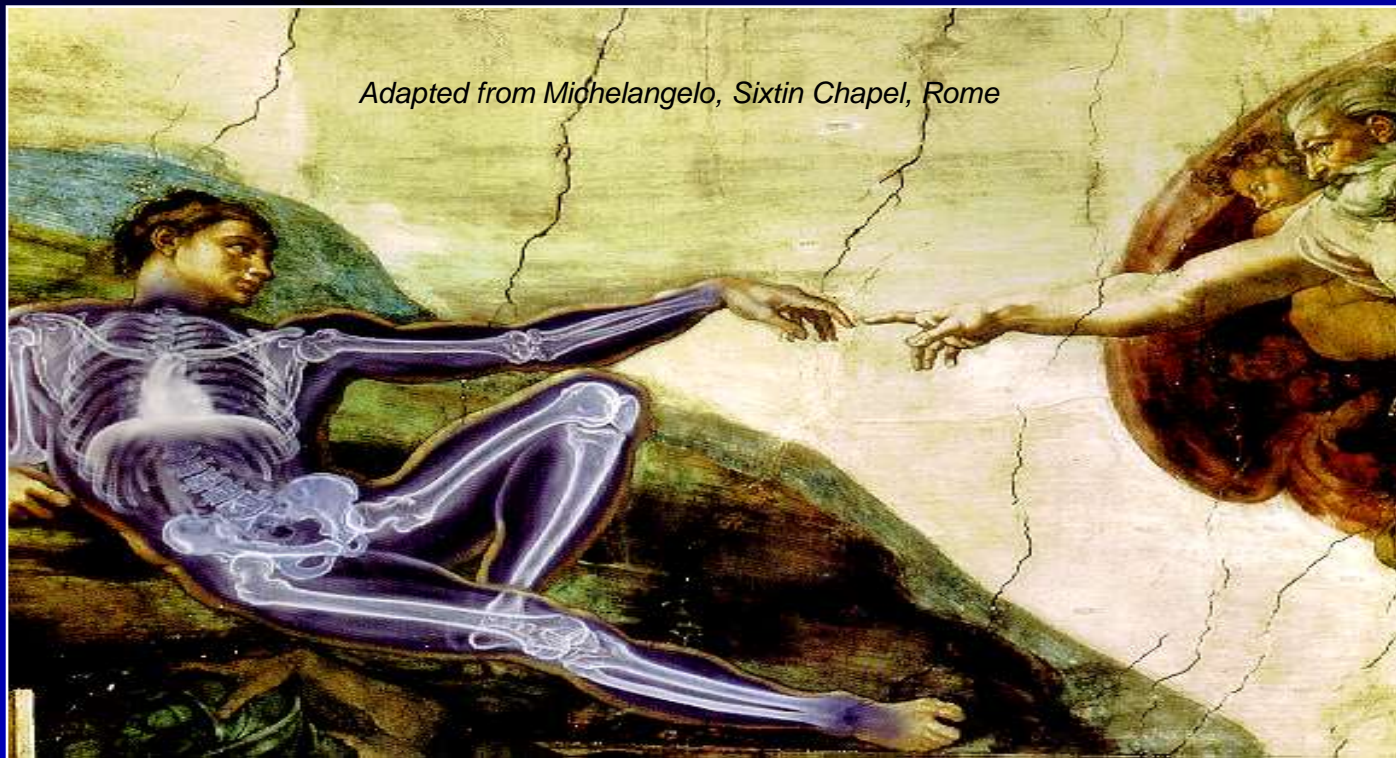


Peptidvermittelte Radiorezeptortherapie (PRRT) neuroendokriner Tumore

Prof. Dr. med. Richard P. Baum

Klinik für Molekulare Radiotherapie / Zentrum für Molekulare Bildgebung (PET/CT)
ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka



Zentralklinik Bad Berka - ENETS Center of Excellence seit 2011

Molekulare Radiotherapie & Bildgebung (PET/CT - Zentrum)

einschl. einer hochspezialisierten Therapiestation, medizinische Physik
und GMP-Produktion von Radiopharmaka

**Innere Medizin, Endokrinologie, Gastroenterologie, Onkologie,
Abdominelle sowie Thorax- Wirbelsäulen- und Herzchirurgie
Radiologie und Interventionelle Radiologie**

- > 1000 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) pro Jahr
- > 10 Ärzte, die in die Versorgung von NET-Patienten eingebunden sind
- 500 peptidvermittelte Radiorezeptor-Therapien (PRRT) pro Jahr
- THERANOSTIC Research Center (Forschungszentrum)



PRRT (ZENTRAKLINIK BAD BERKA)

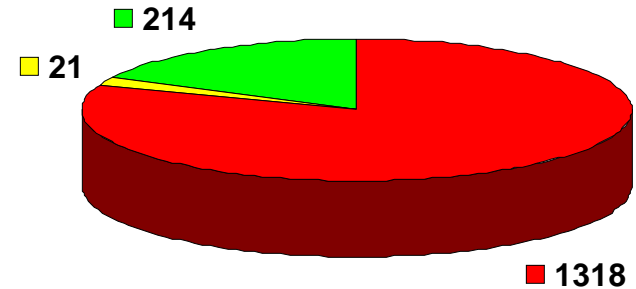
Stand 15. August 2014

Behandelte Pat. n = 1251

Therapie-Kurse n = 4323

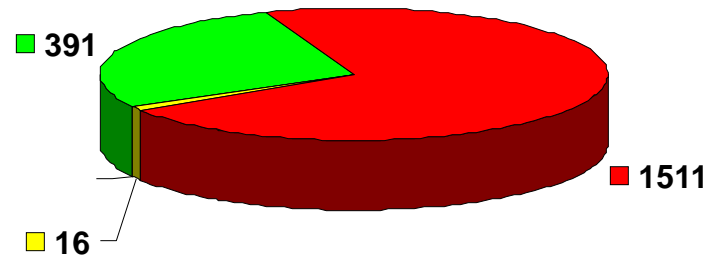
Lu-177 n = 2745

Y-90 n = 1578



■ Y-90 DOTA-TATE ■ Y-90 DOTA-NOC
■ Y-90 DOTA-TOC

| | Y-90 | Lu-177 |
|--------|----------|----------|
| Mittel | 3.27 GBq | 6.43 GBq |
| Max. | 7.30 GBq | 12.0 GBq |

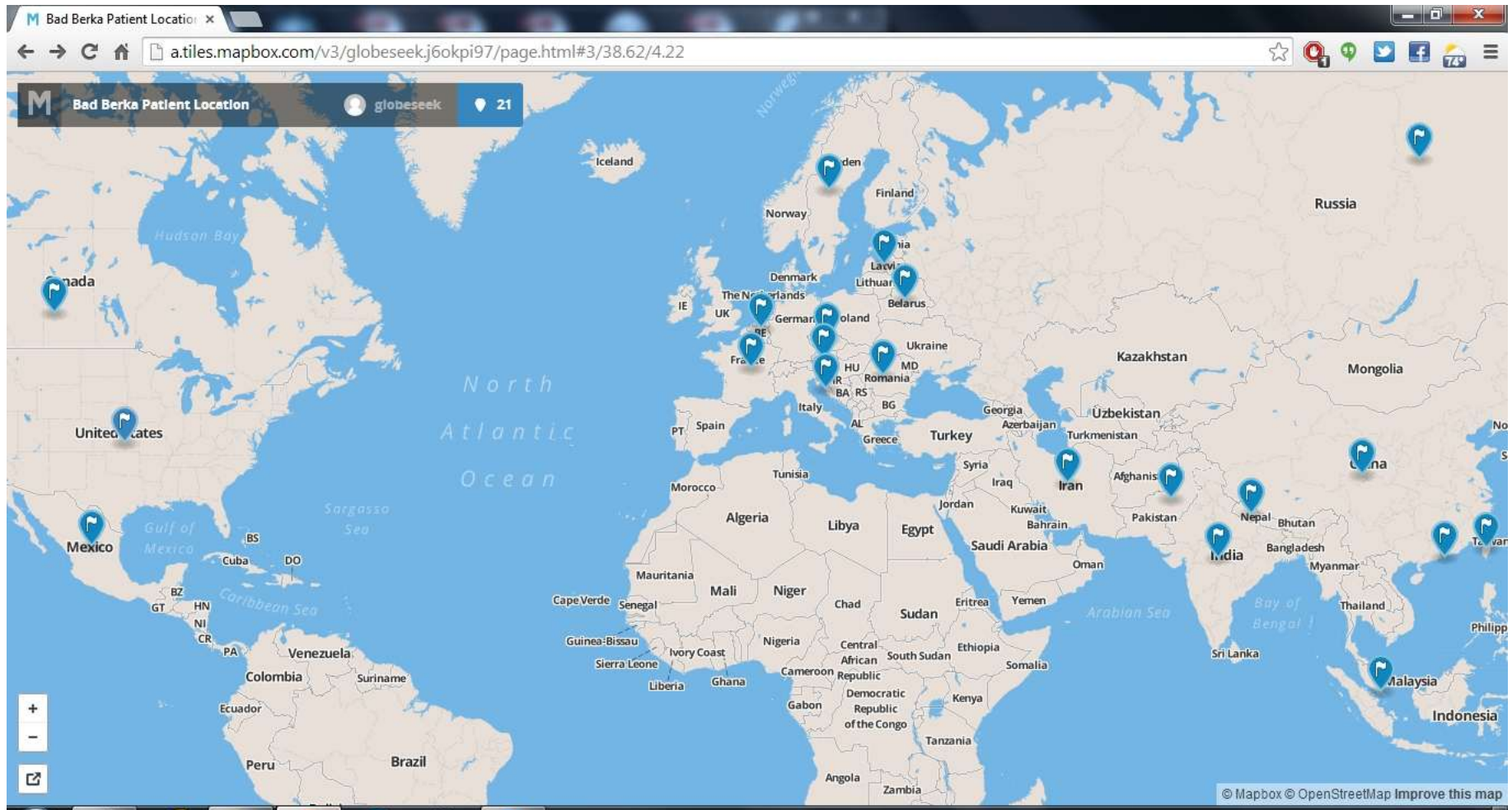


■ Lu-177 DOTA-TATE ■ Lu-177 DOTA-NOC
■ Lu-177 DOTA-TOC

Alter: 4 – 85 Jahre

Median: 59.7 Jahre

Herkunftsländer ausländischer Patienten, die in der Zentraklinik Bad Berka mittels PRRT behandelt wurden



Neuroendokrine Tumore (NET)

Verschiedene Fachgebiete müssen zusammen arbeiten, sonst gibt es keinen Erfolg!

interdisziplinär

- Pathologen
- Gastroenterologen / Endokrinologen
- Onkologen
- Chirurgen
- Radiologen / Interventionelle Radiologen
- Strahlentherapeuten
- Nuklearmediziner

INDIKATIONSSTELLUNG ZUR PRRT

IMMER IM INTERDISZIPLINÄREN TUMORBOARD!

1. Histopathologisch charakterisierter, metastasierter/inoperabler NET
2. Progressive disease (biochemisch, bildgebend: PET/CT, CT, MRT)
3. Normale **Nierenfunktion** (GFR, TER), keine renale Obstruktion
4. Ausreichende Knochenmarkreserve (**Blutbild**)
5. Ausreichende Leberfunktion
6. **Intensive Somatostatin-Rezeptor-Expression** (Ga-68 SMS Rezeptor PET/CT, OctreoScan, Tectrotyd-Szintigraphie) – Originalbilder!
7. Karnofsky-Index > 50%
8. Lebenserwartung > 6 Monate

Interdisziplinäre Practice Guideline der IAEA!

The IAEA Practical Guidance Document on PRRT for NETs

Panel of Experts

- ▶ joint international effort under the auspices of the Division Human Health of the IAEA

Purpose

- ▶ to enable multidisciplinary teams in IAEA Member States to implement PRRT safely and effectively

Consultant meetings

- ▶ Vienna, Austria:
7–11 December 2009,
15–19 March 2010,
23–27 May 2011

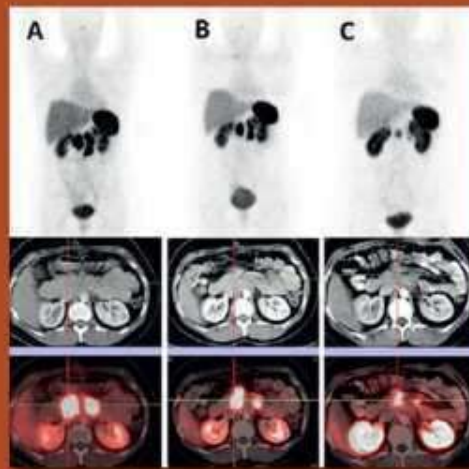


**1st time for a joint effort
in PRRT!**

[http://www-pub.iaea.org/MTCD/
Publications/PDF/P1560_web.pdf](http://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/P1560_web.pdf)

The IAEA Doc on PRRT: Contributors

| | |
|-------------------|--|
| Bal, C.S. | All India Institute of Medical Sciences, India |
| Baum, R.P. | Zentralklinik Bad Berka, Germany |
| Belfer, A. | Hospital Israelita Albert Einstein, Brazil |
| Bodei, L. | European Institute of Oncology, Italy |
| Cremonesi, M. | European Institute of Oncology, Italy |
| Howe, J.R. | University of Iowa, United States of America |
| Hörsch, D. | Zentralklinik Bad Berka, Germany |
| Mueller-Brand, J. | Universitätsspital Basel, Switzerland |
| O'Dorisio, M.S. | University of Iowa, United States of America |
| O'Dorisio, T.M. | University of Iowa, United States of America |
| Pavel, M.E. | Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany |
| Walter, M. | Universitätsspital Basel, Switzerland |
| Zaknun, J.J. | International Atomic Energy Agency |



IAEA HUMAN HEALTH SERIES

No. 20

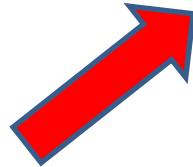
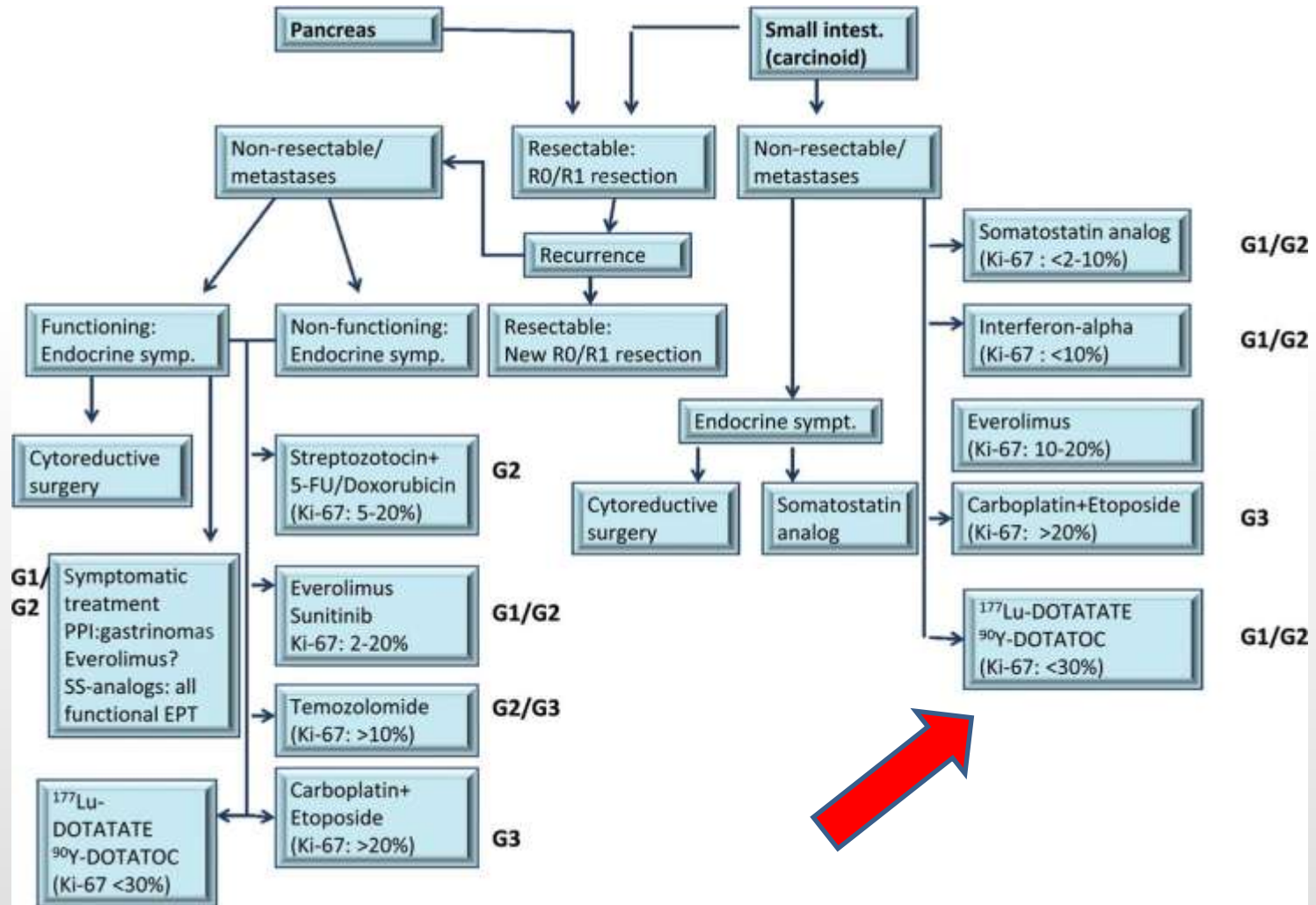
Practical Guidance on Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRNT) for Neuroendocrine Tumours



IAEA

International Atomic Energy Agency

Treatment algorithm ESMO guidelines 2012



Effectiveness of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine tumors in Germany: a multiinstitutional registry study with prospective follow up on 450 patients

Dieter Hörsch¹, Samer Ezziddin², Alexander Haug³, Klaus Friedrich Gratz⁴, Simone Dunkelmann⁵, Matthias Miederer⁶, Mathias Schreckenberger⁶, Bernd Joachim Krause⁵, Frank M. Bengel⁴, Peter Bartenstein³, Hans-Jürgen Biersack², Gabriele Pöpperl⁷, R.P. Baum⁸

Center for Neuroendocrine Tumors Bad Berka – ENETS Center of excellence and

¹Department of Gastroenterology/Endocrinology and ⁸PET Center/Department of Nuclear Medicine, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka, Germany

²Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Bonn
Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn

³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Ludwig Maximilian Universität München
Ziemenstraße 1, 80336 München

⁴Klinik für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

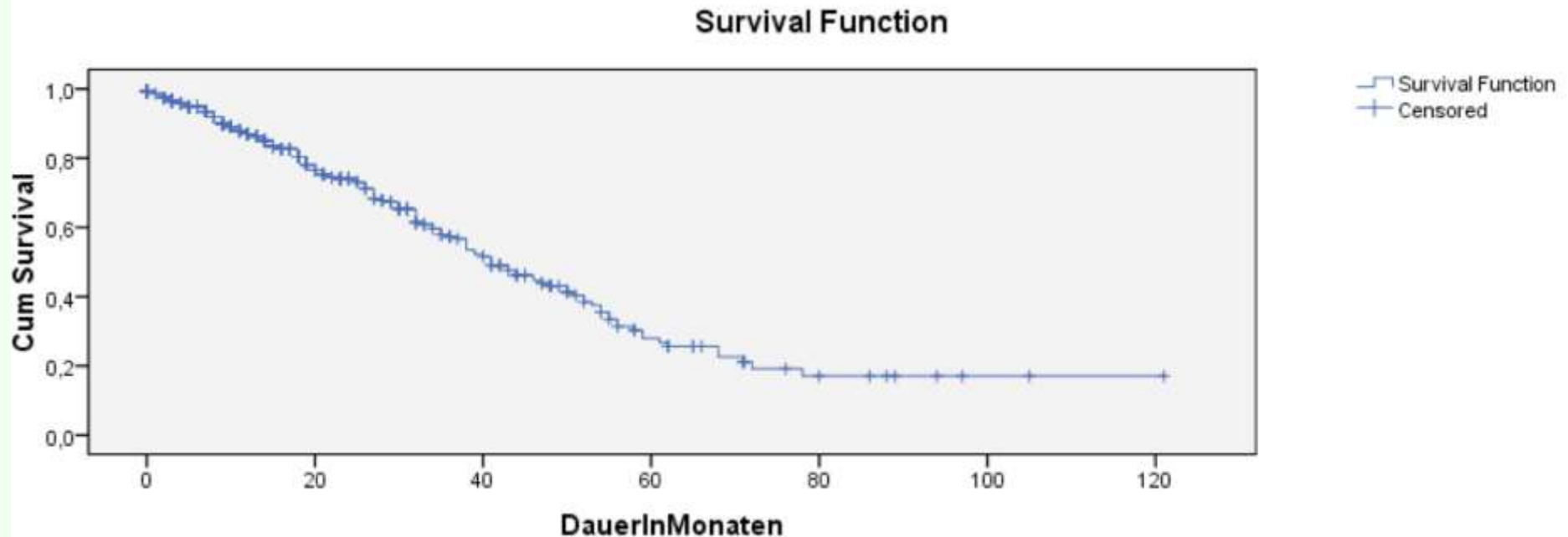
⁵Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Rostock, Gertrudenplatz 1, D-18057 Rostock

⁶Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstraße 1 55131 Mainz, ⁷Klinik für Nuklearmedizin, Katharinenhospital Stuttgart, Kriegsbergstraße 60 70174 Stuttgart

Datenerfassung und -analyse: H. Franz, D. Thyroke-Gronostay und Frau Skrobek-Engel; Vielen Dank

PFS aller Patienten

Nach erstem Zyklus PRRT

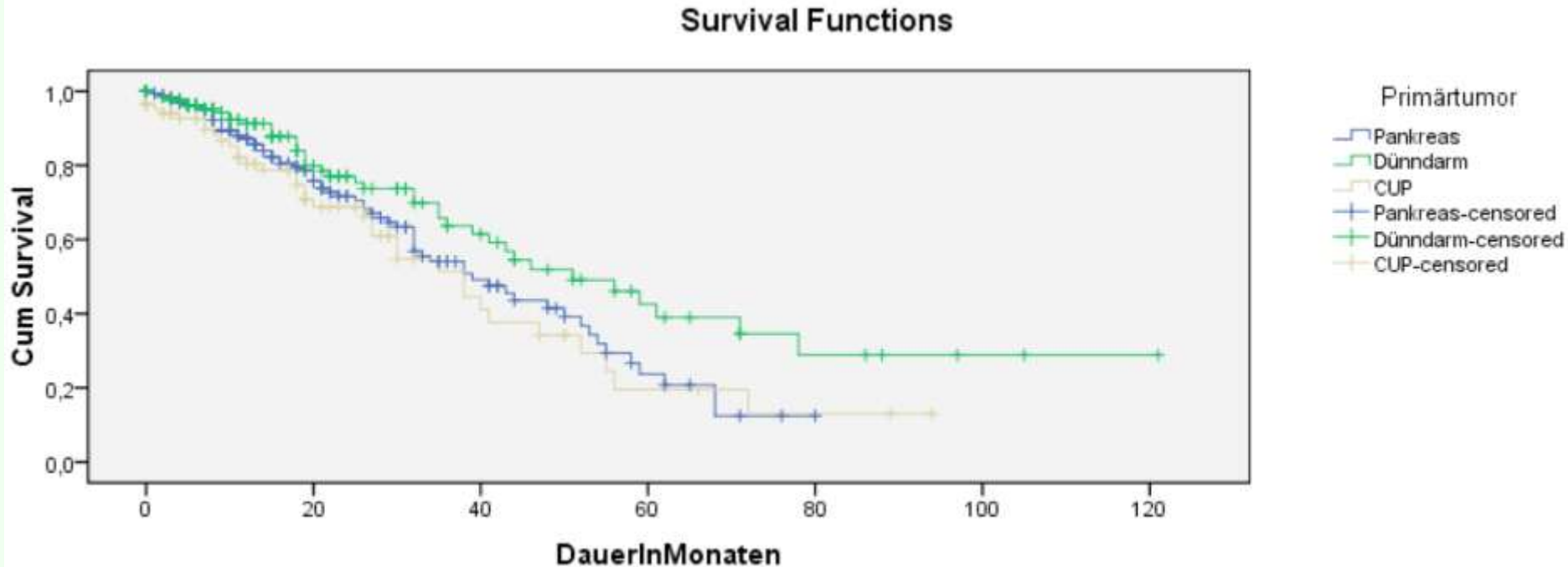


Medianes progressionsfreies Überleben (PFS: 41 Monate (35-46 95% CI))

**Krankheitstillstand nach 1. Radiorezeptor-Therapie:
41 Monate anhaltend**

PFS Primärtumor

Nach letztem Zyklus PRRT



Medianes PFS Pankreas: 39 Monate (29-48 95% CI)

Medianes PFS Dünndarm: 51 Monate (35-66 95% CI)

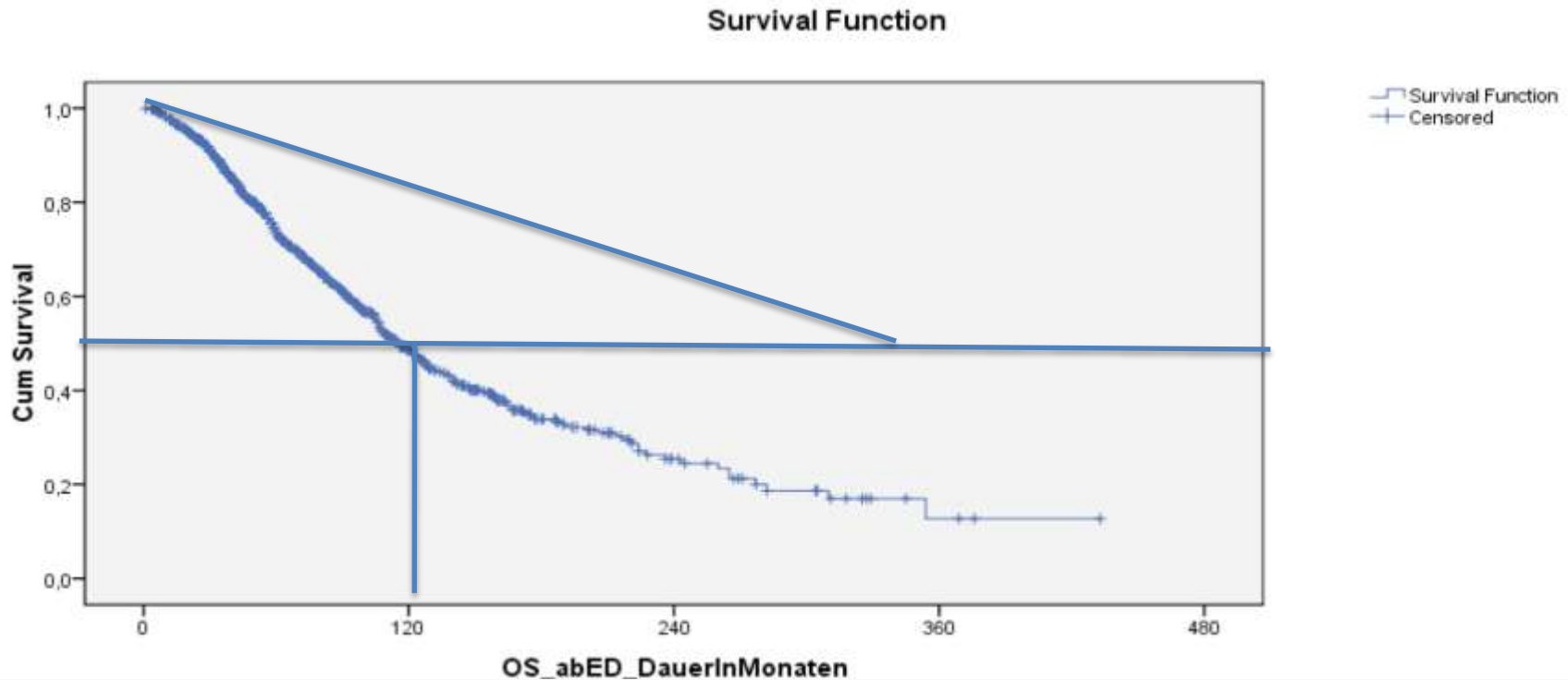
Medianes PFS CUP: 38 Monate (27-48 95% CI)

Medianes PFS overall: 41 Monate (34-47 95% CI)

**Krankheitstillstand nach letzter Radiorezeptor-Therapie
(aufgeschlüsselt nach Primärtumor)**

Our mission and goal

1000 Patienten (PRRT Datenbank Bad Berka) - Überlebenszeit nach Erstdiagnose



Numbers
At risk

10 yrs

20 yrs

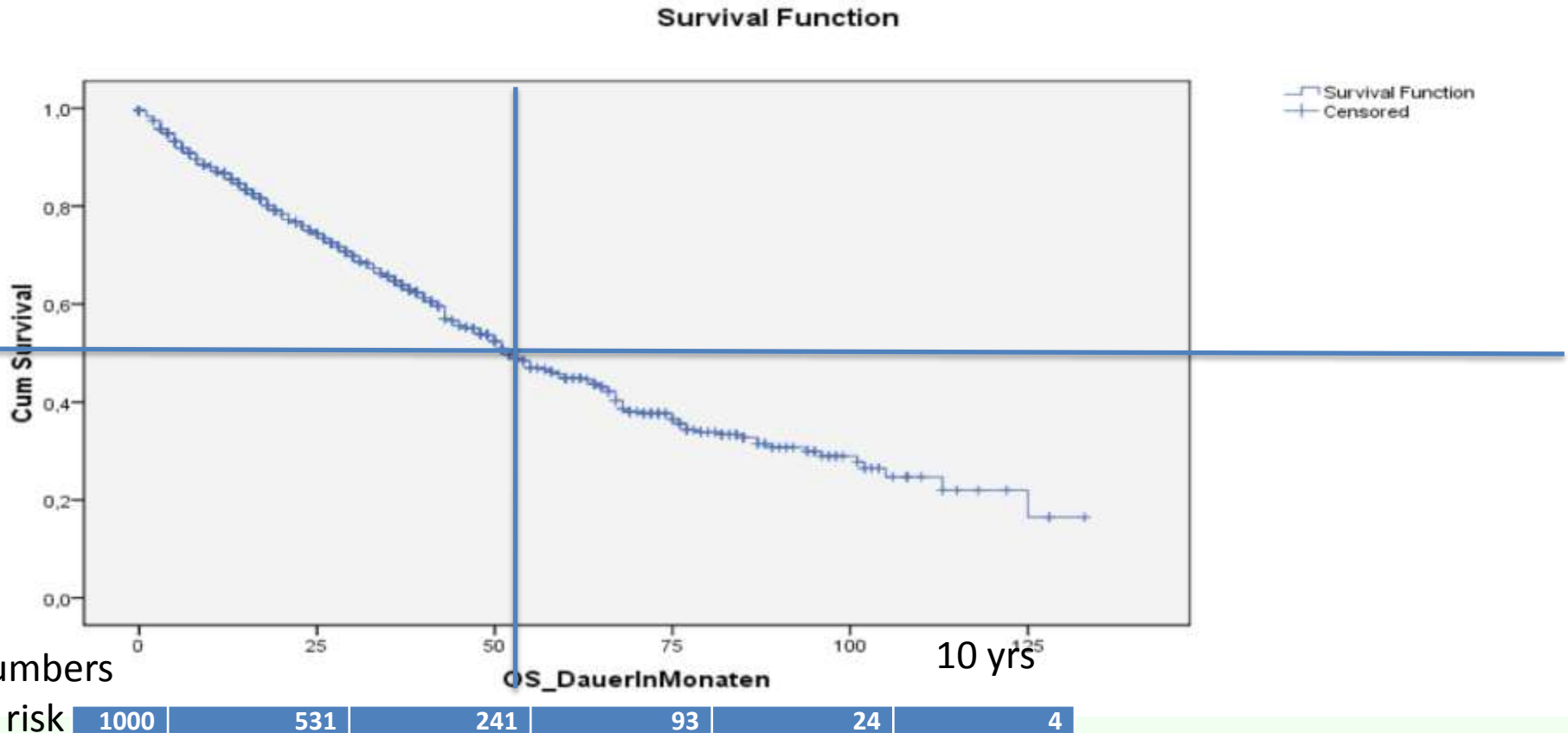
30 yrs

115 months

is your life...

Our mission and goal

1000 Patienten (PRRT Datenbank Bad Berka) - Überlebenszeit nach 1. PRRT



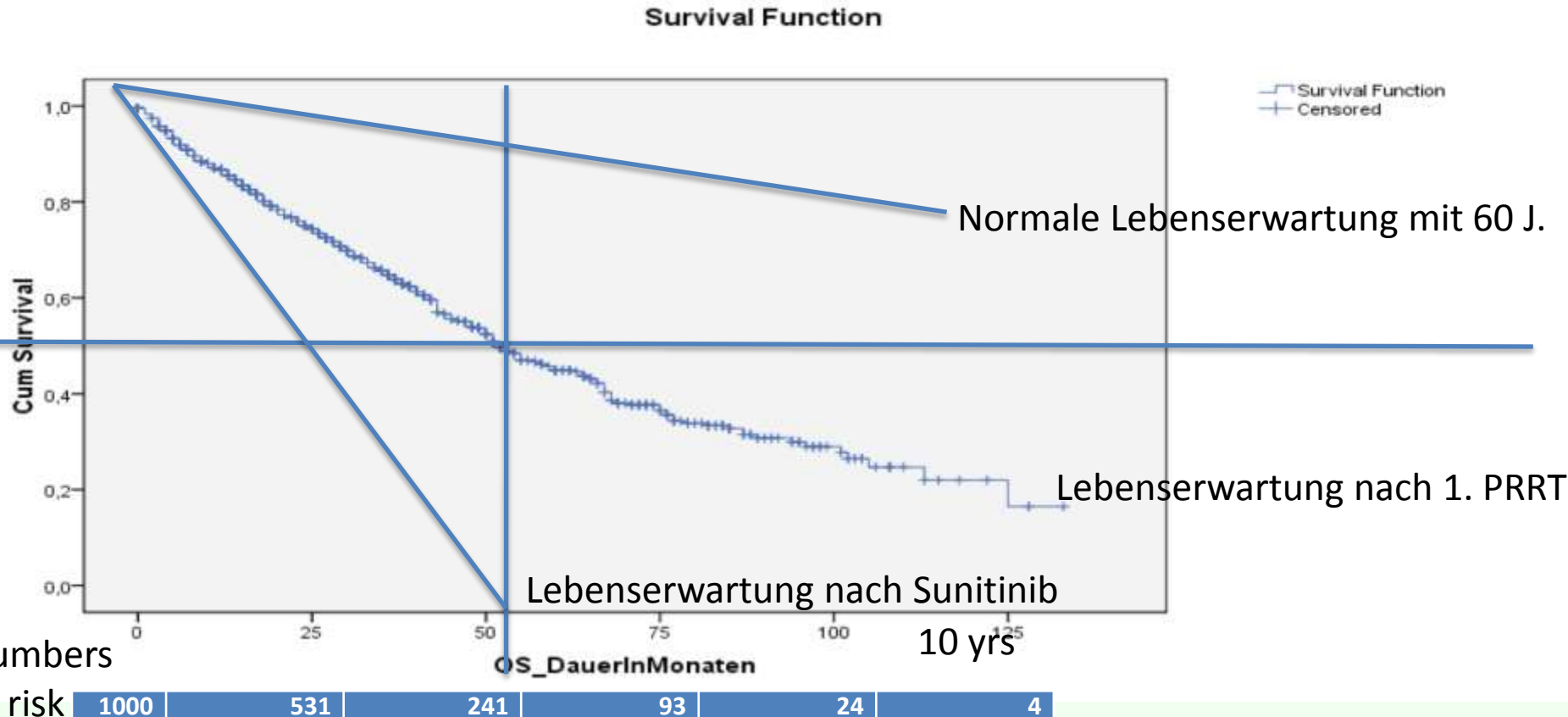
52 months

is your life...



Our mission and goal

1000 Patienten (PRRT Datenbank Bad Berka) - Überlebenszeit nach 1. PRRT



52 months

**33 Mon.
Sunitinib**

is your life...

Our mission and goal

**In den letzten 10 Jahren ist es uns durch die PRRT gelungen,
eine tödliche Erkrankung in eine chronische
– aber immer noch tödliche - Erkrankung zu verwandeln.**

**In den nächsten 10 Jahren ist es unser Ziel,
die Erkrankung zu heilen oder in eine chronische
Erkrankung mit normaler Lebenserwartung zu verwandeln.**

is your life...



57-jähr. Pat., Größe 193 cm, Gewicht 91 kg. Karnofsky-Index 90 %.

Onkologische Diagnose und klinischer Verlauf

Niedrig malignes neuroendokrines Karzinom in der Pankreaskauda (Durchmesser 8,6 cm), ED 09/1996

10/1996 Pankreaslinksresektion und Splenektomie
06/2004 Sonographisch Verdacht auf multiple Lebermetastasen
08/2004 **OctreoScan: multiple SMS-R positive Lebermetastasen, Lymphknotenfiliae im Leberhilus (Überweisungsdiagnose)**
Intraarterielle Applikation: 24 % höherer Uptake vs. i.v.

Welche weitere Informationen sind wünschenswert / notwendig?

ENETS Guidelines

- TNM inkl. V L R-Status
- **Proliferationsrate (Ki-67 / MIB1)**
- Grading
- Immunhistochemie (CgA, Synaptophysin, spezifische Marker, z.B. Glukagon)
- Funktionalität

Exaktes Staging (insbes. extrahepatische/ossäre/lymphatische Metastasierung)

Klinischer Status

Symptomatik

Bei Aufnahme Druckgefühl im Oberbauch, kein Flush, keine Diarrhoe, kein Asthma, keine Pollakisurie, keine Dysurie, kein Pruritus.

Klinisch-onkologischer Untersuchungsbefund

57-jähr. Pat., Größe 193 cm, Gewicht 91 kg (konstant seit 6 Monaten).

Karnofsky-Index 90-100 %.

Keine pathologisch vergrößerten Lymphknoten.

RR 140/80 mmHg, Puls 76 /min, regelmäßig.

Cor, Pulmo und Abdomen bei klinisch-onkologischer Untersuchung ohne wesentliche Pathologika, insbesondere kein Pleuraerguß, kein Ascites, Nierenlager frei. Reizlose abdominelle Narbenverhältnisse.

Medikamentöse Therapie

Pankreatin 20.000, Herz-ASS (Acetylsalicylsäure) 100, Imipramin-neuraxpharm 100, Siccaprotect (Augentropfen). Kein Sandostatin.

Pathologische Laborwerte vom 04.01.2005

GGT 1,74 mol/s/l (NB < 0,92). Chromogranin A: 325 ng/ml (NW: <110)

Rezeptor-PET/CT mit 142 MBq Gallium-68 DOTA-NOC vom 05.01.2005

Schädel: Keine intrazerebralen Filiae.

Thorax: Lungenparenchym ohne Nachweis von Metastasen.

Leber: **Multiple, Somatostatin-Rezeptor (SMS-R) positive Lebermetastasen in folgenden Lokalisationen:**

Target Läsionen in S4a (SUV 41,4, MTV 43 x 55 x 55 mm = 61,5 ml), in S5/8 (SUV 34,3 MTV, MTV 43 x 47 x 50 mm = 64 ml) und in S4b (SUV 35,6, MTV 35 x 27 x 45 mm = 41 cm³).

Abdomen: **Deutlich rezeptorpositive weichteildichte Metastase im Bereich der linken Kolonflexur (SUV 34,9, MTV 31 x 35 x 35 mm = 21,7 ml).**

Z.n. Splenektomie. Keine weiteren rezeptorpositiven abdominellen Filiae.

Lymphknoten: Unauffälliger Befund der LK-Stationen im Bereich der Halsregion, der supra- /infraklavikulären, thorakalen, abdominellen sowie der iliakalen und inguinalen Lymphknoten.

Skelettsystem: Kein Nachweis rezeptorpositiver ossärer Filiae.

CT-Befundung

Halsweichteile sowie Supra-/Infraclavicularregion / und Axillaregion bds. ohne sicheren Lymphomnachweis.

Mediastinalorgane und Hilus bds. regelrecht dargestellt, kein Nachweis von Lymphomen. Kein Perikard-/kein Pleuraerguß. Thoraxwand altersentsprechend unauffällig dargestellt.

Das Lungenparenchym kommt bei Untersuchung in Atemmittellage bei mäßigem Dichteanstieg durch Hypostase ohne Nachweis pathologischer Läsionen zur Darstellung.

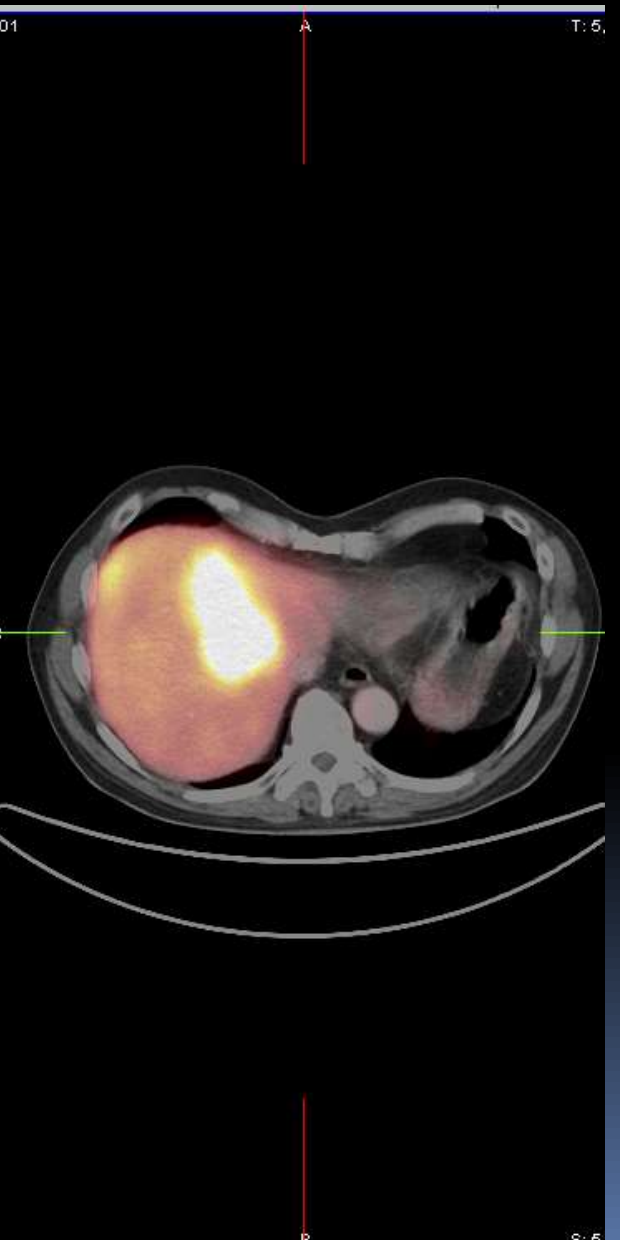
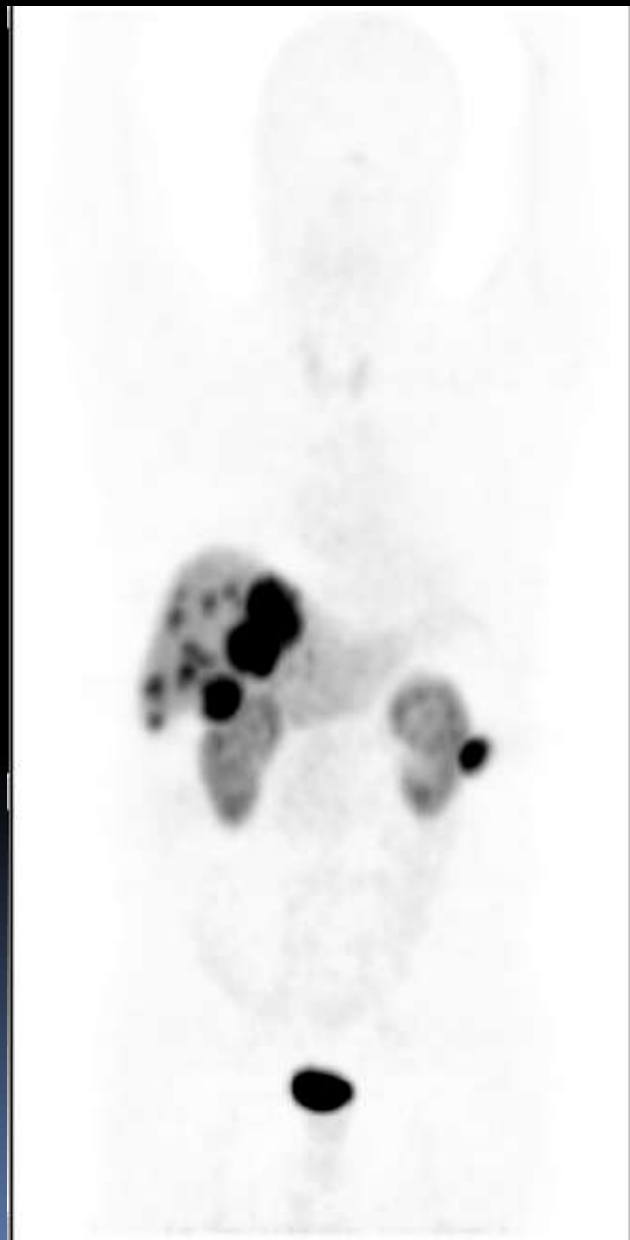
Auch nach KM-Gabe zeigen sich in der Leber nur unscharf abgrenzbare, teilweise flächig miteinander verschmelzende multiple Leber-Metastasen, deren einzelne Größe kaum auszumessen sind. Gallenblase ohne kalkdichte Konkremente. Intra- und extrahepatische Gallenwege nicht erweitert.

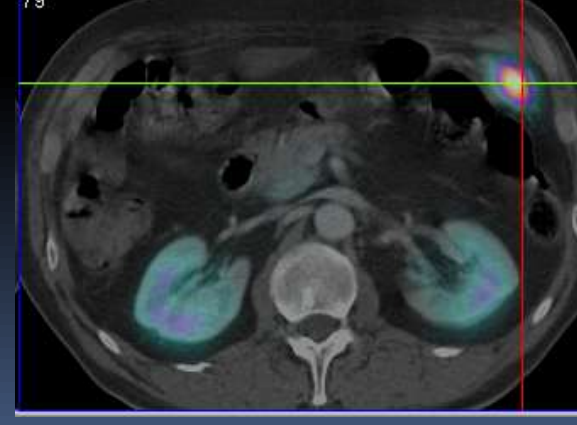
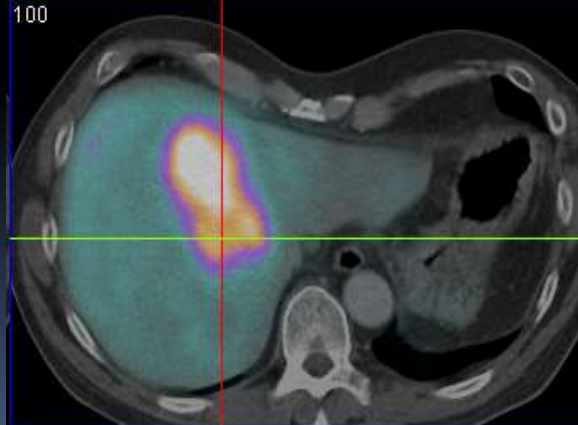
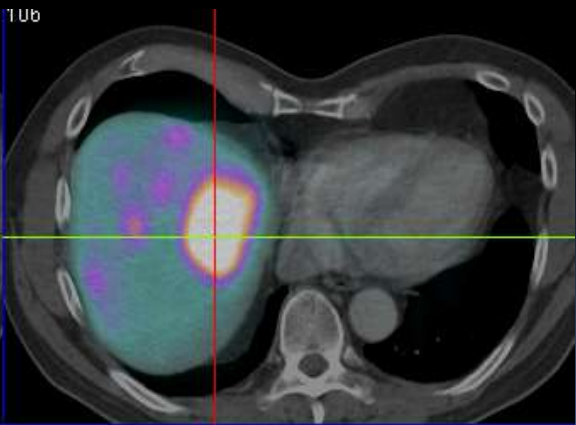
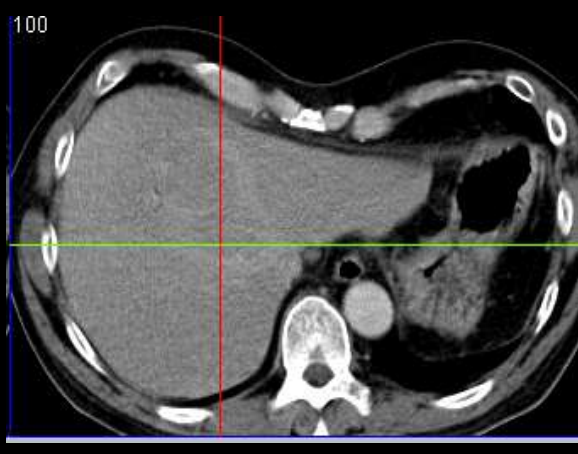
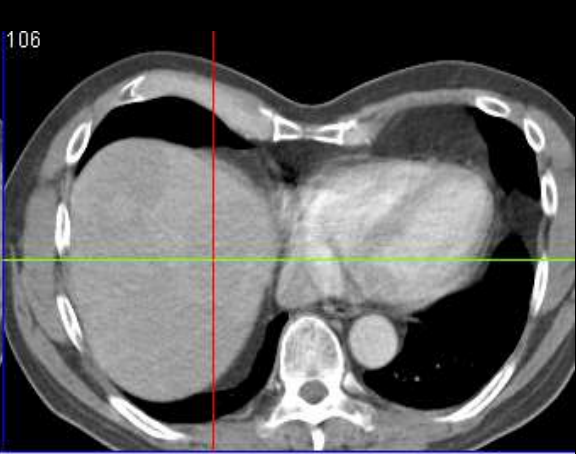
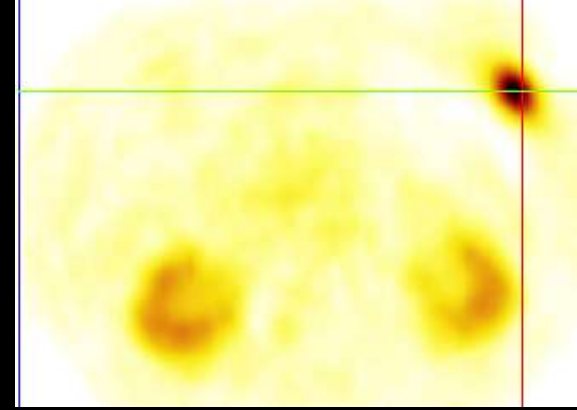
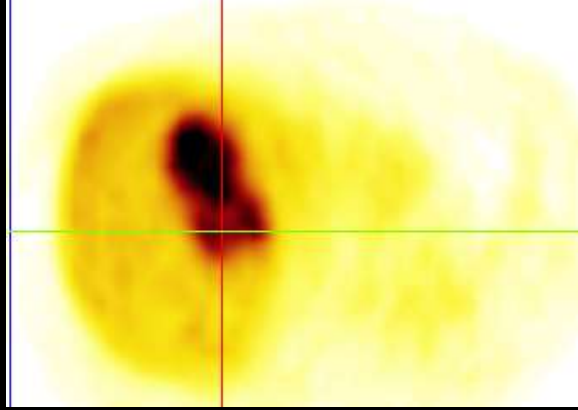
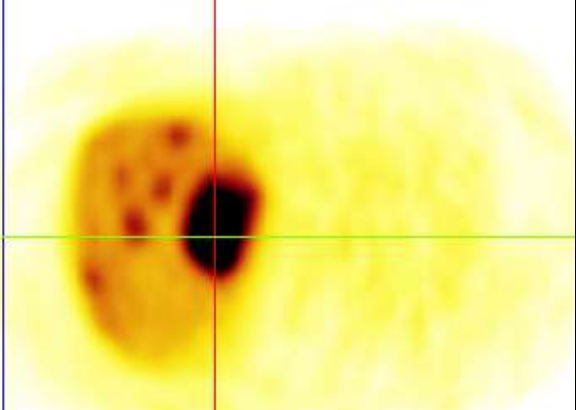
Zustand nach Pankreaslinksresektion. Der Pankreaskopf kommt unauffällig zur Darstellung. Regelrechte Kontrastierung der Pfortader. Zustand nach Splenektomie. Nieren bds. mit regelrechtem Sinusparenchymindex und ohne Aufstau. Nebennieren bds. zart.

Ventral der linken Colonflexur gelegene, weichteildichte Raumforderung, keinem Organ sicher zuzuordnen, dringender Verdacht auf eine Metastase.

Aorta abdominalis normkalibrig, kein vergrößerten paraaortalen oder retrokruralen Lymphknoten. Im Bereich des kleinen Beckens und bds. inguinal keine Lymphknotenvergrößerungen. Prostata mit 5,6 x 4,5 cm leicht vergrößert (Prostatahypertrophie) mit kleiner Verkalkung.

Ga-68 DOTA-NOC PET/CT vom 05.01.2005





Therapie-Optionen?

Lokal ablative Maßnahmen

- RFA
- PEI
- Mikrowelle
- Kryotherapie
- LITT
- SIRT

Operation

Chemotherapie (vom Pat. abgelehnt)

- 5-FU / Streptozotocin (Response Rate ca. 40%) oder 5-FU+Doxo
- Temodal / Xeloda (RR 70 %, preliminary data)

Radiorezeptorthherapie mit Y-90 oder Lu-177 markierten SMS-Analoga

1. Intraarterielle RRT

Der Patient erhielt am 07.01.2005 **intraarteriell** 4600 MBq Y-90-DOTA-TATE (240 µg Peptid, radiochemische Reinheit (HPLC-Qualitätskontrolle) >99,8%) über die Arteria hepatica dextra.

Zwecks **renalere Protektion** Infusion von 2000 ml einer Aminosäurelösung (Lysin HCL 5% plus 250 ml L-Arginin HCL 10% plus 250 ml NaCl), eingestellter pH-Wert 7,4, Osmolarität 400 mosmol/l über 3 Std.

Die Applikation wurde ohne Nebenwirkungen toleriert.

Blutdruck- und Pulskontrollen waren unauffällig.

Szintigraphische Ganzkörperaufnahmen (Bremsstrahlungs-Szintigraphie) in anteriorer und posteriorer Sicht erfolgten **unter Therapie** 30 min., 24h, 48h sowie 68 h p.i.

Es zeigte sich ein sehr intensiver Tumor-Uptake in den Lebermetastasen.

Empfehlung

Monatliche Kontrollen des Blutbildes, der Lebertransaminasen, der Kreatinin- und Harnstoffwerte sowie Bestimmung des Tumormarkers Chromogranin A i.S. Mitteilung dieser Befunde per Fax.

Restaging Mai 2005

Rezeptor-PET/CT-Tumorstatus

Zusammenfassend eindrucksvolle Rückbildung der großen zentralen Metastase in S 4 (um ca. 50 %) und komplette Remission einiger kleinerer Filiae (insges. somit nach MORE partial response).

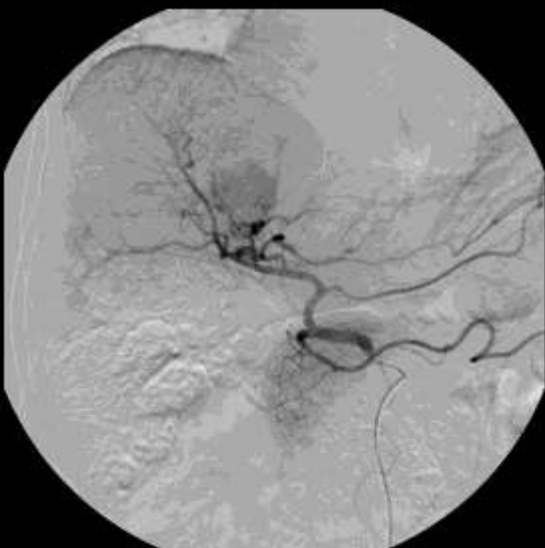
Aufgrund der weiterhin intensiv SMS-R-positiven Metastasen in den o.g. Lokalisationen besteht die Indikation für eine erneute Radio-Rezeptortherapie .

2. Intraarterielle RRT

Der Patient erhielt am 10.05.2005 **intraarteriell 4000 MBq Y-90 DOTA-TATE** (406 µg Peptid, radiochemische Reinheit (HPLC-Qualitätskontrolle) > 99,8%) über die Arteria hepatica dextra. Zwecks renaler Protektion Infusion von 1500 ml einer Aminosäurelösung (Lysin HCL 5% plus 250 ml L-Arginin HCL 10% plus 250 ml NaCl), eingestellter pH-Wert 7,4, Osmolarität 400 mosmol/l über 3 Std. Die Applikation wurde ohne Nebenwirkungen toleriert: Blutdruck- und Pulskontrollen waren unauffällig. Keine Übelkeit, kein Erbrechen. Unauffällige Punktionsstelle inguinal rechts.

Szintigraphische Ganzkörperaufnahmen (Bremsstrahlungs-Szintigraphie) in anteriorer und posteriorer Sicht erfolgten **unter Therapie** 15 min, 21 h und 68 h p.i. Es zeigte sich ein exzellenter Tumor-Uptake in den Lebermetastasen.

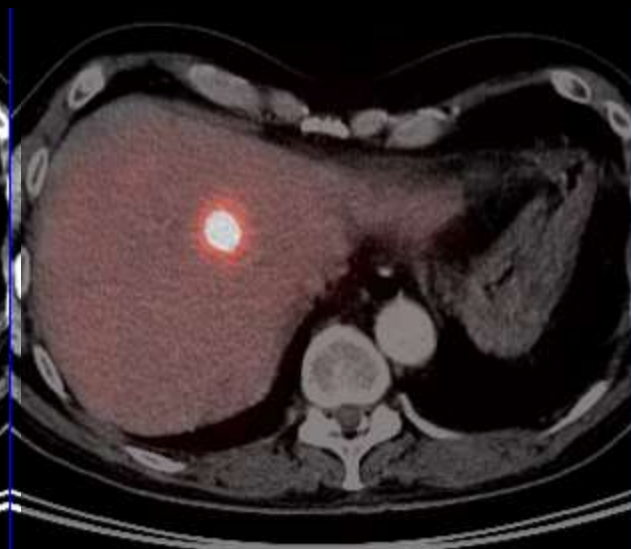
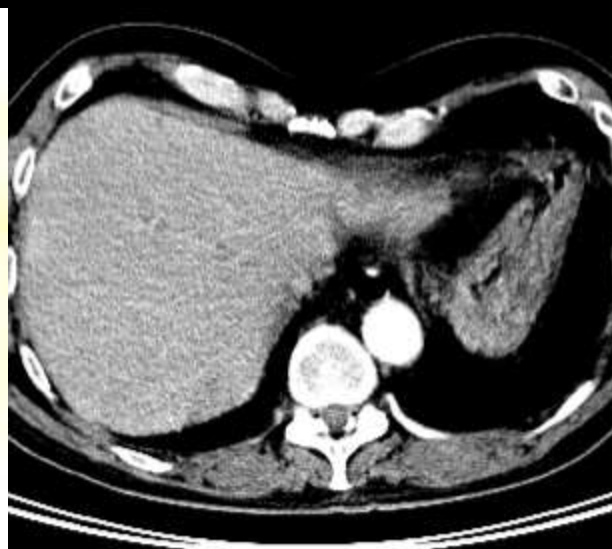
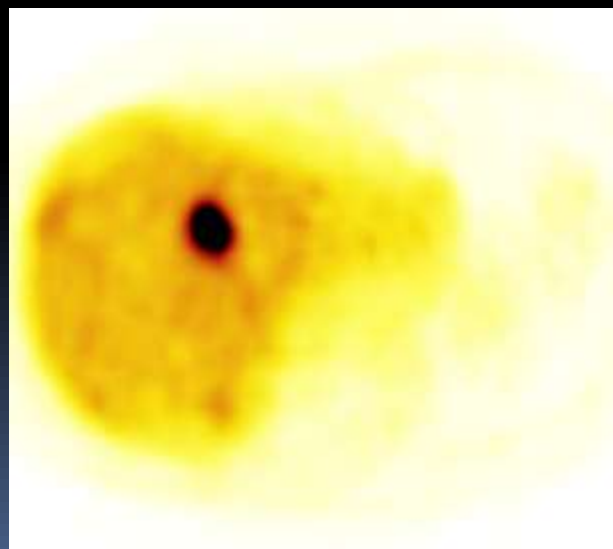
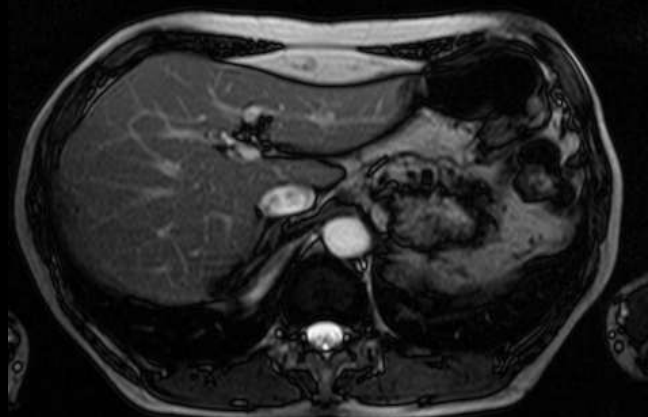
Angio vor 3. PRRT



MRI T2 vor 3. PRRT



MRI T2 nach PRRT



PET vor 3. PRRT

CT vor 3. PRRT

PET/CT nach 3. PRRT

3. Intraarterielle RRT September 2009

Der Patient erhielt am 27.09.2005 **intraarteriell** 4103 MBq Y-90 DOTA-TATE.
Komplikationsloser Verlauf.

Restaging Januar 2006

Rezeptor-PET/CT-Tumorstatus

Morphologisch (CT) und nach molekularen Kriterien (Rezeptorstatus) liegt eine Stable Disease (minor response < 25 %) im Vergleich zur VU vom 23.09.2005 vor.

MRT-Abdomen vom 18.01.2006

Im Vergleich zur VU von 09/2005 minimale Größenregredienz der intrahepatischen Filiae. Die Referenzläsion in S4a erreicht eine Ausdehnung von etwa 24 x 26 mm. Kein Nachweis neuer Läsionen. Übriger abdomineller Befund ebenfalls wie vorbeschrieben, insbesondere kein Anhalt für vergrößerte abdominelle Lymphknoten.

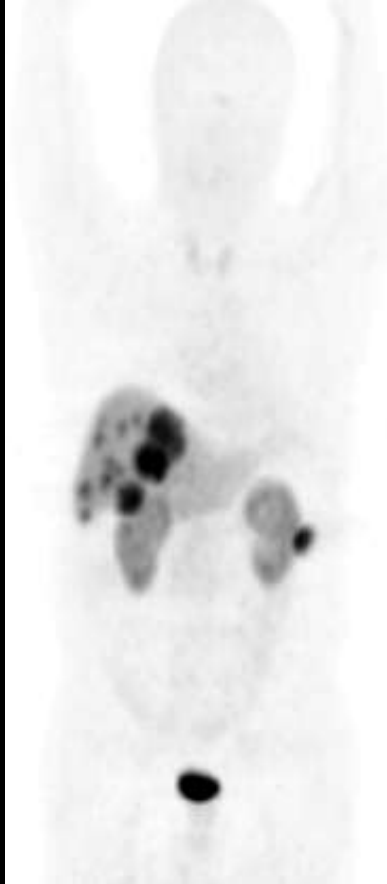
Epikrise

Stabiler Krankheitsverlauf mit Abnahme der SMS-Rezeptordichte im PET/CT (minor response), im MRT geringe Größenregredienz der hepatischen Filiae, keine neuen Metastasen. Renale Funktion und Blutbild weiterhin normal.

PROCEDERE?

Empfehlung interdisziplinäres Tumorboard Bad Berka:

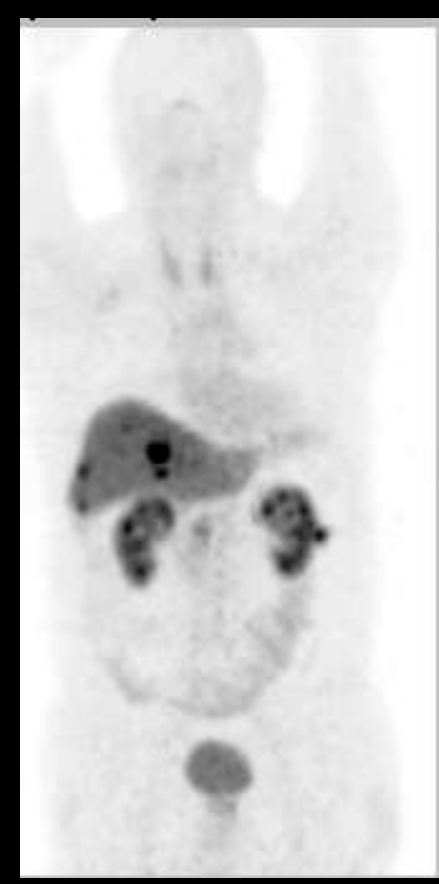
Restaging und 4. PRRT mit Lu-DOTATE im Juli 2006



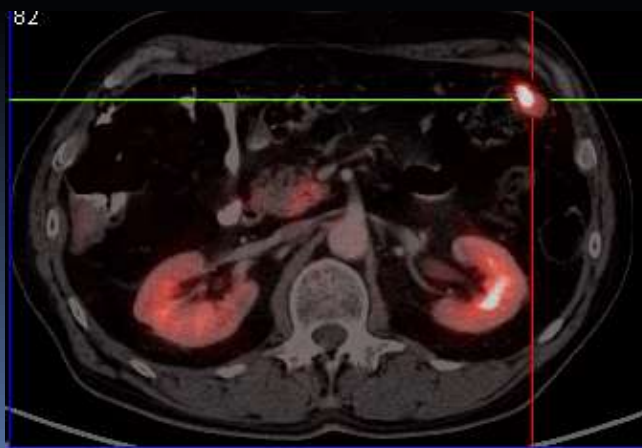
vor 1. PRRT



nach 2. PRRT



nach 3. PRRT



**Größenregression
und SUV-Abnahme der
parakolischen Metastase
nach 3. PRRT**

Restaging Juli 2006

Rezeptor-PET/CT-Tumorstatus

Im Vergleich zur VU vom 19.01.2006 liegt nach molekular-bildgebend und morphologisch (im CT) eine **Stable Disease** (minor response) vor.

MRT-Abdomen vom 26.07.2006

Geringe Regredienz im Vergleich zur Voruntersuchung. Referenzmetastase im Segment IVa aktuell ca. 2,8 x 2,5 cm.

4. PRRT am 24.07.2006

Applikation von 7000 MBq Lu-177-DOXA-TATE intravenös.

Komplikationsloser Verlauf.

Restaging Januar 2007

Rezeptor-PET/CT-Tumorstatus

Im Vergleich zur Voruntersuchung liegt nach molekular-bildgebenden Kriterien (Rezeptor-Status) und CT-morphologisch eine **Partial Remission** vor, auch kernspintomographisch kein Progress der Leberfiliae.

PROCEDERE?

Empfehlung interdisziplinäres Tumorboard Bad Berka: Restaging im Juli 2007

Restaging Juli 2008

Im Vergleich zur Voruntersuchung vom 17.01.2008 liegt nach molekular-bildgebenden Kriterien (Rezeptor-Status) eine **Stable Disease** vor.

Im FDG PET/CT kein Nachweis eines Glukosehypermetabolismus der Filiae.
CT-morphologisch kein sicherer Nachweis von Tumorerläsionen, im MRT SD.

Auch sonographisch fanden sich keine sicheren Lebermetastasen mehr.

Weiterhin normale glomeruläre und tubulosekretorische Nierenfunktion.

Keine klinisch signifikante Hämatoxizität (minimale Erythro- und Leukozytopenie).

Eine erneute Radiorezeptortherapie mit markierten Somatostatinanaloga ist bei klinischer Beschwerdefreiheit weiterhin nicht indiziert.

Empfehlung interdisziplinäres Tumorboard Bad Berka:

2-monatlich. Kontrollen Blutbild, Kreatinin, Harnstoff und TA. Restaging in 9 Mon.

Restaging April 2009

Rezeptor-PET/CT-Tumorstatus

Im Vergleich zur VU 24.07.2008 liegt nach molekular-bildgebenden Kriterien (Rezeptorstatus) und morphologisch (im CT) eine **komplette Remission** vor.

MRT-Leber vom 01.04.2009

Keine sicheren Lebermetastasen abgrenzbar, die Läsion im Segment IV b entspricht eher einer Leberzyste, da sie keinerlei KM-Aufnahme zeigt.

PROCEDERE?

Restaging März 2010

Das Restaging ergab im Vergleich zur VU vom 02.04.2009 molekular-bildgebend und morphologisch erfreulicherweise **eine komplette Remission (late response)**.

Sonographisch fanden sich ebenfalls keine Metastasen.

Die Tumormarker liegen im Normbereich.

Die renale Funktion ist stabil normal.

Es liegt eine minimale Erythrozytopenie bei fast normalem Hb-Wert vor.

Es bestehen keinerlei krankheitsbezogenen Beschwerden.

PROCEDERE?

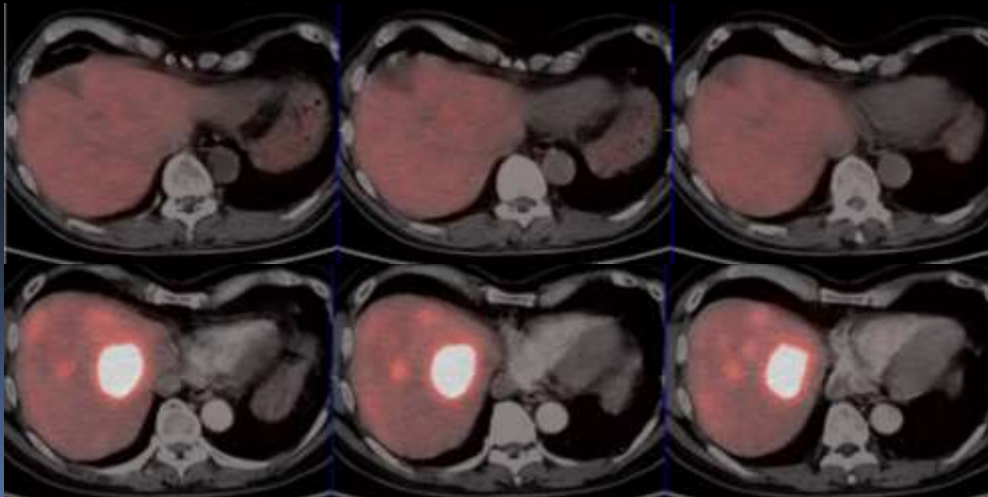
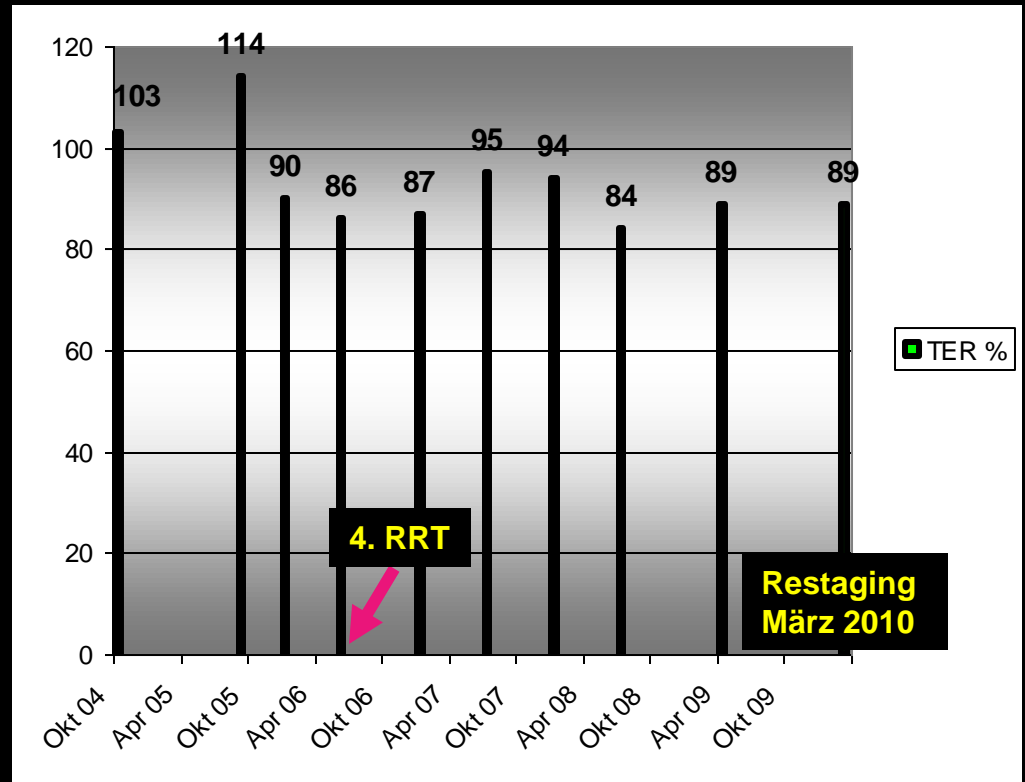
Empfehlung interdisziplinäres Tumorboard Bad Berka:

3-monatliche Kontrollen des Blutbildes sowie der Kreatinin- und Harnstoff- und Leberwerte .

Wiedervorstellung zum Restaging im Juli 2011.



**Restaging
42 Monate
nach 4. PRRT**



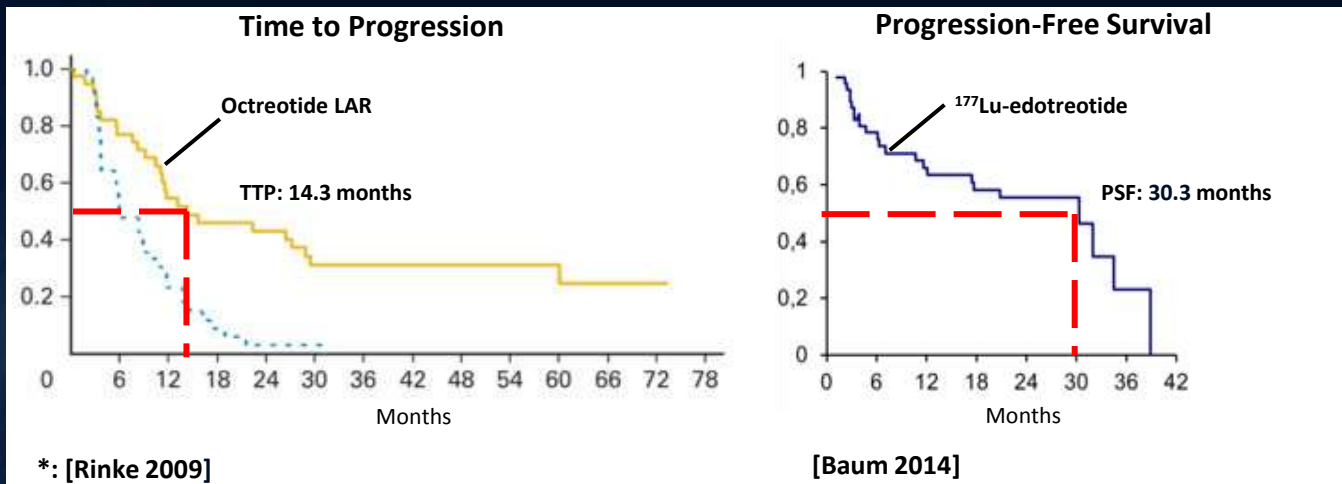
**42 Monate
nach 4. PRRT**

vor 1. PRRT

THERANOSTICS Center for Molecular Radiotherapy and Molecular Imaging, Zentralklinik Bad Berka

14

| DRUG | N treated | Approved in EU or Member State(s) | Indication | Key Results (median months) |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|------------|--|
| Octreotide LAR* | 42 | YES | Midgut NET | TTP: 14.3 |
| ¹⁷⁷ Lu-edotreotide | 58 | NO | (GEP NET) | PFS: 30.3 95% CI: 19.2 - 41.7 |



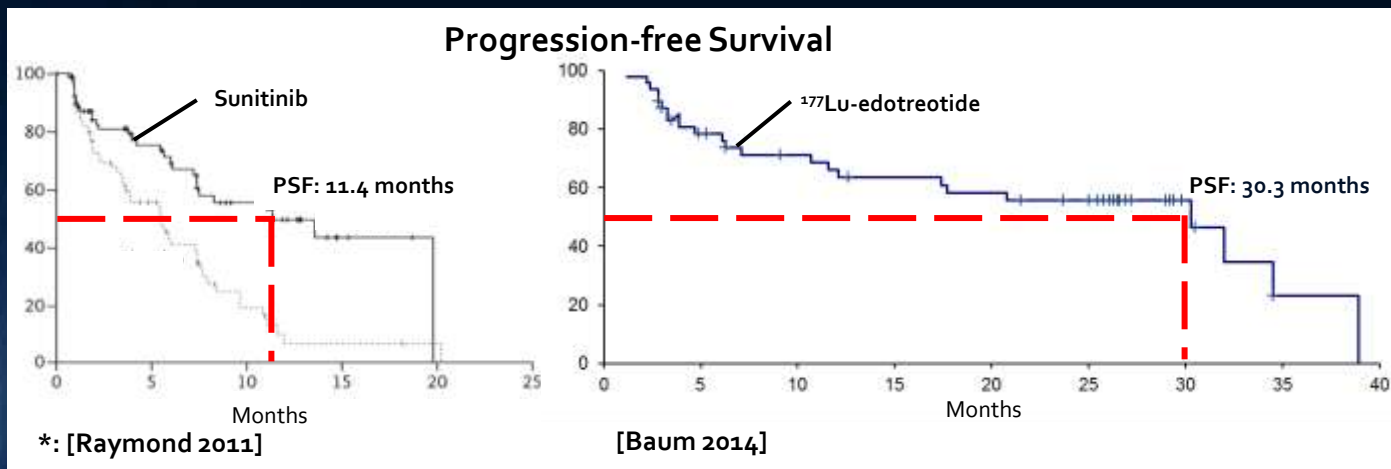
Database Bad Berka, unpublished results

**Lu-177 DOTATOC im Vergleich zu Sandostatin LAR:
Verbesserung des PFS / TTP um 16 Monate**

THERANOSTICS Center for Molecular Radiotherapy and Molecular Imaging, Zentralklinik Bad Berka

15

| DRUG | N treated | Approved in EU or Member State(s) | Indication | Key Results (median months) |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|----------------|--|
| Sunitinib* | 86 | YES | Pancreatic NET | PFS: 11.4 |
| ¹⁷⁷ Lu-edotreotide | 58 | NO | (GEP NET) | PFS: 30.3 95% CI: 19.2 - 41.7 |



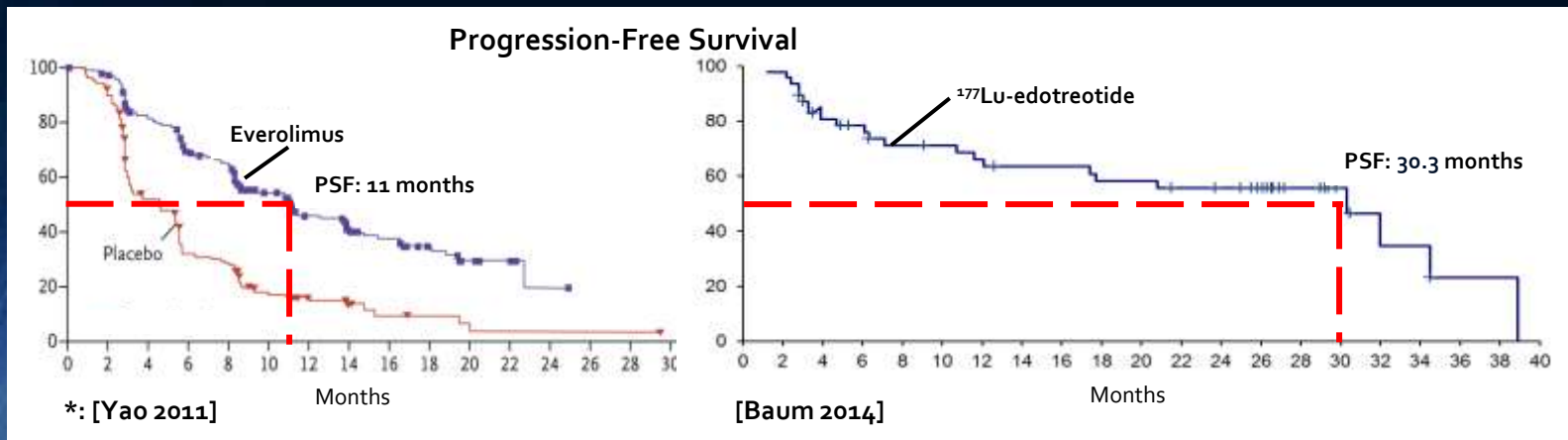
Database Bad Berka, unpublished results

**Lu-177 DOTATOC im Vergleich zu SUTENT:
Verbesserung des PFS um 19 Monate**

THERANOSTICS Center for Molecular Radiotherapy and Molecular Imaging, Zentralklinik Bad Berka

16

| DRUG | N treated | Approved in EU or Member State(s) | Indication | Key Results (median months) |
|-------------------------------|-----------|-----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| Everolimus* | 207 | YES | Pancreatic NET | PFS: 11.0 |
| ¹⁷⁷ Lu-edotreotide | 58 | NO | (GEP NET) | PFS: 30.3 95% CI: 19.2 - 41.7 |



Database Bad Berka, unpublished results

**Lu-177 DOTATOC im Vergleich zu Afinitor:
Verbesserung des PFS um 19 Monate**

NET des Pankreas – PRRT vs Afinitor

| Treatment Author / Study | Comment | n= | ORR (%) | DCR (%) | SD (%) | PFS (mo) | OS (mo) |
|---|-----------------------------|-----|------------|------------|-----------|-------------|---------------|
| PRRT ¹⁷⁷ LuTATE Kwekkeboom 2008 Retrospective Study | intended 4x 7.4 GBq | 91 | 43 | 86 | 43 | 33 | 46+ |
| PRRT ¹⁷⁷ LuTATE Sansovini 2013 Prospective study | „full dose“ (5x 5.5 GBq) | 26 | 39 | 85 | 46 | 30+ | n.a. (30+) |
| PRRT (⁹⁰ Y/ ¹⁷⁷ Lu) Hörsch ASCO 2013 National registry | Personalized regimen | 180 | n.a. | n.a. | n.a. | 39 | 53 |
| PRRT ¹⁷⁷ LuTATE Ezziddin 2014 Retrospective study | intended 4x 8.0 GBq | 68 | 60 | 85 | 15 | 34 | 53 |
| Everolimus Yao NEJM 2011 RCT | 10 mg/d | 207 | 5 | 78 | 73 | 11 | 28+ |

Nephrotoxizität: Vergleich zwischen Chemotherapie und PRRT*

| Regime | Tumortyp | Anzahl der Patienten | Nephrotoxizität |
|-------------------|------------------------|----------------------|------------------------|
| STZ | NET Pankreas | 42 | Nephrotoxizität 29 % |
| STZ + FU | NET Pankreas | 42 | Nephrotoxizität 31 % |
| STZ + FU | NET Pankreas | 33 | Niereninsuffizienz 7 % |
| STZ + Doxorubicin | NET Pankreas | 36 | Niereninsuffizienz 4 % |
| Lu-177 Octreotate | NET Pankreas/Karzinoid | 131 | Niereninsuffizienz 1 % |

Kwekkeboom et al, J Clin Oncol 2005;23:2754-2762

Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT)

Zusammenfassung

- **Indikation zur PRRT:** Patienten mit Tumorprogression und/oder unkontrollierbarer klinischer Symptomatik und mit hoher SMS-Rezeptorexpression (Nachweis mittels Rezeptor-PET/CT)
- **Therapie-Regime:** 4 bis 6 (maximal bis zu 10) Therapiekurse mit mittelhoch dosierter Radionuklid-Aktivität
- **Kombinierte, sequentielle** Yttrium-90 **und** Lutetium-177 PRRT
- **Intra-arterielle PRRT** zur Behandlung inoperabler Primärtumore
- **Standardisierte Evaluation** vor Therapie und **systematisches Re-Staging** (Datenerfassung in einer strukturierten **Datenbank**)
- **Patientenbetreuung** in einem **interdisziplinären NET-Zentrum**

ZUSAMMENFASSUNG / PERSPEKTIVEN

- PRRT - **effektiv** und **gut verträglich** – auch bei fortgeschrittenen NETs
- Medianes **Überleben** nach Behandlungsbeginn: > 46-59 (bis >90) Monate
- PRRT - Signifikante **Verbesserung der Symptome / Beschwerden**
- Heilung ist (bisher) selten; **längeres Überleben** bei guter Lebensqualität
- PRRT: Teil der Empfehlungen der Fachgesellschaften ESMO, ENETS)

- Standardisierte Behandlung - Leitlinien / Practice Guidance
- Signifikante **Nierenschädigungen können vermieden werden**
- PRRT – Durchführung an spezialisierten Zentren mit klarer **interdisziplinärer Ausrichtung** (ENETS Exzellenz-Zentren)

Zukunftsperspektiven: Weitere **Individualisierung der Therapie**

- Precision Medicine, Dosimetrie, Reduktion von Nebenwirkungen
- **Klinische Studien (!!)**
- Biologische Informationen zur Tumorzelle und zum Tumorenvironment
- Genetische Charakterisierung von Tumoren