

Radiopeptidtherapie

^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium
Somatostatinanaloga zur
Behandlung von inoperablen
neuroendokrinen Tumoren

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 040
ISSN online 1998-0469

Radiopeptidtherapie

^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium
Somatostatinanaloga zur
Behandlung von inoperablen
neuroendokrinen Tumoren

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2010

Projektteam

Dr.med.univ. Christopher Adlbrecht, MBA

Priv.Doz. Dr. Claudia Wild

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayer, BA(Hons)

Externe Begutachtung: Univ. Prof. Dr. Thomas Leitha, Leiter der Nuklearmedizin im SMZO, Wien

Interne Begutachtung: Dr. med. Philipp Mad

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Adlbrecht C., Wild C.: Radiopeptidtherapie - ^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium Somatostatinanaloga zur Behandlung von inoperablen neuroendokrinen Tumoren, Decision Support Document, 2010, Nr 40.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministerium** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet

IMPRESSUM

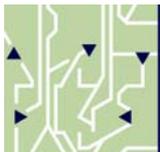
Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH

Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien

<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)

Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien

<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 040

ISSN online 1998-0469

© 2010 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

1	Radiopeptidtherapie mit ⁹⁰ Yttrium und ¹⁷⁷ Lutetium bei neuroendokrinen Tumoren.....	5
1.1	Hintergrund	5
1.2	Beschreibung der Leistung	6
1.3	Indikation und therapeutisches Ziel.....	6
1.4	Geschätzter Leistungsumfang und Kosten.....	6
2	Literatursuche und -auswahl	9
2.1	Fragestellung	9
2.2	Einschlusskriterien.....	9
2.3	Literatursuche.....	9
2.4	Literaturauswahl	10
3	Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4	Datenextraktion	11
4.1	Darstellung der Studienergebnisse	11
4.2	Wirksamkeit.....	14
4.3	Sicherheit und Mortalität	15
5	Stärke der Evidenz.....	17
6	Diskussion	21
7	Empfehlung.....	23
8	Literaturverzeichnis.....	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien	9
Tabelle 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse.....	12
Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Radiopeptidtherapie bei inoperablen neuroendokrinen Tumoren	18
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Radiopeptidtherapie bei inoperablen neuroendokrinen Tumoren	19
Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	23

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram).....	10
Abbildung 6-1: Vergleich der durch Chemotherapie erzielten Resultate mit denen von Radiopeptidtherapie.....	21

1 Radiopeptidtherapie mit ^{90}Y trium und ^{177}Lu tetium bei neuroendokrinen Tumoren

1.1 Hintergrund

Neuroendokrine Tumoren (NET) sind seltene Erkrankungen, mit stark variierenden klinischen Manifestationen und gehen überwiegend von neuroendokrinen Zellen im Gastrointestinaltrakt aus [2]. Diese Zellen weisen an ihrer Oberfläche spezifische Bindungsstellen für bestimmte Peptidhormone (z.B. Somatostatin) auf. Klinisch unterteilt man NETs in endokrin aktive und inaktive Tumoren. Obwohl die NETs eine heterogene Gruppe von Tumoren darstellen, haben sie die Fähigkeit gemeinsam, an ihrer Oberfläche Somatostatin Rezeptoren zu über-exprimieren. Diese repräsentieren die molekulare Basis für die in diesem Assessment evaluierte Therapie.

In Österreichs Krankenanstalten wurden 2005 85 PatientInnen mit der ICD Diagnose bösartige Neubildung des endokrinen Drüsenanteils des Pankreas, C25.4 kodiert. Zu den anderen möglichen Lokalisationen der NETs liegen keine „ergiebigen“ Zahlen vor: Diese werden üblicherweise als „bösartige Neubildung bzw. Neubildung unsicheren Verhaltens der Verdauungsorgane“ kodiert. Für NETs gibt es keinen Sammelkodierungsbegriff. Somit können für die Inzidenz in Österreich keine Zahlen genannt werden. Allgemein wird die Inzidenz von NETs auf etwa 5 pro Million Einwohner und Jahr geschätzt [3]. Beispiele für NETs sind: Gastrinom, Insulinom, VIPom [4] oder das Carcinoid [5]. Da die Zellen endokrin aktiver Tumoren nicht mehr den physiologischen Feedback-Regelmechanismen unterliegen, kommt es durch die exzessive Hormonproduktion zu Beschwerden, wie Diarrhoe. Bei Gastrinom PatientInnen kommt es durch die exzessive Hormonproduktion und -freisetzung zu rezidivierenden gastrointestinalen Ulcera.

Funktionell inaktive NETs sind entweder Zufallsbefunde, oder werden nach Auftreten von Bauchschmerzen, Darmblutungen oder bei Verlegung der Gallenabflusswege nach dem Auftreten eines Ikterus diagnostiziert.

Bei noch lokalisierter Erkrankung ist die chirurgische Therapie die Behandlung der Wahl. Langwirksame Somatostatin Analoga, wie Octreotid und Lanreotid werden verabreicht, um Hormon-medierte Symptome, wie die häufige wässrige Diarrhoe zu kontrollieren. Abgesehen von der die Symptomatik lindernden Wirkung werden Somatostatin Analoga auch gewisse antiproliferative Effekte zugeschrieben [4]. Ein weiteres, aufgrund seiner antiproliferativen und die Hormonfreisetzung aus dem Tumor hemmenden Wirkung verabreichtes Agens, ist Interferon-alpha [6]. Der Behandlungserfolg von Somatostatin Analoga und Interferon-alfa erscheint vergleichbar, jedoch wurden für Interferon-alpha höhere Nebenwirkungsraten berichtet [7]. Zur Behandlung von NETs wird weiters ^{131}I od-MIBG verwendet, jedoch handelt es sich auch dabei um keine etablierte Therapie [8]. Die Effekte von Chemotherapie werden je nach Tumortyp bzw. Tumorlokalisierung extrem unterschiedlich beschrieben [4]. Der Einsatz von radioaktiv markierten Peptidhormonen (z.B. Octreotid), die spezifisch an Oberflächenrezeptoren neuroendokriner Tumorzellen binden, verspricht eine stärkere Fokussierung der therapeutischen Wirkung („Targeted Therapy“).

NETs: sehr seltene Tumore des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit: ca. 5 pro 1 Mio EW

Tumore: exzessive Hormonproduktion führt zu Symptomen

herkömmliche Behandlung:

Somatostatin Analoga, Interferon-alpha und Chemotherapie

1.2 Beschreibung der Leistung

radioaktiv markierte Somatostatin-Analoga ermöglichen selektive systemische Therapie

Die palliative Therapie stellt wegen des langsamen Krankheitsverlaufs einen wichtigen Teil der Behandlung inoperabler bzw. metastasierter NETs dar. Bei der Behandlung von PatientInnen mit metastasierenden NETs im Gastrointestinaltrakt wird ein Somatostatin-Analogon an ^{90}Y trium (^{90}Y), einen beta-Strahler oder an ^{177}Lu tetium (^{177}Lu), einen beta- und gamma-Strahler gebunden. Durch die radioaktive Markierung des Somatostatin Analogons ist bei NETs eine selektive systemische Therapie, auch von Metastasen möglich. Die therapeutische Wirkung wird durch den Effekt der beta-Strahlung erzielt. Beta-Strahlung hat eine kurze Reichweite von wenigen Millimetern, somit wird das gesunde Gewebe weitestgehend geschont. ^{90}Y scheint sich aufgrund der von ihm emittierten hochenergetischen Partikel besonders gut zu eignen. Das bisher seltener verwendete ^{177}Lu erlaubt hingegen aufgrund seiner zusätzlichen geringen gamma-Strahlung eine Dosimetrie (Messung der Strahlendosis) während der Behandlung durchzuführen. Üblicherweise werden mehrere Therapiezyklen mit einigen Wochen dauernden Zwischenpausen verabreicht. Gerade bei PatientInnen mit Tumoren von sehr unterschiedlicher Größe wird für eine Kombinationstherapie mit ^{90}Y und ^{177}Lu argumentiert, da sich ^{90}Y besser für die Behandlung von großen, und ^{177}Lu zur Therapie von kleinen Tumormassen eignet, ohne dass aber Evidenz aus einer randomisierten Vergleichstudie vorliegt [9].

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

Indikation: Inoperable bzw. metastasierte NETs

Die Behandlung mit ^{90}Y und ^{177}Lu markierten Somatostatin-Analoga ist bei PatientInnen mit inoperablen bzw. metastasierten NETs indiziert. Vor Therapiebeginn wird mittels ^{111}In dium Scan die Somatostatin-Rezeptorexpression im Tumor gemessen. Dabei gilt allgemein als cut-off für eine Therapieentscheidung mit Radiopeptiden ein Tumor-Uptake von zumindest derselben Höhe wie im normalen Lebergewebe [1].

Ziel: Tumorreduktion und Verbesserung der Lebensqualität

Ziel der Behandlung ist die Tumorreduktion, sowie eine Verbesserung der, zum Teil durch Hormon-Überproduktion, reduzierten Lebensqualität.

1.4 Geschätzter Leistungsumfang und Kosten

Frequenz und Kosten gemäß eingereichtem Vorschlag

Gemäß dem beim Bundesministerium für Gesundheit eingereichten Änderungs- und Ergänzungsvorschlag soll die Leistung etwa 20 mal pro Jahr in der betreffenden Krankenanstalt erbracht werden. Es ist davon auszugehen, dass die Leistung, wie derzeit bereits, auch an anderen nuklearmedizinischen Therapiestationen österreichweit erbracht wird. Dabei ist eine Hospitalisierung von 2-3 Tagen pro Zyklus üblich. Eine Schätzung zur österreichweiten Anwendung liegt nicht vor. Die absoluten Kosten zur Verabreichung einer Standarddosis der Rezeptorgezielten Radiotherapie (entweder 100mCi ^{90}Y -DOTATOC bzw. 200mCi ^{177}Lu -DOTATATE) betragen in etwa € 2.800. Dabei sind bei Vorhandensein einer entsprechend ausgerüsteten Radiopharmazie zur hauseigenen Radiopharmakamarkierung deutliche Ein-

sparungen möglich. Zur Kosten-Effektivität der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika liegen derzeit keine Studien vor [3]. Auch wurden im Änderungs- und Ergänzungsvorschlag keine Kostenangaben über die, zur Nephroprotektion verwendeten, Aminosäurelösung gemacht.

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Wie sicher und effektiv ist die Behandlung von PatientInnen mit metastasierten oder inoperablen NETs mit ⁹⁰Y und / oder ¹⁷⁷Lu markierten Somatostatinanaloga im Vergleich zu herkömmlichen Therapieoptionen, wie nicht-markierten Somatostatin-Analoga, Interferon-alpha oder Chemotherapie?

PIKO-Frage

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit metastasierten oder inoperablen Somatostatinrezeptor-positiven NETs
Intervention	⁹⁰ Y und/oder ¹⁷⁷ Lu markierten Somatostatinanaloga
Kontrollintervention	(1) nicht-markierte Somatostatin-Analoga (2) Interferon-alpha (3) Chemotherapie
Outcomes (Zielvariablen)	Tumorreduktion, Lebensqualität, Komplikationen während oder nach Eingriff, Mortalität
Studiendesign	für Wirksamkeit: alle prospektiven Studien (n≥50) für Sicherheit: alle Studien (n≥50)

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 04.02.2010 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

systematische Literatursuche

- ☼ Medline via Ovid
- ☼ Embase
- ☼ The Cochrane Library
- ☼ NHS-CRD-HTA (INAHTA)

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2000 bis 02/2010 eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 418 bibliographi-

sche Zitate vor. Durch Handsuche wurden zusätzliche 145 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 563 erhöhte. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

2.4 Literatursauswahl

Literatursauswahl

Insgesamt standen 563 Arbeiten für die Literatursauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

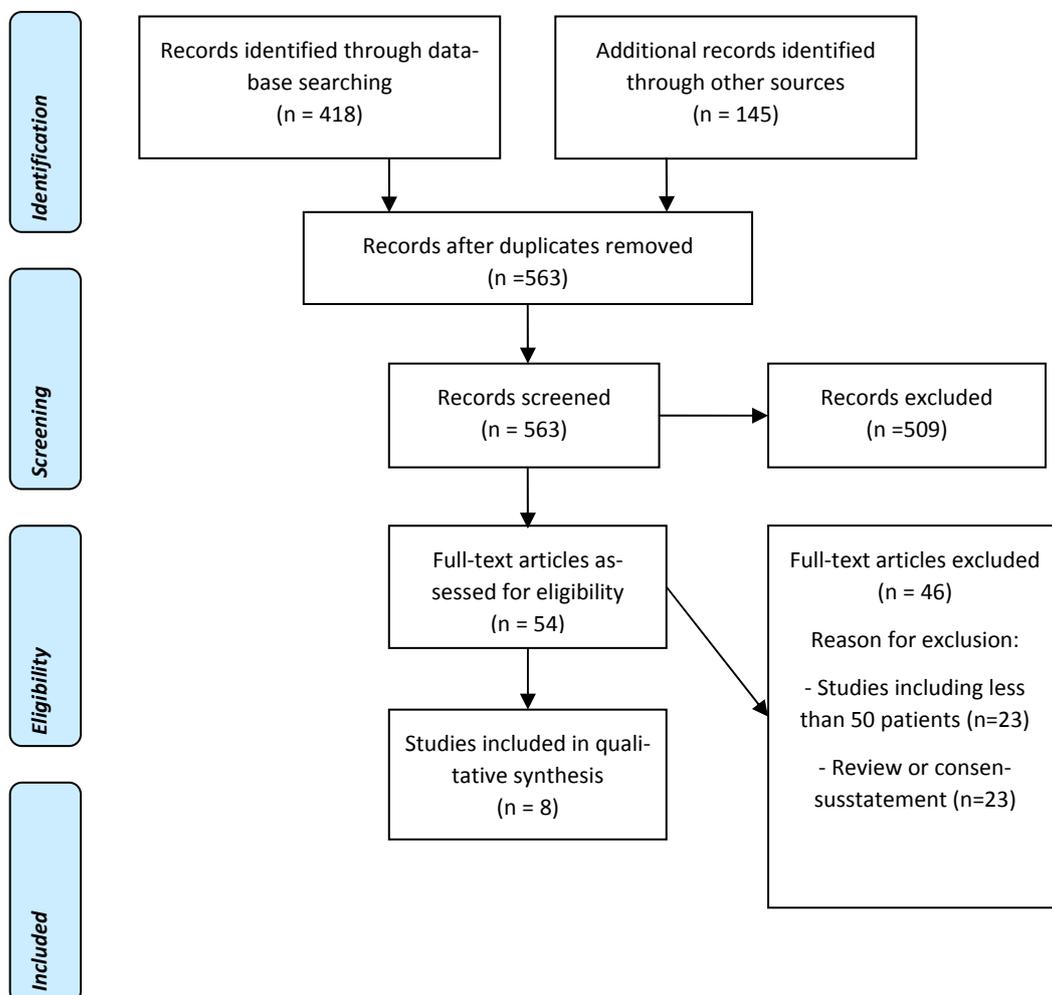


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (PRISMA Flow Diagram)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [10].

**Qualitätsbeurteilung
der Studien**

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Zur Beantwortung der Fragestellung (siehe Kap. 2.1) liegen keine Studien mit der Kontroll-Intervention „Therapie mit nicht-markierten Somatostatin-Analoga“, „Interferon-alpha“ oder „Chemotherapie“ vor. Acht unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien mit PatientInnenzahlen von über 50 liefern eingeschränkte Evidenz über die allgemeine Wirksamkeit und Sicherheit der Radiopeptidtherapie mit ⁹⁰Y und ¹⁷⁷Lu Somatostatinanaloga zur Behandlung von inoperablen bzw. metastasierten neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt [1, 11-17]. Studiencharakteristika und Ergebnisse sind in Tabelle 4.1-1 zusammengefasst.

**keine kontrollierten
Studien verfügbar**

Tabelle 4.1-1: Darstellung der Studienergebnisse

Author/Year,	Virgolini I, 2002 [11]	Chinol M, 2002 [12]	Paganelli G, 2002 [13]	Teunissen JJ, 2004 [14]	Kwekkeboom DJ, 2005 [15]	Forrer F, 2006 [16]	Valkema R, 2006 [17]	Kwekkeboom DJ, 2008 [1]
Country	multicenter	Italy	Italy	The Netherlands	The Netherlands	Switzerland	multicenter	The Netherlands
Sponsor	research funds	research funds	NV	NV	NV	NV	Novartis	NV
Study design	non-comparative/ uncontrolled study							
Number of patients	154	111, 2 different study protocols	87	50	131	116	58	efficacy 310, safety/toxicity 504
Disease status	NV	80% PD, 19% SD	76% PD	34% PD; 76% SD	42% PD; 28% SD;	109 PD, 7 SD	81% PD	NV
Radiopeptide	90Y lanreotide	90Y octreotide	90Y octreotide	177Lu octreotate	177Lu octreotate	90Y octreotide	90Y octreotide	177Lu octreotate
Age pts	NV	19-79	51-69	Ø 58	Ø 56	Ø 53	Ø 54	Ø 59
Pts Inclusion- criteria	metastatic NETs, SSTR- overexpression, incl: KPS ≥ 60; life expectancy >3m	metastatic NETs, excl: KPS < 60, life expectancy < 6m	metastatic NETs excl: KPS < 60, life expectancy < 6m	metastatic GEP-NETs, incl: KPS ≥ 50	metastatic GEP-NETs,; no prior long acting somatostatin analogs/SA for 6 w, no short acting SA for 1d incl: KPS ≥ 50	metastatic NETs, no prior long acting somatostatin/SA analogs for 6 w, no short acting SA for 3d incl: KPS ≥ 50	metastatic NETs incl: KPS ≤ 70	metastatic GEP-NETs; no prior treatment with radiolabeled somatostatin analogs incl: KPS ≥ 50
Treatment regime, cumulative dosis	4-6 cycles every 4-6w cum: my 232 MBq	Ø 5 cycles/ pts, every 6-8 w; cum: 200 – 576 mCi	Ø 5 cycles/ pts, every 6-8 w, 7,4 – 20,2 GBq	3-4 cycles every 6-9 w; cum 600-800 mCi	3-4cycles every 6-10 w, cum 600-800 mCi	2-4 cycles every 6 w, 162– 200 mCi each cycle	1-4 cycles every 6-9w Cum:222– 403 mCi	4 cycles every 6-10 w, cum: 750-800 mCi
Median Duration of Response (m), time to progression	NV	15 (2-47)m	14m	NV	36m	NV	14m	40m
Outcome evaluation (after last cycle)	36 m	6-8 w	6-8 w	6 w	6-8 w, 3 m, 6m	8-12ww	6 w	6-8 w, 3 m, 6m
Outcome CR	NV	5%	5% of pts with PD, 3% of all	NV	2%	4%	0%	2%
Outcome PR	NV	22%	21% of pts with PD, 16% of all;	NV	26%	22%	11%	28%
CR and PR and MR	14%	27%	28%	48%	47%	26%	22%	46%
Outcome SD	41%	49%	48% of pts with PD, 37% of all	38%	35%	62% (incl. MR)	45%	35%

Outcome PD		20%	23% of pts with PD, 17% of all	12%	11%	11%	28%	20%
Outcome QoL	10% of pts improved	NV	NV	EORTC QLQ-C30 mean change +9 (p<0.01)	NV	NCI-CTC: 57/116 46-83% reduction in clinical features	KPS improved in 57% of pts (intention to treat analysis)	NV
Drop-out, lost-to-follow-up	NV	4%	4%	4%	1.5%	0	10%	7%
Adverse Events	NV	NV	grade 1+2: nausea, vomiting;50%	NV	nausea 31%, vomiting 14%. abdominal pain 12%; hair loss 64%	nausea, vomiting: 23%.	NV	nausea 25%, vomiting 10%. abdominal discomfort, pain 10% Temporary hair loss 62%
Serious complications#	NV	0%	0%	NV	WHO toxicity grade 3+4 (anemia, leukocytopenia, thrombocytopenia): 0,2-1,5% grade 4: 1,5%	WHO toxicity grade 3: lymphopenia 8%; pancytopenia 3% grade 4: 1%	Grade 3 +4: 4%	WHO toxicity grade 3+4 3,6-9,5% grade 4: 1,8%

NV = No exact data available from the study.

#: Serious complications including hematologic side effects (leukemia, myelodysplastic syndrome), hepatic and renal failure.

Response wurde nach den **Southwest Oncology Group Criteria/SWOG** eingestuft:

CR=complete regression: total regression of all known lesions for at least 1 month, PR=partial regression: regression of all known lesions by more than 50%, MR=minor regression: regression of all known lesions by 25% to 50%, PD=progressive disease: increase of all known lesions by 25% or more, SD= stable disease: no change in lesion size

KPS=Karnofsky Performance Score

QoL= Quality of Life

NCI-CTC: National Cancer Institute Grading System

EORTC QLQ-C30: mean change 0-5: "not clinically important", 5-10 "little subjective change", 10-20 "moderate change", more than 20 "important change".

**Studienpopulation:
nur PatientInnen mit
Somatostatinrezeptor
positiven Tumoren**

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der PatientInnen scheinen nicht in Tab. 4.1-1 auf. Diese sind auch nicht in allen inkludierten Studien explizit angeführt. Es scheint aber, dass die in Übersichtsartikeln empfohlenen Einschlusskriterien (Inoperabilität, eine zumindest gleich hohe Somatostatinrezeptorexpression wie im Lebergewebe im Scan, minimale Lebenserwartung von 3-6 Monaten, PatientInneneinverständnis) und Ausschlusskriterien (Schwerere Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung, hämatologische Grunderkrankung, Schwangerschaft oder Stillperiode und andere) weitgehend eingehalten wurden. In den eingeschlossenen Artikeln wird angegeben, dass nur PatientInnen mit Somatostatinrezeptor positiven Tumoren eingeschlossen wurden.

Bei der Einreichung des Änderungs- und Ergänzungsvorschlages beim BMG/Bundesministerium für Gesundheit wurden mehrere Studien zur hier analysierten Behandlungsmethode angeführt. Dabei handelte es sich um eine Studie mit weniger als 50 PatientInnen [18], eine Studie zur Bildgebung [19], ein Consensus-Papier [4], sowie eine Guideline-Publikation [20].

Diese angeführten Artikel ändern nichts an der Literaturlauswahl für das Assessment und dem Ergebnis.

4.2 Wirksamkeit

**nur wenige größere
Studien**

Die ersten Arbeiten mit 90Y markierten Octreotidanalogen wurden bereits 1997 im Sinne einer Phase 1 Studie mit drei PatientInnen [21] und 1998 als Phase 2 Studie wird in einem „Letter to Lancet“ im Detail über zwei von bereits 10 behandelten PatientInnen berichtet [22]. Diesen Basisarbeiten folgten über die Jahre mehrere Studien mit kleinen Fallzahlen. Es liegt bis dato keine randomisierte Studie vor. Für die vorliegende Wirksamkeitsanalyse wurden nur Studien mit mehr als 50 PatientInnen eingeschlossen.

**Studien stammen aus 3
Forschungszentren mit
Mehrfachpublikation
von PatientInnendaten**

Nahezu alle der eingeschlossenen Studien (n>50) stammen aus 3 Forschungsgruppen, die dieselben PatientInnen zum Teil mehrfach publizierten:

- ✱ Aus den Niederlanden/Rotterdam (Kwekkeboom 2005 [15], 2008 [1], Valkema 2006 [17], Teunissen 2004 [14], Krenning 1993 [28]),
- ✱ aus Italien/Mailand bzw. Österreich/Innsbruck (Virgolini 2002 [11], Chinol 2002 [12], Paganelli 2003 [13])
- ✱ aus der Schweiz/Basel (Forrer 2006 [16])

**relativ konsistente
Ergebnisse bez.
komplette, partielle
Regression und
Stabilisierung**

In diesem Arbeitsgebiet liegen kaum firmenfinanzierte Studien vor, nur eine ([1]) führt eine Beteiligung an. Die Mehrheit der behandelten PatientInnen waren im mittleren Alter zwischen 50 und 70 Jahren mit bereits metastasierten NETs, häufig mit PD/progressiver, aber auch stabiler Erkrankung. Die PatientInnen erhielten 2-6 Behandlungszyklen im Abstand von 6-9 Wochen.

Die beobachteten Wirksamkeitsergebnisse zeigen relativ konsistente Resultate: zwischen 0-5% komplette Regression des Tumors, 11-28% partielle Regression, resp. 14-48% komplette oder partielle Regression, 35-49% Stabilisierung und 11-28% Progression des Tumors. Der Therapieerfolg (Zeitraum bis zum Fortschreiten des Tumorwachstums) hält dabei durchschnittlich 14 bis 40 Monate an.

Die italienische Arbeitsgruppe hatte bereits 2002 Erfahrung bei 256 (111 davon auswertbar) mit 90Y Octreotid behandelten PatientInnen sammeln können. Eine Tumorregression fand sich unter der Therapie bei 27% der PatientInnen. Schwerwiegende akute Komplikation bei der Therapie wurden keine festgestellt [12]. Virgolini et al. berichteten 2002 über eine in 14% der Fälle zu beobachtende Tumorregredienz bei 154 mit 90Y Lanreotid behandelten PatientInnen. Die Studie wurde im Sinne eines proof-of-principle Phase 2a Studie durchgeführt [11]. In einer 2005 erschienen Übersichtsarbeit wird festgestellt, dass der Therapieerfolg bei beiden Radiopharmazeutika ca. 2 Jahre lang an halte [23].

Bei 87 mit 90Y Octreotid behandelten PatientInnen fand sich bei 28% eine Tumorregression [13], bei 116 mit 90Y Octreotid Behandelten eine Responderate von 26% [16]. In einer, für ein multizentrisch durchgeführtes Protokoll, mit 58 PatientInnen sehr kleinen Studie konnte bei 22% eine Tumorverkleinerung erreicht werden [17].

In einer kleinen Studie an nur 50 mit 177Lu Octreotat behandelten PatientInnen lag die Responstrate bei 48% [14], bei einer weiteren, mit 177Lu Octreotat an 131 PatientInnen durchgeführten Studie, lag die Rate bei 47% [15]. Die größte publizierte, mit 177Lu Octreotat behandelte Population umfasst 310 PatientInnen und zeigte eine Responstrate von 47%.

Alle Studien sind ohne Vergleichsgruppe und nicht randomisiert, daher ist auch die oben angeführte Regressionsrate von 47-48% durch 177Lu markiertes Somatostatinanalogon mit der für 90Y markiertes Somatostatinanalogon beschriebenen Responstrate von 14-28% nicht direkt vergleichbar.

0-5% komplette Regression,
11-28% partielle Regression,
resp. 14-48% komplette oder partielle Regression,
35-49% Stabilisierung;
11-28% Progression des Tumors

da unkontrollierte Studien, kein direkter Vergleich mit Alternativen möglich

4.3 Sicherheit und Mortalität

Eine häufig beschriebene unerwünschte Nebenwirkung ist die posttherapeutische Niereninsuffizienz. Deshalb stellt eine vorbestehende Niereninsuffizienz eine Kontraindikation für die Therapie dar. Um die bekannte Nephrotoxizität zu reduzieren, wurde in einer offenen Studie 37 PatientInnen zusätzlich zur 90Y Octreotidanalogon Gabe eine intravenöse Aminosäurelösung verabreicht. Die Autoren beschreiben dabei eine verminderte 90Y Aufnahme in den Nieren. Die Infusion der Aminosäurelösung löste wiederum bei einigen PatientInnen Übelkeit und Erbrechen aus [24]. Obwohl die Gabe von Aminosäurelösungen und die prolongierte Radiopeptidverabreichung die Aufnahme in die Nieren verringern können, kann auch Jahre nach der Therapie eine Nierenfunktionseinschränkung klinisch evident werden [25].

Übelkeit und/oder Erbrechen traten bei bis zu 50% der PatientInnen auf [13]. Auch wurden Bauchschmerzen bei 12% und Haarverlust bei bis zu 64% der PatientInnen beschrieben [15].

Weiters wurde eine toxische Wirkung auf das Knochenmark mit Leukopenie, Anämie und Thrombopenie festgestellt, die vor allem bei höheren Dosierungen und bei schon vorausgegangener Chemotherapie beobachtet wird. Schwerwiegende Auswirkungen im Sinne einer WHO-Toxizität Grad 3 und 4 traten in den analysierten Studien bei zwischen 0 und 9.5% der PatientInnen auf [1, 12].

Knochenmarksschädigung & posttherapeutische Niereninsuffizienz als schwere Komplikationen

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [26]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ❖ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ❖ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ❖ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit der Therapie von metastasierten oder inoperablen NETs mit 90Y und / oder 177Lu markierten Somatostatinanaloga niedrig.

Stärke der Evidenz nach GRADE

niedrige Evidenzstärke für Intervention

Tabelle 5-1: Evidenzprofil - Wirksamkeit und Sicherheit der Radiopeptidtherapie bei inoperablen neuroendokrinen Tumoren

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren*	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Komplette Remission (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
6/ 813	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	0-5% der PatientInnen	keine	niedrig
Outcome: Tumorregression (Komplette , partielle oder minimale Regression) (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
8/ 1017	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	14-48% der PatientInnen	keine	niedrig
Outcome: Stabilisierung der Tumorerkrankung (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
7/901	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	35-49% der PatientInnen	keine	niedrig
Outcome: Lebensqualität (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
4/ 378	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	nein	ja	Verbesserung bei 10-83% der PatientInnen	keine	sehr niedrig
Outcome: Schwere Komplikationsraten (sehr unterschiedlich)							
6/ 1007	unkontrollierte Vorher-Nachher Studien	eingeschränkt; keine Kontrollgruppen	ja	ja	Schwere Komplikationen im Sinne von Hämatologischen Nebenwirkungen (Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom), Nieren-, Leberversagen in ca. 0-9.5% der PatientInnen	keine	niedrig

*niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Radiopeptidtherapie bei inoperablen neuroendokrinen Tumoren

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Outcome: Komplette Remission (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
keine Evidenz							
Outcome: Tumorregression (Komplette , partielle oder minimale Regression) (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
keine Evidenz							
Outcome: Stabilisierung der Tumorerkrankung (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
keine Evidenz							
Outcome: Lebensqualität (ca. 3 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus)							
keine Evidenz							
Outcome: Schwere Komplikationsraten (unterschiedlich)							
keine Evidenz							

**niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel*

6 Diskussion

Rezeptor-gezielte Radiotherapie mit ⁹⁰Y bzw. ¹⁷⁷Lu Octreotidanaloga scheint eine vielversprechende Therapieoption – für wenige PatientInnen mit Somatostatin Rezeptoren über-exprimierende Tumoren - zu sein. Dennoch: um die Wirksamkeit einer Intervention festzustellen, ist eine Kontrollgruppe/Kontrollintervention notwendig. Beobachtungsstudien können bestenfalls eine Tendenz abschätzen, nicht aber eine finale Aussage über die Wirksamkeit machen. Die Leistung sollte daher nur an spezialisierten Zentren (Universitätskliniken) erbracht werden.

Aufgrund der derzeit noch immer sehr limitierten Datenlage ist der Status aber noch als „investigational“ [27] zu bezeichnen. Auch kann derzeit noch keine definitive Angabe dazu gemacht werden, welches radioaktiv markierte Somatostatin Analogon die wirksamste Therapie darstellt [28]. Ein weiterer Punkt ist die mögliche Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Verabreichung von ⁹⁰Y und ¹⁷⁷Lu, wobei derzeit nur tiereperimentelle Daten vorliegen [29], daher kann zur Kombinationstherapie von PatientInnen mit NETs keine Aussage gemacht werden. Bisher wurden mehrere hundert PatientInnen mit ⁹⁰Y bzw. ¹⁷⁷Lu Somatostatinanaloga behandelt. Bei rund 2-5% der Behandelten kam es zu einer kompletten Remission, bei 14-48% zumindest zu Tumorabnahme. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nur in seltenen Fällen, vor allem bei hohen Dosierungen beschrieben.

Die Effekte von Chemotherapie als Alternative zur Radiopeptidtherapie werden je nach Tumortyp bzw. Tumorlokalisierung extrem unterschiedlich beschrieben [4], jedoch lassen sich grundsätzlich auch mit dieser Therapieform Tumorregressionen bei NETs erreichen (s. Abbildung 6-1).

**investigationales
Verfahren,**

**vielversprechende
Therapieoption
zur Palliation
bei wenigen
PatientInnen,**

**nur an einzelnen
spezialisierten
Zentren**

Table 4. Results of Recent Chemotherapy Reports Compared With Treatment With ¹⁷⁷Lu-Octreotate

Regimen	Tumor Type	No. of Patients	PR/CR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Study (year)
STZ + doxorubicin	PNET	16	6	NA	NA	Cheng (1999) ²¹
Dacarbazine	Carc	56	16	NA	20	Bukowski (1994) ²²
Dacarbazine	Carc	7	14	NA	NA	Ritzel (1995) ²³
FU + IFN- α	Carc/PNET	24	21	8	23	Andreyev (1995) ²⁴
Mitoxantrone	Carc/PNET	30	7	NA	16	Neijt (1995) ²⁵
Paclitaxel	Carc/PNET	24	4	3	18	Ansell (2001) ²⁶
STZ + FU + doxorubicin	PNET	84	39	18	37	Kouvaraki (2004) ²⁷
Doxorubicin + FU	Carc	85	13	5	16	Sun (2005) ²⁸
STZ + FU	Carc	78	15	5	24	Sun (2005) ²⁸
Irinotecan + FU	Carc/PNET	20	5	5	15	Ducreux (2006) ²⁹
Oxaliplatin + capecitabine	Well-differentiated NET	27	30	NA	40	Bajetta et al (2007) ³⁰
¹⁷⁷ Lu-octreotate	Carc/PNET	310	30	32	46	Present results

Abbreviations: STZ, streptozotocin; FU, fluorouracil; IFN- α , interferon- α ; PNET, pancreatic neuroendocrine tumor; Carc, carcinoid; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; NA, not available.

Abbildung 6-1: Vergleich der durch Chemotherapie erzielten Resultate mit denen von Radiopeptidtherapie, aus Kwekkeboom, et al. 2008 [1].

Auffällig ist, dass die zur hier untersuchten Behandlungsmethode vorliegenden Daten im Prinzip nur von einer sehr kleinen Anzahl an Forschungsgruppen stammen. Daher kommt es häufig zu Mehrfachpublikation derselben PatientInnen. So wurden z.B. in einer rezenten Arbeit [1] PatientInnen aus einer vorausgegangenen Publikation [15] inkludiert. Weiters sind in der Veröffentlichung von Teunissen et al. [14] PatientInnen aus der bereits er-

**nur wenige
Arbeitsgruppen,
Mehrfachpublikation
der gleichen
PatientInnen
wahrscheinlich**

währnten Arbeit von Kwekkeboom et al. [15] enthalten.

In einer Studie mit 58 PatientInnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung konnte die mediane Überlebenszeit durch die Therapie mit ⁹⁰Y markiertem Somatostatinanalogon auf 36,7 Monate verlängert werden [17]. Die Autoren verglichen ihre Daten mit einem historischen Kontrollkollektiv von 32 PatientInnen, die mit In-111 behandelt worden waren und ein medianes Überleben von 12 Monaten aufwiesen, was sehr kurz erscheint. In einer anderen Publikation über PatientInnen mit metastasierten NETs unter Therapie mit nicht markierten Somatostatinanaloga wurden als mediane Überlebenszeit 29 Monate angegeben. Weiters beträgt nach dieser Publikation die 1-Jahres und 2-Jahres Überlebenszeit ohne Radiopharmazeutika-Therapie in etwa 75% bzw. 58%. [30]. Dieses historische Kontrollkollektiv stammt wiederum aus Rotterdam, also dem Wirkungsbereich von DJ Kwekkeboom.

Schließlich geht aus den analysierten Daten hervor, dass der Behandlungseffekt durch Radiopeptide bei PatientInnen, die zu Beginn eine progressive Tumorerkrankung haben, besonders ausgeprägt im Vergleich zu solchen mit stabiler Erkrankung vor Behandlungsbeginn ist [12].

**Forderung nach
randomisierten Studien**

Selbst die aktuellen Consensus Guidelines stellen fest, dass zur Identifizierung des idealen Behandlungsschemas und zur Klärung welches „gelabelte“ Somatostatinanalogon bzw. deren Kombination verwendet werden sollte, randomisierte Studien benötigt werden [31]. Eine derzeit in Basel durchgeführte Studie mit dem Ziel 1500 PatientInnen mit NETs mit ⁹⁰Y und ¹⁷⁷Lu zu behandeln ist wiederum unkontrolliert (www.clinicaltrials.gov: NCT00978211). Insgesamt ist der additive Informationsgewinn seit dem 2007 publizierten Health Technology Assessment [3] mit nur einer großen, unkontrollierten Studie äußerst gering.

**limitierte Anwendung:
(wenige) relativ junge
Menschen mit längerer
Lebensprognose**

Trotz dem Fehlen von randomisierten, multizentrischen Studien und damit auch nicht-Vorliegen von Kosten-Effektivitätsstudien, ist die Therapie von Radioisotop-Somatostatinanaloga an Universitätskliniken bzw. ausgewählten spezialisierten Zentren zu empfehlen, weil die Therapie den herkömmlichen Therapien nicht unterlegen erscheint, sowie (wenige) relativ junge Menschen mit längerer Lebensprognose betroffen sind.

7 Empfehlung

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet, mit der Einschränkung, dass randomisierte Studien fehlen, auf einen Netto-Nutzen der Therapie von metastasierten oder inoperablen NETs mit 90Y und / oder 177Lu markierten Somatostatinanaloga hin. Neue Studien werden aber, ein kontrolliertes Studiendesign vorausgesetzt, einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. In Tab. 6-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt. Die gewählte Option ist markiert.

derzeit Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkung empfohlen

Tabelle 6-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Kwekkeboom D, de Herder W, Kam B, van Eijck C, van Essen M, Kooij P, et al. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-30
- [2] Virgolini IJ, Gabriel M, von Guggenberg E, Putzer D, Kendler D, Decristoforo C. Role of radiopharmaceuticals in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer*. 2009;45(SUPPL. 1):274-91.
- [3] Adlbrecht C, Wild C. Radiopeptidtherapie Y-90 und LU-177 Octreotid zur Behandlung von metastasierenden neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt. Decision Support Document, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment 2007;002:1-14.
- [4] Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, et al. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Annals of Oncology*. 2004;15:966–73
- [5] Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, Komminoth P, Ferone D, Hyrdel R, et al. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: Well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):31-9.
- [6] Eriksson B, Oberg K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol*. 1993;32(2):203-8.
- [7] Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:92-7.
- [8] Postema EJ, McEwan AJ. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine treatment of neuroendocrine tumors in adults. *Cancer Biother Radiopharm*. 2009 Oct;24(5):519-25.
- [9] De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Bree-man WA, et al. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2002 Apr;32(2):133-40.
- [10] Methodenmanual des LBI-HTA. <http://eprintshtalbgacat/713/>.
- [11] Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P, et al. In- and Y-DOTA-¹¹¹In-reotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2002 Apr;32(2):148-55.
- [12] Chinol M, Bodei L, Cremonesi M, Paganelli G. Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Seminars in nuclear medicine* 2002:141-7.
- [13] Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, Rocca P, Papi S, Lopera Sierra M, et al. ⁹⁰Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers*. 2002;66(6):393-8.

- [14] Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Teunissen JJM, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Jul 1;22(13):2724-9.
- [15] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, Kooij PP, de Herder WW, Feelders RA, et al. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Apr 20;23(12):2754-62.
- [16] Forrer F, Waldherr C, Maecke HR, Mueller-Brand J, Forrer F, Waldherr C, et al. Targeted radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticancer Research*. 2006 Jan-Feb;26(1B):703-7.
- [17] Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, Barone R, Jamar F, Bakker WH, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2006 Apr;36(2):147-56.
- [18] Frilling A, Weber F, Saner F, Bockisch A, Hofmann M, Mueller-Brand J, et al. Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2006 Dec;140(6):968-76; discussion 76-7.
- [19] Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooij PPM, Oei HY, et al. Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-octreotide: The Rotterdam experience with more than 1000 patients. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;20(8):716-31.
- [20] Plockinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
- [21] Otte A, Jermann E, Behe M, Goetze M, Bucher HC, Roser HW, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1997 Jul;24(7):792-5.
- [22] Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR, et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet*. 1998 Feb 7;351(9100):417-8.
- [23] Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:62S-6S.
- [24] Bushnell D, Menda Y, O'Dorisio T, Madsen M, Miller S, Carlisle T, et al. Effects of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (SMT487[OctreoTher] treatment. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2004 Feb;19(1):35-41.
- [25] 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 ^{90}Y -DOTATOC and ^{177}Lu -DOTATATE: The role of associated risk factors. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008;35(10):1847-56.
- [26] Roche A, Roche A. [Liver chemoembolization: an update]. *Bulletin du Cancer*. 2009 Nov;96(11):1111-6.
- [27] Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):526-47.
- [28] Krenning EP, Teunissen JJ, Valkema R, deHerder WW, deJong M, Kwekkeboom DJ. Molecular radiotherapy with somatostatin analogs for (neuro-)endocrine tumors. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl):146-50.
- [29] de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med*. 2005 Jan;46 Suppl 1:13S-7S.
- [30] Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin J, De Baere T, Mitry E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2001;37 (8):1014-9.
- [31] Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, De Herder WW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-6.