Alternative zu einer sofortigen Therapie mit SSA verfolgt werden (29).

Außerdem stellt Interferon-Alpha (IFN-a) durch die antisekretorische Wirkung eine weitere Möglichkeit für eine Biotherapie dar. Aufgrund von Nebenwirkungen wird es nicht primär bevorzugt, wobei es bei den SSTR-negativen NEN gerne eingesetzt wird (29).

Zur Linderung spezifischer Symptome wie Sodbrennen oder Durchfall stehen bei therapierefraktären Hypersekretionssyndromen beispielsweise Protonenpumpeninhibitoren, Elektrolytlösungen, Diazoxid und Telotristatethyl als unterstützende Maßnahme zur Verfügung (29).

### **Antiproliferative Therapie**

Zu der antiproliferativen Therapie gehört die Biotherapie mit SSA. Aus diesem Grunde kann die Biotherapie mit SSA auch bei hormoninaktiven gut differenzierten und langsam wachsenden GEP-NEN in erster Linie zum Einsatz kommen (46). IFN-a besitzt ebenfalls eine antiproliferative und antineoplastische Eigenschaft (29).

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie stellen Zytostatika dar. Obwohl die bei gut differenzierten und/oder langsam wachsenden GEP-NET (Grad 1 und 2) keine hohen Ansprechraten nachweisbar sind (weniger als 20%), kommt die Chemotherapie bei Patienten mit pankreatischem neuroendokrinen Tumor (pNET) und gering differenzierten NEC (Grad 3) unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors als Erstlinientherapie zum Einsatz (29, 46, 50). Bei hochaggressivem pNET mit raschem Progress und Inoperabilität kann eine Kombination aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil in einzelnen Fällen neoadjuvant zur Tumorrückbildung eingesetzt werden, wonach eine chirurgische R0-Resektion erzielt wird (51). Als orale Chemotherapeutika können alternativ Temozolomid +/- Capecitabin eingesetzt werden. Bei NEC-Patienten spielt eine Platin-basierte Chemotherapie eine wichtige Rolle (29, 46).

Auch die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) kann zusätzlich zu einer eigenständigen Therapieoption mit dem Ziel einer neoadjuvanten Therapie durchgeführt werden. PRRT ist eine systematische Therapie der Nuklearmedizin, bei der ein somatostatinähnliches Peptid oder Hormon, das mit einem therapeutischen Radionuklid markiert ist, intravenös verabreicht wird. Diese Peptide binden selektiv an SSTR-positive Tumorzellen, weshalb im Vorfeld mittels Szintigraphie oder PET/CT ein ausreichender SSTR-Uptake sichergestellt werden muss. Das SSA kann an beta-Strahler wie Lutetium-177, Yttrium-90 (<sup>90</sup>Y), Indium-111 oder andere Isotope, einschließlich alpha-Strahler gebunden sein. Die PRRT stellt eine sehr gezielte und wirksame Therapie mit geringen Nebenwirkungen dar. Eine PRRT ist sowohl für niedriggradige als auch für aggressivere NEN des Grades 2 und 3 nützlich sofern eine ausreichende SSTR-positive Tumorlast vorliegt (52). Darüber hinaus ist eine molekular zielgerichtete Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus oder dem Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib für die Behandlung von pNET möglich. Für die gastrointestinalen NET kann eine antiproliferative Therapie mit Everolimus eingesetzt werden. Diese werden bevorzugt bei den Tumoren mit niedriger Tumorlast zur Stabilisierung des Tumorstadiums verabreicht. Bei Knochenmetastasen kommen knochenstabilisierende Substanzen wie Bisphosphonate, RANKL-Antikörper zum Einsatz.

Bei hoher hepatischer Tumorlast können verschiedene lokale Therapiemöglichkeiten für die Behandlung von Lebermetastasen angewendet werden, die im Folgenden detailliert beschrieben werden (29, 34, 46).

### **Lokale Therapien bei Lebermetastasierung**

Bei ausgeprägtem metastatischem Befall der Leber kann eine lokale Therapie erwogen werden. Diese kommen entweder allein oder in Kombination zum Einsatz. Da auf Grund fehlender vergleichender Studien kein einheitlicher Therapiealgorithmus zu lokal ablativen bzw. intraarteriellen Verfahren besteht, sollte das jeweilige Verfahren entsprechend der speziellen Expertise des jeweiligen Zentrums gewählt werden (29).

Im Vergleich zur chirurgischen Resektion der Lebertumoren sind diese Verfahren kostengünstiger und schonender, vor allem für Patienten über 65 Jahre, mit schwerer Zirrhose und mit Tumoren <15 mm, wobei das Gesamtüberleben (OS) mit einer 2/5-Jahres-Überlebensrate von 85,4%/39,4% und 84,4%/37,3% vergleichbar ist (53).

### **Thermisch oder nichtthermische lokal ablative Verfahren**

Bei der Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) wird eine hitzebedingte Denaturierung der Proteine bis zur Gewebsnekrose erzielt, wobei erste durch perkutane Elektroden hochfrequente Wechselstromfelder und zweite durch externe

elektromagnetische Wellen erzeugt wird (54). Die Kryoablation hat ein ähnliches Prinzip, jedoch wird hier die Nekrose durch Gefrieren erzeugt (54).

Die irreversible Elektroporation (IRE) und die interstitielle Brachytherapie sind beides nichtthermische Behandlungen (54). Zur irreversiblen Schädigung der Zellen werden bei der IRE über perkutan eingebrachten Elektroden kurzfristige Hochspannungsimpulse genutzt, während die Brachytherapie mit einem Afterloading-Katheter zu einer Bestrahlung des Tumors führt (54).

Bei der perkutanen Ethanolinjektion (PEI) wird 95%iger-Alkohol durch die Haut unter der Bildkontrolle in die Läsionen eingespritzt. Letztere wird jedoch kaum durchgeführt und empfohlen, da die Ausbreitung der Nekrose nicht gut abzuschätzen ist (54).

### **Intraarterielle Verfahren**

Da primäre und sekundäre Lebertumore fast ausschließlich arteriell über die Arteria hepatica propria versorgt werden, können Lebermetastasen durch gezielte intraarterielle Therapieverfahren behandelt werden. Dadurch wird das gesunde Lebergewebe das auf Grund der dualen Blutversorgung der Leber überwiegend über die Pfortader versorgt wird, weitgehend geschont (54).

### **Transarterielle Embolisation (TAE), Transarterielle Chemoembolisation (TACE):**

Die Embolisation ist ein minimal invasiver Eingriff, bei dem die Blutzufuhr zum Tumorgewebe unterbrochen werden. Bei der TAE lagern sich in die Leberarterie injizierte Embosphären in den nachgeschalteten tumorzuführenden Kapillaren an. Dadurch wird die Blutzufuhr der Metastasen behindert was zu einer Schrumpfung des Tumors führt. Als eine weitere Möglichkeit dient eine gezielte, arterielle Applikation von Chemotherapeutika in die Lebermetastasen. Dies wird als Chemoperfusion oder hepatische arterielle Infusion bezeichnet. Am häufigsten ist jedoch die Kombination dieser beiden Verfahren durch die TACE. Die Chemoembolisation ermöglicht, ergänzend zur Blockade des Sauerstoffzufuhrs zum Tumorgewebe, eine Steigerung der lokalen Effektivität der Chemotherapeutika am Tumorgewebe (54).

### 1.1.10. Selektive interne Radiotherapie (SIRT)

Die SIRT gehört zu den intraarteriellen Verfahren und stellt uns eine Kombination von Embolisation und Radiotherapie dar. Die Therapie basiert auf dem Einbringen kleiner, biokompatibler radioaktiv markierter Kügelchen sog. "Mikrosphären" direkt in die Leberarterie, die das gefäßreiche Tumorgewebe versorgt, wobei das normale Lebergewebe überwiegend über die Pfortader versorgt wird. Diese Mikrosphären verteilen sich in Stromgebiet des Gefäßes und akkumulieren im Kapillarsystem der Tumore. Die Mikrosphären emittieren beta-Strahlung, welche die Zellen in einem Umkreis von wenigen Millimetern zerstören, das gesunde Lebergewebe jedoch auf Grund der Entfernung weitgehend schonen kann. Im Gegensatz zur normalen, perkutanen Strahlentherapie stellt die SIRT eine zielgerichtete Tumorbehandlung mit offenen Radionukliden dar.

Die Voraussetzungen für eine Radioembolisation (RE) ist eine erhaltene Leberfunktion und die gute Blutversorgung der Lebertumore aus der Arterie hepatica propria. Die Erhöhung von Leberenzymen im Blut wie Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase und Glutamatdehydrogenase kann auf die Schädigung von Leberzellen hinweisen. Die Leberfunktion lässt sich zusätzlich mit spezifischen Laborparametern wie Albumin und Blutgerinnungsfaktoren bestimmen.

Bei der SIRT handelt es sich in der Regel um eine palliatives Therapiekonzept. Bei einer kurativen Behandlungsstrategie kann eine SIRT zur Tumorverkleinerung vor einer Resektion oder als Überbrückungsmaßnahme vor einer Lebertransplantation durchgeführt werden (55). Überwiegend ist sie jedoch eine palliative Therapieoption bei fortgeschrittener, nicht-operabler hepatischer Metastasierung. Die Behandlungen, die zu Beginn des Zeitraums unserer retrospektiven Analyse durchgeführt wurden, wurden für die beiden Leberlappen in einer Sitzung veranlasst. Nachdem sich jedoch gezeigt hat, dass eine zweizeitige Therapie in zwei getrennten Sitzungen der unterschiedlichen Leberlappen zu einer Reduktion einer möglichen Strahlenhepatitis (sogenannte „REILD“-radioembolization induced liver disease) führt, nahm die zweizeitige SIRT an Bedeutung in Jahren deutlich zu (56).

Für die RE finden zwei verschiedene Radionuklide zur klinischen Anwendung, nämlich  $^{90}\text{Y}$  und Holmium-166 ( $^{166}\text{Ho}$ ). Wobei  $^{90}\text{Y}$  ein alleiniger Beta-Strahler ist,  $^{166}\text{Ho}$  sowohl Beta- als auch Gamma-Strahler.

$^{90}\text{Y}$ -markierte Harzmikrosphären wurde bereits im Jahr 1987 in Australien entwickelt und ist seit 2003 als Medizinprodukt mit CE-Zertifizierung in Europa für die Behandlung von multifokaler Lebertumoren zugelassen. Zur Verwendung kommen darüber hinaus neben den

Kunstharz- oder Resinmikrosphären (SIR-Spheres<sup>®</sup>, Sirtex, Sydney, Australien) auch Glas-Mikrosphären (TheraSpheres<sup>®</sup>, BTG, Ottawa, Kanada), die sich in ihrer Partikelanzahl, Radioaktivität und ihrem embolisierenden Effekt unterscheiden.

### **Aktivitätsbestimmung für SIRT:**

Im Vorfeld einer Therapie mit <sup>90</sup>Y-Harzmikrosphären soll die zu verabreichende Therapieaktivität berechnet werden, damit die empfohlene Dosis im Tumorgewebe erreicht werden kann. Dies erfolgt in Abhängigkeit der Voruntersuchungen und der Klinik des Patienten. Zur Voruntersuchung gehört die Angiographie mit zusätzlicher Verabreichung von Technetium-99m markierten Makroalbuminaggregaten (<sup>99m</sup>Tc-MAA), die strukturell den radioaktiven Mikrosphären ähneln und somit eine Simulation der SIRT ermöglichen. Dadurch können die arterielle Gefäßversorgung der Leber, atypische Gefäßverläufe und Umgehungskreisläufe zu benachbarten Organen dargestellt werden und unerwünschte extrahepatische Abströme mittels Coilembolisation verschlossen werden.

Der pulmonale Abstrom von Mikrosphären werden anhand der physiologischen Shuntfraktion zwischen Leber und Lunge (hepatopulmonary shunt fraction) kann durch spezielle ROIs aus den SPECT/CT-Aufnahmen quantifiziert. Im Falle einer übermäßigen Anreicherung der Sphären in der Lunge soll die Aktivität von entsprechend angepasst werden.

Zur Bestimmung der Therapieaktivität für SIR-Spheres<sup>®</sup> stehen verschiedene Methoden zu Verfügung, wie beispielweise die Methode an Hand der Körperoberfläche (Body Surface Area (BSA)-Modell), während die Planung einer Therapie mit Glasmikrosphären auf die mittlere Dosis im Zielvolumen beruht (MIRD-Modell) (55).

### **BSA-Modell (Körperoberflächenmodell):**

Die BSA-Methode ist die gebräuchlichste Methode zur Bestimmung der Aktivität von Harzmikrosphären. Unter Berücksichtigung des theoretischen normalen Lebervolumens im Verhältnis zur Körperoberflächenfläche (BSA) mit Kompensation bzw. Erhöhung der Aktivität bei zunehmender Tumorlast ist die Gleichung, wie im Folgenden beschrieben:

$$\text{Aktivität (GBq)} = (\text{BSA} - 0,2) + (\text{Tumoranteil der Leber in \%}/100) \quad (57).$$

Das Körperoberflächenmodell wird oft in der Klinik eingesetzt. Die Berechnung ist einfach zu implementieren, da nur radiologische und nur nachrangig nuklearmedizinische SPECT-Daten benötigt werden. Im Vergleich zur früher zugelassenen einzeitigen

Ganzleberbehandlung auf der Basis der Tumorlast stellt das BSA-Modell eine gewebeschonende Methode bei gleichem Tumoransprechen und Überleben dar (55).

### **MIRD-Methode:**

Die MIRD-Methode wird in erster Linie für die Verabreichung von Glasmikrosphären mit einer empfohlenen Leberdosis zwischen 80 und 150 Gy verwendet, findet aber auch zunehmend als Mehrkompartiment-Modell bei Harzmikrosphären Anwendung (58). Das Lebervolumen (und die entsprechende Lebermasse) kann anhand von CT-, MRT- oder Ultraschalluntersuchungen bestimmt werden.

Die Kompartimentierung und die bevorzugte Aufnahme von Partikeln in die hepatische Arterienversorgung werden bei dieser Methode bei Glasmikrosphären jedoch nicht berücksichtigt. Daher kann diese Methode der Aktivitätsbestimmung zu starken Schwankungen der Dosis führen, die das Leberparenchym erreicht (z. B. bei geringer Tumorlast oder hypovaskulären Läsionen), und möglicherweise zu einer noch höheren Aktivität im Tumor selbst (z. B. bei kleinen bis mittelgroßen hypervaskulären Läsionen).

$$\text{Aktivität (GBq)} = (\text{gewünschte Dosis (Gy)} \times \text{Lebermasse (kg)}) \div 50 \quad (57).$$

### **Partitionsmodell (Verteilungsmodell):**

Das Partitionsmodell, das ursprünglich in den frühen 1990er Jahren entwickelt wurde, war die erste Methode zur Beurteilung der Aktivität bzw. Dosis, die in die Kompartimente Leber, Lunge und Tumor aufgeteilt wird. Durch die Einbeziehung der relevanten Variablen wie Tumolvolumen, Lebervolumen, Shuntanteil, Verhältnis der Speicherung vom Tumor im Vergleich zum normalem Lebergewebe (T/N-Verhältnis) sowie die vaskuläre Anatomie in eine Formel können die kompartimentäre Dosis und Aktivität bestimmt werden.

Aktivität =

$$\frac{(\text{Zieldosis für Tumor} \times \text{Tumormasse (kg)} [\text{Tumolvolumen (L)} \times \text{T/N} + \text{Volumen der gesunden Leber (L)}] \times 100)}{(50 \times \text{Tumolvolumen (L)} \times \text{T/N} \times [100 - \text{Lungenshunt}]}$$

Bei der Therapieplanung unter Berücksichtigung nur eines Leberanteils oder auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion soll die Therapieaktivität entsprechend reduziert werden (55).

Ein wichtige Fehlannahme ist, dass alle Kompartimente ihre jeweilige Aktivität bzw. die Mikrosphären auf einheitliche und homogene Weise erhalten und eine einheitliche Dosis in

ihrer gesamten Verteilung aufweisen. Zu den Einschränkungen gehören die potenziell arbeitsintensive Bestimmung des Leber- und Tumorumfangs die Schwierigkeiten bei der Volumenmessung bei Gallenerkrankungen und die potenzielle Problematik, das wahre T/N-Verhältnis zu bestimmen, insbesondere bei mehreren Tumoren (55, 57).

## 2 Fragestellung der Studie

Die vorliegende Studie befasst sich mit dem läsionenbasierten und allgemeinen Ansprechen von Patienten mit hepatisch metastasierten NET, die mittels einer RE mit  $^{90}\text{Y}$ -Harzmikrosphären behandelt wurden. Dabei lag ein Fokus auf einer Korrelation des Therapieansprechens und der absorbierten Dosis im Rahmen der Therapie. Ziel dieser Studie war, die absorbierte Dosis von tumorösem und gesundem Lebergewebe zu vergleichen und die Unterschiede in der Abhängigkeit der verfügbaren bildgebenden Verfahren, der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung-SPECT/CT und auch in Anbetracht von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/CT, zu analysieren. Dabei wurde angestrebt, einen Grenzwert für Dosis zu eruiieren, der mit dem höchsten Tumoransprechen verbunden ist, aber gleichzeitig das gesunde Lebergewebe schont.

Darüber hinaus soll der Einfluss der SIRT auf die Überlebensdaten und das progressionsfreie Überleben beurteilt werden. Es soll auch ein Zusammenhang des Tumoransprechens nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) und Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) evaluiert werden. Die Beurteilung erfolgt sowohl patientenbasiert als auch läsionenbasiert.



## 3 Material und Methodik

### 3.1. Die Patienten

In diese retrospektive Auswertung wurden Patienten mit hepatisch metastasierten NET eingeschlossen, die an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität München im Zeitraum von 2007 bis 2017 eine SIRT erhalten haben.

Insgesamt wurden 162 Patienten identifiziert, von denen 65 in die Auswertung eingeschlossen wurden.

Einschlusskriterien:

- Patienten mit radiologisch nachgewiesenen Lebermetastasen von NETs unterschiedlicher Primärtumoren mit einem Durchmesser von mindestens 1,5 cm.
- Patienten mit verfügbaren Details der Planung und Durchführung der SIRT, die eine erstmalige SIRT erhalten haben.
- Patienten mit verfügbarer KM-CT oder -MRT,  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT und  $^{68}\text{Ga}$ [Ga]-DOTA-TATE PET/CT, die in einem Abstand von maximal ca. 3 (bis maximal 6) Monate vor oder nach der SIRT durchgeführt wurden.
- Patienten, bei denen primär eine RFA (n=1), TACE (n=7) oder Ethanol-Injektion (n=1) durchgeführt wurde, wurden nicht ausgeschlossen.

Ausschlusskriterien:

- Patienten, die vor der SIRT eine PRRT erhalten haben.
- Patienten, bei denen die erste Verlaufskontrolle mittels KM-MRT oder PET/CT nach einem Zeitraum von mehr als 6 Monaten durchgeführt wurde.
- Patienten mit Läsionen mit überwiegenden zystischen Anteilen.

Aufgrund der Qualität und technischer Probleme im Rahmen der PET-Aufnahme konnten bei 17 Patienten keine SUV-Werte bestimmt werden. Diese wurden bei der Beurteilung des Ansprechens nach PERCIST ausgeschlossen.

### 3.2. Bestimmung der Läsionsgröße mittels MRT und CT

In der vorliegenden Analyse wurde bei jedem Patienten durchschnittlich 1,3 Monate vor Einschluss zur SIRT (Median: 0,9 Monate; Minimum: 0,03 Monate; Maximum 5,6 Monate) eine Baseline-MRT-Untersuchung durchgeführt. Durchschnittlich 2,5 Monate nach der SIRT

(Median: 2,3 Monate; Minimum: 1,4 Monate; Maximum 6,2 Monate) erfolgte die Verlaufs-MRT-Untersuchung.

Für die MRT-Untersuchungen wurden native und KM-verstärkte T1-, T2- und diffusionsgewichtete Sequenzen verwendet. Die Läsionsgrößen wurden durch Ausmessung der langen und kurzen Durchmesser auf der transversalen Ebene bestimmt. Das Volumen der einzelnen Läsionen sowie die Volumina des rechten und linken Leberlappens wurden ebenfalls anhand der MRT bestimmt.

Bei 3 Patienten, bei denen keine prätherapeutische MRT-Untersuchung vorlag, wurde die Größe bzw. das Volumen der Läsionen auf CT-Bildern ausgemessen.

Das bestrahlte Lebervolumen (d. h. das Volumen der mit  $^{90}\text{Y}$  gefluteten Leber) wurde anhand der in der SPECT/CT ermittelten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Verteilung bestimmt.

### 3.3. PET/CT-Untersuchung

Bei allen Patienten, die in die vorliegende Studie eingeschlossen wurden, wurde durchschnittlich 2 Monate vor der SIRT (Median: 1,4 Monate; Minimum: 0,03 Monate; Maximum 6,1 Monate) und 2,4 Monate nach der SIRT (Median: 2,3 Monate; Minimum: 1,4 Monate; Maximum 5,8 Monate) komplementär zur MRT-Untersuchung der Leber eine Ganzkörper PET/CT-Untersuchung mit  $^{68}\text{Ga}$  Ga-DOTA-TATE durchgeführt. Die prätherapeutischen Untersuchungen wurden als Baseline herangezogen. Zur Beurteilung des Ansprechens in der PET wurde darüber hinaus der  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , der  $\text{SUV}_{\text{peak}}$  sowie das biologische Tumervolumen (BTV) bestimmt.

Dies geschieht anhand einer quantitativen Analyse. Die Regionen mit stärkerem Uptake von Radiopharmaka wurden mit standardisiertem VOI (Volume of interest)-Verfahren festgestellt.

Außerdem wurde zur qualitativen Analyse der PET/CTs wurde der Uptake in den prä- und posttherapeutischen Untersuchungen in unterschiedlichen Kategorien eingeteilt. Die Gruppe "Homogen" beinhaltet Läsionen mit einem gleichmäßigen und die Gruppe „Heterogen“ Läsionen mit einem ungleichmäßigen Uptake der Radioaktivität. Die Gruppe „Gleich“ repräsentiert die Läsionen, die eine vergleichbare Speicherung wie das gesunde Lebergewebe nachgewiesen haben. Die Läsionen mit einem geringeren Uptake gegenüber der gesunden Leber bilden die Gruppe „Minder“.

### 3.4. MAA-Angiographie

In der vorliegenden Studie erhielten alle Patienten vor der SIRT eine Tc99m-MAA-Angiographie zum Ausschluss übermäßiger pulmonaler und jeglicher dystoper Anreicherungen von Mikrosphären. Durch Berechnung aus den ROIs wurde dabei die Shuntfraktion zwischen Leber und Lunge (hepatopulmonary shunt fraction) dokumentiert. Die Bestimmung der hepatopulmonalen Shuntfraktion erfolgte anhand planarer Szintigraphien von ventral und dorsal mit einem Niederenergiekollimator. Dabei mussten die Lungen und die Leber komplett erfasst werden, ohne den Patienten umzulagern. Die Berechnung der hepatopulmonalen Shuntfraktion erfolgte in ROI-Technik (55):

$$Shunt_{Lunge} = \frac{ROI_{Lunge}}{ROI_{Leber}} \cdot ROI_{Lunge}$$

Dieser Prozentanteil wurde dann in die Berechnung der zur applizierenden Aktivität für das Zieldosis im Tumorgewebe nach der SIRT einbezogen. Vor der SIRT wurde ein Lungenshunt von unter 20% sichergestellt.

Die angefertigten SPECT/CTs nach der Angiographie wurden mit dem Verhältnis der Counts vom Tumorgewebe zum gesunden Lebergewebe als TBRmax und TBRmean (TBR: tumor to background ratio) durch VOI-Verfahren quantitativ analysiert.

Zur qualitativen Analyse der <sup>99m</sup>Tc-MAA-SPECT/CTs wurde der Uptake des radioaktiven Materials in unterschiedlichen Kategorien eingeteilt. Die Gruppe "Homogen" enthält die Läsionen mit einem gleichmäßigen und die Gruppe „Heterogen“ die Läsionen mit einem ungleichmäßigen Uptake vom radioaktiven Material. Die Gruppe „Gleich“ repräsentiert die Läsionen, die ein vergleichbares Uptake wie das gesunde Lebergewebe nachgewiesen haben. Die Läsionen mit einem geringeren Uptake gegenüber der gesunden Leber bilden die Gruppe „Minder“.

### 3.5. SIRT

Nach Bestätigung eines Lungenshunt von unter 20% erfolgte die Behandlung mit den <sup>90</sup>Y-Mikrosphären üblicherweise ein bis zwei Wochen nach Abschluss der ersten Untersuchungen.

Die Aktivität der Mikrosphären wurde vor jedem SIRT-Zyklus mit einem modifiziertem BSA-Modell (mBSA-Modell) bestimmt. Diese Methode wurde genau für die sequentielle Therapie erstellt.

In dieser Studie wurden retrospektiv aus den applizierten Therapieaktivitäten in GBq die tatsächlichen Dosiswerte in Gy berechnet. Die vom Tumor- und Lebergewebe absorbierten Dosiswerte wurden mit der mBSA-Methode unter Berücksichtigung des T/N-Verhältnisses im Rahmen der SIRT berechnet. Diese Art von „prädiktiver Dosimetrie“ bezieht das Volumen des behandelten Lappens (einschließlich Tumor) in die Formel ein und ist geeignet als lobärer/segmentaler Behandlungsansatz.

T/N-Verhältnisse wurden sowohl aus der MAA-SPECT/CT als auch aus der  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung-SPECT/CT festgelegt. Hauptsächlich wurden die T/N aus der Bremsstrahlung berücksichtigt, da sie den wahren Verlauf im Rahmen der Therapie widerspiegeln.

### **3.6. Auswahl der Indexläsionen**

Von den allen Läsionen der Patienten wurde eine Indexläsion pro Patienten, mit dem höchsten  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Wert aus der prätherapeutischen PET/CT ausgesucht. Bei Patienten, bei denen keine PET-Daten vorlagen, wurde die Läsion ausgewählt, bei der die Dosis-Berechnung uneingeschränkt möglich war.

### **3.7. Tumor-to-normal Ratio (T/N)**

Das T/N-Verhältnis beschreibt das Verhältnis der Speicherung des radioaktiven Materials im Tumorgewebe im Vergleich zum gesunden Lebergewebe.

In unserer Arbeit wurden die T/N-Werte sowohl von der jeweiligen SPECT/CT-Aufnahme nach der SIRT also auch an Hand der MAA-SPECT/CT bestimmt.

### **3.8. Auswahl der Indexläsionen und patientenbasierte**

#### **Analyse**

Für eine patientenspezifische Analyse wurde die Läsion mit dem höchsten  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Wert in der prätherapeutischen PET/CT-Aufnahme als Indexläsion definiert. Bei Patienten ohne vorhandene PET-Daten, wurde die Indexläsion nach der vernünftigsten Korrelation der vorhandenen Bildgebung ausgewählt. Allerdings wurden Indexläsionen ohne PET-Daten bei der Beurteilung des Ansprechens nach PERCIST-Kriterien ausgeschlossen.

### 3.9. Beurteilung des Therapieerfolgs

Zur Bewertung des Ansprechens von Patienten und Zieltumoren wurden die Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (RECIST 1.1) herangezogen (59). Die in der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT dargestellten und mit  $^{90}\text{Y}$  behandelten Tumorkläsionen wurden anhand einer läsionsbasierten Analyse bewertet. Bei jedem Patienten wurden bis zu 8 messbare Läsionen ausgewählt.

Bei diesen Läsionen wurde das Ansprechen zudem mit den PET/CT-Daten nach PERCIST evaluiert. Dafür wurden nach fettfreier Körpermasse modifizierte SUV-Werte (SUV Normalized by Lean Body Mass; SUL) berechnet und prä- und postinterventionell verglichen. Der SUL-Wert entwickelt sich zu einer beliebigen Messgröße für die quantitative Bewertung der klinischen PET (60).

**Tabelle 4. Beurteilung von Tumoransprechen nach RECIST 1.1**

Das Tumoransprechen wird wie im Folgenden beschrieben:

<b>CR = Komplette Remission (complete remission)</b>	Verschwinden aller Zielläsionen
<b>PR = Partielle Remission (partial remission)</b>	Die Summe der längsten Durchmesser der 2 größten Zielläsionen sind im Vergleich zum Basiswert um mindestens 30% gesunken.
<b>SD = Stabile Erkrankung (stable disease)</b>	Weder PR noch PD
<b>PD = Progression (progressive disease)</b>	Die Summe der längsten Durchmesser der 2 größten Zielläsionen sind im Vergleich zum Basiswert um mindestens 20% gestiegen. Alternativ haben sich neue gebildet.

*Adaptiert nach Eisenhauer et al., European Journal of Cancer, 2009 (59).*

Analog liegt eine CR nach PERCIST-Kriterien vor, wenn keine pathologisch erhöhte Radiopharmakonaufnahme mehr nachweisbar ist. Eine PR wird definiert als eine Reduktion des SUL-Wertes um mindestens 30 % im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung. Von SD spricht man, wenn die metabolische Aktivität weder die Schwelle für eine Remission noch

für eine Progression erreicht. Eine PD ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von SUL um mehr als 30 % oder das Auftreten neuer metabolisch aktiver Läsionen.

Als Responder wurden Patienten definiert, die in der Nachuntersuchung ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein teilweises Ansprechen (PR) aufwiesen. Als Non-Responder wurden Patienten definiert, bei denen in der Nachuntersuchung eine stabile Erkrankung (SD) oder eine progressive Erkrankung (PD) nachgewiesen wurde.

Zusätzlich zum Gesamtansprechen der Patienten wurden einzelnen Tumore bzw. Läsionen unabhängig voneinander auf ihr tumorspezifisches Ansprechen nach den oben genannten Kriterien untersucht. Zur Beurteilung des Ansprechens anhand der beiden veröffentlichten Kriterien wurden die Patienten mit neu aufgetretenen Läsionen als Patienten mit PD dokumentiert. Die Größenveränderungen extrahepatischer Läsionen, beispielsweise von Lymphknotenmetastasen, wurden dabei nicht beurteilt.

Das progressionsfreie Überleben von Patienten, die keinen Progress zeigen, wurde ebenfalls in Monaten und Tagen bestimmt.

### **3.10. Statistische Auswertung**

Zur statistischen Auswertung der Daten wurden verschiedene Methoden angewendet und erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics (Version 26).

Zur Beurteilung des Ansprechens im Rahmen der Bildgebung erfolgten paarweise t-test der PET-Datenänderung vor und nach Durchführung eines vollständigen Zyklus. Die Ergebnisse der [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE-PET/CT im Tumor ( $SUV_{max}$ ,  $SUV_{mean}$ , Tumorgröße) wurden mit den Daten der MAA- und SIRT-Bildern (SPECT/CT Tumor to Background Ratio) erfolgten mittels Regressions- bzw. Varianzanalysen (ANOVA) im Falle mehrerer Variablen. Alle statistischen Tests wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt.

Zusätzlich zur läsionsbasierten Analyse wurden die Patienten auf das progressionsfreie Überleben evaluiert. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde nach Kaplan-Meier ermittelt. 47 Patienten wurden bei fehlenden Daten im Verlauf als zensierte Patienten betrachtet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1. Das Patientenkollektiv

65 Patienten mit hepatisch metastasierten NET, die in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums der Universität München im Zeitraum von 2007 bis 2017 eine SIRT erhielten konnten eingeschlossen werden. 22 Patienten erhielten eine einzeitige SIRT. Von diesen 22 Patienten haben 15 eine Einzeltherapie der kompletten Leber mit einer mittleren verabreichten Aktivität der  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären von  $1,64 \text{ GBq} \pm 0,39$  erhalten. 6 Patienten wurden ausschließlich am rechten Leberlappen mit einer mittleren Aktivität von  $1,41 \text{ GBq} \pm 0,32$  und ein Patient wurde am rechten Leberlappen sowie im Segment IV mit einer mittleren Aktivität von  $2,01 \text{ GBq}$  therapiert.

Die übrigen 43 Patienten erhielten eine sequentielle Therapie. Die Mehrheit ( $n = 39$ ) erhielt im ersten Zyklus eine SIRT des rechten Leberlappens mit einer mittleren Aktivität von  $1,05 \text{ GBq} \pm 0,3$ . Die übrigen Patienten erhielten eine SIRT des linken Leberlappens ( $n = 4$ ) mit einer mittleren Aktivität von  $0,63 \text{ GBq} \pm 0,32$ . Darüber hinaus erhielt ein Patient nach einer SIRT des rechten Leberlappens eine Therapie beider Lappen mit Re-Therapie rechts mit einer Aktivität von  $0,65 \text{ GBq}$ . Bei einem Patienten wurde die SIRT am linken Leberlappen und Segment IV mit einer mittleren Aktivität von  $0,33 \text{ GBq}$  durchgeführt.

Die mittlere kumulierte Aktivität der beiden Zyklen betrug für alle Patienten  $1,60 \text{ GBq} \pm 0,42$ .

Das Durchschnittsalter der 65 Patienten betrug 62,0 Jahre (Altersverteilung von 31-80 Jahre). Die primäre Lokalisation der NET war bei 34 Patienten (52,3%) der Gastrointestinaltrakt, bei 22 Patienten (33,8%) das Pankreas, bei 4 Patienten (6,2 %) die Lunge und bei 5 Patienten (7,7 %) lag ein CUP-Syndrom vor.

Patienten wurden nach der Tumorlast in 3 Gruppen unterteilt: 0-15%, 16-30% und  $> 30\%$ . Außerdem wurde das Grading des Primärtumors und Leber bestimmt. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Patientencharakteristika**

<b>Patienten (n = 65)</b>	
<b>Alter bei SIRT</b>	62,0 ± 10,4
<b>Geschlecht</b>	
<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
n = 36 (55,4%)	n = 29 (44,6%)
<b>Karzinoid-Syndrom</b>	n = 5 (7,7%)
<b>Flush-Symptomatik</b>	n = 6 (9,2%)
<b>Primärtumor</b>	
<b>GI</b>	n = 34 (52,3%)
<b>Pankreas</b>	n = 22 (33,8%)
<b>Lunge</b>	n = 4 (6,2%)
<b>CUP</b>	n = 5 (7,7%)
<b>Tumorlast</b>	
<b>0-15%</b>	n = 15 (23,4%)
<b>16-30%</b>	n = 31 (48,4%)
<b>&gt; 30%</b>	n = 18 (28,1%)
<b>Tumorgrading &amp; Differenzierung</b>	
<b>vom Primärtumor:</b>	
<b>G1</b>	n = 15 (25,4%)
<b>G2</b>	n = 41 (69,5%)
<b>G3</b>	n = 3 (5,1%)
<b>von der Leber:</b>	
<b>G1</b>	n = 13 (22%)
<b>G2</b>	n = 44 (74,6%)
<b>G3</b>	n = 2 (3,4%)

Die Mehrheit (n=59) der Patienten unterzogen sich vor der Behandlung unterschiedlichen konservativen, interventionellen oder operativen Therapien mit Ausnahme der PRRT. In der folgenden Tabelle sind diese dargestellt.

**Tabelle 6: Vortherapien**

RFA		1
TACE		7
Ethanol-Injektion		1
OP		
	1. OP	49 (Primärtumor 37, Leber 4, beide 8)
	2. OP	8 (Primärtumor 1, Leber 4, beide 2)
	3. OP	1 (Leber)
	4. OP	1 (Leber)
	5. OP	1 (Leber)
	6. OP	1 (Leber)
Biotherapie		38
Chemotherapie		
	1. Chemo	13
	2. Chemo	4
Antiresorptive Therapie		2
Rezeptorthyrosinkinase-Inhibitoren		2
Immunsuppression		1
Immuntherapie		5
Bestrahlung		1
miBG-Therapie		2

## 4.2. Läsionsbasierte Analyse

Pro Patienten wurden bis zu 8 Läsionen bestimmt und insgesamt wurden 186 Läsionen in 65 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

### Größe

Der mittlere Durchmesser der Zielläsionen betrug  $3,99 \text{ cm} \pm 2,44$  (range 1,51 - 17,46 cm). Nach der Behandlung konnte durchschnittlich eine Verkleinerung der Läsionen dargestellt werden, welche statistisch signifikant war ( $3,58 \pm 2,31$ ;  $p < 0,05$ ).

### PET-Parameter

In der läsionsbasierten Analyse zeigte sich ein signifikant niedrigerer  $SUV_{\max}$  im Vergleich zur Baseline ( $35,34 \pm 23,83$  vs.  $23,81 \pm 15,53$ ;  $p < 0,01$ ). Die übrigen PET-Parameter waren ebenfalls signifikant niedriger ( $p < 0,01$ ). (siehe Tabelle 7)

## Biologisches Tumervolumen (BTV)

Korrespondierend zur SUV-Werte ist das biologische Tumervolumen im Durchschnitt regredient ( $48,08 \pm 118,75$  vs.  $34,34 \pm 73,29$ ; ( $p < 0,01$ )).

**Tabelle 7: PET- und MRT- Parameter vor und nach SIRT**

	vor SIRT	nach SIRT	p-Wert
<b>Größe</b> (cm; MW $\pm$ SD) länglicher Durchmesser	$3,99 \pm 2,44$	$3,58 \pm 2,31$	$<0,05$
<b>SUV<sub>max</sub></b> (MW $\pm$ SD)	$35,34 \pm 23,83$	$23,81 \pm 15,53$	$<0,01$
<b>SUV<sub>mean</sub></b> (MW $\pm$ SD)	$19,01 \pm 10,02$	$13,68 \pm 8,04$	$<0,01$
<b>BTV</b> (ml; MW $\pm$ SD)	$48,08 \pm 118,75$	$34,34 \pm 73,29$	$<0,01$

## Speicherverhalten der Target-Läsionen

In der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA SPECT-CT zeigten die Läsionen ein unterschiedliches Speicherverhalten. Es waren insgesamt 133 Läsionen (71%) mit einer Mehrspeicherung und 12 Läsionen (6,5%) mit einer Minderspeicherung als das gesunde Lebergewebe. Außerdem zeigten 41 Läsionen (22%) eine vergleichbare Speicherung wie das gesunde Lebergewebe.

Bei insgesamt mehrspeichernden Läsionen konnte bei 89 Läsionen eine homogene Speicherung und 48 Läsionen eine heterogene Speicherung nachgewiesen werden.

## Kalkulierte Dosiswerte im Tumor- und gesunden Lebergewebe

Bei Berücksichtigung des T/N-Verhältnisses der SIRT betrug die mittlere Dosis im Tumorgewebe  $110,32 \text{ Gy} \pm 68,7$  wohingegen die Dosis für das gesunde Lebergewebe bei  $42,34 \text{ Gy} \pm 15,35$  lag.

Unter Berücksichtigung des T/N-Verhältnisses an Hand der MAA-SPECT/CT betrug die mittlere Dosis in allen Läsionen (mit T/N aus MAA)  $193,34 \text{ Gy} \pm 161,51$  und die mittlere geschätzte Hintergrunddosis im gesunden Lebergewebe  $40,67 \text{ Gy} \pm 14,24$ .

Für die Indexläsionen wurden die T/N-Werte aus der SIRT berücksichtigt, da diese die Realität nach der Therapie am besten widerspiegeln. Die mittleren absorbierten Dosiswerte der Indexläsionen betragen durchschnittlich  $115,5 \text{ Gy} \pm 75,9$  im Tumorgewebe mit einem Median von 101,2.

Unter Berücksichtigung der T/N-Werte aus der MAA-SPECT/CT, zeigte sich ein durchschnittlicher Dosiswert von 186,60 Gy  $\pm$  153,19. Das gesunde Lebergewebe erhielt eine mittlere Dosis von 39,86 Gy  $\pm$  15,76 (mit T/N aus MAA).

### 4.3. Abstände der Bildgebung vor und nach SIRT

Für alle 65 Patienten erfolgte PET/CT- und MRT-Untersuchungen vor und nach SIRT mit einem mittleren Abstand von 1,99 und 1,31 Monate vor SIRT und 2,44 und 2,52 Monate nach SIRT.

**Tabelle 8: Zeitlicher Abstand der Bildgebung vor und nach SIRT**

Baseline (Monate):	
<b>PET/CT</b>	
mean (min-max)	1,99 (0,03; 6,13)
<b>MRT</b>	
mean (min-max)	1,31 (0,03; 5,56)
Follow up (Monate):	
<b>PET/CT</b>	
mean (min-max)	2,44 (1,43; 5,82)
<b>MRT</b>	
mean (min-max)	2,52 (1,43; 6,23)

### 4.4. Ansprechen nach RECIST und PERCIST

In der folgenden Tabelle wurde das Ansprechen der Indexläsionen nach RECIST dargestellt. In der Bildgebung mittels MRT ca. 3 Monate nach SIRT zeigten über 90% der Indexläsionen (eine Indexläsion pro Patienten) eine Stabilisierung bzw. ein partielles Ansprechen nach RECIST-Kriterien, wohingegen 18,5% eine Progression aufwiesen. Kein Patient zeigte eine Komplettremission.

**Tabelle 9: Tumoransprechen in der ersten Verlaufskontrolle der Indexläsionen nach RECIST**

	Anzahl [n]	Anteil [%]
CR	0	0
PR	8	12,3
SD	45	69,2
PD	12	18,5

Wenn man das Ansprechen der Leber durch Berücksichtigung des Größenverlaufs der zwei größten Läsionen pro Patient (2 Target-Läsionen) ohne Berücksichtigung neu aufgetretener Läsionen oder Größenwachstum von extrahepatischer Läsionen evaluiert, war das Ergebnis etwas abweichend von Ansprechen der Patienten nach Indexläsionen (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Gesamtansprechen der Leber nach RECIST mit Berücksichtigung von 2 Target-Läsionen pro Patienten**

	Anzahl [n]	Anteil [%]
CR	0	0
PR	9	13,9
SD	53	81,5
PD	3	4,6

Die Beurteilung des Tumoransprechens bei Patienten nach PERCIST-Kriterien erfolgte bei 43 Patienten mit vollständigen  $SUV_{max}$ - und  $SUV_{max}$ -Werten. Trotz erfolgter PET-Untersuchungen konnte bei den übrigen Patienten die Quantifizierung des radioaktiven Materials aufgrund der fehlerhaften Einstellung während des PET-Scans nicht durchgeführt werden.

Dafür wurde jeweils eine Indexläsion pro Patienten ausgewählt, die den größten auf die fettfreie Körpermasse normierten SUV-Wert (SUL) aufzeigte.

Nach PERCIST-Kriterien zeigten ca. 30% der Indexläsionen eine partielle Remission, ca. 50% eine Stabilisierung und 19% einen Progress.

**Tabelle 11: Ansprechen der Indexläsionen nach PERCIST**

	Anzahl [n]	Anteil [%]
CR	0	0
PR	14	29,8
SD	24	51,1
PD	9	19,1

In der läsionsbasierten Analyse zeigten 67 Läsionen (46,85 %) einen regredienten, 67 Läsionen (46,85 %) einen stabilen und 9 Läsionen (6,3 %) einen progredienten Verlauf.

**Tabelle 12: Ansprechen aller Läsionen bei 43 Patienten nach PERCIST**

	Anzahl [n]	Anteil [%]
CR	0	0
PR	67	46,85
SD	67	46,85
PD	9	6,3

## 4.5. Tumor-to-Normal Ratio

Die T/N von allen Läsionen und ebenfalls der Indexläsionen aus der <sup>90</sup>Y-SIRT-SPECT/CT beträgt im Durchschnitt 2,61 (min-max: 0,81-8,45 für alle Läsionen, min-max: 0,81-8,36 für Indexläsionen). Das aus der MAA-SPECT/CT bestimmte, durchschnittliche Verhältnis liegt bei 4,86 (min-max: 0,46-24,16) für alle Läsionen und für Indexläsionen bei 4,89 (min-max: 0,47-24,16)

**Tabelle 13: Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen der Indexläsionen anhand der RECIST Kriterien**

Ansprechen der Indexläsionen	Tumor-to-Normal Ratio (MAA)	Tumor-to-Normal Ratio (SIRT)
PR	ø 8,1 (min: 0,5; max: 24,2)	ø 3,2 (min: 1,2; max: 6,8)
SD	ø 4,3 (min: 0,6; max: 15,2)	ø 2,7 (min: 0,8; max: 8,4)
PD	ø 5,1 (min: 1,9; max: 12,6)	ø 1,9 (min: 1,1; max: 2,4)

**Tabelle 14: Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen der Indexläsionen anhand der PERCIST-Kriterien**

Ansprechen der Indexläsionen	Tumor-to-Normal Ratio (MAA)	Tumor-to-Normal Ratio (SIRT)
PR	ø 8,1 (min: 0,9; max: 24,2)	ø 3,2 (min: 1,4; max: 8,4)
SD	ø 3,8 (min: 0,5; max: 12,6)	ø 2,5 (min: 0,8; max: 6,8)
PD	ø 4,0 (min: 0,8; max: 7,0)	ø 2,5 (min: 1,1; max: 4,2)

**Tabelle 15: Durchschnittliche Tumor-to-Normal Ratio nach Ansprechen aller Läsionen anhand der PERCIST Kriterien**

Ansprechen aller Läsionen	Tumor-to-Normal Ratio (MAA)	Tumor-to-Normal Ratio (SIRT)
PR	∅ 5,6 (min: 0,8; max: 24,2)	∅ 2,8 (min: 1,2; max: 8,5)
SD	∅ 4,0 (min: 0,5; max: 12,9)	∅ 2,5 (min: 0,8; max: 8,0)
PD	∅ 4,1 (min: 0,5; max: 9,4)	∅ 2,2 (min: 1,1; max: 3,7)

## 4.6. Tumorlast

Die Tumorlast der Patienten wurde nach Gruppen mit unterschiedlichem Ansprechen analysiert. Nach Beurteilung des Ansprechens nach RECIST-Kriterien zeigten die Patienten mit PR eine durchschnittliche Tumorlast von 25% (min: 10; max: 65). Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf hatten eine statistisch nicht signifikant höhere durchschnittliche Tumorlast von 28 % (min: 6,7; max: 80). Die durchschnittliche Tumorlast von Patienten mit einem Progress betrug 27,5 (min: 5; max: 55).

Darüber hinaus hatten die Patienten mit einer PR nach PERCIST-Kriterien eine durchschnittliche Tumorlast von 20,5 % (min: 5; max: 31,7). Die durchschnittliche Tumorlast der Patienten mit SD betrug 28,5 % (min: 6,7; max: 65). Patienten mit progressiven Krankheitsverlauf nach PERCIST-Kriterien wiesen eine durchschnittliche Tumorlast von 19,4 % (min: 10; max: 35) nach.

**Tabelle 16: Tumorlast der unterschiedlichen Gruppen unter Berücksichtigung der RECIST- und PERCIST-Kriterien**

Tumorlast	
<b>Ansprechen nach RECIST</b>	
PR	∅ 25 (min: 10; max: 65)
SD	∅ 28 (min: 6,7; max: 80)
PD	∅ 27,5 (min: 5; max: 55)
<b>Ansprechen nach PERCIST</b>	
PR	∅ 20,5 (min: 5; max: 31,7)
SD	∅ 28,5 (min: 6,7; max: 65)
PD	∅ 19,4 (min: 10; max: 35)

## 4.7. Überlebensdaten und Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die erste Bildgebung mit PET bzw. MRT erfolgte nach einem medianen Abstand von 2,3 Monaten im Anschluss an die SIRT. Für 18 Patienten war eine aktuelle Verlaufskontrolle mit einer Bildgebung mittels PET-, CT- oder MRT-Untersuchung nach einem medianen Abstand von 66 Monate vorhanden.

Nach einer medianen Follow-Up-Zeit von 42 Monaten mit 47 Patienten zensierten Patienten beträgt das progressionsfreie Überleben  $22,4 \pm 13,6$  Monate. Von den zensierten Patienten haben 43 keine aktuelle Verlaufskontrolle mittels Bildgebung und 4 sind verstorben.

**Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben der Indexläsionen nach der Verteilung in unterschiedlichen Gruppen im Hinblick auf RECIST-Kriterien**

Ansprechen nach RECIST	Progressionsfreies Überleben [Monate]
PR	$\bar{x} 10,4 \pm 4,7$
SD	$\bar{x} 28,7 \pm 26,2$
PD	$\bar{x} 2,6 \pm 0,7$

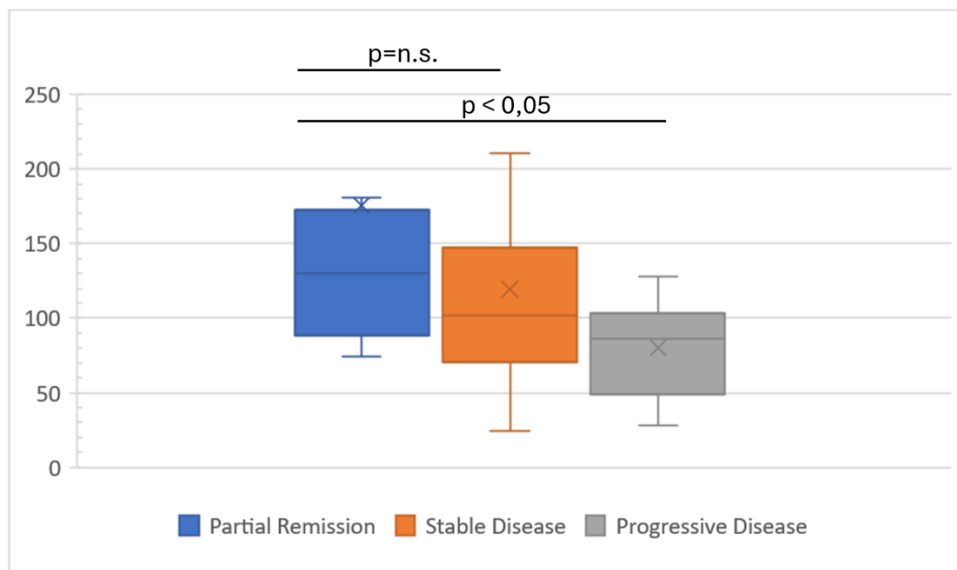
**Tabelle 18: Progressionsfreies Überleben der Indexläsionen nach der Verteilung in unterschiedlichen Gruppen im Hinblick auf PERCIST-Kriterien**

Ansprechen nach PERCIST	Progressionsfreies Überleben [Monate]
PR	$\bar{x} 26,1 \pm 18,81$
SD	$\bar{x} 16,7 \pm 19,54$
PD	$\bar{x} 23,0 \pm 17,93$

## 4.8. Dosimetrie und Therapieansprechen

Die durchschnittlich absorbierte Dosis von allen Läsionen betrug mit der Analyse von T/N aus der  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung-SPECT/CT und MAA-SPECT/CT 110,32 Gy bzw. 193,34 Gy.

**Abbildung 1: Box-Plot-Diagramm für Dosis-Ansprechen-Korrelation nach RECIST für Indexläsionen mit den höchsten  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten in prätherapeutischen PET/CT-Aufnahmen (blau: PR; orange: SD, grau: PD)**



In dem vorliegenden Box-Plot-Diagramm wurde die Einteilung der Dosis-Werte der Indexläsionen nach dem Ansprechen nach RECIST-Kriterien dargestellt. Die Patienten mit einer Remission hatten einen durchschnittlichen mittleren Dosiswert von  $163,9 \pm 129,2$  Gy (min: 74,2; max: 470,9). Der durchschnittliche Dosiswert von Patienten mit einem stabilen Krankheitsverlauf betrug  $115,5 \pm 69,4$  Gy (min: 24,1; max: 447,5). Die Patienten mit einem Progress zeigten einen statistisch signifikant geringeren durchschnittlichen mittleren Dosiswert von  $83,0 \pm 28,3$  Gy (min: 38,2; max: 127,9).

Die Dosiswerte wurden anhand T/N-Werte, die aus den  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CTs ermittelt wurden, berechnet.

**Tabelle 19: Absorbierte Dosiswerte der Indexläsionen nach dem Ansprechen nach RECIST**

<b>Ansprechen</b>	<b>Dosiswerte</b>
PR	$\bar{\varnothing} 163,9 \text{ Gy} \pm 129,2$
SD	$\bar{\varnothing} 115,5 \text{ Gy} \pm 69,4$
PD	$\bar{\varnothing} 83,0 \text{ Gy} \pm 28,3$

In der nachfolgenden Tabelle wird die Verteilung der Indexläsionen abhängig von der erhaltenen Dosis in den RECIST-Gruppen PR, SD und PD dargestellt. Die erste Verteilung der Läsionen erfolgte mit einem Cut-Off-Dosis-Wert von 120 Gy, der in der Literatur etabliert ist (61). Lediglich 4 Läsionen mit Remission, zeigten gleichzeitig eine Dosis von weniger als 120 Gy. Dahingegen zeigten 25 Patienten einen stabilen Krankheitsverlauf. 11 Patienten zeigten einen Progress. Bei einer Dosis von mehr als 120 Gy zeigten erneut 4 Patienten eine PR, 20 Patienten eine SD und 1 Patient eine PD.

Mit einem Cut-Off-Dosis-Wert von 170 Gy war die Einteilung der 65 Indexläsionen unterschiedlicher. Für eine Dosis von unter 170 Gy zeigten 6 Läsionen eine Remission, 40 eine SD und 12 Läsionen einen Progress. Von den 7 Läsionen, die eine Dosis von mehr als 170 Gy erhielten, zeigten 2 eine Remission und 5 einen stabilen Krankheitsverlauf. Es gab keine progredienten Läsionen mit diesem Cut-Off.

**Tabelle 20: Verteilung der Indexläsionen in die Gruppen nach RECIST in Abhängigkeit von der absorbierten Dosis im Tumorgewebe**

<b>Ansprechen nach RECIST</b>	<b>Anzahl der Indexläsionen</b>
<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe &lt; 120Gy</b>	
PR	4
SD	25
PD	11
<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe &gt; 120Gy</b>	
PR	4
SD	20
PD	1
<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe &lt; 170Gy</b>	
PR	6
SD	40
PD	12
<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe &gt; 170Gy</b>	
PR	2
SD	5
PD	0

In den folgenden zwei Tabellen werden die durchschnittlich im Tumorgewebe absorbierten Dosiswerte in Abhängigkeit des Ansprechens der Indexläsionen dargestellt. Die Dosis wurde zum einen mit T/N aus der MAA-Angiographie und zum anderen mit T/N aus der SIRT-Bremsstrahlung berechnet. Die Gruppen in der Tabelle 21 wurde nach RECIST-Kriterien analysiert.

**Tabelle 21: Durchschnittliche absorbierte Dosiswerte im Tumorgewebe nach Ansprechen aller Läsionen nach RECIST**

<b>Ansprechen aller Läsionen</b>	<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe (MAA)</b>	<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe (SIRT)</b>
<b>PR</b>	∅ 211,85 (min: 30,40; max: 624,20)	∅ 134,40 (min: 41,10; max: 470,90)
<b>SD</b>	∅ 192,07 (min: 13,70; max: 912,40)	∅ 107,62 (min: 24,10; max: 490,60)
<b>PD</b>	∅ 156,14 (min: 93,20; max: 284,90)	∅ 95,82 (min: 41,80; max: 192,50)

In die nachfolgende vergleichbare Analyse wurde statt RECIST das Ansprechen nach PERCIST einbezogen.

**Tabelle 22: Durchschnittliche absorbierte Dosiswerte im Tumorgewebe nach Ansprechen aller Läsionen nach PERCIST**

<b>Ansprechen aller Läsionen</b>	<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe (MAA)</b>	<b>Absorbierte Dosis im Tumorgewebe (SIRT)</b>
<b>PR</b>	∅ 216,81 (min: 31,30; max: 912,40)	∅ 119,78 (min: 38,20; max: 490,60)
<b>SD</b>	∅ 159,89 (min: 21,80; max: 768,90)	∅ 96,34 (min: 24,10; max: 224,30)
<b>PD</b>	∅ 177,39 (min: 13,70; max: 462)	∅ 137,61 (min: 30; max: 470,90)

## 4.9. Überlebensanalyse

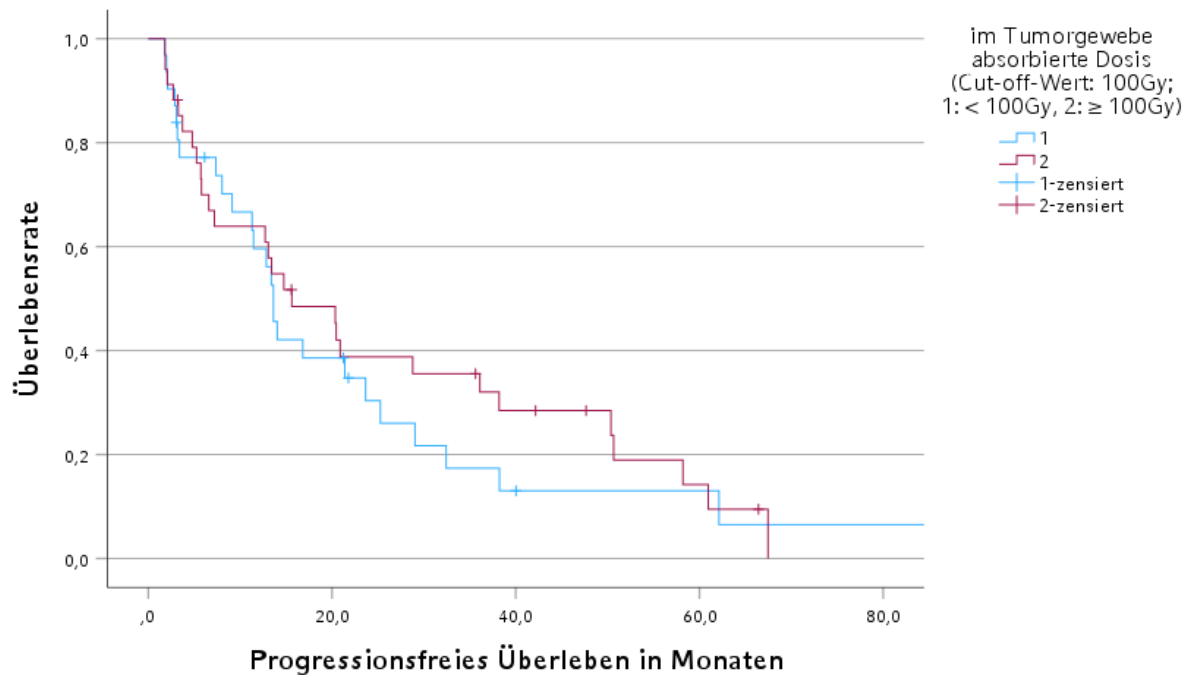
Das mediane PFS betrug 14 Monate. Das OS betrug 42 Monate, ist jedoch in Anbetracht der vielen zensierten Patienten nur eingeschränkt wertbar und nicht in die weitere Auswertung eingeflossen. Nicht alle in die Analyse eingeschlossene Patienten konnten bis zum Auftreten des relevanten Endereignisses beobachtet werden. 47 Patienten sind auf Grund fehlender Daten frühzeitig von der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen und haben keine Verlaufskontrollen. Diese gelten daher als zensierte Daten.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode wurden die unten stehenden Überlebenskurven erstellt. Hier wurden zwei Gruppen von Patienten bzw. Indexläsionen, die mit einem tumorabsorbierten Dosis-Wert, der an Hand des T/N-Verhältnisses aus SIRT berechnet wurde, miteinander verglichen. Die x-Achse repräsentiert die Zeit in Monaten seit Beginn der Behandlung, während die y-Achse den Anteil der überlebenden Patienten darstellt.

In der Abbildung 2 erhalte die Patientengruppe 1 eine Dosis von weniger als 100 Gy und die Patientengruppe 2 von mehr als 100 Gy. Das mediane Überleben wurde anhand der Kaplan-Meier-Kurve für die beiden Gruppen ermittelt. In Gruppe A lag das mediane Überleben bei 13 Monaten, während es in Gruppe B bei 15 Monaten lag. Nach 30 Monaten beträgt die Überlebensrate in Gruppe 1 etwa 20%, während sie in Gruppe B fast bei etwa 40% liegt.

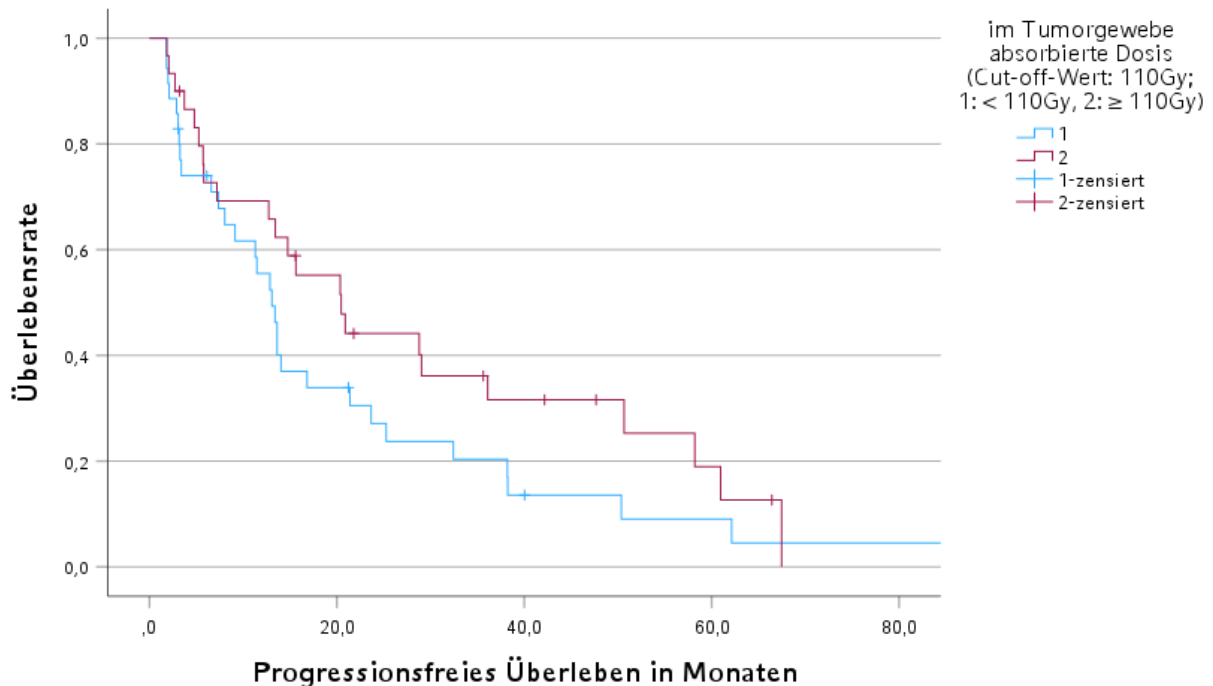
Nach etwa 60 Monaten war die Überlebensrate von beiden Gruppen mit etwa 10% vergleichbar.

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 100 Gy**



In der Abbildung 3 wurde der Cut-Off-Dosis-Wert auf 110 Gy festgelegt. Die Kaplan-Meier-Analyse ergab, dass das mediane Überleben in Gruppe A 15 Monate betrug, während es in Gruppe B bei 20 Monate lag. Nach etwa 20 Monaten beträgt die PFS in Gruppe 1 etwa 35%, während sie in Gruppe 2 bei etwa 55% liegt. Im Vergleich zum Verhältnis zwischen beiden Patienten mit Cut-Off-Dosis-Wert von 100 Gy stellt die Gruppe 2 mit einer Dosis von  $> 110$  Gy ein besseres PFS als die Gruppe 1 dar.

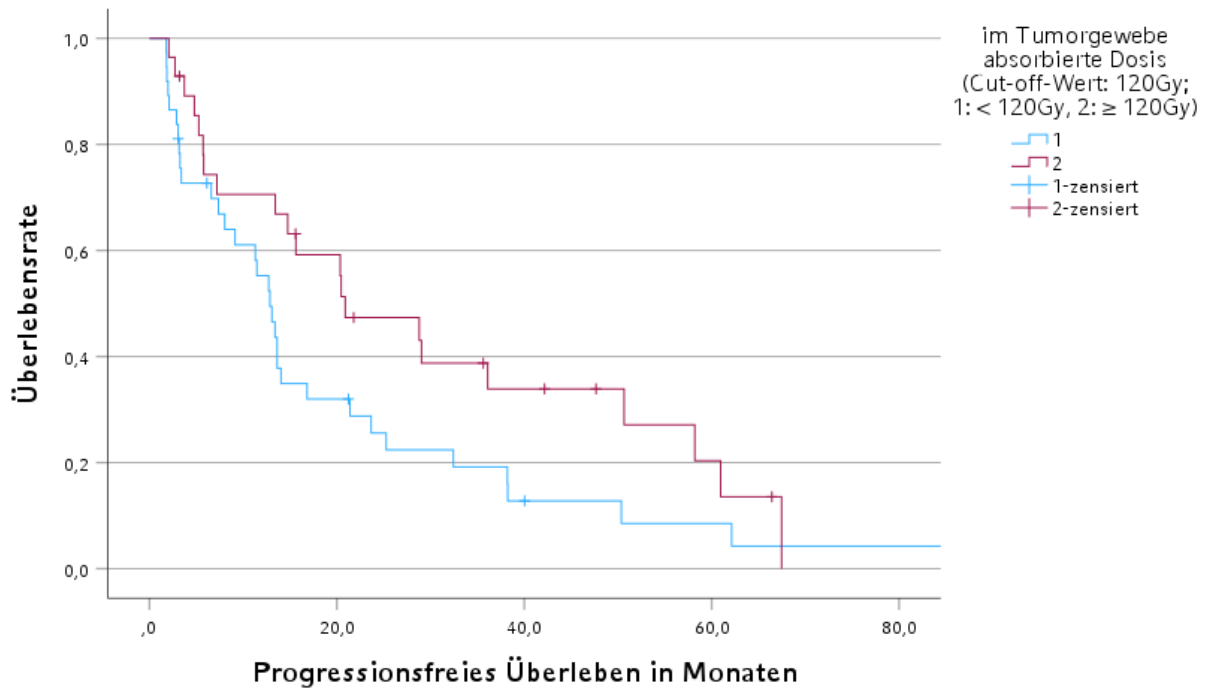
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 110 Gy



Letztlich illustriert die Abbildung 4 die Kaplan-Meier-Kurve zwischen beiden Patientengruppen mit einem Cut-Off-Dosis-Wert von 120 Gy. In Gruppe 1 lag das mediane Überleben bei 14 Monaten, während Gruppe B ein medianes Überleben von 20 Monaten aufwies. Etwa 25 Monate nach Beginn der Therapie zeigt die Gruppe 1 ein PFS von 25%, wobei das PFS von der Gruppe 2 etwa bei 45% liegt. Auch nach 50 Monaten besteht ein relativ großer Abstand zwischen beiden Gruppen. Die Gruppe 1 zeigt ein PFS von etwa 15% und die Gruppe 2 hat eine Überlebensrate von etwa 35%. Somit zeigten die beiden Gruppen zeigten einen deutlicheren Unterschied mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 120 Gy.

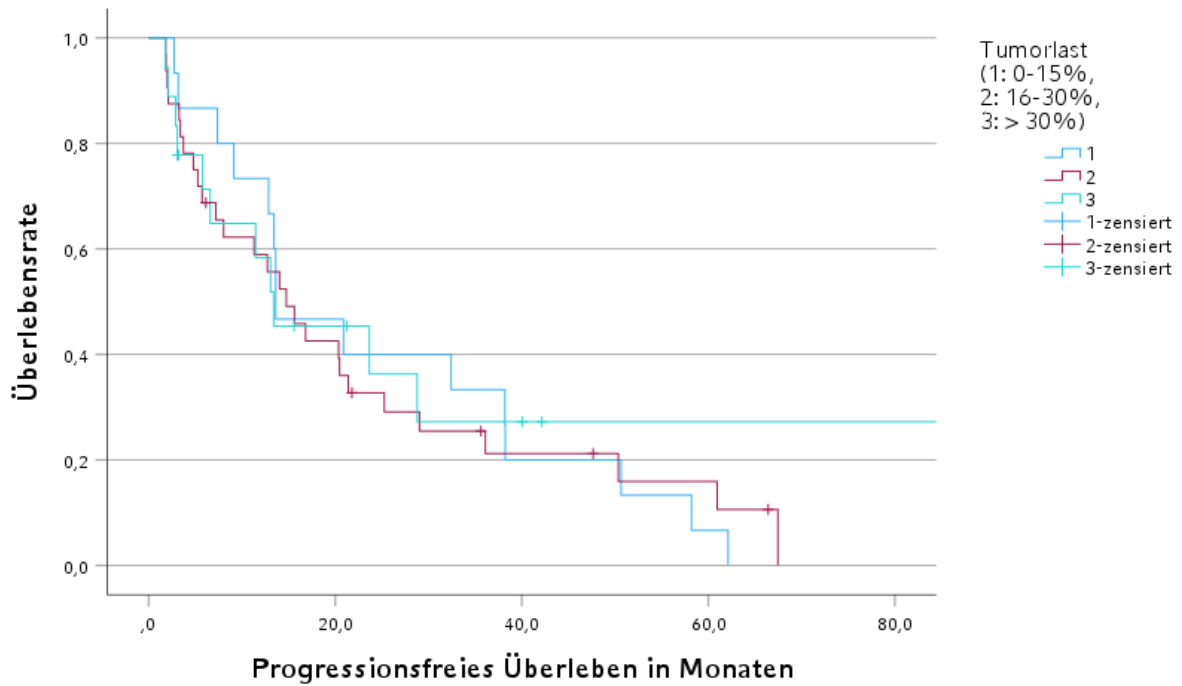
Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit den unterschiedlichen Dosis-Cut-Off-Werten sind zwar statistisch nicht signifikant. Allerdings veranschaulicht die Abbildung 4, dass die Behandlung in Gruppe 2 mit einem verbesserten Gesamtüberleben im Vergleich zur Behandlung in Gruppe 1 assoziiert ist.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve mit dem Cut-Off-Dosis-Wert von 120 Gy

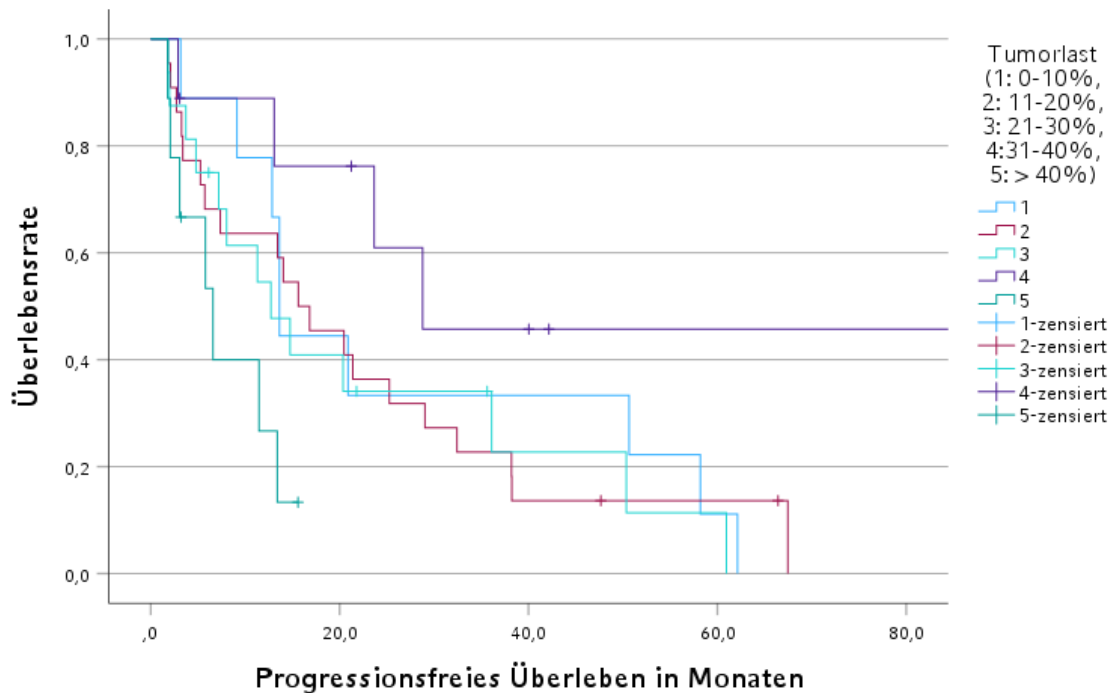


Darüber hinaus wurde untersucht, ob die Tumorlast einen Einfluss auf das Überleben hat. Hier konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Tumorlastgruppen festgestellt werden.

**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve nach den Tumorlastgruppen mit der Gruppierung des Tumorlastes: 0-15%, 16-30% und > 30%**



**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve nach den Tumorlastgruppen mit der Gruppierung des Tumorlastes: 0-10%, 11-20%, 21-30%, 31-40% und > 40%**



Zur Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurde als Beispiel zwei Gruppen mit unterschiedlichen Dosis-Cut-Off-Werten gebildet und das PFS nach dem Cut-Off-Wert miteinander verglichen.

In der ersten Gruppe haben die Indexläsionen mit einer Dosis von weniger als 120 Gy für  $18,9 \pm 25,7$  Monate keinen Progress gezeigt. Diejenigen mit höheren Dosiswerten hatten ein PFS von  $26,1 \pm 21,8$  Monate. In der Gruppe mit dem Dosis-Cut-Off von 170 Gy betrug das PFS  $21,7 \pm 24,8$  Monate. Die Indexläsionen mit einer Dosis von mehr als 170 Gy waren für  $21,2 \pm 21,2$  Monate progressionsfrei.

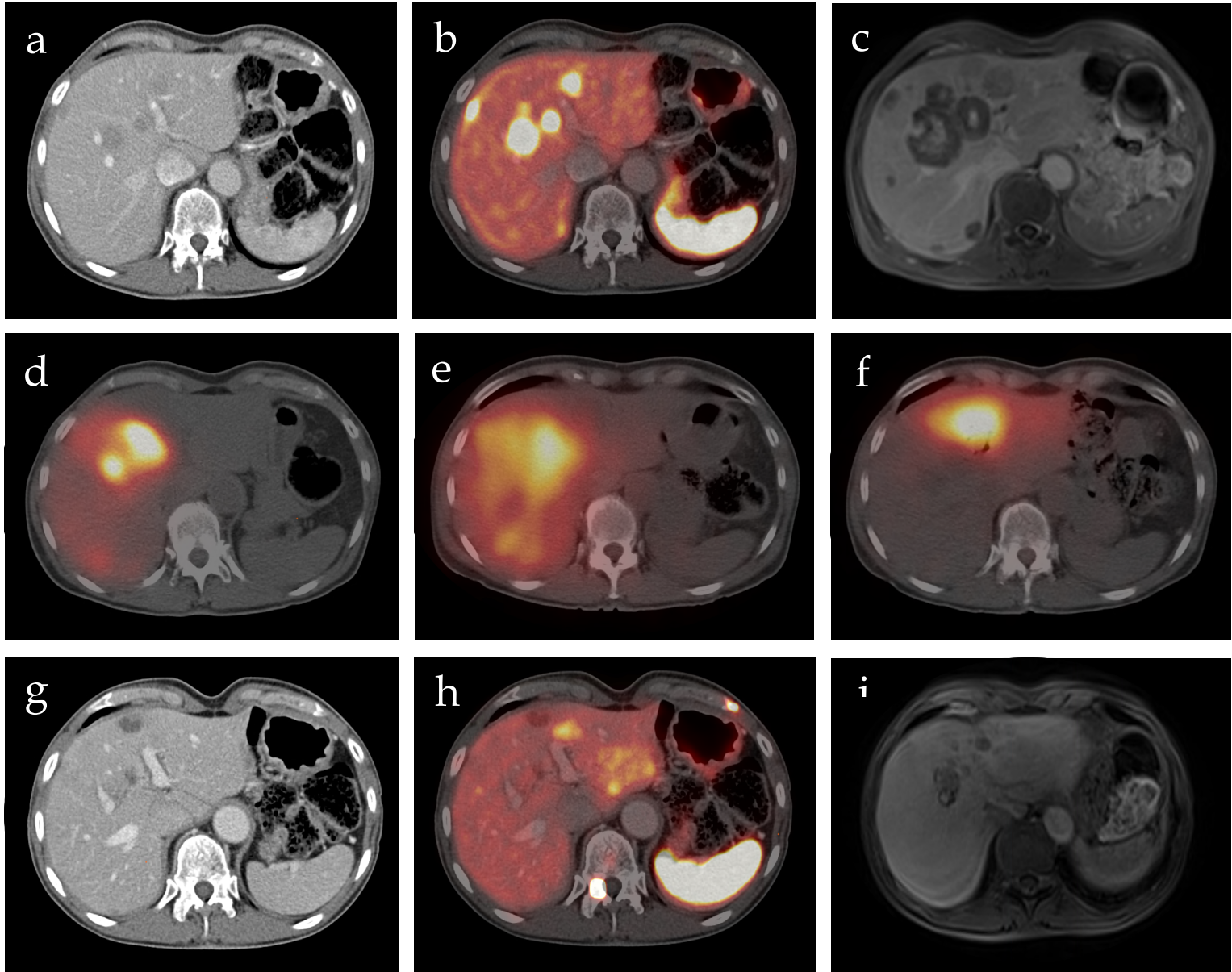
Die Analyse ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit den unterschiedlichen Dosis-Cut-Off-Werten. Dennoch stellt die Tabelle 23 dar, dass eine noch höhere Dosis von 170 Gy keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bietet.

**Tabelle 23: Progressionsfreies Überleben in Monate nach einem Cut-Off-Wert der absorbierten Dosis im Tumorgewebe**

Absorbierte Dosis im Tumor [Gy]	Progressionsfreies Überleben [Monate]
< 120Gy	$\bar{x} 18,9 \pm 25,7$
> 120Gy	$\bar{x} 26,1 \pm 21,8$
< 170Gy	$\bar{x} 21,7 \pm 24,8$
> 170Gy	$\bar{x} 21,2 \pm 21,2$

## 4.10. Patientenbeispiele

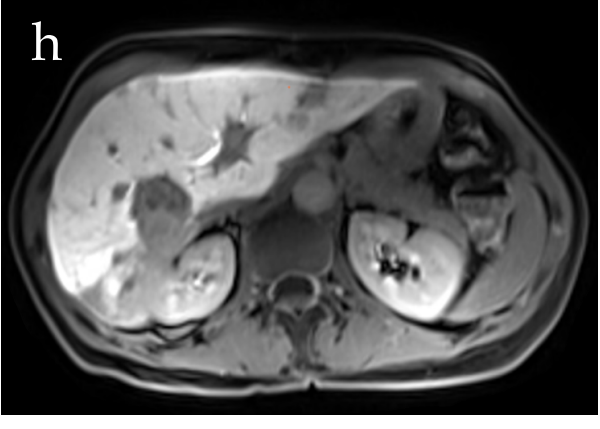
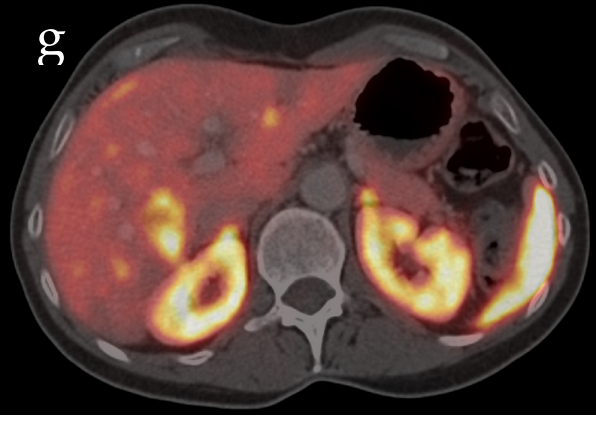
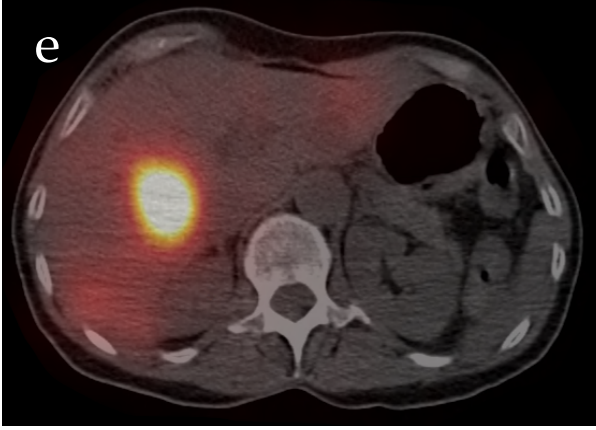
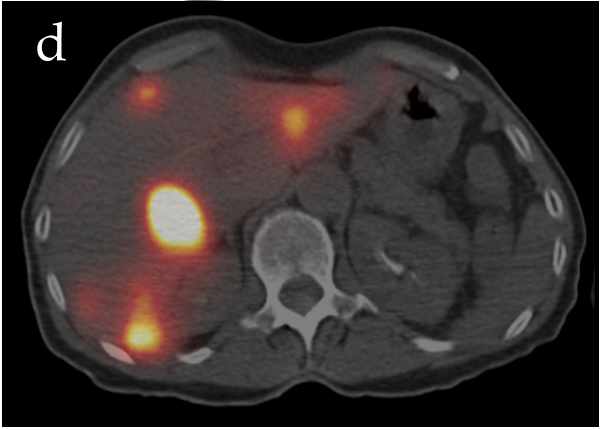
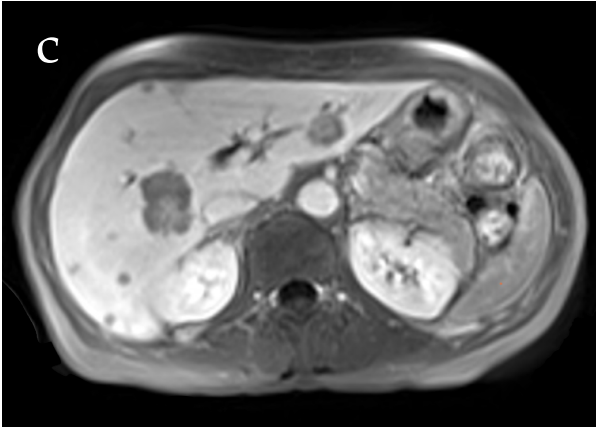
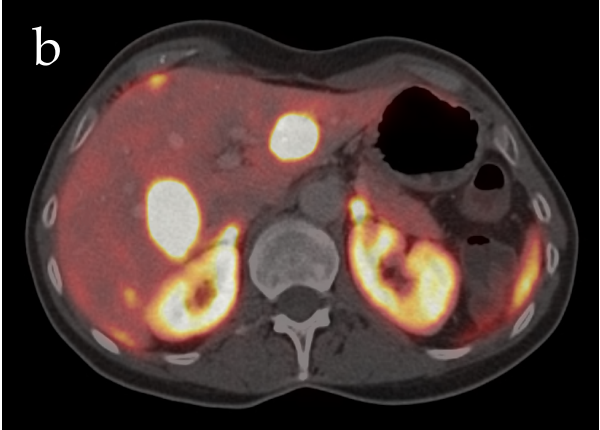
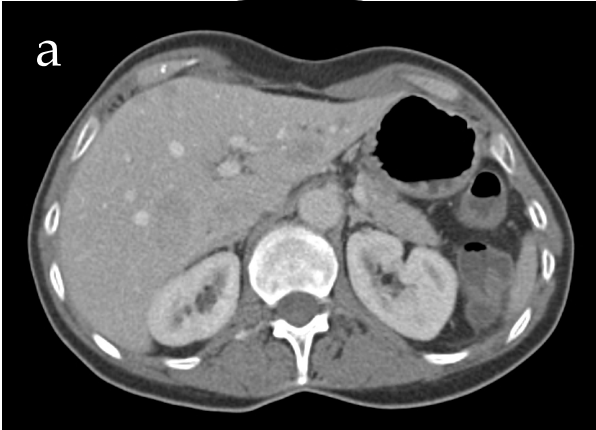
### 4.10.1. Patientenbeispiel 1



**Abbildung 7 (a-i):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 56-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Pankreas (ED 11/2013, Ki-67-Wert der Leber 20%)

Vor Durchführung der SIRT zeigte sich in der prä-therapeutischen Baseline-Bildgebung ein Größenprogress der bekannten hepatischen Metastasierung in der MRT (c) mit zunehmender SSTR-Expression in der gleichzeitig durchgeführten SSTR-PET/CT (a, b). Es wurde im interdisziplinären Tumorboard beschlossen, nach einer MAA-Angiographie (Tc-99m MAA SPECT/CT, d) eine zweizeitige SIRT (Bremsstrahlung-SPECT/CT, e, f) durchzuführen. Die Aufnahmen zeigten eine deutliche Mehrspeicherung in den Leberläsionen. Die 3 Monate nach der Therapie durchgeführten SSTR-PET/CT (g, h) sowie die MRT (i) zeigten ein deutliches Therapieansprechen. Die Indexläsion vom Patienten erhielten eine mittlere Dosis von 119 Gy. Nach RECIST- und PERCIST-Kriterien zeigte sich eine PR.

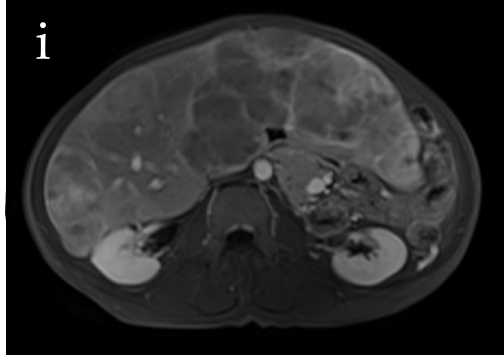
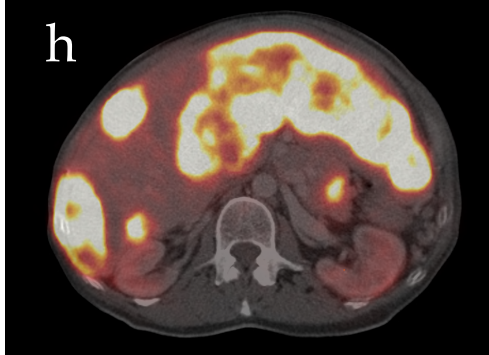
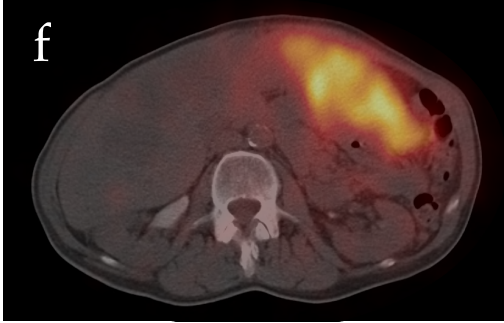
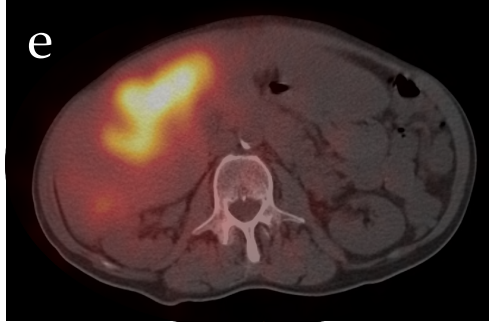
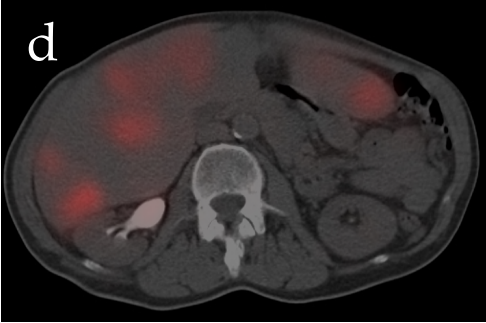
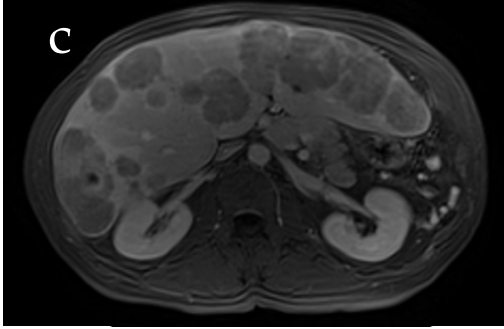
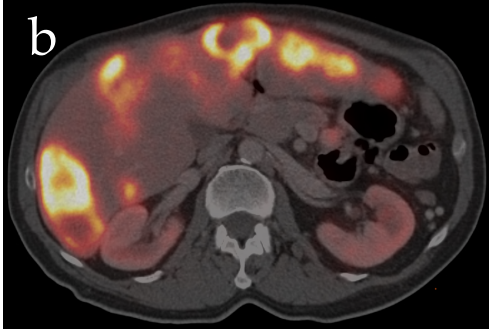
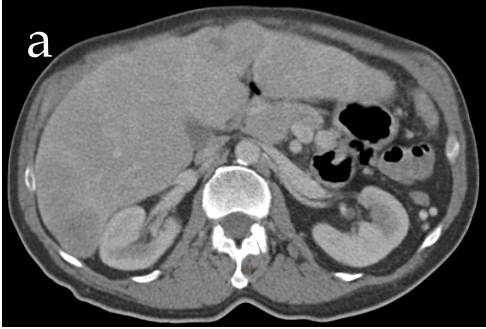
4.10.2. Patientenbeispiel 2



**Abbildung 8 (a-h):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 58-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Gastrointestinaltrakts (ED 2005, Ki-67-Wert der Leber 10%)

Bei diesem Patienten konnte ein ähnlich vielversprechendes Ansprechen auf die Therapie beobachtet werden. Unmittelbar 3 Monate vor der SIRT durchgeführten DOTATATE-PET/CT und MRT-Aufnahmen (a, b, c) wiesen eine Progredienz des Krankheitsverlaufs nach. Mit der im Rahmen der SIRT-Planung veranlassten MAA-Angiographie konnte einen beeinträchtigenden Leber-Lungen-Shunt ausgeschlossen werden. Die SIRT-Aufnahmen zeigten eine zufriedenstellende Anreicherung von  $^{90}\text{Y}$ . Die 3 Monate nach der Behandlung durchgeführten PET/CT und MRT demonstrierten einen deutlichen Rückgang der Größe und SSTR-Expression der Leberläsionen. Die Indexläsion des Patienten zeigte eine mittlere absorbierte Dosis von 141 Gy. Das Ansprechen nach RECIST- und PERCIST-Kriterien war PR.

4.10.3. Patientenbeispiel 3



**Abbildung 9 (a-i):** Prä- und postinterventionelle PET/CT- und MRT-Bilder bzw. SPECT/CT-Bilder eines 64-jährigen Patienten mit hepatisch metastasiertem NET des Pankreas (ED 9/2011, Ki-67-Wert der Leber 25%)

Bei dem Patientenbeispiel zeigte sich eine deutliche Zunahme der SSTR-Expression sowie Größe der Läsionen im Vergleich zwischen den prä- und postinterventionelle PET/CT- (a, b, g, h) bzw. MRT-Aufnahmen (c, i). Für diesen ausgeprägten Tumorbefall in der Leber ließ sich sowohl bei der MAA-Angiographie (Tc-99m MAA SPECT/CT, d) sowie bei den beiden SIRT-Zyklen (e, f) keine kräftige Mehrspeicherung in den Leberläsionen nachweisen. Die Indexläsion vom Patienten zeigten einen mittleren Dosiswert von 42 Gy. Nach RECIST-Kriterien zeigte sich bei diesem Patienten eine PD, wobei nach PERCIST-Kriterien ein stabiler Verlauf zu beobachten war (SD).

## 5 Diskussion

Die SIRT ist eine etablierte Therapieoption für die Behandlung primärer und sekundärer Lebertumore. Bereits seit mehreren Jahren findet die RE mit  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären klinische Anwendung bei NET. Sie kann insbesondere als eine alternative Therapie bei inoperablen Lebermetastasen eingesetzt werden und führt zu einer verbesserten Überlebensrate und einem besseren Ansprechen des Tumors.

Eine Meta-Analyse von 37 Studien mit insgesamt 1575 Patienten konnte zeigen, dass das mediane Überleben nach einer SIRT bei 28 Monaten (min-max: 14-70 Monate) liegt, und dass das mediane PFS zwischen 4 Monaten und 14 Monaten liegt (62). Nach der retrospektiven Studie mit 148 Patienten von Kennedy et al. beträgt die mediane Überlebenszeit nach SIRT 70 Monate (63). Memon et al. liefern eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 34,4 Monaten in ihrem kleineren Kollektiv von 40 Patienten (min-max: 1,1-75,5 Monate) (64). Es handelt sich hierbei jedoch um sehr heterogene Gruppen aus retrospektiven Datensätzen, was die teils sehr unterschiedlichen Überlebenszeiten erklären könnte.

Bei dieser zielgerichteten Therapie mit radioaktiven Partikeln spielen die Aktivitätsbestimmung und Dosimetrie eine wesentliche Rolle. Ein zentrales Thema der Forschung ist die Korrelation der absorbierten Dosis mit dem Therapieansprechen. Van den Hoven et al. hoben hervor, dass eine durchschnittliche Dosis von mehr als 60 Gy bei Patienten mit CRC eine Verlängerung des Überlebens von 5,3 Monate auf 11,5 Monate zur Folge hat (65). Nach der Studie von Garin et al. lagen die Tumordosenwerte, die ein Ansprechen bei HCC ermöglichen, zwischen 100 und 210 Gy für  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären. Eine signifikante Korrelation zwischen der Tumordosis und dem OS konnte nachgewiesen werden (66).

In anderen Arbeitsgruppen mit anderen Primärtumoren zeigten sich jedoch auch konträre Daten. Nach Badiyan et al. korrelierte das OS bei Patienten mit CRC weder mit der verabreichten Aktivität noch mit der erzielten Dosis. Die verabreichte Dosis stand auch nicht im Zusammenhang mit dem Ansprechen (67).

In der vorliegenden retrospektiven Auswertung konnte ein Zusammenhang zwischen der tumorabsorbierten Dosis und dem Therapieansprechen nach SIRT nachgewiesen werden. Nach Gruppierung des Ansprechens nach RECIST erhielten Indexläsionen mit einer Remission in der Bildgebung eine durchschnittliche Dosis von 134,40 Gy, wohingegen die durchschnittliche mittlere Dosis von Indexläsionen mit SD und PD lediglich 107,62 bzw. 95,82 Gy. betrug.

Nicht nur das Ansprechen, sondern auch das OS steht in einem Zusammenhang mit der absorbierten Dosis im Tumorgewebe. Nach einer neueren Studie von Wong et al. erwies sich die SIRT als eine wirksame Therapie für Patienten mit metastasiertem NET mit einem medianen OS von 33 Monaten und einem PFS von 25 Monaten. Insgesamt gab es keinen signifikanten Unterschied im OS oder PFS zwischen den verschiedenen NET-Primärlokalisationen, obwohl das längste OS bei Patienten mit pankreatischen Primärtumoren beobachtet wurde (68). In einer CIRSE-Register Studie, in die Helmberger et al. insgesamt 1027 Patienten mit Lebermetastasen unterschiedlicher Entitäten eingeschlossen haben, zeigten 58 NET-Patienten ein OS von 33,1 Monaten (69). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der vom Tumor absorbierten Dosis und dem PFS. Die objektive Ansprechrates in der Bildgebung könnte daher in zukünftigen Studien mit  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären als Prädiktor für das Überleben dienen (70). Ergänzend gibt es noch verschiedene Faktoren, die das Überleben beeinflussen können. Beispielsweise sind die Expression des immunhistochemischen Markers Chromogranin A und der Ki67-Index unabhängige Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben von Patienten mit NET (71).

Zwar sind die Daten bezüglich der Relevanz der Dosimetrie klinisch von großer Relevanz, dennoch herrscht Uneinigkeit bezüglich der korrekten Methodik. Für die Dosimetrie wurden über die Jahre unterschiedliche Methoden entwickelt und verglichen. Im Rahmen einer randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-2-Studie in Frankreich wurde die MAA-SPECT/CT-basierte personalisierte Dosimetrie im Vergleich zur standardisierten Dosimetrie bestimmt. Die personalisierte Dosimetrie führte zu einer bedeutenden Verbesserung der objektiven Ansprechrates und des OS von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Leberzellkarzinomen (HCC), bei einem akzeptablen Toxizitätsprofil und ohne Erhöhung der Toxizität im Vergleich zur Standarddosimetrie. Hier wurden in der Gruppe mit personalisierter Dosimetrie MAA-SPECT/CT-Daten und in der Gruppe mit Standard-Dosimetrie "lediglich" Standard-Diagnostik (CT-Scan, MRT oder conebeam-CT, sofern verfügbar) die der Couinaud-Klassifikation betrachtet (72). Eine prospektive Studie über SIRT bei NET-Patienten mit Holmium deutete darauf hin, dass für die adjuvante Therapie von HCC eine Dosis von 90 Gy für das Behandlungsvolumen verabreicht werden kann, wobei eine Dosis von  $\geq 120$  Gy im Zielvolumen erreicht werden kann (73).

Bei der Durchführung der SIRT mit  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären wird eine personalisierte Aktivitätsberechnung empfohlen, die auf der Dosimetrie und dem multidisziplinärem Management zur Optimierung der Sicherheit und Wirksamkeit der Therapien beruht (74).

Chansanti et al. konnten zeigen, dass das Tumoransprechen auf eine  $^{90}\text{Y}$ -RE bei NET-Lebermetastasen anhand der geschätzten absorbierten Tumordosis mittels Partitionsmodell vorhergesagt werden kann. Diese beruhte dabei auf der Tumoraufnahme in der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA in der Angiographie zur Behandlungsplanung (75).

In der Praxis soll die SIRT-Planung auf einer tumoriziden Tumordosis beruhen, die notwendig ist, um eine Tumorreaktion hervorzurufen, aber auch auf einer Normalleber-Dosis, die nicht überschritten werden sollte. In dem Zusammenhang spielt der Cut-Off-Wert der Dosis eine entscheidende Rolle für das bestmögliche Ergebnis. Der Großteil der Dosimetrie-Forschung im Rahmen der SIRT konzentriert sich auf HCC. In einer früheren Studie von Lau et al. war das Überleben von Patienten mit einer Tumordosis von  $> 120$  Gy signifikant besser (mediane Überlebenszeit von 55,9 Wochen) im Vergleich zu Patienten mit niedrigeren Tumordosen (mediane Überlebenszeit von 26,2 Wochen) (76). Kürzlich hat ein multidisziplinäres Expertengremium mit 23 internationalen Experten eine mittlere absorbierte Dosis für die nichttumoröse Leber von  $\leq 40$  Gy als sicher definiert (74).

Bei der MAA-basierten Dosimetrie lagen die Schwellendosen, die ein Ansprechen des Tumors ermöglichen zwischen 100 und 210 Gy für  $^{90}\text{Y}$ -Harz-Mikrosphären. Es wurde ein signifikanter Einfluss der Tumordosis auf das OS festgestellt. Die Korrelation zwischen  $^{90}\text{Y}$ -basierter Dosimetrie und Ansprechen wurde ebenfalls berichtet (66).

In der SARAH-Studie wurden die längste Überlebenszeit und die höchste Krankheitskontrollrate bei HCC-Patienten beobachtet, die 100 Gy oder mehr in ihrer Indexläsion erhalten haben (77).

Bei einer Gruppe von Patienten mit nicht resezierbaren Lebermetastasen verschiedener Primärtumore ließ sich nachweisen, dass Patienten mit PD ein statistisch niedrigeres T/N-Dosisverhältnis als Patienten mit CR aufweisen. Bei Patienten mit einem niedrigen T/N-Verhältnis, das nahe bei oder weniger als 1,0 beträgt, ist eine gründliche Nachsorge mit zeitnaher Bildgebung erforderlich, und es könnte eine wiederholte Behandlung notwendig sein (78). Leider ist die Zahl der NEN-spezifischen Arbeiten derzeit noch begrenzt. Chansanti et al. waren der Meinung, dass höhere Cut-Off-Werte für Tumordosen bei RE mit Harzmikrosphären notwendig sind. Bei NET führte eine höhere mittlere Tumordosis zu einer besseren Ansprechrates (207 vs. 114 Gy bei Respondern bzw. Non-Respondern). Die Ansprechrates lag bei 96%, wenn die Tumordosis  $> 191$  Gy betrug. Bei einer Tumordosis  $< 73$  Gy wurde kein Ansprechen beobachtet (75).

In der vorliegenden Analyse zeigten die Patienten mit einer mittleren Dosis von über 120 Gy im Tumorgewebe, ein besseres PFS, daher wurde hier 120 Gy als Cut-Off-Wert etabliert. Bei der ersten Verlaufskontrolle für die Beurteilung des Ansprechens nach RECIST zeigte sich unterhalb eines Dosiswertes von 120 Gy eine höhere Rate an Patienten mit PD als mit einem Dosiswert von mehr als 120 Gy (27,5% bzw. 4%). Die anderen Gruppen (SD, PR) zeigten eine gleichmäßige Verteilung. Die Patienten mit einer PR, die eine Dosis von weniger bzw. mehr als 120 Gy erhielten, bildeten 10% bzw. 16% der Gruppe. 62,5% der Patienten, die eine Dosis von weniger als 120 Gy erhielten, wiesen eine stabile Erkrankung nach RECIST auf. Bei Patienten, die eine Dosis von über 120 Gy erhielten, zeigten 80% eine stabile Erkrankung nach RECIST.

In mehreren Studien lieferte die präinterventionelle Angiographie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA einen guten Vorhersagewert zur geschätzten absorbierten Tumordosis. Eine höhere  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA Anreicherung sagte eine höhere Tumordosis im Rahmen der Therapie voraus. Kao et al. konnte zeigen, dass man mit einer bildgesteuerten personalisierten prädiktiven Dosimetrie durch das MAA-SPECT/CT-basierte mittleres T/N-Verhältnis hohe klinische Erfolgsraten für eine sichere und wirksame  $^{90}\text{Y}$ -RE erzielt werden kann (75, 79, 80).

Im Gegenzug sind einige zu dem Schluss gekommen, dass  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA kein guter Prädiktor für die  $^{90}\text{Y}$ -Verteilung ist. In der Studie von Thomas et al. waren die MAA-Dosen proportional zu den  $^{90}\text{Y}$ -Dosen, allerdings wurde die durchschnittliche Tumordosis in der MAA-basierten Analyse um fast 40% überschätzt. Sie folgerten daher, dass die generelle Verwendung der MAA-SPECT/CT zur Planung der Tumordosimetrie nicht zu empfehlen ist, da in 50% der Fälle die Katheterposition zwischen MAA-Planung und  $^{90}\text{Y}$ -Behandlung um mehr als 10 mm abweichen kann, was einen enormen Fehler darstellt (81).

Die in der Studie von Thomas et al. beobachteten T/N-Werte für MAA und  $^{90}\text{Y}$  reichten in allen Fällen (n=32) von  $< 1$  bis  $> 8$  jedoch war die Korrelation zwischen MAA und  $^{90}\text{Y}$  sehr gering. Die  $^{90}\text{Y}$ -T/N-Werte waren im Durchschnitt ca. 30% niedriger als die der MAA (81). Auch in unserer Analyse waren die  $^{90}\text{Y}$ -basierte Werte niedriger im Vergleich zur MAA-SPECT/CT.

Nach Knešáurek et al. konnte die endgültige  $^{90}\text{Y}$ -Verteilung nur durch bildgebende Verfahren nach der Therapie, wie der Bremsstrahlung-SPECT/CT oder besser der PET-Bildgebung bestätigt werden, da die Verteilung der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA und der  $^{90}\text{Y}$  durch eine unterschiedliche Positionierung des Katheters stark voneinander abweichen kann (78). Bei den vorliegenden Patienten, bei denen bildmorphologisch ein gutes Ansprechen nach RECIST 1.1

nachgewiesen werden konnte, zeigten gelegentlich auch niedrige T/N-Werte. Hier könnte die Ursache durchaus die unterschiedliche Positionierung des Katheters sein.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs und der Dosimetrie wird überwiegend die  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT eingesetzt wobei das breite Spektrum der Bremsstrahlung die räumliche Auflösung und die Genauigkeit der Quantifizierung begrenzt. Daher können die Auswertungen aus den  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT-Aufnahmen jedoch auch fehleranfälliger sein (82).

In unserer Analyse wurde auch die präinterventionelle Vorbereitung mit MAA-SPECT/CT durchgeführt. Trotz der reduzierten Bildqualität der  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT-Aufnahmen im Vergleich zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT wurden die T/N-Ratio aus den  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT-Aufnahmen in der Auswertung verwendet, da die VOIs aus der Bremsstrahlung der Realität der Verteilung des radioaktiven Materials im Rahmen der Therapie entsprechen. Es wurde davon ausgegangen, dass die T/N-Werte aus der SIRT und nicht aus der Simulation vor der Behandlung die Anreicherung vom radioaktiven Material besser darstellen. Daher wurden die T/N-Werte aus der SIRT gegenüber der MAA-SPECT/CT für die Dosisberechnung bevorzugt. Letztendlich muss jedoch festgehalten werden, dass die durchschnittlichen T/N-Werte aus der MAA-SPECT/CT und Bremsstrahlung für die Indexläsionen eine ähnliche Verteilung zwischen den unterschiedlichen Gruppierungen des Ansprechens (PR, SD, PD) gezeigt haben.

Ein weiterer wichtiger Punkt bezüglich des Ansprechens ist die initiale Tumorlast. Es wird meistens behauptet, dass das Therapieansprechen und dementsprechend auch das progressionsfreie Überleben mit der Tumorlast korreliert (83). In der Studie von Palmer et al. waren die HCC-Patienten mit weniger Tumorlast (< 25%) möglicherweise aufgrund der Effektivität der Therapie besser für die SIRT geeignet (84). Auch veröffentlichten Schindler et al., dass die CRC-Patienten mit einer Tumorlast < 25% (49,3% der Patienten) ein signifikant besseres medianes Überleben im Vergleich zu Patienten mit höherer Tumorlast zeigen (13,9 Monate vs. 4,3 Monate) (85).

Bei 244 NET-Patienten unterschiedlicher Grade wurde das radiologische Ansprechen 3 und 6 Monate nach der Behandlung gemäß RECIST 1.1 beurteilt. Es stellte sich heraus, dass das objektive Ansprechen unabhängig vom NET-Grad oder der Lokalisation des Primärtumors war. Signifikante prognostische Faktoren für das Überleben waren der NET-Grad/Ki67-Index, eine intrahepatische Tumorlast  $\geq 75\%$ , das Vorhandensein einer extrahepatischen Erkrankung und die Krankheitskontrollrate nach RECIST 1.1. Vergleichbar mit den meisten anderen Studien wurde ein schlechteres OS bei einer intrahepatischen Tumorlast  $\geq 75\%$  festgestellt ( $p < 0,01$ ) (86).

Im Rahmen der weltweit größten randomisierten SIRFLOX-Studie mit 530 CRC-Patienten (83) wurde dennoch festgestellt, dass Patienten mit einer höheren Tumorlast, besser auf die Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -Harzmikrosphären angesprochen und sogar eine Verdoppelung des PFS aufgewiesen haben. Der Einfluss der SIRT auf das PFS in der Leber war am größten bei Patienten mit einer Tumorlast von  $> 12\%$ .

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der PR-Gruppe eine mediane Tumorlast von  $< 25\%$  (19,2%). Diese Gruppe wies in unserer Auswertung kein besseres OS auf. Es zeigte sich auch keine signifikante Korrelation zwischen dem PFS und der jeweiligen Tumorlastgruppen (1: 0-10 %, 2: 11-20%, 3: 21-30%, 4:  $> 30\%$ ).

Es gibt unterschiedliche Meinungen zur besten Methode für die Beurteilung des Therapieansprechens. Hier stehen sich die radiologischen Bildgebungen MRT und CT für eine größenbasierte Bewertung des Ansprechens bzw. nuklearmedizinische Verfahren PET/CT für eine Bewertung auf Basis des radioaktiven Speicherungsverhaltens gegenüber. In der Studie von Ingenerf et al. zeigten die Ergebnisse, dass diffusionsgewichtete MRT und [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE PET/CT für die Beurteilung des Therapieansprechens nach SIRT bei Patienten mit NET geeignet sind. Insbesondere könnte die MRT bei der kurzfristigen Beurteilung eine größere Rolle spielen, insbesondere bei langsam wachsenden Tumoren (87). Auch in der Studie von Völter et al. könnten die PET-Kriterien und somit die PET-Bildgebung einen schnellen und praktikablen Dosimetrieansatz für die klinische Routine darstellen. Es zeigte sich jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosiswerten zwischen Respondern und Non-Respondern, die nach RECIST 1.1 gruppiert wurden (88). Allerdings ist die PET/CT im Vergleich zur MRT in Bezug auf Verfügbarkeit, Strahlenbelastung und Kosteneffizienz eingeschränkt. Darüber hinaus kann eine verringerte Aufnahme des Tracers im Tumor zu einer höheren Aufnahme in der nicht betroffenen Organen führen, was die SUV-Berechnungen beeinflussen kann. Darüber hinaus zeigen nicht alle metastasierten NET eine SSTR-Überexpression, insbesondere wenn sie hochgradig sind oder teils unter Therapie entdifferenziert sind (87). Dahingehen sind morphologische Kriterien wie RECIST 1.1. im Vorteil. In der Studie von Chansanti et al. zeigten Patienten, die nach modifizierten RECIST-Kriterien (mRECIST) positiv auf die Behandlung ansprachen, eine signifikant höhere mittlere Gesamttumordosis auf (75). In der vorliegenden Arbeit zeigte die Verteilung der Dosiswerte von Indexläsionen und aller ausgewerteten Läsionen nach Gruppierung des Ansprechensverhalten nach RECIST 1.1. Kriterien ebenfalls sinnvoll. Die Verteilung der Indexläsionen in die jeweiligen Gruppen war zwischen den beiden Beurteilungskriterien unterschiedlich (RECIST: PR: 12,3%; SD 69,2%; PERCIST: PR: 29,8%;

SD 51,1%). Zwischen Respondern und Non-Respondern zeigte sich dahingegen nach PET-basierten PERCIST Kriterien kein relevanter Unterschied der Dosiswerte. Jedes bildgebende Verfahren weist Vorteile und Limitationen auf und kann dadurch falsch-negative oder falsch-positive Ergebnisse anzeigen (89). Ein unterschiedlicher Outcome zwischen den beiden Beurteilungskriterien ist daher erwartbar und macht die weiteren Analysen der bildgebenden Verfahren spannender.

Eine der größten Limitationen dieser Studie ist die begrenzte Stichprobengröße. Die Untersuchung basierte auf einer kleinen Gruppe von Patienten aus einem einzigen medizinischen Zentrum. Diese begrenzte Stichprobengröße könnte die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die allgemeine neuroendokrine Tumorphosphäre einschränken. Die Studie hatte zudem ein retrospektives Design. Dies könnte zu einem Selektionsbias führen und verhindern, dass wichtige Informationen erfasst werden. Eine prospektive Studie wäre wünschenswert, um die Ergebnisse besser zu validieren.

Während der Studie gab es einige Fälle mit fehlenden Daten, was zu einer unvollständigen Datengrundlage führte. Dies könnte die Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen und das Risiko eines etwaigen Bias erhöhen.

Eine Limitation in diesem Zusammenhang ergibt sich aus dem Fehlen von standardisierten SUV-Daten von älteren PET-Scans. Dies ist auf die ungenauen Einstellungen vor der Durchführung der Scans zurückzuführen. Die fehlenden SUV-Daten können die Fähigkeit zur Beurteilung der Rolle des PET-Scans einschränken oder zur Evaluierung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit der standardisierten Methode nach PERCIST erheblich beeinträchtigen. Diese Limitation betont die Notwendigkeit einer kritischen Berücksichtigung der Datenqualität und der Positionierungsgenauigkeit in zukünftigen Studien. Es ist wichtig sicherzustellen, dass standardisierte und genaue Verfahren zur Erfassung von SUV-Daten in PET-Scans verwendet werden, um die Aussagekraft und Zuverlässigkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Eine bedeutende Begrenzung dieser Arbeit ergibt sich auch aus der heterogenen Verteilung von Mikrosphären in den Zielgeweben, die aufgrund der unterschiedlichen und heterogenen Vaskularisation der Läsionen auftreten kann. Die heterogene Verteilung der Mikrosphären kann dazu führen, dass einige Bereiche der Läsionen übermäßig bestrahlt werden, während andere Bereiche unzureichend behandelt werden. Dies kann zu unvorhersehbaren Behandlungseffekten führen und die Fähigkeit zur Vorhersage und Steuerung der Therapieergebnisse einschränken. Eine homogene Verteilung ist zwar Grundlage der Dosisberechnung jedoch in der Realität nicht zu erwarten. In der Studie von Chan et al. wurde

ebenfalls eine beträchtliche Heterogenität der Verteilung von  $^{90}\text{Y}$ -Mikrokügelchen in den meisten Tumoren beobachtet (90).

Die Verteilung in unserer Analyse ist ebenfalls sehr heterogen. Anhand des Patientenbeispiels D wird deutlicher, dass die maximale Strahlung innerhalb eines Tumors in einem Bereich extrem hoch sein kann, während andere Bereiche (z.B. bei einer zentralen Nekrose) keine  $^{90}\text{Y}$ -Aktivität aufweisen (siehe Abbildung 10, Patientenbeispiel D)

Interessant war die fehlende Korrelation zwischen dem PFS und der Tumorlast. Dies kann gegebenenfalls durch die stark unausgeglichene Verteilung der Patienten innerhalb der Tumorlastgruppen entstehen. Es gab beispielsweise nur eine kleine Fallzahl in der Gruppe mit höherer Tumorlast, weshalb sich etwaige Unterschiede nur begrenzt zeigen können.

Die Studie fokussierte sich hauptsächlich auf die kurzfristigen Auswirkungen der selektiven internen Radiotherapie. Die Langzeitnebenwirkungen und Langzeitüberlebensraten wurden nicht erfasst. Letztlich soll beachtet werden, dass jede Behandlung in dieser Arbeit mit Harz-Mikrosphären durchgeführt wurde. Zur genaueren Beurteilung der Dosis-Wirkungs-Beziehung sollten zudem Studien mit Glasmikrokugeln einbezogen werden.

Die genannten Limitationen dieser Studie betonen die Notwendigkeit weiterer Forschung mit größeren, besser kontrollierten Studien, um die Beziehung zwischen Therapiedosis und Tumorantwort bei neuroendokrinen Tumoren genauer zu verstehen.

## 6 Zusammenfassung

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) mit Yttrium-90(<sup>90</sup>Y)-Harz-Mikrosphären stellt eine etablierte nuklearmedizinische Behandlungsoption in der multimodalen Therapie von hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren (NET) dar. NETs sind eine seltene und heterogene Tumorgruppe, die überwiegend aus neuroendokrinen Zellen des gastroenteropankreatischen Systems und des Bronchialsystems hervorgehen. Die SIRT ist ein intraarterielles lokoregionäres Verfahren, das Radiotherapie und Embolisation kombiniert. Dabei werden sehr kleine, radioaktive Mikrosphären aus Glas oder Harz, direkt in die Leberarterie eingebracht, die das Tumorgewebe versorgt. Diese Mikrosphären sammeln sich im Gefäßsystem der Tumoren und emittieren beta-Strahlung. Dadurch können Tumorzellen gezielt zerstört werden, während das gesunde Lebergewebe, das überwiegend über die Pfortader versorgt wird, geschont wird. Im Vergleich zur klassischen Strahlentherapie ist die SIRT eine präzise Behandlungsmethode, die speziell auf Tumore in der Leber ausgerichtet ist.

Die SIRT mit <sup>90</sup>Y-Harz-Mikrosphären stellt insbesondere eine alternative Therapieoption für fortgeschrittene, inoperable Lebermetastasen dar und sorgt für eine verbesserte Tumoransprechrate sowie eine verlängerte Überlebenszeit. In seltenen Fällen dient sie als Vorbereitung auf eine chirurgische Entfernung des Tumors oder als Überbrückung vor einer Lebertransplantation.

Für eine präzise Therapieplanung wird bei NET eine Kombination aus funktionellen und anatomischen diagnostischen Verfahren durchgeführt. Die Positronen-Emissions-Tomographie in Kombination mit der Computertomographie (PET/CT), insbesondere mit dem Radiopharmakon [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTA-TATE, ermöglicht eine präzise Darstellung der Tumorlast und der somatostatinrezeptorpositiven Tumoraläsionen. Ergänzend dazu wird die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt, um detaillierte anatomische Informationen und eine genaue Abgrenzung der Leberläsionen zu erhalten. Die Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT/CT) mit Technetium-99m markierten Makroalbuminaggregaten (<sup>99m</sup>Tc-MAA) dient vor der SIRT zur Simulation der Mikrosphärenverteilung und ermöglicht eine Abschätzung der zu erwartenden Strahlendosis im Tumorgewebe und in den umgebenden Strukturen. Atypische Gefäßverläufe und extrahepatische Abflüsse werden gegebenenfalls durch Coilembolisation verschlossen.

Im Rahmen der Therapieplanung wird außerdem die benötigte Aktivität berechnet, um die empfohlene Dosis im Tumorgewebe zu erreichen. Dies basiert auf den Voruntersuchungen. Der pulmonale Abstrom der Mikrosphären wird durch die hepatopulmonale Shuntfraktion

auf SPECT/CT-Aufnahmen quantifiziert, und bei übermäßiger Anreicherung in der Lunge wird die Aktivität entsprechend angepasst. Für die Berechnung der Therapieaktivität werden verschiedene Modelle verwendet, wie das BSA-Modell für Harzmikrosphären oder das MIRD-Modell für Glasmikrosphären.

Diese Arbeit untersucht das läsionenbasierte und allgemeine Therapieansprechen von Patienten mit hepatisch metastasierten NET, die mit Radioembolisation (RE) unter Verwendung von  $^{90}\text{Y}$ -Harzmikrosphären behandelt wurden. Ein Schwerpunkt liegt auf der Beziehung zwischen der absorbierten Strahlendosis und dem Therapieerfolg. Ziel ist es, die Dosis in tumorösem und gesundem Lebergewebe zu vergleichen und die Unterschiede anhand verschiedener bildgebender Verfahren ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT,  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung-SPECT/CT und [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE-PET/CT) zu analysieren. Es wurde versucht, einen Dosisgrenzwert zu ermitteln, der ein optimales Tumoransprechen ermöglicht, ohne das gesunde Lebergewebe zu beeinträchtigen.

Darüber hinaus werden die Auswirkungen der SIRT auf die Überlebensdaten und das progressionsfreie Überleben (PFS) analysiert. Ein weiterer Aspekt der Arbeit ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem Tumoransprechen nach Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST 1.1) und Positron Emission Tomography Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST), sowohl auf Patienten- als auch auf Läsionsebene.

In diese retrospektive Studie wurden 186 Läsionen von 65 Patienten mit Lebermetastasen von mindestens 1,5 cm Durchmesser, vollständigen Planungs- und SIRT-Durchführungsdaten sowie verfügbaren bildgebenden Untersuchungen (Kontrastmittel-CT und -MRT,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-SPECT/CT, [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-DOTA-TATE-PET/CT) innerhalb von 3 bis maximal 6 Monaten vor oder nach der SIRT eingeschlossen. Patienten, die zuvor eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) erhielten oder bei denen Verlaufskontrollen nach mehr als 6 Monaten stattfanden, wurden ausgeschlossen.

Anhand der MRT-Untersuchungen wurden die prä- und posttherapeutischen Läsionsgrößen, das Volumen der einzelnen Läsionen sowie die Volumina des rechten und linken Leberlappens ausgemessen. Das durch  $^{90}\text{Y}$  bestrahlte Lebervolumen wurde anhand der in der SPECT/CT gemessenen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-Verteilung ermittelt.

Zur quantitativen Beschreibung der regionalen Radioaktivitätskonzentration wurde in der PET der „standardized uptake value“ (SUV-Wert) und das biologische Tumervolumen (BTV) bestimmt. Für die qualitative Auswertung der Therapiesimulation mittels  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-

SPECT/CTs wurde die Aufnahme des radioaktiven Materials in Kategorien (homogen, heterogen, gleich, minder) unterteilt.

Die Aktivität der Mikrosphären wurde vor jedem SIRT-Zyklus mithilfe eines angepassten BSA-Modells (mBSA-Modell) unter Berücksichtigung des Verhältnisses der Speicherung vom Tumor im Vergleich zum normalem Lebergewebe (T/N-Verhältnis) festgelegt, das speziell für die sequenzielle Therapie entwickelt wurde. In dieser Studie wurden rückblickend aus den verabreichten Therapieaktivitäten in GBq die im Tumor- und Lebergewebe absorbierten Strahlendosen in Gy ermittelt.

Die T/N-Verhältnisse wurden sowohl aus der MAA-SPECT/CT als auch aus der  $^{90}\text{Y}$ -Bremsstrahlung-SPECT/CT bestimmt. Vorrangig wurden die Werte aus der Bremsstrahlung herangezogen. Aus allen Läsionen der Patienten wurde pro Patient die Indexläsion mit dem höchsten  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Wert aus der prätherapeutischen PET/CT ausgewählt. Bei Patienten ohne verfügbare PET-Daten wurde die Läsion ausgewählt, für die eine uneingeschränkte Dosisberechnung möglich war. Für die Beurteilung des Ansprechens von Patienten und Zieltumoren wurden die RECIST 1.1 und PERCIST angewendet.

Zur Analyse der Bildgebungsdaten wurden paarweise t-Tests verwendet, um die Änderungen der PET-Daten vor und nach einem vollständigen SIRT-Zyklus zu beurteilen. Die Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ [Ga]-DOTA-TATE-PET/CT ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ , Tumorgröße) wurden mithilfe von Regressions- und Varianzanalysen (ANOVA) mit den MAA- und SIRT-Bildern (SPECT/CT Tumor-to-Background-Ratio) verglichen. Alle Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Zusätzlich wurde das PFS der Patienten mittels Kaplan-Meier-Analyse ausgewertet.

In der läsionsbasierten Analyse konnte nach der Behandlung eine signifikante Verkleinerung der Läsionen dargestellt werden. Die posttherapeutischen  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werte und BTV zeigten ebenso eine signifikante Reduktion. Die Mehrheit der Läsionen (71%) zeigte eine erhöhte Anreicherung der Radiopharmaka wie das gesunde Lebergewebe, wobei etwa 67% dieser Läsionen ein homogenes Speicherverhalten aufwiesen.

In der patientenbasierten Analyse nach RECIST 1.1 unter Berücksichtigung von 2 Target-Läsionen pro Patienten zeigten 9 Läsionen (13,9 %) einen partiell regredienten (PR), 53 Läsionen (81,5 %) einen stabilen (SD) und 3 Läsionen (4,6 %) einen progredienten Verlauf (PD). Nach PERCIST-Kriterien wiesen ca. 30% der Indexläsionen eine PR, ca. 50% eine SD und 19% eine PD auf. In der läsionsbasierten Analyse zeigten 67 Läsionen (46,85 %) einen PR, 67 Läsionen (46,85 %) einen SD und 9 Läsionen (6,3 %) eine PD.

Unter Einbeziehung des T/N-Verhältnisses der SIRT bzw. der <sup>90</sup>Y-Bremsstrahlung-SPECT/CT lag der durchschnittlich im Tumorgewebe absorbierte Dosiswert aller Läsionen bei 110,32 Gy ± 68,7, während das gesunde Lebergewebe eine Dosis von 42,34 Gy ± 15,35 erhielt. Für Indexläsionen, auf der anderen Seite, betrug die mittlere Dosis 115,5 Gy ± 75,9 mit einem Median von 101,2.

Die Arbeit zeigte einen erheblichen Zusammenhang zwischen der vom Tumor absorbierten Strahlendosis und dem Therapieansprechen nach SIRT. In der läsionsbasierten Analyse erhielten die Läsionen mit Anzeichen einer PR in der Bildgebung im Durchschnitt eine Dosis von 134,40 Gy, während Läsionen mit SD oder PD durchschnittlich nur 107,62 Gy bzw. 95,82 Gy erhielten.

Das mediane PFS betrug 14 Monate. In der Gruppe von Patienten, bei denen eine Strahlendosis von weniger als 120 Gy erreicht wurde, lag das mediane Überleben bei 14 Monaten, während die Gruppe mit einer Dosis über 120 Gy ein medianes Überleben von 20 Monaten aufwies.

Basierend auf einem verbesserten PFS bei Patienten mit einer mittleren Tumordosis über 120 Gy wurde dieser Wert als Cut-off etabliert. Die Analyse des Therapieansprechens nach RECIST 1.1 bei der ersten Verlaufskontrolle wies eine dosisabhängige Verteilung auf. Die Daten zeigten einen deutlichen Unterschied im Krankheitsverlauf bei Patienten, die unterschiedlich hohe Strahlendosen während ihrer Behandlung erhielten. Bei Patienten, die weniger als 120 Gy erhielten, zeigte ein signifikant höherer Anteil (27,5%) eine PD, verglichen mit nur 4% der Patienten, die mehr als 120 Gy erhielten. SD wurde bei einem größeren Prozentsatz der Patienten mit einer Dosis > 120 Gy (80%) im Vergleich zu denen mit niedrigerer Dosis (62,5%) festgestellt. Auch PR waren in der Gruppe mit einer Dosis > 120 Gy mit 16% gegenüber 10% in der Gruppe mit niedrigerer Dosis häufiger. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine höhere Tumordosis mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der Erkrankung und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen assoziiert ist.

Darüber hinaus wurde das PFS von zwei Patientengruppen miteinander verglichen, die jeweils 120 Gy und 170 Gy als Dosis-Cut-Off-Werten hatten. gebildet und das PFS nach dem Cut-Off-Wert miteinander verglichen. Die Analyse veranschaulicht, dass eine noch höhere Dosiswerte von über 170 Gy keinen zusätzlichen Überlebensvorteil bietet.

In der Analyse lagen die mittels <sup>90</sup>Y ermittelten T/N-Verhältnisse unter den Werten, die mit MAA-SPECT/CT bestimmt wurden. Für die Dosisberechnung wurden die T/N-Verhältnisse aus den <sup>90</sup>Y-SPECT/CT-Daten der SIRT-Behandlung herangezogen, obwohl die

präinterventionelle Planung mittels MAA-SPECT/CT durchgeführt wurde. Diese Entscheidung basierte auf der Annahme, dass die  $^{90}\text{Y}$ -Daten, welche die Bremsstrahlung nutzen, die tatsächliche Verteilung des Radiopharmakons während der Therapie realitätsgetreuer abbilden als die MAA-Simulation, auch wenn die Bildqualität der  $^{90}\text{Y}$ -Aufnahmen geringer ist. Letztlich zeigten die T/N-Verhältnisse aus MAA-SPECT/CT und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT eine vergleichbare Verteilung über die verschiedenen Ansprechgruppen (PR, SD, PD).

Trotz dieser vielversprechenden Ergebnisse sind einige Limitationen wie die begrenzte Stichprobengröße und das retrospektive Design der Arbeit zu berücksichtigen. Außerdem wurde primär auf die kurzfristigen Auswirkungen der SIRT konzentriert. Es fehlte an einer Erfassung der Langzeitkomplikationen und der Langzeitüberlebensraten. Aufgrund unvollständiger Beobachtungszeiten erreichten nicht alle in die Analyse einbezogenen Patienten das relevante Endereignis. 47 Patienten wurden aufgrund fehlender Daten vorzeitig aus der Analyse ausgeschlossen und wiesen keine Folgeuntersuchungen auf. Diese Fälle wurden als zensierte Daten berücksichtigt.

Zusammenfassend unterstreicht diese Arbeit das Potenzial der SIRT als vielversprechende Behandlungsoption für fortgeschrittene und inoperable hepatisch metastasierte NET. Durch eine optimierte Strahlendosis kann eine gezielte und effektive Therapie der Lebertumoren erreicht werden, während das gesunde Lebergewebe weitgehend geschont wird. Dies trägt nicht nur zur Tumorkontrolle bei, sondern kann auch zu einer Verlängerung des PFS der Patienten führen.

Zukünftig sind weiterführende Forschungsarbeiten mit größeren, präzisen kontrollierten, prospektiven Studien erforderlich. Der Dosis-Cut-Off-Wert soll mit weiteren Studien optimiert werden. Um die Dosis-Wirkung-Beziehung genauer zu analysieren, sollen außerdem Studien mit Glasmikrokugeln in Betracht gezogen werden. Dies dient dem besseren Verständnis des Zusammenhangs zwischen Therapiedosis und dem Ansprechen des Tumors bei NET.



## 7 Literaturverzeichnis

1. Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.* 1888;111(2):280-317.
2. Oberndorfer S. Karzinoide tumoren des dünndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie.* 1907;1:426-32.
3. Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol.* 2004;35(12):1440-51.
4. Kloppel G. Oberndorfer and his successors: from carcinoid to neuroendocrine carcinoma. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):141-4.
5. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch.* 1995;425(6):547-60.
6. Lahner H, Führer D. Neuroendokrine Neoplasien. *Der Onkologe.* 2020;26(3):261-9.
7. Wiedenmann B, Franke WW, Kuhn C, Moll R, Gould VE. Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(10):3500-4.
8. Lloyd RV, Cano M, Rosa P, Hille A, Huttner WB. Distribution of chromogranin A and secretogranin I (chromogranin B) in neuroendocrine cells and tumors. *Am J Pathol.* 1988;130(2):296-304.
9. Klöppel G. Neuroendokrine Neoplasien. *Der Pathologe.* 2019;40(3):211-9.
10. Chai SM, Brown IS, Kumarasinghe MP. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: selected pathology review and molecular updates. *Histopathology.* 2018;72(1):153-67.
11. 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.
12. 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.
13. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97(4):934-59.
14. Kraywinkel K. Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland. *Der Onkologe.* 2018;24(2):99-106.
15. Oberg K. The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol.* 2013;40(1):37-44.
16. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, de Krijger RR, Dietel M, El-Naggar AK, Fernandez-Cuesta L, Kloppel G, McCluggage WG, Moch H, Ohgaki H, Rakha EA, Reed NS, Rous BA, Sasano H, Scarpa A, Scoazec JY, Travis WD, Tallini G, Trouillas J, van Krieken JH, Cree IA. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-86.
17. Pape UF, Jann H, Muller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Rocken C, Rindi G, Wiedenmann B. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113(2):256-65.
18. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol.* 2000;182(3):311-22.

19. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-8.
20. 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.
21. Schirmacher P. Pathologie der Lebertumoren. *Der Internist*. 2020;61(2):131-9.
22. Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589-97.
23. Riihimaki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679-86.
24. Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B, Lohmann R. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(4):349-63.
25. Maasberg S, Pape U-F, Fottner C, Goretzki PE, Anlauf M, Hörsch D, Cremer B, Schulte DM, Quietzsch D, Scheerer F, Pöpperl G, Poepfel TD, Begum N, Grohé C, Rinke A, Plöckinger U, Wiedenmann B, Arnold R, Neuhaus P, Knapp WH, Lehnert H, Auernhammer C, Pavel M, Weikersthal LFv, Schmidt B, Klein HH, Essler M, Neumann J-D, Hamann S, Steffens F, Demtröder F, Kröcher A, Zoicas F, Lahner H, Weber F, Geißler M, Raffel A, Krausch M, Zimmermann P, Lerch MM, Wirth T, Lang M, Ezziddin S, Lammert F, Bischoff M, Altendorf-Hofmann A, Müller L, Hoffmeister A, Klose S, Musholt TJ, Post S, Gertler R, Scheuerlein H, Bergmann T, Bisping G, Knauerhase A, Rendenbach B, Groß V, Scheurlen M, Mönig H, Kudlich T, Grabowski P, Musholt TJ, Watza F, Scheidhauer K, Möbius E. Neuroendokrine Neoplasien im deutschen NET-Register. *Onkologische Welt*. 2019;10(04):182-92.
26. Begum N, Maasberg S, Ploekinger U, Anlauf M, Rinke A, Popperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Burk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF. [Neuroendocrine tumours of the GI tract--data from the German NET Registry]. *Zentralbl Chir*. 2014;139(3):276-83.
27. Zuetenhorst JM, Taal BG. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *Oncologist*. 2005;10(2):123-31.
28. Maroun J, Kocha W, Kvols L, Bjarnason G, Chen E, Germond C, Hanna S, Poitras P, Rayson D, Reid R, Rivera J, Roy A, Shah A, Sideris L, Siu L, Wong R. Guidelines for the diagnosis and management of carcinoid tumours. Part 1: the gastrointestinal tract. A statement from a Canadian National Carcinoid Expert Group. *Curr Oncol*. 2006;13(2):67-76.
29. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, Faiss S, Fottner C, Gebauer B, Goretzki P, Lynen Jansen P, Pöpperl G, Scherübl H, Weber MM, Gress TM, Pavel M. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. AWMF-Reg 021-27. 2018;56(06):583-681.
30. Jann H, Pape U-F, Pavel M. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Gastroenterologie up2date*. 2017;13(02):139-53.
31. Rinke A, Gress TM. Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie. *Viszeralmedizin*. 2010;26(4):226-32.
32. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape UF, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec JY, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):201-11.

33. Auernhammer CJ, Reincke M. Funktionsdiagnostik in der Endokrinologie. *Der Internist*. 2018;59(1):38-47.
34. 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.
35. Pavel M, Oberg K, Falconi M, Krenning E, Sundin A, Perren A, Berruti A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020.
36. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwekkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):212-44.
37. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Niederle B, Nieveen van Dijkum E, O'Toole D, Pascher A, Reed N, Sundin A, Vullierme MP. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):310-9.
38. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(1):R53-73.
39. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, van Hagen M, Postema PTE, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijs AEM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-d-Phe<sup>1</sup>]- and [<sup>123</sup>I-Tyr<sup>3</sup>]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;20(8):716-31.
40. Boy C, Poeppel T, Kotzerke J, Krause BJ, Amthauer H, Baum RP, Buchmann I, Ezziddin S, Fuhrer D, Gabriel M, Kuwert T, Lahner H, Lauenstein T, Maecke HR, Nagarajah J, Rosch F, Scheidhauer K, Schmidt M, Walter MA, Bockisch A. [Somatostatin receptor PET/CT (SSTR-PET/CT)]. *Nuklearmedizin*. 2018;57(1):4-17.
41. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET and <sup>111</sup>In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34(10):1617-26.
42. Maxwell JE, Howe JR. Imaging in neuroendocrine tumors: an update for the clinician. *Int J Endocr Oncol*. 2015;2(2):159-68.
43. Hofman MS, Kong G, Neels OC, Eu P, Hong E, Hicks RJ. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2012;56(1):40-7.
44. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Kebebew E. Prospective Study of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE Positron Emission

- Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):588-96.
45. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1083-97.
  46. Fottner C, Weber MM. Medikamentöse Therapie neuroendokriner Neoplasien des Gastrointestinaltrakts. *Der Onkologe*. 2018;24(2):124-32.
  47. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, Taal B, Ferolla P, Ramage JK, Ferone D, Ito T, Weber W, Zheng-Pei Z, De Herder WW, Pascher A, Ruzniewski P. ENETS Consensus Guidelines Update for Gastroduodenal Neuroendocrine Neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):119-24.
  48. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, Berlin JD, Halperin D, Chan J, Kulke MH, Benson AB, Blaszkowsky LS, Eads J, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, He J, Heslin MJ, Kalemkerian GP, Kandeel F, Khan SA, Kidwai WZ, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Lieu C, Pillarisetty VG, Saltz L, Sosa JA, Strosberg JR, Sussman CA, Trikalinos NA, Uboha NA, Whisenant J, Wong T, Yao JC, Burns JL, Ogba N, Zuccarino-Catania G. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(6):693-702.
  49. Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, Woltering EA, Jensen RT, Goldsmith SJ, Nutting C, Bushnell DL, Caplin ME, Yao JC. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas*. 2010;39(6):753-66.
  50. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):4897-904.
  51. Devata S, Kim EJ. Neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and temozolomide for unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. *Case Rep Oncol*. 2012;5(3):622-6.
  52. 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, Ruzniewski P, Kwekkeboom D, Krenning E. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
  53. Uhlig J, Sellers CM, Stein SM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus surgical resection of hepatocellular carcinoma: contemporary treatment trends and outcomes from the United States National Cancer Database. *Eur Radiol*. 2019;29(5):2679-89.
  54. Hinrichs JB, Wacker FK. Lokoregionäre und lokal ablativ Therapien von Lebertumoren. *Der Internist*. 2020;61(2):158-63.
  55. Müller 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.
  56. Seidensticker R, Seidensticker M, Damm R, Mohnike K, Schütte 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.
  57. Großer OS, Genseke P, Kreißl MC. Dosimetrie bei der Selektiven Internen Radiotherapie (SIRT). *Der Nuklearmediziner*. 2018;41(01):81-8.

58. Ahmadzadehfar H, Ilhan H, Lam M, Sraieb M, Stegger L. Radioembolization, Principles and indications. *Nuklearmedizin*. 2022;61(3):262-72.
59. 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.
60. Tahari AK, Chien D, Azadi JR, Wahl RL. Optimum lean body formulation for correction of standardized uptake value in PET imaging. *J Nucl Med*. 2014;55(9):1481-4.
61. Lau WY, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee RC, Leung TW, Liu CS, Salem R, Sangro B, Shuter B, Wang SC. Patient selection and activity planning guide for selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):401-7.
62. Yang TX, Chua TC, Morris DL. Radioembolization and chemoembolization for unresectable neuroendocrine liver metastases - a systematic review. *Surg Oncol*. 2012;21(4):299-308.
63. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008;31(3):271-9.
64. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, Gupta R, Nikolaidis P, Miller FH, Yaghami V, Gates VL, Atassi B, Newman S, Omary RA, Benson AB, 3rd, Salem R. Radioembolization for neuroendocrine liver metastases: safety, imaging, and long-term outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(3):887-94.
65. van den Hoven AF, Rosenbaum CE, Elias SG, de Jong HW, Koopman M, Verkooijen HM, Alavi A, van den Bosch MA, Lam MG. Insights into the Dose-Response Relationship of Radioembolization with Resin 90Y-Microspheres: A Prospective Cohort Study in Patients with Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1014-9.
66. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
67. Badiyan S, Bhooshan N, Chuong MD, Sharma N, Akhter N, Etezadi V, Hausner P, Kudryasheva S, Kaiser A, Becker S, Guerrero M, Yi BY. Correlation of radiation dose and activity with clinical outcomes in metastatic colorectal cancer after selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres. *Nucl Med Commun*. 2018;39(10):915-20.
68. 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.
69. Helmberger T, Golfieri R, Pech M, Pfammatter T, Arnold D, Cianni R, Maleux G, Munneke G, Pellerin O, Peynircioglu B, Sangro B, Schaefer N, de Jong N, Bilbao JI. Clinical Application of Trans-Arterial Radioembolization in Hepatic Malignancies in Europe: First Results from the Prospective Multicentre Observational Study CIRSE Registry for SIR-Spheres Therapy (CIRT). *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(1):21-35.
70. Pollock RF, Brennan VK, Peters R, Paprottka PM. Association between objective response rate and overall survival in metastatic neuroendocrine tumors treated with radioembolization: a systematic literature review and regression analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(11):997-1009.

71. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(4):1083-97.
72. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, Assenat E, Tacher V, Robert C, Terroir-Cassou-Mounat M, Mariano-Goulart D, Amaddeo G, Palard X, Hollebecque A, Kafrouni M, Regnault H, Boudjema K, Grimaldi S, Fourcade M, Kobeiter H, Vibert E, Le Sourd S, Piron L, Sommacale D, Laffont S, Campillo-Gimenez B, Rolland Y. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(1):17-29.
73. Hendriks P, Rietbergen DDD, van Erkel AR, Coenraad MJ, Arntz MJ, Bennink RJ, Braat AE, Crobach S, van Delden OM, Dibbets-Schneider P, van der Hulle T, Klümpen HJ, van der Meer RW, Nijsen JFW, van Rijswijk CSP, Roosen J, Ruijter BN, Smit F, Stam MK, Takkenberg RB, Tushuizen ME, van Velden FHP, de Geus-Oei LF, Burgmans MC. Adjuvant holmium-166 radioembolization after radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma patients: a dose-finding study (HORA EST HCC trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51(7):2085-97.
74. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, Kappadath SC, Kennedy A, Kokabi N, Liu DM, Madoff DC, Mahvash A, Martinez de la Cuesta A, Ng DCE, Paprottka PM, Pettinato C, Rodríguez-Fraile M, Salem R, Sangro B, Strigari L, Sze DY, de Wit van der Veen BJ, Flamen P. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021.
75. Chansanti O, Jahangiri Y, Matsui Y, Adachi A, Geeratikun Y, Kaufman JA, Kolbeck KJ, Stevens JS, Farsad K. Tumor Dose Response in Yttrium-90 Resin Microsphere Embolization for Neuroendocrine Liver Metastases: A Tumor-Specific Analysis with Dose Estimation Using SPECT-CT. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28(11):1528-35.
76. Lau WY, Leung WT, Ho S, Leung NW, Chan M, Lin J, Metreweli C, Johnson P, Li AK. Treatment of inoperable hepatocellular carcinoma with intrahepatic arterial yttrium-90 microspheres: a phase I and II study. *Br J Cancer*. 1994;70(5):994-9.
77. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, Sanchez M, Pereira H, Chatellier G, Garin E, Castera L, Lebtahi R, Vilgrain V. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with (90)Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020;296(3):673-84.
78. Knešaurek K, Martinez RB, Ghesani M. Tumour-to-normal tissue (T/N) dosimetry ratios role in assessment of (90)Y selective internal radiation therapy (SIRT). *Br J Radiol*. 2022;95(1129):20210294.
79. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, Irani FG, Khoo LS, Gong Lo RH, Tay KH, Tan BS, Hoe Chow PK, Eng Ng DC, Whatt Goh AS. Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med*. 2012;53(4):559-66.
80. Son MH, Ha LN, Bang MH, Bae S, Giang DT, Thinh NT, Paeng JC. Diagnostic and prognostic value of (99m)Tc-MAA SPECT/CT for treatment planning of (90)Y-resin microsphere radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with planar image. *Sci Rep*. 2021;11(1):3207.
81. Thomas MA, Mahvash A, Abdelsalam M, Kaseb AO, Kappadath SC. Planning dosimetry for (90) Y radioembolization with glass microspheres: Evaluating the fidelity of (99m) Tc-MAA and partition model predictions. *Med Phys*. 2020;47(10):5333-42.

82. Roshan HR, Azarm A, Mahmoudian B, Islamian JP. Advances in SPECT for Optimizing the Liver Tumors Radioembolization Using Yttrium-90 Microspheres. *World J Nucl Med.* 2015;14(2):75-80.
83. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Ricke J, Peeters M, Perez D, Robinson BA, Strickland AH, Ferguson T, Rodríguez J, Kröning H, Wolf I, Ganju V, Walpole E, Boucher E, Tichler T, Shacham-Shmueli E, Powell A, Eliadis P, Isaacs R, Price D, Moeslein F, Taieb J, Bower G, GebSKI V, Van Buskirk M, Cade DN, Thurston K, Gibbs P. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(15):1723-31.
84. Palmer DH, Hawkins NS, Vilgrain V, Pereira H, Chatellier G, Ross PJ. Tumor burden and liver function in HCC patient selection for selective internal radiation therapy: SARAH post-hoc study. *Future Oncol.* 2020;16(1):4315-25.
85. Schindler P, Masthoff M, Harders F, Schmidt HH, Stegger L, Pascher A, Rahbar K, Wildgruber M, Köhler M. Efficacy of 90Y-Radioembolization in Metastatic Colorectal Cancer Depending on the Primary Tumor Side. *Dig Dis.* 2021;39(4):351-7.
86. Braat A, Kappadath SC, Ahmadzadehfar H, Stothers CL, Frilling A, Deroose CM, Flamen P, Brown DB, Sze DY, Mahvash A, Lam M. Radioembolization with (90)Y Resin Microspheres of Neuroendocrine Liver Metastases: International Multicenter Study on Efficacy and Toxicity. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(3):413-25.
87. Ingenerf M, Kiesel S, Karim S, Beyer L, Ilhan H, Rübenthaler J, Seidensticker M, Ricke J, Schmid-Tannwald C. (68)Ga-DOTATATE PET/CT and MRI with Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in Short- and Long-Term Assessment of Tumor Response of Neuroendocrine Liver Metastases (NELM) Following Transarterial Radioembolization (TARE). *Cancers (Basel).* 2021;13(17).
88. Völter F, Mittlmeier L, Gosewisch A, Brosch-Lenz J, Gildehaus FJ, Zacherl MJ, Beyer L, Stief CG, Holzgreve A, Rübenthaler J, Cyran CC, Böning G, Bartenstein P, Todica A, Ilhan H. Correlation of an Index-Lesion-Based SPECT Dosimetry Method with Mean Tumor Dose and Clinical Outcome after (177)Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3).
89. Yu R, Wachsman A. Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):795-814.
90. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, Wilson AE, Lewis DH, Padia SA. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;101(2):358-65.



## 8 Danksagung

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber all jenen zum Ausdruck bringen, die mich auf meinem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ein besonderer Dank gebührt meinen beiden Doktorvätern Herrn Prof. Dr. Peter Bartenstein und Prof. Dr. Harun Ilhan sowie meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Andrei Todica für die fachkundige Anleitung und wertvollen Ratschlägen durch die verschiedenen Phasen meiner Forschung. Die konstruktive Kritik und die ermutigenden Worte haben maßgeblich dazu beigetragen, meine Arbeit zu verbessern.

Herzlichen Dank an meine gesamte Familie, insbesondere meine Mutter Dr. Tülay Soner, für die bedingungslose liebevolle Unterstützung, Ermutigung und Verständnis während meiner Studienzzeit. Ihre Liebe und ihr Glaube an mich haben mich motiviert, die Herausforderungen zu meistern.

Ich möchte noch meinem lieben Ehemann Ege Gümüs meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Seine Unterstützung, ermutigenden Worte und endlose Geduld haben einen wesentlichen Beitrag zu meiner erfolgreichen Fertigstellung dieser Arbeit geleistet.

Nicht zuletzt möchte ich allen Personen danken, die an dieser Arbeit direkt oder indirekt beteiligt waren. Euer Beitrag hat dazu beigetragen, dass dieses Projekt Realität wurde.

Vielen Dank an alle, die dazu beigetragen haben, diesen Abschnitt meines akademischen Weges zu einem positiven und lehrreichen Erlebnis zu machen.





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



## Eidesstattliche Versicherung

Gümüş, Cansu

Name, Vorname

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

**Selektive interne Radiotherapie mit <sup>90</sup>Y-Harz-Mikrosphären bei hepatisch metastasierten Neuroendokrinen Tumoren: Beurteilung des Ansprechens und Korrelation zwischen der Dosis und Ansprechen**

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, 28.02.2026  
Ort, Datum

Cansu Gümüş  
Unterschrift Cansu Gümüş





LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät  
Promotionsbüro



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

Gümüş, Cansu

Name, Vorname

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

**Selektive interne Radiotherapie mit <sup>90</sup>Y-Harz-Mikrosphären bei hepatisch metastasierten  
Neuroendokrinen Tumoren: Beurteilung des Ansprechens und Korrelation zwischen der Dosis  
und Ansprechen**

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

München, 28.02.2026

Ort, Datum

Cansu Gümüş

Unterschrift Cansu Gümüş