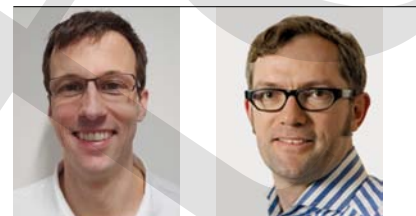


Neuroendokrine Tumoren

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie

In der nuklearmedizinischen Diagnostik kommen Radiopharmazeutika zur Anwendung, die spezifisch an Zielstrukturen (v. a. Rezeptoren) auf der Zelloberfläche von Neuroendokrinen Tumoren (NET) binden und mit Hybridkameras (SPECT/CT und PET/CT) sichtbar gemacht bzw. lokalisiert werden können. Damit kann das Staging, Restaging und die Lokalisation des Primärtumors verbessert werden.

Die nuklearmedizinische Therapie von NET mittels ¹⁷⁷Lu-DOTATOC/-TATE ist ein etabliertes Verfahren zur zielgerichteten, systemischen Behandlung metastasierter NET.



Dr. med.
Felix Kaul
Basel

Prof. Dr. phil. Dr. med.
Damian Wild
Basel



Dans le diagnostic médical nucléaire, on utilise des produits radiopharmaceutiques qui se lient spécifiquement aux structures cibles (en particulier les récepteurs) à la surface cellulaire des tumeurs neuroendocrines (TNE) et qui peuvent être visualisés ou localisés par des caméras hybrides (SPECT/CT et TEP/CT). Cela peut améliorer le staging, le restaging et la localisation de la tumeur primaire.

La thérapie de médecine nucléaire des NET utilisant ¹⁷⁷Lu-DOTATOC/-TATE est une procédure établie pour le traitement systémique et ciblé des NET métastatiques.

Neuroendokrine Tumoren stellen insgesamt eine Entität mit einer eher geringen aber steigenden Inzidenz dar (4-6/100'000). Ihre Zugehörigkeit bzw. der Ursprung von neuroendokrinen Zellen mit entsprechenden Eigenschaften (z. T. mit Hormonaktivität) und Zellmerkmalen (Rezeptoren und zelluläre Zielstrukturen) kann man sich in der Diagnostik und Therapie zu Nutze machen.

In der nuklearmedizinischen Diagnostik kommen heutzutage v. a. Hybridbildgebungsverfahren (SPECT/CT und PET/CT) zum Einsatz, welche die Vorteile von morphologischer- und molekularer Bildgebung vereinen. Durch die Interaktion mit verschiedenen Zielstrukturen der neuroendokrinen Tumorzelle können diese mittels zielgerichteter Tracer sichtbar gemacht werden. Der Nachweis dieser Zielstrukturen dient gleichzeitig auch als Grundlage für die zielgerichtete systemische Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) bzw. Therapie mit Somatostatin Analoga im Sinne einer präzisen bzw. personalisierten Medizin.

Nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren

Gut differenzierte NET (G1, G2, d. h. Ki-67 von 1–20% bzw. NET G3 mit einem Ki-67 von 21 bis etwa 50%) zeigen zumeist eine deutliche Expression von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR), v. a. den Subtyp 2 (SSTR-2). Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass gewisse Patienten in der Gruppe von vermeintlich wenig differenzierten Neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit einer Proliferationsrate (Ki-67) > 20% eine bessere Prognose haben, da der Tumor

eine gut differenzierte Zellmorphologie trotz Proliferationsrate (Ki-67) von 21 bis etwa 50% aufweist. Diese Tumore werden als Neuroendokrine Tumore (NET) G3 bezeichnet und kommen vor allem im Pankreas, Kolon/Rektum und Magen vor (1). Daten, die eine grundlegende Änderung der Therapie von Patienten mit NET G3 nahe legen, liegen noch nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass durch die gut differenzierte Zellmorphologie SSTR bei diesen NET G3 überexprimiert werden.

Die Entwicklung eines Somatostatin-Rezeptor-Agonisten, welcher mit einem Gammastrahler verknüpft wurde (sog. «Tracer-Prinzip») stellte einen Meilenstein in der nuklearmedizinischen Bildgebung bei NET dar. Die auf dieser Grundlage kommerziell vertriebene Substanz Octreoscan®, als Indium-111 markierter Somatostatin-Rezeptor Agonist, war forthin der Standard in der Diagnostik / dem Staging der NET, v. a. mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt.

TAB. 1 Sensitivität verschiedener Bildgebungsverfahren bei NET

Entität/Bildgebungsmethode	Sensitivität (%)
Gastroenteropankreatische NET	
MRT	67–95
Multiphasen-CT	69–94
SRS	52–96
SSTR PET/CT	82–100
18F-FDG (G1 und G2)	17–45
18F-FDG (NET und NEC G3)	51–97
Benigne Insulinome	
MRT	64–85
Multiphasen-CT	45–63
EUS	86–94
GLP-1R PET/CT	95–98
18F-DOPA PET/CT	20–90
adaptiert nach Ref. 2	

Mit der Entwicklung der Hybridbildgebung wurde eine Symbiose von morphologischer- und molekularer Bildgebung in einer Untersuchung möglich (sog. SPECT/CT). Auch mit der Entwicklung von neuen Tracern, die nun eine Bildgebung mittels PET/CT ermöglichen, zeigte sich in den folgenden Jahren eine weitere Steigerung der Sensitivität bei bereits guter Spezifität (Abb. 1 und Tab. 1). Die Diagnostik mit PET-Tracern ist hierbei auf Grund der methodisch bedingten höheren Ortsauflösung und Scanner-Sensitivität den klassischen szintigraphischen Verfahren inklusive SPECT/CT überlegen. Da bei der Somatostatin-Rezeptor Szintigraphie mindestens 2 Aufnahmen (früh nach 4–6 Stunden, und spät, je nach Tracer 24–72 Stunden) erforderlich sind (PET meistens nach 1 Stunde) und zudem die PET-Untersuchung eine geringere Strahlenbelastung aufweist ist letztere auch wesentlich patientenfreundlicher.

Aktuell stellt somit für alle gut differenzierten NET (G1, G2 und NET G3) die SSTR-PET/CT mit ^{68}Ga -DOTATOC oder ^{68}Ga -DOTATATE einen zentralen Bestandteil zum initialen Staging,

der Lokalisation des Primärtumors, der Bestimmung des SSTR Status vor der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie und zum Re-Staging dar (2, 3). Seit Juni 2017 ist die ^{68}Ga -DOTATOC- und ^{68}Ga -DOTATATE-PET/CT in der Schweiz erstattungspflichtig.

Bei wenig differenzierten Neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit einem hohen Proliferationsindex (Ki-67) > 20% bzw. > 50% ist häufig ein Verlust der SSTR-Überexpression zu beobachten, so dass es bei einem Ki-67 von 21–50% sinnvoll ist die SSTR-PET/CT in Kombination mit einer FDG PET/CT durchzuführen. Mit zunehmendem Proliferationsindex steigt jedoch die metabolische Aktivität, so dass NET mit einem KI-67 > 50 % zumeist eine Positivität in der FDG-PET/CT zeigen (1, 2, 3).

Insulinome lassen sich häufig mittels herkömmlicher bildgebender Verfahren (KM-CT, MRI, Endosono, SSTR PET/CT) nicht eindeutig lokalisieren. Durch die PET/CT mit dem neuen Glucagon-like-peptide-Rezeptor (GLP-1R) spezifischen Radiopharmazeutikum ^{68}Ga -DOTA-exendin-4 kann das Insulinom mit hoher Sensitivität lokalisiert werden (Abb. 2 und Tab. 1). Die ^{68}Ga -DOTA-exendin-4 PET/CT, welche in der Schweiz aktuell nur im Universitätsspital Basel zur Verfügung steht, ist eine wertvolle weiterführende Untersuchung bei Patienten mit endogener hyperinsulinärer Hypoglykämie und negativem bzw. nicht konklusivem MRT bzw. multiphasen-CT.

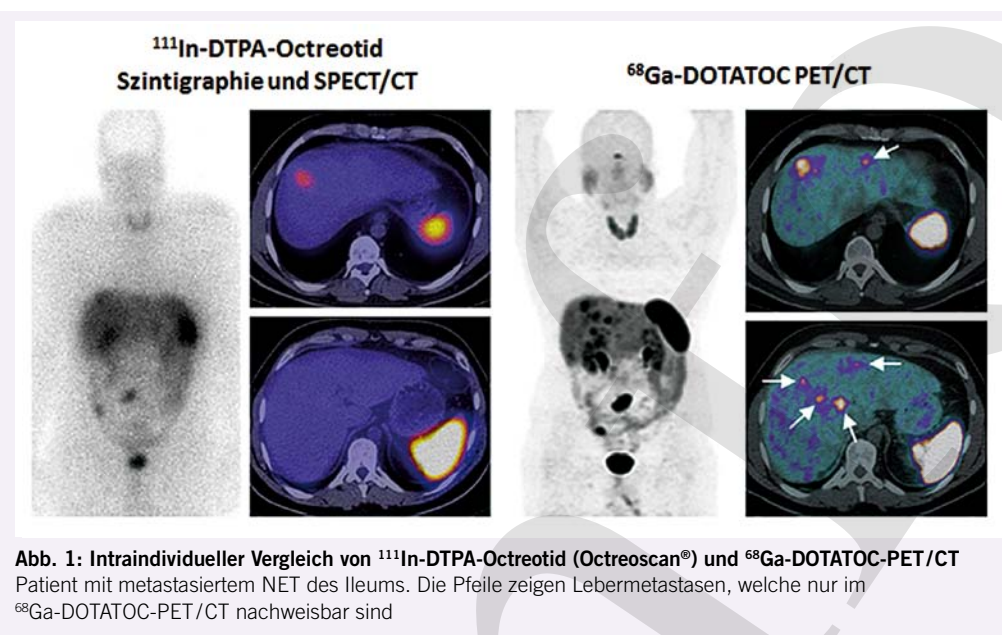


Abb. 1: Intraindividuelle Vergleich von ^{111}In -DTPA-Octreotid (Octreoscan®) und ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT Patient mit metastasiertem NET des Ileums. Die Pfeile zeigen Lebermetastasen, welche nur im ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT nachweisbar sind

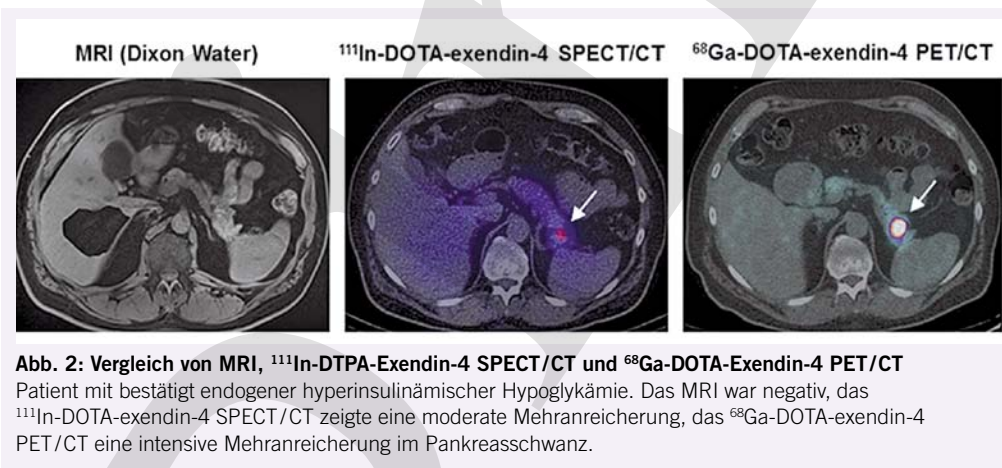


Abb. 2: Vergleich von MRI, ^{111}In -DTPA-Exendin-4 SPECT/CT und ^{68}Ga -DOTA-Exendin-4 PET/CT Patient mit bestätigt endogener hyperinsulinämischer Hypoglykämie. Das MRI war negativ, das ^{111}In -DTPA-Exendin-4 SPECT/CT zeigte eine moderate Mehranreicherung, das ^{68}Ga -DOTA-Exendin-4 PET/CT eine intensive Mehranreicherung im Pankreasschwanz.

Nuklearmedizinische Therapie neuroendokriner Tumoren

Grundlage einer jeden Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) stellt die prätherapeutische Bildgebung mit Nachweis des Zielrezeptors hinsichtlich Anreicherung und Ausdehnung dar. Bei Neuroendokrinen Tumoren ist die SSTR-PET/CT (z. B. ^{68}Ga -DOTATOC oder -DOTATATE) die Methode der Wahl, anhand derer die Rezeptorexpression im Primärtumor und den Metastasen bewiesen und die Intensität der Speicherung quantitativ erfasst werden kann. Voraussetzungen für die Möglichkeit einer PRRT sind neben der SSTR-Positivität eine erhaltene Nierenfunktion (renale Elimination des Radionuklids), Leberfunktion sowie eine ausreichende Knochenmarksreserve. Des Weiteren sind Angaben über Vortherapien notwendig (4, 5).

Bei der Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) wird an Stelle des diagnostischen Radionuklids Gallium-68 ein therapeutisch wirksamer Beta-Emitter, zumeist Lutetium-177, mit dem SSTR-Agonisten gekoppelt (^{177}Lu -DOTATOC und ^{177}Lu -DOTATATE). Da der Unterschied zwischen dem diagnostischen und therapeutischen Radiotracer nur in einem ausgetauschten Radionuklid besteht, zeigt sich in Tumoren und Organen auch ein vergleichbares Anreicherungsmuster. Somit besteht mit nahezu dem gleichen «Vehikel» die Möglichkeit einer verlässlichen prädiagnostischen

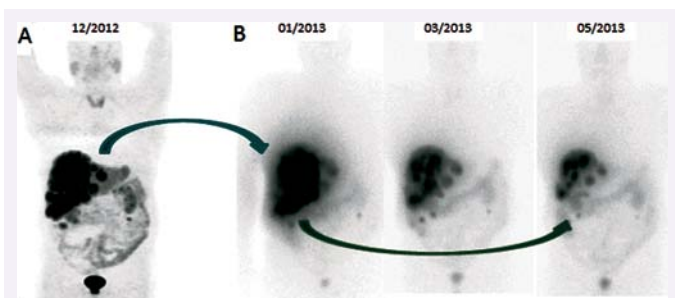


Abb. 3: Theragnostisches Prinzip

A: ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT prätherapeutisch zur Evaluation einer möglichen PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC; **B:** Posttherapie-Szintigraphie nach der 1., 2. und 3. Therapie mit jeweils 7,4 GBq ¹⁷⁷Lu-DOTATOC im Abstand von jeweils ca. 10 Wochen mit deutlichem Therapieeffekt im zeitlichen Verlauf; *Blauer Pfeil:* Vorhersage der SSTR-Positivität und somit guten Eignung zur DOTATOC-Therapie (personalisierte Medizin), auf Grund der höheren Sensitivität und Bildauflösung der PET bessere Darstellung der einzelnen Metastasen in der Leber und im Peritoneum; *Grüner Pfeil:* Anreicherung des Radiotherapeutikums und Therapieeffekt im Verlauf der PRRT

Bildgebung. Dies wird auch als theragnostischer Ansatz bezeichnet (Abb. 3).

Nach systemischer Applikation des Radiotherapeutikums wird dies von den SSTR-exprimierenden NET-Zellen internalisiert. Dadurch werden diese intern bestrahlt, was einen antiproliferativen Effekt zur Folge hat. Auf Grund der nur sehr geringen mittleren Reichweite der β -Strahlung des Lutetium-177 von ca. 0,5 mm wird das umliegende Gewebe geschont, so dass es sich bei der PRRT um eine systemische, zielgerichtete interne Strahlentherapie handelt.

Durch die renale Ausscheidung der Substanz ist die Niere ein kritisches Organ bei der PRRT. Mit der gleichzeitigen Verabreichung

von Arginin-/Lysinhaltenen Aminosäurelösungen, kann die Nephrotoxizität der PRRT jedoch deutlich reduziert werden. Hämatotoxizität betrifft zumeist Patienten mit einer hohen ossären Tumorlast oder multiplen Vortherapien mit entsprechend vorgeschädigter Hämatopoese. Sonstige relevante unerwünschte Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, die unter antiemetischer Prophylaxe selten auftreten und zumeist gut beherrschbar sind. Ein PRRT-Zyklus besteht in der Regel aus 2–4 Einzelgaben von zumeist 7,4 GBq ¹⁷⁷Lu-DOTATOC/-TATE im Abstand von 8–10 Wochen(4).

Eine gute SSTR-Expression in der Bildgebung vorausgesetzt, ist die PRRT in den ENETS-Guidelines bei den meisten metastasierten, nicht kurativ behandelbaren NET im G1 und G2-Stadium in der Zweit- oder Drittlinientherapie empfohlen (4,5). In der 2017 veröffentlichten NETTER-1 Studie, einer prospektiven randomisierten Studie, konnte bei 221 Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem midgut-NET nach Krankheitsprogredienz unter Therapie mit Somatostatin-Analoga in der Primäranalyse eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens der ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE + Sandostatin-LAR 30 mg Gruppe gegenüber der Sandostatin-LAR 60 mg Gruppe (65.2% vs 10.8%) sowie eine deutlich überlegene, objektive Ansprechrage (18% vs 3%, P < 0,0001) gezeigt werden (6).

Dr. med. Felix Kaul

Prof Dr. phil. Dr. med. Damian Wild

Universitätsspital Basel
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Petersgraben 4, 4031 Basel
felix.kaul@usb.ch

Interessenskonflikt: Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Message à retenir

- ◆ Selon l'entité et la classification (Ki-67) du NET, différents produits radiopharmaceutiques (⁶⁸Ga-DOTATOC/-TATE, ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4 et FDG) sont à la disposition du médecin nucléaire pour l'imagerie PET/CT hautement sensible.
- ◆ Le SSTR-PET/CT joue un rôle central dans le staging/restaging du NET en raison de la haute sensibilité et spécificité ainsi que du jugement de la positivité du récepteur de la somatostatine comme base d'une éventuelle PRRT.
- ◆ Dans la mesure du possible, il faut préférer le SSTR-PET/CT aux procédures scintigraphiques en raison de la sensibilité plus élevée, de la durée plus courte et de l'exposition plus faible au rayonnement.
- ◆ PRRT avec ¹⁷⁷Lu-DOTATOC ou -DOTATATE est une composante établie et fixe dans l'algorithme thérapeutique de NET métastasé, bien différencié (G1 et G2), NET non curatif en raison de sa bonne tolérabilité et de la prolongation prouvée de PFS.

Take-Home Message

- ◆ Je nach Entität und Grading (Ki-67) des NET stehen dem Nuklearmediziner unterschiedliche Radiopharmazeutika (⁶⁸Ga-DOTATOC/-TATE, ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4 und FDG) für die hoch sensitive PET/CT Bildgebung zur Verfügung.
- ◆ Die SSTR-PET/CT stellt auf Grund der hohen Sensitivität und Spezifität sowie der Beurteilbarkeit der Somatostatin-Rezeptor Positivität als Grundlage einer möglichen PRRT eine zentrale Rolle im Staging/Restaging von NET dar.
- ◆ Falls möglich, sollte die SSTR-PET/CT den szintigraphischen Verfahren auf Grund der höheren Sensitivität, kürzeren Dauer und geringeren Strahlenbelastung vorgezogen werden.
- ◆ Die PRRT mit ¹⁷⁷Lu-DOTATOC oder -DOTATATE ist bei metastasierten, gut differenzierten (G1 und G2), nicht kurativ behandelbaren NET auf Grund der guten Verträglichkeit bei nachgewiesener Verlängerung des PFS ein etablierter und fester Bestandteil im Therapiealgorithmus der NET.

Literatur:

1. Coriat R et al. Gastroenteropancreatic Well-Differentiated Grad3 Neuroendocrine Tumors : Review and Position Statement; Oncologist 2016; 21 (10), 1191-1199
2. Baumann T et al. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours (GEP-NET) - Imaging and staging; Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2016; 30: 45-57
3. Sundin A et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging; Neuroendocrinology 2017;105:212–244
4. Hicks R et al ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues; Neuroendocrinology 2017;105:295–309
5. Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site; Neuroendocrinology 2016;103:172–185
6. Stroberg J et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors; N Engl J Med 2017;376:125-35