

Radiopeptidtherapie Y-90 und LU-177 Octreotid

zur Behandlung
von metastasierenden
neuroendokrinen Tumoren
im Gastrointestinaltrakt

HTA in KA



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Mai 2007

Radiopeptidtherapie Y-90 und LU-177 Octreotid

zur Behandlung
von metastasierenden
neuroendokrinen Tumoren
im Gastrointestinaltrakt

HTA in KA



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

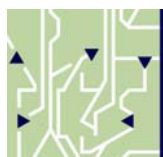
Wien, Mai 2007

Projektleitung: Dr. Claudia Wild
Projektbearbeitung: Dr. med. Christopher Adlbrecht

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen nur online und werden der Öffentlichkeit unter <http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html> zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr.: 002

© 2007 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

| | |
|--|----|
| Inhalt | 3 |
| 1 Einleitung - Hintergrund | 5 |
| 2 Derzeitiger Therapiestandard | 7 |
| 3 Palliative Therapien – Grundlagen & Technik | 7 |
| 3.1 Neue Therapie: Radio-Pharmazeutika | 7 |
| 3.2 Herkömmliche Therapieoptionen | 8 |
| 4 Kritische Evaluation der neuen Radio-Pharmazeutika | 9 |
| 4.1 Assessments | 9 |
| 4.2 Studienergebnisse | 9 |
| 4.3 Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit | 10 |
| 4.4 Potentielle Nachteile | 11 |
| 4.5 Kosten & Setting | 12 |
| 5 Zusammenfassung der kritischen Punkte | 12 |
| 6 Referenzen | 13 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 4.2.1: Effektivität der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika. CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, ★ | 10 |
|--|----|

1 Einleitung - Hintergrund

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind seltene Erkrankungen, mit stark variierenden klinischen Manifestationen. Zum Neuroendokrinen System gehören das Pankreas, die Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts und die in anderen Geweben, wie der Lunge oder dem Urogenitaltrakt vorkommenden endokrin aktiven Zellen.

Klinisch unterteilt man neuroendokrine Tumoren in endokrin aktive und inaktive Tumoren.

In Österreichs Krankenanstalten wurden 2005 85 PatientInnen mit der ICD Diagnose bösartige Neubildung des endokrinen Drüsenanteils des Pankreas, C25.4 kodiert. Zu den anderen möglichen Lokalisationen der NETs liegen keine brauchbaren Zahlen vor: diese werden üblicherweise als „bösartige Neubildung bzw. Neubildung unsicheren Verhaltens der Verdauungsorgane“ kodiert. Für NETs scheint es keinen Sammelkodierungsbegriff zu geben. Somit können für die Inzidenz in Österreich keine Zahlen genannt werden. Allgemein wird die Inzidenz von NETs auf etwa 5 pro Million Einwohner und Jahr geschätzt.

Beispiele für endokrin aktive Tumoren (NETs) sind: Gastrinom, VIPom oder das Carcinoid Syndrom. Da die Zellen endokrin aktiver Tumoren nicht mehr den physiologischen Feedback-Regelmechanismen unterliegen, kommt es durch die exzessive Hormonproduktion zu typischen Beschwerden. So kommt es zum Beispiel bei Gastrinom PatientInnen durch die exzessive Hormonproduktion und -freisetzung zu rezidivierenden gastrointestinalen Ulcera.

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

NETs sehr seltene Tumore

**Häufigkeit:
ca 5 pro 1 Mio EW**

Tumore: exzessive Hormonproduktion führt z.B. zu rezidivierenden gastrointestinalen Ulcera

2 Derzeitiger Therapiestandard

Aufgrund der Seltenheit von NETs existieren nur sehr wenige randomisierte, prospektive, kontrollierte Studien, wobei in diesen Studien alle unterschiedlichen Lokalisationen von NETs im Gastrointestinaltrakt inkludiert wurden. Dabei wurden aber sowohl das ungleiche Wachstumsverhalten, wie auch die Empfindlichkeit auf therapeutische Maßnahmen ignoriert. Daher ist die Vorgehensweise bei der Therapie der NETs zum Großteil empirisch.

therapeutisches
Vorgehen: empirisch

Primär ist die aggressive chirurgische Behandlung die Therapie der Wahl. Da aber bei der Mehrzahl der PatientInnen schon zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen vorliegen, kommt der chirurgischen Behandlung oft nur mehr die Funktion im Sinne eines „debulking“, also einer Reduktion der Tumormasse zu. Das verbessert die Symptomatik und hilft Komplikationen wie Blutungen und Einengungen oder Verlegungen des Gastrointestinaltraktes zu verhindern¹. Die palliative Therapie stellt wegen des langsamen Krankheitsverlaufs einen wichtigen Teil der Behandlung dar. Bei Vorliegen einer nicht resektablen Tumorsituation, stehen mehrere palliative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

aggressive chirurgische
Behandlung ist Therapie
der Wahl

im fortgeschrittenen
Stadium nur Reduktion
der Tumormasse
möglich

3 Palliative Therapien – Grundlagen & Technik

3.1 Neue Therapie: Radio-Pharmazeutika

Die palliative Therapie mit Radiopharmazeutika wurde erst vor kurzem in die Therapie der NETs eingeführt. Die Behandlung von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika ist noch sehr jung: Somatostatin ist ein Neuropeptid, das inhibierende Wirkung auf verschiedenen Zellfunktionen inklusive die Sekretion und Zellproliferation bei normalen, wie auch Tumorzellen hat. NETs exprimieren multiple Somatostatin-Rezeptoren, diese repräsentieren die molekulare Basis für die Therapie².

NETs exprimieren
multiple Somatostatin-
Rezeptoren

Bei der Behandlung von PatientInnen mit metastasierenden neuroendokrinen Tumoren im Gastrointestinaltrakt wird das Somatostatin Analogon Octreotid an Yttrium-90, einen beta-Strahler oder an Lutetium-177, einen beta- und gamma-Strahler gebunden. Durch die radioaktive Markierung des Somatostatin spezifischen Peptids ist bei NETs eine selektive systemische Therapie, auch Metastasen möglich. Die therapeutische Wirkung wird durch den Effekt der beta-Strahlung erzielt. Beta-Strahlung hat eine kurze Reichweite von wenigen Millimetern, somit wird das gesunde Gewebe weitestgehend geschont. Y-90 scheint sich aufgrund der von ihm emittierten hochenergetischen Partikel besonders gut zu eignen. Das bisher eher selten verwendete Lu-177 erlaubt hingegen aufgrund seiner zusätzlichen geringen gamma-Strahlung eine Dosimetrie (Messung der Strahlendosis) während der Behandlung durchzuführen. Üblicherweise werden mehrere Therapiezyklen mit einigen Wochen dauernden Zwischenpausen verabreicht.

neu: zielgerichtete
systemische Therapie
durch radioaktive
Markierung des
Somatostatin
spezifischen Peptids

Die genannten Radio-Pharmazeutika haben die Intention, des zielgerichteten und selektiven Einsatzes.

3.2 Herkömmliche Therapieoptionen

herkömmlich:
Somatostatin Analoga
hemmen
Hormonfreisetzung aus
dem Tumor

Langwirksame Somatostatin Analoga, wie Octreotid und Lanreotid werden verabreicht um Hormon-medierte Symptome, wie die häufige wässrige Diarrhö zu kontrollieren. Abgesehen von der die Symptomatik lindernden Wirkung werden Somatostatin Analoga auch gewisse antiproliferative Effekte zugeschrieben³. Ein weiteres aufgrund seiner antiproliferativen und die Hormonfreisetzung aus dem Tumor hemmenden Wirkung verabreichtes Agens ist Interferon-alfa⁴. Der Behandlungserfolg von Somatostatin Analoga und Interferon-alpha erscheint vergleichbar, jedoch wurden für Interferon-alpha höhere Nebenwirkungsraten berichtet⁵. Die Effekte von Chemotherapie werden je nach Tumortyp bzw. Tumorlokalisation extrem unterschiedlich beschrieben.

Durch den Einsatz des radioaktiv markierten Octreotids und die damit verbundene Rezeptor-vermittelte Wirkung (vgl. oben) - im Gegensatz zu Chemotherapie - wird eine Fokussierung des Effekts auf den Tumor bewirkt.

4 Kritische Evaluation der neuen Radio-Pharmazeutika

4.1 Assessments

Zurzeit liegen keine kritischen Evaluationen (HTAs) betreffend die Wirksamkeit der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika vor.

Radio-Pharmazeutika bei NET noch nicht evaluiert

Auch zur Sicherheit der Behandlung gibt es keine „critical appraisals“ vor.

4.2 Studienergebnisse

Die ersten Arbeiten mit dem Y-90 markierten Octreotidanalogen DOTA-TOC wurden bereits 1997 im Sinne einer Phase 1 Studie mit drei PatientInnen⁶ und 1998 als Phase 2 Studie wird in einem Letter to Lancet im Detail über zwei von bereits 10 behandelten PatientInnen berichtet⁷.

seit 1998;

Diesen Basisarbeiten folgten über die Jahre mehrere Studien mit einer Fallzahl von weniger als 100 PatientInnen. Auch unter diesen sind keine randomisierten Doppelblindstudien. Nur wenige größere offene Studien mit über 100 PatientInnen liegen vor.

nur wenige größere offene Studien mit über 100 PatientInnen

Eine italienische Arbeitsgruppe hatte bereits 2002 Erfahrung bei 256 mit Y-90 Octreotid behandelten PatientInnen sammeln können. Eine zumindest partielle Remission fand sich unter der Therapie bei ca. 20%. Schwerwiegende akute Komplikation bei der Therapie wurden keine festgestellt⁸.

2002: partielle Remission bei ca. 20%

Virgolini et al. berichteten 2002 über eine in 14% der Fälle zu beobachtende Tumorregredienz bei 154 mit Y-90 Lanreotid behandelten PatientInnen. Die Studie wurde im Sinne eines proof-of-principle Phase IIa Studie durchgeführt⁹.

In einer 2005 erschienen Übersichtsarbeit wird festgestellt, dass es sich in Hinblick auf die publizierten Phase 1 und Phase 2 Studien bei der Therapie mit Y-90 Octreotid in 10-30% der Fälle zu einer zumindest partiellen Remission kommt. Wichtig merken die Autoren an, dass es bei der Therapie mit Lu-177 Octreotid, welches eine höhere Rezeptoraffinität für den Somatostatin 2 Rezeptorsubtyp hat, die Remission im Bereich von 30% läge. Der Therapieerfolg halte bei beiden Radiopharmazeutika ca. 2 Jahre lang an¹⁰.

2005: partielle Remission bei 10-30%

Eine rezente Arbeit mit 116 eingeschlossenen PatientInnen beschreibt Y-90 Octreotid als sichere Behandlungsoption, wobei es bei 83% der PatientInnen zu einer Symptomverbesserung kam und bei 27% zumindest eine partielle Remission im Rahmen der Therapie festgestellt werden konnte¹¹.

2006: partielle Remission bei 27%, Symptomverbesserung bei 83%

Um die bekannte Nephrotoxizität zu reduzieren, wurde in einer offenen Studie 37 PatientInnen zusätzlich zur Octreotidanalogen Y-90 Gabe eine intravenöse Aminosäurelösung verabreicht. Die Autoren beschreiben dabei eine verminderte Y-90 Aufnahme in den Nieren. Die Infusion der Aminosäurelösung löste wiederum bei einigen PatientInnen Übelkeit und Erbrechen aus¹².

Nebenwirkung: Wirksamkeit und Sicherheit der Octreotidanalogon-Y90 Therapie wurde in einer offenen Studie mit 116 PatientInnen untersucht. Dabei fand sich bei 4% der PatientInnen eine komplette Remission, bei 23% eine partielle Remission, eine Stabilisation der Erkrankung wurde bei 62% beschrieben und bei 11% kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Die Autoren geben an, dass es zu keinerlei „Serious Adverse Events“ gekommen sei¹¹.

Nephrotoxizität
eher selten

| Autor, Jahr | n | Radioisotop | % CR oder PR |
|-----------------------------------|-----|--------------|--------------|
| Otte A, 1999 ¹³ | 29 | Y-90 | 40 |
| Paganelli G, 2001 ¹⁴ | 30 | Y-90 | 23 |
| Waldherr C, 2001 ¹⁵ | 41 | Y-90 | 24 |
| Virgolini I, 2002 ⁹ | 154 | Y-90 | 14 |
| Waldherr C, 2002 ¹⁶ | 39 | Y-90 | 23 |
| Chinol M, 2002 ⁸ | 256 | Y-90 | 20 |
| Teunissen JJ, 2004 ¹⁷ | 50 | LU-177 | 48 |
| Paganelli G, 2002 ¹⁸ | 87 | Y-90 | 28 |
| Kwekkeboom DJ, 2005 ¹⁰ | 131 | LU-177 | 28 |
| Forrer F, 2006 ¹¹ | 116 | Y-90 | 27 |
| Frilling A, 2006 ¹⁹ | 20 | Y-90/LU-177* | 25 |
| Valkema R, 2006 ²⁰ | 58 | Y-90 | 9# |

*Tabelle 4.2.1: Effektivität der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika. CR: Komplette Remission, PR: Partielle Remission, **

Bei der Studie von Frilling et al. wurde LU177 im Falle einer Tumorprogression nach der initialen Verabreichung von Y90 gegeben, # in diese Studie wurden PatientInnen mit sehr weit fortgeschrittener Erkrankung eingeschlossen.

Alle Studien sind offen und nicht randomisiert.

4.3 Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit

bestehene
Niereninsuffizienz ist
Kontraindikation

Zur Evaluation der Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika können folgende Aussagen gemacht werden: Die häufigste beschriebene unerwünschte Nebenwirkung ist die posttherapeutische Niereninsuffizienz. Deshalb stellt eine vorbestehende Niereninsuffizienz eine Kontraindikation für die Therapie dar. Weiters wurde eine toxische Wirkung auf das Knochenmark mit Leukopenie und Thrombopenie festgestellt, die vor allem bei höheren Dosierungen und bei schon vorausgegangener Chemotherapie beobachtet wird.

Ein guideline-orientiertes Vorgehen zur Auswahl geeigneter PatientInnen bzw. einheitliche Parameter zur Bestimmung des Therapieerfolges wurden noch nicht etabliert²¹. Bei den oben angeführten Studien wurden daher auch variierende kumulative Isotopdosen in einer unterschiedlichen Anzahl von Therapiezyklen verabreicht, das erschwert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien (Tabelle 1). Als allgemein akzeptiert gilt, dass sich nur PatientInnen mit einer hohen Rezeptordichte auf den Metastasen, die mittels Somatostatinrezeptor-Szintigraphie bestimmt wird, und progressivem Krankheitsverlauf für diese Therapieform eignen.

**Qualifikation für
Radio-Therapie:
hohe Rezeptordichte**

Die derzeit vorliegenden Ergebnisse aus verschiedenen Studien beschreiben eine relativ hohe Ansprechrate im Sinne eines Tumorrückgangs und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik.

In einem Case Report über einen PatientInnen mit einem metastasierten NET der Lunge wurde als Nebenwirkung einer Y-90-Octreotidanaloga Therapie durch die Freisetzung von biologisch aktiven Tumorpeptiden eine ausgeprägte Schwellung der Lippen, Diarrhoe und Appetitsverlust beschrieben, was eine neuerliche Hospitalisierung des PatientInnen nötig machte²².

In einer Studie mit 58 PatientInnen mit weit fortgeschrittener Erkrankung konnte die mediane Überlebenszeit durch die Therapie mit Y-90 auf 36,7 Monate verlängert werden²⁰. Die Autoren verglichen ihre Daten mit einem historischen Kontrollkollektiv von 32 PatientInnen, die mit In-111 behandelt worden waren und ein medianes Überleben von 12 Monaten aufwiesen, was sehr kurz erscheint. In einer anderen Publikation über PatientInnen mit metastasierten NETs unter Therapie mit nicht markierten Somatostatinanaloga wurden als mediane Überlebenszeit 29 Monate angegeben. Weiters beträgt nach dieser Publikation die 1-Jahres und 2-Jahres Überlebenszeit ohne Radiopharmazeutika-Therapie in etwa 75% bzw. 58%.²³.

**Verlängerung
der medianen
Überlebenszeit**

In einer Evaluation der Lebensqualität, wobei der Zustand vor Behandlungsbeginn mit LU-177 mit der Situation sechs Wochen nach dem letzten Zyklus verglichen wurde, fand sich eine Verbesserung des Scores von 69 auf 78,2, bei einer Bewertungsskala von 0-100¹⁷.

**Verbesserung der
Lebensqualität**

4.4 Potentielle Nachteile

Mögliche Nachteile der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika stellen die bereits oben angeführte Nierenschädigung und die toxische Wirkung auf die blutbildenden Zellen im Knochenmark dar. Betreffend die Lebensqualität der behandelten PatientInnen scheint aber sowohl eine bis zur Dialysepflicht gehende Nierenschädigung, als auch eine transfusionspflichtige Anämie bzw. schwere leukopenische Infektionen nur selten aufzutreten.

Nierenschädigung

4.5 Kosten & Setting

absolute Kosten: 2.800.-
pro Dosis,

bei hauseigener
Radiopharmaka-
markierung deutlich
günstiger
nur in spezialisierten
Zentren

Die absoluten Kosten zur Verabreichung einer Standarddosis der Rezeptor-gezielten Radiotherapie (entweder 100mCi Y-90-DOTATOC bzw. 200mCi LU-177-DOTATATE) betragen in etwa \square 2.800. Dabei sind bei Vorhandensein einer entsprechend ausgerüsteten Radiopharmazie zur hauseigenen Radiopharmakamarkierung deutliche Einsparungen möglich.

Zur Kosten-Effektivität der Therapie von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika liegen derzeit keine Studien vor.

Die Behandlung von Somatostatin-Rezeptor exprimierenden NETs mit Radiopharmazeutika wird von speziell ausgebildeten Nuklearmedizinern durchgeführt. Da NETs eine seltene Tumoren sind und eine Therapie mit Radioisotopen technisch aufwendig ist, sollte ihre Behandlung jedenfalls nur an spezialisierten Zentren erfolgen.

5 Zusammenfassung der kritischen Punkte

Investigationales
Verfahren,
vielversprechende
Therapieoption
zur Palliation
bei wenigen
PatientInnen
nur an spezialisierten
Zentren

Rezeptor-gezielte Radiotherapie mit Y-90, LU-177 Octreotidanaloga scheint eine vielversprechende Therapieoption zu sein. Aufgrund der derzeit noch immer sehr limitierten Datenlage ist der Status aber eher noch „investigational“¹ zu bezeichnen. Auch kann derzeit noch keine definitive Angabe dazu gemacht werden, welches radioaktiv markierte Somatostatin Analogon die wirksamste Therapie darstellt²⁴. Ein weiterer Diskussionspunkt ist die mögliche Kombinationstherapie mit gleichzeitiger Verabreichung von Y90 und LU-177, wobei derzeit nur tierexperimentelle Daten vorliegen²⁵.

Bisher wurden mehrere hundert PatientInnen mit Y-90 bzw LU-177 Somatostatinanaloga behandelt. Bei rund 25% der Behandelten kam es zu einer Tumorabnahme von mehr als 50%. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nur in seltenen Fällen, vor allem bei hohen Dosierungen beschrieben.

Trotz dem Fehlen von randomisierten, multizentrischen Studien und damit auch nicht Vorliegen von Kosteneffektivitätsstudien, sollte die Therapie von Radioisotop- Somatostatin Analoga an Universitätskliniken bzw. spezialisierten Zentren unterstützt werden.

6 Referenzen

1. Modlin, I.M., Latich, I., Kidd, M., Zikusoka, M. & Eick, G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* **4**, 526-47 (2006).
2. Guillermet-Guibert, J., Lahlou, H., Pyronnet, S., Bousquet, C. & Susini, C. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Somatostatin receptors as tools for diagnosis and therapy: molecular aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19**, 535-51 (2005).
3. Faiss, S. et al. Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* **60**, 469-76 (1999).
4. Eriksson, B. & Oberg, K. An update of the medical treatment of malignant endocrine pancreatic tumors. *Acta Oncol* **32**, 203-8 (1993).
5. Oberg, K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* **62 Suppl 1**, 92-7 (2000).
6. Otte, A. et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* **24**, 792-5 (1997).
7. Otte, A. et al. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* **351**, 417-8 (1998).
8. Chinol, M., Bodei, L., Cremonesi, M. & Paganelli, G. Receptor-mediated radiotherapy with Y-DOTA-DPhe-Tyr-octreotide: the experience of the European Institute of Oncology Group. *Semin Nucl Med* **32**, 141-7 (2002).
9. Virgolini, I. et al. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* **32**, 148-55 (2002).
10. Kwekkeboom, D.J. et al. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* **46 Suppl 1**, 62S-6S (2005).
11. Forrer, F., Waldherr, C., Maecke, H.R. & Mueller-Brand, J. Targeted radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with neuroendocrine tumors. *Anticancer Res* **26**, 703-7 (2006).
12. Bushnell, D. et al. Effects of intravenous amino acid administration with Y-90 DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide (SMT487[OctreoTher] treatment. *Cancer Biother Radiopharm* **19**, 35-41 (2004).
13. Otte, A. et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* **26**, 1439-47 (1999).
14. Paganelli, G. et al. Receptor-mediated radiotherapy with 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Eur J Nucl Med* **28**, 426-34 (2001).
15. Waldherr, C., Pless, M., Maecke, H.R., Haldemann, A. & Mueller-Brand, J. The clinical value of [90Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* **12**, 941-5 (2001).
16. Waldherr, C. et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* **43**, 610-6 (2002).
17. Teunissen, J.J., Kwekkeboom, D.J. & Krenning, E.P. Quality of life in patients with gastroenteropancreatic tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Clin Oncol* **22**, 2724-9 (2004).
18. Paganelli, G. et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* **66**, 393-8 (2002).

19. Frilling, A. et al. Treatment with (90)Y- and (177)Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* **140**, 968-76; discussion 976-7 (2006).
20. Valkema, R. et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [90Y-DOTA0,Tyr3]octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* **36**, 147-56 (2006).
21. Scheidhauer, K. Endokrine Tumoren.
http://www.krebsinfo.de/ki/empfehlung/endokrine/881_EndokrineTumoren.pdf, 147-9 (2006).
22. Davi, M.V. et al. Carcinoid crisis induced by receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in a case of liver metastases from bronchial neuroendocrine tumor (atypical carcinoid). *J Endocrinol Invest* **29**, 563-7 (2006).
23. Aparicio, T. et al. Antitumor activity of Somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumors. *€ J Cancer* **37**, 1014-9 (2001).
24. Krenning, E.P. et al. Molecular radiotherapy with somatostatin analogs for (neuro-)endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* **28**, 146-50 (2005).
25. 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* **46 Suppl 1**, 13S-7S (2005).