

Aus der Klinik für Nuklearmedizin, AB Klinische Nuklearmedizin,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben
nach Salvage Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie bei Patienten
mit neuroendokrinen Tumoren

Prognostic factors for progression-free survival in patients with
neuroendocrine tumour undergoing salvage peptide receptor
radionuclide therapy

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Markus Galler
aus Bozen/Italien

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	1
Zusammenfassung	2
1 Einleitung	4
1.1 Neuroendokrine Neoplasien	4
1.1.1 Biologie und Klassifikation	4
1.1.2 Somatostatinrezeptoren bei neuroendokrinen Neoplasien	4
1.1.3 Klinik	5
1.1.4 Therapie	6
1.2 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie	6
1.2.1 Hintergrund, Effektivität, prognostische und prädiktive Faktoren	6
1.2.2 Salvage PRRT	7
1.2.3 Fragestellung	8
2 Methodik	9
2.1 Patienteneinschluss und Therapiedurchführung	9
2.2 Definitionen und statistische Analyse	10
3 Ergebnisse	12
3.1 Patientencharakteristika, Therapieverläufe und Toxizität	12
3.2 Prädiktive Faktoren für das PFS nach Salvage PRRT	16
4 Diskussion	18
4.1 Medianes PFS und Toxizität	18
4.2 Risikofaktoren	18
4.2.1 Durchmesser der größten Läsion	18
4.2.2 De Ritis Quotient	19
4.2.3 PFS nach initialer PRRT	20

4.3 Limitationen und Ausblick	21
5 Schlussfolgerungen	22
Literaturverzeichnis	23
Eidesstattliche Versicherung	28
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	29
Auszug aus der Journal Summary List	30
Druckexemplar der Publikation.....	33
Lebenslauf.....	46
Komplette Publikationsliste.....	47
Danksagung	48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientencharakteristika.....	13
Tabelle 2: Cox Regressionsanalyse für das PFS nach Salvage PRRT.	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankheitsverläufe zwischen Beginn der initialen PRRT und Progress nach Salvage PRRT.....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS nach Salvage PRRT.....	16
Abbildung 3: Penalized Splines-basierte logarithmische HR-Kurven zur Visualisierung des Effekts von Läsionsgröße und De Ritis Quotienten auf das PFS nach Salvage PRRT.	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
GBq	Gigabecquerel
GEP	gastroenteropankreatisch
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LLS	Durchmesser der größten Läsion (<i>engl.</i> largest lesion size)
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
PFS	progressionsfreies Überleben (<i>engl.</i> progression free survival)
PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
SSA	Somatostatinanaloga

Zusammenfassung

Einleitung: Die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), die meist in vier Therapiezyklen erfolgt, ist ein etabliertes Therapieverfahren bei nicht operablen, metastasierenden, gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET). Als Salvage PRRT wird eine erneute Exposition mit Radionuklid-markierten Somatostatinanaloga nach Progress nach initialer PRRT bezeichnet. Effektivität der Salvage PRRT und Risikofaktoren für ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) nach Salvage PRRT sind bisher kaum erforscht. In dieser Analyse sollen zwei für die initialen PRRT-Zyklen prognostisch bedeutsame Faktoren (Durchmesser der größten Tumorstenose und De Ritis Quotient) sowie das PFS nach initialen PRRT-Zyklen hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung für das PFS nach Salvage PRRT untersucht werden.

Methodik: In diese retrospektive, monozentrische Studie erfolgte der Einschluss von 32 Patienten mit NET (gastroenteropankreatisch, 23; unbekannter Primarius, 7; Niere, 1; Lunge, 1), die zwischen Juli 2013 und November 2020 eine Salvage PRRT mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC erhalten haben. Das PFS wurde definiert als Zeit zwischen Beginn der Salvage PRRT und Tumorprogress nach RECIST 1.1, Tod beliebiger Ursache oder Start einer neuen Therapie aufgrund eines fortschreitenden Karzinoid-Syndroms. Eine univariable und multivariable Cox-Regression hinsichtlich des PFS nach Salvage PRRT erfolgte für die Parameter Läsionsgröße, De Ritis Quotient und PFS nach initialer PRRT.

Ergebnisse: Ein Progress zeigte sich im Beobachtungszeitraum bei 29 von 32 Patienten mit einem medianen PFS von 10,8 Monaten (95%-Konfidenzintervall, 8,0-15,9). In der univariablen Cox-Regressionsanalyse zeigte sich ein signifikanter Einfluss des Durchmessers der größten Läsion (Hazard Ratio (HR): 1,03; $p = 0,002$) und des De Ritis Quotienten (HR: 2,64; $p = 0,047$) auf das PFS nach Salvage PRRT. Es konnte kein signifikanter Einfluss des PFS nach initialer PRRT nachgewiesen werden. In der multivariablen Cox-Regressionsanalyse blieb nur die Läsionsgröße ein signifikanter Prädiktor.

Schlussfolgerung: Der Durchmesser der größten Tumorstenose ist ein Risikofaktor für ein kürzeres PFS nach Salvage PRRT. Dieser Parameter ist rasch und einfach aus der prätherapeutischen Schnittbildgebung zu ermitteln und ermöglicht eine Abschätzung, welche Patienten von engmaschigen Verlaufskontrollen profitieren könnten. Für den De Ritis Quotienten und das PFS nach initialer PRRT konnte entgegen bisherigen Studien in dieser Analyse kein signifikanter prognostischer Wert gezeigt werden, allerdings sind weitere Untersuchungen mit größerer Patientenzahl sinnvoll.

Abstract

Background: Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is a well-established treatment modality for inoperable, metastatic, well differentiated neuroendocrine tumours (NET). The retreatment with radiolabeled somatostatin analogues in patients with progression after initial PRRT, also known as salvage PRRT, is a therapeutic option, but evidence for the efficacy and data about prognostic factors of salvage PRRT are limited. This study aims at evaluating the largest lesion size, the De Ritis ratio and the progression-free survival (PFS) after initial PRRT as prognostic parameters for PFS after salvage PRRT.

Methods: Thirty-two patients with NET (gastroenteropancreatic, 23; unknown primary, 7; kidney, 1; lung, 1) who underwent salvage PRRT with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC between July 2013 and November 2020 were included in this monocentric, retrospective study. PFS was defined as time from the start of salvage PRRT until tumor progression according to RECIST 1.1, death of any cause or start of a new treatment due to progressive carcinoid-syndrome. Univariable and multivariable Cox regression was performed to analyze the association of the largest lesion size, the De Ritis ratio and the PFS after initial PRRT with the PFS after salvage PRRT.

Results: Progression was observed in 28 of 32 patients. Median PFS was 11.8 months (95% confidence interval, 8.0-15.9 months). Univariable Cox regression analysis resulted in a hazard ratio of 1.03 ($p = 0.002$) for the largest lesion size and 2.64 ($p = 0.047$) for the De Ritis ratio. The PFS after initial PRRT was not significantly associated with PFS after salvage PRRT. In multivariable Cox regression analysis, only the largest lesion size remained a significant parameter.

Conclusions: The size of the largest lesion is a risk factor for early disease progression in patients with NET undergoing salvage PRRT. This risk factor is easy to determine from the pretherapeutic imaging and could help identify patients who may benefit from an intensified follow-up strategy. Further studies with more patients could be useful to determine the prognostic significance of the De Ritis ratio and the PFS after initial PRRT. Contrary to prior studies, no evidence for prognostic relevance of the latter was found in this study.

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Neoplasien

1.1.1 Biologie und Klassifikation

Als neuroendokrine Neoplasien (NEN) wird eine heterogene Gruppe von Neoplasien bezeichnet, deren Ursprung in Zellen des neuroendokrinen Systems liegt. Das neuroendokrine System erstreckt sich über nahezu alle Organsysteme und besteht aus einer Vielzahl von Zelltypen mit unterschiedlichen Funktionen, die bisher nur teilweise erforscht sind (1). Neuroendokrine Zellen können Peptidhormone oder biogene Amine sezernieren, die für den entsprechenden Zelltyp spezifisch sind (2). Zudem weisen neuroendokrine Zellen Merkmale auf, die typisch für neuronale Zellen sind. Hierzu zählen die Expression von Chromogranin A in sekretorischen Granula sowie die Expression des Vesikelproteins Synaptophysin (3). Diese gemeinsamen Eigenschaften mit endokrinen und neuronalen Zellen führten zu der Bezeichnung neuroendokrine Zellen (4). Die Vielzahl an unterschiedlichen Zelltypen führt zu einer sehr heterogenen Gruppe von NEN, deren Klassifizierung anhand unterschiedlicher Charakteristika erfolgen kann (5). Von Bedeutung ist dabei die Einteilung anhand des Differenzierungsgrades. Hierbei wird zwischen gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) und schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC) unterschieden. NET werden in drei weitere Kategorien eingeteilt, die mit G1-3 entsprechend ihrem absteigenden Differenzierungsgrad bezeichnet werden. Als Maße für den Differenzierungsgrad dienen unter anderem die Mitoserate und der Proliferationsindex Ki-67. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung nach der Lokalisation des Primarius sowie nach der Funktionalität. Die häufigsten Lokalisationen des Primarius befinden sich im Gastrointestinaltrakt und im Bereich des Pankreas (6). Diese NEN werden als gastroenteropankreatische NEN (GEP-NEN) bezeichnet. Funktionell aktive NEN gehen oftmals mit einer klinischen Symptomatik einher, die durch eine vermehrte Sekretion der Peptidhormone oder biogenen Amine verursacht wird, während funktionell inaktive NEN keine entsprechende Symptomatik aufweisen.

1.1.2 Somatostatinrezeptoren bei neuroendokrinen Neoplasien

Somatostatin ist ein zyklisches Peptidhormon mit einer geringen Halbwertszeit von wenigen Minuten (7). Es kommt in zwei biologisch aktiven Formen vor, die aus einem gemeinsamen Präkursor entstehen (8). Somatostatin wird von zahlreichen Zelltypen sezerniert

und wirkt in den Zielzellen über den G-Protein gekoppelten Somatostatinrezeptor, von dem bisher 6 Subtypen (SSTR1, SSTR2a, SSTR2b, SSTR3-5) beschrieben wurden (9). Die Bindung von Somatostatin an Somatostatinrezeptoren wirkt in den Zielzellen über intrazelluläre Signalwege antisekretorisch und antiproliferativ (10, 11). Nach Bindung des Liganden an den Rezeptor kann darüber hinaus eine Internalisierung folgen, bei der der Rezeptor-Liganden-Komplex mittels Endozytose in das Zellinnere verlagert wird (12). Je nach Zielzelle resultiert die Aktivierung des Somatostatinrezeptors in unterschiedlichen Funktionen. Eine bedeutende Rolle spielt das Peptidhormon beispielsweise in der Regulation der Sekretion von Somatotropin aus der Hypophyse oder in der Inhibition der Sekretion von Glukagon und Insulin aus den α - und β -Zellen des Pankreas (13, 14). Gut differenzierte NEN weisen häufig eine Überexpression von Somatostatinrezeptoren auf (15). Hierbei bildet die Überexpression des SSTR2 und 5 das molekulare Target für diagnostische sowie therapeutische Verfahren. Schlecht differenzierte NEN hingegen weisen meist einen geringeren Somatostatinrezeptorbesatz auf (16).

1.1.3 Klinik

Die Heterogenität von NEN führt zu einem breiten Spektrum möglicher Symptome und Krankheitsverläufe. Während gut differenzierte NET in der Regel ein langsames Wachstum, ein geringes Metastasierungsrisiko sowie einen teils jahrzehntelangen Verlauf aufweisen, werden schlecht differenzierte NEC oft von einem raschen Tumorwachstum, einer frühen Metastasierung und einer oft sehr schlechten Prognose geprägt (1). Außerdem sind schlecht differenzierte NEN seltener funktionell aktiv (17). Funktionell aktive NEN verursachen je nach freigesetztem Peptidhormon oder biogenem Amin eine entsprechende Symptomatik. Zu diesen funktionellen Syndromen gehören beispielsweise das Karzinoid-Syndrom mit Flush-Symptomatik und Diarrhöen sowie das Zollinger-Ellison-Syndrom, das durch eine Überproduktion des Peptidhormons Gastrin zu gastroduodenalen Ulzera führt (18, 19). Neben den hormonellen Syndromen kann es durch den raumfordernden oder infiltrierenden Tumorprozess zu diversen weiteren Symptomen kommen. Darüber hinaus können auch bei NEN im fortgeschrittenen Stadium tumortypische Symptome wie Fatigue, Gewichtsverlust und Kachexie auftreten (20, 21).

1.1.4 Therapie

Die heterogene Gruppe der NEN erfordert meist ein individualisiertes, multidisziplinäres Therapiekonzept. Im Falle einer nicht metastasierten NEN wird vorrangig eine primär kurativ intendierte Strategie mittels chirurgischer oder endoskopischer Resektion angestrebt (22). In ausgewählten Fällen erfolgt eine chirurgische Therapie auch bei metastasierter Erkrankung, beispielsweise zur lokalen Tumorkontrolle bei invasivem Wachstum des Primarius, bei symptomatischen Tumormanifestationen im Sinne einer Debulking-Operation oder bei resektablen Lebermetastasen, sofern eine kurative Resektion möglich ist (22-24). Im Falle einer metastasierten Erkrankung, die chirurgisch nicht kurativ therapiert werden kann, hängt das Therapiekonzept von einer Vielzahl von Faktoren ab, zu denen unter anderen der Differenzierungsgrad, das Metastasierungsmuster, etwaige Vortherapien oder bestehende Komorbiditäten gehören. Entsprechend den ENETS Consensus Guidelines wird als erste systemische Therapie bei gut differenzierten, metastasierten NET in den meisten Fällen eine Therapie mit Somatostatinanaloga (SSA) empfohlen (25, 26). Der antiproliferative Effekt dieser Therapie führt zu einem verlängerten PFS. Zudem kann die antisekretorische Wirkung eine Symptomverbesserung bei funktionellen NEN bewirken. Die Entwicklung von lang wirksamen SSA hat die Therapie in Form eines monatlichen Depotpräparats ermöglicht. Chemotherapeutika werden vorrangig bei pankreatischen NEN sowie allgemein bei schlecht differenzierten NEN verwendet (27). Interferon-alpha und mTOR-Inhibitoren stellen weitere systemische Therapieoptionen bei metastasierten NEN dar (28). Auf die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie wird im folgenden Kapitel 1.2 näher eingegangen. In ausgewählten Fällen kann auch ein lokalablatives Therapieverfahren sinnvoll sein (29). Hierzu zählen unter anderen die transarterielle Chemoembolisation, die Radiofrequenzablation sowie die Radioembolisation.

1.2 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie

1.2.1 Hintergrund, Effektivität, prognostische und prädiktive Faktoren

Die SSR-Überexpression von NEN sowie die Internalisierung des Rezeptor-Liganden-Komplexes ermöglichen durch den Einsatz von radioaktiv markierten SSA ein gezieltes, nuklearmedizinisches Therapieverfahren. Dieses wird als Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) bezeichnet. Es erfolgt meist mit dem β -Strahler ^{177}Lu , der eine Halbwertszeit von ca. 6,65 Tagen, eine maximale Energie der β -Strahlung von 0,497 MeV und eine Reichweite von ca. 2,5 mm im Weichgewebe aufweist (30). Neben ^{177}Lu kam vor

allem initial der β -Strahler ^{90}Y zum Einsatz. Dieser hat im Vergleich zu ^{177}Lu eine höhere maximale Energie der β -Strahlung sowie eine größere Reichweite im Weichgewebe (31). Diese Radionuklide werden mit dem Komplexbildner DOTA an ein synthetisches SSA gebunden. Zu diesen DOTA-konjugierten SSA gehören unter anderen DOTA-(D-Phe¹,Tyr³)-octreotide (DOTATOC) und DOTA-(D-Phe¹,Tyr³)-octreotate (DOTATATE). Die intravenöse Applikation des Radiopharmazeutikums erfolgt in der Regel in vier Therapiezyklen mit einem Abstand von ca. 2-3 Monaten (32). In der randomisierten, kontrollierten NETTER-1 Studie (33) mit 229 Teilnehmern wurde die Effektivität und Sicherheit der PRRT bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, inoperablen NET des Mitteldarms untersucht. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten vier Zyklen PRRT mit [^{177}Lu]Lu-DOTATATE im Abstand von acht Wochen, begleitet von einer Therapie mit SSA alle vier Wochen, während die Kontrollgruppe ausschließlich mit SSA in einem Hochdosiskonzept therapiert wurde. Die Interventionsgruppe wies im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben (PFS, *engl.* progression free survival) auf. Zudem zeigte sich insgesamt eine gute Verträglichkeit bei nur vereinzelt schwerwiegenden Nebenwirkungen. Basierend auf diesen aussagekräftigen Studienergebnissen fand die PRRT Einzug in nationale und internationale Leitlinien zu NEN, insbesondere als Zweitlinientherapie nach SSA-Therapie bei gut differenzierten, inoperablen NET (25, 34). In einer zusätzlichen Analyse zur NETTER-1 Studie (35) zeigte sich innerhalb der Interventionsgruppe ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des PFS zwischen Patienten mit „großen“ Tumorkläsionen (>3 cm) und Patienten ohne „große“ Tumorkläsionen. Innerhalb der Kontrollgruppe wies dieser Parameter keine prognostische Signifikanz hinsichtlich des PFS auf. Die hepatische Tumorklast sowie die alkalische Phosphatase als weitere Parameter dieser zusätzlichen Analyse zeigten innerhalb der Interventionsgruppe keine prognostische Bedeutung. In einer weiteren Studie wurde eine prognostische Bedeutung des Verhältnisses zwischen Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT), auch bezeichnet als De-Ritis Quotient, bei Patienten mit NET hinsichtlich des PFS nach PRRT nachgewiesen (36).

1.2.2 Salvage PRRT

Die Reexposition mit Radionuklid-markierten SSA nach initialen 4 Zyklen PRRT sowie erneutem Krankheitsprogress wird als Salvage PRRT bezeichnet. Bis zum heutigen Tage liegen keine randomisiert, kontrollierten Studien zur Salvage PRRT vor. Der wissenschaftliche Kenntnisstand umfasst derzeit lediglich einige retrospektive Analysen (37-42),

die eine überwiegend geringe Toxizität zeigten, jedoch aufgrund fehlender Kontrollgruppen keine Aussage zur Effektivität der Salvage PRRT zulassen. Nur in einer Publikation wird ein signifikant längeres PFS bei Patienten mit Bronchial-NET oder GEP-NET, die eine Salvage PRRT erhielten, im Vergleich zu einer nicht randomisierten Kontrollgruppe beschrieben (43). Außerdem zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer hohen hepatischen Tumorlast und einem ungünstigen PFS nach Salvage PRRT sowie zwischen einem kurzen PFS nach initialer PRRT und einem ungünstigen PFS nach Salvage PRRT (39, 41, 44). Das begrenzte Wissen über Effektivität sowie prognostische oder prädiktive Faktoren der Salvage PRRT erschwert eine evidenzbasierte Empfehlung bei Patienten mit Progress nach initialer PRRT. Da aber die Salvage PRRT aufgrund der zunehmenden Inzidenz von NET sowie des meist langjährigen Verlaufes von gut differenzierten NET bei immer mehr Patienten eine Therapieoption darstellt, sind weitere Erkenntnisse darüber erforderlich (45).

1.2.3 Fragestellung

Die Hypothese dieser retrospektiven Analyse besteht in der Annahme, dass der Durchmesser der größten Läsion sowie der De Ritis Quotient Risikofaktoren für ein kürzeres PFS nach Salvage PRRT sind. Sie beruht auf den bisherigen Erkenntnissen zur initialen PRRT, bei der diese beiden Faktoren mit einem kürzeren PFS assoziiert sind. Als weiterer, potenzieller Risikofaktor für ein kürzeres PFS nach Salvage PRRT soll das PFS nach initialer PRRT analysiert werden. Darüber hinaus soll die Toxizität der Salvage PRRT im Patientenkollektiv untersucht werden.

2 Methodik

2.1 Patienteneinschluss und Therapiedurchführung

Ein positives Ethikvotum für diese Analyse wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin erteilt. In diese retrospektive, monozentrische Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum zwischen Juli 2013 und November 2020 in der Charité Universitätsmedizin Berlin eine Salvage PRRT erhalten haben und folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Es liegt eine histologisch gesicherte NEN vor.
- Ein radiologischer Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1 nach initialen PRRT Zyklen wurde nachgewiesen.
- Eine SSTR-Überexpression wurde vor Durchführung der Salvage PRRT mittels SSTR-spezifischer Szintigraphie oder Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bestätigt.
- Es liegt eine Schnittbildgebung vor, die nicht früher als drei Monate vor Beginn der Salvage PRRT durchgeführt wurde. Diese entspricht einer kontrastmittelgestützten Computertomographie oder kontrastmittelgestützten Magnetresonanztomographie.

Ein Myokardinfarkt in den 30 Tagen vor Beginn der Salvage Therapie gilt als Ausschlusskriterium, da dieser Einfluss auf den De Ritis Quotienten haben könnte (46). Folgende Kriterien spielten beim Patienteneinschluss keine Rolle:

- verwendetes Radionuklid für die initialen PRRT Zyklen (^{177}Lu oder ^{90}Y),
- mögliche Therapien zwischen initialer PRRT und Salvage PRRT, vorausgesetzt ein Progress nach RECIST 1.1 wurde vor der Salvage PRRT nachgewiesen,
- fortlaufende Therapie mit SSA.

Die initiale PRRT wurde bei den eingeschlossenen Patienten mit einer standardisierten Zyklenanzahl durchgeführt, auf die im Kapitel 3 näher eingegangen werden soll. Die Indikation zur Salvage PRRT wurde im Rahmen einer interdisziplinären NET-Konferenz bestätigt. AST und ALT wurden am Tag vor dem ersten Therapiezyklus im Zuge der Routinediagnostik bestimmt. Die Salvage PRRT erfolgte mit [^{177}Lu]Lu-DOTATOC, einem Zyklusabstand von 2-3 Monaten und einer geplanten Aktivität von 6-7 GBq pro Therapiezyklus. Bei Risikofaktoren für schwerwiegende Nebenwirkungen erfolgte eine patientenindi-

viduelle Reduzierung der Aktivität nach Einschätzung des nuklearmedizinischen Facharztes. Die Salvage PRRT erfolgte standardmäßig mit zwei Therapiezyklen. Ein zusätzlicher dritter Zyklus wurde bei guter Verträglichkeit sowie Zeichen eines Therapieansprechens gegeben. Die Verlaufskontrollen wurden mittels kontrastmittelgestützter Computertomographie oder kontrastmittelgestützter Magnetresonanztomographie durchgeführt. Die erste erfolgte 3-6 Monate nach Abschluss der Salvage PRRT, die darauffolgenden Verlaufskontrollen im Abstand von 6-12 Monaten. Der radiologische Krankheitsverlauf wurde gemäß RECIST 1.1 Kriterien beurteilt (47). Während der Therapiedauer inklusive ein Monat nach Therapiebeendigung erfolgten im 2-4 wöchentlichen Abstand Kontrollen des Blutbildes und der glomerulären Filtrationsrate mittels Kreatininbestimmung. Toxizitäten wurden gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0* (CTCAE) erfasst (48).

2.2 Definitionen und statistische Analyse

Der Durchmesser der größten Läsion, im Folgenden als LLS (*engl.*: largest lesion size) abgekürzt, wurde definiert als der maximale Durchmesser der größten Tumorkläsion in der transaxialen Rekonstruktion. Berücksichtigt wurden auch ossäre Metastasen, bei denen das entsprechende lytische oder mehrsklerosierte Korrelat ausgemessen wurde. Bei Lokalisation der größten Tumorkläsion in der Leber wird im Folgenden von einer prädominant hepatischen Erkrankung gesprochen. Das PFS wurde definiert als Zeit zwischen Therapiestart und Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- radiologischer Krankheitsprogress gemäß RECIST 1.1,
- Tod durch beliebige Ursache,
- Start einer neuen Therapie aufgrund eines fortschreitenden, Tumor-assoziierten Karzinoid-Syndroms.

Eine Grafik zur Visualisierung des Krankheitsverlaufes inklusive PFS nach initialer und Salvage PRRT jedes Patienten wurde erstellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels R Statistical Software, Version 4.0.3 (49). Das Signifikanzniveau wurde auf $p = 0,05$ festgelegt. Mittleres PFS und Gesamtüberleben wurden mittels Kaplan-Meier-Verfahren analysiert. Eine univariable und multivariable Cox-Regressionsanalyse hinsichtlich des PFS nach Salvage PRRT erfolgte für die Parameter LLS, De Ritis Quotient und PFS nach initialer PRRT. Zur Überprüfung der Voraussetzung für die Cox-Regressionsanalyse von

zeitkonstanten Hazard Ratios (HR) wurden die Schönfeld-Residuen berechnet. Zu Visualisierungszwecken sowie zur Berücksichtigung von potenziellen, nichtlinearen Effekten wurden HR-Kurven für die signifikanten Variablen anhand des R-Paketes *smoothHR* erstellt (50). Der Wilcoxon-Rangsummentest wurde verwendet, um zu überprüfen, ob sich prädominant hepatische Erkrankungen von nicht prädominant hepatischen Erkrankungen hinsichtlich des De Ritis Quotienten unterscheiden. Ebenso wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet, um zu überprüfen, ob sich Patienten mit Diabetes Typ 2 von Patienten ohne Diabetes Typ 2 hinsichtlich des De Ritis Quotienten unterscheiden. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson zwischen LLS und De Ritis Quotienten wurde ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika, Therapieverläufe und Toxizität

Unter Berücksichtigung der in Kapitel 2 genannten Kriterien wurden 32 Patienten in diese retrospektive Analyse eingeschlossen. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das mediane Alter zu Beginn der Salvage PRRT betrug 67 Jahre. Bei den meisten Patienten (57 %) lag ein gastrointestinaler Primärtumor vor. Bei 22 % der Patienten war die Primärlokalisation unbekannt. Bis auf eine Ausnahme wiesen alle Patienten eine hepatische Metastasierung auf. Lymphonodale Metastasen waren die zweithäufigste Metastasenmanifestation. 22 Patienten erhielten im Rahmen der initialen PRRT 3 Therapiezyklen. Nach aktualisierter Empfehlung gemäß NETTER-1 Studie erhielten 9 Patienten 4 Therapiezyklen. Nur ein Patient wich mit fünf initialen Therapiezyklen von der standardisierten Anzahl ab. Das mediane PFS nach initialer PRRT betrug 31 Monate.

Im Rahmen der Salvage PRRT wurden im Median 2 (Spannweite: 1-3) Therapiezyklen durchgeführt. Bei vier Patienten zeigte sich ein rascher, symptomatischer Krankheitsprogress nach dem ersten Salvage PRRT Zyklus, der nach morphologischem RECIST 1.1 Progress zum Abbruch der Salvage PRRT nach einem Zyklus führte. Die mediane Aktivität pro Therapiezyklus betrug 6,0 (Spannweite: 4,0-7,6) GBq und die kumulative Aktivität entsprach 12,0 (5,4-22,2) GBq. Die Applikation der deutlich reduzierten Aktivität von 4,0 GBq erfolgte bei einem Patienten mit erhöhtem Risiko für Nephrotoxizität aufgrund einer Niereninsuffizienz nach Nephrektomie. Im Rahmen der Salvage PRRT wurden eine therapieinduzierte, schwerwiegende Grad 3 Anämie, sowie 6 Grad 1 Thrombozytopenien nach CTCAE beobachtet.

Ein Progress nach Salvage PRRT wurde bei 29 der 32 Patienten beobachtet (radiologischer Progress nach RECIST 1.1: 25; Tod jeglicher Ursache: 3; Start einer neuen Therapie aufgrund eines fortschreitenden, Tumor-assoziierten Symptomatik: 1). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Krankheitsverläufe der einzelnen Patienten. In der Abbildung sind die Zeiträume zwischen Beginn der initialen PRRT und Progress nach initialer PRRT, zwischen Progress nach initialer PRRT und Beginn der Salvage PRRT sowie zwischen Start der Salvage PRRT und Progress nach Salvage PRRT dargestellt. Das mediane PFS nach Salvage PRRT entsprach 10,8 (95 %-Konfidenzintervall (KI): 8,0-15,9) Monaten. Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 2 dargestellt. Das mediane Follow-up

bei Patienten ohne Progress betrug 11 (Spannweite: 10-11) Monate. Der Todesfall trat im Beobachtungszeitraum bei 15 von 32 Patienten ein. Die Gesamtüberlebensrate 24 Monate nach Therapiestart betrug 66 % (95%-KI: 51–86 %; medianes follow-up bei Patienten ohne Tod: 44 Monate). Patienten mit prädominant hepatischer Metastasierung wiesen im Vergleich zu Patienten ohne prädominant hepatischer Metastasierung keinen erhöhten De Ritis Quotienten auf (median: 1,32 versus 1.19, Wilcoxon-Rangsummentest: $p = 0.37$). Ebenso wiesen Patienten mit Diabetes Typ 2 im Vergleich zu den übrigen Patienten keinen erhöhten De Ritis Quotienten auf (median: 1.80 versus 1.23, Wilcoxon-Rangsummentest: $p = 0.053$).

Tabelle 1: Patientencharakteristika

	<i>n</i> (%) oder median (Spannweite)
Patientenanzahl	32
Geschlecht	
weiblich	19 (59 %)
männlich	13 (41 %)
Alter in Jahren	67 (32-81)
Charlson-Komorbiditätsindex	3 (0-10)
Diabetes Typ 2	7 (22 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0 %)
Ischämischer Schlaganfall <1 Monat vor Salvage PRRT	0 (0 %)
Primariuslokalisation	
Gastrointestinaltrakt	18 (57 %)
Pankreas	5 (15 %)
Lunge	1 (3 %)
Nieren	1 (3 %)
unbekannt	7 (22 %)
Differenzierungsgrad	
G1	6 (19 %)
G2	25 (78 %)
G3	1 (3 %)
Funktionale NEN	12 (38 %)
Zusätzliche Therapien vor/nach initialer PRRT	
Operative Therapie	20 (63 %) / 2 (6 %)
SSA	19 (59 %) / 21 (66 %)

	n (%) oder median (Spannweite)
Chemotherapie	8 (25 %) / 1 (3 %)
mTOR Inhibitor	5 (16 %) / 3 (9 %)
Tyrosin-Kinase-Inhibitor	1 (3 %) / 0 (0 %)
Perkutane Radiotherapie	3 (9 %) / 4 (13 %)
Lokalablative Therapie	4 (13 %) / 3 (9 %)
Anzahl initialer PRRT Zyklen	3 (3-5)
Initiale PRRT mit ¹⁷⁷ Lu	30 (94 %)
Kumulative Aktivität der initialen PRRT Zyklen	21,1 (12,0-30,3)
PFS nach initialer PRRT in Monaten	31 (10-75)
Abstand zwischen letztem Zyklus der initialen PRRT und Salvage PRRT in Monaten	30 (11-70)
Lokalisation von Metastasen	
Leber	31 (97 %)
Lymphknoten	22 (69 %)
Knochen	16 (50 %)
Peritoneum	7 (22 %)
Lunge	3 (9 %)
Übrige (Muskeln, Ovarien, Milz)	3 (9 %)
LLS in mm	37,5 (17-113)
Lokalisation der größten Läsion	
Leber	24 (75 %)
Lymphknoten	5 (16 %)
Knochen	1 (3 %)
Übrige	2 (6 %)
AST in U/l	26,5 (15-136)
ALT in U/l	21,0 (10-91)
De Ritis Quotient	1,24 (0,55-2,86)
Anzahl der Salvage PRRT Zyklen	2 (1-3)

Tabelle basierend auf *Galler et al., 2022, Seite 4 (51)*. Prozentangaben sind gerundet auf ganzzahlige Werte.

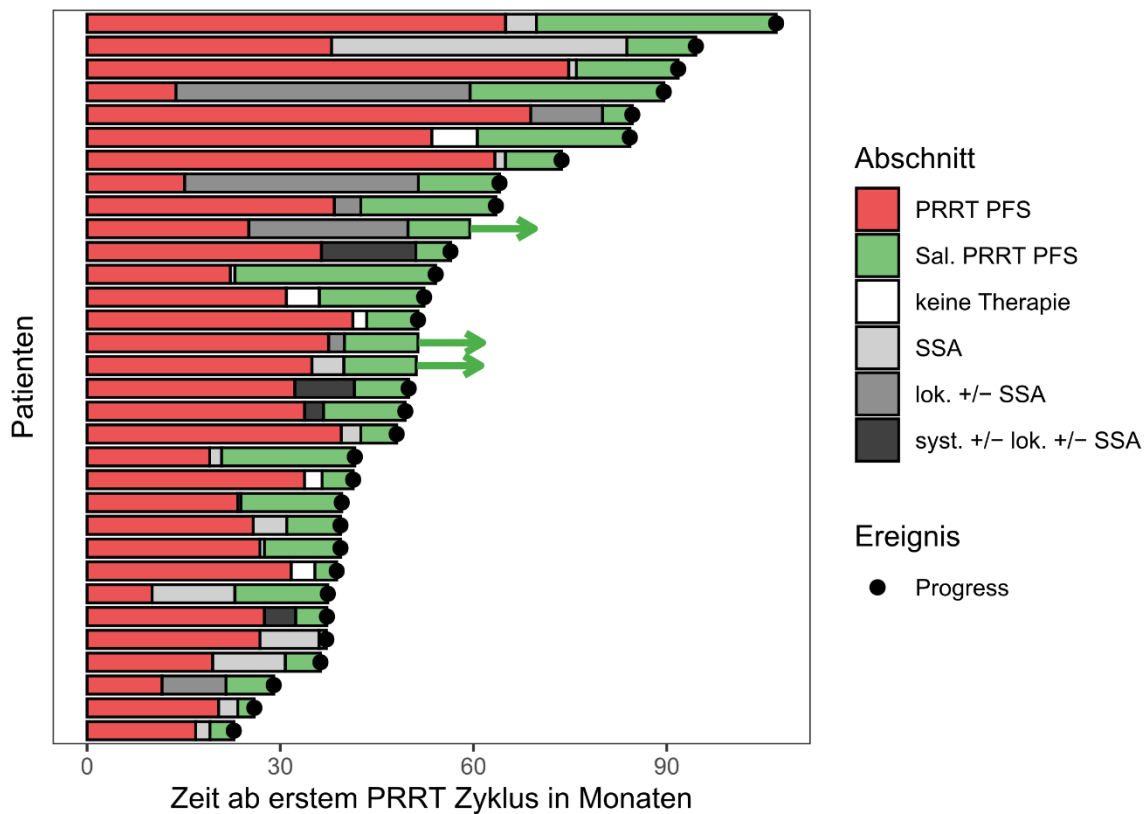


Abbildung 1: Krankheitsverläufe zwischen Beginn der initialen PRRT und Progress nach Salvage PRRT. Die horizontale Achse gibt die Zeit nach dem ersten Zyklus PRRT in Monaten an. Die roten Balken repräsentieren das PFS nach initialer PRRT. Die Zeit zwischen Progress nach initialer PRRT und Beginn der Salvage Therapie wird durch die Balken in Graustufen dargestellt. Die Graustufen kennzeichnen die Art der Therapien zwischen initialer und Salvage PRRT (weiß: keine Therapie; hellgrau: SSA; dunkelgrau: Lokaltherapie ± SSA; schwarz: systemische Therapie außer SSA ± Lokaltherapie ± SSA). Die grünen Balken repräsentieren das PFS nach Salvage PRRT. Schwarze Punkte stehen für den Progress nach Salvage PRRT. Die grünen Pfeile kennzeichnen zensierte Patienten. Abbildung modifiziert nach *Galler et al., 2022, Seite 5 (51)*.

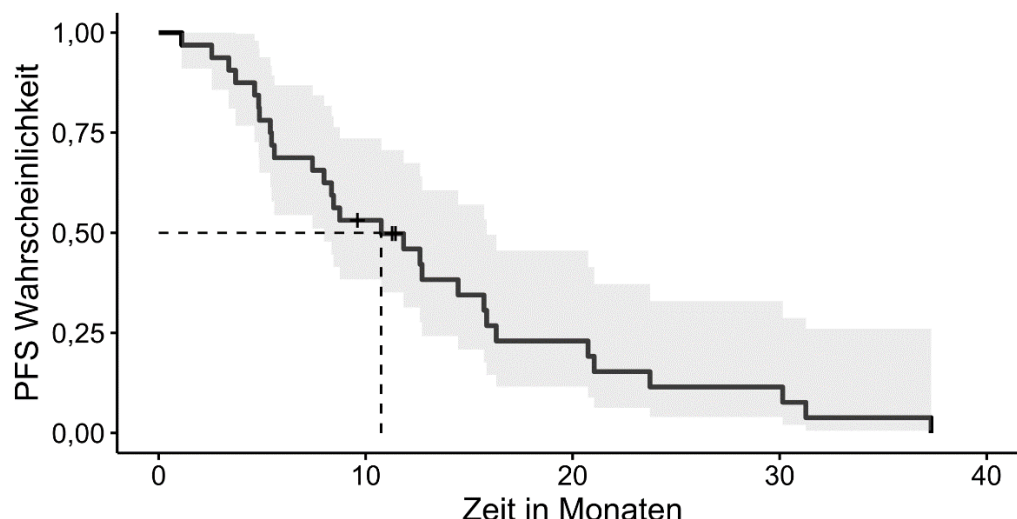


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das PFS nach Salvage PRRT. Das graue Band entspricht dem 95%-KI. Zensierte Patienten sind durch einen senkrechten Strich gekennzeichnet. Das mediane PFS beträgt 10,8 Monate (95%-KI: 8,0–15,9 Monate). Abbildung modifiziert nach *Galler et al., 2022, Seite 5 (51)*.

3.2 Prädiktive Faktoren für das PFS nach Salvage PRRT

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Cox Regression für das PFS nach Salvage PRRT. In der univariablen Analyse wiesen die Variable LLS (HR: 1,03; 95%-KI: 1,01–1,05; $p = 0,002$) und der De Ritis Quotient (HR: 2,64; 95%-KI: 1,01–6,87; $p = 0,047$) einen signifikanten Einfluss auf das PFS nach Salvage PRRT auf. Das PFS nach initialer PRRT wies keinen signifikanten Zusammenhang mit der PFS nach Salvage PRRT auf (HR: 0,99; 95%-KI: 0,97–1,01; $p = 0,4$). In der multivariablen Analyse blieb die LLS ein signifikanter Prädiktor für das PFS nach Salvage PRRT (HR: 1,03; 95%-KI: 1,01–1,05; $p = 0,004$), während der De Ritis Quotient sowie das PFS nach initialer PRRT keine Signifikanz aufwiesen.

Tabelle 2: Cox Regressionsanalyse für das PFS nach Salvage PRRT.

<i>Univariable Cox Regression</i>			
Variable	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
LLS in mm	1,03	1,01-1,05	0,002
De Ritis Quotient	2,64	1,01-6,87	0,047
PFS nach initialer PRRT in Monaten	0,99	0,97-1,01	0,400

Multivariable Cox Regression

Variable	Hazard Ratio	95%-KI	p-Wert
LLS in mm	1,03	1,01-1,05	0,004
De Ritis Quotient	2,46	0,94-6,43	0,066
PFS nach initialer PRRT in Monaten	0,99	0,97-1,02	0,578

Tabelle basierend auf *Galler et al., 2022, Seite 6 (51)*.

Passend zu den Ergebnissen der Cox Regression zeigen sich in Abbildung 3 ansteigende HR-Kurven für die LLS und den De Ritis Quotienten. Das breite KI der HR-Kurve für den De Ritis Quotienten schließt die Nulleffekt-Linie mit ein. Die HR-Kurven ergeben außerdem keine größeren Abweichungen von der Bedingung für die Cox-Regression von einer logarithmisch-linearen Beziehung. Die Korrelationsanalyse zwischen LLS und De Ritis Quotienten ergab eine schwach positive Korrelation (Pearson Korrelationskoeffizient: 0,22).

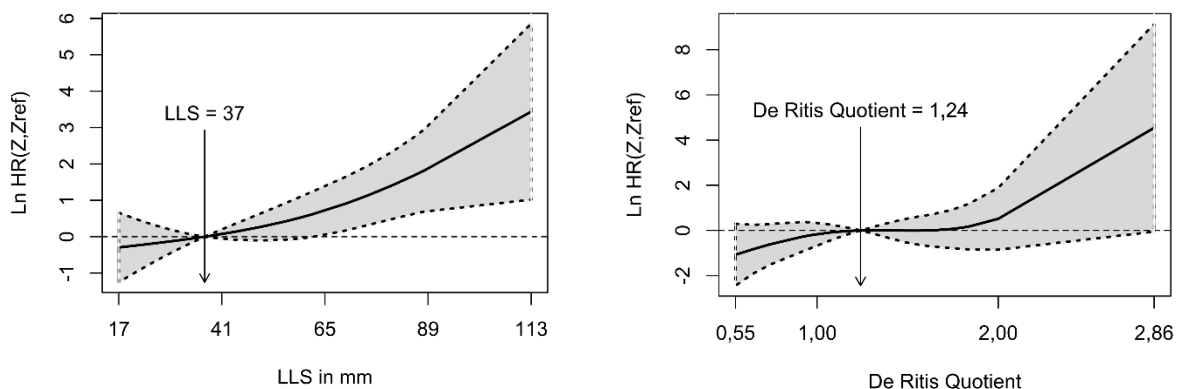


Abbildung 3: Penalized Splines-basierte logarithmische HR-Kurven zur Visualisierung des Effekts von Läsionsgröße und De Ritis Quotienten auf das PFS nach Salvage PRRT. Die durchgehende Linie zeigt die logarithmische HR. Die gestrichelten Linien entsprechen dem 95%-KI. Die Freiheitsgrade wurden gemäß Akaike-Informationskriterium berechnet. Abbildung modifiziert nach *Galler et al., 2022, Seite 6 (51)*.

4 Diskussion

4.1 Medianes PFS und Toxizität

Das mediane PFS des Studienkollektivs von 11 Monaten nach erfolgter Salvage PRRT ist vergleichbar mit dem in einer repräsentativen Metaanalyse von *Strosberg et al.* beobachteten PFS von 13 Monaten nach Salvage PRRT (52). Insgesamt lassen sich die Ergebnisse zum medianen PFS nach Salvage PRRT jedoch aufgrund des heterogenen Studienkollektivs nur bedingt vergleichen. Bei fehlender Kontrollgruppe lässt sich außerdem keine Aussage über die Effektivität der Salvage PRRT treffen. Wie auch in den bisherigen Publikationen zur Salvage PRRT zeigt sich in der aktuellen Analyse eine insgesamt gute Verträglichkeit der Salvage PRRT ohne höhergradige Toxizitäten. Auch die relative Häufigkeit einer leichtgradigen Thrombozytopenie ist aus Publikationen zur initialen PRRT und zur Salvage PRRT bekannt (33, 39).

4.2 Risikofaktoren

4.2.1 Durchmesser der größten Läsion

Sowohl in der univariablen als auch multivariablen Analyse zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Läsionsdurchmesser der größten Tumoraläsion und dem PFS nach Salvage PRRT. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür lässt sich aus den therapeutischen Eigenschaften des Radionuklids ableiten. Der therapeutische Effekt von β -Strahlern ist unter anderem abhängig von der Läsionsgröße und der Reichweite des Radionuklids (53). ^{177}Lu ist aufgrund kürzerer Reichweite im Vergleich zu ^{90}Y besser geeignet für kleinere Tumoraläsionen. Dies wurde auch in Tierversuchen bestätigt, bei denen der therapeutische Effekt von ^{177}Lu - und ^{90}Y -markierten SSA auf Läsionen unterschiedlicher Größe untersucht wurde (31, 54). Außerdem zeigte sich in der NETTER-1 Studie innerhalb der Therapiegruppe eine ungünstigere Prognose für Patienten mit größeren Tumoraläsionen (35). In der Kontrollgruppe der NETTER-1 Studie war die Läsionsgröße nicht bedeutsam für das PFS nach PRRT. Es ist somit möglich, dass auch in dieser retrospektiven Analyse zur Salvage PRRT der Durchmesser der größten Läsion nicht nur ein Zeichen für eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit ungünstiger Prognose und raschem Krankheitsprogress ist, sondern auch ein potenzieller prädiktiver Faktor für die Salvage PRRT. Eine eingeschränkte Perfusion bei großen Läsionen mit nekrotischen

Arealen, die zu einer reduzierten Aufnahme des Radiopharmakons führt, könnte ein weiterer Mechanismus sein, der zum beobachteten Effekt führt (55). Abgesehen von der Bedeutung für die PRRT und Salvage PRRT wurde für die Läsionsgröße ein Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad bei pankreatischen NET (56), mit der Prognose bei NET des Rektums (57) sowie mit dem Therapieansprechen auf ^{90}Y -Radioembolisation von NET-Lebermetastasen nachgewiesen (58).

4.2.2 De Ritis Quotient

Dass der De Ritis Quotient nur in der univariablen Cox Regression einen signifikanten Einfluss auf das PFS nach Salvage PRRT aufwies, könnte unter anderem an der schwach positiven Korrelation zwischen De Ritis Quotienten und LLS oder an einer zu geringen statistischen Power liegen. Die beiden Transaminasen, aus deren Serumkonzentrationen sich der De Ritis Quotient berechnet, unterscheiden sich in ihrer Verteilung innerhalb einer Zelle sowie zwischen unterschiedlichen Organen (59). Die zwei Isoenzyme der AST kommen in einer Vielzahl von Organen vor, zu denen unter anderen die Leber, die Muskeln, das Herz und die Nieren gehören. Während ein Isoenzym im Zytoplasma lokalisiert ist, findet sich das zweite Isoenzym in den Mitochondrien. ALT kommt vor allem im Zytoplasma der Hepatozyten vor. Krankheitsprozesse können zu einer erhöhten oder reduzierten Freisetzung der Enzyme führen und somit den De Ritis Quotienten beeinflussen (60). Je nach Pathologie kann es zu einer Erhöhung oder Senkung des De Ritis Quotienten kommen, wobei in vielen Fällen der zugrunde liegende Pathomechanismus nicht abschließend geklärt ist (59). Bekannt ist, dass es bei einer ausgedehnten Leberzellschädigung mit zusätzlicher Beeinträchtigung der Mitochondrienmembran aufgrund der Freisetzung der mitochondrialen AST zu einem Anstieg des De Ritis Quotienten kommen kann (61). Ein hoher De Ritis Quotient könnte also eine aggressive hepatische Beteiligung anzeigen, die mit einer schlechteren Prognose nach Salvage PRRT einhergeht. Gegen diese Erklärung spricht jedoch, dass die Patienten mit primär hepatischer Metastasierung im Vergleich zu den übrigen Patienten keinen höheren De Ritis Quotienten aufwiesen. Eine andere mögliche Erklärung für die prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten basiert auf dem Stoffwechsel von Glutamin, der durch die Stickstoff- und Kohlenstoffversorgung eine bedeutsame Rolle für biosynthetische Reaktionen in Tumorzellen spielt (62). Für dessen Ablauf ist die AST ein essenzieller Bestandteil (63-65). Eine hohe AST und somit hoher De Ritis Quotient könnten demnach

auf einen hochproliferativen Tumor mit einer schlechteren Prognose hinweisen. Weiterführende Erkenntnisse, die eine solche Erklärung stützen würden, gibt es aktuell jedoch nicht. Eine prognostische Bedeutung des De Ritis Quotienten wurde auch für eine Vielzahl anderer Tumorentitäten nachgewiesen, zu denen unter anderen das Urothelkarzinom, das Pankreaskarzinom und das Prostatakarzinom gehören (66-68).

Eine Reihe an Komorbiditäten könnten den De Ritis Quotienten beeinflussen. Dazu gehören ein akuter Myokardinfarkt, der in dieser Studie als Ausschlusskriterium galt, sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 (69), ein akuter ischämischer Schlaganfall (46) oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (70). Letztere beiden Erkrankungen lagen bei keinem Patienten vor. Außerdem war der De Ritis Quotient bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht signifikant höher, sodass keine Hinweise darauf vorliegen, dass der De Ritis Quotient in dem hier untersuchten Patientenkollektiv von Komorbiditäten wesentlich beeinflusst wurde.

4.2.3 PFS nach initialer PRRT

In zwei erst kürzlich erschienenen Publikationen wurde beschrieben, dass Patienten mit längerem PFS nach initialer PRRT auch ein längeres PFS nach Salvage PRRT aufweisen (39, 44). In der vorliegenden retrospektiven Analyse konnte ein solcher Zusammenhang nicht bestätigt werden. Die Studien lassen sich jedoch aufgrund unterschiedlicher Patientencharakteristika nicht uneingeschränkt miteinander vergleichen. Insbesondere können hierfür die Unterschiede in den Therapien, die zwischen initialer PRRT und Salvage PRRT durchgeführt wurden, von Bedeutung sein. Außerdem erschweren die nicht einheitlichen statistischen Methoden den direkten Vergleich (*Sabet et al.*: Korrelationsanalyse; *van Essen et al.*: t-Test; aktuelle Analyse: Cox Regression). Für beide Ergebnisse lassen sich Erklärungsansätze finden. Zum einen könnte es sein, dass sich die Tumorbilogie zwischen initialer und Salvage PRRT nicht wesentlich ändert. Dies könnte dazu führen, dass Patienten mit gutem Ansprechen auf die initiale PRRT aufgrund einer ähnlichen Therapieeffektivität auch ein längeres PFS nach Salvage PRRT aufweisen. Andererseits wäre es möglich, dass es zwischen initialer und Salvage PRRT zu therapiebedingten Veränderungen in der Tumorbilogie kommt, wie beispielsweise im Differenzierungsgrad, der Aggressivität oder dem Rezeptorbesatz. Diese Veränderungen mit Auswirkungen auf die Therapieeffektivität der Salvage PRRT könnten zwischen den Patienten sehr unterschiedlich ausfallen, sodass das PFS nach initialer PRRT keine Vorhersage des PFS nach Salvage PRRT zuließe. Weitere prospektive Studien mit höherer

Patientenanzahl sind notwendig, um die Bedeutung des PFS nach initialer PRRT zu untersuchen.

4.3 Limitationen und Ausblick

Eine Limitation dieser retrospektiven Analyse ist der Einschluss einer heterogenen Patientengruppe. Sie berücksichtigt beispielsweise nicht die teils deutlichen Unterschiede zwischen GEP-NET und pankreatischen NET. Weitere Analysen, die sich auf einzelne Subgruppen beschränken, sind bei geringer Patientenanzahl jedoch nicht repräsentativ. Für zukünftige, prospektive Studien zur Salvage PRRT wird eine Einschränkung auf bestimmte Primarien im Sinne eines homogenen Patientenkollektivs sinnvoll sein. Eine weitere Einschränkung ist die uneinheitliche Anzahl an initialen PRRT-Zyklen, die Einfluss auf das PFS nach initialer PRRT haben könnte. Es liegt außerdem die Vermutung nahe, dass für die Salvage PRRT vorrangig Patienten mit gutem Ansprechen nach initialer PRRT ausgewählt wurden und somit eine Verzerrung bei der Patientenauswahl vorliegen könnte. Das mediane PFS nach initialer PRRT der eingeschlossenen Patienten (Median: 31 Monate) unterscheidet sich jedoch nicht wesentlich vom PFS nach PRRT bei pankreatischen NETs (71) oder von der geschätzten Progressrate nach 20 Monaten von 65,2 % (95% KI: 50,0–76,8) in der NETTER-1 Studie (33). Dies spricht nicht für eine starke Verzerrung.

Primäres Ziel dieser retrospektiven Analyse war die Überprüfung von prognostischen Faktoren für das PFS nach Salvage PRRT. Erst zukünftige Studien mit Kontrollgruppen werden Erkenntnisse zur Effektivität der Salvage PRRT ermöglichen sowie zwischen prädiktiven und prognostischen Faktoren unterscheiden können. Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie könnten zusammen mit den bisherigen Publikationen zur Salvage PRRT für die Planung einer randomisierten, kontrollierten Studie herangezogen werden.

5 Schlussfolgerungen

Risikofaktoren für einen raschen Krankheitsprogress nach Salvage PRRT sind bisher kaum erforscht. In dieser retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass der Durchmesser der größten Tumorkläsion einen solchen Risikofaktor darstellt. Dieser Parameter lässt sich rasch und einfach aus der prätherapeutischen Schnittbildgebung ermitteln und ermöglicht eine Abschätzung, welche Patienten von engmaschigen Verlaufskontrollen profitieren könnten. Unter Berücksichtigung einer zusätzlichen Analyse zur NETTER-1 Studie und der therapeutischen Eigenschaften des verwendeten Radionuklids lässt sich vermuten, dass der Durchmesser der größten Kläsion auch eine prädiktive Bedeutung im Rahmen der Salvage PRRT aufweist, sodass die Effektivität der Salvage PRRT bei Patienten mit großen Tumorkläsionen reduziert wäre. Sollte sich diese Hypothese, die in der aktuellen Analyse ohne Kontrollgruppe nicht bewiesen werden kann, in randomisiert kontrollierten Studien zur Salvage PRRT bestätigen, könnte der Parameter zukünftig auch bei der Patientenauswahl zur Salvage PRRT von Bedeutung sein. Außerdem gibt es in der aktuellen Analyse Hinweise darauf, dass der De Ritis Quotient ein weiterer Risikofaktor für ein kürzeres PFS nach Salvage PRRT sein könnte. Zur Überprüfung dieses Parameters werden aber weitere Studien notwendig sein. Entgegen früheren Analysen zur Salvage PRRT ließ sich in der aktuellen Analyse nicht bestätigen, dass Patienten mit längerem PFS nach initialer PFS auch ein längeres PFS nach Salvage PRRT aufweisen. Um die Bedeutung des PFS nach initialer PRRT zu beurteilen, werden ebenso Studien mit höherer Patientenzahl notwendig sein. Diese Studie wäre von großer Bedeutung, da das PFS nach initialer PRRT in der klinischen Routine bisher meist als entscheidender Risikofaktor betrachtet wird.

Literaturverzeichnis

1. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(3):273-98.
2. Kloppel G. Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med.* 2017;33(5):324-30.
3. Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Bosn J Basic Med Sci.* 2020;20(3):336-46.
4. DeLellis RA. The neuroendocrine system and its tumors: an overview. *Am J Clin Pathol.* 2001;115 Suppl:S5-16.
5. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-86.
6. Modlin IM, Moss SF, Gustafsson BI, Lawrence B, Schimmack S, Kidd M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(8):1145-56.
7. Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut.* 1994;35(3 Suppl):S1-4.
8. Schally AV, Huang WY, Chang RC, Arimura A, Redding TW, Millar RP, et al. Isolation and structure of pro-somatostatin: a putative somatostatin precursor from pig hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1980;77(8):4489-93.
9. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J.* 2005;52(5):605-11.
10. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):228-52.
11. Bousquet C, Puente E, Buscail L, Vaysse N, Susini C. Antiproliferative effect of somatostatin and analogs. *Chemotherapy.* 2001;47 Suppl 2:30-9.
12. Cescato R, Schulz S, Waser B, Eltschinger V, Rivier JE, Wester HJ, et al. Internalization of sst2, sst3, and sst5 receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists. *J Nucl Med.* 2006;47(3):502-11.
13. Frohman LA, Downs TR, Kelijman M, Clarke IJ, Thomas G. Somatostatin secretion and action in the regulation of growth hormone secretion. *Metabolism.* 1990;39(9 Suppl 2):43-5.
14. Strowski MZ, Parmar RM, Blake AD, Schaeffer JM. Somatostatin inhibits insulin and glucagon secretion via two receptors subtypes: an in vitro study of pancreatic islets from somatostatin receptor 2 knockout mice. *Endocrinology.* 2000;141(1):111-7.
15. Qian ZR, Li TT, Ter-Minassian M, Yang JH, Chan JA, Brais LK, et al. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2016;45(10):1386-93.
16. Schmid HA, Lambertini C, van Vugt HH, Barzaghi-Rinaudo P, Schafer J, Hillenbrand R, et al. Monoclonal antibodies against the human somatostatin receptor subtypes 1-5: development and immunohistochemical application in neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2012;95(3):232-47.
17. Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):525-34.

18. Creutzfeldt W, Stockmann F. Carcinoids and carcinoid syndrome. *Am J Med.* 1987;82(5B):4-16.
19. Wardlaw R, Smith JW. Gastric carcinoid tumors. *Ochsner J.* 2008;8(4):191-6.
20. Beaumont JL, Cella D, Phan AT, Choi S, Liu Z, Yao JC. Comparison of health-related quality of life in patients with neuroendocrine tumors with quality of life in the general US population. *Pancreas.* 2012;41(3):461-6.
21. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1122.
22. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(3):299-311.
23. Almond LM, Hodson J, Ford SJ, Gourevitch D, Roberts KJ, Shah T, et al. Role of palliative resection of the primary tumour in advanced pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumours: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(10):1808-15.
24. Lee SY, Cheow PC, Teo JY, Ooi LL. Surgical treatment of neuroendocrine liver metastases. *Int J Hepatol.* 2012;2012:146590.
25. Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85.
26. Stueven AK, Kayser A, Wetz C, Amthauer H, Wree A, Tacke F, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
27. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion.* 2000;62 Suppl 1:73-8.
28. Uri I, Grozinsky-Glasberg S. Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4:16.
29. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(12):2273-82.
30. Chakravarty R, Chakraborty S. A review of advances in the last decade on targeted cancer therapy using (177)Lu: focusing on (177)Lu produced by the direct neutron activation route. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;11(6):443-75.
31. de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:13S-7S.
32. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Dorisio MS, et al. 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(5):800-16.
33. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35.
34. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS, Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e V, Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e V, Deutsche Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie e.V uAIOdKeV, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e V, Deutsche Gesellschaft für C, et al. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583-681.

35. Strosberg J, Kunz PL, Hendifar A, Yao J, Bushnell D, Kulke MH, et al. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with (177)Lu-Dotatate: an analysis of the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(10):2372-82.
36. Ruhwedel T, Rogasch JMM, Huang K, Jann H, Schatka I, Furth C, et al. 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(4).
37. Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, Kaemmerer D, Mueller D, Prasad V, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with (90)Yttrium and (177)Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018;9(24):16932-50.
38. Rudisile S, Gosewisch A, Wenter V, Unterrainer M, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Salvage PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer*. 2019;19(1):788.
39. Sabet A, Haslerud T, Pape UF, Sabet A, Ahmadzadehfar H, Grunwald F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(2):205-10.
40. Severi S, Sansovini M, Ianniello A, Bodei L, Nicolini S, Ibrahim T, et al. Feasibility and utility of re-treatment with (177)Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (90)Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(13):1955-63.
41. Vaughan E, Machta J, Walker M, Toumpanakis C, Caplin M, Navalkisoor S. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: efficacy and prognostic factors for response. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180041.
42. Yordanova A, Mayer K, Brossart P, Gonzalez-Carmona MA, Strassburg CP, Essler M, et al. Safety of multiple repeated cycles of (177)Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(7):1207-14.
43. van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, Teunissen JJM, Feelders RA, Hofland J, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA,Tyr(3)]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):704-17.
44. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Kwekkeboom DJ. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51(3):383-90.
45. Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine Tumors-Less Well Known, Often Misunderstood, and Rapidly Growing in Incidence. *JAMA Oncol*. 2020;6(1):21-2.
46. Gao F, Chen C, Lu J, Zheng J, Ma XC, Yuan XY, et al. De Ritis ratio (AST/ALT) as an independent predictor of poor outcome in patients with acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1551-7.
47. Schwartz LH, Litiere S, de Vries E, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132-7.
48. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0: US National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program; 2017 [abgerufen am 01.04.2021]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf.

49. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020.
50. Meira-Machado L, Cadarso-Suarez C, Gude F, Araujo A. smoothHR: an R package for pointwise nonparametric estimation of hazard ratio curves of continuous predictors. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:745742.
51. Galler M, Rogasch JMM, Huang K, Jann H, Plehm K, Wetz C, et al. Prognostic Value of the Largest Lesion Size for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing Salvage PRRT with [(177)Lu]Lu-DOTATOC. *Cancers (Basel).* 2022;14(7).
52. Strosberg J, Leeuwenkamp O, Siddiqui MK. Peptide receptor radiotherapy re-treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis (vol 93, 102141, 2021). *Cancer Treat Rev.* 2021;97.
53. O'Donoghue JA, Bardies M, Wheldon TE. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J Nucl Med.* 1995;36(10):1902-9.
54. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, Bakker WH, Visser TJ, Kooij PP, et al. Tumor response after [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. *J Nucl Med.* 2001;42(12):1841-6.
55. Proskuryakov SY, Konoplyannikov AG, Gabai VL. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Exp Cell Res.* 2003;283(1):1-16.
56. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, Ideue J, Umanodan T, Hakamada H, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol.* 2015;84(8):1436-43.
57. Yu YJ, Li YW, Shi Y, Zhang Z, Zheng MY, Zhang SW. Clinical and pathological characteristics and prognosis of 132 cases of rectal neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(8):893-902.
58. Neperud J, Mahvash A, Garg N, Murthy R, Szklaruk J. Can imaging patterns of neuroendocrine hepatic metastases predict response yttrium-90 radioembolotherapy? *World J Radiol.* 2013;5(6):241-7.
59. Botros M, Sikaris KA. The de Ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(3):117-30.
60. McGill MR. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J.* 2016;15:817-28.
61. Kamiike W, Fujikawa M, Koseki M, Sumimura J, Miyata M, Kawashima Y, et al. Different patterns of leakage of cytosolic and mitochondrial enzymes. *Clin Chim Acta.* 1989;185(3):265-70.
62. Zhang J, Pavlova NN, Thompson CB. Cancer cell metabolism: the essential role of the nonessential amino acid, glutamine. *EMBO J.* 2017;36(10):1302-15.
63. Lyssiotis CA, Son J, Cantley LC, Kimmelman AC. Pancreatic cancers rely on a novel glutamine metabolism pathway to maintain redox balance. *Cell Cycle.* 2013;12(13):1987-8.
64. Thornburg JM, Nelson KK, Clem BF, Lane AN, Arumugam S, Simmons A, et al. Targeting aspartate aminotransferase in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2008;10(5):R84.
65. Yang CS, Stampouloglou E, Kingston NM, Zhang L, Monti S, Varelas X. Glutamine-utilizing transaminases are a metabolic vulnerability of TAZ/YAP-activated cancer cells. *EMBO Rep.* 2018;19(6).

66. Lee H, Choi YH, Sung HH, Han DH, Jeon HG, Chang Jeong B, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):e379-e85.
67. Riedl JM, Posch F, Prager G, Eisterer W, Oehler L, Sliwa T, et al. 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.
68. Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. 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(8):1391-8.
69. Goessling W, Massaro JM, Vasan RS, D'Agostino RB, Sr., Ellison RC, Fox CS. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1935-44, 44 e1.
70. Rief P, Pichler M, Raggam R, Hafner F, Gerger A, Eller P, et al. The AST/ALT (De-Ritis) ratio: A novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3843.
71. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, Haslerud T, Mayer K, Al Zreiqat A, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(5):925-33.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Markus Galler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben nach Salvage Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (*engl.* Prognostic factors for progression-free survival in patients with neuroendocrine tumour undergoing salvage peptide receptor radionuclide therapy) 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

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Top-Journal-Publikation:

Galler M, Rogasch JMM, Huang K, Jann H, Plehm K, Wetz C, Amthauer H. Prognostic Value of the Largest Lesion Size for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing Salvage PRRT with [(177)Lu]Lu-DOTATOC. Cancers (Basel). 2022;14(7).

Beitrag im Einzelnen:

In Gesprächen mit Prof. Dr. med. H. Amthauer und Dr. med. C. Wetz entstand die Idee zu dieser wissenschaftlichen Arbeit. Wir entwickelten gemeinsam ein Konzept für die Durchführung dieser Studie. Ich führte die Datenerfassung, Datenaufbereitung und Datenanalyse inklusive statistischer Auswertung durch. Alle Abbildungen dieser Publikation wurden von mir in Abstimmung mit den Ko-Autor*innen erstellt. Ich verfasste die erste Version des Manuskripts. Vor Einreichen beim Journal wurde diese von den Ko-Autor*innen überarbeitet. Als korrespondierender Autor war ich außerdem verantwortlich für die Kommunikation mit dem Verlag und für die Überarbeitungen des Manuskripts nach Erhalt der Gutachten. Die Überarbeitungen erfolgten in enger Zusammenarbeit mit allen Ko-Autor*innen.

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2021 Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: "ONCOLOGY" Selected Category Scheme: WoS
 Gesamtanzahl: 246 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	CA-A CANCER JOURNAL FOR CLINICIANS	61,124	286.130	0.09703
2	NATURE REVIEWS CANCER	66,699	69.800	0.05330
3	Nature Reviews Clinical Oncology	22,751	65.011	0.04148
4	LANCET ONCOLOGY	79,244	54.433	0.13790
5	ANNALS OF ONCOLOGY	68,844	51.769	0.11379
6	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	195,709	50.717	0.24244
7	Molecular Cancer	32,250	41.444	0.03386
8	CANCER CELL	57,294	38.585	0.07359
9	Cancer Discovery	31,182	38.272	0.06475
10	JAMA Oncology	27,216	33.006	0.08103
11	Nature Cancer	2,315	23.177	0.00816
12	Journal of Hematology & Oncology	15,318	23.168	0.02209
13	Journal of Thoracic Oncology	27,842	20.121	0.03995
14	Trends in Cancer	6,389	19.161	0.01397
15	SEMINARS IN CANCER BIOLOGY	14,777	17.012	0.01217
16	Cancer Communications	2,334	15.283	0.00391
17	CLINICAL CANCER RESEARCH	115,272	13.801	0.11872
18	CANCER TREATMENT REVIEWS	12,869	13.608	0.01455
19	Annual Review of Cancer Biology-Series	1,098	13.340	0.00327
20	CANCER RESEARCH	161,957	13.312	0.09051
21	NEURO-ONCOLOGY	20,825	13.029	0.02439

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
22	LEUKEMIA	37,644	12.883	0.05281
23	Journal of the National Comprehensive Cancer Network	11,409	12.693	0.02340
24	JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH	21,000	12.658	0.02369
25	Journal for ImmunoTherapy of Cancer	17,971	12.469	0.03889
26	Liver Cancer	2,266	12.430	0.00279
27	Cancer Immunology Research	13,374	12.020	0.02275
28	JNCI-Journal of the National Cancer Institute	42,351	11.816	0.03266
29	BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER	8,255	11.414	0.00673
30	npj Precision Oncology	1,529	10.092	0.00306
31	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER	42,283	10.002	0.04364
32	Frontiers of Medicine	3,310	9.927	0.00495
33	JOURNAL OF PATHOLOGY	23,413	9.883	0.01467
34	Blood Cancer Journal	5,662	9.812	0.01211
35	CANCER LETTERS	45,756	9.756	0.03380
36	CANCER AND METASTASIS REVIEWS	8,658	9.237	0.00541
37	BRITISH JOURNAL OF CANCER	57,544	9.075	0.03668
38	ONCOGENE	81,646	8.756	0.05014
39	Biomarker Research	1,811	8.633	0.00231
40	Experimental Hematology & Oncology	1,325	8.593	0.00159
41	Clinical and Translational Medicine	3,641	8.554	0.00433
42	JACC: CardioOncology	614	8.422	0.00197
43	BREAST CANCER RESEARCH	14,509	8.408	0.01230

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
44	European Urology Oncology	2,263	8.208	0.00571
45	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	53,680	8.013	0.03572
46	Cancer Nanotechnology	755	7.917	0.00059
47	BIODRUGS	3,113	7.744	0.00409
48	Oncolmunology	16,984	7.723	0.02608
49	Gastric Cancer	8,180	7.701	0.01146
50	npj Breast Cancer	1,825	7.519	0.00534
51	Molecular Oncology	10,088	7.449	0.01098
52	INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER	63,848	7.316	0.04705
53	Clinical Epigenetics	7,035	7.259	0.01153
54	CELLULAR ONCOLOGY	3,031	7.051	0.00296
55	CANCER	80,797	6.921	0.05721
56	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	25,363	6.901	0.02575
57	ESMO Open	3,418	6.883	0.00811
58	CANCER IMMUNOLOGY IMMUNOTHERAPY	13,535	6.630	0.01220
59	CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY	12,063	6.625	0.01274
60	Cancers	56,338	6.575	0.07275
61	Oncogenesis	4,572	6.524	0.00664
62	CANCER SCIENCE	21,270	6.518	0.02009
63	Cancer Cell International	11,032	6.429	0.01119
64	MOLECULAR CANCER RESEARCH	12,521	6.333	0.01158
65	Molecular Therapy-Oncolytics	2,599	6.311	0.00406

Druckexemplar der Publikation

Article

Prognostic Value of the Largest Lesion Size for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing Salvage PRRT with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC

Markus Galler ^{1,*}, Julian M. M. Rogasch ^{1,2}, Kai Huang ¹, Henning Jann ³, Kristina Plehm ³, Christoph Wetz ^{1,†} and Holger Amthauer ^{1,†}

¹ Department of Nuclear Medicine, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt—Universität zu Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; julian.rogasch@charite.de (J.M.M.R.); kai.huang@charite.de (K.H.); christoph.wetz@charite.de (C.W.); holger.amthauer@charite.de (H.A.)

² Berlin Institute of Health at Charité—Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

³ Department of Hepatology and Gastroenterology, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt—Universität zu Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany; henning.jann@charite.de (H.J.); kristina.plehm@charite.de (K.P.)

* Correspondence: markus.galler@charite.de

† These authors contributed equally to this work.

Simple Summary: Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using radionuclide-labeled somatostatin analogues is based on the overexpression of somatostatin receptors on neuroendocrine tumors and is shown to have a good safety profile and efficacy in different types of metastatic neuroendocrine tumors. As this therapy is usually not curative, most patients experience disease progression after initial PRRT. In these cases, retreatment with PRRT, also called salvage PRRT, can be a treatment option, but little is known about the efficacy and possible risk factors. In this retrospective study that included 32 patients, we found that the size of the largest lesion is a significant predictor of disease progression after salvage PRRT. This risk factor is easy to obtain and can help identify patients who may benefit from intensified follow-up strategies.

Abstract: (1) Background: retreatment with radionuclide-labeled somatostatin analogues following disease progression after initial treatment cycles is often referred to as salvage peptide receptor radionuclide therapy (salvage PRRT). Salvage PRRT is shown to have a favorable safety profile in patients with metastatic neuroendocrine tumors (NETs), but numerous questions about the efficacy and prognostic or predictive factors remain to be answered. The purpose of this study was to evaluate two parameters that have shown prognostic significance in progression-free survival (PFS) in initial PRRT treatment, namely the size of the largest lesion (LLS) and the De Ritis ratio (aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT)), as prognostic factors in the context of salvage PRRT. In addition, the PFS after initial PRRT was evaluated as a predictor of the PFS following salvage PRRT. (2) Methods: retrospective, monocentric analysis in 32 patients with NETs (gastroenteropancreatic, 23; unknown primary, 7; kidney, 1; lung, 1) and progression after initial PRRT undergoing retreatment with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC. The prognostic values of LLS, the De Ritis ratio, and PFS after initial treatment cycles regarding PFS following salvage PRRT were evaluated with univariable and multivariable Cox regression. PFS was defined as the time from treatment start until tumor progression according to RECIST 1.1 criteria, death from any cause or start of a new treatment due to progression of cancer-related symptoms (namely carcinoid syndrome). (3) Results: progression after salvage PRRT was observed in 29 of 32 patients with median PFS of 10.8 months (95% confidence interval (CI), 8.0–15.9 months). A higher LLS (hazard ratio (HR): 1.03; $p = 0.002$) and a higher De Ritis ratio (HR: 2.64; $p = 0.047$) were associated with shorter PFS after salvage PRRT in univariable Cox regression. PFS after initial PRRT was not associated with PFS following salvage PRRT. In multivariable Cox regression, only LLS remained a significant predictor. (4) Conclusions: the size of the largest lesion is easy to obtain and might help identify patients at risk of early disease progression after salvage PRRT. Validation is required.



Citation: Galler, M.; Rogasch, J.M.M.; Huang, K.; Jann, H.; Plehm, K.; Wetz, C.; Amthauer, H. Prognostic Value of the Largest Lesion Size for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing Salvage PRRT with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATOC. *Cancers* **2022**, *14*, 1768. <https://doi.org/10.3390/cancers14071768>

Academic Editors: Elif Hindie, Anja Rinke, Jörg Schrader and Sebastian Krug

Received: 21 February 2022

Accepted: 28 March 2022

Published: 31 March 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords: PRRT; salvage PRRT; neuroendocrine tumor; De Ritis ratio; lesion size; DOTATOC

1. Introduction

Neuroendocrine neoplasms (NENs) comprise a heterogeneous group of neoplasms originating from the neuroendocrine system and are usually classified according to the primary site and the grade of differentiation [1]. The spectrum of NEN ranges from well-differentiated, slowly growing neuroendocrine tumors (NETs) with favorable prognoses to poorly differentiated neuroendocrine carcinoma(s) (NEC) with a high risk of metastatic disease and poor prognosis [2]. NETs are graded as G1–3 based on the mitotic count and the proliferation marker Ki-67 [3]. The most common primary sites of NETs are the gastrointestinal tract and the pancreas [4]. These NETs are referred to as gastroenteropancreatic NETs (GEP-NET). The overexpression of somatostatin receptors (SSTR), which is frequently observed in NENs, forms the basis for therapy with radionuclide-labeled somatostatin analogues [5]. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is usually performed with the β -emitting ^{177}Lu in four treatment cycles and with a treatment interval of 2–3 months, demonstrating high efficacy and low toxicity in patients with metastatic midgut-NET [6]. The presence of large lesions and higher De Ritis ratios (aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT)) predicted shorter progression-free survival (PFS) after PRRT [7,8].

Salvage PRRT with ^{177}Lu -labeled somatostatin analogues following disease progression after initial PRRT cycles is a subject of ongoing research and little is known about its efficacy and prognostic factors [9]. Considering the challenges in therapeutic options and clear guideline recommendations, prognostic biomarkers and morphological/functional imaging paving the way to salvage PRRT are unmet needs. Several retrospective studies confirm good safety profiles and favorable PFS after salvage PRRT, although most analyses miss comparisons with control groups [10–16]. Van der Zwan et al. reported a significantly longer overall survival in patients with bronchial NET, GEP-NET, or midgut-NET undergoing salvage PRRT than in a nonrandomized control group [12]. A high burden of liver metastases and short PFS after initial therapy cycles were found to correlate with a shorter PFS after salvage therapy [11,13,17].

The purpose of this retrospective, single center study was to evaluate the largest lesion size and the De Ritis ratio, which have shown prognostic significance in initial PRRT cycles, as predictors of PFS after salvage PRRT. In addition, PFS after initial therapy cycles was evaluated as a prognostic marker for PFS after salvage PRRT in our cohort. The results should provide useful information for the risk stratification and improvement of follow-up strategies in patients with NET undergoing salvage PRRT.

2. Materials and Methods

Thirty-two patients with NET undergoing salvage PRRT with [^{177}Lu]Lu-DOTATOC between July 2013 and November 2020 were included in this retrospective, monocentric analysis. All patients fulfilled the following inclusion criteria: (1) histologically confirmed neuroendocrine tumor; (2) progression according to RECIST 1.1 criteria after initial PRRT; (3) persistent SSTR expression confirmed by SSTR-specific scintigraphy or positron emission tomography before salvage PRRT; (4) presence of baseline imaging performed with contrast-enhanced (CE) computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) < 3 months before salvage PRRT; and (5) no myocardial infarction < 1 month before salvage PRRT possibly influencing the De Ritis ratio. Patients were included in the analysis irrespective of the following criteria: (A) radionuclide used for the initial PRRT (^{90}Y or ^{177}Lu); (B) the presence/absence and type of additional therapies following progression after initial PRRT, provided that a progression—according to RECIST 1.1—occurred after the additional therapy and before salvage PRRT; (C) ongoing medication with somatostatin analogues. Initial PRRT was performed with a standardized number of cycles as described

in detail in Section 3. Treatment recommendations for salvage PRRT were discussed and confirmed by a multidisciplinary NET conference. Salvage PRRT was performed with two treatment cycles, and an additional third cycle could be administered in patients with good tolerance and evidence of response. Planned activity per cycle was 6–7 GBq and activity was reduced in patients with risk factors for toxicity, e.g., chronic renal insufficiency.

The largest lesion size (LLS) prior to salvage PRRT was defined as the maximum diameter of the largest tumor lesion in the transaxial plane of the baseline CE-CT or MRI, irrespective of central tumor necrosis. Lytic or sclerotic bone metastases in CE-CT or MRI were also considered as measurable lesions. If the largest tumor lesion was located in the liver, the disease was defined as predominantly hepatic. AST and ALT were measured in the pretherapeutic blood serum or heparin plasma one day before the first cycle of salvage PRRT. A follow-up with CE-CT or MRI was performed 3–6 months after the retreatment conclusion and, subsequently, every 6–12 months. PFS was defined as the time from PRRT start until (1) tumor progression according to RECIST 1.1 criteria; (2) death from any cause; or (3) the start of a new treatment due to progression of cancer-related symptoms (namely carcinoid syndrome). Toxicities to organs at risk were assessed according to the CTCAE v.4.0 classification.

A swimmer plot was created to illustrate the clinical course of all study patients. A statistical analysis was performed using R Statistical Software, version 4.0.3 [18]. *p* values of less than 0.05 were considered statistically significant. The Kaplan–Meier method was used to estimate median PFS and to analyze overall survival. The prognostic values of the continuous variables (LLS, De Ritis ratio, and PFS after initial PRRT) regarding PFS following retreatment were analyzed with univariable and multivariable Cox regression. The assumption of constant hazard ratios (HR) over time was analyzed by calculating the Schoenfeld residuals and was fulfilled by every variable. For visualization purposes and to account for nonlinear effects, penalized spline-based hazard ratio curves for the LLS and the De Ritis ratio were created with the R package smoothHR [19]. An optimal cut-off value for LLS was identified based on the minimal *p*-value in the log-rank test [20]. The Wilcoxon rank-sum test was used to compare predominantly hepatic diseases and non-predominantly hepatic diseases with respect to the De Ritis ratio. The correlation between the largest lesion size and the De Ritis ratio was calculated by the Pearson correlation. In addition, the Wilcoxon rank-sum test was used to compare patients with type 2 diabetes and without type 2 diabetes, with respect to the De Ritis ratio.

3. Results

Patient characteristics are summarized in Table 1. Most patients had GEP-NETs, followed by unknown primary (CUP). Most common metastatic sites were the liver and lymph nodes. Initial PRRT was performed with a standardized number of cycles, which was changed from three to four cycles. One patient deviated from this standardized number and underwent five initial PRRT cycles. The clinical course of all subjects is illustrated in Figure 1. The median PFS after initial PRRT was 31 months. A total of 24 (75%) patients had predominantly hepatic disease prior to salvage PRRT. Retreatment was performed with a median of 2 (range: 1–3) cycles. In 4 of 32 patients, an early symptomatic disease progression confirmed by CE-CT or MRI occurred before a scheduled second salvage PRRT cycle. The median cumulative activity of salvage PRRT was 12.0 (range: 5.4–22.2) GBq and the median activity per cycle was 6.0 (range: 4.0–7.6) GBq. The substantially reduced activity of 4.0 GBq was administered in one patient with chronic kidney disease after nephrectomy. The cycle interval was 2–3 months. One patient with treatment-induced grade 3 anemia and six patients with grade 1 thrombocytopenia were observed during salvage PRRT.

Table 1. Patient characteristics.

Variable	n (%) or Median (Range)
Patient count	32
Sex	
Men	19 (59%)
Women	13 (41%)
Age in years	67 (32–81)
Charlson comorbidity index	3 (0–10)
Type 2 diabetes	7 (22%)
Occlusive peripheral arterial disease	0 (0%)
Ischemic stroke <1 month before salvage PRRT	0 (0%)
Primary location	
Gastrointestinal	18 (57%)
Pancreas	5 (15%)
Lungs	1 (3%)
Kidney	1 (3%)
Unknown (CUP)	7 (22%)
Grade	
G1	6 (19%)
G2	25 (78%)
G3	1 (3%)
Functional NET	12 (38%)
Add. treatment before/after initial PRRT	
Operative treatment	20 (63%)/2 (6%)
Somatostatin analogues	19 (59%)/21 (66%)
Chemotherapy	8 (25%)/1 (3%)
mTOR inhibitor	5 (16%)/3 (9%)
Tyrosine kinase inhibitor	1 (3%)/0 (0%)
Radiation therapy	3 (9%)/4 (13%)
Local ablative therapy	4 (13%)/3 (9%)
Number of initial PRRT cycles	3 (3–5)
Initial PRRT performed with ¹⁷⁷ Lu	30 (94%)
Cumulative activity during initial PRRT (GBq)	21.1 (12.0–30.3)
PFS after initial PRRT in months	31 (10–75)
Time between end of initial PRRT and salvage PRRT in months	30 (11–70)
Metastatic sites before retreatment	
Liver	31 (97%)
Lymph node	22 (69%)
Bone	16 (50%)
Peritoneum	7 (22%)
Lungs	3 (9%)
Others (muscle, ovary, spleen)	3 (9%)
Largest lesion size in mm	37.5 (17–113)
Largest lesion position	
Liver	24 (75%)
Lymph nodes	5 (16%)
Bone	1 (3%)
Others	2 (6%)
AST in U/L	26.5 (15–136)
ALT in U/L	21 (10–91)
De Ritis ratio	1.24 (0.55–2.86)
Number of retreatment cycles	2 (1–3)

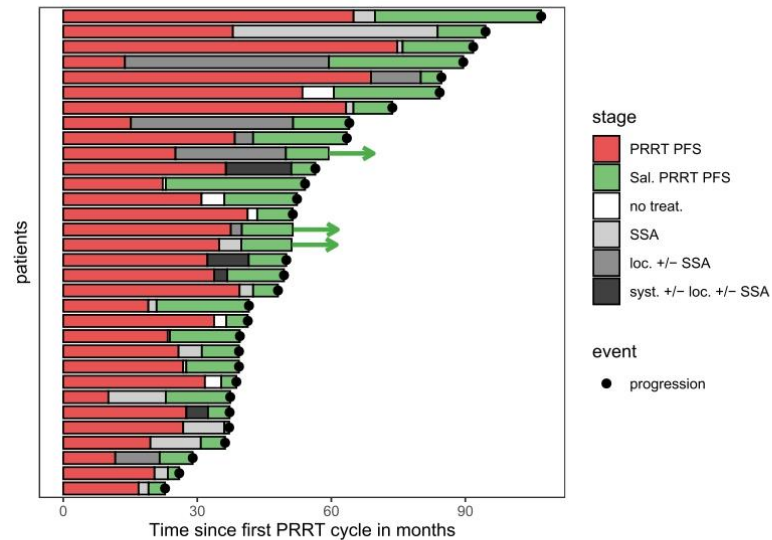


Figure 1. Swimmer plot illustrating clinical course of study patients. The red bars represent the PFS after initial PRRT, the green bars the PFS after salvage PRRT. The time between progression after the initial PRRT and the start of salvage PRRT is illustrated by bars with grayscale colors indicating the intensity of additional therapies in this period (white: no treatment; light grey: somatostatin analogues; dark grey: local therapies \pm somatostatin analogues; black: systemic treatments other than somatostatin analogues (chemotherapy, tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors) \pm local therapies \pm somatostatin analogues). Arrows indicate censored patients regarding PFS.

Progression after salvage PRRT was observed in 29 of 32 patients (91%; progression according to RECIST 1.1, 25; death from any cause, 3; start of a new treatment due to progression of cancer-related symptoms, 1). The median PFS after salvage PRRT was 10.8 months (95% confidence interval (CI): 8.0–15.9 months) as illustrated by the Kaplan–Meier curve in Figure 2. The median follow-up time in patients without progression was 11 (range: 10–11) months.

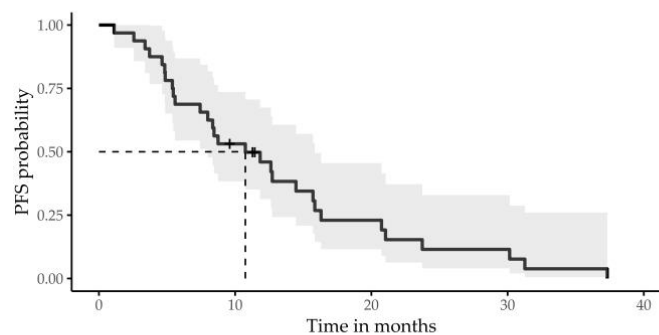


Figure 2. Kaplan–Meier curve of PFS after salvage PRRT with 95% CI. Censored subjects are indicated as tick marks. The median PFS equals 10.8 months (95% CI: 8.0–15.9 months).

In univariable Cox regression, a higher De Ritis ratio (hazard ratio (HR): 2.64, 95% CI: 1.01–6.87; $p = 0.047$) and larger LLS (HR: 1.03, 95% CI: 1.01–1.05; $p = 0.002$) were associated with a shorter PFS after retreatment. The PFS after initial therapy cycles did

not predict the PFS following retreatment (HR: 0.99, 95% CI: 0.97–1.01; $p = 0.4$). The LLS was also a significant predictor of PFS in the multivariable Cox regression (HR: 1.03, 95% CI: 1.01–1.05; $p = 0.004$; Table 2). The De Ritis ratio and the PFS after initial therapy cycles were not significant predictors in the multivariable Cox regression (each $p > 0.05$). Spline-based hazard ratio curves, shown in Figure 3, confirm an increasing HR with rising LLS. For the De Ritis ratio, the hazard ratio curve also increases with higher values, but the wide confidence interval includes the zero-effect line. The hazard ratio curves do not indicate large deviations from the assumption of the log-linear relationship. The optimal cut-off value for LLS was 60.5 mm (median PFS: 5.4 (95% CI: 3.9–6.9) months versus 15.7 (95% CI: 11.6–19.8) months, $p < 0.001$).

Table 2. Univariable and multivariable Cox regression for PFS. All variables were included as continuous variables.

Univariable Cox Regression			
Variable	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i> -Value
Largest lesion size (LLS) in mm	1.03	1.01–1.05	0.002
De Ritis ratio	2.64	1.01–6.87	0.047
PFS after initial PRRT in months	0.99	0.97–1.01	0.400
Multivariable Cox Regression			
Variable	Hazard Ratio	95% CI	<i>p</i> -Value
Largest lesion size (LLS) in mm	1.03	1.01–1.05	0.004
De Ritis ratio	2.46	0.94–6.43	0.066
PFS after initial PRRT in months	0.99	0.97–1.02	0.578

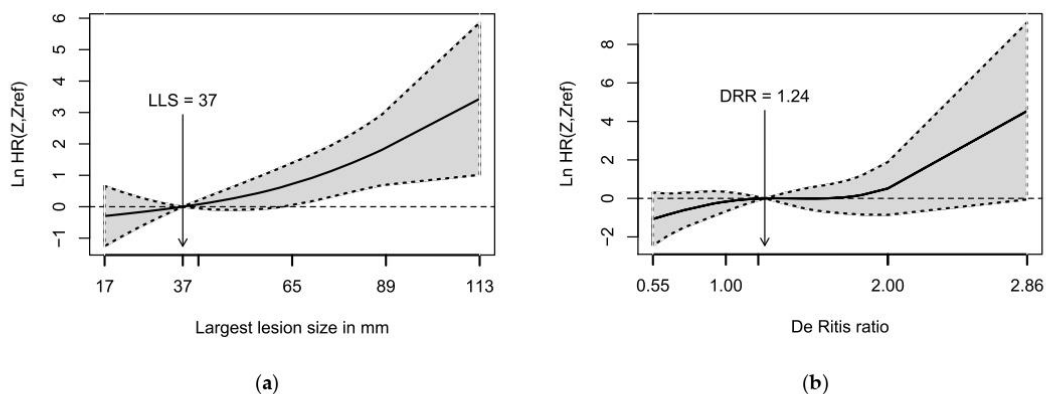


Figure 3. Penalized spline-based log hazard ratio curves for identification of the effects of (a) the largest lesion size (LLS) and (b) the De Ritis ratio (DRR) on progression-free survival after salvage PRRT. The solid line presents the log hazard ratio with respect to the median value, while the dotted line indicates the corresponding 95% confidence limits. At the specified reference value (median), the log hazard ratio equals zero (corresponding to a hazard ratio of one) by definition. The degrees of freedom of the penalized splines were calculated according to the Akaike information criterion [19].

Patients with predominantly hepatic disease did not have significantly higher De Ritis ratios than patients with the largest lesions located in other organs (the median De Ritis ratio of patients with predominantly hepatic disease was 1.32 compared to 1.19 of patients without predominantly hepatic disease, Wilcoxon rank-sum test: $p = 0.37$). The correlation analysis between the largest lesion size and the De Ritis showed a weak positive

correlation (Pearson correlation coefficient = 0.22). Patients with type 2 diabetes did not have significantly higher De Ritis ratios than patients without type 2 diabetes (median De Ritis ratio: 1.80 versus 1.23, Wilcoxon rank-sum test: $p = 0.053$). Death was observed in 15 of 32 patients during follow-up, resulting in an estimated rate of overall survival at 24 months of 66% (95% CI: 51–86%; median follow-up time in patients without death: 44 months).

4. Discussion

The median PFS after salvage PRRT of approximately 11 months observed in this analysis is similar to the median PFS of 13 months as reported in the meta-analysis of Strosberg et al. for salvage PRRT [21]. No high-grade toxicity was observed in our cohort, except for one patient with grade 3 anemia. This confirms the relatively good safety profile of salvage PRRT reported in previous studies.

It is known that the therapeutic effect of β -emitting radionuclides depends, among other factors, on the lesion size and the path length of the β -particles [22]. For instance, ^{177}Lu is more suitable for small tumor lesions due to its relatively short path length. This has been confirmed in animal studies, which analyzed the effects of ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled somatostatin-analogues on tumor lesions with different sizes [23,24]. These previous results suggest that the negative impacts of large tumor lesions on the PFS observed in our study could be related to the limited therapeutic effects of ^{177}Lu in large lesions. Similar results were obtained in the NETTER-1 study, where the absence of a large lesion (>3 cm) was associated with improved PFS in patients with midgut-NET undergoing PRRT with [^{177}Lu]Lu-DOTATATE [7]. In the control arm of the NETTER-1 study, the presence or absence of a large lesion did not impact the PFS. These results indicate that large lesions are possibly not only a sign of an advanced disease stage with poor prognosis and earlier disease progression, but also, as mentioned before, a potential predictive factor for salvage PRRT. A control group to substantiate this hypothesis is missing in this study. An additional effect that could impair the efficacy in large tumor lesions is based on a reduced perfusion of the tumor lesion due to central necrosis leading to a lower uptake of [^{177}Lu]Lu-DOTATOC. Histopathologic studies underlined that necrosis correlates with a significant reduction in locoregional blood flow [25]. For future studies, it might be worth considering a dosimetry-based choice of activity to account for different tumor loads and lesion sizes, which could improve the efficacy of salvage PRRT. Apart from the importance for PRRT, in previous studies, the lesion size was found to correlate with the differentiation grade in pancreatic NETs [26], with prognosis in rectal NETs [27], and with response to ^{90}Y -radioembolization of hepatic metastasis in NETs [28].

While a higher De Ritis ratio was associated with a shorter PFS after salvage PRRT in the univariable Cox regression, it did not show a significant association with PFS in multivariable Cox regression. This could be related to the weak positive correlation between the largest lesion size and the De Ritis ratio and low statistical power due to a small sample size. The De Ritis ratio is defined as the ratio between the serum level of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT). AST exists as two isoenzymes, one located in the cytoplasm, the other located in mitochondria. AST is found in various tissues including the liver, muscle, heart, and kidney [29]. ALT is mainly present in the cytoplasm of hepatocytes and, to a smaller extent, in other tissues. Elevations of AST and ALT in the serum can be caused by cell damage with plasma membrane disruption [30]. Depending on the pathology, the relative elevations of AST and ALT can differ and lead to an increased or reduced De Ritis ratio [29]. An extensive disintegration of hepatocytes can lead to a substantial rise of AST in the serum due to the release of mitochondrial AST after additional disruption of the mitochondrial membrane [31]. Therefore, a possible explanation for a relationship between a high De Ritis ratio and shorter PFS after salvage PRRT could be that high De Ritis ratios indicate advanced, aggressive hepatic involvement. However, patients with predominantly hepatic diseases did not have significantly higher De Ritis ratios in our study. Another possible effect that could lead to an elevated De Ritis ratio in tumor patients is based on the essential role of glutamine metabolism in cancer cells [32].

correlation (Pearson correlation coefficient = 0.22). Patients with type 2 diabetes did not have significantly higher De Ritis ratios than patients without type 2 diabetes (median De Ritis ratio: 1.80 versus 1.23, Wilcoxon rank-sum test: $p = 0.053$). Death was observed in 15 of 32 patients during follow-up, resulting in an estimated rate of overall survival at 24 months of 66% (95% CI: 51–86%; median follow-up time in patients without death: 44 months).

4. Discussion

The median PFS after salvage PRRT of approximately 11 months observed in this analysis is similar to the median PFS of 13 months as reported in the meta-analysis of Strosberg et al. for salvage PRRT [21]. No high-grade toxicity was observed in our cohort, except for one patient with grade 3 anemia. This confirms the relatively good safety profile of salvage PRRT reported in previous studies.

It is known that the therapeutic effect of β -emitting radionuclides depends, among other factors, on the lesion size and the path length of the β -particles [22]. For instance, ^{177}Lu is more suitable for small tumor lesions due to its relatively short path length. This has been confirmed in animal studies, which analyzed the effects of ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled somatostatin-analogues on tumor lesions with different sizes [23,24]. These previous results suggest that the negative impacts of large tumor lesions on the PFS observed in our study could be related to the limited therapeutic effects of ^{177}Lu in large lesions. Similar results were obtained in the NETTER-1 study, where the absence of a large lesion (>3 cm) was associated with improved PFS in patients with midgut-NET undergoing PRRT with [^{177}Lu]Lu-DOTATATE [7]. In the control arm of the NETTER-1 study, the presence or absence of a large lesion did not impact the PFS. These results indicate that large lesions are possibly not only a sign of an advanced disease stage with poor prognosis and earlier disease progression, but also, as mentioned before, a potential predictive factor for salvage PRRT. A control group to substantiate this hypothesis is missing in this study. An additional effect that could impair the efficacy in large tumor lesions is based on a reduced perfusion of the tumor lesion due to central necrosis leading to a lower uptake of [^{177}Lu]Lu-DOTATOC. Histopathologic studies underlined that necrosis correlates with a significant reduction in locoregional blood flow [25]. For future studies, it might be worth considering a dosimetry-based choice of activity to account for different tumor loads and lesion sizes, which could improve the efficacy of salvage PRRT. Apart from the importance for PRRT, in previous studies, the lesion size was found to correlate with the differentiation grade in pancreatic NETs [26], with prognosis in rectal NETs [27], and with response to ^{90}Y -radioembolization of hepatic metastasis in NETs [28].

While a higher De Ritis ratio was associated with a shorter PFS after salvage PRRT in the univariable Cox regression, it did not show a significant association with PFS in multivariable Cox regression. This could be related to the weak positive correlation between the largest lesion size and the De Ritis ratio and low statistical power due to a small sample size. The De Ritis ratio is defined as the ratio between the serum level of aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT). AST exists as two isoenzymes, one located in the cytoplasm, the other located in mitochondria. AST is found in various tissues including the liver, muscle, heart, and kidney [29]. ALT is mainly present in the cytoplasm of hepatocytes and, to a smaller extent, in other tissues. Elevations of AST and ALT in the serum can be caused by cell damage with plasma membrane disruption [30]. Depending on the pathology, the relative elevations of AST and ALT can differ and lead to an increased or reduced De Ritis ratio [29]. An extensive disintegration of hepatocytes can lead to a substantial rise of AST in the serum due to the release of mitochondrial AST after additional disruption of the mitochondrial membrane [31]. Therefore, a possible explanation for a relationship between a high De Ritis ratio and shorter PFS after salvage PRRT could be that high De Ritis ratios indicate advanced, aggressive hepatic involvement. However, patients with predominantly hepatic diseases did not have significantly higher De Ritis ratios in our study. Another possible effect that could lead to an elevated De Ritis ratio in tumor patients is based on the essential role of glutamine metabolism in cancer cells [32].

Glutamine supplies nitrogen and carbon for biosynthetic reactions, and AST is known to be important for glutamine metabolism in tumor cells [33–35]. Theoretically, an increased AST expression in tumor cells could lead to an elevated serum level of AST and indicate a high tumor proliferation. Prognostic significance of the De Ritis ratio has been shown for patients with NET undergoing initial PRRT cycles [8]. Moreover, a prognostic role of the De Ritis ratio has been observed in various other tumor entities, including urothelial carcinoma, pancreatic cancer, and prostate cancer [36–38]. It is worth noting that, apart from an acute myocardial infarction, which is an exclusion criterion, the De Ritis ratio could be affected by various other diseases, e.g., type 2 diabetes [39], acute ischemic stroke [40], or occlusive peripheral arterial disease [41]. However, none of the patients in this analysis had an acute ischemic stroke or occlusive peripheral arterial disease, and seven patients with type 2 diabetes did not have significantly higher De Ritis ratios compared to the other patients.

Our analysis did not reveal a significant association between PFS after initial PRRT cycles and PFS after salvage PRRT, whereas such an association was reported in previous studies by Sabet et al. (33 patients) and van Essen et al. (33 patients) [11,17]. These different observations may be the results of different characteristics in patients who had been referred to salvage PRRT or differences in additional therapies after initial treatment cycles. Furthermore, statistical methods to analyze the association between initial PFS and salvage PFS were considerably different, which complicates a direct comparison (Sabet et al.: correlation analysis; van Essen et al.: t test; present analysis: Cox regression). From a theoretical point of view, one could argue that initial PRRT cycles or additional therapies lead to interindividual changes in tumor cell biology, such as alterations in the aggressiveness or the expression of somatostatin receptors. These in turn could change the efficacy of salvage PRRT or the tumor dynamics. On the other hand, the interindividual changes in tumor cell biology between initial PRRT cycles and salvage PRRT could be small, which could lead to longer PFS after salvage PRRT in patients who previously benefited from PRRT. Further studies with larger sample sizes are needed to clarify this aspect.

This study is limited by its retrospective nature and variations in the number of salvage PRRT cycles, according to the routine clinical care of the patients. It included a relatively small number of patients with multiple primary sites and, therefore, did not account for the characteristics of different primary locations. The cohort of this analysis could be biased towards patients with good responses after initial PRRT, as these patients are primarily considered for salvage PRRT by multidisciplinary consensus. However, PFS after initial PRRT in this cohort (median: 31 months) does not differ substantially from previously reported PFS after PRRT, e.g., 34 months (95% CI: 26–42 months) in pancreatic NETs G1–2 [42] or compared to the estimated rate of progression-free survival at month 20 of 65.2% (95% CI: 50.0–76.8) in the NETTER-1 study [6].

The scope of our analysis was restricted to prognostic markers in salvage PRRT. The absence of a control group in our analysis does not allow to draw conclusions about the efficacy of salvage PRRT and the distinction between prognostic and predictive significance of the analyzed variables. Despite these limitations, the results obtained in this study provide insight into important variables for salvage PRRT and can form a basis for prospective studies with control groups.

5. Conclusions

The size of the largest tumor lesion was a risk factor for early disease progression in patients with NETs undergoing salvage PRRT in the current retrospective analysis. This risk factor is simple to assess and might help identify patients who may benefit from intensified follow-up strategies. In consideration of previous studies, we hypothesize that the lesion size could have a predictive significance, meaning that efficacy of salvage PRRT could possibly be reduced in patients with large tumor lesions. A high De Ritis ratio could be an additional risk factor for early disease progression after salvage PRRT, but further studies with larger sample sizes may be needed to clarify these aspects.

Author Contributions: Conceptualization, M.G., H.A. and C.W.; methodology, M.G. and J.M.M.R.; statistical analysis, M.G.; writing—original draft preparation, M.G.; writing—review and editing, C.W., J.M.M.R., K.H., H.J., K.P. and H.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: J.M.M.R. is a participant in the BIH-Charité Digital Clinician Scientist Program funded by the Charité—Universitätsmedizin Berlin, the Berlin Institute of Health, and the German Research Foundation (DFG). We acknowledge support from the Open Access Publication Fund of Charité—Universitätsmedizin Berlin.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Ethics Committee of the Charité—Universitätsmedizin Berlin (reference ID: EA2/006/20; vote 26 January 2020).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: C.W. received a grant as part of the Young Investigators for Neuroendocrine neoplasia in Germany (YING) program; grant number: S2SAS-009, Novartis (Novartis International AG, a Swiss multinational pharmaceutical company based in Basel, Switzerland). C.W., H.J., and H.A. received a “speaker honorarium” from Novartis company. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript; or in the decision to publish the results.

References

- Rindi, G.; Klimstra, D.S.; Abedi-Ardekani, B.; Asa, S.L.; Bosman, F.T.; Brambilla, E.; Busam, K.J.; de Krijger, R.R.; Dietel, M.; El-Naggar, A.K.; et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: An International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod. Pathol.* **2018**, *31*, 1770–1786. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oronsky, B.; Ma, P.C.; Morgensztern, D.; Carter, C.A. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* **2017**, *19*, 991–1002. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- van Velthuysen, M.L.; Groen, E.J.; van der Noort, V.; van de Pol, A.; Tesselaar, M.E.; Korse, C.M. Grading of neuroendocrine neoplasms: Mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology* **2014**, *100*, 221–227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Modlin, I.M.; Moss, S.F.; Gustafsson, B.I.; Lawrence, B.; Schimmack, S.; Kidd, M. The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant. *Langenbecks Arch. Surg.* **2011**, *396*, 1145–1156. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Oberg, K.E.; Reubi, J.C.; Kwekkeboom, D.J.; Krenning, E.P. Role of somatostatin in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* **2010**, *139*, 742–753.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Strosberg, J.; El-Haddad, G.; Wolin, E.; Hendifar, A.; Yao, J.; Chasen, B.; Mittra, E.; Kunz, P.L.; Kulke, M.H.; Jacene, H.; et al. Phase 3 Trial of (177)Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 125–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Strosberg, J.; Kunz, P.L.; Hendifar, A.; Yao, J.; Bushnell, D.; Kulke, M.H.; Baum, R.P.; Caplin, M.; Ruzsniowski, P.; Delpassand, E.; et al. Impact of liver tumour burden, alkaline phosphatase elevation, and target lesion size on treatment outcomes with (177)Lu-Dotatate: An analysis of the NETTER-1 study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47*, 2372–2382. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- 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* **2021**, *13*, 635. [[CrossRef](#)]
- Kim, Y.I. Salvage peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Nucl. Med. Commun.* **2021**, *42*, 451–458. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Rudisile, S.; Gosewisch, A.; Wenter, V.; Unterrainer, M.; Boning, G.; Gildehaus, F.J.; Fendler, W.P.; Auernhammer, C.J.; Spitzweg, C.; Bartenstein, P.; et al. Salvage PRRT with (177)Lu-DOTA-octreotate in extensively pretreated patients with metastatic neuroendocrine tumor (NET): Dosimetry, toxicity, efficacy, and survival. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 788. [[CrossRef](#)]
- Sabet, A.; Haslerud, T.; Pape, U.F.; Sabet, A.; Ahmadzadehfar, H.; Grunwald, F.; Gohlke, S.; Biersack, H.J.; Ezziddin, S. Outcome and toxicity of salvage therapy with 177Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 205–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- van der Zwan, W.A.; Brabander, T.; Kam, B.L.R.; Teunissen, J.J.M.; Feelders, R.A.; Hofland, J.; Krenning, E.P.; de Herder, W.W. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [(177)Lu-DOTA,Tyr(3)]octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 704–717. [[CrossRef](#)]

13. Vaughan, E.; Machta, J.; Walker, M.; Toumpanakis, C.; Caplin, M.; Navalkisoor, S. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: Efficacy and prognostic factors for response. *Br. J. Radiol.* **2018**, *91*, 20180041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Baum, R.P.; Kulkarni, H.R.; Singh, A.; Kaemmerer, D.; Mueller, D.; Prasad, V.; Hommann, M.; Robiller, F.C.; Niepsch, K.; Franz, H.; et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with (90)Yttrium and (177)Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget* **2018**, *9*, 16932–16950. [[CrossRef](#)]
15. Severi, S.; Sansovini, M.; Ianniello, A.; Bodei, L.; Nicolini, S.; Ibrahim, T.; Di Iorio, V.; D'Errico, V.; Caroli, P.; Monti, M.; et al. Feasibility and utility of re-treatment with (177)Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (90)Y-DOTATOC. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2015**, *42*, 1955–1963. [[CrossRef](#)]
16. Yordanova, A.; Mayer, K.; Brossart, P.; Gonzalez-Carmona, M.A.; Strassburg, C.P.; Essler, M.; Ahmadzadehfar, H. Safety of multiple repeated cycles of (177)Lu-octreotate in patients with recurrent neuroendocrine tumour. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2017**, *44*, 1207–1214. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. van Essen, M.; Krenning, E.P.; Kam, B.L.; de Herder, W.W.; Feelders, R.A.; Kwkkeboom, D.J. Salvage therapy with (177)Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* **2010**, *51*, 383–390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2020.
19. Meira-Machado, L.; Cadarso-Suarez, C.; Gude, F.; Araujo, A. smoothHR: An R package for pointwise nonparametric estimation of hazard ratio curves of continuous predictors. *Comput. Math. Methods Med.* **2013**, *2013*, 745742. [[CrossRef](#)]
20. 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. [[CrossRef](#)]
21. Strosberg, J.; Leeuwenkamp, O.; Siddiqui, M.K. Peptide receptor radiotherapy re-treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis (vol 93, 102141, 2021). *Cancer Treat Rev.* **2021**, *97*. [[CrossRef](#)]
22. O'Donoghue, J.A.; Bardies, M.; Wheldon, T.E. Relationships between tumor size and curability for uniformly targeted therapy with beta-emitting radionuclides. *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1902–1909.
23. de Jong, M.; Breeman, W.A.; Bernard, B.F.; Bakker, W.H.; Visser, T.J.; Kooij, P.P.; van Gameren, A.; Krenning, E.P. Tumor response after [(90)Y-DOTA(0),Tyr(3)]octreotide radionuclide therapy in a transplantable rat tumor model is dependent on tumor size. *J. Nucl. Med.* **2001**, *42*, 1841–1846. [[PubMed](#)]
24. de Jong, M.; Breeman, W.A.; Valkema, R.; Bernard, B.F.; Krenning, E.P. Combination radionuclide therapy using 177Lu- and 90Y-labeled somatostatin analogs. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46* (Suppl. 1), 13S–17S. [[PubMed](#)]
25. Proskuryakov, S.Y.; Konoplyannikov, A.G.; Gabai, V.L. Necrosis: A specific form of programmed cell death? *Exp. Cell Res.* **2003**, *283*, 1–16. [[CrossRef](#)]
26. Takumi, K.; Fukukura, Y.; Higashi, M.; Ideue, J.; Umanodan, T.; Hakamada, H.; Kanetsuki, I.; Yoshiura, T. Pancreatic neuroendocrine tumors: Correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur. J. Radiol.* **2015**, *84*, 1436–1443. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Yu, Y.J.; Li, Y.W.; Shi, Y.; Zhang, Z.; Zheng, M.Y.; Zhang, S.W. Clinical and pathological characteristics and prognosis of 132 cases of rectal neuroendocrine tumors. *World J. Gastrointest. Oncol.* **2020**, *12*, 893–902. [[CrossRef](#)]
28. Neperud, J.; Mahvash, A.; Garg, N.; Murthy, R.; Szklaruk, J. Can imaging patterns of neuroendocrine hepatic metastases predict response yttrium-90 radioembolotherapy? *World J. Radiol.* **2013**, *5*, 241–247. [[CrossRef](#)]
29. Botros, M.; Sikaris, K.A. The de Ritis ratio: The test of time. *Clin. Biochem. Rev.* **2013**, *34*, 117–130. [[PubMed](#)]
30. McGill, M.R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J.* **2016**, *15*, 817–828. [[CrossRef](#)]
31. Kamiike, W.; Fujikawa, M.; Koseki, M.; Sumimura, J.; Miyata, M.; Kawashima, Y.; Wada, H.; Tagawa, K. Different patterns of leakage of cytosolic and mitochondrial enzymes. *Clin. Chim. Acta* **1989**, *185*, 265–270. [[CrossRef](#)]
32. Zhang, J.; Pavlova, N.N.; Thompson, C.B. Cancer cell metabolism: The essential role of the nonessential amino acid, glutamine. *EMBO J.* **2017**, *36*, 1302–1315. [[CrossRef](#)]
33. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Yang, C.S.; Stampoglou, E.; Kingston, N.M.; Zhang, L.; Monti, S.; Varelas, X. Glutamine-utilizing transaminases are a metabolic vulnerability of TAZ/YAP-activated cancer cells. *EMBO Rep.* **2018**, *19*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Lyssiotis, C.A.; Son, J.; Cantley, L.C.; Kimmelman, A.C. Pancreatic cancers rely on a novel glutamine metabolism pathway to maintain redox balance. *Cell Cycle* **2013**, *12*, 1987–1988. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Lee, H.; Choi, Y.H.; Sung, H.H.; Han, D.H.; Jeon, H.G.; Chang Jeong, B.; Seo, S.I.; Jeon, S.S.; Lee, H.M.; Choi, H.Y. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin. Genitourin Cancer* **2017**, *15*, e379–e385. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Riedl, J.M.; Posch, F.; Prager, G.; Eisterer, W.; Oehler, L.; Sliwa, T.; Wilthoner, K.; Petzer, A.; Pichler, P.; Hubmann, E.; et al. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

38. Wang, H.; Fang, K.; Zhang, J.; Jiang, Y.; Wang, G.; Zhang, H.; Chen, T.; Shi, X.; Li, Y.; Duan, F.; et al. 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. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Goessling, W.; Massaro, J.M.; Vasan, R.S.; D'Agostino, R.B., Sr.; Ellison, R.C.; Fox, C.S. Aminotransferase levels and 20-year risk of metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease. *Gastroenterology* **2008**, *135*, 1935–1944. [[CrossRef](#)]
40. Gao, F.; Chen, C.; Lu, J.; Zheng, J.; Ma, X.C.; Yuan, X.Y.; Huo, K.; Han, J.F. De Ritis ratio (AST/ALT) as an independent predictor of poor outcome in patients with acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis. Treat* **2017**, *13*, 1551–1557. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Rief, P.; Pichler, M.; Raggam, R.; Hafner, F.; Gerger, A.; Eller, P.; Brodmann, M.; Gary, T. The AST/ALT (De-Ritis) ratio: A novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *Medicine* **2016**, *95*, e3843. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Ezziddin, S.; Khalaf, F.; Vanezi, M.; Haslerud, T.; Mayer, K.; Al Zreiqat, A.; Willinek, W.; Biersack, H.J.; Sabet, A. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41*, 925–933. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

Galler M, Lüdge K, Humphries R, Mulchrone K, Hövel P. Deterministic and stochastic effects in spreading dynamics: A case study of bovine viral diarrhoea. *Chaos*. 2021 Sep;31(9):093129.

Galler M, Rogasch JMM, Huang K, Jann H, Plehm K, Wetz C, Amthauer H. Prognostic Value of the Largest Lesion Size for Progression-Free Survival in Patients with NET Undergoing Salvage PRRT with [(177)Lu]Lu-DOTATOC. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7).

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Amthauer für die allgemeine Unterstützung wissenschaftlicher Arbeit und im Speziellen für die wertvollen Tipps und motivierende Betreuung im Rahmen dieser Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch ganz besonders bei Herrn Dr. med. Wetz für die Mitbetreuung und die vielen, hilfreichen Impulse.

Danken möchte ich auch all meinen Kolleg*innen der Klinik für Nuklearmedizin, die sich täglich mit viel Einsatz um die Patientenversorgung kümmern. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein herzliches Dankeschön gilt meiner Freundin, meiner Familie und meinen Freunden, die mir stets helfend zur Seite stehen.