

DISSERTATION

Die prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten bei
Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren und Behandlung
mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT

*The Prognostic Value of the De Ritis Ratio in Patients with
Neuroendocrine Tumors and Treatment
with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tristan Albert Ruhwedel

Erstbetreuung: Prof. Dr. med. Holger Amthauer

Datum der Promotion: 30. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung	1
1 Einleitung	4
1.1 Neoplasien des neuroendokrinen Zellsystems	4
1.2 Ätiologie / Epidemiologie	4
1.3 Therapie der Neuroendokrinen Tumore	5
1.4 Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie	6
1.4.1 Funktionsweise	6
1.4.2 Einschlusskriterien	7
1.4.3 Outcome und prognostische Faktoren	7
1.4.4 Einfluss des Geschlechts	8
1.5 Der De Ritis Quotient	8
1.5.1 Geschichte und prognostische Bedeutung	8
1.5.2 Hypothese	9
1.6 Zielsetzung der Arbeit	10
2 Methodik	11
2.1 Studienpopulation	11
2.1.1 Patientenkollektiv	11
2.1.2 Einschlusskriterien	11
2.2 Evaluation	12
2.2.1 Laborparameter	12
2.2.2 Bildgebung	12
2.2.3 PFS	12
2.2.4 Geschlecht	13

2.3	[¹⁷⁷ Lu]Lu-DOTATOC-PRRT	13
2.4	Statistik	13
2.4.1	Deskriptive Statistik	13
2.4.2	Univariable und multivariable Cox-Regression	14
2.4.3	Prädiktiver Score	14
3	Ergebnisse	16
3.1	Patientencharakteristika	16
3.2	Patientencharakteristika in Abhängigkeit des De Ritis Quotienten	19
3.3	Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Geschlechts	19
3.4	Progressionsfreies Überleben	22
3.5	Prognostischer Score	26
4	Diskussion	27
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	27
4.2	Diskussion des Studienkollektivs	27
4.3	Diskussion des progressionsfreien Überlebens	29
4.4	Diskussion des Einflusses des Geschlechts	30
4.5	Diskussion der prognostischen Faktoren	31
4.5.1	De Ritis Quotient	31
4.5.2	Chromogranin A	34
4.6	Limitationen dieser Arbeit	34
4.7	Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung	35
5	Schlussfolgerung	38
6	Literaturverzeichnis	39
	Eidesstattliche Versicherung	47
	Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	48
	Druckexemplar der Publikation	49
	Lebenslauf	61

Publikationsliste	64
Danksagung	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika	17
Tabelle 2: Patientencharakteristika aufgeteilt anhand des Geschlechts	20
Tabelle 3: Univariable und multivariable Cox-Regression.....	25

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Gesamtkohorte	22
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des De Ritis Quotienten	23
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des CgA	23
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Geschlechts	24
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des prognostischen Scores.....	26

Abkürzungsverzeichnis

NET	Neuroendokriner Tumor
DNES	Diffuses neuroendokrines System
CgA	Chromogranin A
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NEC	Neuroendokrines Karzinom
HPF	Hauptgesichtsfeld
ESMO	European Society For Medical Oncology
GEP	Gastroenteropankreatisch
SSR	Somatostatin-Rezeptor
PRRT	Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie
DOTA-TOC	[DOTA ⁰ -Tyr ³]octreotate
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CT	Computertomographie
SSA	Somatostatin-Analagon
SPECT	Single-Photon-Emissions-Tomographie
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
PFS	Progressionsfreies Überleben
LAR	Long-acting-Release
OS	Gesamtüberleben
AST	Aspartat-Aminotransferase
ALT	Alanin-Aminotransferase
StrlSchG	Strahlenschutzgesetz
StrlSchV	Strahlenschutzverordnung

EU-DSGVO	Europäische Datenschutz-Grundverordnung
BInDSG	Berliner Datenschutzgesetz
KM	Kontrastmittel
MRT	Magnetresonanztomographie
RECIST 1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
PD	Progressive Disease
IQR	Interquartilsabstand
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
CCI	Charlson Komorbiditäts Index
2xULN	doppelte obere Grenze des Normalwerts
LQ	Likelihood-Quotient
RILD	Radiation-induced Liver Disease
ESMO	European Society for Medical Oncology

Zusammenfassung

Zielsetzung: Circa ein Drittel der mit Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) behandelten Patienten zeigen ein objektivierbares Ansprechen auf die Therapie. Daher kommt der Identifikation von prognostischen Faktoren ein sehr hoher Stellenwert zu. Das primäre Ziel dieser Studie war es, die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen De Ritis Quotienten erstmalig bei Patienten mit NET und Therapie mittels PRRT zu analysieren. Zudem bestand ein sekundäres Ziel darin, die Wertigkeit eines kombinierten Scores, bestehend aus dem De Ritis Quotienten und dem Chromogranin A (CgA), für die Vorhersage des progressionsfreien Überlebens (PFS) zu prüfen. Zusätzlich wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf das PFS und patientenbezogene Parameter evaluiert.

Methodik: Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Analyse von 125 Patienten mit NET, die eine PRRT mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC erhalten haben. Die Ermittlung des PFS erfolgte mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zur Aussagekraft der prognostischen Bedeutung im Hinblick auf das PFS wurden die univariable und multivariable Cox-Regression verwendet. Vor Durchführung der Cox-Regression wurden Cut-Off Werte für Alter, CgA sowie De Ritis Quotient ermittelt. Cox-Modelle wurden in ihrer prädiktiven Genauigkeit mittels Harrell's C Index und Likelihood-Quotienten-Test miteinander verglichen.

Ergebnisse: 102 der 125 Patienten (82%) wiesen im Beobachtungszeitraum eine Progression der Erkrankung auf. Das mediane PFS der Gesamtkohorte betrug 15,8 Monate (IQR: 8,2 - 28,5 Monate). Innerhalb der univariablen Cox-Regression zeigten sich ein hoher De Ritis Quotient ($p = 0,007$), ein hohes CgA ($p = 0,001$), ein pankreatischer ($p = 0,018$) und pulmonaler ($p = 0,007$) Primarius als statistisch signifikante Prognosefaktoren eines kürzeren PFS. In der multivariablen Cox-Regression wurden ein hoher De Ritis Quotient (HR: 1,7; $p = 0,047$) und ein hohes CgA (HR: 2,05; $p = 0,005$) als statistisch signifikante und unabhängige Prognosefaktoren eines kürzeren PFS bestätigt. Die prognostische Aussagekraft des Modells konnte durch das Hinzufügen des De Ritis Quotienten zum Cox-Modell signifikant gesteigert werden ($p < 0,001$). Die explorative geschlechtsspezifische Auswertung ergab Hinweise auf einen höheren prätherapeutisch De Ritis Quotienten ($p = 0,043$) und häufigere operative Resektionen des NET vor Beginn der PRRT ($p = 0,021$) bei den untersuchten Frauen. Es bestanden keine geschlechtsspezifischen

Unterschiede im Hinblick auf das PFS und die Vorhersagegüte des prognostischen Scores.

Schlussfolgerung: Der De Ritis Quotient stellt einen unabhängigen prognostischen Faktor bei Patienten mit NET und Therapie mittels PRRT dar, der zudem einfach zu erheben ist und leicht in die klinische Versorgung eingebunden werden kann. Bei Patienten mit einem erhöhten De Ritis Quotienten und CgA sollte eine intensivere Nachsorge erfolgen. Das Geschlecht sollte die Entscheidung für oder gegen eine PRRT nicht beeinflussen.

Abstract

Aim: Approximately one third of the patients undergoing peptide-receptor-radionuclide-therapy (PRRT) are showing an objective response to the therapy. Therefore, the identification of prognostic factors has a high priority. The primary aim of this study was to firstly analyze the prognostic value of the pretherapeutic De Ritis ratio in patients with NET undergoing PRRT. Furthermore, a secondary aim was to assess the value of a combined score, which includes the De Ritis ratio and Chromogranin A (CgA), in predicting progression-free survival (PFS). Additionally, sex differences in PFS and patient-related parameters were evaluated.

Methods: This study is an unicentric, retrospective analysis of 125 patients with NET undergoing PRRT with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC. The PFS was determined using Kaplan-Meier curves. Univariable and multivariable Cox regression were used to determine the prognostic value regarding PFS. Before calculating the Cox regression, cut-off values for age, CgA and De Ritis ratio were determined. Regarding their predictive accuracy, Cox models were statistically compared using Harrell's C index and likelihood ratio test.

Results: During follow-up, 102 of 125 patients (82%) showed a progression of the disease. The median PFS of the total cohort was 15.8 months (IQR: 8.2 - 28.5 months). In univariable Cox regression, a high De Ritis ratio ($p = 0.007$), a high CgA ($p = 0.001$) as well as pancreatic ($p = 0.018$) or pulmonary ($p = 0.007$) origin were statistically significant prognostic factors of a shorter PFS. Conducting multivariable

Cox regression, a high De Ritis ratio (HR: 1.7; $p = 0.047$) and a high CgA (HR: 2.05; $p = 0.005$) were proven to be statistically significant and independent prognostic factors of a shorter PFS. The predictive accuracy of the Cox model was significantly raised by adding the De Ritis ratio ($p < 0.001$). Exploratory analysis hinted at a higher pretherapeutic De Ritis ratio ($p = 0.043$) and of a higher rate of operative resection prior to PRRT ($p = 0.021$) in the studied women. There were no differences between men and women in terms of PFS and predictive accuracy of the prognostic score.

Conclusion: The De Ritis ratio represents an independent prognostic factor in patients with NET undergoing PRRT, which is easy obtainable and can be easily incorporated into clinical care. Patients with high De Ritis ratio and high CgA should receive an intensified follow-up. Patient sex should not influence the decision for or against PRRT.

1 Einleitung

1.1 Neoplasien des neuroendokrinen Zellsystems

Neuroendokrine Tumore (NET) entstammen den Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems (DNES) und zeigen unter anderem eine Expression der Proteine Synaptophysin und Chromogranin A (CgA) [1]. Der immunhistochemische Nachweis dieser Proteine ist dabei für die Diagnose entscheidend [1]. Zellen des DNES kommen vor allem im Gastrointestinaltrakt, im bronchopulmonalen System sowie im Urogenitaltrakt vor [2]. NET zählen gemäß der WHO-Klassifikation zu den Neuroendokrinen Neoplasien (NEN), welche in NET und Neuroendokrine Karzinome (NEC) unterschieden werden [3]. NET sind gut differenziert und werden weiterhin entsprechend der quantitativen Einteilung ihrer proliferativen Aktivität in niedrig-proliferative G1-Tumore (Ki67-Index: <3%), intermediär-proliferative G2-Tumore (Ki67-Index: 3-20%) und hoch-proliferative G3-Tumore unterteilt (Ki67-Index: >20%) [3]. NEC sind schlecht differenziert und per Definition immer hoch-proliferativ (Ki67-Index: >20%) [3]. Ausschlaggebend für die quantitative Einteilung der proliferativen Aktivität ist dabei die Bestimmung des Ki67-Index und der Mitoserate in Mitosen pro 10 HPF (Hauptgesichtsfelder (2mm²)) [3]. Zusätzlich werden NET in funktionell und non-funktionell unterteilt. Funktionelle NET zeichnen sich durch eine Hormonhypersekretion aus, welche zu einem Karzinoid-Syndrom führen kann. Dieses kann sich klinisch in Form von Flush-Symptomatik, Diarrhoe, Hypertension und/oder Asthmaanfällen manifestieren und ist unter anderem auf die tumoreigene Hypersekretion von Serotonin zurückzuführen [4]. In einer aktuellen Auswertung der US-amerikanischen „Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Database“ konnte bei 19% der Patienten mit einem NET ein Karzinoid-Syndrom festgestellt werden [5]. Zusätzlich kommt es bei ungefähr 50% der Patienten mit einem funktionellen NET zur Ausprägung eines Hedinger-Syndroms [6]. Dieses zeichnet sich durch eine Endokardfibrose aus, welche vor allem das rechte Herz betrifft. Im Zuge dieses Syndroms kann es zu Trikuspidal-/Pulmonalregurgitationen sowie zu Trikuspidal-/Pulmonalstenosen kommen [7]. Hierdurch können kardiochirurgische Eingriffe erforderlich werden [8].

1.2 Ätiologie / Epidemiologie

NET treten mit einer Inzidenz von ca. 7 pro 100.000 Personen auf und gehören damit zu den seltenen Tumorentitäten [9]. In den USA ist ihre Inzidenz in den letzten Jahrzehnten

von 1,1 pro 100.000 Personen im Jahr 1973 auf 7,0 pro 100.000 Personen im Jahr 2012 angestiegen und hat sich damit im Verlauf von 39 Jahren etwas mehr als versechsfacht [9]. Berücksichtigt werden sollte hierbei insbesondere der im Vergleich stärkere Anstieg an lokalisierten NET [9]. Zusätzlich konnten Hallet et al. in einer kanadischen Studienpopulation nachweisen, dass zwischen 1994 und 2009 die Inzidenz an zum Zeitpunkt der Diagnose metastasierten NET stabil blieb, während die Gesamtinzidenz an NET im gleichen Zeitraum um das 2,4-Fache zunahm [10]. Der Anstieg der Inzidenz lokalisierter NET wird hierbei insbesondere durch eine sensitivere Diagnosestellung erklärt, welche unter anderem auf eine steigende Verfügbarkeit bildgebender und endoskopischer Untersuchungsmethoden zurückzuführen sein könnte [10,11]. In einer Analyse des deutschen NET-Registers zeigte sich, dass NET des Jejunums, Ileums sowie Pankreas die häufigsten Primärlokalisationen darstellen [12]. Wiederum metastasieren NET primär in die Leber, Lymphknoten, gefolgt vom Skelett [12]. Genauer zeigten sich bei 77% der Patienten mit metastasierten NET Lebermetastasen, bei 63% Lymphknotenmetastasen und bei 22% Knochenmetastasen [12]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 59 Jahre [13]. Dabei lagen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits bei 42% der Patienten Metastasen vor [12]. Entsprechend groß ist der Stellenwert einer palliativen Betreuung dieser Patienten.

1.3 Therapie der Neuroendokrinen Tumore

Nach der vor kurzem veröffentlichten Leitlinie der „European Society For Medical Oncology“ (ESMO) richtet sich der Therapieansatz bei gastroenteropankreatischen (GEP)-NET insbesondere nach ihrer Primärlokalisation und der damit verbundenen Resektabilität, der proliferativen Aktivität sowie nach ihrer Eigenschaft, Somatostatin-Rezeptoren (SSR) an der Zelloberfläche zu exprimieren [1]. Als Erstlinientherapie wird bei der systemischen Behandlung SSR-positiver GEP-NET mit G1-Grading eine Therapie mit Somatostatin-Analoga, so genanntem „kaltem“ Octreotid, empfohlen [1]. Wiederum stellt die Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) mit „heißem“ Octreotid mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-[DOTA⁰-Tyr³]octreotate ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TOC) bei Patienten mit inoperablen, metastasierten, gastrointestinalen-NET mit G1-3 Grading eine Zweitlinientherapie dar [1]. Bei Patienten mit NET des Pankreas, welche ein G1/G3 Grading aufweisen, stellt die PRRT derzeit eine Drittlinientherapie dar [1]. Weitere Therapiemöglichkeiten bestehen in der Gabe von mTOR-Inhibitoren (z.B. Everolimus),

Tyrosinkinase-Inhibitoren (z.B. Sunitinib) und verschiedenen Chemotherapie-Regimen [1].

1.4 Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

1.4.1 Funktionsweise

Ausschlaggebend für die Möglichkeit einer PRRT ist eine homogene Überexpression der SSR, welche vor Beginn der Therapie in einer funktionellen SSR-Bildgebung nachgewiesen werden muss [14,15]. Im Falle einer Überexpression kann diese im Rahmen der PRRT gleichzeitig einen therapeutischen Ansatz darstellen [15]. Dieses Konzept wird in der Nuklearmedizin auch als „Theranostics“ bezeichnet und beschreibt die enge Vernetzung zwischen einer diagnostischen Bildgebung und dem gezielten Einsatz einer zellulären Bestrahlung [15]. Dies wird dadurch ermöglicht, dass das gleiche bioaktive Molekül / Chelator mit zwei unterschiedlichen radioaktiven Isotopen gelabelt werden kann [15]. So hat die Verwendung von α - oder β^- -Strahlern vorrangig einen therapeutischen Nutzen, während die Verwendung der β^+ - oder γ -Komponente für die Durchführung einer diagnostischen Bildgebung, wie z.B. einer SSR-Szintigrafie oder SSR-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT), genutzt werden kann. Im Falle von NET weist physiologisches Somatostatin jedoch eine ausgeprägte Instabilität und sehr kurze Plasmahalbwertszeit auf, weshalb bei der Auswahl bioaktiver Moleküle auf synthetische Somatostatin-Analoga (SSA) zurückgegriffen wird [15]. Hierzu zählt der in dieser Studie verwendete Peptidchelator-Komplex DOTA-TOC, welcher gelabelt mit radioaktiven Isotopen, wie dem β^- -Strahler ^{177}Lu oder dem β^+ -Strahler ^{68}Ga , Komplexe sehr hoher Stabilität bildet. Nach intravenöser Applikation kommt es im Anschluss über die SSR an der Zelloberfläche zu einer Internalisierung in die Tumorzellen [16,17]. Im Falle einer therapeutischen Anwendung mit ^{177}Lu als PRRT weist die von ^{177}Lu emittierte β^- -Strahlung nur eine begrenzte Reichweite im Gewebe auf ($R_{\max} = 2 \text{ mm}$) und führt hierdurch zu einer gezielten Strahlenexposition der Tumorzellen [18]. Folglich kommt es innerhalb der Tumorzellen unter anderem zu einer Akkumulation an strahlenbedingten DNA-Schäden. Hierzu zählen insbesondere Einzel- und Doppelstrangbrüche sowie ein vermehrter Anfall an Radikalen, welcher zu chemischen Veränderungen der Basen führen kann [19]. Tumorzellen greifen hierbei auf bekannte Reparaturmechanismen der Körperzellen, z.B. die DNA-Polymerase zurück, um potentielle Schäden der Basen frühzeitig zu erkennen und zu korrigieren. Übersteigt die Anzahl an DNA-Schäden die Reparaturkapazitäten der

Zellen, führt dies zwangsläufig zur Apoptose. Darüber hinaus weist ^{177}Lu eine Gamma-Komponente auf. Die Emissionen von Photonen aus den Gammaübergängen können für eine intratherapeutische Bildgebung mittels eines Single-Photon-Emissions-Tomographie/Computertomographie (SPECT/CT) genutzt werden.

1.4.2 Einschlusskriterien

Als allgemeine erforderliche Einschlusskriterien zur PRRT werden laut Leitlinie der „European Neuroendocrine Tumor Society“ (ENETS) folgende Voraussetzungen empfohlen: 1. das Vorliegen eines inoperablen/metastasierten und gut-differenzierten (G1/G2) NET, 2. eine PRRT bei Patienten mit gut-differenzierte G3 NET kann in Betracht gezogen werden, 3. ausreichender Tracer-Uptake des Tumors in der diagnostischen SSR-Szintigrafie, 4. ausreichende Knochenmarksreserven, 5. Kreatinin-Clearance > 50 ml/min, 6. Karnofsky-Index > 50%, 7. ein erwartetes Überleben > 3 Monate und 8. das Vorliegen einer unterschriebenen Patienteneinwilligung [14].

1.4.3 Outcome und prognostische Faktoren

Im Rahmen einer repräsentativen retrospektiven Studie konnte bei Anwendung einer PRRT ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 22 Monaten konstatiert werden [20]. Andere retrospektive Studien bestimmten ein medianes PFS zwischen 13 und 27 Monaten [21-25]. Die erste randomisiert kontrollierte Studie bei Patienten mit NET und Therapie mittels PRRT - die NETTER-1 Studie - zeigte bei Patienten, die eine PRRT in Kombination mit „kalten“ Octreotid (Sandostatin® Long-acting-Release (LAR); 30mg alle 4 Wochen) erhalten haben, einen signifikanten Überlebensvorteil des PFS nach 20 Monaten (Progressionsfreiheit: 65,2% versus 10,8%) [26]. Das mediane PFS im Kontrollarm der NETTER-1 Studie lag bei 8 Monaten [26]. Als Vergleichskohorte dienten hierbei Patienten, die nur „kaltes“ Octreotid (LAR) in erhöhter Dosis (60mg alle 4 Wochen) erhalten haben [26]. Weiterführend lag das Gesamtüberleben (OS) im Therapiearm bei 48 Monaten und im Kontrollarm bei 36 Monaten [27]. Im Vergleich lag das mediane PFS bei einer Therapiealternative zur PRRT mit einem mTOR-Inhibitor (Everolimus) in der RADIANT-4 Studie, bei 14 Monaten [28]. Demnach stellt die PRRT einen vielversprechenden Ansatz bei der Therapie neuroendokriner Tumore dar.

Trotz der vielversprechenden Daten, zeigen nur 9 - 39% der Patienten ein objektivierbares Ansprechen (Complete Response / Partial Response) auf eine PRRT [26,29-31]. Prognostische Marker werden dringend benötigt, um potenziell nicht-

ansprechende Patienten zu identifizieren und damit frühzeitig einem therapeutischen Switch zuführen zu können. Die aktuell vielversprechendsten, prognostischen Faktoren stellen der Proliferationsindex Ki-67 sowie die Serumkonzentration des CgA bei Patienten mit NET und Behandlung mittels PRRT dar [20,23,32-34]. So konnten vorausgegangene retrospektive Studien, wie z.B. von Aalbersberg et al. nachweisen, dass prätherapeutisch erhöhte Werte des Ki-67 und des CgA bei Patienten mit NET und Behandlung mittels PRRT statistisch signifikant mit einem kürzeren PFS assoziiert waren [20,34-36]. Zusätzlich ist in den letzten Jahren die prognostische Bedeutung bildgebender Parameter in den Fokus von Studien gerückt [34,37-42]. So konnten Wetz et al. die prognostische Bedeutung der Aspherizität SSR-positiver Läsionen im Rahmen einer prätherapeutischen SSR-SPECT/CT Bildgebung bei Patienten mit NET und Therapie mittels PRRT nachweisen [37].

1.4.4 Einfluss des Geschlechts

In einer kürzlich publizierten Auswertung des englischen National Cancer Registry and Analysis Service von White et al. konnte gezeigt werden, dass weibliche Patienten, die an einem NEN leiden, im Vergleich zu männlichen Patienten bei verschiedenen Primärlokalisationen ein höheres Gesamtüberleben aufzeigen [43]. Ähnliche Ergebnisse konnten ebenso in einer Analyse der US-amerikanischen SEER-Database ermittelt werden [44]. Diesen Arbeiten ist gemein, dass sie keine weitergehende Differenzierung hinsichtlich therapeutischer Maßnahmen beinhalten. Hierdurch sind therapiespezifische Schlussfolgerungen nicht möglich. PRRT-bezogene Ergebnisse konnten bislang von Katona et al. an einem kleinen Studienkollektiv von 32 Patienten erzielt werden [21]. Diese konnten keinen Einfluss des Geschlechts auf das PFS der Patienten nachweisen [21].

1.5 Der De Ritis Quotient

1.5.1 Geschichte und prognostische Bedeutung

Der De Ritis Quotient wurde 1957 erstmalig von Fernando De Ritis beschrieben und stellt den Quotienten aus Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alanin-Aminotransferase (ALT) dar [45]. Dabei können AST und ALT im Rahmen einer Blutprobe sowohl aus dem Heparin-Plasma als auch aus dem Serum bestimmt werden und bilden im klinischen Alltag einen essenziellen Bestandteil der routinemäßigen laborchemischen Kontrolle (Transaminasen). AST und ALT zeichnen sich durch eine unterschiedliche

Gewebespezifität aus [46]. Beide Enzyme kommen innerhalb der Hepatozyten vor, wobei ALT allerdings deutlich leberspezifischer als AST ist, welche mit ähnlichen Aktivitäten unter anderem auch in der Niere, im Herzen sowie in der Skelettmuskulatur vorkommt. [46]. Nach Fernando De Ritis sollte eine Erhöhung des De Ritis Quotienten insbesondere für das Vorliegen einer akuten viralen Hepatitis sprechen [45]. Seither wurden allerdings weitere Krankheitsbilder beschrieben, die zu einer Erhöhung des De Ritis Quotienten führen können [46-50]. Zudem wurde in einer Vielzahl von Tumorentitäten, wie z.B. Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Blasenkarzinom, Urothelkarzinom, Pankreaskarzinom und Nasopharynxkarzinom, nachgewiesen, dass eine Erhöhung des De Ritis Quotienten, vor Beginn einer Behandlung, mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert ist [51-59]. Dies zeigte ebenso eine von Wu et al. durchgeführte Metaanalyse, in welche insgesamt 9.400 Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten eingeschlossen wurden und in welcher aufgezeigt werden konnte, dass ein prätherapeutisch erhöhter De Ritis Quotient mit einem signifikant kürzeren OS assoziiert ist [60].

1.5.2 Hypothese

Bisherige Versuche, den statistischen Zusammenhang zwischen einem erhöhten De Ritis Quotienten und eingeschränkten Überlebenszeiten zu erklären, haben lediglich hypothetischen Charakter und eine belastbare Begründung gilt es in zukünftigen Studien noch zu finden [34]. Dennoch wurde in der Vergangenheit von verschiedenen Autoren der Versuch unternommen die prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten durch einen möglichen Zusammenhang mit dem so genannten „Warburg-Effekt“ zu begründen [34,51-58,60-62]. Der „Warburg-Effekt“ geht auf eine 1956 veröffentlichte Beobachtung des deutschen Arztes Otto Heinrich Warburg zurück [62]. Diese besagt, dass der Stoffwechsel von Tumorzellen sich von normalen Gewebezellen dahingehend unterscheidet, dass Tumore ein erhöhtes Maß an anaerober Glykolyse zur Energiegewinnung betreiben [61,62]. Bei der hierbei ablaufenden Reaktion, welche durch die Laktat-Dehydrogenase katalysiert wird, wird Pyruvat zu Laktat reduziert und gleichzeitig wird $\text{NADH} + \text{H}^+$ zu NAD^+ oxidiert. Ein erhöhtes Maß an anaerober Glykolyse führt zwangsläufig zu einer erhöhten Produktion von NAD^+ und beeinflusst den NAD^+/NADH Quotienten der Zellen [61,63,64]. Weiterführend ist AST essenziell für die Funktion des Malat-Aspartat-Shuttles, welches an der NADH -Versorgung der Mitochondrien beteiligt ist, indem es NADH durch die innere Mitochondrienmembran

schleust und dieses hiermit für den mitochondrialen Stoffwechsel zugänglich macht [46,61,65]. Zusätzlich konnte Thornburg et al. aufzeigen, dass insbesondere eine hohe Proliferationsrate von Tumorzellen von einer suffizienten AST-Aktivität abhängig ist [66]. Wie von Mori et al. und anderen Autoren vermutet, besteht bei Tumorpatienten demnach ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten De Ritis Quotienten und einem veränderten Kohlenhydrat-Metabolismus in den Zellen [34,51-58,60-62]. Einen anderen Ansatz unterstützend, beträgt innerhalb von Hepatozyten das physiologische Verhältnis der AST zu ALT 2,5 zu 1 [34,46,60]. Wiederum besitzt, in Relation zur AST, ALT eine etwa doppelt so lange Plasmahalbwertszeit ($t_{1/2}$: 36 Stunden versus 18 Stunden), sodass sich nach einer gewissen zeitlichen Latenz die Plasmakonzentrationen beider Enzyme im Blut gesunder Individuen angleichen sollten [34,46,60]. Sollte es nun jedoch zu einer erhöhten hepatischen Apoptoserate kommen, steigt der De Ritis Quotient folglich an, da nun mehr AST und ALT ins Plasma ausgeschwemmt werden als zeitgleich eliminiert werden kann [34,46,67]. Wiederum ist eine isolierte Erhöhung der AST nicht zwangsläufig auf einen hepatischen Ursprung zurückzuführen [34,46,47]. Insbesondere dann nicht, wenn die ALT zeitgleich keinen Hinweis auf eine plasmatische Erhöhung aufweist, da diese deutlich leberspezifischer ist, während die AST in diversen Gewebetypen mit vergleichsweise hohen Aktivitäten vorkommt [34,46,55,61,68].

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Der De Ritis Quotient ist in den letzten Jahren, aufgrund seiner prätherapeutisch prognostischen Bedeutung für eine Vielzahl von Tumorentitäten, in den Fokus klinischer Studien gerückt. Nach unserem derzeitigen Wissenstand gibt es jedoch keine Studien, die den De Ritis Quotienten in Bezug auf Patienten mit NET analysiert haben [34].

Das primäre Ziel der vorliegenden Studie ist es, die prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten bei Patienten mit NET und Behandlung mittels PRRT zu evaluieren [34]. Als sekundäres Ziel soll die prognostische Wertigkeit eines kombinierten Scores aus dem De Ritis Quotienten und dem CgA in Bezug auf das PFS analysiert werden [34]. Zusätzlich sollen mögliche geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Patientencharakteristika und ein möglicher geschlechtsspezifischer Einfluss auf das PFS untersucht werden.

2 Methodik

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Analyse. Insgesamt wurden die Daten von 125 Patienten mit histologisch gesichertem NET und einer Behandlung mittels PRRT im Zeitraum zwischen September 2007 und Oktober 2019 eingeschlossen. Ein entsprechender Ethikantrag wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (Referenz-ID: EA2/006/20) bewilligt. Die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis in der Fassung vom 29.03.2018 wurde befolgt. Das Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) und die Strahlenschutzverordnung (StrlSchV), sowie die Europäische Datenschutz-Grundverordnung (EU-DSGVO) und das Berliner Datenschutzgesetz (BlnDSG) wurden eingehalten.

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 204 Patienten erhoben. Hiervon wurden 79 Patienten nachträglich von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nach Sichtung der Patientendokumente 37 Patienten keinen histologisch gesicherten NET aufwiesen, 2 Patienten keine PRRT erhalten haben und bei 40 Patienten die Patientendokumente unvollständig waren, sodass z.B. die Ermittlung des Progresses nicht möglich war oder essentielle Laborwerte für die Analyse dieser Studie fehlten.

2.1.2 Einschlusskriterien

Es wurden folgende Einschlusskriterien normiert: 1. Vorliegen eines inoperablen und metastasierten NET, 2. Nachweis eines SSR-positiven NET (Krenning Score ≥ 3) in einer zuvor durchgeführten SSR-Bildgebung (SSR-PET/CT oder SSR-Szintigraphie), 3. individuelles Vorliegen eines unmittelbar vor Gabe des ersten Therapiezyklus bestimmten De Ritis Quotienten, 4. Beobachtungszeitraum ab Gabe des 1. Therapiezyklus von mindestens 12 Monaten und 5. Ausschluss eines stattgehabten Myokardinfarkts in den letzten 14 Tagen vor Gabe des ersten Therapiezyklus [34,47].

2.2 Evaluation

2.2.1 Laborparameter

Die Bestimmung der Transaminasen erfolgte im Rahmen der Routinelabordiagnostik bei der stationären Aufnahme, einen Tag vor Gabe des ersten Zyklus der PRRT. Werte der AST und der ALT wurden dabei aus dem Heparin-Plasma oder dem Blutserum der Patienten mittels eines enzymatischen Farbttests bestimmt. Wiederum wurden Werte des CgA aus dem Blutserum des Patienten mittels eines TRACE-Immunoassays ermittelt. Der De Ritis Quotient wurde, wie folgt, kalkuliert:

$$\text{De Ritis Quotient} = \text{AST}/\text{ALT}.$$

2.2.2 Bildgebung

Die intratherapeutische Bildgebung erfolgt an zwei dedizierten Gammakameras mit Ganzkörper- und SPECT/IdCT Aufnahmen (GE Discovery 670 DR Pro, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA; Siemens Symbia T6, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Ein erstes Zwischenstaging mittels SSR-PET-CT unter intravenöser Applikation von Kontrastmittel (KM) (Biograph mCT 64, Siemens Medical, Erlangen, Deutschland) erfolgte nach 2 Zyklen PRRT und wurde alle weitere 2 Zyklen wiederholt. Bei Durchführung eines Zwischenstaging wurde stets ein Abstand von mindestens 2 Monaten zur letzten Gabe eines PRRT-Zyklus eingehalten, um eine Missinterpretation der jeweiligen Bildgebung aufgrund eines möglichen Pseudo-Progresses zu verhindern [34,69]. Nach Abschluss der PRRT wurden die Patienten regelmäßig in Abständen von 3 bis 6 Monaten nachbeobachtet. Dabei erfolgte zur Kontrolle eine KM-CT oder alternativ, falls verfügbar, eine KM-Magnetresonanztomographie (MRT).

2.2.3 PFS

Eine Progression der Erkrankung wurde morphologisch nach den „Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ (RECIST 1.1) festgestellt [70]. Nach RECIST 1.1 wird zur Detektion einer sogenannten „Progressive Disease“ (PD) die Summe der Diameter aus maximal fünf (dabei maximal zwei pro Organ) repräsentativen Tumorkläsionen berechnet [70]. Kommt es bei einer erneuten Bildgebung im Verlauf zu einer Zunahme des Diameter derselben Tumorkläsionen um mindestens 20% oder zum Auftreten neuer Kläsionen, spricht man von einer PD und damit von einer Progression der Erkrankung

[70]. In diesem Fall wurde kein weiterer Zyklus der PRRT verabreicht. Als PFS wurde der Zeitraum zwischen dem Tag der Gabe des ersten Zyklus der PRRT und dem Tag der Feststellung eines Progresses bzw. dem Tag des Todes des Patienten definiert.

2.2.4 Geschlecht

Die Patienten wurden entsprechend ihres biologischen Geschlechts (männlich, weiblich, intersexuell, unbekannt) eingeteilt. Das soziale Geschlecht sowie die Geschlechtsidentität wurden in dieser Arbeit nicht erfasst.

2.3 [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT

Die Indikation zur PRRT wurde von einer interdisziplinären Tumorkonferenz, bestehend aus Vertretern der Gastroenterologie, Chirurgie, Radiologie, Strahlentherapie/Radioonkologie, Pathologie und Nuklearmedizin gestellt. Die Patienten erhielten im Median 3 Zyklen PRRT. Die Spannweite lag dabei bei 1 - 6 Zyklen. Es wurde bei jedem Zyklus eine standardisierte Dosis von 200 mCi (7,40 GBq) [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT appliziert. Zwischen den Zyklen wurden zeitliche Abstände von 10 - 12 Wochen eingehalten. Nach erneuter Progression konnten, bei vorherig gutem Ansprechen auf 4 Zyklen PRRT, weitere 2 Zyklen im Rahmen einer Salvage PRRT erfolgen. Die Indikation hierzu wurde ebenso von einer interdisziplinären Tumorkonferenz gestellt.

2.4 Statistik

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die Datenerhebung und statistische Auswertung erfolgten unter Verwendung von SPSS Version 25 (IBM, Chicago, IL, USA) und R 4.0.0 (Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich, 2020; <http://www.R-project.org> (Datum des letzten Zugriffs: 19. Januar 2020)). Das Signifikanzniveau wurde bei α von 5% festgelegt. Das Alter, das CgA sowie der De Ritis Quotient wurden anhand von Cut-Off Werten binarisiert. Als Cut-Off Werte dienten hierbei der Median des Alters (> 66 Jahre) und die doppelte obere Grenze des Normalwerts des CgA (2xULN; > 204 µg/l) [71,72]. Für den De Ritis Quotienten wurde der Cut-Off Wert auf den Wert festgelegt, der innerhalb des Logrank Tests den niedrigsten p-Wert erreichte, welcher mithilfe des Charité Cutoff Finders ermittelt wurde [73]. Die deskriptive Statistik wurde als Median, Interquartilsabstand (IQR) und

Spannweite ausgeführt, soweit nicht anders angegeben. Um Überlebensraten und das mediane PFS zu bestimmen, wurde die Kaplan-Meier-Methode genutzt. Zusätzlich wurde die Verteilung des PFS zwischen den Patientengruppen mithilfe des Logrank Tests verglichen. Die Verteilung der erfassten Parameter innerhalb der nach dem binarisierten De Ritis Quotienten sowie dem Geschlecht aufgeteilten Gruppen wurde für kontinuierliche Variablen mittels Wilcoxon-Rangsummentest und für kategoriale Variablen mittels Exaktem Test nach Fisher untersucht.

2.4.2 Univariable und multivariable Cox-Regression

Innerhalb der univariablen Cox-Regression wurden folgende Parameter eingeschlossen: Geschlecht, Alter, Funktionalität des NET, Vorliegen eines Hedinger Syndroms, Lokalisation des Primärtumors (gastrointestinal, pankreatisch, pulmonal, unbekannter Primarius), Vorhandensein von Metastasen in spezifischen Organen (hepatisch, lymphatisch, ossär, peritoneal, pulmonal), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Score [74], Charlson Komorbiditäts Index (CCI) [75] sowie Laborparameter (CgA, De Ritis Quotient). Das Alter, das CgA sowie der De Ritis Quotient wurden hierbei in binarisierter Form in die Cox-Regression eingeschlossen. Für die aufgezählten Parameter wurde ebenso bei Durchführung der univariablen Cox-Regression das Hazard Ratio sowie das 95% Konfidenzintervall bestimmt. Alle Variablen, für die in der univariablen Cox-Regression ein p-Wert $< 0,1$ ermittelt wurde, wurden im Anschluss in die multivariable Cox-Regression aufgenommen. Die Annahme proportionaler Hazards wurde für jeden Parameter mittels Anpassungstests untersucht (*cox.zph* Funktion des *survival* Pakets in R) und von jedem Parameter erfüllt (jedes $p > 0,05$).

2.4.3 Prädiktiver Score

Zusätzlich wurden der binarisierte De Ritis Quotient und das binarisierte CgA zu einem gleichgewichteten prognostischen Score zusammengefasst. War der jeweilige Laborparameter gemäß dem Cut-Off Wert erhöht, wurde jeweils ein Scorepunkt vergeben, sodass sich Summenscores zwischen 0 und 2 ergaben. Um zu überprüfen, ob dieser prognostische Score im Vergleich zu etablierten prognostischen Parametern einen zusätzlichen prognostischen Wert besitzt, wurden zwei multivariable Cox-Modelle erstellt. Dabei wurden entweder höheres Alter (> 66 Jahre), ECOG Score, Lokalisation des Primärtumors und höheres CgA ($> 204 \mu\text{g/l}$) oder höheres Alter (> 66 Jahre), ECOG Score, Lokalisation des Primärtumors und der prognostische Score aus höherem CgA ($>$

204 µg/l) und höherem De Ritis Quotient ($> 0,927$) eingeschlossen. Da diese Modelle „verschachtelt“ sind (sogenannte *nested models*), wurde anschließend unter Verwendung des *rms* Pakets für R der Likelihood-Quotient χ^2 und der Harrell's C Index der multivariablen Cox-Modelle berechnet und der Likelihood-Quotienten-Test für den Vergleich beider Cox-Modelle durchgeführt [76]. Ein Vergleich der Vorhersagegüte des prognostischen Scores zwischen den Geschlechtern erfolgte, nach Berechnung des Harrell's C Index der jeweiligen multivariablen Cox-Modelle, deskriptiv.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Von 125 hatten 121 Patienten (97%) zum Zeitpunkt der Gabe des 1. Zyklus der PRRT bereits mindestens eine andere Therapielinie zur Behandlung des NET erhalten. Dabei erhielten insgesamt 78 Patienten mindestens eine operative Resektion, 87 Patienten Somatostatin-Analoga, 24 Patienten mTOR-Inhibitoren, 7 Patienten Tyrosinkinase-Inhibitoren, 38 Patienten mindestens einen Zyklus einer Chemotherapie, 19 Patienten ein lokalablatives Verfahren (SIRT, RFA, TAE oder Brachytherapie) und 6 Patienten eine Radiatio. 64 der 125 Patienten (51%) zeigten einen Primärtumor im Gastrointestinaltrakt, 30 Patienten (24%) einen Primärtumor im Pankreas, 11 Patienten (9%) einen Primärtumor in der Lunge und bei 20 Patienten (16%) war die Lokalisation des Primarius unbekannt (CUP, cancer of unknown primary). Die gesamten Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 festgehalten. Hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwechselwirkungen konnten in der Gesamtkohorte keine relevanten Nebenwirkungen (Nephrotoxizität \geq Grad 3, keine Hämatotoxizität \geq Grad 3, kein Tumorlysesyndrom) beobachtet werden.

Tabelle 1: Patientencharakteristika in der Gesamtkohorte und aufgeteilt anhand des De Ritis Quotienten (Cut-Off Wert: > 0,927); modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

Variable	n (%) oder Median (Spannweite)			p
	Gesamtkohorte	De Ritis Quotient niedrig	De Ritis Quotient hoch	
Gesamt	125	36	89	
Alter in Jahren	66 (35 - 87)	59 (37 - 80)	69 (35 - 87)	<0,001
Alter >66 Jahre	65 (52%)	8 (22%)	57 (64%)	<0,001
Alter ≤66 Jahre	60 (48%)	28 (78%)	32 (36%)	
<u>Geschlecht</u>				0,42
Männlich	79 (63%)	25 (69%)	54 (61%)	
Weiblich	46 (37%)	11 (31%)	35 (39%)	
<u>ECOG Score</u>				0,68
0	90 (72%)	28 (78%)	62 (70%)	
1	33 (26%)	8 (22%)	25 (28%)	
2	2 (2%)	-	2 (2%)	
Charlson Komorbiditäts Index (CCI)	1 (0 - 7)	1 (0 - 7)	1 (0 - 6)	0,94
<u>Primärlokalisation</u>				0,7
Gastrointestinal	64 (51%)	22 (61%)	42 (47%)	
Pankreas	30 (24%)	8 (22%)	22 (25%)	
Lunge	11 (9%)	2 (6%)	9 (10%)	
Unbekannt	20 (16%)	4 (11%)	16 (18%)	
Metastasierte Erkrankung	124 (99%)	36 (100%)	88 (99%)	
<u>Metastatische Ausdehnung</u>				
Hepatisch	119 (95%)	32 (89%)	87 (98%)	0,057
Lymphonodal	104 (83%)	25 (69%)	79 (89%)	0,016
Ossär	51 (41%)	12 (33%)	39 (44%)	0,32
Peritoneal	24 (19%)	4 (11%)	20 (23%)	0,21
Pulmonal	6 (5%)	2 (6%)	4 (5%)	1,0
Funktionalität	42 (34%)	11 (31%)	31 (35%)	0,68
Hedinger Syndrom	5 (4%)	1 (3%)	4 (5%)	1,0

Variable	n (%) oder Median (Spannweite)			p
	Gesamtkohorte	De Ritis Quotient niedrig	De Ritis Quotient hoch	
<u>Grading</u>				0,65
G1	24 (19%)	5 (14%)	19 (21%)	
G2	95 (76%)	29 (81%)	66 (74%)	
G3	6 (5%)	2 (6%)	4 (5%)	
<u>Laborwerte</u>				
Chromogranin A in µg/l	612 (14 - 601.700)	355 (14 - 5283)	751 (38 - 601.700)	0,027
Chromogranin A >204 µg/l	93 (74%)	23 (64%)	70 (79%)	0,11
Chromogranin A ≤204 µg/l	32 (26%)	13 (36%)	19 (21%)	
AST in U/l	29 (13 - 139)	30 (20 - 84)	28 (13 - 139)	0,34
ALT in U/l	28 (10 - 132)	46 (23 - 122)	23 (10 - 132)	<0,001
De Ritis Quotient	1,09 (0,46 - 2,87)	0,74 (0,46 - 0,93)	1,23 (0,93 - 2,87)	
Anzahl an PRRT Zyklen	3 (1 - 6)	3 (1 - 5)	3 (1 - 6)	0,084
<u>Vortherapien</u>				
Operative Resektion	78 (62%)	22 (61%)	56 (63%)	0,84
Somatostatin-Analoga	87 (70%)	20 (56%)	67 (75%)	0,034
mTOR-Inhibitor	24 (19%)	9 (25%)	15 (17%)	0,32
Tyrosin-Kinase-Inhibitor	7 (6%)	3 (8%)	4 (5%)	0,41
Chemotherapie	38 (30%)	10 (28%)	28 (32%)	0,83
Lokal ablative Therapie	10 (8%)	2 (6%)	8 (9%)	0,72
Radiatio	6 (5%)	1 (3%)	5 (6%)	0,67
Transarterielle Chemoembolisation	9 (7%)	3 (8%)	6 (7%)	0,72

Beide Untergruppen wurden mit dem Exakten Test nach Fisher oder dem Wilcoxon-Rangsummentest statistisch miteinander verglichen.

3.2 Patientencharakteristika in Abhängigkeit des De Ritis Quotienten

Unter Anwendung des Charité Cutoff Finders ergab ein De Ritis Quotient $> 0,927$ den niedrigsten p-Wert im Rahmen des Logrank-Tests und wurde folglich als Cut-Off festgelegt. Aufgeteilt entsprechend des De Ritis Quotienten zeigten sich im Exakten Test nach Fisher bzw. im Wilcoxon-Rangsummentest zwischen beiden Patientengruppen statistisch signifikante Unterschiede (siehe Tabelle 1). So waren Patienten mit einem hohen De Ritis Quotienten signifikant älter (Median: 69 Jahre versus 59 Jahre; $p < 0,001$), insbesondere signifikant häufiger älter als 66 Jahre (Anteil: 64% versus 22%; $p < 0,001$), zeigten signifikant öfter eine lymphonodale Metastasierung (Anteil: 89% versus 69%; $p = 0,016$), wiesen ein signifikant höheres prätherapeutisches CgA auf (Median: 751 $\mu\text{g/l}$ versus 355 $\mu\text{g/l}$; $p = 0,027$), hatten eine signifikant niedrigere prätherapeutische ALT (Median: 23 U/l versus 46 U/l; $p < 0,001$) und hatten signifikant öfter eine Vortherapie mittels SSA (Anteil: 75% versus 56%; $p = 0,034$).

3.3 Patientencharakteristika in Abhängigkeit des Geschlechts

Nach einer geschlechtsspezifischen Gruppierung der Patienten ergaben sich nach Durchführung des Exakten Test nach Fisher bzw. des Wilcoxon-Rangsummentests zwischen beiden Patientengruppen statistisch signifikante Unterschiede (Tabelle 2). Es zeigte sich, dass weibliche Patienten ein signifikant höheren prätherapeutischen De Ritis Quotienten aufwiesen ($p = 0,043$) und signifikant häufiger vor Durchführung der PRRT eine operative Resektion des NETs erhalten hatten ($p = 0,021$). Der nominelle Unterschied im De Ritis Quotienten zwischen beiden Geschlechtern war jedoch nach der Binarisierung ($> 0,927$) nicht mehr signifikant ($p = 0,42$). Im Hinblick auf das CgA zeigten sich weder in kontinuierlicher Form ($p = 0,45$) noch in binarisierter Form ($p = 0,40$) geschlechtsspezifische Unterschiede.

Tabelle 2: Patientencharakteristika aufgeteilt anhand des Geschlechts; eigene Darstellung

Variable	n (%) oder Median (Spannweite)		p
	Männer	Frauen	
Gesamt	79	46	
Alter in Jahren	66 (35 - 87)	68 (37 - 80)	0,61
Alter >66 Jahre	39 (49%)	26 (57%)	0,46
Alter ≤66 Jahre	40 (51%)	20 (44%)	
<u>ECOG Score</u>			0,59
0	59 (75%)	31 (67%)	
1	19 (24%)	14 (30%)	
2	1 (1%)	1 (2%)	
Charlson Komorbiditäts Index (CCI)	1 (0 - 6)	0 (0 - 7)	0,69
<u>Primärlokalisation</u>			1,00
Gastrointestinal	40 (51%)	24 (52%)	
Pankreas	19 (24%)	11 (24%)	
Lunge	7 (9%)	4 (9%)	
Unbekannt	13 (17%)	7 (15%)	
Metastasierte Erkrankung	78 (99%)	46 (100%)	1,00
<u>Metastatische Ausdehnung</u>			
Hepatisch	76 (96%)	43 (94%)	0,67
Lymphonodal	66 (84%)	38 (83%)	1,00
Ossär	33 (42%)	18 (39%)	0,85
Peritoneal	11 (14%)	13 (28%)	0,06
Pulmonal	4 (5%)	2 (4%)	1,00
Funktionalität	28 (35%)	14 (30%)	0,67
Hedinger Syndrom	3 (4%)	2 (4%)	1,00
<u>Grading</u>			0,50
G1	17 (22%)	7 (15%)	
G2	59 (75%)	36 (78%)	
G3	3 (4%)	3 (7%)	

Variable	n (%) oder Median (Spannweite)		p
	Männer	Frauen	
<u>Laborwerte</u>			
Chromogranin A in µg/l	681 (14 - 195.900)	565 (39 - 601.700)	0,45
Chromogranin A >204 µg/l	61 (77%)	32 (70%)	0,40
Chromogranin A ≤204 µg/l	18 (23%)	14 (30%)	
AST in U/l	28 (13 - 139)	32 (14 - 123)	0,80
ALT in U/l	28 (10 - 132)	25 (13 - 109)	0,15
De Ritis Quotient	1,05 (0,52 - 2,00)	1,18 (0,46 - 2,87)	0,043
De Ritis Quotient >0,927	54 (68%)	35 (76%)	0,42
De Ritis Quotient ≤0,927	25 (32%)	11 (24%)	
Anzahl an PRRT Zyklen	3 (1 - 6)	3 (1 - 4)	0,339
<u>Vortherapien</u>			
Operative Resektion	43 (54%)	35 (76%)	0,021
Somatostatin-Analoga	53 (67%)	34 (74%)	0,55
mTOR-Inhibitor	16 (20%)	8 (17%)	0,82
Tyrosin-Kinase-Inhibitor	4 (5%)	3 (7%)	0,71
Chemotherapie	27 (34%)	11 (24%)	0,31
Lokal ablative Therapie	4 (5%)	6 (13%)	0,17
Radiatio	4 (5%)	2 (4%)	1,00
Transarterielle Chemoembolisation	7 (9%)	2 (4%)	0,48

Beide Untergruppen wurden mit dem Exakten Test nach Fisher oder dem Wilcoxon-Rangsummentest statistisch miteinander verglichen.

3.4 Progressionsfreies Überleben

102 der 125 Patienten (82%) wiesen im Beobachtungszeitraum ein PD auf. Dabei betrug das mediane PFS der Gesamtkohorte 15,8 Monate (IQR: 8,2 - 28,5 Monate; Abb. 1). Wiederum hatten Patienten, die im Beobachtungszeitraum keinen Progress des NET aufwiesen, einen medianen Beobachtungszeitraum von 19 Monaten (IQR: 15,8 - 25,0 Monate).

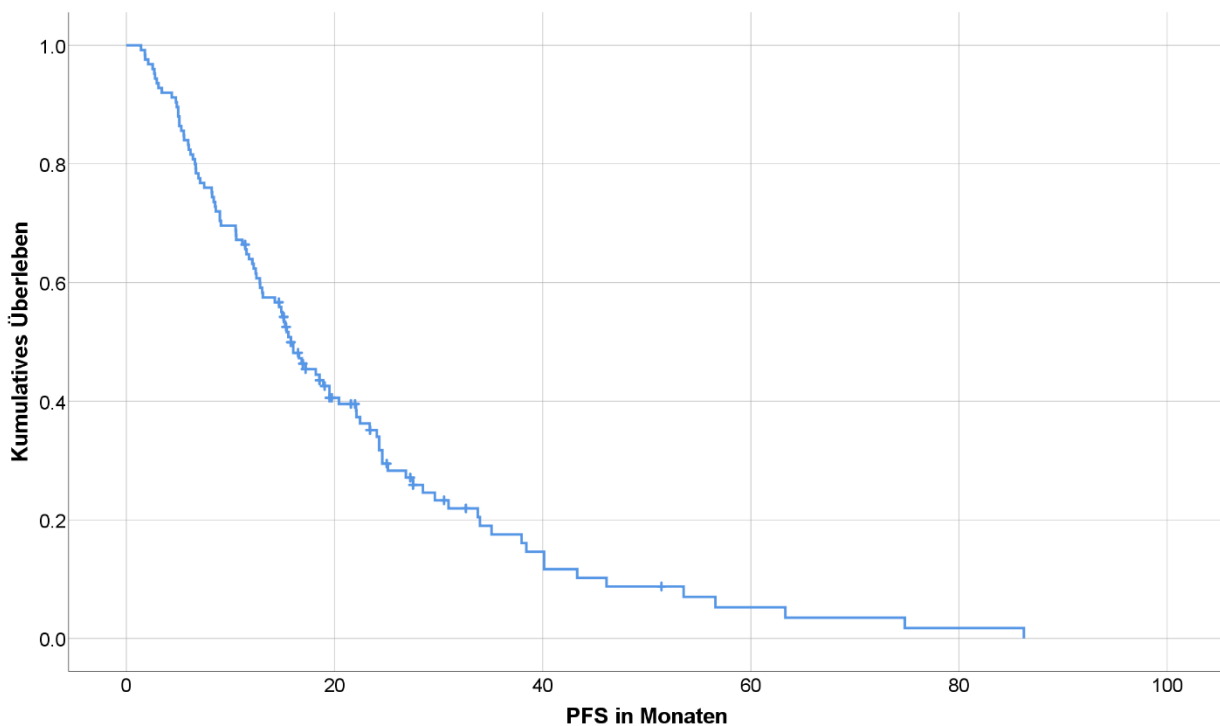


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens der Gesamtkohorte; modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

Patienten mit hohem prätherapeutischem De Ritis Quotienten $> 0,927$ (Median: 14,7 Monate; IQR: 7,1 – 24,3 Monate) zeigten im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen De Ritis Quotienten (Median: 24,3 Monate; IQR: 8,5 – 38,4 Monate) ein statistisch signifikant kürzeres PFS (Logrank-Test: $p = 0,006$; Abb. 2). Ebenso wiesen Patienten mit einem hohen CgA $> 204 \mu\text{g/l}$ (Median: 13,1 Monate; IQR: 6,7 – 22,5 Monate) im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigen CgA (Median: 26,9 Monate; IQR: 16,6 – 38,4 Monate) ein statistisch signifikant kürzeres PFS auf (Logrank-Test: $p = 0,001$; Abb. 3). Hingegen zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das PFS (Logrank-Test: $p = 0,31$; Abb. 4).

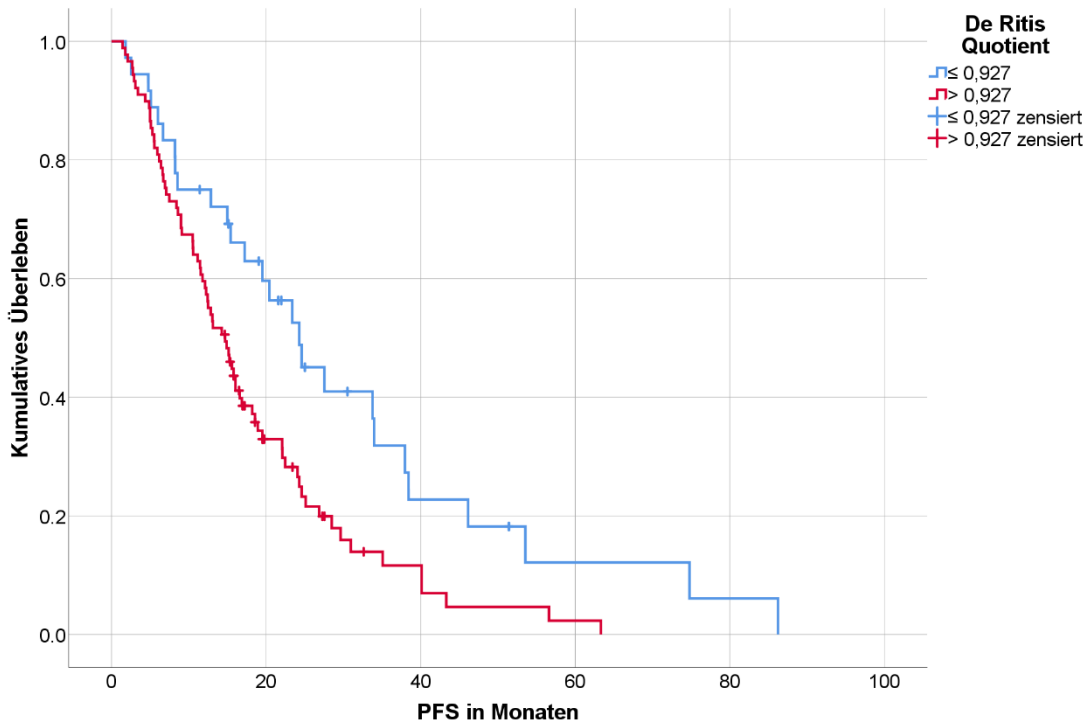


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der anhand des De Ritis Quotienten aufgeteilten Patienten; modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

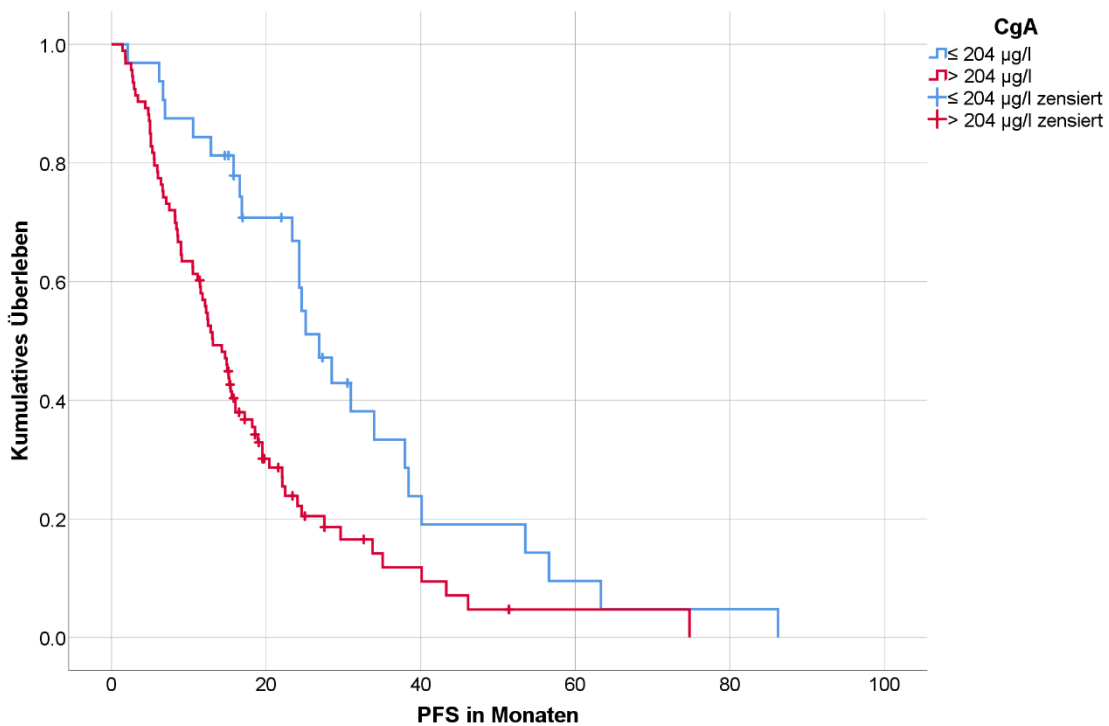


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der anhand des CgA aufgeteilten Patienten; modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

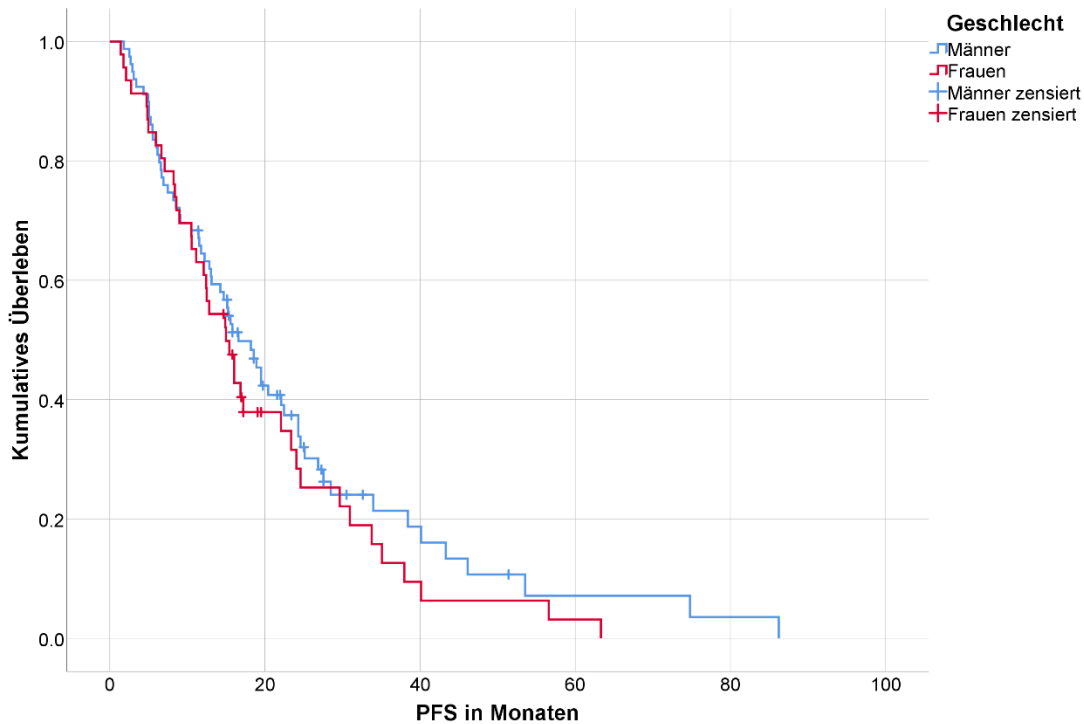


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der anhand des Geschlechts aufgeteilten Patienten; eigene Darstellung

Bei Durchführung der univariablen Cox-Regression (Tabelle 3) zeigten sich ein hoher De Ritis Quotient ($> 0,927$; HR: 1,89; 95% KI: 1,19 – 3,0; $p = 0,007$) sowie ein hohes CgA ($> 204 \mu\text{g/l}$; HR: 2,16; 95% KI: 1,35 – 3,46; $p = 0,001$) als statistisch signifikante Prognosefaktoren für ein kürzeres PFS. Ebenso wiesen Patienten mit einem Primarius des Pankreas (HR: 1,8; 95% KI: 1,11 – 2,94; $p = 0,018$) sowie Patienten mit einem Primarius der Lunge (HR: 2,62; 95% KI: 1,30 – 5,28; $p = 0,007$) im Vergleich zu Patienten mit einem Primarius des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikant kürzeres PFS auf. Ein ECOG Score von 2 (HR: 4,0; 95% KI: 0,95 – 16,84; $p = 0,059$) sowie ein höheres Alter (> 66 Jahre; HR: 1,46; 95% KI: 0,98 – 2,18; $p = 0,061$) erreichten in der univariablen Cox-Regression einen p -Wert $< 0,1$, allerdings keine statistische Signifikanz.

Die multivariable Cox-Regression umfasste dementsprechend das Alter >66 Jahre, den ECOG Score, die Primärlokalisierung, den De Ritis Quotienten $> 0,927$ und ein CgA $> 204 \mu\text{g/l}$. Lediglich ein hoher De Ritis Quotient (HR: 1,7; 95% KI: 1,01 – 2,86; $p = 0,047$) sowie ein hohes CgA (HR: 2,05; 95% KI: 1,24 – 3,39; $p = 0,005$) bewiesen sich in der multivariablen Cox-Regression (Tabelle 3) als statistisch signifikante, unabhängige Prognosefaktoren eines kürzeren PFS.

Tabelle 3: Univariable und multivariable Cox-Regression; modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

Variable	Univariable Cox Regression			Multivariable Cox Regression		
	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (>66 Jahre)	1,46	0,98 - 2,18	0,061	0,97	0,61 - 1,53	0,89
Geschlecht (männlich)	0,82	0,55 - 1,22	0,32	-	-	-
ECOG Score	-	-	0,074	-	-	0,22
0		<i>Referenz</i>			<i>Referenz</i>	
1	1,41	0,89 - 2,24	0,14	1,32	0,81 - 2,14	0,27
2	4,0	0,95 - 16,84	0,059	3,08	0,70 - 13,48	0,14
Charlson Komorbiditäts Index (CCI)	0,93	0,81 - 1,07	0,33	-	-	-
Primärlokalisierung	-	-	0,014	-	-	0,09
Gastrointestinal		<i>Referenz</i>			<i>Referenz</i>	
Pankreas	1,8	1,11 - 2,94	0,018	1,51	0,92 - 2,47	0,11
Lunge	2,62	1,30 - 5,28	0,007	1,81	0,88 - 3,72	0,10
Unbekannt	1,08	0,61 - 1,94	0,79	0,79	0,43 - 1,46	0,45
Metastatische Ausdehnung						
Hepatisch	0,59	0,26 - 1,35	0,21	-	-	-
Lymphonodal	1,33	0,74 - 2,40	0,34	-	-	-
Ossär	0,93	0,62 - 1,39	0,72	-	-	-
Peritoneal	1,17	0,73 - 1,87	0,51	-	-	-
Pulmonal	1,05	0,43 - 2,58	0,92	-	-	-
Funktionalität	0,83	0,55 - 1,26	0,39	-	-	-
Hedinger Syndrom	1,35	0,55 - 3,33	0,52	-	-	-
De Ritis Quotient (>0.927)	1,89	1,19 - 3,0	0,007	1,7	1,01 - 2,86	0,047
CgA (>204 µg/l)	2,16	1,35 - 3,46	0,001	2,05	1,24 - 3,39	0,005

3.5 Prognostischer Score

Nach Erstellung eines gleichgewichteten Summenscores aus binarisiertem CgA und binarisiertem De Ritis Quotienten wiesen 70 Patienten (56%) mit zwei Risikofaktoren ein medianes PFS von 12,4 Monaten (IQR: 6,6 – 22,1 Monate), 42 Patienten (34%) mit einem Risikofaktor ein medianes PFS von 20,4 Monaten (IQR: 8,5 – 33,8 Monate) und 13 Patienten (10%) ohne Risikofaktor ein medianes PFS von 34,0 Monaten auf (IQR: 24,3 – 38,4 Monate; Abb. 5). Die Unterschiede im PFS zwischen den einzelnen Score-Gruppen waren im Logrank Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

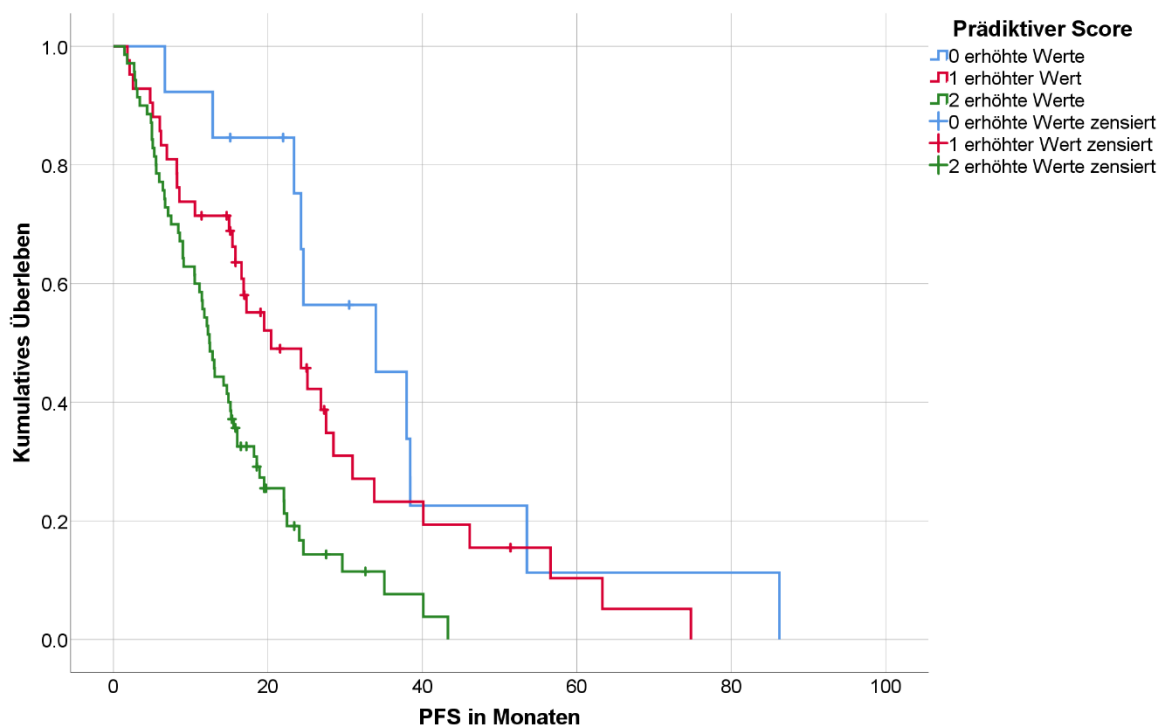


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der anhand des prognostischen Scores aufgeteilten Patienten, modifiziert nach Ruhwedel et al., 2021 [34]

Das Cox-Modell, welches das binarisierte Alter, ECOG Score, Primärlokalisierung und das binarisierte CgA umfasste (nachfolgend Modell 1 genannt), erreichte einen Likelihood-Quotienten (LQ) χ^2 von 11,5 sowie ein Harrell's C von 0,633. Eine statistisch signifikante Erhöhung der Vorhersagegüte wurde beobachtet, wenn das Cox-Modell anstelle des CgA $> 204 \mu\text{g/l}$ den kombinierten Summenscore aus binarisiertem CgA und De Ritis Quotienten beinhaltet (LQ $\chi^2 = 14,0$; Harrell's C = 0,65; LQ-Test: $p < 0,001$; nachfolgend Modell 2 genannt). Nach einer geschlechtsspezifischen Gruppierung der Patienten wurde das Harrell's C von Modell 2 für die Geschlechter getrennt berechnet. Hier erreichte Modell 2 bei männlichen, wie bei weiblichen Patienten ein Harrell's C von 0,62.

4 Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der Studie war es den prätherapeutischen, prognostischen Einfluss des De Ritis Quotienten auf das PFS bei Patienten mit NET und Behandlung mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT zu analysieren [34]. Unsere Ergebnisse demonstrieren, dass sowohl der De Ritis Quotient als auch das CgA in der multivariablen Cox-Regression statistisch signifikante Prädiktoren eines kürzeren PFS waren [34]. Außerdem wurde anhand des Harrell's C Index dargelegt, dass ein aus CgA und De Ritis Quotient gebildeter prognostischer Score, im Vergleich zu etablierten Parametern eine statistisch signifikant höhere prädiktive Genauigkeit besitzt [34]. Wiederum zeigte das Geschlecht der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Zwischen den nach dem Geschlecht gruppierten Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verteilung des De Ritis Quotienten sowie der Rate an vorausgegangenen operativen Resektionen des NET. Bis zur Veröffentlichung von Teilergebnissen dieser Studie waren uns keine Arbeiten bekannt, die den De Ritis Quotienten im Zusammenhang mit NET untersucht haben [34]. Im Folgenden werden die Ergebnisse anhand der bestehenden Literatur eingeordnet. Hierbei wird ebenso eine mögliche klinische Anwendung diskutiert.

4.2 Diskussion des Studienkollektivs

Neuroendokrine Tumore weisen mit 7,0 / 100.000 Personen eine sehr geringe Inzidenz auf und sind damit als seltene Tumorentität anzusehen [9]. Sie machen in Deutschland etwa 1,2% aller bösartigen Neubildungen aus [77]. Entsprechend limitiert ist die Akquisition einer repräsentativen Anzahl an betroffenen Patienten im Rahmen einer Studie. In der vorgelegten Arbeit wurden die Daten von 125 Patienten mit histologisch gesichertem NET und einer Behandlung mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT im Zeitraum zwischen September 2007 und Oktober 2019 eingeschlossen. Vergleichbare Studien, welche ebenfalls NET im Zusammenhang mit einer PRRT untersuchten, griffen auf Fallzahlen einer geringeren Größenordnung zurück. So schlossen im Rahmen retrospektiver Studien z.B. Kobayashi et al. 35 Patienten, Katona et al. 28 Patienten und Baum et al. 56 Patienten ein [21,24,25]. Wiederum schloss die internationale und multizentrische randomisiert kontrollierte NETTER-1 Studie insgesamt 116 Patienten in den PRRT-Arm ein [26]. In Anbetracht der niedrigen Inzidenz Neuroendokriner Tumore

und vorausgegangener Studien ist eine Zahl von 125 Patienten somit als repräsentativ anzusehen.

Bei Betrachtung des Gradings der einzelnen NET zeigt sich in unserer Patientenkohorte eine Verteilung von 19% G1-Tumoren, 76% G2-Tumoren und 5% G3-Tumoren. Ähnliche Verteilungsmuster sind in der Literatur zu finden, so wies eine retrospektive Studie von Aalbersberg et al. ein ähnliches Verteilungsmuster von 32% G1-Tumoren, 61% G2-Tumoren und 8% G3-Tumoren auf [20]. Baum et al. schloss wiederum 34% G1-Tumore, 41% G2-Tumore und 5% G3-Tumore (bei 20% der Tumore war das Grading unbekannt) ein [24]. Eine weitere retrospektive Studie von Zhang et al., welche NET im Zusammenhang mit einer PRRT analysierte, umfasste 24% G1-Tumore, 50% G2-Tumore und 6% G3-Tumore (bei 21% der Tumore wurde das Grading nicht bestimmt) [78]. Somit kann die Verteilung des Gradings unserer Patientenkohorte als repräsentativ und vergleichbar mit bisherigen Studien angesehen werden.

Weiterführend wies unsere Patientenkohorte, aufgeteilt anhand der Lokalisation der Primarien, ein Anteil von 51% gastrointestinalen NET, 24% pankreatischen NET, 9% pulmonalen NET und 16% CUP-NET auf. Ähnliche Studien dokumentierten eine vergleichbare Verteilung der Primärlokalisierung. Beispielsweise zeigte eine Studie von Aalbersberg et al. eine Verteilung von 34% gastrointestinalen NET, 35% pankreatischen NET, 8% pulmonalen NET und 14% CUP-NET (in 10% der Fälle handelte es sich um eine andere Primärlokalisierung) [20]. Eine Analyse des deutschen NET-Registers aus dem Jahr 2018 ergab eine in Deutschland vorliegende Verteilung von 45% gastrointestinalen NET, 23% pankreatischen NET, 6% pulmonalen NET und 8% CUP-NET (in 3% der Fälle handelte es sich um eine andere Primärlokalisierungen; in 15% der Fälle fehlten Angaben zur Primärlokalisierung) [12]. Im Vergleich bestand in unserer Patientenkohorte demzufolge ein ähnliches Verteilungsmuster der Primärlokalisierungen.

Wie beschrieben, kommt die PRRT primär bei inoperablen Patienten mit metastasierten NET zum Einsatz. Im Rahmen eines palliativ intendierten Therapiesettings wiesen in unserer Studie 99% der Patienten eine distante Metastasierung zur Primärlokalisierung auf. Hierbei zeigte sich eine hepatische Metastasierung in 95% der Fälle, eine lymphonodale Metastasierung in 83% der Fälle, eine ossäre Metastasierung in 41% der Fälle, eine peritoneale Metastasierung in 19% und eine pulmonale Metastasierung in 5%. Ein vergleichbares Metastasierungsmuster ließ sich in der NETTER-1 Studie mit 84%

hepatischen Metastasen, 66% lymphnodalen Metastasen, 11% ossären Metastasen, 6% peritonealen Metastasen und 9% pulmonalen Metastasen beobachten [26]. Eine Analyse des deutschen NET-Registers ergab für metastasierte NET ein Metastasierungsmuster von 77% hepatischen Metastasen, 63% lymphnodalen Metastasen, 22% ossären Metastasen, 14% peritonealen Metastasen und 8% pulmonalen Metastasen [12].

Es ist zusammenzufassen, dass das dieser Arbeit zugrundeliegende Studienkollektiv nach Einordnung der bisherigen Literatur als repräsentativ zu beschreiben ist.

4.3 Diskussion des progressionsfreien Überlebens

In unserer Patientenkohorte wurde ein medianes PFS von 15,8 Monaten berechnet. Im Rahmen retrospektiver Studien wurden in der Vergangenheit mediane PFS zwischen 13 und 27 Monaten beschrieben [20-25]. Im direkten Vergleich wurde in einer erst kürzlich publizierten Studie von Kobayashi et al. ein medianes PFS von 13 Monaten ermittelt [25]. Ein Unterschied zu unserer Studie besteht insbesondere in einer deutlich kleineren Patientenzahl von nur 35 Patienten [25]. Unter Beachtung der in der Studie von Kobayashi et al. ermittelten Standardabweichung des medianen PFS (95% KI: 9 – 17 Monate) widersprechen sich die Ergebnisse nicht, da ein im Vergleich zu unserer Studie kürzeres PFS zufallsbedingt zustande gekommen sein könnte [25]. Ebenso kann in Anbetracht der geringen Stichprobengröße die Existenz eines Selection Bias nicht ausgeschlossen werden [25]. Ein deutlich höheres medianes PFS von 22 Monaten wurde hingegen in der bereits angeführten Studie von Aalbersberg et al. bestimmt [20]. Im Rahmen der genannten Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die mindestens drei Zyklen einer PRRT erhalten haben, wodurch ein im Vergleich zu dieser Studie längeres medianes PFS erklärt werden kann [20]. Eine weitere Studie, welche ein längeres medianes PFS von 26 Monaten bestimmen konnte, wurde von Ezziddin et al. durchgeführt [23]. Auch hier lag eine Schwäche in der geringen Patientenzahl von 22 Patienten, wodurch das dort ermittelte mediane PFS (95% KI: 9 – 45 Monate) unter entsprechender Vorsicht zu interpretieren ist [23]. Eine größere Studie, welche insgesamt 495 Patienten eingeschlossen hatte, wurde von Zhang et al. durchgeführt und bestimmte ein medianes PFS von 20 Monaten [78]. In Anbetracht der genannten Studien ist zusammenzufassen, dass das in dieser Arbeit determinierte mediane PFS mit den Daten vorausgegangener Studien vergleichbar ist.

4.4 Diskussion des Einflusses des Geschlechts

Nach Aufteilung der Patienten anhand des Geschlechts zeigten sich in unserer Studie zwischen beiden Geschlechtern keine signifikanten Differenzen im PFS. Dies bestätigt Ergebnisse von Katona et al. [21]. Unterschiede zwischen den Studien lagen hierbei insbesondere in der deutlich geringeren Patientenzahl von nur 32 Patienten bei Katona et al. und in der Verwendung unterschiedlicher Radionuklide (^{90}Y und ^{177}Lu) [21]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte eine Auswertung der US-amerikanischen SEER-Database anhand der Patientendaten von 73.782 Patienten mit NET nachweisen, dass Frauen insgesamt ein längeres Gesamtüberleben aufweisen [44]. Dennoch muss betont werden, dass ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit unserer Studie nur eingeschränkt möglich ist. Zum einen handelt es sich hier um eine Analyse eines unterschiedlichen Endpunktes. Zum anderen umfasst unser Patientenkollektiv vornehmlich Patienten mit fortgeschrittenen, metastatierten NET, welche ausschließlich mit einer PRRT behandelt wurden, während in die SEER-Database alle Patienten unabhängig von Stadium und Therapie eingeschlossen werden [44]. Somit ist auch nach Prüfung der Literatur weiterhin zu schlussfolgern, dass das PFS nach PRRT nicht vom Geschlecht beeinflusst wird und damit die PRRT bei Frauen wie Männern gleichermaßen zur Anwendung kommen sollte.

Zusätzlich zeigten sich in der explorativen Analyse für die nach dem Geschlecht aufgeteilte Patientenkohorte, dass Frauen ein statistisch signifikant höheren De Ritis Quotienten aufwiesen und signifikant häufiger vor PRRT eine operative Resektion durchliefen. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung des De Ritis Quotienten sind in der Literatur bereits vorbeschrieben. So konnte beispielsweise Mera et al. im Rahmen einer Analyse von 3.618 zufällig ausgewählten Blutsera, welche zur laborchemischen Untersuchung eingeschickt wurden, nachweisen, dass sich bei Frauen regelhaft ein im Vergleich zu Männern höherer De Ritis Quotient zeigt (Median: 0,9 versus 0,81) [79]. Die aufgezeigten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung des kontinuierlichen De Ritis Quotienten verloren in der aktuellen Auswertung jedoch nach der Binarisierung des Parameters ihre Signifikanz. Wiederum zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Verteilung des binarisierten CgA und der prognostische Score zeigte nach Berechnung der Vorhersagegüte keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Somit ist festzustellen, dass der in dieser Arbeit

etablierte prognostische Score eine geschlechtsunabhängige prognostische Bedeutung besitzt und durch die gezeigten Differenzen nicht beeinflusst wird.

Darüber hinaus fanden sich in der Literatur keine vergleichbaren Ergebnisse in Bezug auf die erhöhte Rate an operativen Resektionen vor PRRT bei Frauen. Zu beachten ist dabei, dass in dieser explorativen Analyse mit vielen untersuchten Faktoren zwischen beiden Geschlechtern (insgesamt 29 Vergleiche) das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses besteht. Durch die hohe Anzahl an Vergleichen tritt ein kumulativer Alpha-Fehler auf. Auf eine entsprechende Korrektur wurde verzichtet, um in dieser explorativen Analyse mögliche geschlechterspezifische Unterschiede sensitiv erfassen zu können. Zur Bestätigung der beobachteten Zusammenhänge wäre dann eine konfirmatorische Analyse erforderlich.

4.5 Diskussion der prognostischen Faktoren

4.5.1 De Ritis Quotient

Die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen De Ritis Quotienten wurde bereits in verschiedenen Tumorentitäten analysiert [51-59,80-82]. Im Detail finden sich in der Literatur unter anderem Studien zum Nierenzellkarzinom, Prostatakarzinom, Blasenkarzinom, Urothelkarzinom, Pankreaskarzinom und Nasopharynxkarzinom [51-59,80-82]. Die erste Studie, die diese prognostische Bedeutung an Patienten aufgezeigt hatte, wurde von Bezan et al. durchgeführt [51]. Hierzu wurden retrospektiv Patientendaten evaluiert, welche das Vorliegen eines nicht-metastasierten Nierenzellkarzinoms dokumentierten [51]. Die Patienten wurde hierbei mithilfe eines Cut-Off Wertes eines De Ritis Quotienten von 1,26 in zwei Gruppen aufgeteilt [51]. Erstmals wurde im Rahmen der genannten Studie nachgewiesen, dass ein erhöhter De Ritis Quotient mit einem statistisch signifikant erniedrigten OS assoziiert war (OS: De Ritis \geq 1,26, HR =1,76; $p < 0,001$) [51]. Weitere Ergebnisse lieferte ebenso eine von Wu et al. durchgeführte Metaanalyse [60]. Dabei untersuchten die Autoren zur Analyse des OS die Daten von insgesamt 8.853 Patienten und schlossen unterschiedliche Tumorentitäten ein [60]. Es zeigte sich, dass ein hoher De Ritis Quotient Cut-Off-unabhängig und statistisch signifikant mit einem kürzeren OS assoziiert war [60]. Die bisherige Literatur ergänzend konnten wir im Rahmen dieser Studie erstmalig den prognostischen Wert eines prätherapeutisch erhobenen De Ritis Quotienten bei Patienten mit NET und Behandlung mittels PRRT nachweisen [34].

Innerhalb der genannten Studien variierten die Cut-Off Werte des De Ritis Quotienten zwischen 1,1 und 1,65 [34,51-59,80-82]. Diese sind damit definitiv höher als der Cut-Off Wert von 0,927 unserer Arbeit. Unterschiede zwischen der eigenen Publikation und vorausgegangen Studien bestanden zunächst in den unterschiedlichen Tumorentitäten [51-59,80-82]. Ein pantumoraler Vergleich muss stets mit Vorsicht erfolgen. Zusätzliche Unterschiede betreffen insbesondere die Häufigkeit einer metastasierten Erkrankung. So untersuchte Yuk et al. den De Ritis Quotienten bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Blase, die eine radikale Zystektomie erhalten hatten und schloss hierbei zwar Patienten ein, die eine Fernmetastasierung aufwiesen [58]. Dennoch lag der Anteil an Patienten mit einer metastasierten Erkrankung bei 0,8% und war damit deutlich niedriger als der Anteil (99%) dieser Arbeit [58]. Weitere Studien sind eingeschränkt vergleichbar, da nur Patienten eingeschlossen wurden, die an einem nicht-metastasierten Primarius unterschiedlicher Entität litten [51-57].

Im Rahmen von Studien, die die prognostische Bedeutung des prätherapeutischen De Ritis Quotienten im Rahmen metastasierter urogenitaler Tumorentitäten (Nierenzellkarzinom / Prostatakarzinom) untersuchten, lagen die genutzten Cut-Off Werte zwischen 1,2 und 1,35 [80-82]. In der Studie, welche von Kang et al. durchgeführt wurde, wurden Patienten, die eine hepatische Metastasierung aufwiesen, ausgeschlossen [80]. In den anderen zuvor angeführten Studien betrug der Anteil an Patienten mit hepatischer Metastasierung 9,4% [81], bzw. der Anteil an Patienten mit viszeraler Metastasierung 17,6% [82]. Da die Aktivität der ALT im Lebergewebe nachgewiesenermaßen am höchsten ist, ist durch eine in unserer Studie hepatisch dominante Metastasierungsrate von 95% der Patienten ein Vergleich der Cut-Off Werte somit nur bedingt möglich [46]. Eine bessere Vergleichbarkeit würde demnach Riedl et al. bieten, da hier der Anteil an Patienten mit einer metastasierten Erkrankung im Vergleich zu den bereits angeführten Studien mit 72% deutlich höher war [59]. Riedl et al. untersuchte dabei Patienten mit fortgeschrittenen Pankreaskarzinom, die als Erstlinientherapie eine systemische Chemotherapie mit Gemcitabin und Nab-Paclitaxel erhalten hatten [59]. Wiederum erwies sich in dieser Patientenkohorte, determiniert mit Hilfe des Youden-Indexes, die 48ste Perzentile der Verteilung des De Ritis Quotienten als optimaler Cut-Off [59]. Leider ließ sich hierzu in der Publikation von Riedl et al. kein genauer Zahlenwert zuordnen [59]. Der Median bzw. die 50te Perzentile lag nichtsdestotrotz bei einem De Ritis Quotienten von 0,99 (25te Perzentile: 0,78; 75te

Perzentile: 1,24), sodass dieser Wert unserem Cut-Off Wert von 0,927 nahekommt [59]. Weitere Unterschiede, die zu einer eingeschränkten Vergleichbarkeit der Cut-Off Werte zwischen den Studien beitragen, liegen in den zu unserer Studie unterschiedlichen Vortherapien sowie in der bislang fehlenden prospektiven Evaluation [51-59].

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in dem binarisierten Patientenkollektiv in der Verteilung der erfassten Charakteristika. So erwies sich, dass Patienten mit einem prätherapeutisch hohen De Ritis Quotienten statistisch signifikant häufiger älter als 66 Jahre waren, vorrangig eine lymphonodale Metastasierung sowie prätherapeutisch ein höheres CgA aufwiesen und häufiger eine Vortherapie mit SSA erhalten hatten. Zusätzlich war in unserer Patientenkohorte die ALT in der Patientengruppe mit einem hohen De Ritis Quotienten statistisch signifikant niedriger als in der Patientengruppe mit einem niedrigen De Ritis Quotienten. Gleichzeitig wies die AST im Vergleich beider Patientengruppen keine statistisch signifikant unterschiedliche Verteilung auf. Somit kam es in unserer Patientenkohorte zu einem hohen De Ritis Quotienten durch eine in Relation zum ALT erhöhte AST zustande. In Anbetracht der in der Einleitung geschilderten Verbindungen, bekräftigt dies die Hypothese, wodurch ein hoher De Ritis Quotient in unserer Studie auf einen geänderten Kohlenhydratmetabolismus in den Tumorzellen zurückzuführen ist und somit in einer schlechteren Prognose resultiert [34,51-58,60-62]. Bereits Autoren vorausgegangener Studien mit anderen Tumorentitäten konnten aufzeigen, dass Patienten mit einem hohen De Ritis Quotienten statistisch signifikant älter waren und zu einer höheren Rate an lymphonodaler Metastasierung neigten [51-53,56,58,59]. Bislang fehlen Vergleichsstudien, die den De Ritis Quotienten in Zusammenhang mit NET untersuchen, weshalb vergleichbare Daten zur Verteilung des CgA und einer Vortherapie mit SSA fehlen. Eine mögliche hypothetische Begründung der Verteilungsunterschiede könnte auch hier in dem zu Anfang dieser Arbeit geschilderten Zusammenhang zwischen dem De Ritis Quotienten und dem „Warburg-Effekt“ liegen, während es die genauen physiologischen Verknüpfungen noch zu finden gilt [62]. Unberührt von den statistisch signifikanten Unterschieden in der Verteilung der Charakteristika beider Gruppen, bleibt die in dieser Studie nachgewiesene unabhängige prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten.

4.5.2 Chromogranin A

Darüber hinaus bewies sich das CgA bereits in vorausgegangen Studien als prognostischer Parameter bei Patienten mit NET, die zur Therapie eine PRRT erhalten haben [20,35,36]. So untersuchte Aalbersberg et al. diesen Zusammenhang im Rahmen einer retrospektiven Studie an insgesamt 782 Patienten [20]. Im Gegensatz zu unserer Studie verwendete Aalbersberg et al. als Cut-Off Werte des CgA die einzelnen Quartilen und verglich das zweite (112 – 333 µg/l), dritte (336 – 1168 µg/l) und vierte (> 1168 µg/l) Quartil mit dem ersten (< 112 µg/l) Quartil der Verteilung des CgA im Hinblick auf das statistische Risiko eines kürzeren PFS [20]. Dabei zeigte sich, dass das dritte und vierte Quartile mit einem statistisch signifikant kürzerem PFS assoziiert waren [20]. Hingegen erreichte das zweite Quartil in seiner prognostischen Bedeutung keine statistische Signifikanz [20]. Im Vergleich liegen Unterschiede insbesondere in der fehlenden Signifikanz des zweiten Quartils, in dessen Wertebereich auch der in dieser Arbeit verwendete statistisch signifikante Cut-Off Wert gelegen hätte, sowie im medianen CgA, welches in unserer Studie fast doppelt so hoch (336 versus 612 µg/l) war [20,34]. Die genannten Differenzen können sich dadurch ergeben, dass Aalbersberg et al. nur Patienten eingeschlossen hat, die mindestens drei Zyklen einer PRRT erhalten haben [20,34]. Damit wurden Patienten, die bereits im Zwischenstaging nach zwei oder weniger Zyklen kein Ansprechen bzw. einen Progress aufwiesen aus der Studie ausgeschlossen [20,34]. Des Weiteren nutzte Aalbersberg et al. durch die Verwendung mehrerer Cut-Offs ein unterschiedliches statistisches Konzept [20]. Im Gegensatz hierzu wurde in der eigenen Arbeit ein solitärer Cut-Off Wert (2xULN; > 204 µg/l) verwendet, da dieser bereits im Rahmen einer prospektiven und multinationalen Phase-2 Studie erprobt wurde [34,71]. Ebenso muss erwähnt werden, dass labortechnische Methoden zur quantitativen Bestimmung des CgA nicht standardisiert sind und eine Varianz zwischen Laboren bekannt ist. Deshalb sollten die Werte interinstitutionell nur mit Vorsicht verglichen werden [34,83].

4.6 Limitationen dieser Arbeit

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie, die die folgenden Limitationen aufweist. So konnte im Rahmen dieser Studie nur auf bereits bestehende Daten zurückgegriffen werden. Dadurch konnten nur Parameter analysiert werden, die bereits heute innerhalb der klinischen Routine bestimmt werden. Außerdem war es

hierdurch ebenso nicht möglich, die Zeitpunkte bzw. die zeitlichen Abstände der Erhebung der einzelnen Parameter festzulegen, bzw. zu beeinflussen. In der Literatur wird beschrieben, dass es nach Erhalt eines PRRT-Zyklus zu einer passageren Erhöhung der AST, der ALT und des CgA kommen kann [24,34,69]. Allerdings waren die in dieser Studie betrachteten Laborparameter nicht dazu geeignet, kurzfristige Veränderungen ebenjener Laborwerte posttherapeutisch zu untersuchen, da diese, der klinischen Routine geschuldet, zumeist nur kurz vor Gabe des jeweiligen PRRT-Zyklus bestimmt wurden [34]. Im Rahmen der therapeutischen Anwendung ionisierender Strahlen kann es als Komplikation zu einer strahleninduzierten Lebererkrankung kommen (Radiation-induced Liver Disease; RILD) [84]. Diese zeigt sich unter anderem 4 bis 8 Wochen nach Therapie durch eine isolierte Erhöhung der ALP [84]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden posttherapeutische Veränderungen der ALP nicht erfasst. Künftige prospektive Studien sollten demnach engmaschige posttherapeutische Kontrollen der ALT, der AST, des CgA und der ALP durchführen, um hierdurch Rückschlüsse auf eine mögliche prognostische Bedeutung kurzfristiger posttherapeutischer Veränderungen dieser Laborwerte ziehen zu können. Allerdings bleibt die in dieser Arbeit aufgezeigte mögliche prätherapeutische, prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten und des CgA hiervon unberührt. Des Weiteren muss darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine monozentrische Studie handelt und das CgA, bzw. die hier ermittelten Cut-Off Werte einer eingeschränkten Beurteilung unterliegen sollten, da erhöhte interinstitutionelle Variabilität der Laborparameter in der Literatur beschrieben sind [34,83]. Eine weitere Limitation besteht darin, dass die von uns durchgeführte Studie keine Kontrollkohorte aufweist, die eine andere Therapie erhalten hat. Demnach bleibt unbestätigt, ob der De Ritis Quotient bei allen NET Patienten eine prognostische Bedeutung besitzt.

4.7 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Anhand der vorliegenden Ergebnisse erscheint eine bislang fehlende prospektive Validierung des De Ritis Quotienten bei Patienten mit NET und Therapie mittels PRRT sinnvoll [34]. Zusätzlich haben theoretische Ansätze, die genauen physiologischen Zusammenhänge zwischen einem hohen De Ritis Quotienten und einem niedrigen PFS zu erklären, bislang hypothetischen Charakter [34]. Deshalb sollten die genauen physiologischen Verknüpfungen Forschungsgegenstand künftiger Studien werden [34].

In aktuellen Leitlinien orientieren sich Empfehlungen zu posttherapeutischen Follow-Up Untersuchungen bislang vor allem an der WHO-Klassifikation der NET und somit am Ki67-Index, bzw. der Mitoserate in Mitosen pro 10 HPF [1,14]. So wird in der aktuellen Leitlinie der ESMO Patienten mit G1 NET eine Follow-Up Bildgebung (CT oder MRT) alle 6 Monate empfohlen, während Patienten mit G2 NET alle 3 Monate eine solche Bildgebung erhalten sollten [1]. Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse zeigen, dass der prätherapeutische De Ritis Quotient einen unabhängigen prognostischen Wert besitzt, sodass er in Zukunft zur Festlegung risikoadaptierter Follow-Up Intervalle nach Durchführung einer PRRT herangezogen werden könnte und hierdurch die WHO-Klassifikation sinnvoll ergänzen könnte. Eine Verkürzung des Follow-Up Intervalls nach PRRT bei Patienten mit G1 NET und einem prätherapeutisch erhöhten De Ritis Quotienten wäre sinnvoll, da diese Patienten ein im Vergleich höheres Risiko für einen früheren Progress aufweisen. Dadurch könnten Patienten mit progressiver Erkrankung frühzeitig erkannt und hierdurch entsprechend früher einem Therapiewechsel zugeführt werden. Dennoch muss erneut der explorative Charakter der vorliegenden Arbeit betont werden und definitive Empfehlungen bedürfen einer prospektiven Evaluation des De Ritis Quotienten. Zusätzlich sollte auch der verwendete Score aus De Ritis Quotient und CgA Bestandteil prospektiver Studien werden. Eine Erweiterung um weitere unabhängige prognostische Parameter ist sinnvoll und könnte genauere Aussagen zum Risiko eines frühen posttherapeutischen Progresses ermöglichen.

Bislang ist es unklar, ob Patienten mit NET und einem prätherapeutisch erhöhten De Ritis Quotienten lediglich bei Anwendung einer PRRT ein im Vergleich kürzeres PFS zeigen. Es müssen weitere explorative bzw. prospektive Studien folgen, um den prognostischen Wert des prätherapeutischen De Ritis Quotienten auch im Kontext anderer Behandlungsansätze bei NET zu evaluieren. Erst hiernach können definitive Therapieempfehlungen für betroffene Patienten abgeleitet werden.

In dieser Arbeit zeigte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das PFS. Es ist somit davon auszugehen, dass Patienten geschlechtsunabhängig von einer PRRT profitieren. Das Geschlecht sollte somit die Therapieentscheidung eine PRRT durchzuführen nicht beeinflussen.

Neben der Verwendung von β -Strahlern im Rahmen einer PRRT bei NET, kann potenziell auch eine Verwendung von α -Strahlern in Frage kommen. Diese haben kürzlich

vielversprechende Ergebnisse bei Patienten gezeigt, die sich zuvor unter einer PRRT mit β -Strahlern therapieresistent (Stable Disease / Progressive Disease) zeigten [85,86]. An 32 betroffenen Patienten konnten Ballal et al. im Rahmen einer prospektiven Studie unter Verwendung von [^{225}Ac]Ac-DOTATATE eine objektivierbare Ansprechrate von 65% berechnen [85]. Entsprechend könnte eine Anwendung von α -Strahlern bei Patienten mit prätherapeutisch erhöhtem De Ritis Quotienten und frühzeitigem Progress nach einer PRRT mit β -Strahlern in Frage kommen. Dennoch muss betont werden, dass bisherige Daten zur Verwendung von α -Strahlern im Rahmen einer PRRT bei NET limitiert sind, da bislang nur wenige Studien mit geringer Patientenzahl ($n < 40$) vorliegen [86]. Zusätzlich sollten auch hier explorative bzw. prospektive Studien eine Evaluation des prognostischer Wertes des prätherapeutischen De Ritis Quotienten vornehmen. Außerdem fehlen bislang prospektive Studien, die einen direkten Vergleich zu einer PRRT mit β -Strahlern anstreben, sodass Patienten mit prätherapeutisch erhöhtem De Ritis Quotienten bei Indikationsstellung zur PRRT weiterhin zunächst einer Therapie mit β -Strahlern zugeführt werden sollten, da diese bereits im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie evaluiert wurde [26].

5 Schlussfolgerung

In der Analyse unseres Studienkollektivs lieferte der De Ritis Quotient bei Patienten mit NET wertvolle, prognostische Informationen in Bezug auf das Ansprechen auf eine PRRT [34]. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass das Follow-up von Patienten mit einem hohen De Ritis Quotienten und einem erhöhten CgA intensiviert werden sollte, da diese ein höheres Risiko eines frühen Progresses aufweisen [34]. Der De Ritis Quotient wird schon heute in der klinischen Routine standardmäßig erhoben und stellt hierbei einen einfach und kostengünstig zu erhebenden Laborparameter dar. Dabei sind die Grundlagen seiner prognostischen Bedeutung nicht vollständig geklärt [34]. Das Geschlecht sollte die Therapieentscheidung eine PRRT durchzuführen nicht beeinflussen

6 Literaturverzeichnis

1. Pavel, M.; Oberg, K.; Falconi, M.; Krenning, E.P.; Sundin, A.; Perren, A.; Berruti, A.; clinicalguidelines@esmo.org, E.G.C.E.a. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **2020**, *31*, 844-860, doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304.
2. Gustafsson, B.I.; Kidd, M.; Modlin, I.M. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* **2008**, *20*, 1-12, doi:10.1097/CCO.0b013e3282f1c595.
3. Nagtegaal, I.D.; Odze, R.D.; Klimstra, D.; Paradis, V.; Rugge, M.; Schirmacher, P.; Washington, K.M.; Carneiro, F.; Cree, I.A.; Board, W.H.O.C.o.T.E. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* **2020**, *76*, 182-188, doi:10.1111/his.13975.
4. Robertson, J.I. Carcinoid syndrome and serotonin: therapeutic effects of ketanserin. *Cardiovasc Drugs Ther* **1990**, *4 Suppl 1*, 53-58, doi:10.1007/BF00053427.
5. Halperin, D.M.; Shen, C.; Dasari, A.; Xu, Y.; Chu, Y.; Zhou, S.; Shih, Y.T.; Yao, J.C. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* **2017**, *18*, 525-534, doi:10.1016/S1470-2045(17)30110-9.
6. Pellikka, P.A.; Tajik, A.J.; Khandheria, B.K.; Seward, J.B.; Callahan, J.A.; Pitot, H.C.; Kvols, L.K. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* **1993**, *87*, 1188-1196, doi:10.1161/01.cir.87.4.1188.
7. Ito, T.; Lee, L.; Jensen, R.T. Carcinoid-syndrome: recent advances, current status and controversies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2018**, *25*, 22-35, doi:10.1097/MED.0000000000000376.
8. Davar, J.; Connolly, H.M.; Caplin, M.E.; Pavel, M.; Zacks, J.; Bhattacharyya, S.; Cuthbertson, D.J.; Dobson, R.; Grozinsky-Glasberg, S.; Steeds, R.P.; Dreyfus, G.; Pellikka, P.A.; Toumpanakis, C. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* **2017**, *69*, 1288-1304, doi:10.1016/j.jacc.2016.12.030.
9. Dasari, A.; Shen, C.; Halperin, D.; Zhao, B.; Zhou, S.; Xu, Y.; Shih, T.; Yao, J.C. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* **2017**, *3*, 1335-1342, doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
10. Hallet, J.; Law, C.H.; Cukier, M.; Saskin, R.; Liu, N.; Singh, S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* **2015**, *121*, 589-597, doi:10.1002/cncr.29099.
11. Hofland, J.; Feelders, R.A.; Brabander, T.; Franssen, G.J.H.; de Herder, W.W. Recent developments in the diagnosis and therapy of well-differentiated neuroendocrine tumours. *Neth J Med* **2018**, *76*, 100-108.
12. Maasberg, S.; Pape, U.F.; Fottner, C.; Goretzki, P.E.; Anlauf, M.; Hörsch, D.; Cremer, B.; Schulte, D.M.; Quietzsch, D.; Scheerer, F.; Pöpperl, G.; Poeppel, T.D.; Begum, N.; Grohé, C.; Rinke, A. Neuroendokrine Neoplasien im deutschen NET-Register. *Z Gastroenterol* **2018**, *56*, 1237-1246, doi:10.1055/a-0661-6099.

13. Begum, N.; Maasberg, S.; Pape, U.F. Epidemiologische Daten des Deutschen NET-Registers. *TumorDiagnostik & Therapie* **2017**, *38*, 30-34, doi:10.1055/s-0042-124065.
14. Hicks, R.J.; Kwekkeboom, D.J.; Krenning, E.; Bodei, L.; Grozinsky-Glasberg, S.; Arnold, R.; Borbath, I.; Cwikla, J.; Toumpanakis, C.; Kaltsas, G.; Davies, P.; Horsch, D.; Tiensuu Janson, E.; Ramage, J.; Antibes Consensus Conference, p. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasia: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabeled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology* **2017**, *105*, 295-309, doi:10.1159/000475526.
15. Uccelli, L.; Boschi, A.; Cittanti, C.; Martini, P.; Panareo, S.; Tonini, E.; Nieri, A.; Urso, L.; Caracciolo, M.; Lodi, L.; Carnevale, A.; Giganti, M.; Bartolomei, M. (90)Y/(177)Lu-DOTATOC: From Preclinical Studies to Application in Humans. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, doi:10.3390/pharmaceutics13091463.
16. Bodei, L.; Mueller-Brand, J.; Baum, R.P.; Pavel, M.E.; Horsch, D.; O'Dorisio, M.S.; O'Dorisio, T.M.; Howe, J.R.; Cremonesi, M.; Kwekkeboom, D.J.; Zaknun, J.J. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2013**, *40*, 800-816, doi:10.1007/s00259-012-2330-6.
17. Waser, B.; Tamma, M.L.; Cescato, R.; Maecke, H.R.; Reubi, J.C. Highly efficient in vivo agonist-induced internalization of sst2 receptors in somatostatin target tissues. *J Nucl Med* **2009**, *50*, 936-941, doi:10.2967/jnumed.108.061457.
18. Cremonesi, M.; Ferrari, M.; Bodei, L.; Tosi, G.; Paganelli, G. Dosimetry in Peptide radionuclide receptor therapy: a review. *J Nucl Med* **2006**, *47*, 1467-1475.
19. Lomax, M.E.; Folkes, L.K.; O'Neill, P. Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **2013**, *25*, 578-585, doi:10.1016/j.clon.2013.06.007.
20. Aalbersberg, E.A.; Huizing, D.M.V.; Walraven, I.; de Wit-van der Veen, B.J.; Kulkarni, H.R.; Singh, A.; Stokkel, M.P.M.; Baum, R.P. Parameters to Predict Progression-Free and Overall Survival After Peptide Receptor Radionuclide Therapy: A Multivariate Analysis in 782 Patients. *J Nucl Med* **2019**, *60*, 1259-1265, doi:10.2967/jnumed.118.224386.
21. Katona, B.W.; Roccaro, G.A.; Soulen, M.C.; Yang, Y.X.; Bennett, B.J.; Riff, B.P.; Glynn, R.A.; Wild, D.; Nicolas, G.P.; Pryma, D.A.; Teitelbaum, U.R.; Metz, D.C. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy in a United States-Based Cohort of Metastatic Neuroendocrine Tumor Patients: Single-Institution Retrospective Analysis. *Pancreas* **2017**, *46*, 1121-1126, doi:10.1097/MPA.0000000000000919.
22. Sabet, A.; Haug, A.R.; Eiden, C.; Auernhammer, C.J.; Simon, B.; Bartenstein, P.; Biersack, H.J.; Ezziddin, S. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors: a dual-centre analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *7*, 74-83.
23. Ezziddin, S.; Attassi, M.; Yong-Hing, C.J.; Ahmadzadehfar, H.; Willinek, W.; Grunwald, F.; Guhlke, S.; Biersack, H.J.; Sabet, A. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med* **2014**, *55*, 183-190, doi:10.2967/jnumed.113.125336.
24. Baum, R.P.; Kluge, A.W.; Kulkarni, H.; Schorr-Neufing, U.; Niepsch, K.; Bitterlich, N.; van Echteld, C.J. [(177)Lu-DOTA](0)-D-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide ((177)Lu-

- DOTATOC) For Peptide Receptor Radiotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Tumours: A Phase-II Study. *Theranostics* **2016**, *6*, 501-510, doi:10.7150/thno.13702.
25. Kobayashi, N.; Wild, D.; Kaul, F.; Shimamura, T.; Takano, S.; Takeda, Y.; Okubo, N.; Suzuki, A.; Tokuhisa, M.; Ichikawa, Y. Retrospective study of peptide receptor radionuclide therapy for Japanese patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **2021**, *28*, 727-739, doi:10.1002/jhbp.1014.
 26. Strosberg, J.; El-Haddad, G.; Wolin, E.; Hendifar, A.; Yao, J.; Chasen, B.; Mittra, E.; Kunz, P.L.; Kulke, M.H.; Jacene, H.; Bushnell, D.; O'Dorisio, T.M.; Baum, R.P.; Kulkarni, H.R.; Caplin, M.; Lebtahi, R.; Hobday, T.; Delpassand, E.; Van Cutsem, E.; Benson, A.; Srirajaskanthan, R.; Pavel, M.; Mora, J.; Berlin, J.; Grande, E.; Reed, N.; Seregni, E.; Oberg, K.; Lopera Sierra, M.; Santoro, P.; Thevenet, T.; Erion, J.L.; Ruzsniowski, P.; Kwekkeboom, D.; Krenning, E.; Investigators, N.-T. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* **2017**, *376*, 125-135, doi:10.1056/NEJMoa1607427.
 27. Strosberg, J.R.; Caplin, M.E.; Kunz, P.L.; Ruzsniowski, P.B.; Bodei, L.; Hendifar, A.; Mittra, E.; Wolin, E.M.; Yao, J.C.; Pavel, M.E.; Grande, E.; Van Cutsem, E.; Seregni, E.; Duarte, H.; Gericke, G.; Bartalotta, A.; Mariani, M.F.; Demange, A.; Mutevelic, S.; Krenning, E.P.; investigators, N.-. (177)Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2021**, 10.1016/S1470-2045(21)00572-6, doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
 28. Yao, J.C.; Fazio, N.; Singh, S.; Buzzoni, R.; Carnaghi, C.; Wolin, E.; Tomasek, J.; Raderer, M.; Lahner, H.; Voi, M.; Pacaud, L.B.; Rouyrre, N.; Sachs, C.; Valle, J.W.; Fave, G.D.; Van Cutsem, E.; Tesselaar, M.; Shimada, Y.; Oh, D.Y.; Strosberg, J.; Kulke, M.H.; Pavel, M.E.; Rad001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, F.T.S.G. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* **2016**, *387*, 968-977, doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X.
 29. Hamiditabar, M.; Ali, M.; Roys, J.; Wolin, E.M.; O'Dorisio, T.M.; Ranganathan, D.; Tworowska, I.; Strosberg, J.R.; Delpassand, E.S. Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 177Lu-Octreotate in Patients With Somatostatin Receptor Expressing Neuroendocrine Tumors: Six Years' Assessment. *Clin Nucl Med* **2017**, *42*, 436-443, doi:10.1097/RLU.0000000000001629.
 30. Brabander, T.; van der Zwan, W.A.; Teunissen, J.J.M.; Kam, B.L.R.; Feelders, R.A.; de Herder, W.W.; van Eijck, C.H.J.; Franssen, G.J.H.; Krenning, E.P.; Kwekkeboom, D.J. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* **2017**, *23*, 4617-4624, doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743.
 31. Saravana-Bawan, B.; Bajwa, A.; Paterson, J.; McEwan, A.J.B.; McMullen, T.P.W. Efficacy of 177Lu Peptide Receptor Radionuclide Therapy for the Treatment of Neuroendocrine Tumors: A Meta-analysis. *Clin Nucl Med* **2019**, *44*, 719-727, doi:10.1097/RLU.0000000000002646.
 32. Ezziddin, S.; Opitz, M.; Attassi, M.; Biermann, K.; Sabet, A.; Guhlke, S.; Brockmann, H.; Willinek, W.; Wardelmann, E.; Biersack, H.J.; Ahmadzadehfar, H. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor

- radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2011**, *38*, 459-466, doi:10.1007/s00259-010-1610-2.
33. Di Giacinto, P.; Rota, F.; Rizza, L.; Campana, D.; Isidori, A.; Lania, A.; Lenzi, A.; Zuppi, P.; Baldelli, R. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. *Int J Endocrinol* **2018**, *2018*, 8126087, doi:10.1155/2018/8126087.
34. Ruhwedel, T.; Rogasch, J.M.M.; Huang, K.; Jann, H.; Schatka, I.; Furth, C.; Amthauer, H.; Wetz, C. The Prognostic Value of the De Ritis Ratio for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing [(177)Lu]Lu-DOTATOC-PRRT: A Retrospective Analysis. *Cancers (Basel)* **2021**, *13*, doi:10.3390/cancers13040635.
35. Sabet, A.; Dautzenberg, K.; Haslerud, T.; Aouf, A.; Sabet, A.; Simon, B.; Mayer, K.; Biersack, H.J.; Ezziddin, S. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2015**, *42*, 1238-1246, doi:10.1007/s00259-015-3041-6.
36. Sharma, N.; Naraev, B.G.; Engelman, E.G.; Zimmerman, M.B.; Bushnell, D.L., Jr.; O'Dorisio, T.M.; O'Dorisio, M.S.; Menda, Y.; Muller-Brand, J.; Howe, J.R.; Halfdanarson, T.R. Peptide Receptor Radionuclide Therapy Outcomes in a North American Cohort With Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Pancreas* **2017**, *46*, 151-156, doi:10.1097/MPA.0000000000000734.
37. Wetz, C.; Apostolova, I.; Steffen, I.G.; Hofheinz, F.; Furth, C.; Kupitz, D.; Ruf, J.; Venerito, M.; Klose, S.; Amthauer, H. Predictive Value of Asphericity in Pretherapeutic [(111)In]DTPA-Octreotide SPECT/CT for Response to Peptide Receptor Radionuclide Therapy with [(177)Lu]DOTATATE. *Mol Imaging Biol* **2017**, *19*, 437-445, doi:10.1007/s11307-016-1018-x.
38. Wetz, C.; Genseke, P.; Apostolova, I.; Furth, C.; Ghazzawi, S.; Rogasch, J.M.M.; Schatka, I.; Kreissl, M.C.; Hofheinz, F.; Grosser, O.S.; Amthauer, H. The association of intra-therapeutic heterogeneity of somatostatin receptor expression with morphological treatment response in patients undergoing PRRT with [177Lu]-DOTATATE. *PLoS One* **2019**, *14*, e0216781, doi:10.1371/journal.pone.0216781.
39. Wetz, C.; Rogasch, J.; Genseke, P.; Schatka, I.; Furth, C.; Kreissl, M.; Jann, H.; Venerito, M.; Amthauer, H. Asphericity of Somatostatin Receptor Expression in Neuroendocrine Tumors: An Innovative Predictor of Outcome in Everolimus Treatment? *Diagnostics (Basel)* **2020**, *10*, doi:10.3390/diagnostics10090732.
40. Brunner, P.; Jorg, A.C.; Glatz, K.; Bubendorf, L.; Radojewski, P.; Umlauf, M.; Marincek, N.; Spanjol, P.M.; Krause, T.; Dumont, R.A.; Maecke, H.R.; Muller-Brand, J.; Briel, M.; Schmitt, A.; Perren, A.; Walter, M.A. The prognostic and predictive value of sstr2-immunohistochemistry and sstr2-targeted imaging in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44*, 468-475, doi:10.1007/s00259-016-3486-2.
41. Werner, R.A.; Lapa, C.; Ilhan, H.; Higuchi, T.; Buck, A.K.; Lehner, S.; Bartenstein, P.; Bengel, F.; Schatka, I.; Muegge, D.O.; Papp, L.; Zsoter, N.; Grosse-Ophoff, T.; Essler, M.; Bundschuh, R.A. Survival prediction in patients undergoing radionuclide therapy based on intratumoral somatostatin-receptor heterogeneity. *Oncotarget* **2017**, *8*, 7039-7049, doi:10.18632/oncotarget.12402.
42. Werner, R.A.; Ilhan, H.; Lehner, S.; Papp, L.; Zsoter, N.; Schatka, I.; Muegge, D.O.; Javadi, M.S.; Higuchi, T.; Buck, A.K.; Bartenstein, P.; Bengel, F.; Essler, M.; Lapa, C.; Bundschuh, R.A. Pre-therapy Somatostatin Receptor-Based

- Heterogeneity Predicts Overall Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumor Patients Undergoing Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Mol Imaging Biol* **2019**, *21*, 582-590, doi:10.1007/s11307-018-1252-5.
43. White, B.E.; Russell, B.; Remmers, S.; Rous, B.; Chandrakumaran, K.; Wong, K.F.; Van Hemelrijck, M.; Srirajaskanthan, R.; Ramage, J.K. Sex Differences in Survival from Neuroendocrine Neoplasia in England 2012-2018: A Retrospective, Population-Based Study. *Cancers (Basel)* **2023**, *15*, doi:10.3390/cancers15061863.
 44. Man, D.; Wu, J.; Shen, Z.; Zhu, X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res* **2018**, *10*, 5629-5638, doi:10.2147/CMAR.S174907.
 45. De Ritis, F.; Coltorti, M.; Giusti, G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities. *Clin Chim Acta* **1957**, *2*, 70-74, doi:10.1016/0009-8981(57)90027-x.
 46. Botros, M.; Sikaris, K.A. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev* **2013**, *34*, 117-130.
 47. Lofthus, D.M.; Stevens, S.R.; Armstrong, P.W.; Granger, C.B.; Mahaffey, K.W. Pattern of liver enzyme elevations in acute ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* **2012**, *23*, 22-30, doi:10.1097/MCA.0b013e32834e4ef1.
 48. Zinellu, A.; Arru, F.; De Vito, A.; Sassu, A.; Valdes, G.; Scano, V.; Zinellu, E.; Perra, R.; Madeddu, G.; Carru, C.; Pirina, P.; Mangoni, A.A.; Babudieri, S.; Fois, A.G. The De Ritis ratio as prognostic biomarker of in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Eur J Clin Invest* **2021**, *51*, e13427, doi:10.1111/eci.13427.
 49. Majhi, S.; Baral, N.; Lamsal, M.; Mehta, K.D. De Ritis ratio as diagnostic marker of alcoholic liver disease. *Nepal Med Coll J* **2006**, *8*, 40-42.
 50. Lu, Z.; Ma, G.; Chen, L. De-Ritis Ratio Is Associated with Mortality after Cardiac Arrest. *Dis Markers* **2020**, *2020*, 8826318, doi:10.1155/2020/8826318.
 51. Bezan, A.; Mrcic, E.; Krieger, D.; Stojakovic, T.; Pummer, K.; Zigeuner, R.; Hutterer, G.C.; Pichler, M. The Preoperative AST/ALT (De Ritis) Ratio Represents a Poor Prognostic Factor in a Cohort of Patients with Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *J Urol* **2015**, *194*, 30-35, doi:10.1016/j.juro.2015.01.083.
 52. Wang, H.; Fang, K.; Zhang, J.; Jiang, Y.; Wang, G.; Zhang, H.; Chen, T.; Shi, X.; Li, Y.; Duan, F.; Liu, J. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol* **2017**, *49*, 1391-1398, doi:10.1007/s11255-017-1618-7.
 53. Ha, Y.S.; Kim, S.W.; Chun, S.Y.; Chung, J.W.; Choi, S.H.; Lee, J.N.; Kim, B.S.; Kim, H.T.; Yoo, E.S.; Kwon, T.G.; Kim, W.T.; Kim, W.J.; Kim, T.H. Association between De Ritis ratio (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase) and oncological outcomes in bladder cancer patients after radical cystectomy. *BMC Urol* **2019**, *19*, 10, doi:10.1186/s12894-019-0439-7.
 54. Hu, X.; Yang, W.X.; Wang, Y.; Shao, Y.X.; Xiong, S.C.; Li, X. The prognostic value of De Ritis (AST/ALT) ratio in patients after surgery for urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int* **2020**, *20*, 39, doi:10.1186/s12935-020-1125-2.
 55. Wu, J.; Li, S.; Wang, Y.; Hu, L. Pretreatment Aspartate Aminotransferase-to-Alanine Aminotransferase (De Ritis) Ratio Predicts the Prognosis of Nonmetastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *Onco Targets Ther* **2019**, *12*, 10077-10087, doi:10.2147/OTT.S232563.

56. Lee, H.; Lee, S.E.; Byun, S.S.; Kim, H.H.; Kwak, C.; Hong, S.K. De Ritis ratio (aspartate transaminase/alanine transaminase ratio) as a significant prognostic factor after surgical treatment in patients with clear-cell localized renal cell carcinoma: a propensity score-matched study. *BJU Int* **2017**, *119*, 261-267, doi:10.1111/bju.13545.
57. Ikeda, T.; Ishihara, H.; Takagi, T.; Fukuda, H.; Yoshida, K.; Iizuka, J.; Kobayashi, H.; Okumi, M.; Ishida, H.; Kondo, T.; Tanabe, K. The De Ritis (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) Ratio as a Prognosticator in Patients With End-stage Renal Disease-associated Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* **2020**, *18*, 236-240 e231, doi:10.1016/j.clgc.2019.12.012.
58. Yuk, H.D.; Jeong, C.W.; Kwak, C.; Kim, H.H.; Ku, J.H. De Ritis Ratio (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) as a Significant Prognostic Factor in Patients Undergoing Radical Cystectomy with Bladder Urothelial Carcinoma: A Propensity Score-Matched Study. *Dis Markers* **2019**, *2019*, 6702964, doi:10.1155/2019/6702964.
59. Riedl, J.M.; Posch, F.; Prager, G.; Eisterer, W.; Oehler, L.; Sliwa, T.; Wilthoner, K.; Petzer, A.; Pichler, P.; Hubmann, E.; Winder, T.; Burgstaller, S.; Korger, M.; Andel, J.; Greil, R.; Neumann, H.J.; Pecherstorfer, M.; Philipp-Abbrederis, K.; Djanani, A.; Gruenberger, B.; Laengle, F.; Woll, E.; Gerger, A. The AST/ALT (De Ritis) ratio predicts clinical outcome in patients with pancreatic cancer treated with first-line nab-paclitaxel and gemcitabine: post hoc analysis of an Austrian multicenter, noninterventional study. *Ther Adv Med Oncol* **2020**, *12*, 1758835919900872, doi:10.1177/1758835919900872.
60. Wu, J.; Chen, L.; Wang, Y.; Tan, W.; Huang, Z. Prognostic value of aspartate transaminase to alanine transaminase (De Ritis) ratio in solid tumors: a pooled analysis of 9,400 patients. *Onco Targets Ther* **2019**, *12*, 5201-5213, doi:10.2147/OTT.S204403.
61. Mori, K.; Janisch, F.; Mostafaei, H.; Kimura, S.; Lysenko, I.; Karakiewicz, P.I.; Briganti, A.; Enikeev, D.V.; Roupret, M.; Margulis, V.; Chlosta, P.; Nyirady, P.; Babjuk, M.; Egawa, S.; Shariat, S.F. Prognostic role of preoperative De Ritis ratio in upper tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy. *Urol Oncol* **2020**, *38*, 601 e617-601 e624, doi:10.1016/j.urolonc.2020.02.008.
62. Warburg, O. On the origin of cancer cells. *Science* **1956**, *123*, 309-314, doi:10.1126/science.123.3191.309.
63. Fantin, V.R.; St-Pierre, J.; Leder, P. Attenuation of LDH-A expression uncovers a link between glycolysis, mitochondrial physiology, and tumor maintenance. *Cancer Cell* **2006**, *9*, 425-434, doi:10.1016/j.ccr.2006.04.023.
64. Hsu, P.P.; Sabatini, D.M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* **2008**, *134*, 703-707, doi:10.1016/j.cell.2008.08.021.
65. Greenhouse, W.V.; Lehninger, A.L. Occurrence of the malate-aspartate shuttle in various tumor types. *Cancer Res* **1976**, *36*, 1392-1396.
66. Thornburg, J.M.; Nelson, K.K.; Clem, B.F.; Lane, A.N.; Arumugam, S.; Simmons, A.; Eaton, J.W.; Telang, S.; Chesney, J. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res* **2008**, *10*, R84, doi:10.1186/bcr2154.
67. Feldstein, A.E.; Canbay, A.; Angulo, P.; Taniai, M.; Burgart, L.J.; Lindor, K.D.; Gores, G.J. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* **2003**, *125*, 437-443, doi:10.1016/s0016-5085(03)00907-7.
68. Conde, V.R.; Oliveira, P.F.; Nunes, A.R.; Rocha, C.S.; Ramalhosa, E.; Pereira, J.A.; Alves, M.G.; Silva, B.M. The progression from a lower to a higher invasive

- stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res* **2015**, 335, 91-98, doi:10.1016/j.yexcr.2015.04.007.
69. Brabander, T.; van der Zwan, W.A.; Teunissen, J.J.M.; Kam, B.L.R.; de Herder, W.W.; Feelders, R.A.; Krenning, E.P.; Kwekkeboom, D.J. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate. *Endocr Relat Cancer* **2017**, 24, 243-251, doi:10.1530/ERC-16-0524.
70. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; Rubinstein, L.; Shankar, L.; Dodd, L.; Kaplan, R.; Lacombe, D.; Verweij, J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* **2009**, 45, 228-247, doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
71. Yao, J.C.; Pavel, M.; Phan, A.T.; Kulke, M.H.; Hoosen, S.; St Peter, J.; Cherfi, A.; Oberg, K.E. Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**, 96, 3741-3749, doi:10.1210/jc.2011-0666.
72. Benslama, N.; Bollard, J.; Vercherat, C.; Massoma, P.; Roche, C.; Hervieu, V.; Peron, J.; Lombard-Bohas, C.; Scoazec, J.Y.; Walter, T. Prediction of response to everolimus in neuroendocrine tumors: evaluation of clinical, biological and histological factors. *Invest New Drugs* **2016**, 34, 654-662, doi:10.1007/s10637-016-0363-6.
73. Budczies, J.; Klauschen, F.; Sinn, B.V.; Gyorffy, B.; Schmitt, W.D.; Darb-Esfahani, S.; Denkert, C. Cutoff Finder: a comprehensive and straightforward Web application enabling rapid biomarker cutoff optimization. *PLoS One* **2012**, 7, e51862, doi:10.1371/journal.pone.0051862.
74. Oken, M.M.; Creech, R.H.; Tormey, D.C.; Horton, J.; Davis, T.E.; McFadden, E.T.; Carbone, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* **1982**, 5, 649-655.
75. Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **1987**, 40, 373-383, doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
76. Harrell, F.E., Jr.; Lee, K.L.; Mark, D.B. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* **1996**, 15, 361-387, doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
77. Kraywinkel, K. Epidemiologie ausgewählter endokriner Tumoren in Deutschland. *Onkologie* **2018**, 24, 99-106, doi:10.1007/s00761-018-0333-z.
78. Zhang, J.; Liu, Q.; Singh, A.; Schuchardt, C.; Kulkarni, H.R.; Baum, R.P. Prognostic Value of (18)F-FDG PET/CT in a Large Cohort of Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Neoplasms Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* **2020**, 61, 1560-1569, doi:10.2967/jnumed.119.241414.
79. Mera, J.R.; Dickson, B.; Feldman, M. Influence of gender on the ratio of serum aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) in patients with and without hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci* **2008**, 53, 799-802, doi:10.1007/s10620-007-9924-z.
80. Kang, M.; Yu, J.; Sung, H.H.; Jeon, H.G.; Jeong, B.C.; Park, S.H.; Jeon, S.S.; Lee, H.M.; Choi, H.Y.; Seo, S.I. Prognostic impact of the pretreatment aspartate transaminase/alanine transaminase ratio in patients treated with first-line

- systemic tyrosine kinase inhibitor therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Int J Urol* **2018**, *25*, 596-603, doi:10.1111/iju.13574.
81. Ishihara, H.; Kondo, T.; Yoshida, K.; Omae, K.; Takagi, T.; Iizuka, J.; Tanabe, K. Evaluation of Preoperative Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase Ratio as an Independent Predictive Biomarker in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Cytoreductive Nephrectomy: A Propensity Score Matching Study. *Clin Genitourin Cancer* **2017**, *15*, 598-604, doi:10.1016/j.clgc.2017.04.011.
 82. Miyake, H.; Matsushita, Y.; Watanabe, H.; Tamura, K.; Suzuki, T.; Motoyama, D.; Ito, T.; Sugiyama, T.; Otsuka, A. Significance of De Ritis (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) Ratio as a Significant Prognostic But Not Predictive Biomarker in Japanese Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel. *Anticancer Res* **2018**, *38*, 4179-4185, doi:10.21873/anticancerres.12711.
 83. Marotta, V.; Zatelli, M.C.; Sciammarella, C.; Ambrosio, M.R.; Bondanelli, M.; Colao, A.; Faggiano, A. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer* **2018**, *25*, R11-R29, doi:10.1530/ERC-17-0269.
 84. Benson, R.; Madan, R.; Kilambi, R.; Chander, S. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst* **2016**, *28*, 7-11, doi:10.1016/j.jnci.2015.08.001.
 85. Ballal, S.; Yadav, M.P.; Bal, C.; Sahoo, R.K.; Tripathi, M. Broadening horizons with (225)Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to (177)Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2020**, *47*, 934-946, doi:10.1007/s00259-019-04567-2.
 86. Kunikowska, J.; Krolicki, L. Targeted alpha-Emitter Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Semin Nucl Med* **2020**, *50*, 171-176, doi:10.1053/j.semnuclmed.2019.11.003.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tristan Albert Ruhwedel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten bei Patienten mit Neuroendokrinen Tumoren und Behandlung mittels [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT“, bzw. „The Prognostic Value of the De Ritis Ratio in Patients with Neuroendocrine Tumors and Treatment with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Herr Tristan Albert Ruhwedel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Tristan Ruhwedel, Julian M. M. Rogasch, Kai Huang, Henning Jann, Imke Schatka, Christian Furth, Holger Amthauer, Christoph Wetz, The Prognostic Value of the De Ritis Ratio for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT: A Retrospective Analysis, Cancers, 2021

Ich habe in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. med. Christoph Wetz die Fragestellung erarbeitet und ein entsprechendes Studienkonzept erstellt. Anschließend habe ich den Ethikantrag zu dieser Studie in Eigenarbeit angefertigt. Die Erfassung und Pflege des Datenpools - insgesamt 125 Patienten - wurde vollständig von mir durchgeführt. In konkreter Kooperation mit Herrn PD Dr. med. Julian Rogasch und Herrn Dr. med. Wetz führte ich maßgeblich die statistische Auswertung bzw. Datenanalyse durch. Alle Tabellen und Graphen, die in der Publikation enthalten sind, wurden von mir in Eigenleistung erstellt. Das Manuskript der Publikation wurde vollständig von mir verfasst und anschließend, falls von den Koautoren gewünscht, stellenweise geändert. Im Rahmen des Publikationsprozesses führte ich alleinig die Korrespondenz mit dem „Editor“ sowie mit den „Reviewern“ des Journals Cancers und nahm, in Rücksprache mit den anderen Autoren, gewünschte Korrekturen am Manuskript vor.

Im Jahr 2020 fand durch die Arbeitsgruppe bereits eine Analyse des Einflusses des Geschlechts auf das PFS der Patienten an einer kleineren Kohorte (n = 88 Patienten) statt. Hierbei wurde jedoch lediglich das mediane PFS für die Geschlechter getrennt bestimmt und eine univariable Cox-Regression durchgeführt. Die zugrundeliegenden Daten wurden damals unter maßgeblicher Mitarbeit von mir im Rahmen einer Hausarbeit erhoben, die meiner Doktorarbeit voranging. Die Ergebnisse wurden in folgender Publikation veröffentlicht:

Martina T. Mogl, Eva M. Dobrindt, Josephine Buschermöhle, Claudia Bures, Johann Pratschke, Holger Amthauer, Christoph Wetz, Henning Jann, Influence of Gender on Therapy and Outcome of Neuroendocrine Tumors of Gastroenteropancreatic Origin: A Single-Center Analysis, Visc Med. 2020 Feb; 36(1): 20–27.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplar der Publikation

Ruhwedel, T.; Rogasch, J.M.M.; Huang, K.; Jann, H.; Schatka, I.; Furth, C.; Amthauer, H.; Wetz, C. The Prognostic Value of the De Ritis Ratio for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT: A Retrospective Analysis. *Cancers (Basel)* 2021, 13(4), 635, <https://doi.org/10.3390/cancers13040635>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalarbeiten

Publikation: **Tristan Ruhwedel**, Julian M. M. Rogasch, Kai Huang, Henning Jann, Imke Schatka, Christian Furth, Holger Amthauer, Christoph Wetz, The Prognostic Value of the De Ritis Ratio for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC-PRRT: A Retrospective Analysis, *Cancers*, 2021. Impact Factor 2020 6,639.

Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer, Leiter des Arbeitsbereichs Klinische Nuklearmedizin, Klinik für Nuklearmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, für die Bereitstellung der interessanten Thematik dieser Dissertation und für die hervorragende Beratung. Zusätzlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. Holger Amthauer für die persönliche und fachliche Unterstützung meines wissenschaftlichen Vortrages während der 59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V., wo ich die grundlegenden Erkenntnisse der Fachgesellschaft präsentieren konnte. Hierdurch durfte ich bereits in einem frühen Ausbildungsstadium in einer Fachgesellschaft aktiv werden.

Mein besonderer Dank gilt meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Christoph Wetz, Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, für die enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Seine unermüdlichen Hilfestellungen und Anregungen haben maßgeblich zur erfolgreichen Publikation und zum Abschluss dieser Dissertation beigetragen. Herzlichen Dank für die ausgezeichnete Betreuung!

Zudem danke ich Herrn PD Dr. med. Julian M. M. Rogasch, Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, der mich bei der statistischen Auswertung unterstützte und mir in fachlichen Fragen stets weiterhelfen konnte.

Ein zusätzlicher Dank gilt dem Team der Klinik für Nuklearmedizin der Charité Universitätsmedizin Berlin für die Unterstützung.

Danken möchte ich auch der Konrad-Adenauer-Stiftung e. V. für die Aufnahme in das Stipendienprogramm der Begabtenförderung. Durch die Studienförderung war es mir möglich meine wissenschaftliche Arbeit zu intensivieren und stets weiter voranzutreiben. Darüber hinaus bedanke ich mich auch für die ideelle Förderung, die mir half, mich über mein Studium hinaus weiterzubilden und mir die Möglichkeit eröffnete, mich in einem interdisziplinären Umfeld auszutauschen.

Des Weiteren gilt mein herzlichster Dank meiner Familie und hierbei insbesondere meinen Eltern, die mich im Studium stets nach aller Kraft unterstützten und mich stets zur ermutigen wussten. Besonders hervorheben möchte ich hierbei ebenso meinen Großvater, der mir mit ärztlichen, wie persönlichen Rat stets zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt ebenso meinem guten Freund Herrn Carl Philippe Bäcker, der fachlich wie persönliche Fragen stets zu beantworten wusste.