

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2018 · 11:81–85  
<https://doi.org/10.1007/s41969-018-0034-7>  
 Online publiziert: 27. Juli 2018  
 © Der/die Autor(en) 2018



Michael Gabriel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, MedCampus, Kepleruniversitätsklinikum GmbH, Linz, Österreich

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

## Radiopeptidtherapie – der „Mustang“ in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren des gastroentero-pankreatischen Systems?

### Grundlagen

Die Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) durch neuroendokrine Tumoren (NET) ist die Grundlage der Peptidrezeptorvermittelten Radionuklidtherapie (PRRT) [1, 2]. Für diesen systemischen Behandlungsansatz werden bei Patienten mit metastasierter oder inoperabler progressiver Erkrankung hauptsächlich zwei Radionuklide mit Betastrahlung verwendet, die mit verschiedenen Somatostatinanaloga (SSTA) markiert sind [3]. Abhängig von der Größe des Tumors bzw. der Metastase wurde Yttrium-90, dessen Betastrahlung eine mittlere Reichweite von ca. 12 mm im Gewebe aufweist, hauptsächlich bei größeren Tumormanifestationen angewendet, während Lutetium-177 mit einer geringeren Reichweite der Energie im Gewebe von ca. 2 mm bei kleineren Tumorerkrankungen bevorzugt zur Anwendung kam. Dieser „historische“ Ansatz leitete sich ursprünglich von einem Tiermodell ab [4]. Obwohl es im klinischen Umfeld keine Beweise gibt, wurde dieses Konzept an vielen Abteilungen und über viele Jahre hinweg praktiziert. In den letzten zehn Jahren hat dann aber vor allem die mit Lutetium-177 markierte Verbindung ihren Weg in die klinische Routine gefunden, zumal es scheint, dass chronische Nierenfunktionsstörungen unter Lutetium-177 seltener auftreten.

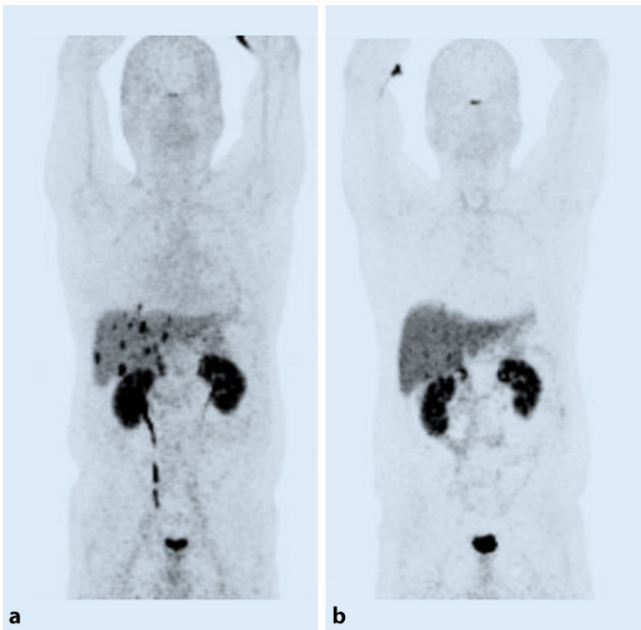
### Indikationen

Die PRRT ist indiziert für die systemische Behandlung von SSTR-positive NET im metastasierten bzw. inoperablen Stadium [5]. In erster Linie betrifft dies NET, ausgehend vom gastroentero-pankreatischen (GEP) System bzw. vom Bronchialsystem. Diese Therapie wird vor allem bei niedriggradigen Tumorentitäten – Grad-1- und Grad-2-Tumoren – angewendet. Eine wesentliche Voraussetzung ist eine suffiziente Radionuklidaufnahme in den bekannten Tumormanifestationen, welche mithilfe der nuklearmedizinischen Bildgebung vor einer geplanten Therapie evaluiert werden muss. Der Nachweis einer vermehrten in vivo SSTR-Expression erfolgt im klinischen Alltag hauptsächlich mittels PET-CT-Diagnostik unter Verwendung eines Gallium-68 markierten SSTA, z. B. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC. Eine Traceranreicherung intensiver als die Speicherung in der Leber spricht für eine ausreichende Rezeptorexpression (Abb. 1). Des Weiteren wird diese nuklearmedizinische Diagnostik auch für die Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie angewendet.

Vor einer Anwendung dieser Therapie ist außerdem sicherzustellen, dass eine ausreichende Nierenfunktion sowie Knochenmarkreserve vorliegt [5]. Diese Therapie ist nicht geeignet bei einem sehr fortgeschrittenen Tumorstadium, insbe-

sondere dann, wenn bereits eine Reihe von Vortherapien durchgeführt worden ist bzw. diverse Begleiterkrankungen vorliegen mit einer sehr eingeschränkten Gesamtprognose. In diesen Fällen sind auch (schwerwiegende) Nebenwirkungen eher zu erwarten. Wird in solchen Fällen mangels Therapiealternativen dennoch eine PRRT durchgeführt, so sollten die applizierte Aktivität und das Intervall zwischen Therapien mit besonderem Augenmerk auf den palliativen Aspekt individuell angepasst werden [5].

Neben der Anwendung in gut differenzierte NET [5] bestätigen neuere Untersuchungen auch den potenziellen Nutzen dieser systemischen Therapie bei höhergradigen NET (Grad-III-Tumoren) als mögliche Option einer 2. bzw. Drittlinientherapie [6]. Dabei werden Ansprechraten vergleichbar denen bei Patienten mit gutem Differenzierungsgrad beobachtet. Das kumulative Therapieansprechen von 80 %, welches auch Patienten mit stabiler Tumorerkrankung einschließt, weist auf die beachtliche Effizienz auch bei Tumoren mit einem Ki67-Index größer 20 % hin. Dabei werden ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 14 Monaten und ein Gesamtüberleben (OS) von 29 Monaten beobachtet. Neben dem Differenzierungsgrad spielt der Ki67-Proliferationsindex für den klinischen Verlauf eine wesentliche Rolle [6]. Ein sehr hoher Ki67-Index von über 55 %



**Abb. 1** ▲ Zweiundfünfzigjähriger Patient mit einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas: Dieser Patient wurde bei Zustand nach Pankreasteilresektion, Splenektomie und Lebermetastasenresektion bei progredienter Tumorerkrankung zur weiterführenden Radionuklidpeptidtherapie (PRRT) zugewiesen. Die Ausgangsuntersuchung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET-CT (a) im November 2015 zeigte eine intensive Speicherung der bekannten Lebermetastasen. Daraufhin wurde eine PRRT mit 3 Einzelgaben von  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC mit einer Gesamtaktivität von 11 GBq durchgeführt. Die Verlaufs-PET-CT-Untersuchung (b) im Mai 2016 zeigte ein deutliches Therapieansprechen in Bezug auf die Lebermetastasen

ist allerdings auch bei dieser Untergruppe von neuroendokrinen Neoplasien mit einer ungünstigen Prognose assoziiert [6].

### Klinische Wertigkeit und Ansprechraten

Die klinische Wirksamkeit der PRRT wurde in mehreren Patientenstudien bereits eingehend nachgewiesen [7–9]. Die kumulative Ansprechraten, die eine komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) und stabile Krankheit (SD) nach erfolgter Radionuklidbehandlung zusammenfasst, beträgt für  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC bzw. für  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE zwischen 70 und 80 % [8, 9]. Die Ergebnisse sind vor allem bei Patienten mit Gastrinomen, nicht funktionell aktiven pankreatischen NET, gefolgt von NET des Dünndarms Erfolg versprechend, während NETs unbekannter Primärerkrankung eine schlechtere Prognose aufweisen. Im Allgemeinen ist die Prognose von Patienten, die auf PRRT nach erstmaliger Behandlung gut ansprechen, auch im mittel- und langfristigen

Verlauf günstig, was konkret bedeutet, dass die mediane Zeit bis zur Progression ungefähr 3 bis 4 Jahre beträgt. Im Falle einer neuerlichen Progression kann folglich nach initial gutem Therapieansprechen eine nochmalige Anwendung in Erwägung gezogen werden. Ist jedoch eine progrediente Erkrankung (PD) bereits nach dem ersten Behandlungszyklus zu beobachten, die bei weniger als 15 % der Patienten feststellbar ist, dann ist die Prognose in den meisten Fällen als sehr ungünstig zu betrachten [8, 9]. Bei diesen Patienten liegt das mediane Überleben zumeist unter einem Jahr [7–9]. Obgleich das primäre Therapieansprechen durch zahlreiche, in erster Linie retrospektive, Studien ausreichend gut dokumentiert worden ist, so gibt es relativ wenige Daten über die Langzeitergebnisse, insbesondere was das Gesamtüberleben dieser Patienten anlangt. Dies hängt hauptsächlich auch mit dem Fehlen von größeren randomisierten prospektiven Studien zusammen. Nichtsdestotrotz ist mittlerweile bei metastasierenden Dünndarm-NETs die frühzeitige Anwendung der PRRT als Standardtherapie etab-

liert, insbesondere auch deshalb, da für diese Tumorentität relativ wenige therapeutische Alternativen mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen zur Verfügung stehen [8, 10]. Die kürzlich erfolgte Zulassung von  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE (Lutather<sup>®</sup>) durch die Europäische Gesundheitsagentur (EMA) trägt dieser Entwicklung Rechnung.

Aber auch beim pankreatischen NET ist die PRRT mit dieser Therapiesubstanz mittlerweile zugelassen und lässt Vorteile im Vergleich zu nicht nuklearmedizinischen Therapieverfahren, was z. B. das Nebenwirkungsprofil oder den Überlebensvorteil anlangt, erkennen [11]. Mangels prospektiver Vergleichsstudien werden diese Unterschiede hauptsächlich anhand vergleichbarer historischer Kontrollkollektive eruiert [11]. Eine Reihe von prospektiven Vergleichsstudien ist weltweit im Laufen und wird in den nächsten Jahren weitere Aufschlüsse über die Wirksamkeit und den Stellenwert im Kontext diverser onkologischer Therapieverfahren bringen. Unbestritten ist die subjektiv gute Verträglichkeit dieser Therapie und der Benefit für die Lebensqualität.

Im Rahmen kleinerer Pilotstudien wird die PRRT auch als ein neoadjuvanter Therapieansatz angewendet [12]. Unter Berücksichtigung besonderer vordefinierter Einschlusskriterien ließen sich individuell vielversprechende Ergebnisse erzielen.

### Funktionelle Bildgebung als Voraussetzung für die PRRT (Theranostik)

Um den maximalen Effekt der PRRT in einem sog. „Theranostik-Konzept“ nutzen zu können, spielen nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren eine zentrale Rolle. Insbesondere muss, wie bereits eingangs angeführt, die Bindungskapazität von radioaktiv markierten Tracern im neuroendokrinen Tumorgewebe im Patienten erhoben werden [13]. Dies stellt die wesentliche Grundvoraussetzung dieser Therapie dar.

Zur weiteren Charakterisierung des biologischen Verhaltens wird in manchen Fällen auch die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-CT zur Darstellung des Zuckerstoffwechsels

angewendet, um bessere Erkenntnisse über die Art und das Verteilungsmuster der Tumorerkrankungen zu gewinnen. Im Besonderen können damit „aggressive“ Tumorherde nachgewiesen werden, welche unter Umständen im Sinne eines sog. Flip-Flop-Phänomens eine fehlende SSTR-Expression, dafür aber einen hohen metabolischen Umsatz zeigen [14]. Solche Konstellationen sind einer PRRT nur mit Einschränkung bzw. in Kombination mit lokal ablativen Therapieverfahren zugänglich.

### Mögliche Nebenwirkungen

Die PRRT ist auch mit diversen – zum Teil potenziell schwerwiegenden – Nebenwirkungen behaftet. Aufgrund der möglichen Nephro- und Hämatotoxizität ist eine ausreichende Nierenfunktion und Knochenmarkreserve unabdingbar [5, 15]. Die Nephrotoxizität kann durch spezielle Begleitmaßnahmen, wie z. B. die Verwendung von kationischen Aminosäurelösungen, signifikant reduziert werden. Darüber hinaus hat möglicherweise die Behandlung mit Lutetium-177 auch Vorteile im Hinblick auf die Nephrotoxizität [15]. Noch wichtiger als die Wahl des Radiopharmakons erscheint das individualisierte Behandlungsregime [16]. Insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorstadien, bei mäßiger SSTR-Expression und bei Patienten mit höherem Alter haben sich längere Zeitintervalle zwischen den einzelnen Therapiegaben und reduzierte Einzeldosen als sehr vorteilhaft erwiesen, nicht nur in Bezug auf die potenzielle Nephrotoxizität, sondern auch in Bezug auf eine therapieassoziierte passagere Anämie [16]. Unmittelbar nach der Therapie kann des Weiteren Übelkeit und in seltenen Fällen auch Erbrechen auftreten. Diese Nebenwirkungen dürften in erster Linie mit der Gabe der Nierenschutzinfusion in Zusammenhang stehen. Aufgrund ausgeprägter zytotoxischer Effekte auf das Tumorgewebe sind in der Literatur auch intensivpflichtige Karzinoidkrisen beschrieben [7]. Eine allgemeine körperliche Schwäche unterschiedlicher Ausprägung wird ebenfalls bei einem Großteil der therapierten Patienten bis zu einigen Wochen nach

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2018 · 11:81–85 <https://doi.org/10.1007/s41969-018-0034-7>  
© Der/die Autor(en) 2018

M. Gabriel

## Radiopeptidtherapie – der „Mustang“ in der Therapie von neuroendokrinen Tumoren des gastroentero-pankreatischen Systems?

### Zusammenfassung

Die Behandlung mit radioaktiv markierten Somatostatinanaloga (SSTA), die sog. Radionuklidpeptidtherapie (PRRT), ist ein Verfahren, welches seit mehr als 20 Jahren klinische Anwendung findet. Bereits in den ersten Jahren der Anwendung hat sich das Potenzial dieses Therapieverfahrens aufgrund eindrucksvoller Einzelergebnisse gezeigt. Durch den Einsatz einer begleitenden Nierenschutzinfusion in Form von basischen Aminosäuren tritt die chronische Nierensuffizienz als eine mögliche Nebenwirkung dieser Therapie nur selten auf. Mit einer kumulativen Ansprechrate von ca. 80 % der Patienten weist diese systemische Therapie bei Patienten mit einem metastasierten bzw. inoperablen neuroendokrinen Tumor (NET) eine beachtliche Effizienz auf, wobei ein primär gutes Ansprechen auch für die mittel- und langfristige Prognose ein positiver Prädiktor ist. Man kann davon ausgehen, dass bis zu einem Drittel der Patienten nach mehr als einer Dekade nach Erhalt dieser Therapie noch am Leben sind. Ein individualisierter Behandlungsansatz beinhaltet unter anderem

auch die wiederholte Anwendung der PRRT im Falle einer wieder auftretenden Progression der Erkrankung. Während in den Anfängen dieses Therapieverfahrens häufig Patienten in einem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium die PRRT als systemische Anwendung erhielten, wird heutzutage bereits in früheren Erkrankungsstadien diese Therapieform angewendet. Neue nukleomedizinische Radiopharmaka bzw. Therapieschemata, wie z. B. Alphastrahler, radioaktiv markierte SSTA-Antagonisten oder die kombinierte Anwendung mit Chemotherapeutika, werden mittlerweile vielversprechend in Pilotstudien angewendet. Die fortlaufende Weiterentwicklung im klinischen Routinebetrieb setzt allerdings noch weitere klinische Studien voraus.

### Schlüsselwörter

Neuroendokrine Tumoren · Radionuklidpeptidtherapie · Individualisierte Therapieanwendung · Wirksamkeit · Gesamtüberleben

## Radiopeptide therapy: the “Mustang” of treatment for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

### Abstract

Treatment with radio-labeled somatostatin analogs (SSATs), also called peptide-related radionuclide therapy (PRRT), is a procedure that has been in clinical use for more than 20 years. In the first years of application, the potential of this treatment procedure has already been demonstrated by impressive individual results. By using an accompanying kidney protection infusion in the form of basic amino acids, chronic kidney disease is a rare side effect of this therapy. With a cumulative response rate of approximately 80% of patients, this systemic therapeutic approach has demonstrated considerable efficacy in patients with metastatic or inoperable NET, whereby an initially good response to therapy, even for medium- and long-term prognoses, is a positive indicator. It can be assumed that up to one third of patients are still alive more than 10 years after receiving this therapy.

An individualized treatment approach also includes the repeated use of PRRT in the event of a recurrent disease progression. Although at the beginning of this treatment process, patients at an advanced stage of the disease often received PRRT as a systemic application, these days, this form of therapy is already being used in the earlier stages. New nuclear medicine radiopharmaceuticals or regimens, e. g., labeled with alpha emitters, radio-labeled SSTA antagonists or in combined use with chemotherapeutic agents are now being used in promising pilot studies. However, continued development in clinical routine requires further clinical studies.

### Keywords

Neuroendocrine tumors · Peptide related radionuclide therapy · Individualized therapy approach · Efficacy · Overall survival

der Therapie wahrgenommen. Ebenso kann ein gering vermehrter Haarausfall bemerkbar sein.

## Langzeitergebnisse

Zwei Jahrzehnte nach der Einführung von PRRT sind die Langzeitergebnisse von immer größerer Bedeutung. Erste langjährige Erfahrungen, mit einem Beobachtungszeitraum von über 10 Jahren, bestätigen dabei die Mittelfristergebnisse und den positiven Effekt auf das Gesamtüberleben sowie die Lebensqualität. Verschiedene Studien berichten über ein medianes Gesamtüberleben von 22 bis über 80 Monaten [17–23]. Es deutet sich an, dass jene Patienten, welche unter Berücksichtigung der onkologischen Gesamtsituation individuell behandelt werden, besser von dieser Therapie profitieren. Noch nicht publizierten Daten zufolge ist von einem Gesamtüberleben von ca. einem Drittel der Patienten nach mehr als 12 Jahren nach Diagnosestellung der metastasierten Grunderkrankung unter Anwendung dieses sog. individualisierten Therapieregimes auszugehen. Dabei weist ein Großteil der noch lebenden Patienten eine gute bis sehr gute Lebensqualität auf.

Faktoren für ein günstiges, längerfristiges Ansprechen sind unter anderem ein niedriger Ki-67-Index, ein Karnofsky-Index höher als 70 % und ein wenig ausgeprägter Leberbefall [24]. Generell scheint es, dass Patienten in einem weniger weit fortgeschrittenen Tumorstadium mit dementsprechend weniger mitbefallenen Organsystemen mehr von einer PRRT profitieren und demnach einen Überlebensvorteil gegenüber jenen Patienten in einem fortgeschrittenen Tumorstadium haben. Demnach sollte die PRRT in einem möglichst frühen Erkrankungsstadium Anwendung finden.

## Zukünftige Entwicklungen

Dieser nuklearmedizinische Therapieansatz hat sich bei der Behandlung von metastasierten bzw. inoperablen NET als sehr effektiv erwiesen. Eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit wird durch eine kombinierte Anwendung mit Chemotherapeutika angenommen [25]. Ra-

diosensitizer, wie z. B. Capecitabine und Temozolomid, werden in kleineren Pilotstudien mit einer moderaten Hämatotoxizität getestet. Diese Ergebnisse sind in weiteren Patientenstudien noch ausführlich zu bestätigen und der mögliche klinische Mehrwert zu überprüfen.

Ein weiterer vielversprechender Therapieansatz besteht in der Anwendung von Alphastrahlern. Diese Art der ionisierenden Strahlung weist eine wesentlich höhere Energiedichte mit entsprechend höherer Wirksamkeit in Bezug auf Tumorgewebe auf. In kleineren Studien werden bei NET-Patienten, die auf die PRRT unter Verwendung von  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC refraktär geworden sind, diese neu entwickelten Radiopharmaka erfolgreich angewendet [26]. Dabei wird auch ein hohes Therapieansprechen beobachtet. Die Hämatotoxizität war bei dieser Alphastrahlentherapie unter Verwendung von Bismut-213 sogar geringer als bei den etablierten Betastrahlern. Als Erklärung dafür wird trotz höherer Energiedichte im Tumorgewebe die geringere Reichweite dieser Strahlung im umliegenden (gesunden) Gewebe gesehen. Die Herstellung und Verarbeitung dieser Radiopharmaka gilt allerdings als sehr aufwendig und ist folglich nur wenigen Zentren vorbehalten.

Die präklinische Entwicklung und in weiterer Folge die klinische Anwendung von SSTR-Antagonisten stellt einen weiteren wichtigen Meilenstein in der Weiterentwicklung der PRRT dar [27]. Obgleich Antagonisten nach Rezeptorbindung im Unterschied zu Agonisten keine intrazelluläre Aufnahme aufweisen, ist das spezifische Bindungsverhalten auf den entsprechenden Rezeptoren höher, was in der Bildgebung z. B. in Bezug auf den Tumor- zu Hintergrundkontrast deutliche Vorteile bietet und vor allem in der Therapieanwendung aufgrund des spezifischen Bindungsverhaltens deutliche Vorteile erwarten lässt. Gegebenenfalls ist durch diesen Ansatz auch eine breitere Palette an Tumorerkrankungen abseits der „klassischen“ NETs, z. B. Nierentumore, einer PRRT zugänglich.

## Korrespondenzadresse



**Prim. Prof. Mag. Dr. M. Gabriel**

Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, MedCampus, Kepleruniversitätsklinikum GmbH  
Krankenhausstraße 9,  
4021 Linz, Österreich  
michael.gabriel@kepleruniklinikum.at

**Funding.** Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Gabriel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. De Jong M, Breeman WA, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP (2009) Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. *Acc Chem Res* 42:873–880
2. Forrer F, Uusijärvi H, Storch D, Maecke HR, Mueller-Brand J (2005) Treatment with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. *J Nucl Med* 46(8):1310–1316
3. Van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Jong M, Valkema R, Kwekkeboom DJ (2009) Peptide-receptor radionuclide therapy for endocrine tumors. *Nat Rev Endocrinol* 5:382–392
4. De Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP (2005) Combination radionuclide therapy using  $^{177}\text{Lu}$ - and  $^{90}\text{Y}$ -labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 46(Suppl1):135–175
5. Poeppel TD, Boy C, Bockisch A et al (2015) Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours. *German guideline* (S1). *Nuklearmedizin* 54(1):1–11
6. Skovgaard D, Fazio N, Granberg D et al (2018) Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in gasteropancreatic grade 3 neuroendocrine neoplasms: a retrospective international multicenter study. 15th Annual ENETS Conference, 7–9 March 2018
7. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL et al (2008) Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA 0,Tyr3]octreotate:



- toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 26(13):2124–2130
8. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M et al (2010) Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 17:R53–R73
  9. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH et al (2010) Peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 40(2):78–88
  10. Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM et al (2017) The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas* 46(6):707–714
  11. Baum RP, Prasad V, Hommann M, Horsch D (2009) Survival benefits and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using Y-90/Lu-177 DOTA-TATE in pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *World J Nucl Med* 8(4):230–235
  12. Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W et al (2009) Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. *World J Gastroenterol* 15(46):5867–5870
  13. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler C et al (2007) 68Gallium-DOTA-Tyr(3)-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Nucl Med* 48:508–518
  14. Severi S, Nanni O, Bodei L et al (2013) Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(6):881–888
  15. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP (2016) Radiolabelled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer. *Semin Nucl Med* 46:225–238
  16. Gabriel M, Andergassen U, Putzer D et al (2010) Individualized peptide-related-radionuclide-therapy (PRRT) concept using different radiolabelled somatostatin (SST) analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 54(1):92–99
  17. Valkema R, Pauwels S, Kvols LK et al (2006) Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 36:147–156
  18. Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS et al (2010) 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *J Clin Oncol* 28:1652–1659
  19. Pfeifer AK, Gregersen T, Gronbaek H et al (2011) Peptide receptor radionuclide therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: results from a Danish cohort treated in Switzerland. *Neuroendocrinology* 93:189–196
  20. Cwikla JB, Sankowski A, Seklecka N et al (2010) Efficacy of radionuclide treatment DOTATATE Y-90 in patients with progressive metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas (GEP-NETs): a phase II study. *Ann Oncol* 21:787–794
  21. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM et al (2017) Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 23:4617–4624
  22. Vaughan E, Machta J, Walker M, Toumpanakis C, Caplin M, Navalkissoor S (2018) Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: efficacy and prognostic factors for response. *Br J Radiol* 20:20190041
  23. Kunikowska J, Pawlak D, Bak MI, Kos-Kudla B, Mikolajczak R, Krolicki L (2017) Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with 90Y/177Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. *Ann Nucl Med* 31:347–356
  24. Ezzeddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ et al (2014) Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* 55:183–190
  25. Kasavan M, Claringbold PG, Turner JH (2014) Hematological toxicity of combined 177Lu-octreotate radiopeptide chemotherapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in long-term follow-up. *Neuroendocrinology* 99(2):108–117
  26. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F et al (2014) 213Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(11):2106–2019
  27. Fani M, Nicolas GP, Wild D (2017) Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy. *J Nucl Med* 58(Suppl 2):61S–66S

Hier steht eine Anzeige.