

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

Untersuchungen zur Tumordosimetrie bei der
Radiopeptidtherapie progredienter
gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Zimmermann, Alexander Nikolaus

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Warmann

Tag der Disputation: 22.04.2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einleitung	3
1.1. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren.....	3
1.2. Somatostatin und Somatostatinanaloga	6
1.3. Diagnostik	6
1.3.1. PET/CT.....	6
1.3.2. SPECT/CT.....	7
1.4. Radiopeptidtherapie.....	7
1.4.1. Physikalische Betrachtungen zur Tumordosis.....	10
1.4.2. Yttrium-90.....	12
1.4.3. Lutetium-177.....	13
1.5. Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1. Patientenkollektiv.....	15
2.2. Datenbank	16
2.3. Datenschutzhinweis	17
2.4. Auswertung der prä- und posttherapeutischen PET/CT- Kontrolluntersuchungen	18
2.5. Auswertung der intratherapeutischen SPECT/CT Untersuchung	24
2.6. Sonstige Daten	27
2.7. Geräte und Software.....	29
2.8. Datenauswertung.....	30
3. Ergebnisse	33
3.1. Patientenbezogene Auswertung	33

3.1.1. Diagnosen	34
3.1.2. Gewichtsverlauf	36
3.1.3. Leukozytenverlauf und Hämatotoxizität	38
3.1.4. Tumormarker	40
3.1.5. Mittlere Tumorgößenentwicklung vs. Tumormarkerverlauf	43
3.1.6. Beurteilung des Therapieansprechens nach RECIST	45
3.1.7. Therapieansprechen nach RECIST vs. applizierte Aktivität	47
3.1.8. Tumoransprechen nach RECIST vs. intratherapeutische Tumoranreicherung	48
3.1.9. Speicherverhalten bei Folgetherapien	51
3.2. Läsionsbezogene Auswertung	51
3.2.1. Tumor/gesund Ratio vs. Tumorgößenentwicklung	53
3.2.2. Tumor/gesund Ratio vs. prätherapeutische TumorgroÙe	55
3.2.3. Tumor/gesund Ratio, applizierte Aktivität und prätherapeutisches Läsionsvolumen vs. Tumormarkerverlauf	58
3.2.4. Nephrotoxizität	62
3.2.5. Hämatotoxizität	65
3.2.6. Prätherapeutische Tumoranreicherung im PET/CT vs. intratherapeutische Anreicherung im SPECT/CT	68
3.2.7. Prätherapeutische Anreicherung im PET/CT vs. TumorgroÙen- entwicklung	69
3.2.8. Tumor/gesund Ratio der Referenzläsion vs. Gesamtansprechen nach den RECIST-Kriterien	69
4. Diskussion	72
5. Zusammenfassung	84
Danksagung	86

Literaturverzeichnis	87
Erklärungen zum Eigenanteil.....	95
Anhang.....	96
Erklärung zum quantitativen Vergleich der PET/CT-Daten	96
Extraktion der Laborwerte aus Lauris	100

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Feto-Protein
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CA 72-4	Carbohydrate Antigen 72-4
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie bzw. das Computertomogramm
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure bzw. Tetraxetan, Chelator, der zur Bindung von Radionukliden dient (2)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
GEP NET	Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumore
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Gy	Gray, pro Masse absorbierte Energie (J/kg)
hpi	lat. horas post injectionem, Stunden nach Injektion
HU	Hounsfield Units
i.v.	intravenös
MAG ₃	Mercaptoacetyltriglycin
MeV	Megaelektronenvolt
NGR	Nieren/gesund-Ratio
NSE	Neuronen-spezifische Enolase
Octreotid	Synthetisches Somatostationanalogon mit der Aminosäuresequenz D-Phe-cyclo[Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol) (2)
PACS	Picture Archiving and Communication System
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PET/CT	Fusionsbildung von PET und CT
Photon	Kleinste Einheit einer elektromagnetischen Welle
PRRT	Peptidrezeptorradiotherapie
RIS	Radiologie-Informationssystem
ROI	Region Of Interest, zweidimensionale Auswahl eines Bildbereichs
RPT	Radiopeptidtherapie
SIRT	Selektive Interne Radiotherapie
SPECT	Single Photon Emissions-Tomographie
SPECT/CT	Fusion von SPECT- und CT-Daten
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
SSTR2	Somatostatin-Rezeptor Typ 2
SUVmax	maximaler Standard Uptake Value
TATE	Tyrosin-3-Octreotid, spezielle Form des Somatostatinanalogons Octreotid, bei dem die Position 3 durch Tyrosin ersetzt wurde. (2)
TER	Tubuläre Extraktionsrate
TGR	Tumor/gesund-Ratio
TOC	D-Phe-cyclo[Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thr(ol), spezielle Form des Somatostatinanalogons Octreotid, bei dem die Position 3 durch Tyrosin ersetzt wurde. (2)
VOI	Volume Of Interest, aus mehreren ROI zusammengesetztes Volumen in einem Bilddatensatz

1. Einleitung

1.1. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren

Bei neuroendokrinen Tumoren (NET) handelt es sich um seltene, gut- oder bösartige Neoplasien mit Oberflächenähnlichkeit zu Nervenzellen und gleichzeitig funktionellen Eigenschaften von endokrinem, also hormonfreisetzendem Gewebe. 75 % aller neuroendokrinen Tumore sind im Magen-Darm-Trakt lokalisiert bzw. haben dort ihren Ursprung (3, 4). Die gastroenteropankreatischen, neuroendokrinen Tumore (GEP NET) weisen eine steigende Inzidenz auf (5). So ging eine Analyse aus dem Jahr 1997 von ca. 0,1-1/100000 Neuerkrankungen pro Jahr aus (6), eine neuere Studie aus dem Jahr 2003 von 2,5-5/100000 Neuerkrankungen pro Jahr (7). Die steigende Anzahl könnte einerseits durch eine reale Zunahme, andererseits jedoch auch durch eine verbesserte Diagnostik bedingt sein. Man unterscheidet die Tumore zum einen danach, ob aktuell Hormone freigesetzt werden („funktionell aktiv oder inaktiv“) und zum anderen nach der Art des oder der freigesetzten Hormone oder Neurotransmitter. Hormone sind biochemische Botenstoffe, die von Zellen ins Blut abgegeben werden und an Rezeptoren anderer oder derselben Zelle binden und dadurch Signalkaskaden und Stoffwechseleränderungen bewirken können. Für die Zielzellen ist nicht unterscheidbar, ob das Hormon von einer physiologischen Drüse oder einem Tumor freigesetzt wurde. Sie reagieren mit der genomisch verankerten Reaktion. Beispielsweise können bei einem Insulin produzierenden Tumor Hypoglykämien auftreten, weil durch die Insulinwirkung u.a. Muskelzellen Glukose in großen Mengen aus dem Blut aufnehmen und so zu wenig Glukose für die Versorgung des auf Glukose angewiesenen Gehirns verbleibt. Andere durch funktionell aktive GEP NET ausgelöste Krankheitsbilder sind das Zollinger-Ellison-Syndrom und das Karzinoid-Syndrom. Entwicklungsgeschichtlich und anatomisch kann zudem nach der Lokalisation der Tumoren unterschieden werden in GEP NET des Vorderdarms (oral bis proximal des Treitz-Bandes), des Mitteldarms (distal des Treitz-Bandes bis zum Querkolon) und des Hinterdarms (Querkolon bis Rektum). Zu den GEP NET des Vorderdarms zählen Insulinom, Gastrinom, Glukagonom, Somatostatinom und

VIPom. Die Ursprungszellen stammen aus Pankreas, Magen und Duodenum. Zu den Mitteldarmtumoren zählen GEP NET mit Lebermetastasen, da die Leber eine Ausknospung aus dem Mitteldarm ist, welcher sich später zu Jejunum, Ileum und Colon ascendens entwickelt (8). Diese Nomenklatur wurde im Lauf der Zeit aber zunehmend zu Gunsten einer organspezifischeren Zuordnung verlassen (5).

Zu Beginn der Erkrankung bestehen meist wenige bis keine Symptome. Hinzu kommt, dass diese oft fehlgedeutet werden. So werden GEP NET oft erst in fortgeschrittenen Stadien mit Metastasierung diagnostiziert, wenn bereits eine palliative Situation vorliegt. (5) Als erstes Screeningverfahren wird bei begründetem Verdacht eine Bestimmung von 5-Hydroxyindolessigsäure im 24 Stunden Sammelurin vorgenommen (Sensitivität 88 %, Spezifität 35 %) (9) oder eine Bestimmung von Chromogranin A im Serum durchgeführt (Sensitivität 99 %) (10).

Als diagnostischer und therapeutischer Algorithmus hat sich das folgende Vorgehen etabliert (modifiziert nach (1)):

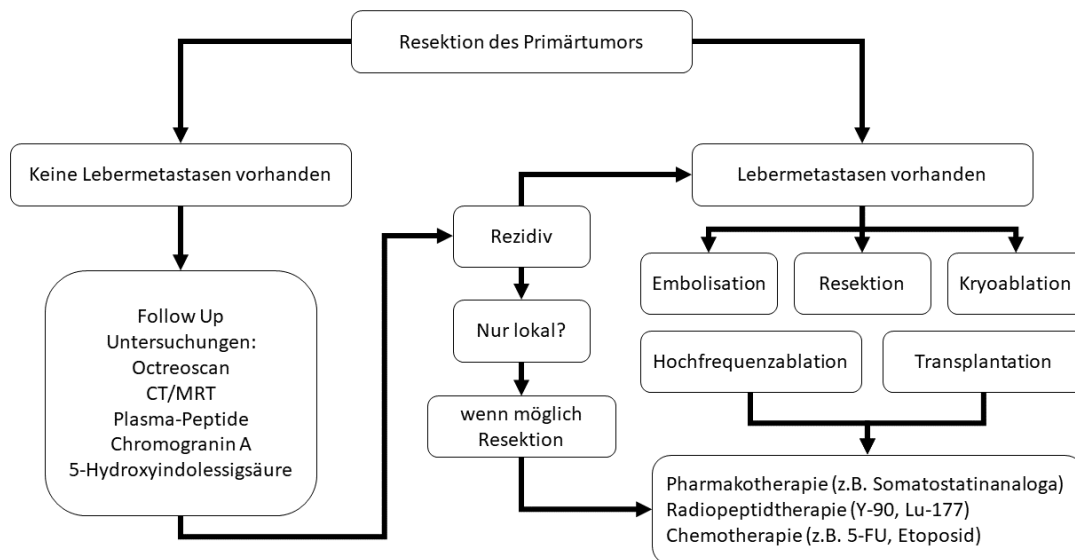


Abbildung 1: Therapeutischer und diagnostischer Algorithmus bei NET (modifiziert nach (1)).

Eine besondere Charakteristik vereint die durchaus heterogene Gruppe der GEP NET und ist elementar für sowohl Diagnostik als auch Therapie: Häufig kommt

es zur Überexpression des Somatostatinrezeptors 2 (SSTR2), weniger stark auch des SSTR 1 und 5 (11). In Tabelle 1 sind die prozentualen Häufigkeiten für verschiedene Tumore angegeben.

Tabelle 1: Expression von Somatostatinrezeptoren bei GEP NET nach Öberg et al. Ann Oncol 2004 (12)

	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5	
Pankreas						
alle	68	86	46	93	57	%
Insulinome (maligne)	33	50	33	100	67	%
Gastrinome	33	100	17	83	50	%
Glucagonome	67	100	67	67	67	%
VIPome	100	100	100	100	100	%
nonfunktionelle	80	100	40	100	60	%
Mitteldarm (Jejunum & Ileum)	80	95	65	35	75	%

Diese Überexpression ist das therapeutische Target der Radiopeptidtherapie (RPT, PRRT) und macht sie zu einem probaten Mittel in der Therapie von GEP NET. Aufgrund der meist geringen Zellteilungsrate kommen klassische Chemotherapien nur selten infrage. Die Fünfjahresüberlebensrate von GEP NET liegt abhängig vom Krankheitsstadium, Grading und der Primärlokalisierung der Tumoren bei ca. 50 % (4). Allgemein lässt sich sagen, dass Mittel- und Hinterdarntumore eine deutlich bessere Prognose aufweisen als Vorderdarntumore (4). So weisen GEP NET des Pankreas (Vorderdarm) eine Fünfjahresüberlebensrate von nur 34 % auf, GEP NET des Rektums (Hinterdarm) immerhin 72,2 % und GEP NET des Appendix vermiformis (Mitteldarm) 86 % (4). Ein prognostisch sehr wegweisendes Kriterium ist der Ki-67-Proliferationsindex, welcher basierend auf einer histologischen Analyse von Tumormaterial eine Aussage über die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren machen kann. Es erfolgt hierbei eine Analyse auf das Vorhandensein des Antigens Ki-67, welches in menschlichen Zellen nur während der Proliferation, nicht aber der G0 Phase des Zellzyklus exprimiert wird. (13) Verwandt hiermit ist die Bestimmung des Gradings, welches von G1-3 eine Angabe über den Differenzierungsgrad des Tumors macht. Je höher das Grading, desto schlechter

differenziert ist der Tumor. Ki-67 ist bei abnehmender Differenzierung der Tumoren aufgrund der hohen Mitoserate in der Regel ebenfalls erhöht. Die Haupttodesursache von Patienten mit GEP NET ist das Leberversagen, extrahepatische Tumormanifestationen bestimmen hingegen kaum die Überlebenszeit. (14)

1.2. Somatostatin und Somatostatinanaloga

Somatostatin ist ein Peptidhormon und Produkt des SST-Gens (Locus 3q28) (15). Die Expression wird über einen steigenden Spiegel von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in der Zelle induziert (16). Während der Verdauung wird Somatostatin physiologischerweise ausgeschüttet und hemmt u.a. die Bildung von Wachstumshormon (STH) (17) im Hypothalamus sowie die Sekretion von Gastrin, Pepsin und von Pankreasenzymen, sodass die Magensaftsekretion gedrosselt wird. Zudem wird auch die Insulin- und Glucagonsekretion gehemmt (17). Es existieren synthetische Somatostatinanaloga wie z.B. Octreotid oder Lanreotid, welche die Sekretionsaktivität von funktionell aktiven GEP NET hemmen (12). Hierdurch kann die Beschwerdesymptomatik des Karzinoid-Syndroms gemildert werden (12).

1.3. Diagnostik

1.3.1. PET/CT

Bei der PET/CT handelt es sich um die Kombination aus Positronen-Emissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT). Sehr bekannt ist der Einsatz im Rahmen der FDG-PET/CT. Hier wird Desoxyglucose mit dem Positronenstrahler Fluor-18 versehen und dem Patienten intravenös verabreicht. (8) Auf diese Weise können Bereiche im Körper erkannt werden, in denen ein erhöhter Glucoseumsatz vorliegt. Bei neuroendokrinen Tumoren finden Somatostatinrezeptorliganden Verwendung, die meist an Gallium-68 gekoppelt sind.

1.3.2. SPECT/CT

Beim SPECT/CT handelt es sich um die Kombination der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT, englisch: single photon emission computed tomography) mit der radiologischen Computertomographie (CT) (21). Die SPECT-Untersuchung liefert funktionelle, die CT-Untersuchung topografische und morphologische Informationen. Für die SPECT-Untersuchung wird den Patienten ein radioaktiv markiertes Präparat verabreicht. So können für endokrinologische Fragestellungen Hormone, für neurologische Fragestellungen auch Neurotransmitter markiert werden. Im Falle der Radiopeptidtherapie wird SPECT/CT zur Dokumentation der Verteilung des Therapeutikums verwendet. Das eingesetzte Yttrium-90 sendet vorwiegend β -Strahlung aus, die entstehende Bremsstrahlung kann jedoch von der Gammakamera registriert und zur Bildgebung genutzt werden. Bei dem ebenfalls therapeutisch eingesetzten Lutetium-177 ist die Bildqualität wesentlich besser, da es sich hierbei um einen kombinierten γ - und β -Strahler handelt, dessen γ -Quanten direkt detektiert werden können. (18)

Wesentlich exakter ist die Messung durch PET/CT möglich, die als Routineverfahren jedoch nur prätherapeutisch eingesetzt wird. Dies ist dadurch begründet, dass Lutetium-177 kein Positronenemitter ist und bei Yttrium-90 nur eine sehr geringe Emissionswahrscheinlichkeit für Positronen besteht. Lediglich in 32 von 1 Mio. Zerfällen kommt es zur Emission eines Positrons. (19)

1.4. Radiopeptidtherapie

Hierbei handelt es sich um ein spezielles Verfahren der Endoradiotherapie. Man verabreicht dem Patienten intravenös ein synthetisches Peptid, an das ein Betastrahlung emittierendes Radionuklid (z.B. Yttrium-90 oder Lutetium-177) gekoppelt ist (20). Das Peptid hat die Aufgabe, den gesamten Komplex an den bei neuroendokrinen Tumoren überexprimierten Subtyp 2 des Somatostatinrezeptors zu binden (11, 21, 22). Die beiden gängigsten Peptide tragen die Namen DOTATOC und DOTATATE. Das Akronym DOTA steht dabei für den Chelator, der das Radionuklid mit hoher Affinität an das Peptid bindet (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure) und der auch unter

dem Namen Tetraxetan bekannt ist. Die Akronyme TOC und TATE stehen für modifizierte Varianten des Somatostatinanalogons Octreotid. DOTATATE hat hierbei eine etwa neunmal höhere Affinität zum SSTR2 (23). Auch gesunde Zellen exprimieren diesen Rezeptor, jedoch übersteigt der Rezeptorbesatz der Tumorzellen den der normalen deutlich (11), so dass umliegende Zellen, auch aufgrund der nur wenige Millimeter weit reichenden Betastrahlung, weitgehend geschont werden. Ein weiterer Vorteil ist die über einen längeren Zeitraum wirkende Bestrahlung der Tumorzellen, die einer Hyperfraktionierung bei der externen Radiotherapie mit relativ geringer Schädigung gesunder Zellen gleichkommt (24). Um bereits vor der Therapie eine Aussage über den Rezeptorstatus der Tumoren machen zu können, wird zur Therapieplanung eine PET/CT-Untersuchung mit einem der oben genannten Peptide, das jedoch mit einem anderen Radionuklid markiert ist, durchgeführt. In den meisten Fällen wird der Positronenstrahler Gallium-68 verwendet (25). Im Unterschied zur Therapieplanung bei der Radioiodtherapie kann aus dieser prätherapeutischen Untersuchung bislang jedoch nicht auf die erreichbare Dosis im Zielgewebe geschlossen werden, da keine Information über die effektive Halbwertszeit sowie die maximale Speicherung im Zielgewebe vorliegt. Bei der Radioiodtherapie sind diese Daten anhand von drei bis fünf Messungen nach Gabe einer Testaktivität von Iod-131 Natriumiodid zugänglich. Aus diesen Werten lässt sich über die Marinelliformel (26) die zur Radioiodtherapie erforderliche Therapieaktivität berechnen. Im Falle der Radiopeptidtherapie mangelt es jedoch an einem geeigneten Radiopharmakon, das sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eingesetzt werden kann. So ist die Halbwertszeit von Gallium-68 zu gering, um die effektive Halbwertszeit im Gewebe sowie die maximale Speicherung zu bestimmen (25). Zudem ergeben sich durch eine Ungleichheit im Chelator Unterschiede hinsichtlich der Biokinetik und Tumoraffinität. Hinzu kommt, dass sich die intratherapeutische Dosimetrie anders als bei der Radioiodtherapie schwierig gestaltet: Bei Yttrium-90 kommt es im SPECT/CT aufgrund der Bremsstrahlenbildung zu einer schlechten Messausbeute und Ortsauflösung (27), die eine exakte Quantifizierung nicht zulässt. Eine PET/CT mit Yttrium-90 ist zwar möglich, bei sehr geringer Empfindlichkeit für die Routine jedoch

ungeeignet (19). Im Falle von Lutetium-177 ist zwar prinzipiell über repetitive SPECT/CT Untersuchungen eine Dosisquantifizierung möglich, deren Genauigkeit bleibt jedoch weit hinter der einer PET/CT zurück. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass bei der PRRT bislang keine exakte Therapieplanung analog zur Radioiodtherapie möglich ist. Es wäre jedoch eine Individualisierung durch Modifikation der bisher verwendeten Standardaktivität anhand der prätherapeutischen PET/CT-Daten denkbar. Dieses Vorgehen müsste jedoch zunächst validiert werden. Hierfür könnten sowohl Daten bezüglich des globalen Therapieansprechens als auch intratherapeutische Messungen der erreichten Radioaktivitätskonzentrationen im Tumor mit SPECT/CT verwendet werden.

Im Allgemeinen ist die Radiopeptidtherapie gut verträglich. Die Nieren stellen aufgrund der hier erfolgenden Radioaktivitätsakkumulation sowie ihrer Strahlensensitivität das dosislimitierende Organsystem dar (24). Über die peritherapeutische Verabreichung von positiv geladenen Aminosäuren wie z.B. Lysin und Arginin, die im proximalen Tubulus kompetitiv den Carrier-vermittelten Rücktransport der Radiopeptide verhindern, kann ihre Ausscheidung gesteigert und damit die renale Dosis reduziert werden. (28)

Die Radiopeptidtherapie wird vom Knochenmark in der Regel gut toleriert, in Einzelfällen wurde jedoch die Entstehung von myelodysplastischen Syndromen oder Leukämien beschrieben. Die hämatotoxische Wirkung ist in der Regel nur vorübergehend und mild ausgeprägt, schwere und dauerhafte Schädigungen des blutbildenden Knochenmarks sind sehr selten. (24, 29) Die größte Hämatotoxizität tritt in der Regel 2-6 Wochen nach Therapie ein (30). Bei der Therapie mit Lutetium-177-DOTATATE zeigte sich in einer 320 Patienten umfassenden Studie aus dem Jahr 2016 von Bergsma et al. in 11 % der Fälle eine dritt- bzw. viertgradige Hämatotoxizität nach den „Common Toxicity Criteria Adverse Effects (in Cancer Treatments)“, CTCAE v3.0 (31). Patienten mit verminderter Nierenfunktion, schon prätherapeutisch verminderten Leukozyten, großer Tumormasse, starker Tumoranreicherung und höherem Alter hatten eine größere Wahrscheinlichkeit, eine subakute Hämatotoxizität zu entwickeln. (30)

Aufgrund des Tumorzerfalls mit resultierender Hormonfreisetzung kann es zusätzlich zur Verschlechterung von bestehenden endokrinen Syndromen, wie z.B. dem Karzinoid-Syndrom, Hypoglykämien oder einem Zollinger-Ellison-Syndrom kommen (24).

1.4.1. Physikalische Betrachtungen zur Tumordosis

Man kann vereinfacht davon ausgehen, dass die Verteilung des an das Somatostatinrezeptoranalogen gekoppelten Radionuklids nach Injektion linear bis hin zu einem Maximum zunimmt (siehe Abbildung 2) und dass dieses Maximum zum Zeitpunkt der intratherapeutischen SPECT/CT-Untersuchung erreicht ist. Da sowohl Injektions- als auch Messzeitpunkt bekannt sind, kann die Aktivität a_1 im Tumor in Abhängigkeit von der Zeit t unter Annahme eines zunächst linearen Anstiegs mit der Steigung m bis zur Aktivität $a_{mess} = a_1(t)$ (mit t in Sekunden zwischen Injektion und Messung) während der intratherapeutischen Messung wie folgt berechnet werden:

$$a_1(t) = mt + c$$

Es gilt hierbei $c=0$, da die Anfangsaktivität im Tumor im Injektionsmoment per definitionem 0 ist. Für die Steigung m gilt daher der folgende Differenzenquotient:

$$m = \frac{a_1(t_{mess}) - a_1(0)}{t_{mess} - 0}$$

Weil im Injektionsmoment $t=0$ die Aktivität im Tumor 0 ist ergibt sich $a_1(0) = 0$ und damit:

$$m = \frac{a_1(t_{mess})}{t_{mess}}$$

Für den anschließenden Zerfall kann davon ausgegangen werden, dass die Aktivität A_2 im Tumor nach der intratherapeutischen Messung dem folgenden Zerfallsgesetz folgt:

$$a_2 = a_{mess} \times e^{-\lambda t}$$

Bildet man anschließend das Integral über beide Funktionen, erhält man die Summe aller in diesem Zeitraum stattgefundenen Zerfälle und damit ein Näherungsmaß für die reale Tumordosis D_T :

$$D_T = \int_0^{t_{mess}} \frac{a_1(t_{mess})}{t_{mess}} t d(t) + \lim_{t \rightarrow \infty} \int_0^t a_{mess} \times e^{-\lambda t} d(t)$$

Hierzu werden zunächst die Stammfunktionen zu den Funktionen a_1 und a_2 gebildet:

$$A_1 = \left[\frac{1}{2} \frac{a_1(t_{mess})}{t_{mess}} t^2 + c \right]_0^{t_{mess}} = \left(\frac{1}{2} \frac{a_1(t_{mess})}{t_{mess}} t_{mess}^2 + c \right) - c = \frac{1}{2} \frac{a_1(t_{mess})}{t_{mess}} t_{mess}^2$$

wobei t_{mess} die Zeit in Sekunden post injectionem während der Messung ist. Für A_2 ergibt sich folgende Stammfunktion:

$$A_2 = \left[\frac{-a_{mess}}{\lambda} e^{-\lambda t} \right]_0^t = \left(\frac{-a_{mess}}{\lambda} e^{-\lambda t} \right) - 1$$

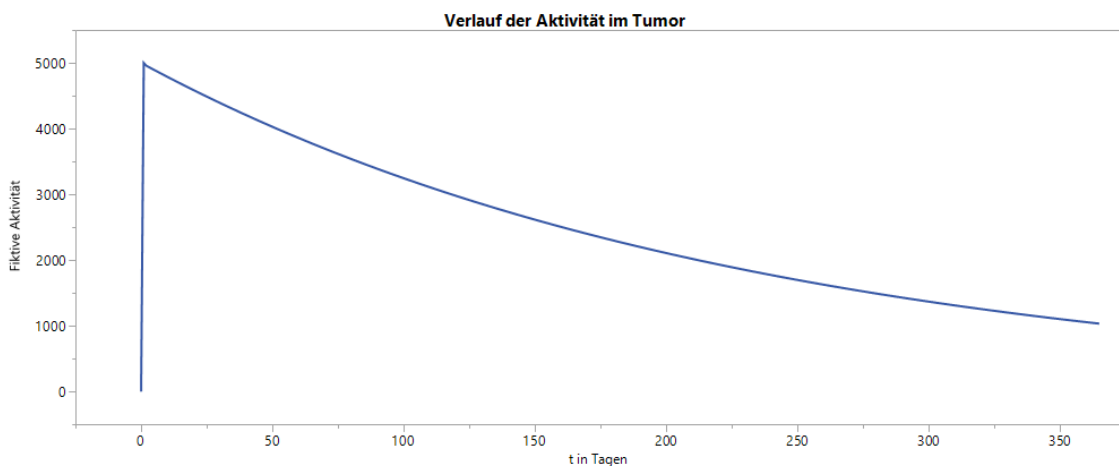


Abbildung 2: Idealisierter Verlauf der Aktivität im Tumor nach den oben gemachten Annahmen.

Abschließend muss festgestellt werden, dass die individuelle Therapieplanung auch dadurch erschwert wird, dass sich die verschiedenen Tumorkläsionen nicht notwendigerweise gleichartig verhalten und auch die effektive Halbwertszeit des Radionuklids bei obiger Methode unberücksichtigt bleibt. Die effektive

Halbwertszeit setzt sich aus der physikalischen und biologischen Halbwertszeit wie folgt zusammen:

$$t_{1/2_{eff}} = t_{1/2_{phys}} \times \frac{t_{1/2_{biol}}}{t_{1/2_{phys}} + t_{1/2_{biol}}}$$

Die Elimination des Radionuklids aus dem Organismus wird durch die biologische Halbwertszeit berücksichtigt. Je rascher die Elimination und damit je kleiner die biologische Halbwertszeit ist, desto kleiner wird auch die effektive Halbwertszeit. Wird ein radioaktiver Stoff nicht aus dem Körper eliminiert, so ergibt sich folgender Grenzwert:

$$\lim_{t_{1/2_{biol}} \rightarrow \infty} \left(t_{1/2_{eff}} = t_{1/2_{phys}} \times \frac{t_{1/2_{biol}}}{t_{1/2_{phys}} + t_{1/2_{biol}}} \right) = t_{1/2_{phys}}$$

Als realistische Möglichkeit zur Ermittlung der tatsächlichen Halbwertszeit sind wiederholte intratherapeutische SPECT/CT-Untersuchungen denkbar.

Generell gilt, dass Untersuchungsbefunde aus apparativen Untersuchungen wie PET/CT und SPECT/CT nie isoliert, sondern immer in Korrelation zu klinischen Parametern interpretiert werden sollten. Dies könnte zum Beispiel der Gewichtsverlauf des Patienten sein oder ein hinreichend prädiktiver Laborwert, zum Beispiel ein Tumormarker.

1.4.2. Yttrium-90

Yttrium gehört zu den seltenen Erden. Yttrium-90, ein radioaktives Isotop von Yttrium mit einer Nukleonenzahl von 90, zerfällt im Sinne eines β^- -Zerfalls mit einer Halbwertszeit von 64,1 Stunden und einer Zerfallsenergie von 2,28 MeV in 100 % der Fälle zu Zirkonium-90 (32). Gleichzeitig werden 0,01 % Photonen mit einer Energie von 1,7 MeV emittiert (32).

Es muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die oben durchgeführte Dosisberechnung nur bei Patienten möglich ist, die eine Therapie mit einem zusätzlich zur therapeutisch genutzten β^- -Strahlung auch γ -Strahlung emittierenden Isotop wie z.B. Lutetium-177 erhalten haben. Bei fast ausschließlichen β^- -Strahlung emittierenden Isotopen wie Yttrium-90 ist eine

intratherapeutische SPECT/CT-Bildgebung auf die Messung der entstehenden Bremsstrahlung angewiesen (33). Weil bei jedem Abbremsvorgang eines Elektrons jedoch mehrere Photonen entstehen, kann über die gemessene Zählrate nicht ohne weiteres eine Aussage über die tatsächliche Anzahl an Zerfällen an der Tumorlokalisierung getroffen werden. Es wurden schon vor mehr als 20 Jahren Untersuchungen auf diesem Gebiet angestellt. So verwendeten Shen et al. im Jahr 1994 einen Kollimator mit „Medium Energy (ME)“-Septen und ein Energiefenster von 55-285 keV. Sie gaben an, damit die tatsächlichen Zerfälle von Yttrium-90 mit einer Genauigkeit von $\pm 15\%$ messen zu können. (33) Eine Studie von Balagopal et al. von 2018 verglich die mit kommerzieller Software erhaltenen Messwerte bei der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) mit denen einer durchgeführten Monte Carlo Simulation. Diese kam zu dem Ergebnis, dass die mit der kommerziellen Software erzielten Ergebnisse für Lebertumore und Lebergewebe innerhalb von $\pm 3\%$ mit denen der Monte Carlo Simulation übereinstimmten. (34) Bei der Monte Carlo Simulation (35) für den Photonentransport handelt es sich um ein auf Wahrscheinlichkeitsberechnungen und einer großen Zahl von Zufallsexperimenten basiertes Modell, das Aussagen zur tatsächlichen Ausbreitung von Photonen im menschlichen Körper machen kann.

1.4.3. Lutetium-177

Lutetium zählt wie auch Yttrium zu den seltenen Erden. Das radioaktive Isotop mit der Nukleonenzahl 177 zerfällt in 76 % mit einer Halbwertszeit von 6,734 Tagen zu Hafnium-177 und sendet hierbei β^- -Strahlung einer maximalen Energie von 0,497 MeV aus (36, 37). In 9,7 % der Fälle bzw. 12 % der Zeit zerfällt es unter Aussendung von β^- -Strahlung mit einer maximalen Energie von 0,384 MeV bzw. 0,176 MeV zu einem angeregten Stadium von Hafnium-177, welches unter Photonaussendung wieder in den stabilen Grundzustand übergeht (36, 37). Phantomversuche von Dipl. Phys. Jürgen Kupferschläger, Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen, ergaben eine Größenordnung für die Korrelation zwischen den tatsächlich stattgefundenen Zerfällen und der Zählrate von ungefähr 16,2 Bq / Zählereignis.

1.5. Fragestellung

Im Rahmen dieser Dissertation sollen für die PRRT Möglichkeiten einer individuellen PET/CT basierten Therapieplanung untersucht werden. Hierbei wird angestrebt, dass bereits prätherapeutisch eine Abschätzung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen wie Nephro- und Hämatotoxizität getroffen werden kann. Anhand einer retrospektiven Datenanalyse sollten folgende Hypothesen geprüft werden:

- 1.) Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der durch die prätherapeutische PET/CT bzw. die intratherapeutische SPECT/CT gemessenen Speicherintensität der Tumormanifestationen.
- 2.) Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der durch PET/CT oder SPECT/CT gemessenen Speicherintensität der Tumormanifestationen und ihrem Ansprechen auf die PRRT.

Als Nebenfragestellung sollten folgende weitere Hypothesen geprüft werden:

- 3.) Die applizierte Therapieaktivität ist prädiktiv für eine spätere Hämatotoxizität.
- 4.) Die Nierenspeicherung im SPECT/CT ist prädiktiv für eine spätere Nephrotoxizität.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Bei dieser Studie handelt es sich um eine korrelative, retrospektive Untersuchung. Es wurden zunächst 106 Patienten ausgewählt, die in den Jahren von 2005 bis 2014 eine PRRT mit Yttrium-90 oder Lutetium-177 am Universitätsklinikum Tübingen erhalten hatten. Hierbei handelt es sich um eine gemischte Gruppe, die nicht nur aus Patienten mit gastroenteropankreatischen Tumoren bestand. Es wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, bei denen eine Radiopeptidtherapie innerhalb des o.g. Zeitraums durchgeführt worden war. Zudem musste eine prätherapeutische, intratherapeutische und posttherapeutische Bildgebung (PET/CT und SPECT/CT) vorliegen bzw. anhand der Rohdaten rekonstruierbar sein und die Referenzläsion ein prätherapeutisches Volumen von mindestens 3 cm³ haben. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen o.g. Datenmaterial nicht vollständig vorlag und bei denen die Läsionen in der Bildgebung nicht abgrenzbar waren (z.B. vollständige Lebermetastasierung). Eine Übersicht findet sich in Tabelle 2. Von den ursprünglich 106 Patienten verblieben schließlich 36 zur Auswertung. In 70 Fällen war das Bildmaterial nicht wie oben beschrieben verfügbar bzw. rekonstruierbar oder es traten nicht behebbare Fehler beim Rekonstruktionsversuch auf (Übersicht siehe Ergebnisteil).

Tabelle 2: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Histologisch gesicherter GEP NET	Tumorgröße <3 cm ³
Mindestens eine PRRT erhalten	
3 Monate prä- und posttherapeutisch durchgeführtes PET/CT mit einem Somatostatinrezeptoranalogen	Nicht rekonstruierbares Bildmaterial
SPECT/CT 24 oder 48 h.p.i.	Nicht rekonstruierbares Bildmaterial

3 Monate prä- und posttherapeutisch dokumentierter Gewichtsverlauf	
Prätherapeutisch und im posttherapeutischen Intervall bis 3 Monate regelmäßig bestimmte Tumormarker (sofern ein geeigneter Tumormarker identifiziert werden konnte)	
3 Monate prä- und posttherapeutisch regelmäßig durchgeführte Laborkontrollen mit Blutbild und klinischer Chemie (Kreatinin)	

2.2. Datenbank

Bei der Patientenselektion und Auswertung der Therapiedaten fiel eine große Datenmenge an. Um diese übersichtlich zu speichern, wurde eine relationale Datenbank in Microsoft Access 2013 und 2003 erstellt. Ein großer Vorteil dieses Vorgehens war die leichtere Datenkonjugation, Skalierbarkeit und die Möglichkeit, Daten über individualisierte Formulare einzugeben. Letzteres dürfte zur Vermeidung von Zeilenfehlern und damit falschen Zuordnungen beigetragen haben. In Abbildung 3 findet sich eine Darstellung der Datenbankstruktur.

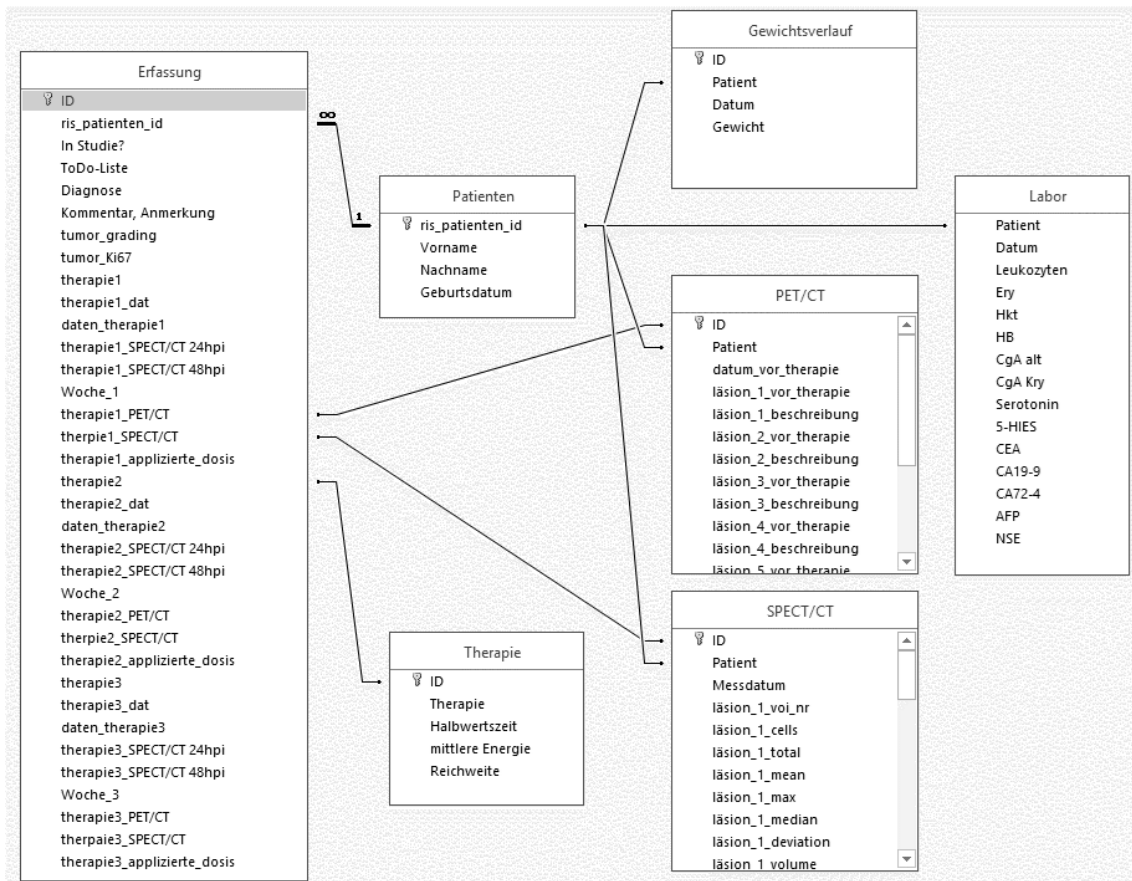


Abbildung 3: Übersicht der Tabellenbeziehungen der Auswertungsdatenbank.

2.3. Datenschutzhinweis

Alle Patientendaten verblieben im digitalen Doktorandenverzeichnis der Abteilung für Nuklearmedizin und klinische molekulare Bildgebung des Universitätsklinikums Tübingen sowie in den ursprünglichen Quellsystemen (PACS, SAP, RIS, Lorenzo, Lauris). Die Analyse pseudonymisierter Daten wurde auch außerhalb der Räumlichkeiten des Klinikums durchgeführt. Zur Pseudonymisierung wurde jedem Patienten eine individuelle Nummer zugewiesen. Alle Daten wurden zudem mittels der quelloffenen Software Pretty Good Privacy (PGP, entwickelt von Phil Zimmermann (38)) und einem 2048-bit RSA/Elgamal Schlüssel verschlüsselt.

2.4. Auswertung der prä- und posttherapeutischen PET/CT-Kontrolluntersuchungen

Die PET/CT Daten wurden über die Software HERMES Hybrid Viewer™ über deren PACS-Anbindung identifiziert und anschließend ins Arbeitsarchiv der HERMES Workstation kopiert, von wo aus eine erneute Bildfusion möglich war.

Da nicht in allen Fällen plausible automatische Überlagerungsergebnisse resultierten, erfolgte anschließend eine manuelle Korrektur unter Verwendung des entsprechenden „ALIGN“-Tools in der HERMES-Software. Als nicht plausibel wurde beispielsweise das Vorhandensein eines PET-Signals ohne Bezug zum Körper des Patienten oder eine axiale Verschiebung von Organgrenzen auf den beiden Bilddatensätzen bewertet.

Bei kontrastmittelgestützter Computertomographie wurde je nach Tumorentität und -Lokalisation die frühe bzw. späte arterielle oder die frühe bzw. späte portalvenöse Phase gewählt, um die Tumorerläsionen möglichst gut von der Umgebung abgrenzen zu können. Der Name des PET-Bilddatensatzes hatte die Form „PET corr.“. Um das Vorgehen reproduzierbar und vergleichbar zu machen, wurde für die eigentliche Auswertung ein einheitlicher Algorithmus erarbeitet.

Im Hinblick auf die zu prüfenden Hypothesen kann durch die vergleichende Volumetrie korrespondierender Läsionen im prä- und posttherapeutischen PET/CT eine Aussage über die Tumorgößenentwicklung gemacht werden. Durch die jeweilige Messung der Tumor / gesund Ratio, also dem Verhältnis der Tumoranreicherung zu der in benachbartem, gesunden Organgewebe, kann die Intensität der Tumoranreicherung bewertet und verglichen werden.

Auswerteprotokoll im Einzelnen:

1. Fusion von transversalen PET- und CT-Daten zur Schwächungskorrektur und Sicherstellen einer korrekten Ausrichtung.
2. Platzierung einer Sphäre in gesundem Organgewebe (3 cm Durchmesser). Die zugehörige Nummer ist stets 1 (Volume Of Interest, VOI 1). Dies dient dazu, einen Wert für das unspezifische Hintergrundrauschen zu erhalten, von

dem tatsächliche Tumorkläsionen abzugrenzen sind. Eine exemplarische Darstellung findet sich in Abbildung 4.

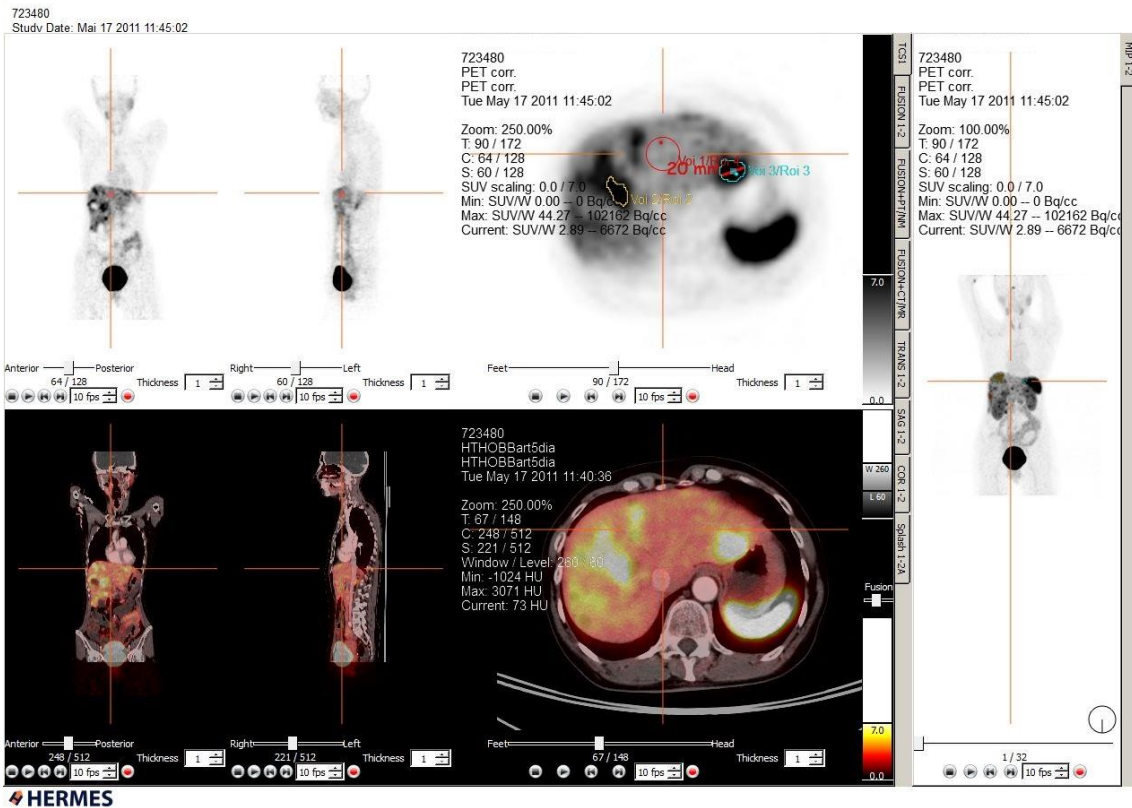


Abbildung 4: Exemplarische Darstellung des Auswertalgorithmus am Beispiel eines hepatisch metastasierten, hochdifferenzierten, ileocecalen neuroendokrinen Tumors. Der Cursor steht auf dem in gesundem Lebergewebe platzierten VOI 1 (Kreis). Man erkennt zudem zwei Lebermetastasen, die im Rahmen der prätherapeutischen Untersuchung vermessen wurden.

- Der in der Sphäre gemessene SUV-Wert wird auf die nächstgrößere Zahl aufgerundet, anschließend werden zwei Einheiten hinzuaddiert um eine Schwelle zur unspezifischen Hintergrundanreicherung zu erhalten. Beim Standard Uptake Value (SUV) handelt es sich um einen Wert für die Anreicherung einer Läsion, der als Normierungswert die Körperoberfläche oder das Körpergewicht des Patienten und die applizierte Aktivität des Tracers berücksichtigt ($SUV = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]} \cdot \text{Normierungswert} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}$). Somit ist eine Vergleichbarkeit zu anderen Untersuchungen gegeben. Es zeigte sich, dass bei dieser individuell festgelegten Schwelle in fast allen Fällen eine gute Markierung ohne Überzeichnung der Läsionen möglich war. Der so erhaltene Schwellenwert wird als Parameter für die Markierung der Tumorkläsionen

(weitere Volumes Of Interest, VOI's) beim selben Patienten verwendet. Er muss zwingend bei beiden PET/CT's gleich sein, da nur so eine Vergleichbarkeit der beiden Untersuchungen gegeben ist. Ergeben sich bei beiden PET/CT-Untersuchungen unterschiedliche Werte, so wurde der höhere Wert verwendet. Dies machte zunächst Messversuche an beiden Bilddatensätzen erforderlich. Bei Verwendung des kleineren Wertes würde man in den PET/CT-Aufnahmen mit einem größeren Hintergrundwert unspezifische VOI's und damit nur wenig aussagekräftige Messwerte erhalten.

4. Markierung der Tumorkläsionen. Hierbei ist auf die läsionsübergreifend gleiche Benennung der VOI's zu achten. Wenn eine Läsion in einem späteren PET/CT keine Anreicherung mehr zeigt bzw. verschwunden ist, wird kein VOI platziert. Dies wird in der PET/CT Auswertung vermerkt durch folgenden eingeklammerten Kommentar im „Process Label“ (Option zum Direktdruck): „DATUM TTMMJJ_VOINr. xxx (nicht messbar)“. Eine exemplarische Darstellung findet sich in Abbildung 5 und Abbildung 6.

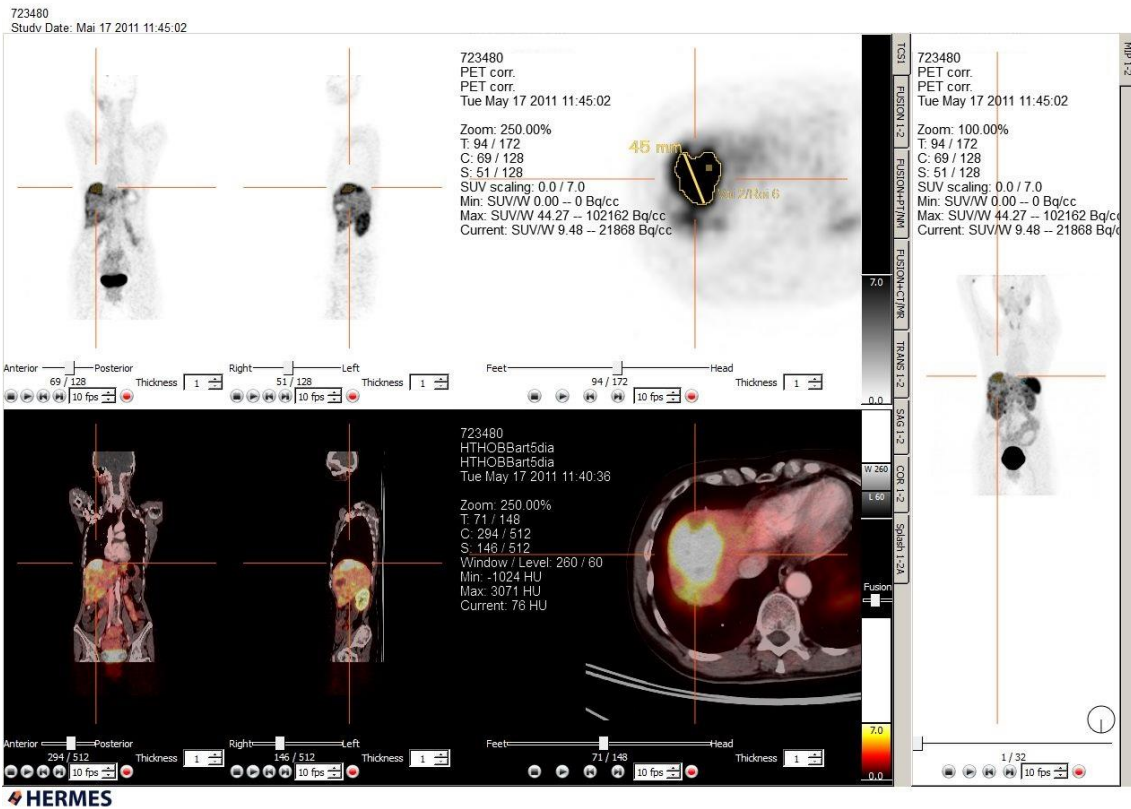


Abbildung 5: Exemplarische Darstellung des Auswertalgorithmus bei hepatisch metastasiertem, hochdifferenziertem, ileocecalen neuroendokrinen Tumor. Der Cursor befindet sich auf der in der prätherapeutischen Untersuchung größten Tumorkläsion (VOI 2). Der Transversaldurchmesser beträgt 45 mm.

- Die Vermessung der Läsionen erfolgt in den Transversalschnitten direkt im fusionierten PET/CT. Mithilfe der anatomisch/topografischen Informationen aus dem CT können Vermessungsfehler, wie sie z.B. bei Läsionen in Nähe zur Milz auftreten, vermieden werden.

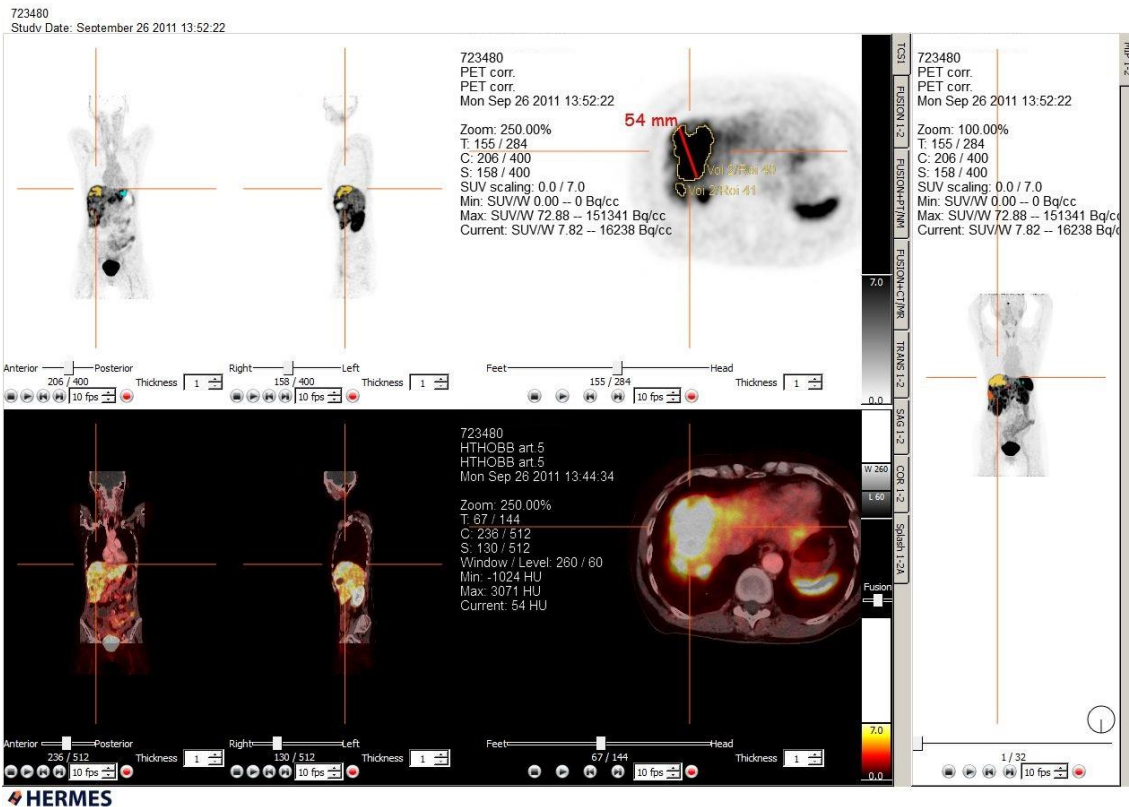


Abbildung 6: Exemplarische Darstellung des Auswertalgorithmus am Beispiel eines hepatisch metastasierten, hochdifferenzierten, ileocecalen neuroendokrinen Tumors. Der Cursor befindet sich auf der gleichen Läsion (VOI 2), im Vergleich zur prätherapeutischen Untersuchung hat sich eine Volumenzunahme um ca. 141% ergeben. Auch der Transversaldurchmesser hat um ca. 10 mm auf 54 mm zugenommen.

6. Zur Dokumentation der Auswertung erfolgt über den Befehl „Direktdruck“ ein Export der Daten als Dicom-Datei mit dem Namen „DATUM TTMMJJ_VOINr. xxx“. Der Cursor wird dabei mit dem „Triangulate“-Werkzeug für jeden Export auf die aktuelle Läsion gesetzt, um diese in allen Ebenen beurteilen zu können.
7. Die im Bilddatensatz hinterlegte Gewichtsinformation („Infofile“) des Patienten wird über die entsprechende Schaltfläche aufgerufen und in die entsprechende Datenbanktabelle geschrieben.
8. Die Messungsdaten werden als Exceldatei exportiert.
9. Download der Dicomdateien mit den Messdaten in den Patientenordner.
10. Löschen der Daten vom Speicher der HERMES Workstation.
11. Extraktion zusätzlicher Gewichtsdaten aus allen weiteren PET-Untersuchungen des Patienten.

Sowohl die Grafiken mit den einzelnen VOI's (Dicomdatei (.dcm)) als auch die zugehörigen Zählraten (Textdatei (.txt)) wurden im Arbeitsverzeichnis des Auswertungsrechners gespeichert. Die exportierte Textdatei hatte folgenden Inhalt (Auszug):

- **ROI/VOI:** Zahlenwert, der der Nummerierung der vermessenen Läsion dient.
- **Image Number:** Bildnummer des Bildes, auf dem sich die zugehörige ROI befindet.
- **Cells:** Zellen bzw. Voxel. Beschreibt, wie viele kleinste dreidimensionale Auflösungseinheiten das VOI beinhaltet.
- **Total:** Absoluter Zahlenwert. Beschreibt wie viele Ereignisse in diesem Areal insgesamt detektiert wurden.
- **Mean:** Mittelwert bzw. $\text{Total}/\text{Cells}$, gibt Aufschluss über die durchschnittliche Aktivität im VOI.
- **Min:** Beschreibt die geringste Aktivität pro Zelle.
- **Max:** Beschreibt die größte Aktivität pro Zelle.
- **Median:** Beschreibt die mediane Aktivität pro Zelle und ist sinnvoll bei sehr heterogenen Läsionen, da starke Abweichungen weniger ins Gewicht fallen.
- **Geometric Median:** Geometrisches Mittel
- **SUV Peak / Standard Uptake Value:** Stellt ein körperrgewicht- oder körperoberflächennormiertes Verhältnis her zwischen gemessener Aktivität pro Volumen und gesamter verabreichter Aktivität.
- **Area cm²:** Fläche einer ROI.
- **Volume cm³:** Volumen eines VOI.

Die exportierte Tabelle beinhaltet zu jedem VOI auch die zugehörigen ROI's.

Für jeden Patienten wurde die Entwicklung der Tumorläsionen anhand des Tumolvolumens vor und nach der Therapie durch mehrere dreidimensionale VOI's miteinander verglichen.

Um diesen Schritt auch für zukünftige Auswertungen zu vereinfachen, wurde ein Skript für die Statistiksoftware JMP (siehe Anhang) programmiert, welches die

korrespondierenden post- und prätherapeutischen VOI's miteinander vergleicht und entsprechende Differenzberechnungen anstellt. Mithilfe des softwareseitig implementierten Viewers wurde sichergestellt, dass es sich hierbei um korrespondierende Läsionen handelt.

2.5. Auswertung der intratherapeutischen SPECT/CT Untersuchung

Es erfolgte zunächst eine Prüfung, ob Bilddaten der jeweiligen Therapie archiviert worden waren. Da die Dateien der Gammakameras im Server-Archiv nach Kalenderwochen abgelegt sind, musste als erster Schritt für jeden Behandlungstermin die zugehörige Kalenderwoche ermittelt werden. Um dies zu vereinfachen, wurde ein Excel-Arbeitsblatt programmiert, das zu jedem Therapiedatum die zugehörige Kalenderwoche ausgibt (siehe Anhang). Bei einem Großteil der Patienten lagen ausschließlich Rohdaten der SPECT vor, sodass eine Rekonstruktion der Transversalschnitte erforderlich war.

Diese erfolgte mithilfe der Software „Volumetrix MI“ an der XELERIS™ Workstation. Hierzu wurden sowohl die Schwächungsdaten (Attenuation Map) als auch die Emissionsdaten der Gammakamera in das entsprechende Verzeichnis überspielt. Mit Hilfe der o.g. Software war es dann möglich, die Daten in transaxiale Aufnahmen umzuwandeln. Hierzu wurden folgende Parameter verwendet:

Reconstruction Options:

- **Reconstruction Type:** OSEM
- **Number of OSEM Iterations:** 2
- **Max. number of Subsets:** 10
- **FILTERS:**
- **Post-Filter:** Butterworth
- **Critical Frequency:** 0,48
- **Power:** 10

Correction Options:

- **Corrected Set:** Attenuation Correction: YES (measured)

Die Erläuterung der Parameter ist dem online abrufbaren Manual der Software „Volumetrix MI“ zu entnehmen.

Um für die SPECT/CT-Daten eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde auch hierzu eine Standardauswerteprozedur erarbeitet. Sie besteht aus folgenden Schritten:

1. Hochladen der Emissionsdaten (SPECT) und der zugehörigen Schwächungskorrekturdaten (CT) auf die HERMES Workstation, Durchführung einer Bildfusion.
2. Platzierung einer Sphäre im gesunden Organgewebe (3 cm Durchmesser). Zur besseren Identifikation wurde hier stets die Nummer 1 vergeben (VOI 1).
3. Die Isokontureinstellungen werden so gewählt, dass die zuvor im PET/CT markierten Läsionen ohne Überschneidungen mit anderen Läsionen oder unscharfen Rändern darstellbar sind. Hierzu müssen evtl. vorhandene 24 hpi und 48 hpi Aufnahmen verglichen werden, da bei beiden die gleiche Einstellung verwendet werden sollte. Der Isokonturstandard wird auf 70 % festgelegt. Wenn hiermit keine Läsionsmarkierung möglich ist, wird der Wert in Schritten von 10 % so weit reduziert, bis alle Hauptläsionen abgrenzbar sind. Das Volumen der markierten Läsionen kann hierbei vernachlässigt werden. Ist die Verwendung einer anderen Isokontur erforderlich, ist dies im Namensfeld des VOI Screenshots zu vermerken. Der Wert „Absolute“ wird stets auf 100 gesetzt. Bei begründeten Abweichungen hiervon wurde dies im Namensfeld vermerkt, wobei „XX“ den verwendeten Wert der Variable „Absolute“ darstellt: „AbsXX“. Die Optionen "Contour nearest to mouse position" und "Rel to Max" sind bei allen Markierungen stets aktiviert.
4. Die Hauptläsionen sollten auf jeden Fall darstellbar sein, kleine Kontrollläsionen sind von geringerer Wichtigkeit.
5. VOI's platzieren. Die Anzahl der VOI's in den 24 hpi und 48 hpi-Aufnahmen muss nicht übereinstimmen, es sollten aber die gleichen Läsionen abgedeckt werden. Wird eine Läsion bei 10 % Isokontur noch nicht erkannt, so wird die entsprechende Aufnahme nicht verwendet. Eine exemplarische Darstellung findet sich in Abbildung 7.

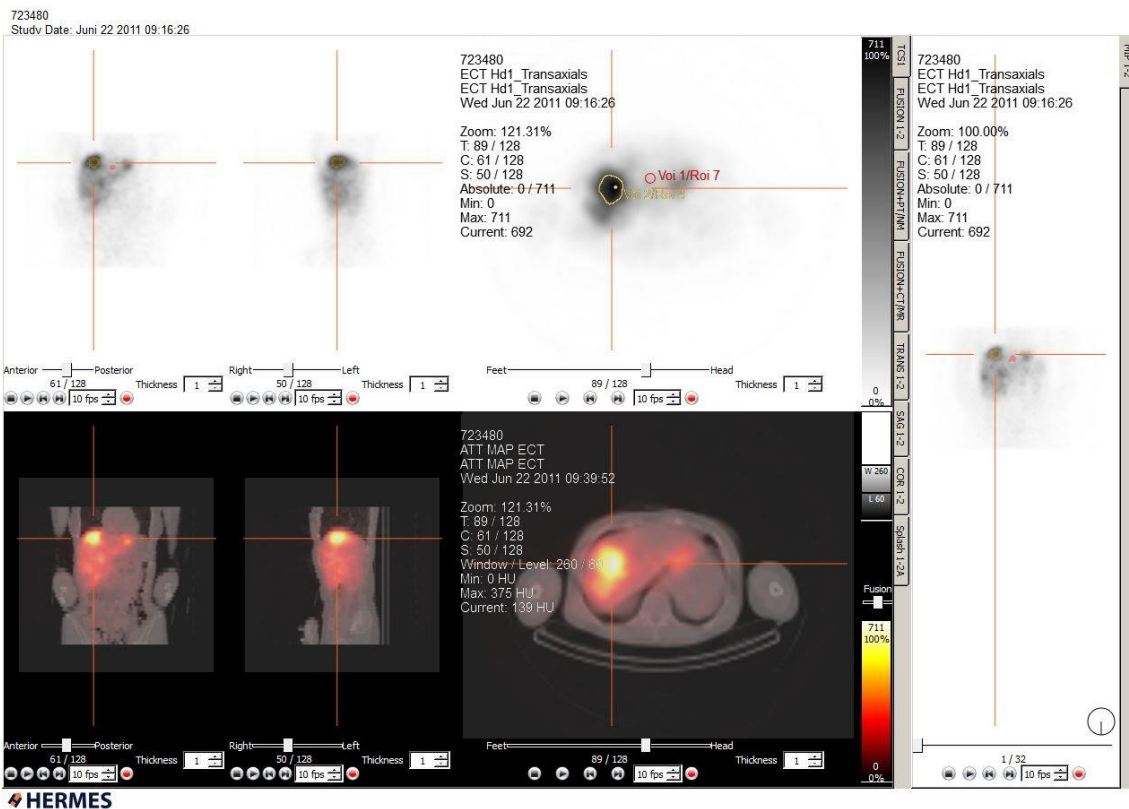


Abbildung 7: Exemplarische Darstellung des Auswertalgorithmus am Beispiel eines hepatisch metastasierten, hochdifferenzierten, ileocecalen neuroendokrinen Tumors. VOI 1 (kleiner Kreis) befindet sich in gesundem Lebergewebe, VOI 2 repräsentiert die bereits im PET/CT markierte Läsion 2. Diese zeigt eine intensive Anreicherung.

6. Export des SPECT/CT als DICOM-Datei und Speichern im zugehörigen Therapieordner: Schema „DATUM TTMMJJ_ISOKONTUR_Nummer“ der sichtbaren VOI's mit 1 und ohne Trennzeichen zwischen den Nummern. Das VOI 1 (Sphäre in gesundem Organgewebe) sollte aber sichtbar sein und der Cursor sollte mit dem „Triangulate“-Werkzeug auf die entsprechende Läsion zentriert werden.
7. Export der VOI-Daten als Excel-Datei in den patientenspezifischen Therapieordner.
8. Ein Export des 3D-Films ist nicht erforderlich.
9. Löschen der Daten vom HERMES-Speicher.

Auswerteprotokoll für die Auswertung der Nieren:

1. Hochladen der Emissionsdaten sowie der zugehörigen Schwächungskorrekturdaten aus der Computertomografie.

2. Durchführung und Prüfung einer korrekten Bildfusion.
3. Platzieren einer VOI in der linken Niere, da diese im Gegensatz zur rechten besser von umliegenden Organen abgegrenzt werden kann.
4. Export eines Screenshots zur Dokumentation.
5. Export der Messdaten als Excel-Datei.
6. Löschen der hochgeladenen Daten vom HERMES-Speicher.

Wo eine automatische Bildfusion in der HERMES Software aufgrund fehlerhafter „StudyID“ nicht möglich war, erfolgte eine Korrektur über die Auswahl Schaltfläche „Edit“.

Befanden sich die zu fusionierenden Dateien in zwei verschiedenen Ordnern, konnte über folgendes Vorgehen eine Bildfusion dennoch erreicht werden: In Hermes wurde "open folder" unter "StudyID" ausgewählt. Zuvor musste sichergestellt werden, dass die gleiche StudyID zugewiesen wurde.

2.6. Sonstige Daten

Folgende Daten wurden aus dem Patienteninformationssystem (SAP) des Universitätsklinikums Tübingen erhoben:

Tabelle 3: Aus dem Patienteninformationssystem erhobene Daten.

Parameter	Art/Einheit
Diagnose	Entität und Metastasierung
Ausbreitung (Staging)*	TNM-Klassifikation
Differenzierungsgrad (Grading)*	G1-G4, G9
Proliferationsindex (Ki-67)*	%
Behandlungstermine	Datum
applizierte Gesamtaktivität	MBq
Injektionszeitpunkt**	Datum und Uhrzeit
* wo verfügbar	
** wo verfügbar bei Lutetium-177 basierten Therapien, da hier zur näherungsweisen	

Dosisermittlung die Möglichkeit der Integration über die Zerfälle pro Zeiteinheit besteht.

Die Labordaten der Patienten wurden über die Laborsoftware LAURIS unter Verwendung einer hierzu programmierten Excel-Maske, die den Export der Daten vereinfachte, gewonnen. Die Funktion der Maske ist im Anhang mit Formeln erläutert. Für alle Patienten wurden die Parameter Leukozyten, Erythrozyten, Hämatokrit, Hämoglobin und Kreatinin erfasst. Je nach Differenzierung des Tumors wurden zusätzlich noch folgende Parameter erhoben:

Chromogranin A, Chromogranin A Kryoglobulin, Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure, CEA, CA 19-9, CA 72-4, AFP, NSE.

Wo verfügbar, wurden zur Beurteilung einer möglichen Nephrotoxizität Daten über die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) genutzt, die nach der Cr-51-EDTA Methode bestimmt worden waren. Da diese Untersuchung nicht bei allen Patienten durchgeführt worden war, wurden überdies auch Daten der durchgeführten MAG₃-Szintigraphien genutzt, welche einen Wert für die tubuläre Exkretionsrate (TER) für MAG₃ liefert.

Die Gewichtsdaten wurden dem digitalen Archiv (d3 Archiv) des Klinikinformationssystems entnommen, zusätzlich enthielten auch die PET/CT-Daten eine Gewichtsangabe („Infofile“), die zusammen mit weiteren Gewichtsdaten aus Nierenszintigraphien in eine Untertabelle der Datenbank eingepflegt wurden. Des Weiteren wurde für jede Therapie getrennt die Differenz aus post- und prätherapeutischem Gewicht berechnet. Das posttherapeutische Gewicht wurde drei Monate nach der Therapie sowie aufgrund uneinheitlicher Gewichtsdaten erneut 3-6 Monate nach Therapie angegeben.

Um schnell einen Eindruck von der allgemeinen Gewichtsentwicklung als Surrogatparameter für das Therapieansprechen zu erhalten, wurde für jeden Patienten die lineare Regressionsgerade $f(x) = mx + c$ durch den Gewichtsverlauf berechnet. Eine Gewichtszunahme wurde als Indikator für einen günstigen Verlauf bzw. ein Therapieansprechen gewertet, eine Abnahme für einen ungünstigen Verlauf respektive Progress des Tumorleidens.

2.7. Geräte und Software

Folgende Geräte (incl. der über sie gewonnenen Daten) bzw. Software-Produkte wurden im Rahmen der Arbeit direkt oder indirekt verwendet:

- SPECT/CT Infinia Hawkeye 4™, GE Healthcare, Chalfont St Giles, Buckinghamshire, Großbritannien
- PET/CT Siemens, Biograph 16™
- PC Pool im Doktorandenarbeitsbereich der Nuklearmedizin, Compaq i3™ Workstation Windows 7
- HERMES™ Workstation
- GTR 83+, graphischer Taschenrechner
- Die folgende Software kam zum Einsatz:
- Lorenzo RadCentre™, Firma iSOFT (RIS)
- Xeleris 3.1™ Workstation – Software Volumetrix MI™
- HERMES™, Hermes Medical Solutions, Stockholm
- Centricity Web™, Firma GE Healthcare (PACS)
- Microsoft Access™ 2002 und 2013
- Microsoft Word™ 2013
- Citavi 4.3™, Swiss Academic Software, Wädenswil
- JMP 11.2.0™, SAS Institute, North Carolina, USA
- QTI Plot 0.9.8, Ion Vasilief
- D3 Archiv
- SAP Modul ISH™ (Industry Solution Healthcare, Siemens AG)
- GIMP™ bzw. Irfan View™ mit DICOM-Plugin dicom.dll (zur Analyse der Bilddaten auf Patientenname und Datum)
- Pretty Good Privacy (PGP), quelloffene Verschlüsselungssoftware, entwickelt von Phil Zimmermann

2.8. Datenauswertung

Im Rahmen einer patientenzentrierten Auswertung wurden der Gewichts-, Leukozyten- und Tumormarkerverlauf und ihre Korrelationen mit dem Tumoransprechen nach RECIST untersucht. Für das Tumoransprechen wurde zudem der Zusammenhang zur applizierten Aktivität geprüft. Überdies wurde das Speicherverhalten von Tumorerkrankungen bei Folgetherapien analysiert.

Das Tumoransprechen wurde gemäß den RECIST-Kriterien (siehe Tabelle 4), Version 1.1 (39) mit den Kategorien „progressive disease (PD)“ (fortschreitende Erkrankung), „stable disease (SD)“ (gleichbleibende Erkrankung), „partial response (PR)“ (teilweises Ansprechen) und „complete response/remission (CR)“ (vollständiges Ansprechen) bewertet. Diese Kriterien sind für den Transversaldurchmesser von Läsionen, nicht aber für Volumina definiert. Daher wurden die Referenzläsionen zusätzlich im größten Transversaldurchmesser vermessen.

Tabelle 4: Kriterien für die Evaluation des Tumoransprechens nach RECIST guideline, Version 1.1 (39).

Zielläsion	Kriterium
CR	Verschwinden aller Zielläsionen.
PR	≥ 30 % Abnahme der Summe der größten Tumordurchmesser im Vergleich mit der kleinsten Summe der größten Tumordurchmesser, die gemessen wurde.
PD	≥ 20 % Zunahme (min. 5 mm) der Summe der größten Tumordurchmesser im Vergleich mit der kleinsten Summe der größten Tumordurchmesser, die gemessen wurde.
SD	Weder PR noch PD.

Als Maß für die Tumoranreicherung wurde der Quotient aus den Zählereignissen im Tumorgewebe (SPECT Mean VOI 2-X) und denen im gesunden Organgewebe (SPECT Mean VOI 1) (Tumor/gesund Ratio) verwendet.

Im Rahmen einer läsionszentrierten Auswertung wurde die Bedeutung des Quotienten aus Tumor und Normalgewebe für die Tumorgrößenentwicklung und die Entstehung einer Nephro- und/oder Hämatoxizität untersucht. Des Weiteren wurde der Einfluss der prätherapeutischen Tumorgröße auf dieses

Verhältnis und die Beziehung des Quotienten zum Tumormarkerverlauf analysiert.

Zur Prüfung der ersten Hypothese wurde für PET/CT und SPECT/CT ein Vergleich der Tumor / gesund – Ratios bei korrespondierenden Lebermetastasen durchgeführt.

Zur Prüfung der zweiten Hypothese wurde ein Vergleich der Tumor / gesund – Ratios bei Lebermetastasen (PET/CT bzw. SPECT/CT) und der bei ihnen nach PRRT aufgetretenen Größenentwicklung vorgenommen.

Zur Beurteilung der therapieassoziierten Hämatotoxizität und Prüfung der dritten Hypothese wurde der Verlauf der Leukozytenzahlen prätherapeutisch bis 3 Monate nach Therapie bewertet. Der Schweregrad einer Toxizität wurde basierend auf der absoluten Leukozytenzahl nach den „Common Criteria for Adverse Effects“ (CTCAE) der Version 5.0 (31) eingeteilt (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Einteilung der Hämatotoxizität nach CTCAE.

Schweregrad	Leukozyten/ μ l
1	4000-1500
2	1500-1000
3	1000-500
4	<500

Zur Prüfung der vierten Hypothese wurde die Nierenspeicherung mit der posttherapeutischen Nierenschädigung nach KDIGO verglichen. Die Nephrotoxizität wurde nach der „Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) (40) beurteilt (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Einteilung der Nierenfunktion nach KDIGO.

Stadium	GFR in mL/min/1,73m ²
1	\geq 90
2	60–89
3	30–59
4	15–29
5	<15

Patienten, bei denen prä- und posttherapeutisch GFR-Messungen basierend auf der Cr-51-EDTA Clearance existierten und 3 Monate nach Therapie mindestens eine zweitgradige, vorher nicht bestehende Nierenschädigung nach KDIGO vorlag, wurden gesondert beurteilt. Hierbei wurde die Nierenanreicherung mit der von Patienten, bei denen keine Nierenschädigung nach KDIGO neu aufgetreten

war, verglichen. Ergänzend wurde die Nierenanreicherung mit der Entwicklung der tubulären Extraktionsrate verglichen.

Die Analysen wurden, soweit es aufgrund des limitierten Datenmaterials möglich und sinnvoll war, getrennt für Yttrium-90 und Lutetium-177 basierte Therapien durchgeführt.

Für einzelne statistische Auswertungen wurde der Mann-Whitney-U Test (41) und eine Schätzmethode nach Huber (42) angewendet.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenbezogene Auswertung

Bei dieser Auswertung wurde der Schwerpunkt auf das Gesamtansprechen des jeweiligen Patienten bzw. der Patientin gelegt. Zudem wurden relevante Therapienebenwirkungen und verschiedene Surrogatparameter für das Gesamtansprechen untersucht. Von den 106 initial ausgewählten Patienten wurden 36 in die Studie eingeschlossen (siehe Tabelle 7).

Es wurden bei den 36 Studienpatienten insgesamt 64 Radiopeptidtherapien durchgeführt. Für 15 Behandlungen (23,4 %) fehlten Bilddaten. Für 36 Behandlungen (56,3 %) lagen Rohdaten vor, für 13 Behandlungen (20,3 %) konnten diese rekonstruiert werden. Nachfolgend findet sich eine Übersicht über Therapien und Datenmaterial.

Tabelle 7: Eingeschlossene Patienten mit Zeitpunkten der PRRT und Angabe, ob das Datenmaterial von prä- und posttherapeutischer PET/CT sowie intratherapeutischer SPECT/CT-Untersuchung vollständig vorlag (Haken = Bildmaterial vollständig bzw. rekonstruierbar, Kreuz = Bildmaterial nicht vollständig bzw. nicht rekonstruierbar).

Patient	Zeitpunkte der PRRT mit Angabe, ob Bilddaten vorhanden waren					
	1	Daten	2	Daten	3	Daten
1	02.09.2008	✗	12.10.2010	✓		
2	19.03.2013	✓				
3	15.09.2010	✓	31.07.2012	✓		
4	22.09.2009	✗	24.01.2012	✓		
5	01.02.2011	✓	26.07.2011	✓		
6	04.09.2012	✓				
7	21.02.2013	✓	07.08.2013	✓		
8	30.06.2009	✗	15.09.2010	✓		
9	20.03.2012	✓				
10	09.02.2010	✓				
11	12.02.2013	✓	06.08.2013	✓		
12	08.08.2013	✓				
13	18.04.2007	✗	14.10.2008	✓		
14	11.10.2011	✓				
15	17.04.2012	✓				
16	14.09.2009	✗	13.09.2011	✓		
17	25.09.2012	✓	19.03.2013	✓		
18	10.07.2012	✓				
19	24.03.2009	✓	11.01.2011	✓	14.05.2013	✗

Patient	Zeitpunkte der PRRT mit Angabe, ob Bilddaten vorhanden waren					
	1	Daten	2	Daten	3	Daten
20	22.09.2009	✗	12.10.2010	✓		
21	22.02.2012	✓				
22	01.12.2009	✗	10.09.2013	✓	17.12.2013	✓
23	02.10.2012	✓	12.03.2013	✓		
24	19.10.2011	✓				
25	08.12.2010	✓	28.06.2011	✓		
26	25.09.2012	✓				
27	28.11.2012	✓	11.06.2013	✓		
28	17.11.2008	✗	06.08.2013	✓		
29	17.11.2009	✗	10.12.2013	✓		
30	21.06.2011	✓	08.11.2011	✓		
31	30.09.2008	✗	11.12.2013	✓		
32	20.10.2006	✗	07.09.2010	✓		
33	13.05.2008	✗	14.07.2009	✗	14.09.2010	✓
34	17.11.2010	✓	31.07.2012	✓	17.09.2013	✗
35	17.04.2012	✓				
36	08.08.2013	✓	17.12.2013	✓		

70 Patienten wurden ausgeschlossen, weil keine intratherapeutische SPECT/CT Bildgebung vorlag bzw. rekonstruierbar war. In einem Fall lag zudem kein posttherapeutisches PET/CT vor.

3.1.1. Diagnosen

Im Folgenden sind die Diagnosen der 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten aufgeführt. In 33 Fällen (92 %) lag ein NET vor. In zwei Fällen (6 %) handelte es sich um andere, metastasierte Tumorerkrankungen, die aufgrund der Tumorphistologie ebenfalls mit PRRT behandelt wurden. In einem Fall (3 %) lag ein Rektumkarzinom mit Anteilen eines NET vor.

Tabelle 8: Diagnosen der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten (hep. = hepatisch, oss. = ossär)

ID	Primarius	Metastasen			Besonderheiten
		hep.	oss.	sonstige	
1	unbekannt	✗	✗	lymphnodal	
2	vmtl. im Ileum	✗			
3	Pankreas	✗	✗	lienal	
4	Pankreasschwanz	✗			

ID	Primarius	Metastasen			Besonderheiten
		hep.	oss.	sonstige	
5	rechter Lungenunterlappen	×			
6	rechter Lungenunterlappen	×	×		
7	Dünndarm	×	×		zusätzlich meningotheiomatöses Meningeom mit Knocheninfiltration
8	Colon bzw. terminales Ileum	×		lymphonodal	
9	Rektum	×			
10	unbekannt	×			
11	Lunge	×	×		
12	Pankreas	×	×	lymphonodal	
13	Bauhin'sche Klappe	×	×	pankreatisch, lymphonodal, pulmonal	
14	Pankreasschwanz	×		pulmonal	
15	Lunge	×	×	lymphonodal, subcutan	
16	Zökum	×			
17	terminales Ileum	×			
18	unbekannt	×	×		
19	Pankreasschwanz	×			
20	unbekannt	×	×		
21	Rektum	×		lymphonodal	Rektumkarzinom 9-15 cm ab ano; Mischtyp: teils G3 NET (Ki67: 90%), teils Adenokarzinom
22	terminales Ileum	×			
23	Magen	×			
24	Schilddrüse	×			papilläres Schilddrüsenkarzinom
25	Zökum	×	×		
26	Duodenum	×			
27	Jejunum	×	×	lymphonodal	
28	Dünndarm	×			
29	Pankreaskopf	×			
30	Zökum	×		lymphonodal, peritoneal und omental	

ID	Primarius	Metastasen			Besonderheiten
		hep.	oss.	sonstige	
31	Rektum	×			
32	Pankreaskopf	×			
33	Pankreaskopf	×		lienal	
34	paravaginal		×	mediastinal, pleural, cervikal, mesenterial, peritoneal, retroperitoneal, subcutan, muskulär, pararektal	
35	kranial	×	×	intrakraniell, cervikal, pulmonal	Meningeom
36	Lunge	×		lymphonodal	

3.1.2. Gewichtsverlauf

Es wurden insgesamt 596 Gewichtsdatensätze erhoben. Der Gewichtsverlauf der Patienten als Marker für das Therapieansprechen verhielt sich wie folgt: 5 der 36 Patienten nahmen an Gewicht zu (Steigung der Regressionsgeraden $> 0,01$), 3 der 36 Patienten nahmen deutlich ab (Steigung der Regressionsgeraden $< -0,01$), 28 der 36 Patienten hielten ihr Gewicht (Steigung $> -0,01$ und $< 0,01$). Die Verteilung der Gewichtsentwicklung ist in Abbildung 8

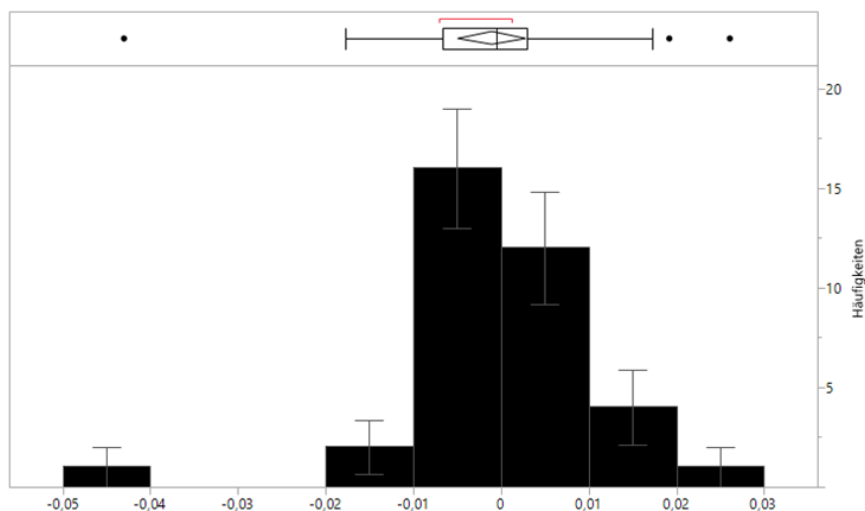


Abbildung 8: Verteilung der Steigung der linearen Regressionsgerade durch den therapieübergreifenden Gewichtsverlauf der Patienten (n=36).

dargestellt. Der Mittelwert lag bei -0,001072, das Minimum bei -0,043 und das Maximum bei 0,0261. Der betrachtete Zeitraum war 2009 bis 2014, jedoch pro Patient nicht einheitlich.

Die therapiespezifische Aufschlüsselung des Gewichtsverlaufs zeigte für die Ersttherapie eine Gewichtszunahme bei 20 der 36 Patienten (56 %), eine Abnahme bei 12 Patienten (34 %) und ein gleichbleibendes Gewicht bei 2 Patienten (5 %). Bei 2 Patienten (5 %) waren keine Aufzeichnungen über den Gewichtsverlauf bis 3 Monate nach Injektion des Radiopeptids vorhanden. Im Median nahmen die Patienten um 0,3 kg zu. Die größte Abnahme lag bei 6 kg, die größte Zunahme bei 9 kg.

Eine Zweittherapie erhielten 25 der eingeschlossenen Patienten. Bei 13 von ihnen kam es zu einer Gewichtszunahme, bei 8 von ihnen kam es zu einer Gewichtsabnahme. Bei 4 Patienten blieb das Gewicht konstant. Der Median der Gewichtsentwicklung betrug 0 kg. Die größte Abnahme lag bei 13 kg, die größte Zunahme bei 8 kg.

Eine Dritttherapie erhielten 4 Patienten. Bei zwei Patienten kam es zu einer Gewichtszunahme, bei den anderen beiden zu einer Gewichtsabnahme. Der Median lag hier bei einer Abnahme von 1,5 kg. Die größte Abnahme lag bei 5 kg, die größte Zunahme bei 4 kg. Eine Übersicht findet sich in Abbildung 9.

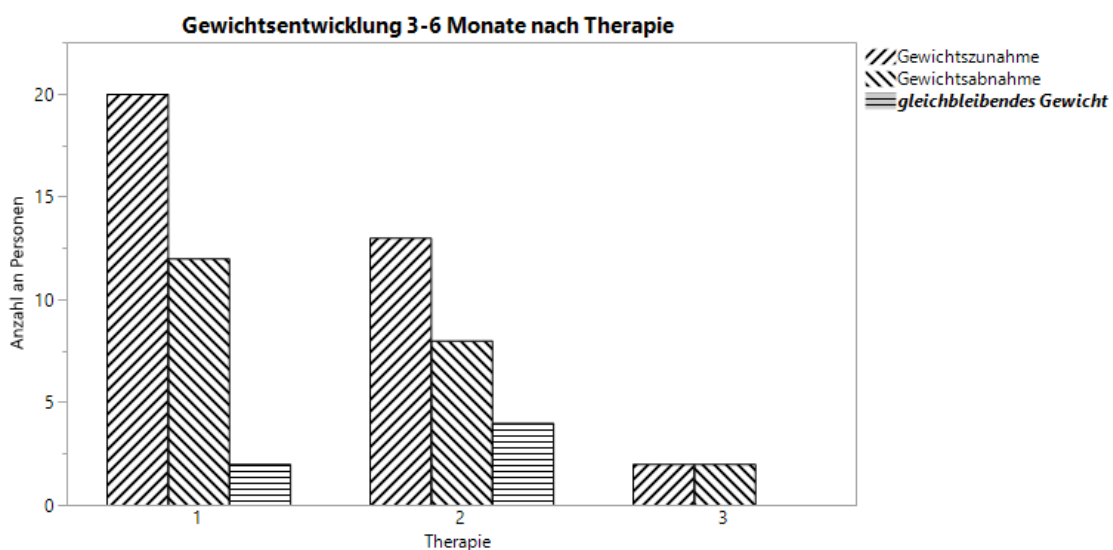


Abbildung 9: Therapieassoziierte Gewichtsentwicklung 3-6 Monate nach Therapie.

3.1.3. Leukozytenverlauf und Hämatotoxizität

Als Korrelat für die hämatotoxische Wirkung des applizierten Radionuklids wurde der Leukozytenverlauf betrachtet. Es zeigte sich bei fast allen Patienten eine Abnahme der Leukozyten. Unter Berücksichtigung der tiefsten Werte im Zeitraum 2-6 Wochen nach PRRT ergibt sich bei der Ersttherapie eine mediane Abnahme der Leukozyten um 1250/ μ l, bei der Zweittherapie eine mediane Abnahme um 1400/ μ l und bei der Dritttherapie eine mediane Abnahme um 1800/ μ l. Der Schweregrad der eingetretenen Hämatotoxizität wurde basierend auf der absoluten Leukozytenzahl nach den „Common Criteria for Adverse Effects (CTCAE)“ (siehe Methodenteil) bestimmt. Nach der Ersttherapie lag gemäß dieser Definition bei 11 von 36 Patienten (31 %) eine erstgradige Hämatotoxizität vor. Die restlichen 25 Patienten (69 %) wiesen Leukozytenwerte im Normalbereich auf. Nach der Zweittherapie trat bei acht von 24 Patienten (33 %) eine erstgradige Hämatotoxizität auf. Nach der Dritttherapie, die vier Patienten erhielten, trat bei einem Patienten eine erstgradige und bei einem weiteren eine zweitgradige Hämatotoxizität auf.

Tabelle 9: Leukozytenzahlen/ μ l 3 Monate nach Therapie und Angabe der Änderung zum prätherapeutischen Wert. Waren Leukozytenwerte bereits im Intervall von 2-6 Wochen posttherapeutisch vorhanden, so ist in Klammern die entsprechende Differenz aus dem niedrigsten posttherapeutischen Wert und dem unmittelbar prätherapeutischen Wert angegeben. Fettgedruckt ist die aus dem absoluten Leukozytenwert resultierende Einteilung der Hämatotoxizität nach CTCAE (z.B. 1. = erstgradig).

Leukozytenveränderung 3 Monate nach PRRT (2-6 Wochen nach PRRT)									
ID	Therapie 1			Therapie 2			Therapie 3		
	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE
1	-10820	8000		-1240	6580				
2	-1250	5100							
3	-1980	6660		(-2000) 270	3910	1.			
4	-2140	3600	1.	-1560	2860	1.			
5	-730	6220		(-1430) -60	6580				
6	(-1210) 90	3340	1.						
7	-700	5490		(-1400) 300	5790				

Leukozytenveränderung 3 Monate nach PRRT (2-6 Wochen nach PRRT)									
ID	Therapie 1			Therapie 2			Therapie 3		
	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE
8	-1900	4640		400	5770				
9	-1710	3350	1.						
10	-1540	5470							
11	-780	3570	1.	(-690) -460	3100	1.			
12	-770	8150							
13	-2240	6150		(-1110) keine Daten	5960				
14	-850	2110	1.						
15	keine Daten								
16	3150	10100		keine Daten					
17	-1800	4930		keine Daten					
18	-150	7690							
19	-2160	5040		(-2580) -730	5300		(-620) -150	3870	1.
20	-630	4930		keine Daten					
21	22170	27790							
22	keine Daten			(-1190) -420	6030		-1800	5450	
23	keine Daten			keine Daten					
24	-1840	3330	1.						
25	(-1780) -370	2530	1.	(-1470) 70	6520				
26	(-1850) keine Daten								
27	(-1240) -710	2490	1.	(0) 620	3570	1.			
28	(-3390) -3770	4980		(-4030) -3460	5090				

Leukozytenveränderung 3 Monate nach PRRT (2-6 Wochen nach PRRT)									
ID	Therapie 1			Therapie 2			Therapie 3		
	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE	Änderung	Leuko. postther.	CTCAE
29	(-750) -300	4720		(-840) -620	3970	1.			
30	(-3600) -3980	4490		(-2460) -1670	3720	1.			
31	4180	10990		5580	12580				
32	2230	6850		-6320	3200	1.			
33	(-1150) 1130	2680	1.	-2190	2700	1.	(-3130) -1020	1310	2.
34	(-2210) -2210	3230	1.	keine Daten			keine Daten		
35	-1390	3160	1.						
36	-660	7680		-1290	5540				

3.1.4. Tumormarker

Des Weiteren wurde zur Bewertung des Therapieansprechens der Verlauf der Tumormarker analysiert. Drei Monate nach der Ersttherapie zeigte sich bei 8 Patienten (22 %) eine Zunahme und bei 18 Patienten (50 %) eine Abnahme des individuellen Tumormarkers. Bei 6 Patienten (17 %) war es zu keiner Veränderung der Tumormarker gekommen, in vier Fällen lag kein Tumormarker zur Bewertung des Therapieansprechens vor (11 %). 24 Patienten erhielten eine Zweittherapie. Drei Monate danach zeigte sich bei 4 Patienten (17 %) eine Zunahme und bei 15 Patienten (63 %) eine Abnahme des individuellen Tumormarkers. Bei 4 Patienten (16 %) ergab sich ein konstanter Befund, bei einem Patienten (4 %) war kein Tumormarker bestimmt worden. Vier Patienten erhielten eine dritte PRRT. Hier war bei allen Patienten (100 %) der individuelle Tumormarker rückläufig. Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12.

Tabelle 10: Tumormarkerverlauf des Patientenguts mit Bewertung (0 konstant, + steigend, - fallend)

Patient	Tumormarker 3 Monate nach Therapie		
	1	2	3
1	+	-	
2			
3	-	-	
4	+	-	
5	-	0	
6	+		
7	0	-	
8	-	-	
9	+		
10	-		
11	-	-	
12	-		
13	0	-	
14	+		
15	-		
16	0	-	
17	-	-	
18	-		
19	+	+	-
20	-	-	
21			
22	+	+	-
23	-	0	
24			
25	0	0	
26	0		
27	-	+	
28	-	-	
29	-	+	
30	-	-	
31	+	0	
32	-	-	
33	-	-	-
34	-	keine Daten	-
35			
36	0	-	

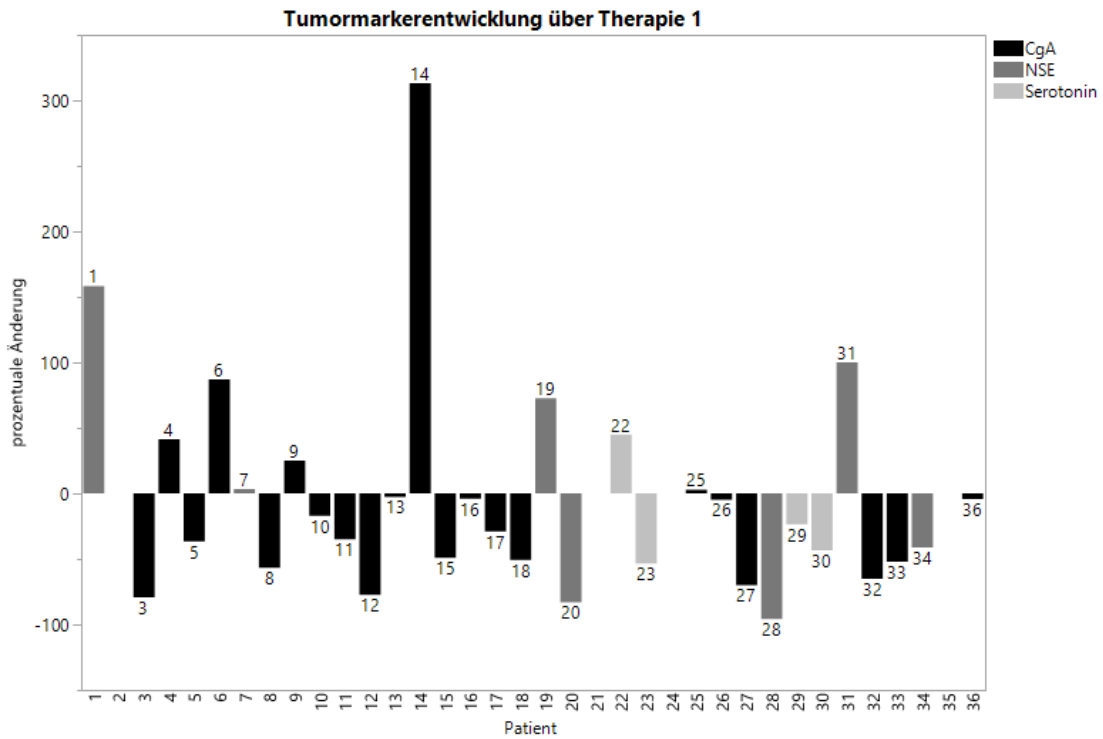


Abbildung 10: Tumormarkerentwicklung über Therapie 1

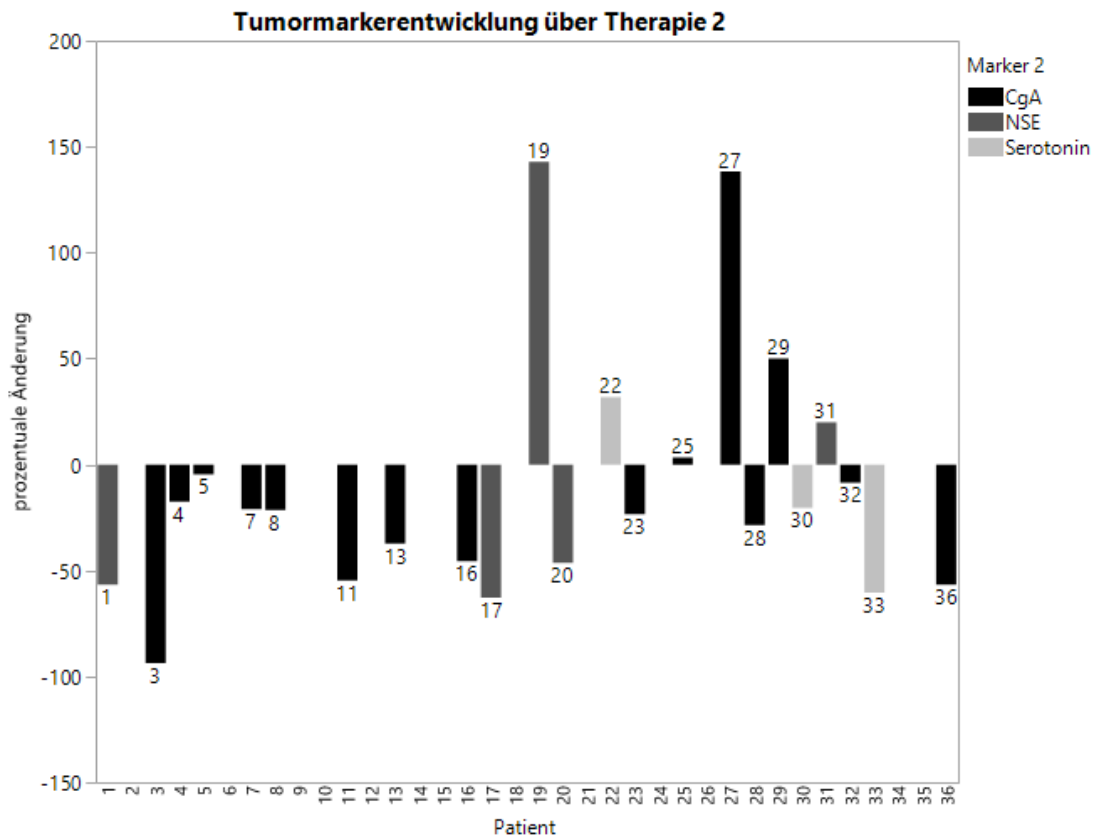


Abbildung 11: Tumormarkerentwicklung über Therapie 2

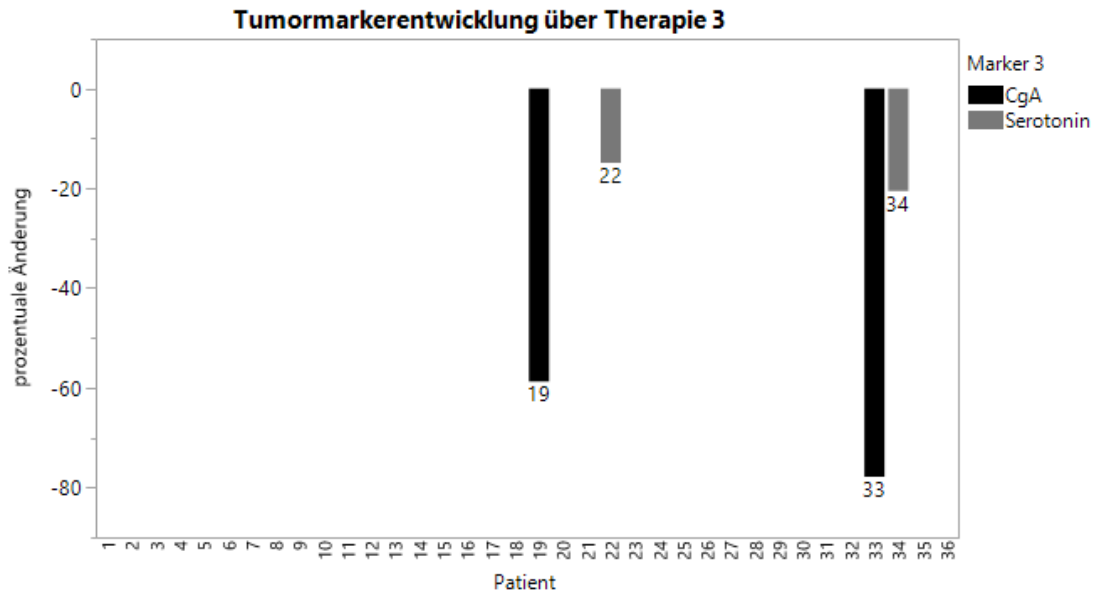


Abbildung 12: Tumormarkerentwicklung über Therapie 3

3.1.5. Mittlere Tumorgrößenentwicklung vs. Tumormarkerverlauf

Es wurde die Größenentwicklung der Referenzläsionen aus den vorliegenden PET/CT-Bildern errechnet. Mittels skriptgenerierten Ergebnistabellen wurden die Daten der Referenzläsionen prä- und posttherapeutisch verglichen. In der folgenden Übersicht sind die Ergebnisse zusammengefasst, wobei die prozentuale Volumenentwicklung aller Referenzläsionen zur Bildung des Mittelwerts aufaddiert und durch die Anzahl der Läsionen geteilt wurde. Zwar kann die Volumenänderung einzelner Herde unterschiedlich ausfallen, die Gesamttumormasse wird jedoch durch die Betrachtung des Mittelwertes gut abgebildet. Zusätzlich ist der Verlauf des korrespondierenden Tumormarkers mit aufgeführt. In 42 Fällen lagen sowohl Bilddaten als auch Tumormarker-Bestimmungen vor. In 24 Fällen (57 %) entwickelte sich das Tumolvolumen gleichsinnig zum Verlauf des Tumormarkers. In zehn Fällen (24 %) verlief die Entwicklung gegensinnig. In acht Fällen (19 %) blieb der Tumormarker konstant.

Tabelle 11: Mittlere prozentuale Tumolvolumenänderung 3 Monate nach Therapie vs. 3 Monate vor Therapie (sofern verfügbar). Zusätzlich ist (soweit vorhanden) der Verlauf des korrespondierenden Tumormarkers wie in Tabelle 12 angegeben (0 konstant, + steigend, - fallend).

Patient	Mittlere Volumenänderung in % über Therapie		
	1	2	3
1		-62 / -	
2	+15,8		

Patient	Mittlere Volumenänderung in % über Therapie		
	1	2	3
3	-67,2 / -	+2267,4 / -	-38,5
4		-18,3 / -	
5	-24,3 / -	+14,1 / 0	
6	+124,9 / +		
7	+13,6 / 0	+108,6 / -	
8		+421,2 / -	
9	-6,9 / +		
10	-41,5 / -		
11	+171,3 / -	-59,0 / -	
12	-99,5 / -		
13		-33,4 / -	
14	+1251,0 / +		
15	-20,2 / -		
16		-50,1 / -	
17	-3,7 / -	-12,9 / -	
18	+2309,8 / -		
19	+42,9 / +	+5,6 / +	
20		-15,0 / -	
21			
22		+18,5 / +	
23	+130,8	-99,6 / 0	
24	-35,8		
25	-21,6 / 0	-96,6 / 0	
26	-87,3 / 0		
27	+96,0 / -	+19,3 / +	
28		-41,7 / -	
29		-59,3 / +	
30	+146,4 / -	+106,1 / -	
31		+8,8 / 0	
32		-13,2 / -	
33			-52,1 / -
34	-68,1 / -	-7,7	
35	+119,4		
36	+28,6 / 0	-19,4 / -	

3.1.6. Beurteilung des Therapieansprechens nach RECIST

Zum Vergleich und zur Validierung obiger Messwerte wurde zusätzlich der Transversaldurchmesser jeder dieser Läsionen bestimmt und hieraus die prozentuale kumulierte Tumorgrößenentwicklung über die jeweiligen Therapien errechnet, indem die Größe aller Referenzläsionen addiert und die prozentuale Zu- oder Abnahme im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten bestimmt wurde. Ausgehend von diesen Werten wurde das Therapieansprechen nach den RECIST-Kriterien bewertet. Hierbei wurde auf ganze Zahlen auf- oder abgerundet. Bei den beiden mit * markierten Werten war die Leber komplett metastatisch durchsetzt, daher war eine aussagekräftige Vermessung der Läsionen nur eingeschränkt möglich.

Tabelle 12: Kumulierte prozentuale Entwicklung des größten Transversaldurchmessers der Referenzläsionen (Leber komplett metastasiert, Messung nicht gut verwertbar) mit zugehöriger Einteilung nach RECIST.*

Patient	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 1	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 2	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 3
1		-39 PR	
2	8 SD		
3	-57 PR		
4		-13* SD	
5	-26 SD	24 PD	
6	28 PD		
7	-5 SD	14 SD	
8		4* SD	
9	-27 SD		
10	-20 SD		
11	41 PD	-29 SD	
12			
13			
14	84 PD		
15	-7 SD		
16		-70 PR	
17	-7 SD	-15 SD	
18	108 PD		
19	55 PD	-85 PR	
20		12 SD	
21			
22			

Patient	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 1	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 2	Tumorgröße $\Delta\%$ Therapie 3
23	21 PD	-76 PR	
24	-8 SD		
25	-14 SD		
26	-45 PR		
27	-2 SD	18 SD	
28		19 SD	
29			
30	40 PD	29 PD	
31		1 SD	
32		-4 SD	
33			-18 SD
34	-35 PR	-11 SD	
35	35 PD		
36	-23 SD	7 SD	

In 24 Fällen (59 %) lag eine stabile Erkrankung (SD), in sieben Fällen (17 %) ein teilweises Ansprechen vor (PR). Eine fortschreitende Erkrankung (PD) ergab sich in 10 Fällen (24 %). Ein vollständiges Ansprechen (CR) war in keinem Fall festzustellen. Nach der Ersttherapie lag bei 11 Patienten (50 %) eine stabile Erkrankung vor, bei acht (36 %) eine fortschreitende Erkrankung und bei drei Patienten (14 %) ein teilweises Ansprechen. Nach der Zweittherapie lag bei 12 Patienten (67 %) eine stabile Erkrankung vor, bei zwei Patienten (11 %) eine fortschreitende Erkrankung und bei vier Patienten (22 %) ein teilweises Ansprechen. Nach der Dritttherapie lag bei einem Patienten eine fortschreitende Erkrankung vor.

Zusammengefasst hielten die meisten Patienten im betrachteten Zeitraum ihr Gewicht. Eine Hämatotoxizität trat nur selten auf. Bei den meisten Patienten lag eine stable disease vor. Der Tumormarkerverlauf war in der Mehrzahl der Fälle gleichsinnig zur Tumorgößenentwicklung.

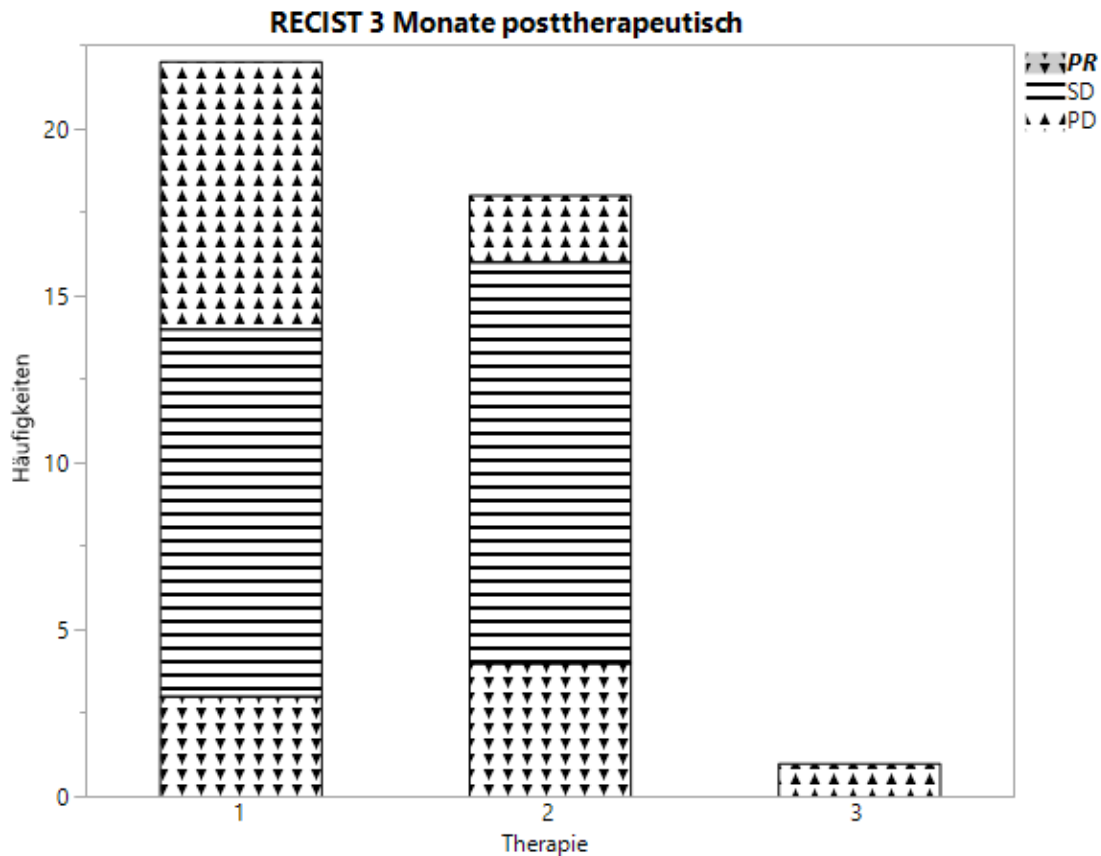


Abbildung 13: RECIST-Bewertung des Therapieansprechens nach 3 Monaten.

3.1.7. Therapieansprechen nach RECIST vs. applizierte Aktivität

Das Therapieansprechen wurde bei Yttrium-90 basierten Therapien auf eine Abhängigkeit zur applizierten Aktivität sowie auch zur Aktivität pro kg Körpergewicht untersucht. Es ergab sich der in Abbildung 14 dargestellte Zusammenhang. Bei Therapien mit PD (n=6) betrug der Median der applizierten Aktivität 3727,5 MBq (Minimum 3340, Maximum 3840), der Median der applizierten Aktivität pro kg Körpergewicht 52,1 MBq (Minimum 43,8, Maximum 75). Bei Therapien mit PR (n=5) betrug der Median der applizierten Aktivität 3675 MBq (Minimum 2922, Maximum 3757), der Median der applizierten Aktivität pro kg Körpergewicht 43,3 MBq (Minimum 30,5, Maximum 55,1). Bei Therapien mit SD (n=17) betrug der Median der applizierten Aktivität 3698 MBq (Minimum 2680, Maximum 3830), der Median der applizierten Aktivität pro kg Körpergewicht 44,8 MBq (Minimum 36,7, Maximum 70,9).

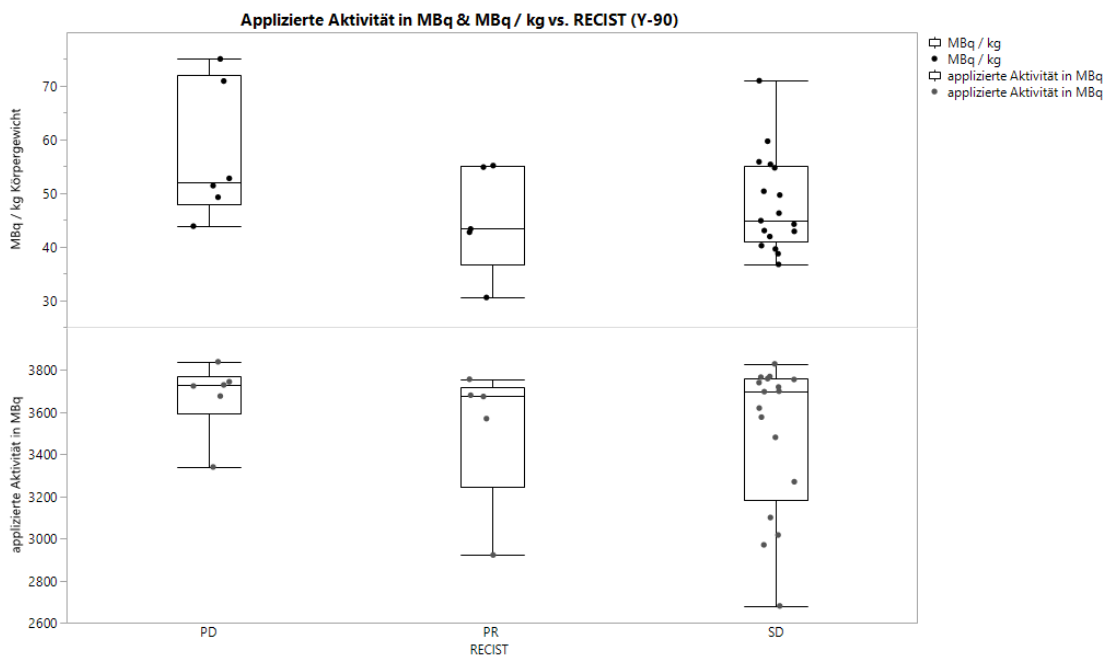


Abbildung 14: Applizierte Aktivität in MBq bzw. MBq / kg Körpergewicht vs. RECIST bei Therapien mit Yttrium-90.

3.1.8. Tumoransprechen nach RECIST vs. intratherapeutische Tumoranreicherung

Als Maß für die intratherapeutische Tumoranreicherung wurde der Mittelwert aus den Mittelwerten der Zählereignisse jeder Tumorkläsion (SPECT Mean) berechnet und dieser ins Verhältnis zum Mittelwert der Zählereignisse (SPECT Mean) der Vergleichsmessung in gesundem Gewebe (VOI 1) gesetzt. Es ergaben sich hierbei folgende Daten:

Tabelle 13: Gemittelte Tumoranreicherung im Verhältnis zur Anreicherung in gesundem Organgewebe 24 hpi. Zudem fettgedruckt die Angabe der zugehörigen Einteilung nach RECIST.

Patient	Ratio Mittelwert aus allen Tumorkläsionen / Mittelwert gesund 24 hpi		
	Therapie 1	Therapie 2	Therapie 3
1	keine Daten	145,5 / 29 = 5 PR	
2	329,2 / 50,5 = 6,5 SD		
3	40,6 / 10,7 = 3,8 PR	keine Daten	keine Daten
4	keine Daten	300,1 / 100 = 3 SD	
5	208,5 / 69 = 3 SD	291,8 / 119,8 = 2,4 PD	
6	162,5 / 62,7 = 2,6 PD		
7	2523 / 879 = 2,9 SD	2732,5 / 877,9 = 3,1 SD	

Patient	Ratio Mittelwert aus allen Tumorerläsionen / Mittelwert gesund 24 hpi		
	Therapie 1	Therapie 2	Therapie 3
8	keine Daten	91,31 / 36,7 = 2,5 SD	
9	263 / 104,2 = 2,5 SD		
10	713 / 168,7 = 4,2 SD		
11	319,9 / 167,4 = 1,9 PD	340,8 / 169,8 = 2 SD	
12	442,5 / 165,2 = 2,7		
13	keine Daten	5021 / 2762 = 1,8	
14	193,6 / 106,1 = 1,8 PD		
15	224,0 / 92,1 = 2,4 SD		
16	keine Daten	161,2 / 75,3 = 2,1 PR	
17	180,8 / 60,9 = 3 SD	87,5 / 50,7 = 1,7 SD	
18	193,3 / 96,3 = 2 PD		
19	5710 / 799,2 = 7,1 PD	5627 / 1385 = 4,1 PR	keine Daten
20	keine Daten	110,1 / 35,6 = 3,1 SD	
21	123,2 / 11,5 = 10,7		
22	keine Daten	871,1 / 167,1 = 5,2	318,4 / 75,3 = 4,2
23	177,5 / 77,2 = 2,3 PD	165,5 / 95 = 1,7 PR	
24	93,6 / 26,1 = 3,6 SD		
25	68,3 / 22,3 = 3,1 SD	153,5 / 140,4 = 1,1	
26	202,1 / 45,5 = 4,4 PR		
27	keine Daten	keine Daten	
28	keine Daten	245,7 / 109,9 = 2,2 SD	
29	keine Daten	181,9 / 50,3 = 3,6	
30	568,2 / 179,9 = 3,2 PD	469,5 / 113,3 = 4,1 PD	
31	keine Daten	5944,4 / 590,9 = 10 SD	
32	keine Daten	21,4 / 3 = 7,1 SD	
33	keine Daten	keine Daten	15550 / 961 = 16 SD
34	298,4 / 41,2 = 7,2 PR	336,3 / 81,3 = 4,1 SD	keine Daten
35	53,3 / 12,0 = 4,4 PD		
36	169,9 / 60,6 = 2,8 SD	124,5 / 57,5 = 2,2 SD	

In 39 Fällan lagen sowohl die Tumoranreicherung im SPECT bezogen auf alle Läsionen als auch das Tumoransprechen nach RECIST vor. Es zeigte sich wie in Abbildung 15 dargestellt in der Gruppe mit PD (10 Fälle) im Median eine Tumoranreicherung von 2,5 (Min. 1,8 und Max. 7,1), in der Gruppe PR (7 Fälle)

im Median eine Anreicherung von 4,1 (Min. 1,7 und Max. 7,2) und in der Gruppe SD (22 Fälle) im Median eine Anreicherung von 3 (Min. 1,7 und Max. 16,2).

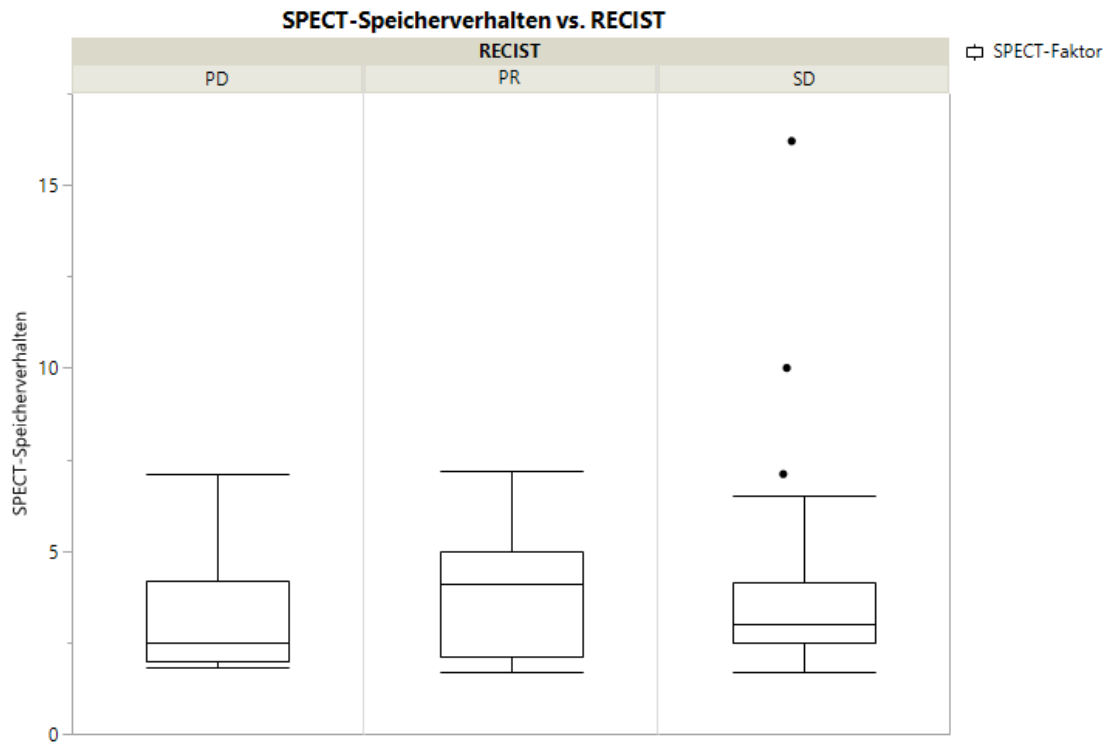


Abbildung 15: Intratherapeutische Tumorspeicherung (SPECT) in den Gruppen PD, PR und SD.

3.1.9. Speicherverhalten bei Folgetherapien

Bei Patienten, bei denen Daten zu zwei aufeinanderfolgenden PRRT vorhanden waren, wurde der Verlauf des Speicherverhaltens untersucht (n=11; siehe Abbildung 16). Der Speicherfaktor nahm bei der Zweittherapie im Median um 0,6 ab. Die größte Zunahme betrug 0,9 und die größte Abnahme 3,1. In 8 von 10 Fällen zeigte sich eine Abnahme.

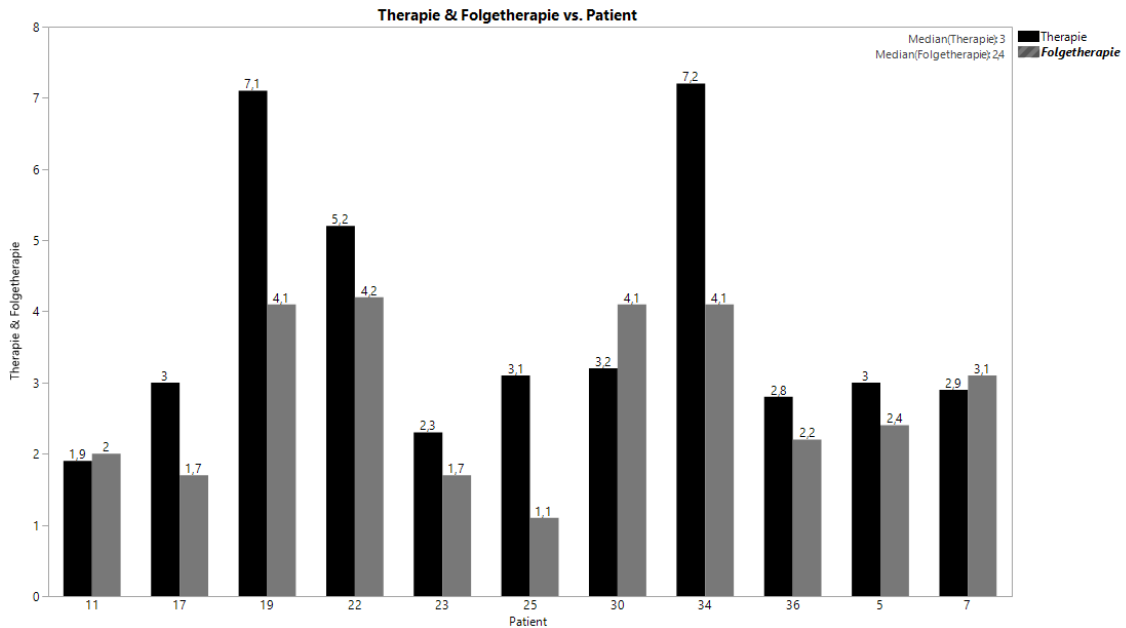


Abbildung 16: Darstellung des Speicherverhaltens bei Therapie und Folgetherapie.

3.2. Läsionsbezogene Auswertung

Um anhand der intratherapeutischen SPECT/CT-Untersuchung eine Aussage zum späteren Therapieansprechen zu machen, wurde für Lutetium-177 und Yttrium-90 getrennt eine läsionsbezogene Auswertung („lesion-by-lesion“) durchgeführt. D.h. es wurden für alle verfügbaren Therapien Läsionen ausgewählt, die einander prä-, intra- und posttherapeutisch zweifelsfrei zugeordnet werden konnten. Dies gelang bei 40 der 49 PRRT (82 %) mit vorhandenen Bilddaten und 62,5 % der 64 insgesamt durchgeführten PRRT. Für Lutetium-177 (n=8) betrug die mittlere applizierte Aktivität 6819 MBq (Median 6747, Max. 7571 MBq und Min. 6177 MBq), für Yttrium-90 (n=32) betrug sie 3545 MBq (Median 3699 MBq, Max. 3840 MBq und Min. 2680 MBq).

Die nachfolgenden Ergebnisse basieren auf den Daten der 40 für die läsionsbasierte Auswertung herangezogenen PRRT. Hinsichtlich der Tumoranreicherung während der Therapie zeigte sich für Yttrium-90 basierte Therapien das in Tabelle 14 und für Lutetium-177 basierte Therapien das in Tabelle 15 dargestellte Ergebnis.

Tabelle 14: Tumor/gesund Ratio für die Therapien mit Yttrium-90. VOI bezeichnet die Nummer der Vergleichsläsion, Mean den zugehörigen Messwert und Mean VOI 1 den Messwert in gesundem Organewebe.

Patient	Therapie	VOI	Mean	Mean VOI 1	Ratio
1	2	2	150,87	29,05	5,1934596
2	1	2	329,18	50,5	6,5184158
3	1	2	40,61	10,67	3,8059981
4	2	2	300,13	100,04	3,0001
5	1	2	199,61	67	2,9792537
5	2	2	291,77	119,83	2,4348661
6	1	2	111,42	62,75	1,7756175
8	2	2	91,31	36,72	2,4866558
9	1	3	361,99	104,18	3,4746592
11	1	2	316,61	167,41	1,8912251
11	2	2	344,8	169,76	2,0311027
12	1	2	492,14	165,17	2,9795968
14	1	2	188	106,9	1,7586529
15	1	2	393,03	92,08	4,2683536
16	2	2	161,16	75,25	2,1416611
17	1	2	168,3	60,85	2,7658176
17	2	2	135,24	138,26	0,9781571
20	2	2	110,14	35,59	3,0946895
22	2	2	809,33	167,12	4,8428076
24	1	2	93,56	26,16	3,5764526
25	1	2	56,27	22,32	2,5210573
25	2	2	154,27	66,39	2,3236933
26	1	2	202,11	45,54	4,4380764
28	2	2	245,73	109,93	2,2353316
29	2	2	172,6	50,29	3,4320939
30	1	2	568,22	179,89	3,1587081
30	2	2	469,51	113,31	4,1435884
32	2	2	21,35	2,99	7,1404682
34	1	2	298,35	41,19	7,2432629
34	2	2	327,29	81,27	4,0271933
36	1	2	173,09	60,6	2,8562706
36	2	2	124,52	57,5	2,1655652

Tabelle 15: Tumor/gesund Ratio für die Therapien mit Lutetium-177. VOI bezeichnet die Nummer der Vergleichsläsion, Mean den zugehörigen Messwert und Mean VOI 1 den Messwert in gesundem Organgewebe.

ID	Therapie	VOI	Mean	Mean VOI 1	Ratio
7	1	3	2475,75	879,1	2,8162325
7	2	3	2642,33	877,94	3,0096931
10	1	2	748,48	168,66	4,4378039
13	2	2	5021,26	2761,96	1,8180061
19	1	2	5826,14	799,2	7,289965
19	2	2	5439,9	1385,3	3,926875
31	2	2	5944,38	590,88	10,060215
33	3	2	14588,08	961,62	15,170317

3.2.1. Tumor/gesund Ratio vs. Tumorgrößenentwicklung

Diese Daten wurden läsionsbezogen auf einen Zusammenhang zwischen Ratio und Tumorgrößenentwicklung untersucht. Es ergab sich für Yttrium-90 das in Abbildung 17 dargestellte Bild. Das Diagramm legt die Vermutung nahe, dass eine größere Tumor/gesund Ratio mit einer größeren Volumenabnahme des Tumors assoziiert ist. Bei allen Tumoren, die eine Ratio größer als 5 aufwiesen, kam es zu einer Schrumpfung.

Diese Analyse wurde ebenfalls bei den Lutetium-177-basierten Therapien durchgeführt (siehe Abbildung 18). Hier ist das Bild weniger klar. Es gibt eine Läsion mit einer Ratio von 10, die jedoch um mehr als 25 % an Volumen zunimmt. Eine andere Läsion mit einer Ratio von 15 würde mit einer um mehr als 50 prozentigen Abnahme zu dem bei Yttrium-90-basierten Therapien beobachteten Verhalten passen.

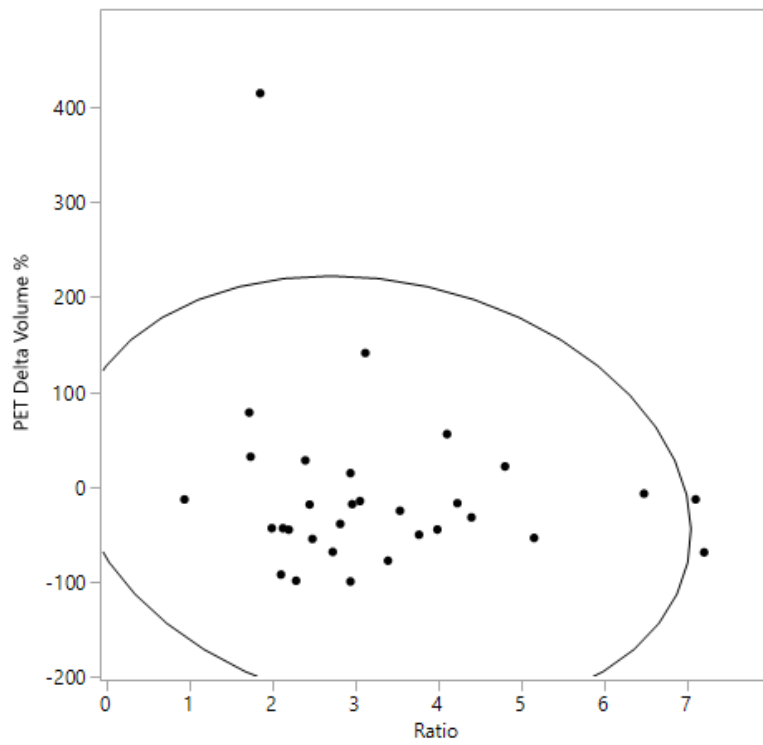


Abbildung 17: Verhältnis zwischen Tumor/gesund Ratio und prozentualer Volumenabnahme der Läsion mit Darstellung der Dichteellipse bei Therapien mit Y-90.

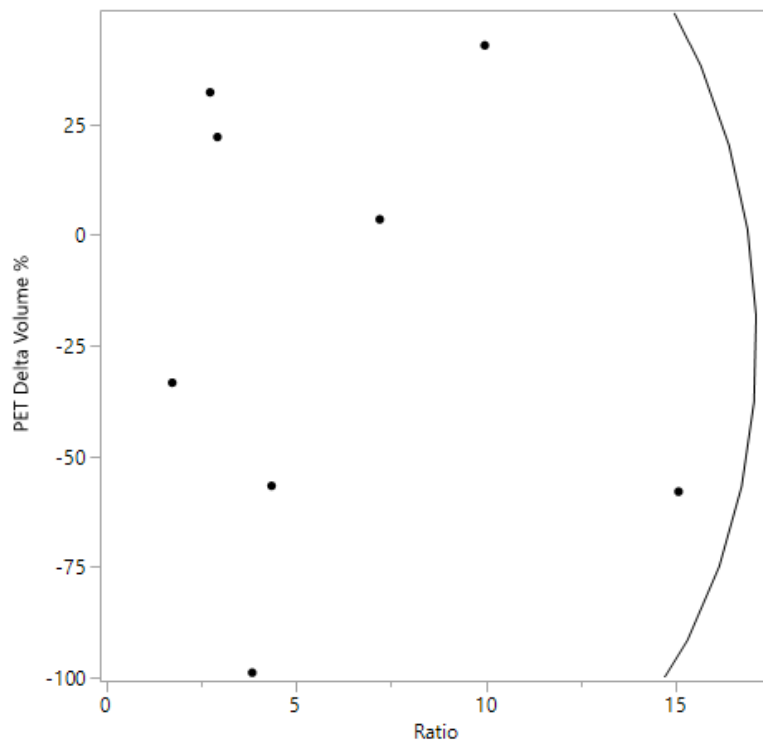


Abbildung 18: Verhältnis zwischen Tumor/gesund Ratio und prozentualer Volumenabnahme der Läsion mit Darstellung der Dichteellipse bei Therapien mit Lu-177.

3.2.2. Tumor/gesund Ratio vs. prätherapeutische Tumorgroße

Zudem wurde analysiert, ob die bestimmte Tumor/gesund Ratio mit der prätherapeutischen Tumorgroße assoziiert ist. Bei Yttrium-90 basierten Therapien scheinen die größten Tumore eine Ratio im Bereich von 2 und 3 aufzuweisen, was in Abbildung 19 dargestellt ist.

Zur Beurteilung des Zusammenhangs bei kleineren Läsionen wurde die Darstellung für Tumore mit einem prätherapeutischen Volumen unter 150 cm^3 wiederholt (siehe Abbildung 20). Kleinere Läsionen scheinen eher kleine Tumor/gesund Ratios zu haben. Für Therapien mit Lutetium findet sich die gleiche Darstellung in Abbildung 21 und ohne den Patienten 13 in Abbildung 22.

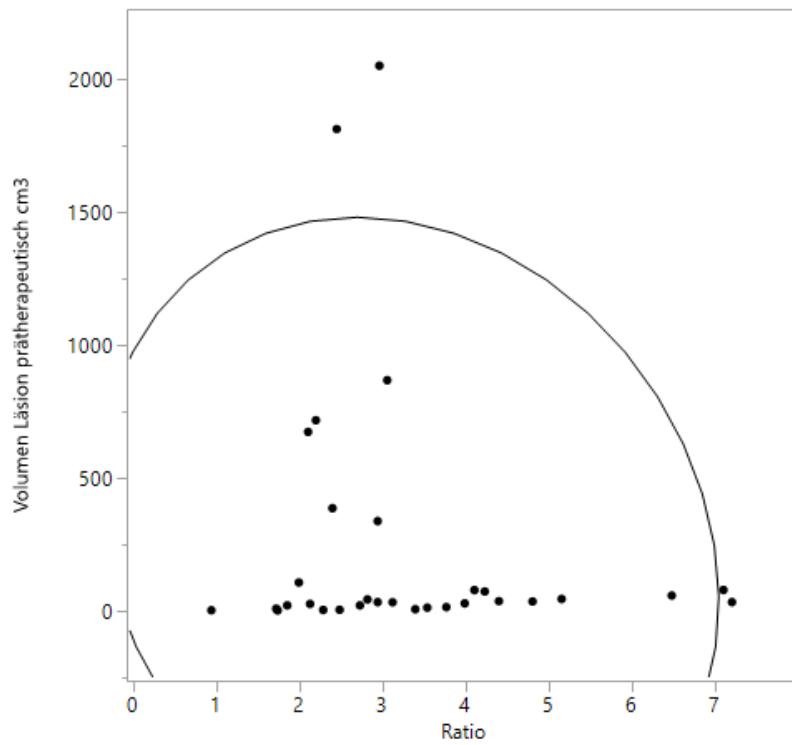


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Tumor/gesund Ratio und prätherapeutischem Läsionsvolumen für Therapien mit Y-90

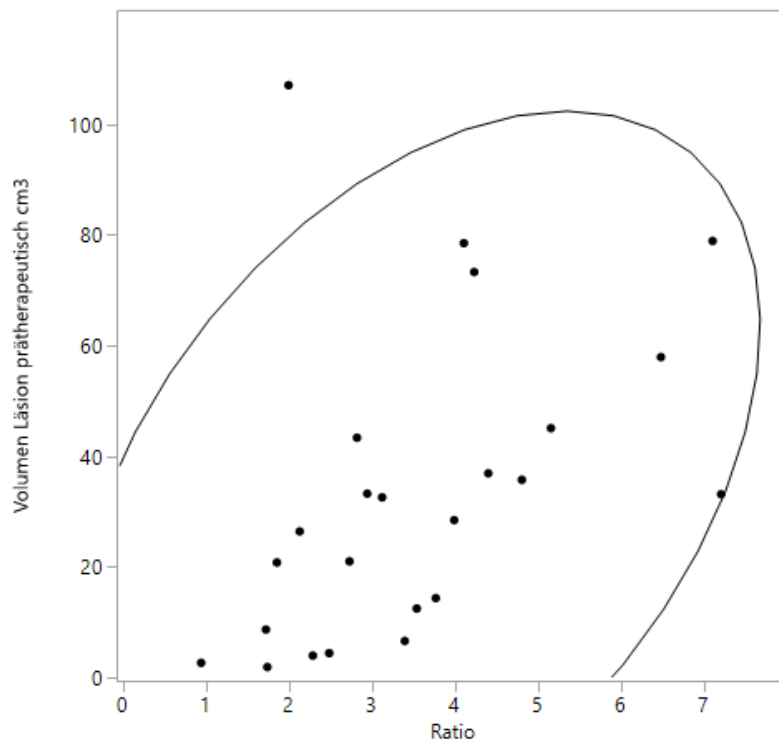


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Tumor/gesund Ratio und prätherapeutischem Läsionsvolumen für Therapien mit Y-90 für Läsionsvolumina unter 150 cm³.

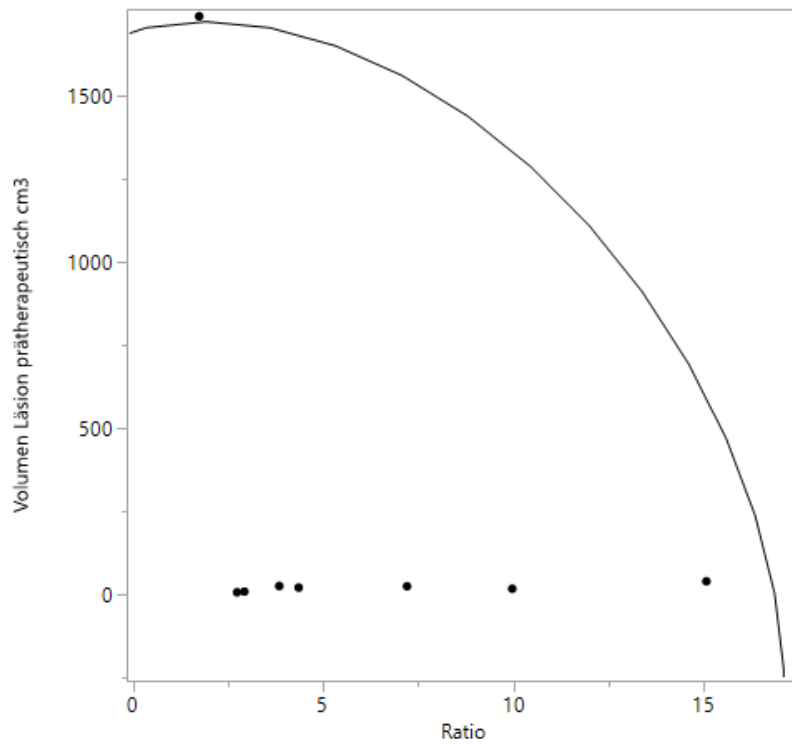


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen Tumor/gesund Ratio und prätherapeutischem Läsionsvolumen für Therapien mit Lu-177.

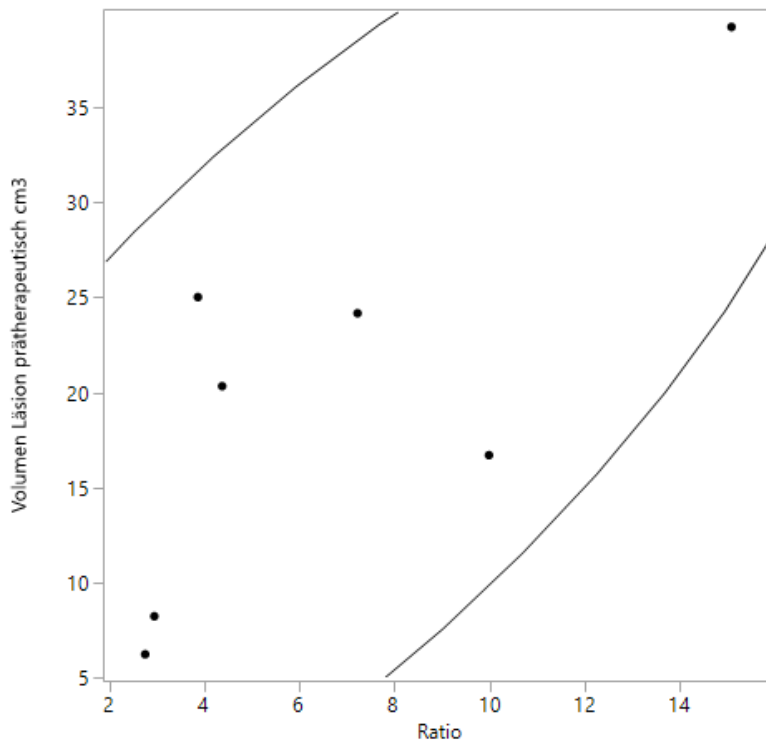


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen Tumor/gesund Ratio und prätherapeutischem Läsionsvolumen für Therapien mit Lu-177 ohne den Patienten 13.

3.2.3. Tumor/gesund Ratio, applizierte Aktivität und prätherapeutisches Läsionsvolumen vs. Tumormarkerverlauf

Es ergaben sich therapieübergreifend und für die Subgruppen „Tumormarker steigend“ und „fallend“ die in Tabelle 16 dargestellten Verteilungen der Tumor/gesund Ratio. In Tabelle 17 finden sich die Verteilungen für Yttrium-90 basierte Therapien mit zusätzlichem Bezug auf die applizierte Aktivität und das prätherapeutische Läsionsvolumen und in Tabelle 18 für Lutetium-177 basierte Therapien die Betrachtung der Tumor/gesund Ratio.

Tabelle 16: Verteilung der Tumor/gesund Ratio in den Subgruppen Tumormarker steigend und fallend bei Y-90 und Lu-177 basierten Therapien.

Yttrium-90 und Lutetium-177	
Tumormarker steigend	Tumormarker fallend
Ratio Tumor/gesund	
Median 2,99	Median: 3,05
Maximum: 10,1	Maximum: 15,2
Minimum: 1,76	Minimum: 0,98

Tabelle 17: Verteilung der Tumor/gesund Ratio, der applizierten Aktivität in MBq / Körpergewicht in kg und dem prätherapeutischen Läsionsvolumen in cm³ in den Subgruppen Tumormarker steigend und fallend bei Y-90 basierten Therapien.

Yttrium-90	
Tumormarker steigend (n=6)	Tumormarker fallend (n=23)
Ratio Tumor/gesund	
Median 2,42	Median: 3,00
Maximum: 4,84	Maximum: 7,24
Minimum: 1,76	Minimum: 0,98

Yttrium-90	
Tumormarker steigend (n=6)	Tumormarker fallend (n=23)
Applizierte Aktivität in MBq / Körpergewicht in kg	
Median: 53,05	Median: 44,85
Maximum: 55,83	Maximum: 75,04
Minimum: 51,38	Minimum: 30,51

Yttrium-90	
Tumormarker steigend (n=6)	Tumormarker fallend (n=23)
Prätherapeutisches Läsionsvolumen in cm ³	
Median: 4,41	Median: 36,91
Maximum: 35,74	Maximum: 867,65
Minimum: 1,89	Minimum: 2,66

Tabelle 18: Verteilung der Tumor/gesund Ratio in den Subgruppen Tumormarker steigend und fallend bei Lu-177 basierten Therapien (n=8).

Lutetium-177	
Tumormarker steigend	Tumormarker fallend
Ratio Tumor/gesund	
Median 8,67	Median: 3,93
Maximum: 10,1	Maximum: 15,2
Minimum: 7,3	Minimum: 1,8

3.2.4. Nephrotoxizität

Unter den Yttrium-90-Therapien wurden nach KDIGO (siehe Methodenteil) Patienten identifiziert, bei denen 3 Monate nach Therapie mindestens eine zweitgradige, vorher nicht bestehende Nierenschädigung vorlag. Dieses Kriterium traf auf fünf Patienten zu. Die mediane Abnahme der GFR betrug 12,1 ml/min/1,73m², die Werte lagen im Bereich zwischen 49,9 und 5,6 ml/min/1,73m². Die mediane Nierenanreicherung betrug bei diesen Patienten 62,81 mit einer Range von 10,35 bis 98,87. Zudem wurde das Verhältnis aus Nierenanreicherung und Anreicherung in gesundem Lebergewebe bestimmt. Der Median der Nieren/gesund Ratio betrug bei diesen Patienten 1,49 mit einem Minimum von 0,97 und einem Maximum von 2,93.

Tabelle 19: Übersicht über Patienten mit mindestens zweitgradiger Nierenschädigung (grau hinterlegt) und solchen ohne Nierenschädigung (nach KDIGO).

Patient	Therapie	GFR prätherapeutisch Cr-51 /ml/min/1,73m ²	GFR 3 Monate posttherapeutisch Cr-51 /ml/min/1,73m ²	Delta GFR	Niere/gesund Ratio
1	2	122,9	73	-49,9	2,16
3	1	90	84,4	-5,6	0,97
24	1	90,6	83,6	-7	2,93
25	2	100,2	88,1	-12,1	1,49
34	1	114,1	89	-25,1	1,41
5	2	91	99,2	8,2	0,49

16	2	108,8	110	1,2	0,90
25	1	129,2	102,2	-27	2,46
30	1	97,7	95,5	-2,2	0,58
30	2	95,5	92	-3,5	0,99
32	2	114,5	113	-1,5	2,28

Des Weiteren wurden Patienten ausgewählt, bei denen keine neue Nierenschädigung nach KDIGO aufgetreten war und auch keine vorbestand. Es handelte sich hierbei um 6 Patienten. In der folgenden Abbildung 23 sind diese Patienten unter KDIGO 0 aufgeführt (die GFR lag über 90 ml/min/1,73m² und es waren keine pathologischen Nierenbefunde vorhanden). Im Median hatte die bestimmte GFR um 1,85 ml/min/1,73m² abgenommen. Die größte Abnahme betrug bei diesen Patienten 27 ml/min/1,73m², die größte Zunahme 8,2 ml/min/1,73m². Die mediane Nierenanreicherung betrug bei diesen Patienten 63,64 mit einer Range von 6,83 bis 112,86. Der Median der Nieren/gesund Ratio betrug bei diesen Patienten 0,95 mit einem Minimum von 0,49 und einem Maximum von 2,46.

Es wurde ein Mann-Whitney-U Test (entspricht Wilcoxon 2 sample bzw. Kruskal Wallis k-sample-Test) durchgeführt, um den Unterschied statistisch zu untersuchen:

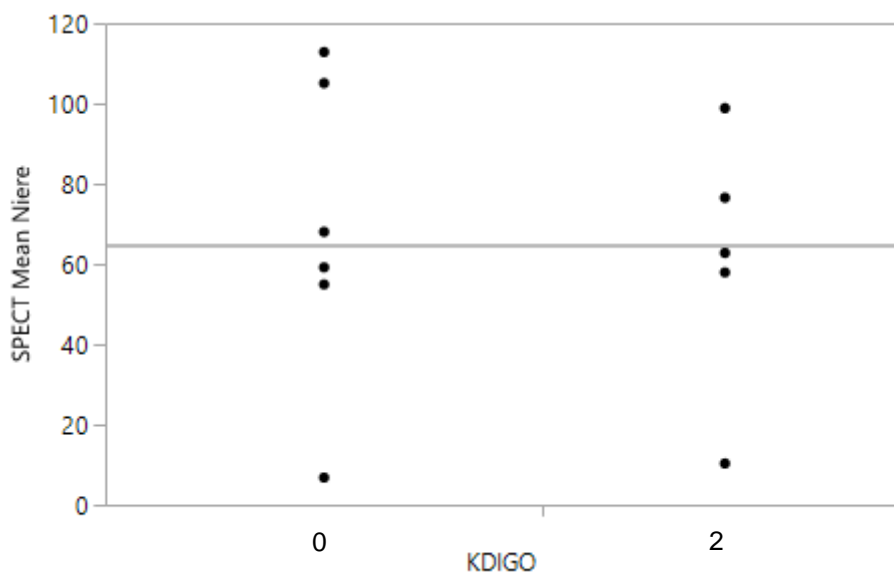


Abbildung 23: Verteilung der Nierenanreicherung abhängig von KDIGO nach PRRT.

Kategorie	Häufigkeiten	Score-Summe	Erwarteter Score	Score-Mittelwert	(Mittelwert-Mittelwert0)/Std.0
0	6	37,000	36,000	6,16667	0,091
2	5	29,000	30,000	5,80000	-0,091

Für KDIGO 0 ergibt sich die Rangsumme 40, für KDIGO 2 die Rangsumme 26. Das Minimum der U-Statistik I liegt bei 16, das der U-Statistik II bei 43. Der Mann-Whitney-U-Statistik ist für $n_1=6$ und $n_2=5$ ein kritischer Wert von 3 zu entnehmen. Da die berechneten Minima der U Statistik oberhalb des kritischen Wertes liegen, kann die Nullhypothese („Kein Unterschied zwischen Tumoranreicherung in den Gruppen KDIGO 0 und 2“) nicht mit einem $\alpha < 5\%$ verworfen werden, d.h. $p > 0,05$.

Zudem wurde die Verteilung der Veränderung der tubulären Extraktionsrate für MAG_3 (Delta TER) in $ml/min/1,73m^2$ bei Yttrium-90 und Lutetium-177 untersucht, die in Tabelle 20 dargestellt ist. Im Median zeigte sich bei Lutetium-177 basierten Therapien eine Zunahme der TER um $1,5 ml/min/1,73m^2$, bei Yttrium-90 basierten Therapien eine Zunahme um $19 ml/min/1,73m^2$, d.h. es lag im Median keine Verschlechterung der tubulären Extraktionsrate vor.

Tabelle 20: Verteilung der Veränderung der tubulären Extraktionsrate für MAG_3 (Delta TER) in ml/min/1,73m² bei Yttrium-90 und Lutetium-177.

Yttrium-90	Lutetium-177
Delta TER in ml/min/1,73m ²	
Median: 19	Median: 1,5
Maximum: 217	Maximum: 42
Minimum: -77	Minimum: -92

3.2.5. Hämatotoxizität

Zudem wurde der Zusammenhang zwischen applizierter Gesamtaktivität und der Zu- bzw. Abnahme der Leukozytenzahl im Vergleich zum prätherapeutischen Wert für das Intervall 2 Wochen bis 3 Monate nach Therapie (wann immer der niedrigste Wert auftrat) betrachtet. Die entsprechende Darstellung findet sich in Abbildung 24.

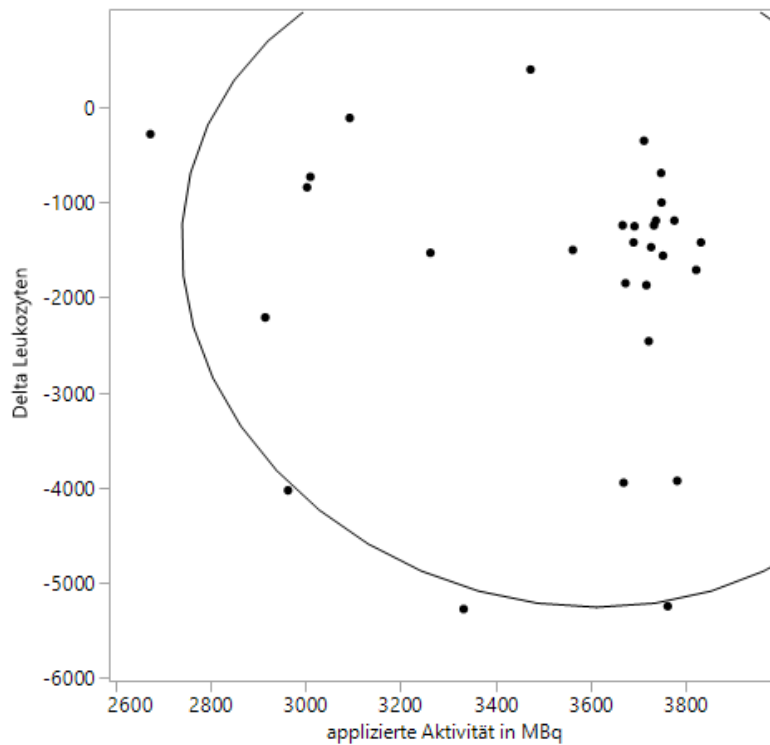


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen applizierter Aktivität und Veränderung der Leukozyten nach der Therapie mit Y-90.

Bei Yttrium-90 basierten Therapien wurde zusätzlich die Verteilung der applizierten Aktivität bei Patienten mit mindestens erstgradiger Hämatotoxizität nach CTCAE mit denen ohne Hämatotoxizität verglichen. Bei den Patienten mit mindestens erstgradiger Hämatotoxizität betrug der Median der applizierten Aktivität 3741 MBq mit einer kleinsten Aktivität von 3010 MBq und einer größten Aktivität von 3830 MBq. Bei denen ohne Hämatotoxizität betrug der Median 3681 MBq, die kleinste 2680 MBq und die größte 3840 MBq. Die beiden Gruppen wurden mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

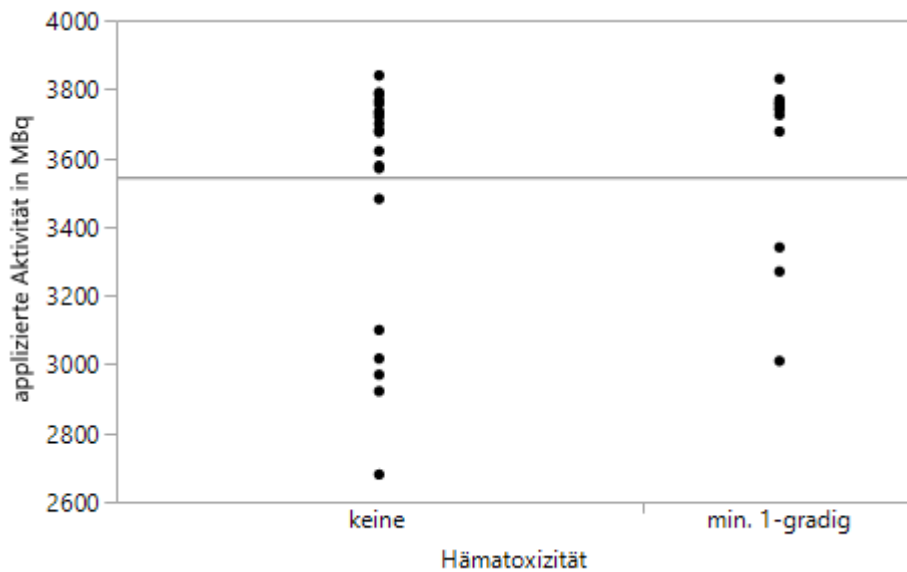


Abbildung 25: Verteilung der applizierten Aktivität in der Gruppe mit und ohne Hämatotoxizität.

Kategorie	Häufigkeiten	Score-Summe	Erwarteter Score	Score-Mittelwert	(Mittelwert-Mittelwert0)/Std.0
keine	21	322,000	346,500	15,3333	-0,952
min. 1-gradig	11	206,000	181,500	18,7273	0,952

Es ergibt sich ein kritischer Wert von 65. Für die U Statistik I und II liegen die Minimas jedoch bei 91 und 292, womit kein signifikanter Unterschied der applizierten Aktivität in den beiden Gruppen gezeigt werden kann. Die Irrtumswahrscheinlichkeit α ist größer als 5 %.

3.2.6. Prätherapeutische Tumoranreicherung im PET/CT vs. intratherapeutische Anreicherung im SPECT/CT

Es wurde der Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Anreicherung und intratherapeutischer Anreicherung der Läsionen bei Patienten, die eine Yttrium-90-basierte Therapie erhalten hatten, untersucht. Es zeigte sich, dass eine höhere Anreicherung im PET/CT meist auch mit einer höheren Anreicherung im SPECT/CT verbunden war.

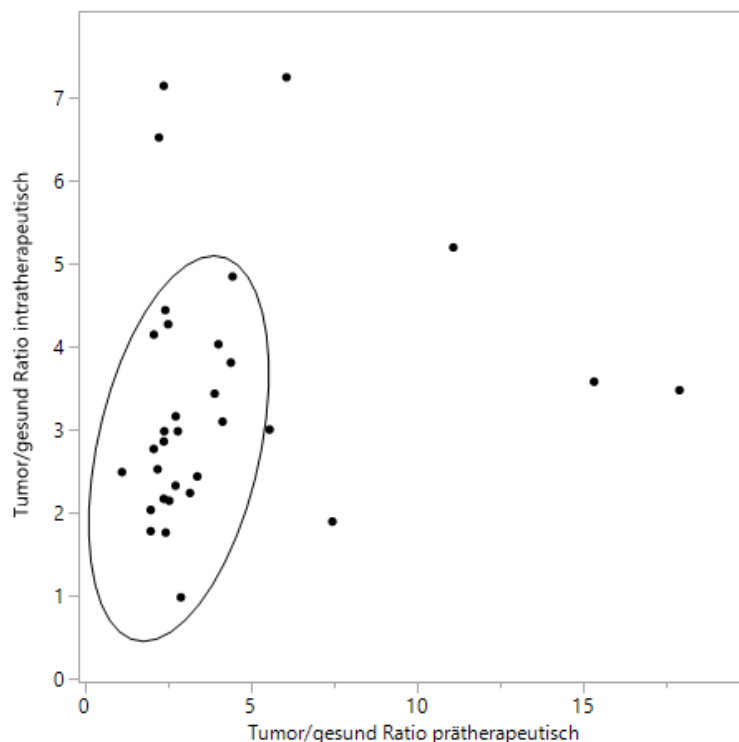


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen der Tumor/gesund Ratio im prätherapeutischen PET/CT und intratherapeutischen SPECT/CT mit Darstellung der 90 % Dichteellipse.

Mit einer robusten Schätzmethode nach Huber M ergibt sich hierfür eine Korrelation von 0,39 ($p=0,0268$). Diese Schätzmethode basiert auf einer iterativen Wichtung der Messwerte mit dem Wichtungsfaktor ω_i , womit Ausreißer weniger stark ins Gewicht fallen (43). Nach Elimination der 8 außerhalb der 90 % Dichteellipse liegenden Werte zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang der prä- und intratherapeutischen Tumor/gesund-Ratio ($p=0,0439$). Mit einer linearen Regressionsanalyse ergibt sich folgender Zusammenhang der beiden Größen:

$$Ratio_{SPECTintra} = 1,548 + 0,4687 * Ratio_{PETprä}$$

3.2.7. Prätherapeutische Anreicherung im PET/CT vs. Tumorgrößenentwicklung

Läsionsbezogen wurde der Zusammenhang zwischen der prätherapeutischen Tumor/gesund Ratio im PET/CT und der Tumorgrößenentwicklung 3 Monate nach Therapie untersucht. Qualitativ zeigt sich, dass eine größere prätherapeutische Tumor/gesund Ratio mit einer Abnahme des Läsionsvolumens assoziiert ist.

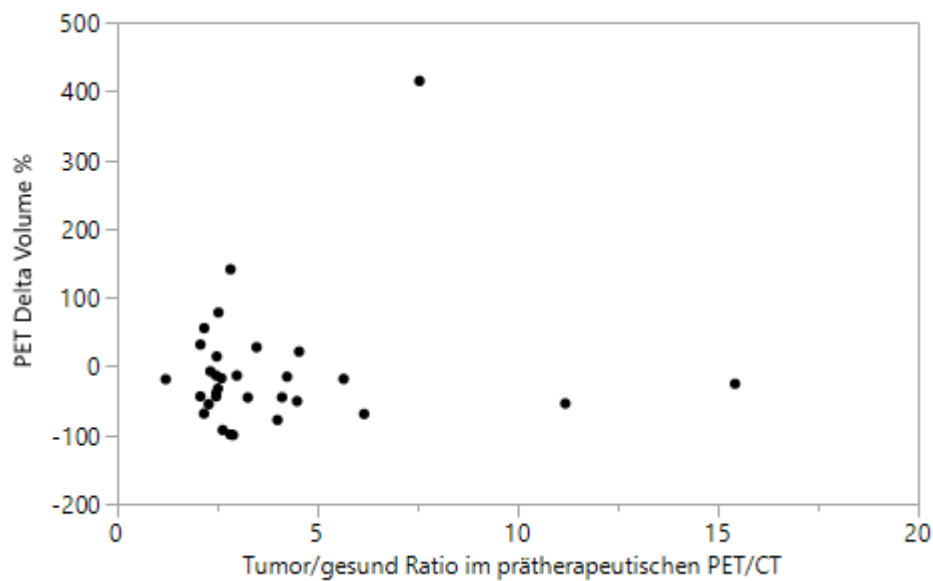


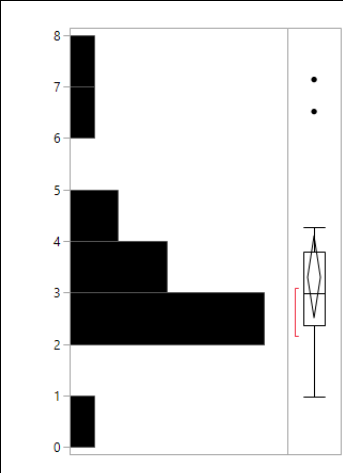
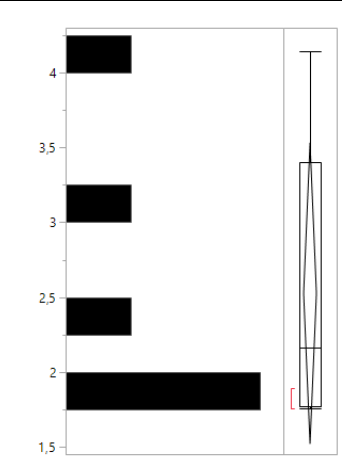
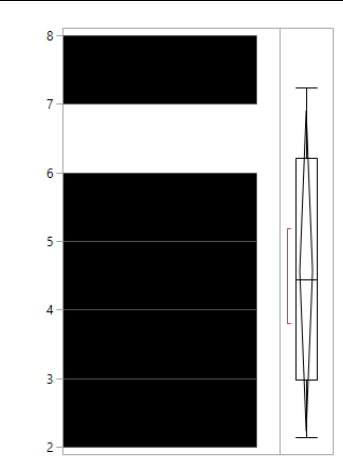
Abbildung 27: Prätherapeutische Tumor/gesund Ratio im Vergleich mit der Entwicklung des Läsionsvolumens bei Therapien mit Y-90.

3.2.8. Tumor/gesund Ratio der Referenzläsion vs. Gesamtansprechen nach den RECIST-Kriterien

Es wurde untersucht, ob mithilfe der Tumor/gesund Ratio aus der läsionsbezogenen Auswertung eine Aussage zum Gesamtansprechen nach RECIST gemacht werden kann. Hierzu wurden diejenigen Patienten ausgewählt, für die in der Bewertung des Gesamtansprechens eine Einteilung getroffen werden konnte und die gleichzeitig in der läsionsbezogenen Auswertung vertreten waren. Es handelt sich hierbei um 21 SD-Einteilungen, 7 PD-Einteilungen und 6 PR-Einteilungen. In der Gruppe mit Yttrium-90 verblieben 17

SD-Einteilungen, 6 PD-Einteilungen und 5 PR-Einteilungen. In Tabelle 21 ist die Verteilung der Tumor/gesund Ratio (SPECT) in diesen Gruppen dargestellt.

Tabelle 21: Verteilung der Tumor/gesund Ratio (SPECT) bei Yttrium-90-basierten Therapien.

Verteilung der Tumor/gesund Ratio (SPECT) bei Yttrium-90-basierten Therapien		
SD	PD	PR
		
Median: 2,98	Median: 2,16	Median: 4,44
Minimum: 0,98	Minimum: 1,76	Minimum: 2,14
Maximum: 7,14	Maximum: 4,14	Maximum: 7,24

Es zeigte sich bei Patienten, bei denen 3 Monate nach Therapie ein partielles Ansprechen nach RECIST vorlag, im Median auch eine höhere, intratherapeutische Tumor/gesund-Ratio der Referenzläsion. Patienten, bei denen 3 Monate nach Therapie eine stabile Erkrankung vorlag, zeigten intratherapeutisch im Median eine niedrigere Anreicherung, die aber noch über der medianen Anreicherung der Patienten lag, bei denen einen Krankheitsprogress vorlag. Ergänzend wurde die Verteilung der prätherapeutischen Tumor/gesund Ratio im PET/CT betrachtet (siehe Tabelle 22). Es zeigte sich in der Gruppe PR im Median die größte Tumor/gesund Ratio, wohingegen die Läsionen in den Gruppen SD und PD weitgehend ähnliche Tumor/gesund Ratios aufwiesen.

Tabella 22: Verteilung der Tumor/gesund Ratio (PET) bei Yttrium-90-basierten Therapien.

Verteilung der Tumor/gesund Ratio (PET) bei Yttrium-90-basierten Therapien		
SD	PD	PR
Median: 2,48	Median: 2,68	Median: 4,49
Minimum: 1,2	Minimum: 2,08	Minimum: 2,51
Maximum: 18	Maximum: 7,55	Maximum: 11,19

4. Diskussion

Die Radiopeptidtherapie ist ein etabliertes und wenig invasives Verfahren in der Therapie von nicht resektablen bzw. metastasierten, neuroendokrinen Tumoren. Für die meist in fortgeschrittenen und damit nicht mehr kurativ behandelbaren Stadien diagnostizierten Tumoren stellt sie einen im Vergleich zur Chemotherapie nebenwirkungsarmen, aber wirksamen Ansatz dar (5). Dennoch wäre es wünschenswert die Patienten, die nicht von einer PRRT profitieren würden, im Hinblick auf die möglichen Therapienebenwirkungen vorab zu erkennen und von einer solchen Therapie auszuschließen. Bedenkt man die hohe Fünfjahresüberlebensrate bei gut bzw. mäßig differenzierten Tumoren mit geringem Proliferationsindex und die gleichzeitig nur geringen Heilungsaussichten könnte bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber-/Nieren- und Knochenmarksfunktion ein auf Symptomkontrolle ausgerichteter Therapieansatz sinnvoller sein (z.B. Gabe von Somatostatinanaloga bei Karzinoid-Syndrom). Im Vergleich zu den nachfolgend zitierten Studien muss angemerkt werden, dass beim vorliegenden Patientenkollektiv zunächst eine konservative Strategie verfolgt wurde, bei der zunächst nur eine und nicht wie sonst üblich direkt eine Sequenz mehrerer PRRT durchgeführt wurde.

Eine Studie von Marinova et al. zeigte nach Durchführung einer Radiopeptidtherapie bei 31 Frauen (mittleres Alter 64,1 Jahre) mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, insbesondere des allgemeinen Gesundheitszustands und der sozialen Interaktion (45). Mit hinreichend prädiktiven Methoden zur Vorhersage des Therapieansprechens könnte man also Patienten, die gute Aussichten auf ein solches haben, zur Durchführung der Therapie ermutigen.

Die Tatsache, dass bei den Patienten des eigenen Kollektivs keine direkte Korrelation zwischen applizierter Aktivität und Nephrotoxizität gezeigt werden konnte, wird auch von anderen Autoren bestätigt. So verglich Prasad in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 acht Studien, die in den Jahren von 1999 bis 2011 insgesamt mehr als 1500 Patienten mit PRRT einschlossen. Es zeigte sich keine direkte Korrelation von applizierter Aktivität und Nephrotoxizität. (46)

Die Analyse auf einen Zusammenhang zwischen intratherapeutischer Nierenanreicherung und Eintreten einer Nephrotoxizität zeigte in der eigenen Gruppe der Patienten mit Nephrotoxizität keine signifikant höhere Anreicherung im Vergleich zur Gruppe ohne Nephrotoxizität. Bedenkt man die kleine Anzahl von nur fünf Patienten mit Nephrotoxizität sowie die zahlreichen möglichen Ursachen für eine Nierenfunktionsverschlechterung, so sollte man diese Analyse an einer größeren Patientenanzahl wiederholen. Man sollte auch bedenken, dass Nierenparenchymschäden erst Jahre nach der eigentlichen Therapie auftreten können (47). Eine Tierstudie von Rolleman et al. zeigte, dass die proximalen Tubuli dosisempfindlicher als die Glomerula sind (48). Melis et al. haben nachgewiesen, dass die aus MAG3-Szintigraphien ermittelte tubuläre Extraktionsrate im Vergleich zur laborchemischen Markern wie dem Kreatinin ein deutlich empfindlicherer Marker zum Monitoring der tubulären Funktion ist (49). Für die Entwicklung der tubulären Exkretionsrate zeigte sich für die eigenen Patienten, die mit Yttrium-90 und Lutetium-177 behandelt worden waren, in keinem Fall eine Verschlechterung der TER-MAG. Interessanterweise zeigte sich tatsächlich für Yttrium-90 eine mediane Zunahme im Vergleich zur prätherapeutischen Untersuchung um $19 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Bei den Patienten, die mit Lutetium-177 behandelt worden waren, findet sich eine mediane Zunahme von $1,5 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Aufgrund des bei Yttrium-90 vorliegenden Kreuzfeuereffektes wäre dort eher eine kleinere Zunahme bzw. eher eine stärkere Abnahme der TER zu erwarten gewesen. Die Tatsache, dass sich andere Parameter sehr wohl verschlechterten deutet an, dass die Sensitivität der TER-MAG zur Erfassung einer Nierenschädigung begrenzt ist.

Andere Studien zeigten für Yttrium-90 im Vergleich zu Lutetium-177 eine deutlich stärker ausgeprägte Toxizität. So untersuchten Bodei et al. bei 28 Patienten für einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren (Median 2,5 Jahre) die Nephrotoxizität anhand des Plasmakreatinins und der Abnahme der GFR. Es zeigte sich bei den fünf Patienten, die Lutetium-177-DOTATATE erhalten hatten, in den ersten 2 Jahren keine ausgeprägte Nephrotoxizität (47). Bei drei Patienten wurde eine Abnahme der GFR um $>5 \%$ und bei zwei Patienten um mehr als 10% festgestellt, was bei der verwendeten Untersuchungsmethodik im Rahmen der

Messungengenauigkeit als kaum mess- bzw. reproduzierbar anzusehen ist. Von den 23 Patienten, die Yttrium-90 erhalten hatten, zeigte sich bei 9 Patienten eine Nephrotoxizität nach den CTCAE-Kriterien (31, 47). So wiesen bereits nach einem Jahr 12 Patienten eine GFR-Abnahme um >5 % auf, acht Patienten um mehr als 10 %. (47) Beim Vergleich mit den eigenen Daten ist zu bedenken, dass bei diesen die GFR bereits nach drei Monaten bestimmt wurde, so dass ein später einsetzender, nephrotoxischer Effekt nicht erfasst werden konnte. Es wäre zudem wünschenswert gewesen, auch den Verlauf des Plasmakreatinins bzw. der daraus errechneten GFR als Verlaufsparemeter zu verwenden. Bedauerlicherweise lagen für das eigene Patientenkollektiv diese Daten nicht durchgängig vor, so dass diese Betrachtung unterbleiben musste. Es bleibt daher festzuhalten, dass die Beurteilung der Nephrotoxizität methodisch schwierig ist und eine Nachbeobachtungszeit über mehrere Monate erforderlich ist, um zwischen physiologischen, laborchemischen Schwankungen und einer beginnenden bzw. nur geringgradigen Nephrotoxizität zu unterscheiden.

In der Patientengruppe mit Nierenfunktionsverschlechterung lag das Verhältnis zwischen Nierenanreicherung und Anreicherung in gesundem Lebergewebe im Median bei 1,49 und in der Gruppe ohne Nierenfunktionsverschlechterung bei 0,95. Dies deutet an, dass diese Ratio eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung der GFR haben könnte, während dies für die Aktivität im Nierenparenchym nicht zutrifft. Dies wird auch durch andere Autoren bestätigt. In einer multizentrischen Studie von Imhof et al. war die relative Nierenanreicherung prädiktiv für eine posttherapeutisch auftretende, dritt- bis viertgradige Nierenschädigung nach der National Kidney Foundation (95 % Konfidenzintervall 1,17-2.17; $p=0.003$) (50). Die Einteilung der Nierenanreicherung wurde hier basierend auf einem Score und im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung rein visuell erhoben (0=keine Anreicherung, 1=Anreicherung schwächer als Leber, 2=Anreicherung der Leber entsprechend, 3=Anreicherung größer als die der Leber). (50)

Eine Untersuchung aus der Teletherapie (externe Bestrahlung) von Emami et al. aus dem Jahr 1991 ergab bei einer kumulativen Nierendosis von 28 Gy ein Risiko von 50 %, innerhalb der nächsten 5 Jahre ein Nierenversagen zu entwickeln. (51)

Bodei et al. konnten 2008 nachweisen, dass bei Durchführung einer PRRT mit einer effektiven Nierendosis < 40 Gy eine radiogene Nephropathie sicher ausbleibt, sofern es sich um Patienten ohne renale Risikofaktoren handelt. Bestehen Risikofaktoren, lag der dort ermittelte Grenzwert ebenfalls bei 28 Gy. (47, 48)

Eine mindestens erstgradige Hämatotoxizität nach den CTCAE-Kriterien (31) trat nach der Ersttherapie im eigenen Kollektiv in 31 % der Fälle (11 Patienten) auf und nach der Zweittherapie in 33 % der Fälle (8 Patienten). Nach der Dritttherapie lag bei einem der beiden Patienten eine erstgradige Hämatotoxizität vor. Eine zweitgradige Hämatotoxizität trat nur in einem Fall auf. Es finden sich in der Literatur kaum vergleichbare Werte, da in den meisten Studien erst eine dritt- oder viertgradige Hämatotoxizität nach CTCAE gewertet wird. Eine höhergradige Hämatotoxizität wurde im eigenen Patientengut nicht dokumentiert, wobei einschränkend gesagt werden muss, dass sich die eigenen Daten auf die Nebenwirkungen einer einmaligen Therapie beziehen und die Literaturdaten meist von einer Sequenz von 3-5 Therapien ausgehen, durch die eine höhere Toxizität zu erwarten ist. In der 320 Patienten umfassenden Studie von Bergsma et al. trat bei Therapien mit Lutetium-177 in 11 % der Fälle eine dritt- oder viertgradige Hämatotoxizität auf (30). Zaknun et al. gehen davon aus, dass es bei Yttrium-90 basierten Therapien in 10-13 % und bei Lutetium-177 basierten Therapien in 2-3 % eine dritt- bzw. viertgradigen Hämatotoxizität kommt. (52) Eine 540 Patienten umfassende Studie von Kwekkeboom et al. aus dem Jahr 2008 ergab bei Therapien mit Lutetium-177 in 3,6 % der Fälle eine dritt- oder viertgradige Hämatotoxizität (48). Für Yttrium-90 basierte Therapien ergab die 1109 Patienten umfassende Studie von Imhof et al. aus dem Jahr 2011 bei 142 Patienten (12,8 %) eine dritt- oder viertgradige Hämatotoxizität (50). Es zeigte sich im eigenen Patientengut, dass Patienten mit erstgradiger Hämatotoxizität nach CTCAE v5.0 im Median eine um 60 MBq höhere Aktivität als Patienten ohne Hämatotoxizität erhalten hatten. Dieser Unterschied erscheint zwar plausibel, er war im Mann-Whitney-U-Test jedoch nicht signifikant, was auch an der kleinen Patientenzahl liegen könnte. Zusätzlich ist anzumerken, dass Leukozyten- und

Tumormarkerwerte aufgrund der z.T. extern durchgeführten Bestimmungen nicht für alle Patienten vorlagen.

Es wurde auch die Entwicklung des Tumorspeicherverhaltens betrachtet. Ein wichtiges Ergebnis war, dass im vorliegenden Patientengut das Speicherverhalten (Ratio) der Tumorkläsionen bei Folgetherapien im Median um 0,6 abnahm. Auffällig war auch, dass bei einer besonders starken Anreicherung in der Ersttherapie diese in der Folgetherapie deutlich niedriger ausfiel. Dies könnte Ausdruck der Tumorkleinierung mit Abnahme der rezeptor-positiven Zellen, der Abnahme des SSTR2-Besatzes der Einzelzellen, bei fehlender Tumorkleinierung aber auch als Hinweis auf die Selektion rezeptornegativer Zellen gedeutet werden.

Als Surrogatparameter für das Tumorsprechen wurde auch die Gewichtsentwicklung der Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass die im klinischen Alltag erhobenen Gewichtsdaten nur unter Vorbehalt und als ergänzender Parameter für die Bewertung des Therapieerfolges verwendet werden können. So war nicht immer zu klären, ob es sich um Angaben des Patienten oder das Ergebnis einer Wägung unter standardisierten Bedingungen handelte. Häufig gab es auch zwei verschiedene Gewichtsangaben an einem Tag. Eine Gewichtszunahme muss auch nicht notwendigerweise Zeichen eines Therapieansprechens sein, sondern kann auch durch Wassereinlagerung bei Leberversagen und Aszites bzw. bei Ödemen auftreten. Ebenso kann bei großen Tumoren ein Therapieansprechen zu einer Gewichtsabnahme führen und ist in dieser Konstellation nicht Indikator einer Tumorkleinierung

Beim Vergleich von Tumormarkerverlauf und Gesamtansprechen nach RECIST stellte sich heraus, dass in 24 Fällen (57 %) eine gleichsinnige Entwicklung vorlag. In zehn Fällen verlief die Entwicklung gegensinnig (24 %). Bei PD nach RECIST und abnehmenden Tumormarkern wäre es denkbar, dass sich die Gesamttumormasse zwar vergrößert, die vitalen Gewebeanteile jedoch abgenommen haben. Im Falle von PR, also abnehmender Gesamttumormasse, und steigenden Tumormarkern könnten Kläsionen, die außerhalb des analysierten Bereichs liegen, größenprogredient gewesen sein und den

Markeranstieg verursacht haben. Vereinbar wäre dieses Verhalten mit der bei GEP NET bekannten Läsionsheterogenität und dem läsionsübergreifenden Vorgehen bei der Auswertung nach RECIST (39, 53). Zudem konnte die Vitalität des Tumorgewebes mangels Daten nicht berücksichtigt werden.

Beim Vergleich des Therapieansprechens nach RECIST mit der applizierten Aktivität zeigte sich kein Zusammenhang. Die applizierte Aktivität war in der Gruppe mit PD sogar am größten.

Hier wird die Problematik der Bewertung des Therapieansprechens deutlich. Sofern keine CR eintritt (das geschieht beinahe nie), ist es möglich und wahrscheinlich, dass die einzelnen Herde unterschiedlich reagieren (teils Verkleinerung, teils gleichbleibende Größe, teils Vergrößerung). Man bezieht sich dann auf sogenannte target lesions und Mittelwerte der Größen. Diese Beurteilung ist unsicher und nur qualitativ bewertbar (Ansprechen, Konstanz oder Progress). Auch die Dauer des Ansprechens spielt jedoch eine Rolle. Gewicht und Tumormarker sind hierbei ergänzende Parameter. Wichtig ist auch das Auftreten neuer Herde. Einfacher ist dagegen die Betrachtung der Größenentwicklung und Speicherung einzelner Läsionen.

Im Folgenden soll der Schwerpunkt daher auf die Ergebnisse der läsionsbezogenen Auswertung gelegt werden, da aus den dort durchgeführten Messungen am ehesten klinisch relevante Aussagen wie z.B. prä- oder intratherapeutische Vorhersagen über das Tumoransprechen und Therapienebenwirkungen abgeleitet werden könnten. Es ist zudem davon auszugehen, dass die Analyse nach RECIST der Tumorheterogenität nicht ausreichend gerecht wird und damit widersprüchliche Ergebnisse hervorrufen kann. Die im Rahmen dieser Studie verwendete Modalität zur Bestimmung der intratherapeutischen Tumoranreicherung findet in mehreren vergleichbaren Arbeiten Anwendung. Eine Übersichtsarbeit von Huizing et al. aus dem Jahr 2018 analysierte 18 Publikationen zu PRRT bei NET. Es stellte sich heraus, dass in elf Fällen allein die planare Bildgebung, in vier Fällen die Fusionsbildgebung mit SPECT/CT und in drei Arbeiten eine Kombination aus beiden Techniken

verwendet wurde. (54) Über das konkrete Vorgehen bei der Auswertung finden sich in der Literatur keine genauen Angaben.

Die Untersuchung auf den Zusammenhang zwischen der Tumor/gesund Ratio und der Tumorgrößenentwicklung ergab bei Yttrium-90-basierten Therapien einen positiven qualitativen Zusammenhang der beiden Größen. Ab einer Tumor/gesund Ratio von ca. 5 nahmen die Läsionen an Größe ab. Nahmen Läsionen zu, zeigte sich tendenziell bei höheren Tumor/gesund Ratios eine geringere Volumenzunahme. Zur Festlegung eines genauen Cut-Offs wäre die Auswertung weiterer Läsionen nötig, insbesondere mit höheren Tumor/gesund Ratios im Bereich von 4-7. Bei Lutetium-177-basierten Therapien kann aufgrund der kleinen Anzahl von 8 Therapien keine eindeutige Aussage getroffen werden. Wie im Ergebnisteil beschrieben, zeigte eine der untersuchten Läsionen ein stark aberrantes Verhalten. Trotz einer sehr starken Anreicherung mit einer Ratio von 10 kam es zu einer Volumenzunahme um mehr als 25 %. Am ehesten dürfte dies auf einen Fehler bei der Volumetrie zurückzuführen sein.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen prätherapeutischer Tumorgröße und Tumor/gesund Ratio zeigte sich, dass kleinere Tumoren auch eher kleinere Tumor/gesund Ratios aufweisen. Ausgehend von der Tumorbiologie (Durchblutung, Stofftransport) wäre bei kleineren Läsionen jedoch eher eine stärkere Anreicherung zu erwarten gewesen. Einen größeren Einfluss auf das Ergebnis dürften daher messtechnische Probleme ausgeübt haben, da die Größe der zu beurteilenden Tumorkläsionen oft unterhalb des Auflösungsvermögens des eingesetzten Messgeräts lag und hierdurch die Speicherung zu niedrig gemessen wurde. (55) In diesem Fall verteilt sich die gemessene Aktivität auf das auflösbare Volumen und der Kontrast nimmt ab, so dass eine Läsion unter Umständen nicht mehr abzugrenzen ist. Bei großen Läsionen ist zudem ein größerer relativer Messfehler bei der Volumetrie zu erwarten, weil die zur Berechnung benutzten Abstände nur unsicher bestimmt werden können und die geometrischen Modelle aufgrund der unregelmäßigen Form der Läsion nicht exakt passen.

Der Vergleich der Tumor/gesund Ratio mit dem Tumormarkerverlauf zeigte, dass der Median der Tumor/gesund Ratio in der Gruppe mit fallenden Tumormarkern geringfügig höher war als bei steigenden Tumormarkern. Methodisch muss angemerkt werden, dass der Markeranstieg aufgrund der möglichen Heterogenität der Läsionen nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der jeweils ausgemessenen Läsion stehen muss. In der Gruppe mit Yttrium-90 und fallenden Tumormarkern lag der Median geringfügig über dem in der Gruppe mit steigenden Tumormarkern (3 vs. 2,42). Eine stärkere Anreicherung der Referenzläsion wäre damit tendenziell mit einer Abnahme der Tumormarker assoziiert. Eine entgegengesetzte Tendenz zeigte sich für die applizierte Aktivität pro kg Körpergewicht (fallende Tumormarker: 44,85 vs. 53,05 bei steigenden Markern). Das prätherapeutische Läsionsvolumen war in der Gruppe mit fallendem Tumormarker im Median deutlich größer (36,91 vs. 4,41 ml). In der kleinen Gruppe mit Lutetium-177 zeigte sich ein kontroverses Bild, das am ehesten durch die kleine Fallzahl bedingt gewesen sein dürfte. Hier war die mediane Tumoranreicherung in der Gruppe mit steigenden Tumormarkern größer (Ratio 8,67 vs. 3,93).

Der Vergleich der prätherapeutischen PET/CT mit der intratherapeutischen SPECT/CT ergab, dass die bestimmten Tumor/gesund Ratios miteinander korrelierten. Eine Studie von Kratochwil et al. untersuchte den Zusammenhang von aktivitätsnormierter, maximaler Läsionsanreicherung (SUVmax) im prätherapeutischen Gallium-68-DOTATOC PET/CT als auch der Tumor/Leber Ratio (im Falle der vorliegenden Studie Tumor/gesund Ratio) und dem Therapieansprechen. Ab einer Tumor/Leber Ratio von 2,2 und einem SUVmax größer als 16,4 konnten mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 60 % später regrediente Läsionen identifiziert werden. (56) Auch beim vorliegenden Patientengut war eine große Tumor/gesund Ratio im prätherapeutischen PET/CT mit einem Rückgang des Läsionsvolumens im posttherapeutischen PET/CT assoziiert.

Abschließend wurde der Zusammenhang zwischen der Tumor/gesund Ratio und dem Gesamtansprechen gemäß RECIST-Kriterien untersucht. Bei den Yttrium-90-basierten Therapien fand sich in der Gruppe der fortschreitenden

Erkrankungen (PD) im Median eine geringere Ratio im Vergleich zur Gruppe der stabilen Erkrankungen. Letztere wiederum wies eine geringere Ratio als die Gruppe mit partiellem Ansprechen (PR) auf. Dieses Ergebnis ist vereinbar mit der Annahme, dass Tumore mit stärkerer Anreicherung auch eher auf die Therapie ansprechen und passt zu den eigenen PET/CT Daten.

Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Tumor/gesund Ratio im SPECT/CT nur für die Referenzläsion bestimmt wurde, die Einteilung nach Therapieansprechen (RECIST) aber auf allen gemessenen Läsionsvolumina basiert (siehe Methodenteil). Es gibt auch Studien, die die Aussagekraft der RECIST-Kriterien für GEP NET anzweifeln. Beispielsweise verglichen Sowa et al. im Jahr 2011 bei vier Patienten detailliert das Ansprechen nach den RECIST-Kriterien mit der Volumetrie, den Schwächungswerten aus der CT (Hounsfield Units, HU) und der Tumor/nicht Tumor Ratio im SPECT (Tumor/gesund Ratio) (53). Sie gingen hierbei davon aus, dass eine Tumorproliferation mit einer erhöhten Schwächung in der CT und damit einem erhöhten HU-Wert assoziiert war. Obwohl nach RECIST bei allen Patienten die Einteilung stable disease vorlag, ergab sich gemäß Volumetrie, Schwächungsmessung und Tumor/nicht Tumor Ratio eine andere Bewertung des Tumoransprechens. Bei drei der Patienten lag demnach ein partielles Ansprechen (PR) und bei einem eine fortschreitende Erkrankung (PD) vor. (53)

Allgemein kann festgehalten werden, dass die Beurteilung des Ansprechens der PRRT wie bei allen nicht kurativen Behandlungsverfahren problematisch ist, da jeder der zur Verfügung stehenden Ansätze eigene Limitationen aufweist (z.B. Reproduzierbarkeit und Benutzer-Abhängigkeit, Bewertung der Tumorheterogenität bzw. der Gesamterkrankung) und biologische Parameter wie z.B. das Überleben nur im Vergleich zu Referenzpopulationen bzw. -Therapien bewertet werden können. Dies gilt in noch stärkerem Maße für den individuellen Nutzens einer Behandlung.

Es wäre im Hinblick auf die eigenen Daten auch wünschenswert gewesen, die Parameter Tumorgrading, Proliferationsmarker Ki-67, Lokalisation des Primarius und Vortherapie in die Auswertung einzubeziehen. Um verlässliche Bewertungen

vornehmen zu können, war jedoch die vorliegende Patientenzahl zu gering. Für zukünftige Untersuchungen sollten diese Parameter systematisch erfasst werden. Auch wäre es erstrebenswert, anstatt nur einer, mehrere SPECT/CT-Untersuchungen durchzuführen, um den Aktivitätsverlauf im Tumor, Knochenmark bzw. in den Nieren besser beurteilen zu können. Im vorliegenden Patientenkollektiv wurden vereinzelt mehrere Messungen im Abstand von meist 24 hpi und 48 hpi durchgeführt, für eine Auswertung war die Datenmenge jedoch zu gering. Unter ökonomischen Gesichtspunkten würde sich die Frage nach den optimalen Messzeitpunkten stellen. Eine aktuelle Studie von Del Prete et al. verfolgte diesen Ansatz bei 79 Patienten, die eine PRRT mit Lutetium-177 erhalten hatten. Bei den insgesamt 279 Therapiezyklen führten sie jeweils eine SPECT-Untersuchung am Tag der Injektion (Tag 0), am darauffolgenden (Tag 1) und drei Tage nach Injektion (Tag 3) durch. Sie verglichen unter Annahme einer exponentiellen Abnahme der Konzentration des Therapeutikums im Gewebe unter anderem die auf den Messdaten von Tag 1 und 3 basierende Tumor-, Knochenmarks und Nierendosis mit den auf allen Messdaten (Tag 0, 1 und 3) basierenden Dosiswerten. Es zeigte sich eine signifikante Übereinstimmung der berechneten Dosiswerte beider Messmethoden (Spearman's $r > 0.99$, $p < 0.0001$). (57) Weniger gut fiel die Übereinstimmung mit allen Messdaten aus, wenn für den ersten Therapiezyklus die Daten von Tag 1 und 3 und für die folgenden nur die Daten von Tag 3 bzw. generell nur die Daten von Tag 3 verwendet wurden. (57) Davon abgeleitet scheinen die sinnvollsten und mit der geringstmöglichen Beeinträchtigung des Patienten verbundenen Messzeitpunkte die Tage 1 und 3 nach Injektion zu sein. Hänscheid et al. verwendeten zur Dosisberechnung nur einen Messzeitpunkt 4 Tage post injectionem und berichteten ebenfalls über gute Ergebnisse (58). Mehrere aktuelle Arbeiten betonen die Wichtigkeit einer relativ späten intratherapeutischen Messung, um den Verlauf der Aktivitätskonzentration in vivo am besten beurteilen zu können (59–63).

Auch wenn im Rahmen dieser Studie keine läsionsbasierte Dosimetrie bei den Lutetium-177 basierten Therapien durchgeführt wurde, ist anzumerken, dass aktuelle Studien hierzu eher einen voxelbasierten (Dose kernels) als einen

Ansatz (S values) favorisieren (64, 65). Hierbei geht man von einer homogenen Radioaktivitätsverteilung innerhalb eines Voxels und nicht wie beim läsionsbasierten Ansatz innerhalb einer Läsion aus. Dieser Ansatz ist im Gegensatz zur aufwändigen, im Methodenteil erläuterten Monte Carlo Simulation, auch klinisch anwendbar und liefert bessere Ergebnisse als der läsionsbasierte Ansatz (66).

Während mit der intratherapeutischen Dosimetrie somit eine Vorhersage von Erfolg und Nebenwirkungen der bereits durchgeführten PRRT möglich erscheinen, ist eine verbesserte und individualisierte Therapieplanung nur mit prätherapeutisch erhobenen Daten möglich. Hier gilt es, das gezeigte Potential der PET/CT zu nutzen und wieder zu erhöhen. Eines der Hauptprobleme ist die Verwendung kurzlebiger Positronenemitter, die zwar eine niedrige Strahlenexposition des Patienten ermöglichen, andererseits jedoch die Messung wichtiger Parameter der Therapieplanung (maximale Speicherung, effektive Halbwertszeit) nicht zulassen, so dass die derzeit verfügbaren Speicherwerte allenfalls als Surrogatparameter der späteren intratherapeutischen Speicherung angesehen werden können. Eine Lösung wäre mit längerlebigen Positronenstahlern oder aber mit geeigneten Gammastahlern und Anwendung der SPECT/CT denkbar, die inzwischen auch quantitative Ganzkörperuntersuchungen zulässt.

Es gibt mittlerweile auch Forschungsprojekte, die darauf abzielen, bereits prätherapeutisch mithilfe einer Genomanalyse aus Patientenserum eine Aussage über die Wirksamkeit der Therapie mit Lutetium-177-DOTATATE zu machen. So entwickelten Bodei et al. den „PRRT predictive quotient (PPQ)“, welcher gestützt auf Tumor Grading und Sequenzierung NET-spezifischer Gene eine bis zu 95 %ige Aussage zum Therapieansprechen machen kann (67). Auch diese Ergebnisse bedürfen jedoch einer weiteren Überprüfung, da die Tumordosis nicht berücksichtigt wird, diese aber bei jeder Radiotherapie den Effekt moduliert.

Als zukünftige Perspektive könnte versucht werden, Dosimetrie lokal zu betreiben, beispielsweise durch gleichzeitige Gabe eines „Dosimetrie-proteins“, welches ausschließlich an den Komplex aus SSTR2-Rezeptor und DOTATATE

frei bindet, bei Bestrahlung seine Konformation ändert und später laborchemisch im Serum bestimmt werden könnte. Eine andere Möglichkeit wäre die Entwicklung eines interventionell-radiologisch applizierbaren Mikrodosimeters, das Daten speichern und drahtlos ausgeben könnte.

5. Zusammenfassung

Die Radiopeptidtherapie stellt eine effiziente und wenig invasive Therapiemethode von GEP NET dar. Ziel dieser Arbeit war es, die Eignung der PET/CT zur Vorhersage der intratherapeutischen Radioaktivitätsverteilung im SPECT/CT, des Tumoransprechens sowie des Auftretens einer Nephro- und Hämatoxizität zu prüfen.

Im Rahmen einer korrelativen, retrospektiven Untersuchung wurden aus 106 Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2014 eine Radiopeptidtherapie am Universitätsklinikum Tübingen erhalten hatten, 36 Patienten mit progredienten, vorwiegend gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren selektiert, bei denen sowohl ein prä- als auch posttherapeutisches PET/CT und ein intratherapeutisches SPECT/CT vorlag bzw. rekonstruierbar war und das prätherapeutische Läsionsvolumen mindestens 3 cm³ betrug. Bei diesen Patienten erfolgten insgesamt 40 PRRT, die ausgewertet werden konnten.

Das Tumoransprechen wurde nach RECIST und den Ergebnissen der Volumetrie bewertet. Die Hämatoxizität nach CTCAE und die Nephrotoxizität nach KDIGO 3 Monate nach PRRT beurteilt. Zusätzlich wurden auch der Tumormarkerverlauf sowie die Gewichtsentwicklung hinzugezogen. Als Maß für die prä-, intra- und posttherapeutische Tumoranreicherung wurde der Quotient aus den Zählereignissen in den Tumorkläsionen und denen in gesundem Lebergewebe (Tumor/gesund Ratio, TGR) im PET/CT und SPECT/CT gebildet. Als Maß für die Nierenanreicherung wurde im intratherapeutischen SPECT/CT der Quotient aus Nieren und Leberanreicherung bestimmt. Mit den erhobenen Daten wurde sowohl eine patientenzentrierte als auch läsionszentrierte Auswertung durchgeführt.

Ein signifikanter Unterschied der applizierten Gesamtaktivität ergab sich zwischen Respondern (PR, SD) und non-Respondern (PD) nach RECIST nicht. In der läsionsbasierten Auswertung zeigte sich, dass bei Yttrium-90 basierten Therapien alle 4 Läsionen mit einer im intratherapeutischen SPECT/CT gemessenen TGR Tumor/gesund Ratio von mehr als 5 abnahmen. Dementsprechend wiesen Patienten mit steigenden Tumormarkern niedrigere

TGR als Patienten mit fallenden Markern (2,42 vs. 3,00) auf, während sich für die applizierte Aktivität pro kg Körpergewicht ein entgegengesetztes Resultat zeigte (44,85 vs. 53,05). Bei den wenigen Lutetium-177 basierten Therapien (n=8) war der Median der TGR in der Gruppe mit steigenden Tumormarkern höher als bei fallenden Markern (8,67 vs. 3,93).

Zwischen der prätherapeutischen Tumoranreicherung im PET/CT und der intratherapeutischen Anreicherung im SPECT/CT bestand eine signifikante Korrelation ($p=0,0268$). Eine Vorhersage zur Tumorgößenentwicklung konnte aus dem PET/CT bei limitierten Daten nur als Tendenz abgeleitet werden. Alle Läsionen mit einer prätherapeutischen TGR größer als 5 nahmen ab. Die im SPECT/CT bestimmte TGR der betrachteten Einzelläsionen zeigte einen Zusammenhang mit dem Gesamtansprechen nach RECIST. In den Gruppen PD, SD und PR nahm die Ratio im Median kontinuierlich zu (2,16 vs. 2,98 vs. 4,44). Die TGR fiel bei Folgetherapien im Median um 0,6.

Bei 5 von 11 Patienten fand sich nach Therapie eine zweitgradige, vorher nicht bestehende Nierenschädigung nach KDIGO. Der Median der Nieren/gesund Ratio NGR betrug bei diesen Patienten 1,49. Bei den übrigen sechs Patienten lag der Median der NGR bei 0,95, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei keinem der untersuchten Patienten trat eine relevante Hämatotoxizität (mindestens Grad 3 nach CTCAE v5.0) auf.

Mit Hilfe der prätherapeutischen PET/CT scheint somit eine individuellere Planung der PRRT möglich. Zur objektiven Bewertung des Potentials sind jedoch prospektive Untersuchungen mit ausreichend langer Nachbeobachtungszeit erforderlich.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst Herrn Professor Roland Bares für die Überlassung des Themas und stets kompetente und freundliche Betreuung danken.

Herrn Dipl.-Phys. Martin Bökle möchte ich für seine freundliche und schnelle Hilfe bei Zugangsproblemen aller Art danken.

Herrn Dr. Müller möchte ich für die Einweisung in die Fusionierung von Bilddaten und hilfreiche Hinweise danken.

Herrn Dipl.-Phys. Kupferschläger möchte ich danken für den Zugang zum Hawkeye-Archiv, physikalische Anregungen und die Einweisung in die Bilddatenrekonstruktion an der Xeleris-Workstation.

Herrn Höhl möchte ich für die Einrichtung der Zugänge in RIS, SAP etc. danken.

Literaturverzeichnis

1. Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):526–47.
2. Wishart DS, Knox C, Guo AC, Cheng D, Shrivastava S, Tzur D et al. DrugBank: A knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(Database issue):D901-6.
3. Pape U-F, Böhmig M, Tiling N, Wiedenmann B. Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Der Onkologe* 2000; 6(7):624–33.
4. Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4):813–29.
5. Bornschein J, Kidd M, Malfertheiner P, Modlin IM. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133(28-29):1505–10.
6. Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 2:S3-8.
7. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4):934–59.
8. Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung* ; Unter Mitarbeit von Markus Dietlein, Wolfgang Eschner, Carsten Kobe, Klaus Kopka, Bernd Neumaier, Burkhard Riemann, Matthias Schmidt, Lars Stegger, Matthias Weckesser. 7. Aufl. s.l.: Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften; 2013. (Medizin). Available from: URL: <http://edok.bib.mh-hannover.de/> ...
9. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J* 1995; 71(839):542–5.
10. Modlin IM, Latich I, Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Chan AKC. Gastrointestinal carcinoids: The evolution of diagnostic strategies. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(7):572–82.

11. Prasad V, Fetscher S, Baum RP. Changing role of somatostatin receptor targeted drugs in NET: Nuclear Medicine's view. *J Pharm Pharm Sci* 2007; 10(2):321s-337s.
12. Oberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, Herder W de, Rindi G et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15(6):966–73.
13. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology* 2000; 182(3):311–22. Available from: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/%28SICI%291097-4652%28200003%29182%3A3%3C311%3A%3AAID-JCP1%3E3.0.CO%3B2-9>.
14. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009; 40(9):1262–8.
15. Hall D. Fluorimetric assay of tetracycline mixtures. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28(5):420–3.
16. Boron WF, Boulpaep EL, editors. *Medical physiology: A cellular and molecular approach*. Updated 2. ed. Philadelphia PA: Saunders; 2012.
17. Bowen R. *Biomedical Hypertextbooks.*: Colorado State University.; 2008.
18. Kupitz D, Wetz C, Wissel H, Wedel F, Apostolova I, Wallbaum T et al. Software-assisted dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE for various imaging scenarios. *PLoS ONE* 2017; 12(11):e0187570.
19. Werner MK, Kupferschläger J, Brechtel K, Beyer T, Bares R, Claussen CD et al. In-vivo-Detektion des Betastrahlers Yttrium-90 im PET/CT nach Selektiver Interner Radiotherapie (SIRT) der Leber. *Fortschr Röntgenstr* 2011; 183(S 01).
20. Khalil MM, editor. *Basic Sciences of Nuclear Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. Available from: URL: <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10426118>.

21. Papotti M, Herder WWd. Neuroendocrine Tumors: A Multidisciplinary Approach: Karger Medical and Scientific Publishers; 2015. Available from: URL: <https://books.google.co.uk/books?id=pHC9CgAAQBAJ&pg=PT87>.
22. Aktolun C, Goldsmith SJ. Nuclear Medicine Therapy: Principles and Clinical Applications: Springer; 2012. Available from: URL: <https://books.google.com/books?id=j-FgjR2qtfgC&pg=PA364>.
23. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, Teunissen JJM, Kooij PPM, Herder WWd et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2003; 30(3):417–22.
24. Bodei L1, Cremonesi M2, Grana CM1, Chinol M1, Baio SM1, Severi S3 et al. Yttrium-labelled peptides for therapy of NET. *European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging* 2012:93–102. Available from: URL: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=fulltext&D=ovft&NEWS=N&L1NKOUT=Y&CSC=Y&AN=00134387-201202001-00010>.
25. Öksüz MÖ, Aschoff P, Reischl G, Müssig K, Dittmann H, Pfannenbergl AC et al. Therapiekontrolle einer Radiopeptidtherapie mit Ga-68 DOTATOC-PET/CT. *Fortschr Röntgenstr* 2009; 181(S 01).
26. Szumowski P, Mojsak M, Abdelrazek S, Sykała M, Amelian-Filonowicz A, Jurgilewicz D et al. Calculation of therapeutic activity of radioiodine in Graves' disease by means of Marinelli's formula, using technetium (99mTc) scintigraphy. *Endocrine* 2016; 54(3):751–6.
27. Rault E, Clementel E, Vandenberghe S, D'Asseler Y, van Holen R, Beenhouwer JD et al. Comparison of yttrium-90 SPECT and PET images. *J Nucl Med* 2010; 51(supplement 2):125.
28. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25(3):458–511.

29. Cremonesi M, Botta F, Di Dia A, Ferrari M, Bodei L, Cicco C de et al. Dosimetry for treatment with radiolabelled somatostatin analogues. A review. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 54(1):37–51.
30. Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, Teunissen JJM, Kooij PP, Herder WWd et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate: Prognostic factors, incidence and course. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2016; 43(3):453–63.
31. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V et al. CTCAE v3.0: Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(3):176–81.
32. Table of Isotopes decay data: The Lund/LBNL Nuclear Data Search; 1999. Available from: URL:
<http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=390090&sortG=D&sortA=E>.
33. Shen S, DeNardo GL, Yuan A, DeNardo DA, DeNardo SJ. Planar gamma camera imaging and quantitation of yttrium-90 bremsstrahlung. *J Nucl Med* 1994; 35(8):1381–9.
34. Balagopal A, Kappadath SC. Characterization of (90) Y-SPECT/CT self-calibration approaches on the quantification of voxel-level absorbed doses following (90) Y-microsphere selective internal radiation therapy. *Med Phys* 2018; 45(2):875–83.
35. Grinstead CM, Snell JL. Introduction to probability. Providence, RI: American Mathematical Society; 1998. Available from: URL:
http://www.dartmouth.edu/~chance/teaching_aids/books_articles/probability_book/pdf.html.
36. Knapp FF, Mirzadeh S, Beets AL, Du M. Production of therapeutic radioisotopes in the ORNL High Flux Isotope Reactor (HFIR) for applications in nuclear medicine, oncology and interventional cardiology. *J Radioanal Nucl Chem* 2005; 263(2):503–9.
37. Firestone RB, Baglin CM, editors. Table of isotopes. 8. ed. New York: Wiley; 1999. (A Wiley-Interscience publication).

38. Detterbeck AMW, Kaiser J, Hirschfelder U. Electronic transfer of sensitive patient data. *Int J Comput Dent* 2015; 18(1):45–57.
39. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2):228–47.
40. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6):2089–100.
41. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1945; 1(6):80.
42. Huber PJ. Robust Estimation of a Location Parameter. *The Annals of Mathematical Statistics* 1964; 35(1):73–101. Available from: URL: https://projecteuclid.org/download/pdf_1/euclid.aoms/1177703732.
43. SAS Institute Inc. Estimation Methods: SAS Institute Inc. [cited 2018 Sep 19]. Available from: URL: <https://www.jmp.com/support/help/14/estimation-methods.shtml#240553>.
44. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolara A, Nitzsche EU et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90)Y-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002; 43(5):610–6.
45. Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, Essler M, Cuhls H, Radbruch L et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2018; 45(1):38–46.
46. Prasad V. Nierenfunktion und Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT). *Nuklearmedizin* 2011; 34(04):234–9.
47. Bodei L, Cremonesi M, Ferrari M, Pacifici M, Grana CM, Bartolomei M et al. Long-term evaluation of renal toxicity after peptide receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC and 177Lu-DOTATATE: The role of associated risk

- factors. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2008; 35(10):1847–56.
48. Kwekkeboom DJ, Herder WWd, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog 177 Lu-DOTA 0,Tyr3octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26(13):2124–30.
49. Melis M, Bijster M, Visser M de, Konijnenberg MW, Swart J de, Rolleman EJ et al. Dose-response effect of Gelofusine on renal uptake and retention of radiolabelled octreotate in rats with CA20948 tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36(12):1968–76.
50. Imhof A, Brunner P, Marincek N, Briel M, Schindler C, Rasch H et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue 90Y-DOTA-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2416–23.
51. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21(1):109–22.
52. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, Pavel ME, Baum RP, Hörsch D et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2013; 40(5):800–16.
53. Sowa-Staszczak A, Chrzan R, Pach D, Stefanska A, Tomaszuk M, Buziak-Bereza M et al. Are RECIST criteria sufficient to assess response to therapy in neuroendocrine tumors? *Clin Imaging* 2012; 36(4):360–4.
54. Huizing DMV, Wit-van der Veen BJ de, Verheij M, Stokkel MPM. Dosimetry methods and clinical applications in peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumours: A literature review. *EJNMMI Research* 2018; 8(1):89.
55. Hoffman EJ, Huang S-C, Phelps ME. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1979; 3(3):299–308.

56. Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, Holland-Letz T, Dimitrakopoulou-Strauss A, Afshar-Oromieh A et al. SUV of ^{68}Ga DOTATOC-PET/CT Predicts Response Probability of PRRT in Neuroendocrine Tumors. *Mol Imaging Biol* 2015; 17(3):313–8.
57. Del Prete M, Arsenault F, Saighi N, Zhao W, Buteau F-A, Celler A et al. Accuracy and reproducibility of simplified QSPECT dosimetry for personalized ^{177}Lu -octreotate PRRT. *EJNMMI Phys* 2018; 5(1):25.
58. Hanscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose Mapping After Endoradiotherapy with ^{177}Lu -DOTATATE/DOTATOC by a Single Measurement After 4 Days. *J Nucl Med* 2018; 59(1):75–81.
59. Ilan E, Sandstrom M, Wassberg C, Sundin A, Garske-Roman U, Eriksson B et al. Dose response of pancreatic neuroendocrine tumors treated with peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu -DOTATATE. *J Nucl Med* 2015; 56(2):177–82.
60. Svensson J, Berg G, Wangberg B, Larsson M, Forssell-Aronsson E, Bernhardt P. Renal function affects absorbed dose to the kidneys and haematological toxicity during ^{177}Lu -DOTATATE treatment. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2015; 42(6):947–55.
61. Forrer F, Krenning EP, Kooij PP, Bernard BF, Konijnenberg M, Bakker WH et al. Bone marrow dosimetry in peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA(0),Tyr(3)octreotate. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2009; 36(7):1138–46.
62. Gleisner KS, Brolin G, Sundlov A, Mjekiqi E, Ostlund K, Tennvall J et al. Long-Term Retention of $^{177}\text{Lu}/^{177}\text{mLu}$ -DOTATATE in Patients Investigated by gamma-Spectrometry and gamma-Camera Imaging. *J Nucl Med* 2015; 56(7):976–84.
63. Ezziddin S, Reichmann K, Yong-Hing C, Damm M, Risse J, Ahmadzadehfar H et al. Early prediction of tumour response to PRRT. The sequential change of tumour-absorbed doses during treatment with ^{177}Lu -octreotate. *Nuklearmedizin* 2013; 52(5):170–7.

64. Sandstrom M, Ilan E, Karlberg A, Johansson S, Freedman N, Garske-Roman U. Method dependence, observer variability and kidney volumes in radiation dosimetry of (177)Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys* 2015; 2(1):24.
65. Wessels BW, Konijnenberg MW, Dale RG, Breitz HB, Cremonesi M, Meredith RF et al. MIRDO pamphlet No. 20: The effect of model assumptions on kidney dosimetry and response--implications for radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2008; 49(11):1884–99.
66. Dieudonne A, Hobbs RF, Lebtahi R, Maurel F, Baechler S, Wahl RL et al. Study of the impact of tissue density heterogeneities on 3-dimensional abdominal dosimetry: Comparison between dose kernel convolution and direct Monte Carlo methods. *J Nucl Med* 2013; 54(2):236–43.
67. Bodei L, Kidd MS, Singh A, van der Zwan WA, Severi S, Drozdov IA et al. PRRT genomic signature in blood for prediction of 177Lu-octreotate efficacy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2018; 45(7):1155–69.

Erklärungen zum Eigenanteil

Herr Professor Bares war an der Konzeption der Studie beteiligt, er hat die Arbeit betreut und das Manuskript korrigiert. Zur Auswertung der PET/CTs habe ich hilfreiche Ratschläge von Herr Dr. Müller erhalten. Die Patientenliste mit den 106 PRRT-Patienten hat Dipl.-Phys. Martin Bökle zusammengestellt. Die Rekonstruktion der SPECT/CT Aufnahmen wurde mir von Dipl. Phys. Jürgen Kupferschläger erklärt. Er gab mir zudem wertvolle Hinweise und Anregungen zum physikalischen Hintergrund der Radiopeptidtherapien. Die Daten-Recherche, -Rekonstruktion und -Auswertung anhand meiner selbst erarbeiteten Auswerteprotokolle sowie die statistische Auswertung habe ich selbst durchgeführt.

Tübingen, den 20.12.2020

Anhang

Ein wesentliches Ziel war für mich die Vereinfachung der Auswertungen und Berechnungen, um die Auswertung auch im Routinebetrieb mit vertretbarem Aufwand durchführbar zu machen. Wenn auch das untersuchte Patientenkollektiv relativ klein und damit die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt ist, kann so in Zukunft die Datenauswertung in diesem Bereich vereinfacht werden. Im Folgenden werden hierzu Probleme, Lösungsideen und die endgültigen Lösungsansätze vorgestellt.

Erklärung zum quantitativen Vergleich der PET/CT-Daten

Die aus der HERMES-Software exportierten Excel Dateien wurden in JMP importiert, wobei als Spaltennamen die zweite Zeile der exportierten Datei verwendet wurde (siehe Methodenteil). In JMP wurden zwei Skripte entwickelt, um die Bearbeitung der Vielzahl an Dateien zu vereinfachen und um zukünftige Auswertungen von Bildmaterial leichter zu gestalten.

Das Skript formatiert zunächst die Spalten in der richtigen Skala und scannt anschließend den Datensatz nach den Zeilen, die die VOI's (Volumes of Interest) enthalten. Anschließend werden alle anderen Zeilen gelöscht und man erhält die Warnung, dass für den folgenden Vergleich sichergestellt sein muss, dass die Zuordnung der VOI's der zu vergleichender Datensätze identisch ist, die gleiche Tumorlokalisationen auch mit gleicher Nummer bezeichnet sind. Abschließend wird für die Verarbeitung mit dem folgenden Skript noch der Dateiname in „PETresults“ geändert. Das Skript sollte zunächst in der Datentabelle mit den prätherapeutischen PET/CT-Daten und anschließend in der mit den posttherapeutischen PET/CT-Daten ausgeführt werden. Letztere erhalten somit automatisch den Dateinamen „PETresults 2“:

```
Names Default To Here( 1 );  
  
dt = Current Data Table();  
For each Row(  
    wrds = Words(:"Roi/Voi");  
    For(i = 1, i<= N items (wrds), i++,  
        If(i==1,  
            newVal = "",
```

```

        newVal = newVal || " "
    );
    newVal = newVal || wrds[i];
);
:"Roi/Voi" = newVal;

);

column(dt, "Cells") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Total") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Mean") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Min") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Max") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Median") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Geometric Mean") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Deviation") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Cells") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Suv Peak") << Data Type (Numeric);
column(dt, "Volume cm³") << Data Type (Numeric);

column(dt, "Cells") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Total") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Mean") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Min") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Max") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Median") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Geometric Mean") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Deviation") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Cells") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Suv Peak") << Set Modeling Type ("Continuous");
column(dt, "Volume cm³") << Set Modeling Type ("Continuous");

dt << Select Where(/* : "Suv Peak" != 0 & */: "Roi/Voi" == "Voi 1" |
: "Roi/Voi" == "Voi 2" | : "Roi/Voi" == "Voi 3" | : "Roi/Voi" == "Voi 4" |
: "Roi/Voi" == "Voi 5" | : "Roi/Voi" == "Voi 6" | : "Roi/Voi" == "Voi 7" |
: "Roi/Voi" == "Voi 8" | : "Roi/Voi" == "Voi 9" | : "Roi/Voi" == "Voi 10" );
Wait(1);
dt << Subset(Columns("Roi/Voi", cells, total, mean, min, max, median,
geometric mean, deviation, suv peak, volume cm³),
Output Table Name("PETresults"));

New Window( "Warnung",
<<Modal,
Text Box("Zuordnung Vois prüfen und ggf. korrigieren!"),
Button Box( "OK")
);

```

Das zweite von mir programmierte JMP-Skript fusioniert beide „PETresults“-Tabellen, berechnet die Veränderung der gemessenen Parameter und gibt eine Ergebnistabelle aus. Das Skript muss in der Datentabelle „PETresults2“ (posttherapeutische Daten) ausgeführt werden, damit u.a. die

Volumenentwicklung das richtige Vorzeichen erhält. Die Werte werden anschließend auf eine sinnvolle Zahl an Nachkommastellen gerundet:

```

Data Table( "PETresults 2" ) << Join(
  With( Data Table( "PETresults" ) ),
  Select(
    :Name( "Roi/Voi" ),
    :Cells,
    :Total,
    :Mean,
    :Min,
    :Max,
    :Median,
    :Geometric Mean,
    :Deviation,
    :Suv Peak,
    :Volume cm3
  ),
  SelectWith(
    :Cells,
    :Total,
    :Mean,
    :Min,
    :Max,
    :Median,
    :Geometric Mean,
    :Deviation,
    :Suv Peak,
    :Volume cm3
  ),
  By Matching Columns( :Name( "Roi/Voi" ) = :Name( "Roi/Voi" ) ),
  Drop multiples( 0, 0 ),
  Name( "Include non-matches" )(1, 1),
  Preserve main table order( 1 ),
  Output Table( "Ergebnis" )
);

/*dt = currentDatatable();
dt << */

New Column("Delta Volume",
  Numeric,
  Continuous,
  Formula(
    Round(:Name("Volume cm3 of PETresults 2")-:Name("Volume cm3 of
PETresults"), 1)
  )
);

New Column("Delta Volume %",
  Numeric,
  Continuous,
  Formula(

```

```

        Round(:Name("Volume cm3 of PETresults 2")/:Name("Volume cm3 of
PETresults")*100-100, 1)
    )
);

New Column("Delta Median",
    Numeric,
    Continuous,
    Formula(
        Round(:Name("Median of PETresults 2")-:Name("Median of
PETresults"), 1)
    )
);

New Column("Delta Cells",
    Numeric,
    Continuous,
    Formula(
        Round(:Name("Cells of PETresults 2")-:Name("Cells of
PETresults"), 1)
    )
);

```


Extraktion der Laborwerte aus Lauris

Um die Laborwerte aus Lauris zu extrahieren gibt es verschiedene Möglichkeiten. Zu nennen sind hier unter anderem ein SAP-Plugin mit dem Namen „SAP-Modul ISH für Excel“, das in der Bedienung jedoch relativ komplex ist. Zudem muss dieses auf dem lokalen Computer installiert sein, was nicht immer gewährleistet ist. Ich erstellte daher eine Exceltabelle, in die man direkt den kompletten Fensterinhalt aus LAURIS kopieren kann und die gewünschten Laborparameter auf einem zweiten Tabellenblatt (bereinigt um Leerzeilen und irrelevanten Text sowie mit invertierten Spalten und Zeilen) ausgegeben werden. Die zugrundeliegenden Formeln der Tabelle sind hier aufgeführt:

Blatt Eingabe (Dateneingabe, mit Beispiel gefüllt). Die gelb markierten Informationen werden automatisch in das zweite Tabellenblatt übernommen. Es kann frei ausgewählt werden, welche Parameter extrahiert werden sollen.

Bestimmung	17.12.13	21.11.13	10.08.13	08.08.13	23.07.13		Einheit	Referenz
Auftrag	06:17	11:04	09:00	09:00	12:02			
Auftrag-Nummer	41124279	41093906	49980889	49978584	49960427			
(Diff)-Blutbild: EDTA-Blut								
Leukozyten	6830	7680	8330	8340	11810		1/µl	4100 - 11800
Neutrophile abs	5.15	6.09	6.87	4.79	9.07		Tausd/µl	2.1 - 7.7
Lymphozyten abs	0.81	0.72	0.71	2.26	1.70		Tausd/µl	1.2 - 3.5
Monozyten abs	0.44	0.44	0.26	0.37	0.51		Tausd/µl	0.2 - 0.6
Eosinophile abs	0.31	0.29	0.42	0.69	0.38		Tausd/µl	0.03 - 0.47
Basophile abs	0.05	0.06	0.03	0.08	0.06		Tausd/µl	0.02 - 0.11
Unklas.Zellen abs	0.07	0.08	0.03	0.15	0.08		Tausd/µl	0 - 0.3
Neutrophile	75.4	79.2	82.5	57.4	76.8		%	40.0 - 80.0
Lymphozyten	11.9	9.4	8.5	27.1	14.4		%	20.0 - 45.0
Monozyten	6.4	5.7	3.2	4.5	4.3		%	2.0 - 8.0
Eosinophile	4.6	3.8	5.1	8.2	3.2		%	1.0 - 4.0
Basophile	0.7	0.8	0.3	1.0	0.5		%	max. 2.0
Unklas.Zellen	1.1	1.1	0.4	1.8	0.7		%	max. 4.0
Erythrozyten	4.22	4.31	4.81	5.00	4.63		Mio/µl	4.2 - 6.2
Haematokrit	37.6	39.0	42.0	42.0	40.3		%	37.0 - 47.0
HB	12.6	12.8	14.2	14.3	13.4		g/dl	12.0 - 16.0
MCH	29.9	29.7	29.5	28.6	28.9		pg	27.0 - 34.0
MCHC	33.5	32.8	33.8	34.0	33.2		g/dl	32.0 - 36
Hypochrom.Ery	<1	<1	<1	<1	1.3		%	max. 5
MCV	89.0	90.6	87.3	84.1	87.1		fl	80 - 93
Ery. Verteilungsbreit	13.8	13.6					%	max. 14
Linksverschiebung			+					
Thrombozyten	273	293	365	427	380		Tausd/µl	150 - 450
Gerinnung: Citrat-Blut								
Quick	86						%	70 - 120
INR	1.1							
PTT	31						sec	max. 40
Elektrolyte: Li-Heparin-Plasma								
Natrium	146	142	142	143	140		mmol/l	136 - 148
Kalium	3.9	3.6	4.0	4.4	3.4		mmol/l	3.5 - 4.8
Calcium	2.3	2.4	2.4	2.7	2.3		mmol/l	2.1 - 2.6
Substrate: Li-Heparin-Plasma								
Kreatinin	0.6	0.6		0.7	0.6		mg/dl	0.5 - 0.8
GFR - MDRD	120.8	120.8		101.1	120.8		ml/min/ 1,73m ²	60
GFR - CKD-EPI	>90	>90		>90	>90		ml/min/ 1,73m ²	
Harnstoff	20	19		29	18		mg/dl	12 - 46
Harnsäure	4.8						mg/dl	2.4 - 5.7
Bilirubin, gesamt	0.4			0.4			mg/dl	max. 1.1
Gesamt-Eiweiss	7.1						g/dl	6.5 - 8.5
C-reaktives Protein (0.03)				0.54	0.35		mg/dl	max. 0.50
Enzyme: Li-Heparin-Plasma								
GOT/AST	22	20		14	15		U/l	max. 35
GPT/ALT	15	14		14	14		U/l	max. 34
Alkalische Phosphata	61	64		57	64		U/l	35 - 105
Laktatdehydrogenase	136			134			U/l	max. 250
Gamma-Glutamyl-Tr	11	14		22	23		U/l	max. 40
Hormone: Serum								
TSH		1.98					mU/l	0.4 - 2.5
Serotonin	334.4						µg/l	max. 350
Schwangerschaft								
Beta-Choriongonado	<2.0			<2.0			U/l	
NSE	9						µg/l	max. 12.5
Sonstiges: Serum								
Chromogranin A (Kry	217	136			162		µg/l	max. 85
Hinweise zu Auftrag	17.12.2013	06:17						
Beta-Choriongonado	Als Schwangerschaftstest gelten Werte größer 15 U/L als positiv.							
Hinweise zu Auftrag	08.08.2013	09:00						
Beta-Choriongonado	Als Schwangerschaftstest gelten Werte größer 15 U/L als positiv.							
Hinweise zu Auftrag	23.07.2013	12:02						
Kalium	ICD E87.6 prüfen							

Blatt Ausgabe (zur Datenentnahme). Es wurden an dieser Stelle aus Gründen der besseren Darstellung Tumormarker, die bei diesem Patienten nicht verwendet wurden, weggelassen.

Patient	Datum	Leukozyten	Erythrozyten	Haematokrit	HB	Chromogranin A (Kry)	Serotonin	NSE
A96509	17.12.13	6830	4.22	37.6	12.6	217	334.4	9
A96509	21.11.13	7680	4.31	39.0	12.8	136	0	0
A96509	10.08.13	8330	4.81	42.0	14.2	0	0	0
A96509	08.08.13	8340	5.00	42.0	14.3	0	0	0
A96509	23.07.13	11810	4.63	40.3	13.4	162	0	0

Die Spaltenformeln sind hier exemplarisch für die Spalten Datum und Leukozyten aufgeführt. Man kann so relativ schnell die Daten in Listenform acquirieren:

Datum	Leukozyten
=Eingabe!B2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E2);FALSCH)
=Eingabe!C2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E3);FALSCH)
=Eingabe!D2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E4);FALSCH)
=Eingabe!E2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E5);FALSCH)
=Eingabe!F2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E6);FALSCH)
=Eingabe!G2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E7);FALSCH)
=Eingabe!H2	=SVERWEIS("Leukozyten";Eingabe!A:J;ZEILE(E8);FALSCH)