

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares

Der diagnostische Nutzen von DOTATOC bei Somatostatin-
Rezeptor-positiven Tumoren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Frederik Pascal Argast
aus
Schramberg
2012

Dekan: Univ.- Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. R. Bares
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Horger

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
1.1	Neuroendokrine Tumoren (NET)	1
1.1.1	Ätiologie und Epidemiologie	2
1.1.2	Klinische Symptomatik	3
1.1.3	Einteilung der neuroendokriner Tumoren	5
1.1.4	Fazit	7
1.2	Somatostatinrezeptoren	7
1.2.1	Vorkommen von Somatostatinrezeptoren	9
1.2.2	Somatostatinrezeptoren in physiologischen Geweben	9
1.3	Somatostatin und seine Wirkungen	13
1.4	Somatostatinanaloga und ihre Anwendung	13
1.4.1	Diagnostik	14
1.4.2	PET/CT	18
1.4.3	Therapie	21
1.5	Problemstellung der Arbeit	23
2	Material und Methodik	24
2.1	Studiendesign	24
2.2	Patientenkollektiv	24
2.3	Dropouts	24
2.4	Patienten	25
2.4.1	Vergleich der Szintigraphie mit ^{111}In -DTPAOC und ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT	25
2.5	Bildgebung	27
2.5.1	^{68}Ga -DOTATOC	27
2.5.2	PET/CT	29
2.5.3	Untersuchungsablauf	30

2.6	Bildauswertung	32
2.6.1	Goldstandard	32
2.6.2	Auswertung PET/CT	32
2.6.3	PET- blinded reading	32
2.6.4	Korrelation der PET-Befunde mit der CT	35
2.6.5	Aktivitätsmessung in physiologischen Geweben	37
2.6.6	Vergleich der ¹¹¹ In-DTPAOC-Szintigraphie und ⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET	38
2.7	Statistik	38
2.7.1	Qualitätskontrolle und Beurteilung der Verteilungsfunktion	38
2.7.2	Kontrolle der Übereinstimmung der Auswertung	39
2.7.3	Ermittlung der diagnostischen Sensitivität der ⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET	39
2.7.4	Tabelle 11: Definition von Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit	40
2.8	Verwendete Software	41
3	Ergebnisse	42
3.1	SUV-Werte benigner Gewebe	42
3.1.1	Dropouts bei der SUV-Messung in benignen Geweben	44
3.1.2	Auffällige SUV-Werte	45
3.2	Diagnostische Wertigkeit der ⁶⁸ Ga-DOTATOC-PET bei neuroendokrinen Tumoren (NET) und C-Zell-Karzinomen	50
3.2.1	Validierung des PET- blinded reading	50
3.2.2	Herdlokalisation im Körper	52
3.2.3	PET vs. CT	54
3.2.4	CT vs. PET	56
3.2.5	Sensitivität der DOTATOC-PET auf Patientenbasis	57
3.2.6	Richtigkeit	60
3.2.7	Vergleich PET/CT gegenüber der getrennten Auswertung von PET und CT	62

3.3	Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der ¹¹¹In-DTPAOC-Szintigraphie und ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET	63
3.3.1	Octreotid-positive vs. Octreotid-negative Läsionen	64
3.3.1	Diagnostischer Zugewinn durch DOTATOC-PET	67
4	Diskussion	68
4.1	Physiologischer Uptake von ⁶⁸ Ga-DOTATOC in vivo	68
4.1.1	Hypophyse	72
4.1.2	Processus uncinatus	72
4.2	Diagnostik	76
5	Zusammenfassung	90
6	Anhang	92
6.1	Befundungsbögen	92
6.2	Abkürzungen	94
7	Referenzen	96
8	Danksagung	107
9	Lebenslauf	108

1 Einleitung

1.1 Neuroendokrine Tumoren (NET)

Zum einen aufgrund der Zunahme ihrer Inzidenz, zum anderen aber auch aufgrund neuer diagnostischer und therapeutischer Optionen haben neuroendokrine Tumoren zunehmende Aufmerksamkeit in der onkologischen Forschung erlangt [1].

Neuroendokrine Tumoren sind meist langsam wachsende, oft spät diagnostizierte Tumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bei vielen Patienten eine kurative Therapie nicht mehr möglich, eine Metastasierung hat bereits stattgefunden [2]. Um unnötige Operationen zu vermeiden und möglichst schnell eine geeignete Therapie einzuleiten, bedarf es deshalb einer präzisen Ausbreitungsdiagnostik/Staging.

Zu den gebräuchlichen diagnostischen Methoden zählen heute Ganzkörperuntersuchungen wie die CT oder in einigen Zentren die Ganzkörper-MRT. Auch regionale Untersuchungen wie die Abdomen-Sonographie zum Nachweis hepatischer Filiae oder die endoskopisch-gesteuerte Bildgebung zur Beurteilung des Gastrointestinaltraktes spielen eine wichtige Rolle [1]. Trotz teilweise überragender Ortsauflösung haben diese Verfahren nur eine geringe Sensitivität im Nachweis kleiner, beispielsweise ossärer Mikrometastasen, wie sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines neuroendokrinen Tumors oftmals bereits vorliegen [2, 3]. Dies bedeutet ein potentiell ungenaues Staging mit der Folge einer suboptimalen Therapieplanung.

Für die Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren haben deshalb nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren – konkret: rezeptorvermittelte szintigraphische Nachweistechiken - in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen [4, 5]. Bei ihnen macht man sich die für neuroendokrine Tumoren typische Überexpression bestimmter Oligopeptid-Rezeptoren (sog.

Somatostatinrezeptoren) zunutze [6]. Dies ist nicht nur die Grundlage einer hochspezifischen und sensitiven Darstellung von neuroendokrinen Tumoren, sondern erlaubt auch eine gezielte Radiotherapie unter Anwendung geeigneter Radioisotope [7].

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren gehören mit einer Inzidenz von ca. 1-2/100000 zu den eher seltenen Tumorerkrankungen des Menschen. Es handelt sich hierbei um eine äußerst heterogene Gruppe von Tumoren, denen Ihre Genese aus dem neuroendokrinen System gemein ist. Dieses diffuse - im ganzen Körper verteilte - System aus Zellen, welche auch "Hellen-Zellen" genannt werden, wurde 1938 erstmals von Feyrter beschrieben [1, 8, 9].

Bezüglich der Ätiologie unterscheidet man zwischen sporadischen neuroendokrinen Tumoren und solchen, welche auf dem Boden einer hereditären Genmutation entstehen. Diese autosomal dominant vererbten Syndrome manifestieren sich definitionsgemäß syn- oder metachron in mindestens zwei verschiedenen Organen. Zu diesem Formenkreis zählen beispielsweise die multiplen endokrinen Neoplasien (MEN1+2), das Hippel-Lindau-Syndrom sowie der Carney-Komplex (CNC) [2, 10-12].

Das Spektrum der neuroendokrinen Tumoren reicht von benignen, langsam wachsenden, gut differenzierten Tumoren bis hin zu hochmalignen, schlecht differenzierten und rasch wachsenden Tumoren [11].

Neuroendokrine Tumoren stellen ca. 2% aller Tumoren des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas [1]. Die Angaben zu ihrer Inzidenz divergieren in der Literatur beträchtlich. Insbesondere trifft dies auf ihre größte Gruppe, die Karzinoide zu [13, 14]. Die Zahlen reichen von 8,4/100000/Jahr [15] welche in einer Autopsiereihe an 16294 Leichen ermittelt wurde, bis zu lediglich 1,1/100000/Jahr, ermittelt in einer Studie zur Inzidenz von Karzinoiden in Dänemark im Zeitraum von 1978-1989 [16]. Hieraus lässt sich vermuten, dass neuroendokrine Tumoren sehr viel häufiger sind, als dies die in-vivo Inzidenzraten vermuten lassen.

Bei den Karzinoiden handelt es sich um eine äußerst heterogene Gruppe mit einer Vielzahl biologischer Differenzierungsgrade und klinischer Manifestationen [13]. In den letzten 30 Jahren konnte eine Inzidenzzunahme beobachtet werden [13]. Ob diese die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten oder tatsächlich eine steigende Häufigkeit dieser Tumoren widerspiegelt, ist nicht klar. In absoluten Zahlen ausgedrückt stellen die Karzinoide insgesamt ca. 0,49 % aller Malignome [13, 17]. Von diesen sind etwa 10% EC-Karzinoide (= endokrin aktive Karzinoide) und führen zu den typischen Symptomen [18], die als Karzinoid-Syndrom zusammengefasst werden [18].

1.1.2 Klinische Symptomatik

Ihre Genese aus Zellen des neuroendokrinen Systems ermöglicht es neuroendokrinen Tumoren, bioaktive Substanzen wie Hormone oder Neurotransmitter zu produzieren [8].

Im Falle von funktionell aktiven Tumoren, welche ca. 50% aller neuroendokrinen Tumoren stellen, haben die Zellen die Fähigkeit, diese Substanzen zu speichern bzw. kontrolliert abzugeben, verloren. Je nach Größe, Lokalisation und Sekretionsprodukt des Tumors kann dies zu mehr oder minder typischen klinischen Symptomen führen. Ist der Tumor im Bereich des Gastrointestinaltraktes lokalisiert, können die anfallenden Sekretionsprodukte oftmals zunächst durch die Leber metabolisiert, und somit inaktiviert werden. Der Tumor bleibt daher zunächst „stumm“ [19]. Erst bei Befall der Leber werden die klinischen Effekte der sezernierten Substanzen manifest und können eventuell zu lebensbedrohlichen Stoffwechsellagen führen [1].

Ein typisches Beispiel eines funktionell aktiven Tumors ist das klassische Karzinoid oder auch Karzinoid-Syndrom (EC-Karzinoid). Die wichtigsten Symptome sind Flush, Diarrhoe oder asthmaartige Anfälle. Ebenfalls relativ häufig kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer kardialen Manifestation, die letal verlaufen kann [17, 20]. Ursächlich für die Symptome sind hauptsächlich Serotonin, Bradykinin und Tachykine wie Substanz P, welche

typischerweise von klassischen Karzinoiden produziert und sezerniert werden [1, 21-23].

Neben diesen klassischen Karzinoiden gibt es noch viele andere funktionell aktive neuroendokrine Tumoren wie die Insulinome, VIPome und Somatostatinome, wobei sich die Namensgebung an ihrem primären Sekretionsprodukt orientiert (siehe Tabelle Nr.1). Bei funktionell inaktiven Tumoren (ungefähr 50% der neuroendokrinen Tumoren), unter ihnen findet sich die Mehrzahl der Karzinoide und extraadrenalen Paragangliome [18], tritt hingegen keine autonome Hormonausschüttung auf. Durch ihr meist langsames Wachstums führen diese neuroendokrinen Tumoren in der Regel erst relativ spät durch verdrängendes oder stenosierendes Wachstum zu Symptomen und damit auch meist zu einer späten Diagnosestellung [1].

Tabelle 1: Übersicht über die häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren

Tumor/ Syndrom	Sekretionsprodukte	Symptome	Malignitätsraten
EC (Enterochromaffin Cells)-Karzinoide	Substanz P, Bradykinine, Prostaglandine, Serotonin, Histamin etc.	Karzinoid-Syndrom : Flush, Diarrhoe, abdominelle Beschwerden, Bronchokonstriktion: Im Verlauf kommt es zu Endokardfibrose, Teleangiektasien etc.	90%-100%
Gastrinom	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom: peptische Ulzera, Diarrhoe etc.	50%-70%
Insulinom	Insulin	Tremor, Schwäche, gesteigertes Hungergefühl, Hyperhidrosis etc.	5%-10%

Tumor/ Syndrom	Sekretionsprodukte	Symptome	Malignitätsraten
Glukagonom	Glukagon	Gewichtverlust, Anämie, Obstipation oder Diarrhoe, Erytheme, Hyperglykämien	50%-70%
VIPom	VIP	Verner-Morrison-Syndrom: Diarrhoe mit daraus folgender Hypokaliämie etc.	40%-90%
Somatostatinom	Somatostatin	Steatorrhoe, Diarrhoe, Diabetes mellitus, Cholelithiasis	50%-70%
MEN-Syndrom	je nach Tumor MEN 1 und 2	je nach Malignom	
Phäochromozytom	Adrenalin (A-Zellen) Noradrenalin (B-Zellen)	Hypertensive Krise etc.	

Modifiziert nach [19, 24, 25]

Abkürzungen: VIP; vasoaktives intestinales Peptid, MEN, Multiple Endokrine Neoplasie

1.1.3 Einteilung der neuroendokriner Tumoren

Aufgrund der großen histogenetischen Bandbreite der neuroendokrinen Tumoren ist eine klare Nomenklatur und Klassifikation dieser komplexen onkologischen Erkrankung notwendig, um zum einen eine optimale Therapie des Patienten zu ermöglichen und zum anderen die Kommunikation zwischen Pathologen und Klinikern zu erleichtern.

Die Klassifikation der Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems ist keineswegs unumstritten und unterlag in der Vergangenheit einem stetigen Wandel [13].

Historische Nomenklatur neuroendokriner Tumoren:

Der erste systematische Ansatz stammt aus dem Jahre 1963. Williams unterteilte dabei neuroendokrine Tumoren nach ihrem Entstehungsort in Vorderdarm,- Mitteldarm,- und Hinterdarm-Tumoren [26].

Ein entscheidender Nachteil dieses eher pragmatischen Ansatzes lag jedoch in der unzulänglichen Charakterisierung histologischer, zytologischer, hormoneller und klinisch-pathologischer Merkmale [20]. Aus Gründen der Praktikabilität ist die Einteilung nach Herkunft des Primarius auch heute noch bei der Einteilung der Karzinoide gebräuchlich [27].

1974 entwickelte Pears anhand histochemischer Analysen das sogenannte APUD-System. Er ging dabei von einer gemeinsamen Histogenese aller neuroendokrinen Tumoren aus Zellen der Neuralleiste aus. Diese gemeinsame Herkunft konnte jedoch später mehrfach widerlegt werden [28, 29].

Andere Nomenklaturen neuroendokriner Tumoren orientieren sich sowohl an funktionellen Gesichtspunkten, an der Lokalisation sowie dem Vorliegen einer erblichen Komponente der neuroendokrinen Tumoren. Bezüglich der Funktionalität der Tumoren kann man hierbei zwischen hormonaktiven und hormoninaktiven Tumoren unterscheiden (siehe Abschnitt 1.1.2).

Während man sich früher also eher an zytochemischen Gesichtspunkten – im Falle des APUD-Systems - oder an der Lokalisation - wie bei der Einteilung in Vorder-, Mittel-, und Hinterdarm nach Williams [26]- bediente, orientiert man sich heute zur Klassifizierung neuroendokriner Tumoren an immunhistochemischen Markerproteinen zum einen und typischen Sekretionsprodukten neuroendokriner Zellen zum anderen [20].

WHO-Klassifikation:

Laut Definition der WHO versteht man unter neuroendokrinen Tumoren alle Neoplasien, welche sich aus dem diffusen neuroendokrinen System herleiten. Von dieser Grundgesamtheit lassen sich die Karzinoide abgrenzen. Diese Gruppe ist relativ weit gefasst und schließt alle neuroendokrinen Tumoren des Bronchialsystems, des Magen-Darmtraktes und des Thymus ein. Medulläre Schilddrüsenkarzinome, Paragangliome, Tumoren des endokrinen Pankreas, kleinzellige Bronchialkarzinome und Merkel-Zell-Tumoren gehören nach WHO-Klassifikation definitionsgemäß nicht zu den Karzinoiden [20, 27, 30].

Bei einer weitergehenden Unterteilung der Karzinoide unterscheidet man zwischen [20, 30]:

- Karzinoiden des enterochromaffinen Typs (klassisches Karzinoid)
- Karzinoiden des Gastrin-Zell-Typs
- Anderen Karzinoiden

Bei dieser Klassifikation werden neue morphologische, funktionelle und biologische Erkenntnisse über neuroendokrine Tumoren nur unzureichend berücksichtigt [20]. So ist es nach WHO definitionsgemäß verboten, Somatostatinome des Pankreas als Karzinoid zu bezeichnen, obwohl sie oft die gleiche Histologie wie Somatostatinome des Duodenums aufweisen [27].

1.1.4 Fazit

Neuroendokrine Tumoren sind eine schwer einzuordnende, heterogene Gruppe von Tumoren, die sich sowohl bezüglich des klinischen Bildes, der Malignität sowie ihrer Prognose beträchtlich unterscheiden. Ihnen gemein ist ihr meist langsames Wachstum sowie ihr oft bereits weit fortgeschrittenes Stadium bei der Erstdiagnose. Für Diagnostik und Therapie fand deshalb in den letzten Jahren eine weitere Gemeinsamkeit dieser Tumoren, nämlich die Überexpression von Somatostatinrezeptoren, verstärktes Interesse. In den folgenden Kapiteln soll daher ausführlich auf die Prävalenz sowie die physiologische Bedeutung dieser Rezeptoren eingegangen werden.

1.2 Somatostatinrezeptoren

Bei den erstmals 1978 von Schönbrunn et al. [31] charakterisierten Somatostatinrezeptoren (SSTR) handelt es sich um selektive, G-Proteingekoppelte Membranproteine, welche sowohl in physiologischen als auch pathologischen Geweben gebildet werden können [31]. Erste strukturelle Analysen dieser Rezeptoren datieren aus dem Jahre 1992. Yamada et al. konnten damals den genetischen Code zweier Somatostatinrezeptoren (SSTR1

und SSTR2) erstmals entschlüsseln [32, 33]. Bis heute wurden 6 verschiedene Somatostatinrezeptoren (SSTR 1-5) charakterisiert, wobei sich bei SSTR2 zwei Subtypen unterscheiden lassen (SSTR2A und SSTR2B) [34]. Sie gehören zur Übergruppe der sogenannten 7-Transmembran-Domänen-Rezeptoren und sind eng mit den Opioidrezeptoren verwandt [35-37]. Große Übereinstimmungen der 364 (SSTR3) bis 418 (SSTR5) Aminosäuren langen Proteine finden sich vor allem im Bereich der sieben transmembranösen Rezeptorsegmente (siehe Abbildung 1). Dies gilt sowohl für den Vergleich zu Opioidrezeptoren als auch für die Somatostatinrezeptoren untereinander. Diese Gemeinsamkeiten lassen für diese Rezeptor-Übergruppen einen ähnlichen Bindungsmechanismus vermuten [38]. Die terminalen Abschnitte, bestehend aus einer COOH-terminalen intrazellulären Domäne sowie einer NH₂-terminalen extrazellulären Region scheinen hingegen nur wenig strukturelle Gemeinsamkeiten zu besitzen [32, 35, 39]. Diese Regionen könnten eine essentielle Rolle bei der Vermittlung der Spezifität G-Protein-gekoppelter Rezeptoren spielen [34, 40, 41].

Der genaue Mechanismus der rezeptorvermittelten Ligandenbindung ist bis zum heutigen Tage noch nicht klar. Es ist aber wahrscheinlich, dass neben dem extrazellulären amino-terminalen Segment auch die transmembranösen Domänen eine wichtige Rolle spielen [38, 42, 43]

Abbildung 1: Somatostatinrezeptor

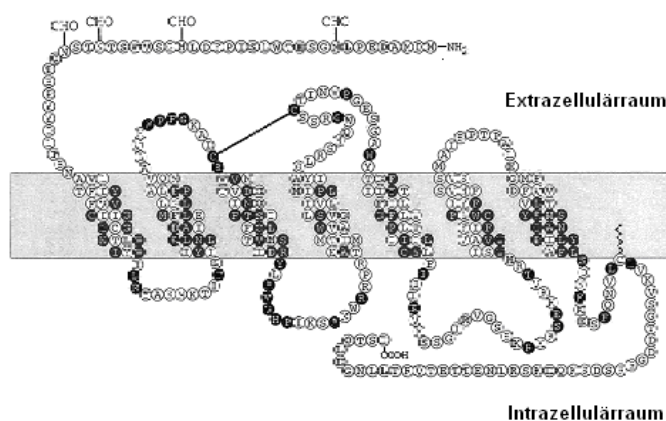


Abbildung modifiziert nach Reisine et al. 1995 [35]

1.2.1 Vorkommen von Somatostatinrezeptoren

Neben physiologischen Geweben exprimieren auch manche Tumoren und hier insbesondere neuroendokrine Tumoren Somatostatinrezeptoren in großer Anzahl. Dies geschieht mitunter höchst variabel. Meist wird mehr als ein Somatostatin-Subtyp-Rezeptorprotein synthetisiert, wobei oft ein oder zwei Rezeptor-Subtypen zu dominieren scheinen [7, 44, 45].

1.2.2 Somatostatinrezeptoren in physiologischen Geweben

Im Folgenden soll nun die Expression von Somatostatinrezeptoren in physiologischen Geweben dargestellt werden. In Tabelle 2 wird das Vorkommen der verschiedenen Somatostatinrezeptoren aufgelistet.

Tabelle 2: SSTR in gesunden Geweben

Gewebe	SSTR 1	SSTR 2A	SSTR 2B	SSTR 3	SSTR 4	SSTR 5	Art des Referenz- Nachweis	Ref.
Gehirn								
Hypophyse	-	+	+	-	-	+	In situ Hybr.	[46]
Hippocampus	+	+	+	+	+			
Kortex	+	+	+	+	-	-		
Pankreas								
α -Zellen (Glukagon)	n.u. 26%	+ 89%(A+B)	n.u. 89%(A+B)	n.u. 14%	n.u. 0%	n.u. 35%	Immunh.	[47]
							Immunh.	[48]
β -Zellen (Insulin)	n.u. 100%	+ 46%(A+B)	n.u. 46%(A+B)	n.u. 28%	n.u. 17%	n.u. 87%	Immunh.	[47]
							Immunh.	[48]
δ -Zellen	12%	11%(A+B)	11%(A+B)	14%	0%	75%	Immunh.	[47]
Glatte Muskulatur	n.u.	+	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	Immunh.	[49]
Niere	+	+	+	+	+	+	mRNA	[50]
Nebenniere	+	+	+	-	+	+	In situ Hybr./ realtime	[51]

							PCR	
Schilddrüse	+	+	+	+	+	+	RT-PCR	[52]
Nebenschild.	+			+	+		Immunh.	[53]
Mucosa des Magens	+	+	+	+	+	+	Immunh.	[53]

Abkürzungen:+, Rezeptorexpression positiv; -, keine Rezeptorexpression nachweisbar; n.u., nicht untersucht; SSTR1-5, Somatostatinrezeptorsubtypen 1-5; Ref., Referenz; Nebenschild., Nebenschilddrüse.

Diese Tabelle soll keine quantitativen Aussagen bezüglich der SSTR-Expression machen, sondern einen kurzen Überblick über Studien zum Rezeptorstatus in benignen Geweben ermöglichen.

1.2.2.1 Somatostatinrezeptoren in malignen Geweben

Die vorgelegte Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit der Expression von Somatostatinrezeptoren in neuroendokrinen Tumoren. Im Gegensatz zu vielen anderen Tumorentitäten erfolgt die Expression von Somatostatinrezeptoren in gut differenzierten gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Tumoren relativ homogen und in hoher Quantität. Der prädominante Rezeptor ist SSTR2, gefolgt von SSTR1 und SSTR5. Seltener finden sich SSTR3 und am seltensten SSTR4 [54] (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Rezeptorexpression in NET am Beispiel der Gastro-Entero-Pankreatischen neuroendokrinen Tumoren

Tumorentität		Referenz
Gastro-Entero-Pankreatische neuroendokrine Tumoren		
Rezeptorinzidenz	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Magen-Darmtraktes: 80-100% Insulinome: 50-70%	[54] [54]

Rezeptordichte	meistens hoch	[54]
Rezeptorverteilung	meistens homogen	[54]
Rezeptorexpression	differenzierte Tumoren > undifferenzierte Tumoren	[54]
Rezeptor-Subtypen	Tumoren	[54]
Rezeptorlokalisierung	SSTR2 >> SSTR1 = SSTR5 > SSTR3 >> SSTR4 meist membrangebunden (SSTR2)	[54]

Modifiziert nach Reubi et al. [54]

In Tabelle 4 wird ausführlich auf die wichtigsten Somatostatinrezeptor-exprimierenden Tumoren eingegangen.

Tabelle 4: Expression von SSTR in Malignomen

SSTR-positive Tumoren	Anzahl der Fälle insgesamt	Anzahl der Fälle pro Muster	SSTR					Ref.
			SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5	
hauptsächlich SSTR2 exprimierende Tumoren								
Neuroblastome	8	8	-	+++	-	-	-	[52]
Meningeome	6	6	-	+++	-	-	-	[52]
Medulloblastome	5	5	-	+++	-	-	-	[52]
Mammakarzinome	31	29	-	+++	-	-	-	[52]
		1		++				
		1	+++					
Lymphome	7	4	-	+++	-	-	-	[52]
		3	-	+++	-	-	+	[52]
Nierenzellkarzinome	7	5	-	+++	-	-	-	[52]
		2	-	++	-	-	-	[52]
Paragangliome	10	6	-	+++	-	-	-	[52]
		2	+++	-	-	-	-	[52]
		2	-	+++	+	-	-	[52]
kleinzellige Lungenkarzinome	2	2	-	+++	-	-	-	[52]
Hepatome	2	2	-	+++	-	-	-	[52]
hauptsächlich SSTR1 exprimierende Tumoren								
Prostatakarzinome	6	4	+++	-	-	-	-	[52]
		1	++	-	-	-	-	[52]
		1	++	-	-	-	+	[52]
Sarkome	9	6	+++	-	-	-	-	[52]
		2	++	-	-	-	-	[52]
		1	-	++	-	++	-	[52]
hauptsächlich SSTR3 exprimierende Tumoren								
Inaktive Hypophysen-	30	12	-	-	+++	-	-	[52]

Adenome		8	-	+++	-	-	-	[52]
		4	-	+	+++	-	-	[52]
		3	-	++	-	-	+	[52]
		1	+++	-	-	-	-	[52]
		1	-	++	++	-	-	[52]
		1	-	-	-	-	++	[52]
hauptsächlich SSTR2 und SSTR5 exprimierende Tumoren								
GH produzierende Hypophysen-Adenome	24	9	-	+++	-	-	-	[52]
		7	-	++	-	-	++	[52]
		4	-	++	-	-	-	[52]
		2	-	-	-	-	+++	[52]
		1	-	++	+	-	-	[52]
		1	-	+	+	-	++	[52]
hauptsächlich SSTR2 und/oder SSTR1 exprimierende Tumoren								
NET (GEP)	22	11	-	++	-	-	-	[44]
		3	+++	-	-	-	-	[44]
		2	-	-	-	-	++	[44]
		1	++	-	-	-	-	[44]
		1	-	+++	-	-	-	[44]
		1	-	+	-	-	-	[44]
		1	-	+	-	-	+	[44]
		1	++	-	-	-	++	[44]
		1	++	+	-	-	-	[44]
Phäochromozytome	19	13	-	+++	-	-	-	[52]
		3	+++	-	-	-	-	[52]
		1	++	-	-	-	-	[52]
		1	-	++	-	-	+	[52]
		1	++	++	-	-	-	[52]
andere Karzinome des Magens	5	2	+++	-	-	-	-	[52]
		1	-	+++	-	-	-	[52]
		1	-	-	-	-	+++	[52]
		1	+	-	-	-	+++	[52]
Ependymome	2	1	-	-	-	-	+++	[52]
		1	+++	-	-	-	-	[52]
medulläre SD-Karzinome			49%	43%	47%	4%	57%	[65]

Tabelle modifiziert nach Reubi et al.[44]

Abkürzungen:

+++ ,Verdrängung von ¹²⁵In-LTT-SS-28 durch SSTR-selektive Analoga in 80-100% ; ++, in 30-80% ; +, in 15-30% ; -, unter 15%; Ref, Referenz.

Die Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil der Patienten, welche eine Expression dieser Somatostatinrezeptoren zeigten und lassen keine qualitativen Aussagen zum Verteilungsmuster zu.

1.3 Somatostatin und seine Wirkungen

Bei dem 1973 entdeckten Polypeptid Somatostatin handelt es sich um ein zyklisch aufgebautes Affektormolekül, das physiologischerweise im Körper in zwei Formen vorkommt: Somatostatin 14 und Somatostatin 28 [34]. Beide werden aus einem „Vorgängermolekül“, dem Präsomatostatin, enzymatisch abgespalten und nehmen als Hormone des „Wachstumssystems“ vor allem inhibitorische Aufgaben wahr, welche sowohl endokrin, para- und autokrin vermittelt werden [43]. Welche Isoform synthetisiert wird, hängt dabei hauptsächlich von der produzierenden Zelle ab. Dies sind potentiell alle Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems. Auf äußere Stimuli hin, wie beispielsweise entzündliche Prozesse, kann Somatostatin aber auch von Zellen des Immunsystems, unter anderem von Lymphozyten, produziert werden [55, 56].

Die zahlreichen Wirkungen von Somatostatin wurden von Bousquet et al. [57] wie folgt zusammengefasst:

„Somatostatin ist ein inhibitorisches Neuropeptid, welches an verschiedenen Stellen im Körper wirkt, um zahlreiche physiologische Wirkungen, wie beispielsweise die exokrine und endokrine Exkretion, die Modulation von Neurotransmittern, motorische und kognitive Funktionen, Inhibition der intestinalen Motilität, Absorption von Nährstoffen und Ionen, die vaskuläre Kontraktilität sowie die Inhibition der Proliferation normaler und maligne entarteter Zellen, zu beeinflussen.“

Diese Funktionen werden sowohl über direkte als auch über indirekte Wirkmechanismen vermittelt [58, 59].

1.4 Somatostatinanaloga und ihre Anwendung

Somatostatinrezeptoren lassen sich in vivo für drei unterschiedliche Bereiche nutzen: Zum einen für die Diagnostik mittels radioaktiv markierter Rezeptoranaloga, für eine gezielte Therapie mit radioaktiv markierten oder

zytotoxischen Analoga sowie für die Langzeittherapie bioaktiver neuroendokriner Tumoren mit Somatostatin-Analoga [7].

Um die in dieser Arbeit abgehandelten Fragestellungen im Bezug auf den diagnostischen und therapeutischen Nutzen bestimmter Somatostatin-Analoga bei neuroendokrinen Tumoren besser verstehen zu können, soll im Folgenden ausführlich auf die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten dieser Oligopeptide eingegangen werden.

1.4.1 Diagnostik

Wie bei allen malignen Erkrankungen, so ist auch bei neuroendokrinen Tumoren eine umfassende und möglichst präzise Bildgebung zur Erstellung eines geeigneten Therapieplans essentiell. Hierzu macht man sich wie auch bei anderen Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren wie Meningeomen oder medullären Schilddrüsen-Karzinomen in den letzten Jahren zunehmend einen nuklearmedizinischen Ansatz zunutze [6]. Radioaktiv markiert können Somatostatinanaloga für eine szintigraphische in-vivo Bildgebung herangezogen werden. Hierzu wird ein radioaktiv markierter Tracer appliziert, der rezeptorvermittelt in der Zielstruktur und damit im Tumor beziehungsweise seinen Metastasen akkumuliert. Die fokale Anreicherung ermöglicht eine sensitive und spezifische Detektion von malignen Geweben [60].

In Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass bei der Internalisation vor allem SSTR2 eine wichtige Rolle spielt. Dies konnte sowohl für [⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3] Octreotide, [¹¹¹In-DOTA0, Tyr3] Octreotide und [¹¹¹In-DTPA0] Octreotide gezeigt werden. Für [⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3] Octreotide wurden die höchsten Internalisationsraten ermittelt [61].

Der Vorteil der nuklearmedizinischen Bildgebung liegt hauptsächlich in ihrer hohen Sensitivität [6]. ¹¹¹In-Octreotide (Octreoscan®/Covedien GmbH, Neustadt), das erste SST-Analogon im klinischen Einsatz, ist bis heute der Goldstandard bei der Diagnostik disseminierter gastroenteropankreatischer neurokriner Tumoren sowie bei Karzinoiden [1, 2, 62]. Gerade bei Staging-

Untersuchungen hat sich das rezeptorvermittelte Targeting mit ^{111}In -Octreotide als eine sehr genaue, aber dennoch relativ kostengünstige Bildgebung herausgestellt [6].

Auch im Hinblick auf eine möglicherweise angestrebte rezeptorvermittelte Radiotherapie lassen sich aus der Somatostatinrezeptor-Bildgebung wichtige Erkenntnisse gewinnen. So sind anhand der Szintigraphie Voraussagen über die anzunehmende Effektivität einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) möglich [63].

Außer zum Staging und Follow-up findet die Somatostatinrezeptor-vermittelte Diagnostik zudem bei der intraoperativen Lokalisation von Tumorgewebe ihren Einsatz [6].

Am Beispiel von Karzinoiden wird nachfolgend der Stellenwert der SSTR-Szintigraphie erläutert:

Abbildung 2: Diagnostischer Algorithmus bei Karzinoiden

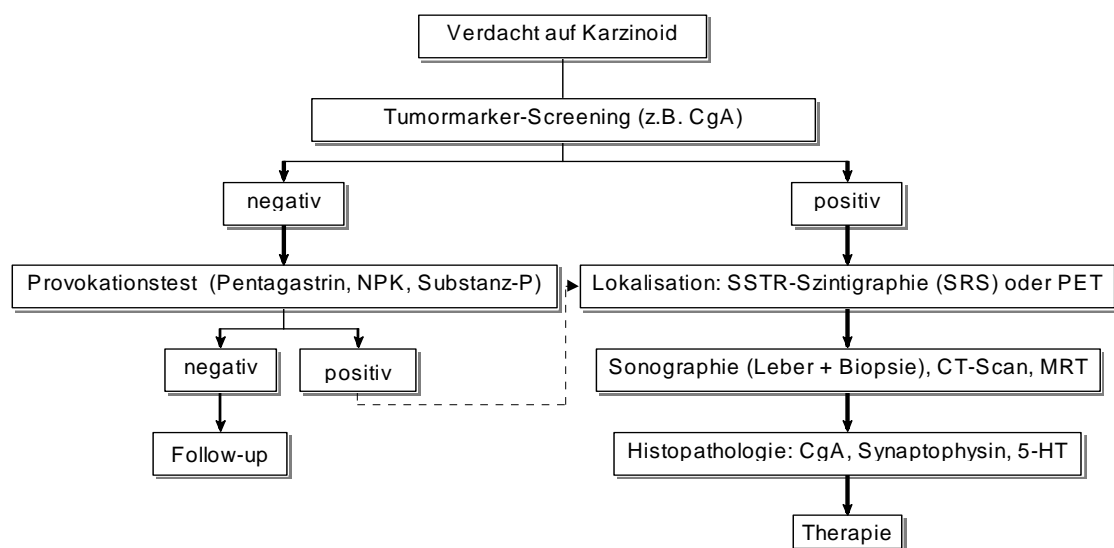


Schaubild modifiziert nach Öberg [1]

1.4.1.1 Szintigraphie, SPECT und PET in der Diagnostik Somatostatin Rezeptor-exprimierender Tumoren

Der folgende Abschnitt beschreibt die diagnostischen Einsatzmöglichkeiten verschiedener, radioaktiv markierter Somatostatinanaloga in der Onkologie.

Vor ca. 20 Jahren wurden erstmals radioaktiv markierte Somatostatinanaloga für die molekulare nuklearmedizinische Bildgebung entwickelt [7]. Verglichen mit monoklonalen Antikörpern verfügen sie über ein relativ niedriges Molekulargewicht. Daraus resultiert eine schnellere Clearance aus Blut und Normalgeweben mit konsekutiv geringerer Hintergrundstrahlung. Eine genaue Lokalisation des Zielgewebes, z.B. der Tumormanifestationen eines neuroendokrinen Tumors, wird so ermöglicht [7, 64].

Die Szintigraphie/SPECT (= single photon emission computed tomography) mit ^{111}In -DTPA [D-Phe¹]-Octreotid (Octreoscan®) ist heute der Goldstandard bei der initialen Ausbreitungsdiagnostik bei Gastro-Entero-Pankreatischen neuroendokrinen Tumoren und Inselzellkarzinomen [11]. Eine Sensitivität von 67%-100% wurde beschrieben [11]. Auch für andere neuroendokrine Tumoren scheint Octreoscan eine sensitive, kostengünstige Bildgebung darzustellen. Hier wurden allerdings etwas geringere Detektionsraten ermittelt (Sensitivität 67%-91%) [2, 6, 63, 65]. Weitere SSTR-positive Tumoren, wie beispielsweise Meningeome, können potentiell mit Hilfe von Octreoscan dargestellt werden [66] (siehe Abschnitt 1.4.1).

Nachteil der Szintigraphie/SPECT ist neben der begrenzten räumlichen Auflösung die Tatsache, dass bisher keine quantitativen Aussagen über die Biodistribution der Tracer getroffen werden können. Ein nuklearmedizinisches Verfahren, das diese Nachteile nicht aufweist, ist die PET, und so scheint es verständlich, dass neue, noch effektivere Analoga für dieses Verfahren entwickelt wurden [67]. Bei einem dieser Produkte handelt es sich dabei um das bereits erwähnte ^{68}Ga -DOTATOC [68].

DOTATOC besteht aus einem hydrophilen bifunktionalen Chelatormolekül (DOTA 1,4,7,10-terazacyclododecane-N,N',N'', N'''-tetraacetic acid) sowie

dem Somatostatinanalogon TOC (Tyr³-Octreotid) [64]. Im Vergleich zu Octreoscan besitzt DOTATOC eine höhere Affinität zu SSTR2 – dem prädominanten SSTR neuroendokriner Tumoren [64, 69]. Zudem verfügt ⁶⁸Ga-DOTATOC über eine effektivere renale Clearance als Octreoscan [70]. Eine höhere Tumor/Background Relation bei der Bildgebung mit ⁶⁸Ga-DOTATOC ist die Folge [71], so dass neuroendokrine Tumoren deutlich sensitiver diagnostiziert werden können als mit Octreoscan [64]. Auch andere Tumoren, wie z. B. Meningeome, lassen sich exzellent darstellen [67].

Hofmann et al. [72] ermittelte in einer Studie an acht mit CT- und/oder MRT-voruntersuchten Karzinoid-Patienten eine Sensitivität von 100% (40/40 Tumorherden) für ⁶⁸Ga-DOTATOC. Bei Octreoscan lag die Sensitivität hingegen nur bei 85% (34/40) [72]. Das Tumor/Nicht-Tumor-Verhältnis lag für DOTATOC bei 3:1, und 1,5:1 bei Octreoscan [72]. Im ZNS unterschieden sich die Werte sogar noch deutlicher: Für DOTATOC ergab sich hier ein Verhältnis von 100:1, für Octreoscan 10:1. Im Vergleich zu den Referenzuntersuchungen konnten mittels DOTATOC zusätzlich 30% bisher unbekannte Läsionen nachgewiesen werden [72].

Weitere Studien konnten die Überlegenheit von DOTATOC über ¹¹¹In-DTPA [D-Phe1]-Octreotid (Octreoscan®) untermauern [71]. Laut Kowalski gilt dies insbesondere für kleine Läsionen mit geringer Rezeptordichte [71].

Neben seinen hervorragenden diagnostischen Qualitäten besitzt ⁶⁸Ga-DOTATOC zudem vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften. ⁶⁸Ga hat eine kurze Halbwertszeit von nur 68 Minuten. Dadurch können relativ hohe Aktivitäten bei insgesamt niedriger Strahlenexposition appliziert werden, so dass eine hohe Bildqualität erreicht werden kann [64, 70]. Gewonnen wird ⁶⁸Ga in einem Generatorsystem aus dem Mutternuklid ⁶⁸Ge. Es stellt somit eine kostengünstige Alternative zu in einem Zyklotron synthetisierten Tracern dar [64].

Je nach Einsatzgebiet können Somatostatinanaloga mit verschiedenen Nukliden markiert werden. Für diagnostische Zwecke werden Gamma- bzw. Positronenemitter eingesetzt. Für die Szintigraphie/SPECT mit einer

Gammakamera kommt vorwiegend der γ -Strahler ^{111}In zum Einsatz [7, 64]. Positronenemitter wie ^{68}Ga , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{86}Y können Peptid-gekoppelt für die PET appliziert werden [64]. Für therapeutische Zwecke werden β -Emitter wie ^{90}Y , ^{188}Re oder ^{177}Lu sowie Auger-Elektronen-Strahler wie ^{111}In verwendet [7].

Die Sensitivität und Spezifität bei der Darstellung von neuroendokrinen Tumoren hängt im Wesentlichen davon ab, wie viel vom Tracer an der Zielstruktur bindet bzw. internalisiert wird. Dies wird von folgenden Faktoren beeinflusst:

Tabelle 5: Einflussfaktoren bei der Bildgebung SSTR-positiver Tumore

Einflussfaktoren auf die Darstellbarkeit von neuroendokrinen Tumoren mittels radioaktiv markierter SST-Analoga
<ul style="list-style-type: none"> • Stabilität des Radioliganden • Dichte der SSTR im Tumor • Typ der exprimierten SSTR • Affinität des Radioliganden für den SSTR • Effektivität der SSTR-vermittelten Aufnahme des Tracers und dessen Elimination • Einschluss des Radioisotops in die Tumorzelle • Die Masse des injizierten Peptides [73]

Liste modifiziert nach Kaltsas et al. [11]

1.4.2 PET/CT

Die Entwicklung von Software zur Integration von Bilddaten räumlich getrennter Modalitäten hielt Ende der achtziger Jahre Einzug in die klinische Forschung [74]. Es bestand die Hoffnung, durch die Kombination nuklearmedizinischer und radiologischer Verfahren diagnostische Synergieeffekte zu erzielen. Durch die Verknüpfung funktioneller und anatomischer Bildgebung sollten bessere Aussagen über Dignität und Lokalisation von Zielstrukturen getroffen werden können.

Trotz anfänglicher Erfolge der Bildfusion von PET und CT, vor allem in der präoperativen Diagnostik bei Epilepsie-Patienten, dauerte es bis Mitte der neunziger Jahre, bis die duale Bildgebung auch für andere Körperregionen klinische Anwendung fand [74-76].

1995 wurde der weltweit erste kombinierte PET/CT-Scanner entwickelt [74]. Dieser Prototyp vereinigte beide Geräte in einer Apparatur und ermöglichte so erstmals eine zeitnahe Akquisition beider Datensätze am Patienten.

Entgegen ursprünglicher Zweifel bezüglich der Notwendigkeit und des diagnostischen Zugewinns dieser Methode, kristallisierte sich in den folgenden Jahren in der praktischen Anwendung zunehmend ihr diagnostischer Nutzen heraus [74, 77, 78]. Im Jahr 2000 kürte das Time Magazin die PET/CT zur „medizinischen Entdeckung des Jahres“ [74].

Vorteilhaft zeigte sich die Synchronisation von Bildern für eine raschere und präzisere Differentialdiagnostik pathologischer Prozesse [76]. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Patienten-Management von mit der FDG-PET untersuchten Patienten in 10% der Fälle nach Anwendung der Bildfusion nochmals geändert wurde [74, 76, 79, 80]. Die Zusammenschau von PET und CT kann also die Interpretation bestimmter Kategorien von PET-Untersuchungen verbessern [80]. Umgekehrt macht die PET eine sichere Bewertung bestimmter Strukturen, beispielsweise von Lymphknoten, oftmals überhaupt erst möglich [76].

Einen besonderen diagnostischen Nutzen scheint die Fusion nuklearmedizinischer und radiologischer Bilddaten für die Ausbreitungsdiagnostik von neuroendokrinen Tumoren zu haben. Nach Pfannenberget al. änderte sich das therapeutische Vorgehen durch Synchronisation von SPECT und CT bei 14 von 50 Patienten (28%, C.I. 16%-43%) im Vergleich zu CT und SPECT allein [81]. Die Gegenüberstellung CT-Scan- SPECT/CT-Untersuchung ergab für die bimodale Bildgebung eine signifikant höhere diagnostische Spezifität (75%, C.I. 55%-89%) ($P=0,0026$). Demgegenüber erbrachte die SPECT-Untersuchung nur eine geringe Zunahme der diagnostischen Genauigkeit ($P=0,5$) [81]. Für Sensitivität, positiv prädikativer Wert und Genauigkeit von SPECT/CT wurden Werte von 91% (C.I.

83%-96%), 92% und 87% ermittelt [81]. Noch bessere Werte wurden für die Kombination von SPECT/CT mit einem High-End-CT mitgeteilt [81].

Spezielle Einsatzbereiche der PET/CT bei neuroendokrinen Tumoren sind die präoperative Biopsieplanung, die Verlaufskontrolle unter Therapie sowie die Planung einer angestrebten Radionuklidtherapie [82]. Beyer et al. beschreiben die Vorteile der PET/CT-Bildgebung mit folgenden Worten: „Thus, PET/CT imaging combines the power of a functional image with that of an anatomical image, such that the whole is greater than the sum of the parts.”... “Morphology without function is nothing more than a lifeless corpse, whereas function without structure is as ephemeral as a ghost.” [74].

In Tabelle 6 werden die Vorteile der bimodalen Bildgebung der PET/CT dargestellt.

Tabelle 6: Multimodale Bildgebung

Detektion einer Läsion	Multimodale Bildgebung	Begründung	Bild-Registrierung, kombinierter Scanner	Begründung
Nur in einer Modalität	+	z.B. entzündliche Prozesse, post-therapeutische Effekte, Entdifferenzierung bei malignen Prozessen	+	Exakte morphologisch-funktionelle Zuordnung
In beiden Modalitäten	++	Steigerung der diagnostischen Sicherheit	+	Exakte morphologisch-funktionelle Zuordnung
In keiner Modalität	+	Absicherung des negativen Befundes	-	Bei negativen Befunden morphologische Korrelation unsinnig.

modifiziert nach Pfluger et al. [76]

1.4.3 Therapie

Die primär anzustrebende Therapieform von neuroendokrinen Tumoren stellt in der Regel die Operation dar. Oft ist die Tumorerkrankung jedoch bereits so weit vorangeschritten, dass eine kurative Operation nicht mehr möglich ist, so dass alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden müssen, um den Krankheitsverlauf der Patienten zu verbessern [1]. Der folgende Abschnitt gibt einen Überblick über die kurativen und palliativen Therapieoptionen SSTR-exprimierender Tumoren.

Somatostatin-Rezeptor vermittelte Therapie

Für eine gezielte Therapie muss vor allem die Tumorbio­logie berücksichtigt werden, damit eine effektive, speziell an den jeweiligen Tumor angepasste Therapie durchgeführt werden kann [1]. Zu diesem Zweck wurden in den letzten 15 Jahren die molekularen Wirkungsmechanismen von Somatostatin in physiologischen und maligne veränderten Geweben untersucht [59].

Wie bereits in Kapitel 1.2.1 erwähnt, finden sich Somatostatinrezeptoren außer in neuroendokrinen Tumoren auch in anderen Tumoren wie Mammakarzinomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Meningeomen etc.. Neben diesen Neoplasien gibt es aber auch benigne Gewebe, die über Somatostatin-Rezeptoren verfügen, z. B. Lymphozyten [56]. Diese Somatostatinrezeptoren lassen sich auf zwei unterschiedliche Weisen für die Therapie nutzen:

Zum einen für eine Langzeittherapie, bei der man sich die biologische, inhibitorische Wirkung von Somatostatin beziehungsweise seiner Analoga zunutze macht [34], zum anderen bei der gezielten Therapie mittels radioaktiver oder zytotoxischer Substanzen. Bei dieser Methode werden die Analoga als Prekursor benutzt, um das radioaktive/zytotoxische Therapeutikum gezielt an die Tumorzellen zu bringen, wo es dann seine Wirkung entfalten kann [7].

Im Folgenden soll auf diese beiden grundsätzlich verschiedenen Ansätze eingegangen werden.

Langzeittherapie und Radiopeptidtherapie mit Somatostatin- Analoga

Insbesondere im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit bioaktiven Tumoren -meist neuroendokrine Tumoren- stellte die Entwicklung einer Langzeittherapie einen enormen Fortschritt dar. Erst die Entwicklung neuer Analoga mit ausreichend langer Plasmahalbwertszeit ermöglichte den Einsatz dieser Therapie im klinischen Alltag. Drei dieser Substanzen konnten sich bis heute etablieren: Octreotid, Lanreotid und Vapreotid [34].

Octreotid und Lanreotid werden mit Erfolg bei der Langzeittherapie inoperabler Patienten mit Akromegalie eingesetzt. Neben diesem etablierten Anwendungsfeld findet die Langzeittherapie außerdem Anwendung bei vielen neuroendokrinen Tumoren wie Karzinoiden, aber auch bei anderen hormonaktiven und inaktiven Tumoren bis hin zu SSTR-negativen Tumoren wie Chondrosarkomen [83-85]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Octreotid sich gut zur Kontrolle der Hormon-assoziierten Symptomatik vieler neuroendokriner Tumoren eignet [24, 84].

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei neuroendokrinen Tumoren um meist spät diagnostizierte, bereits metastasierte Tumoren. Eine Operation kommt daher oftmals nicht in Frage. Auch eine Chemotherapie scheint aufgrund des langsamen Wachstums dieser Tumoren wenig vielversprechend. Dies gilt insbesondere für gut differenzierte, niedrig maligne neuroendokrine Tumoren. Alternative Therapien sind daher gefragt. Verstärktes Interesse wurde in den letzten Jahren den Radiopeptid-vermittelten Therapien gewidmet. Im Falle der neuroendokrinen Tumoren macht man sich bei diesem Therapieansatz ihre gesteigerte Expression von Somatostatinrezeptoren zunutze.

Zur Radiopeptidtherapie kommen hier heute verschiedene Radionuklide wie beispielsweise ⁹⁰Y-DOTATOC erfolgreich zum Einsatz[86, 87].

1.5 Problemstellung der Arbeit

In der hier vorgelegten Arbeit sollen anhand einer retrospektiven Auswertung von ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT-Untersuchungen bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und C-Zell-Karzinomen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

1. Wie ist das physiologische Speicherverhalten von ^{68}Ga -DOTATOC in Nieren, Nebennieren, Milz, Leber, Lungen und Knochenmark?
2. Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit der ^{68}Ga -DOTATOC-PET im Vergleich zur CT, der bimodalen PET/CT sowie der etablierten Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie mit ^{111}In -Octreoscan®?

2 Material und Methodik

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen eines gemeinsamen PET/CT-Forschungsprojektes der Abteilungen für Nuklearmedizin und für Radiologische Diagnostik der Universitätsklinik Tübingen durchgeführt.

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektiv angelegte Studie zur Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren sowie anderen SSTR-positiven Neoplasien.

2.2 Patientenkollektiv

In die retrospektive Auswertung eingeschlossen wurden insgesamt 125 ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT Untersuchungen an Patienten über 18 Jahren, die im Zeitraum vom 20.10.2004 bis zum 18.05.2006 durchgeführt worden sind.

2.3 Dropouts

-
- Bei sechs Patienten lagen fehlerhafte Untersuchungsdaten vor (die PET-Daten konnten nicht mehr geladen werden (n=1) oder waren nur unvollständig gespeichert (n=5))
-

2.4 Patienten

Von den 125 Untersuchungen mussten 6 von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 2.3), so dass noch 119 Untersuchungen an 94 Patienten verblieben. Achtzehn Patienten wurden dabei doppelt, vier dreifach innerhalb des Datenerhebungszeitraumes vom 20.10.2004 bis zum 18.05.2006 untersucht. Dieses Kollektiv stellt die Basis für den Vergleich von PET vs. PET/CT bezüglich Sensitivität und Genauigkeit dar. Im Hinblick auf andere Fragestellungen ließ sich abhängig vom jeweiligen Therapiestatus beziehungsweise dem Umfang der bereits erfolgten diagnostischen Bildgebung ein weiteres Subkollektive bilden:

2.4.1 Vergleich der Szintigraphie mit ^{111}In -DTPAOC und ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT

Das in Abschnitt 2.2-2.4 beschriebene Patientenkollektiv wurde daraufhin überprüft, ob für diese Patienten zusätzlich eine ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie vorlag. Dabei wurde ein Zeitintervall zwischen Szintigraphie und ^{68}Ga -DOTATOC-PET von maximal drei Monaten toleriert. Da es sich bei neuroendokrinen Tumoren um langsam wachsende Tumoren handelt, wurde das Intervall bewusst relativ großzügig bemessen. Diese Voraussetzungen für eine vergleichende Evaluation der Octreotid-Szintigraphie und der DOTATOC-PET waren bei insgesamt acht Patienten erfüllt.

Tabelle 7: Patientendaten zu den 119 PET/CT-Untersuchungen

	Mittel	SD	Spannweite
Alter [Jahre]	61,6	11,5	30,5 bis 82,9
Gewicht [kg]	71,1	14,6	40 bis 133
BMI [kg/m ²]	24,5	4,14	14,5 bis 38,41
applizierte Aktivität [MBq]	104	31,5	43 bis 174

Tabelle 8: Weitere Daten zu den 119 PET/CT-Untersuchungen

		Anzahl der Untersuchung	Patientenanzahl	Anteil der Patienten [%]
Geschlecht	weiblich	59	47	50
	männlich	60	47	50
			Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten[%]
Diagnosen				
neuroendokrine Tumoren	Dünndarmkarzinoid		14	15
	Dickdarmkarzinoid		4	4
	Karzinoid anderer Lokalisation		6	6
	Neuroendokriner Tumor Pankreas		18	19
	Neuroendokriner Tumor Darm		8	
	Neuroendokriner Tumor anderer Lokalisation		4	
	Paragangliom		2	
	MEN 1-Syndrom		2	
	Gastrinom, Glukagonom		2	
	Vipom		1	
	Phäochromozytom		1	
	Neuroendokriner Tumor CUP		11	
	V.a. neuroendokrinen Tumor		14	
	Medulläres Schilddrüsenkarzinom		4	
	Medulläres Thymom		1	
andere Tumoren	Azinuszellkarzinom		1	
	Meningeom		1	
histologisch gesichert	Ja		80	85%
	Nein		14	15%
bereits stattgefundene Therapien	OP		57	61%
	PRRT		17	18%
	Sandostatin		16	17%
	Interferon		3	3%
	CTX		11	12%
	RT		5	5%
	RFA		1	1%

MEN; Multiple Endokrine Neoplasie ; OP, Operation; PRRT, Peptidradiotherapie; CTX, Chemotherapie; RT, Radiotherapie; RFA, Radiofrequenz-Ablation

2.5 Bildgebung

2.5.1 ⁶⁸Ga-DOTATOC

Bei ⁶⁸Ga-DOTATOC handelt es sich um ein SSTR-spezifisches Radiopharmakon. Es ist zusammengesetzt aus einem hydrophilen bifunktionalen Chelatormolekül (DOTA 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N, N', N'', N''', Tetraessigsäure) sowie dem Somatostatinanalogon TOC (Tyr³-Octreotid) [64].

2.5.1.1 Herstellung von ⁶⁸Ga-DOTATOC

Der freie Ligand, das Somatostatinanalogon DOTA-TOC (1,4,7,10 Tetraazacyclododecan-N, N', N'', N''', Tetraessigsäure-Dphe¹-Tyr³-Octreotid), wurde nach GMP Richtlinien von der Sektion für Radiopharmazie im PET-Zentrum des Universitätsklinikums Tübingen synthetisiert.

Die Gewinnung des Positronenstrahlers ⁶⁸Ga (Halbwertszeit: 68,3 Min.) erfolgte dabei nach einer von Kumar et al. publizierten Methode [88] mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen ⁶⁸Germanium/ ⁶⁸Gallium Radionuklidgenerators (siehe Abbildung 3).

Im ersten Schritt wurde das ⁶⁸Ga enthaltende Generatoreluat bei 150 °C im Luftstrom eingedampft und nach Zugabe des Liganden, gelöst in 0,1 M Acetat-Puffer, für 30 Minuten bei 95 °C erhitzt.

Nicht komplexiertes ⁶⁸Ga konnte anschließend mit Hilfe einer sterilen Reserve-Phase C-18 Einmalsäule (Amprep, Amersham Pharmacia Biotech) abgetrennt werden. Das so gewonnene ⁶⁸Ga-DOTATOC wurde mit 70-prozentigem p.A. Äthanol von der Säule eluiert und nach Eindampfung in sterilem PBS aufgenommen und steril filtriert.

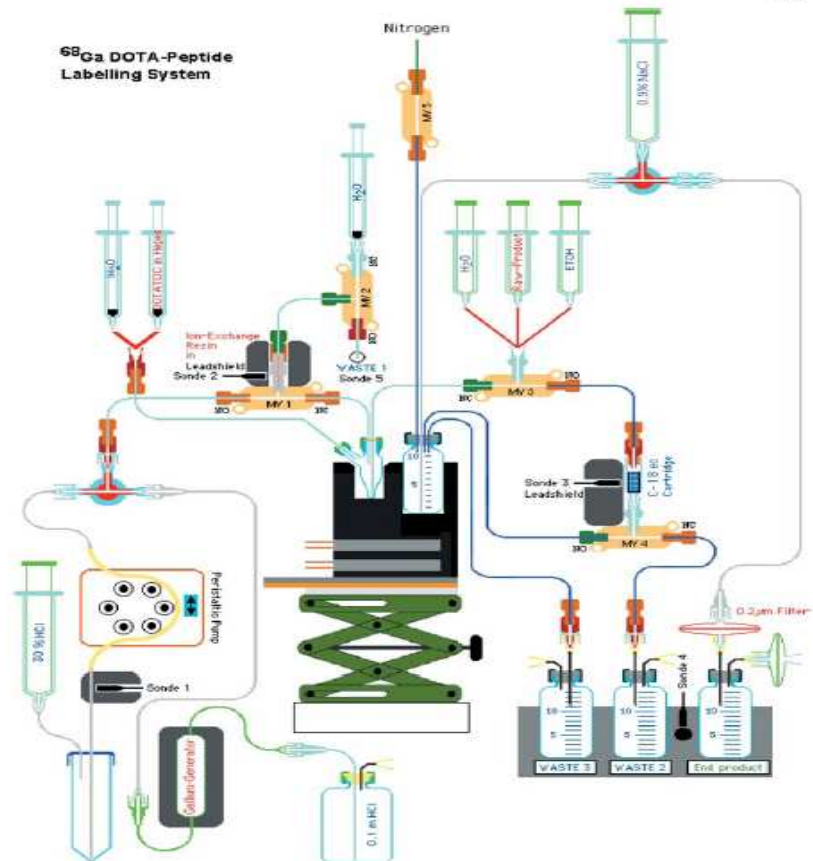
Die Reinheitsprüfung erfolgte nach folgenden Richtwerten:

- Dünnschichtchromatographie ≥ 95%
- C-18 Reserve-Phase HPLC ≥ 95%

Die Konzentration wurde auf 3 μ g (~2nMol)/ ml (spez. Aktivität 70-100 MBq/ μ g) berechnet.

Abbildung 3: Synthese von ^{68}Ga -DOTATOC

Fig. 1. Semi-automated ^{68}Ga -handling system for elution of the ^{68}Ga generator, concentration of the ^{68}Ga solution and labelling of DOTA-derivatised peptides



$^{68}\text{Ga}^{3+}$ was washed off and collected in a waste container, which was monitored by a photodiode (detector sonde 4). Desorption of the product from the reversed phase cartridge was achieved by washing with 2x500 μ l ethanol, which was collected in a second septum-sealed glass vial. By heating this in an oil bath at 90°C under a stream of nitrogen, ethanol was evaporated within 5–6 min. Finally the product was dissolved in 0.9% saline, sterilised by filtration through a 0.2- μ m membrane filter, and collected in a sterile vial, monitored by detector sonde 4 also. The typical overall elution, concentration, labelling and purification procedure took less than 30 min.

All detector readings were collected on a data monitor (KS 3000, PMA, Kassel, Germany) and provided a continuous control of all system performance and reaction steps. A data diagram is provided in Fig. 3.

Analytical quality control of the end product was performed by high-performance liquid chromatography (HPLC) (Waters, Milford MA, USA), equipped with a PDA detector and a radioactivity detector (Scionix, Bunnik, The Netherlands), using a small C-18 reversed phase column (Chromolith-SpeedROD, RP-18e 50 mm x 4.6 mm, Merck, Darmstadt, Germany), with an acetonitrile/phosphate buffer gradient (Fig. 4). Pharmaceutical quality was verified

2.5.2 PET/CT

Die im Rahmen dieser Arbeit analysierten Fusions-Untersuchungen wurden im gemeinsamen PET/CT-Bereich der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Bei dem verwendeten PET/CT-Gerät handelte es sich um einen Biograph 16 HiRez der Firma Siemens/CPS Innovations (siehe Abbildung Nr.4). Das Gerät verfügt über einen hochauflösenden LSO-Kristall (Cerium-dotiertes Lutetium-Oxyorthosilikat-Kristall) sowie ein 16-Zeilen Multi-Detektor CT (Rotationszeit: 0,42 ms).

Zusätzlich ausgestattet mit neuer Software für schnellere und bessere Bildrekonstruktionen sowie einer neuartigen Detektorelektronik (PICO-3D) zählt der Biograph 16 zu den derzeit modernsten PET/CT-Geräten weltweit. Verglichen mit herkömmlichen PET-Scannern wird eine Steigerung der räumlichen Auflösung von bis zu 250% erreicht. Selbst Herde kleiner als 1 cm können somit noch erkannt werden.

Abbildung 4: Biograph 16 der Firma Siemens/ CPS Innovations



Mit freundlicher Genehmigung der Firma Siemens

2.5.3 Untersuchungsablauf

Nach ausführlicher ärztlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurde den Patienten das radioaktiv markierte Radiopharmakon ^{68}Ga -DOTATOC intravenös verabreicht. Die applizierte Aktivität betrug zwischen 43-174 MBq (Mittelwert \pm SD, $104,2 \pm 31,7$ MBq). Über die Gabe von intravenösen, oralen oder rektalen Kontrastmittel wurde individuell – je nach Vorliegen von Kontraindikationen – entschieden (siehe Tabelle 9).

Nach Ablauf einer 40-minütigen Uptake-Zeit (Mean \pm SD: $38,2 \pm 19,9$ Min.), wurde sequentiell zunächst ein Ganzkörper-CT und im Anschluss eine statische Ganzkörper-CT aufgezeichnet. Die so gewonnenen PET-Datensätze wurden anschließend einer CT-basierten Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur

[90] unterzogen und durch iterative Bildrekonstruktion (vier Iterationen; Matrix 128 x 128 Voxel) streuzahlgewichtet mit Hilfe eines OSEM-Algorithmus [91, 92] (Ordered Subset Expectation Maximation) auf einer Syngo-Workstation (Version VD 20K; Siemens Medical Solutions) rekonstruiert.

In Tabelle 9 werden die wichtigsten Untersuchungsgrößen zusammengefasst:

Tabelle 9: Daten der PET/CT-Akquisition

		Anzahl der Untersuchungen	Anteil der Untersuchungen [%]
Beds	4-5	6	5%
	6	21	18%
	7	57	48%
	8	32	27%
	9-11	3	2%
Zeit/Bed [min]	3	43	36%
	4	46	39%
	5	23	19%
	6-8	7	6%
Zeitpunkt der PET-Bildakquisition	t=11 min	1	1%
	t=20-26 min	63	54%
	t=60 min	53	45%
Untersuchungsfeld	GK	119	100%
	zusätzlich TK	8	7%
Applikation von Kontrastmittel	i.v.*	97	82%
	oral	94	78%
	rektal	6	5%

Ultravist 370 (Schering AG); t, Zeit; GK, Ganzkörper, TK, Teilkörper; i.V.. intravenös; bed, Bettposition

2.6 Bildauswertung

2.6.1 Goldstandard

Bei der Evaluation des PET- blinded reading wurde als Goldstandard die Histologie zugrunde gelegt. Lag keine Gewebehistologie vor, wurden als nächst niedrigere „Validierungsinstanz“ das klinisch/diagnostische Follow-Up (> drei Monate) sowie an dritter Stelle der standardmäßig erhobene ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT-Befund herangezogen. Die Validierung diente als Grundlage für die Beurteilung der „wahren Dignität“ der beschriebenen Läsionen (siehe auch Abschnitt 2.7.3). Die Ergebnisse und die Art der Validierung werden im Abschnitt 3.2.1 in Abbildung 13 dargestellt.

2.6.2 Auswertung PET/CT

Für die Auswertung wurden die mittels PET/CT generierten Daten auf einer kommerziell erhältlichen Workstation (Syngo: Version VD 20K; Siemens Medical Solutions) geladen. Die beiden Datensätze (PET und CT) wurden zunächst getrennt von je einem/er erfahrenen Nuklearmediziner/in und einem/er erfahrenen Radiologen/in befundet und dokumentiert. Erst danach erfolgte eine Bildfusion in sagittaler und transversaler Schnittebene, welche im Konsensus beider Untersucher unter Zuhilfenahme verschiedener Bildauswertungstools des e.soft Software-Pakets (Siemens Medical Solutions und Toshiba Medical Systems) ausgewertet wurde.

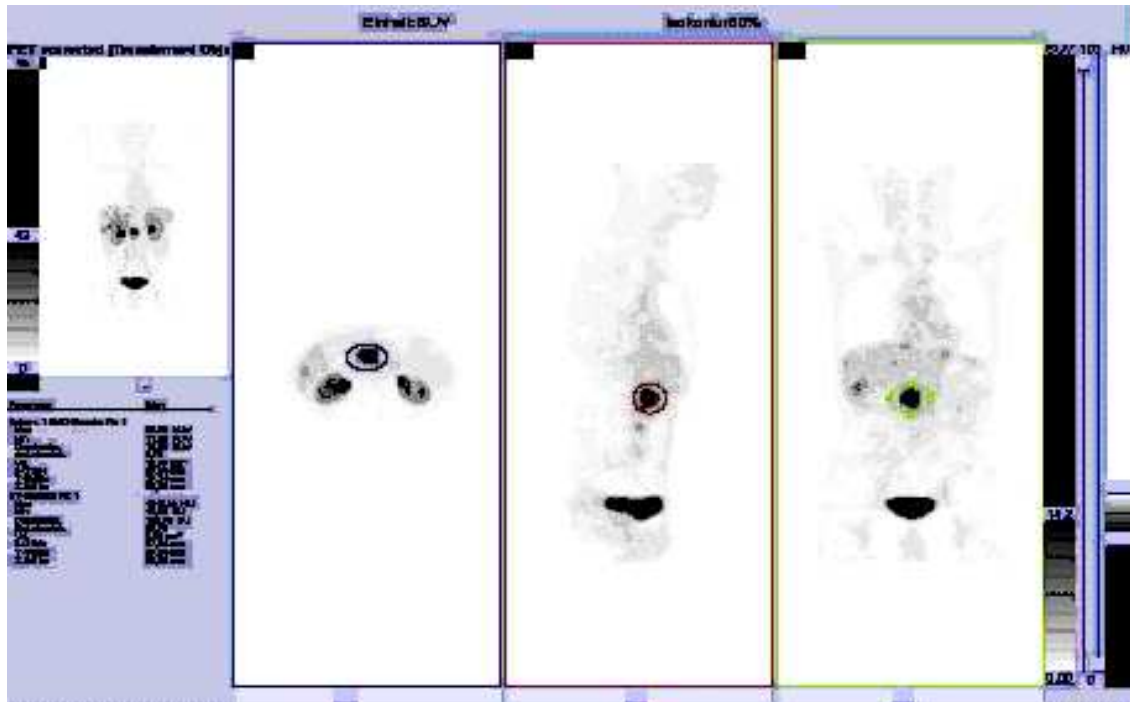
2.6.3 PET- blinded reading

Das blinded reading war als einfach verblindete Untersuchung angelegt. Ein Zeitabstand von mindestens sechs Monaten zwischen der Erhebung des ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT und dem PET- blinded reading wurde vorausgesetzt. Eine

Beeinflussung des Auswerters durch „Wiedererkennen“ ihm bekannter Patienten sollte hierdurch vermieden werden.

Für die visuelle Auswertung des PET- blinded reading wurden die Datensätze zunächst auf eine Syngo Workstation geladen, mit einem speziellen Bildbearbeitungstool unter e.soft geöffnet und anschließend singular (nur PET) befundet. Dem Befunder standen hierzu folgende Tools zur Verfügung:

- Whole Body-Viewer: Animierte dreidimensionale Darstellung der Ganzkörper-PET
- Anzeigefelder zu allen drei PET-Raumebenen: Transaxial, Sagittal und Coronal. Über einen Schieber konnte die gewünschte Schnittebene gewählt werden.
- ROI-Tool: Mit Hilfe dieses Tools kann manuell eine ROI (Region of Interest) in Form eines Kreises um die Zielstruktur vordefiniert werden. Eine genaue Volumendefinition erfolgt anschließend automatisch unter Einbeziehung des gewählten Schwellwertes. Diese sogenannte Isokontur ist ein definierter Schwellenwert, der es ermöglicht, eine Grenze zwischen Umgebungsgewebe und Tumor zu ziehen. Üblicherweise legt man eine Isokontur von 50% zugrunde. Damit werden Anreicherungen unter 50% des maximalen SUV (SUV_{max}) als Umgebung, Speicherungen über 50% des SUV_{max} hingegen als maligne Gewebe definiert. So werden das Tumolvolumen sowie der durchschnittliche SUV (SUV_{avg} und der SUV_{max}) errechnet. Die gewünschten Zielgrößen können am rechten unteren Bildrand durch den Befunder abgelesen werden (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Bildausschnitt aus dem PET- blinded reading

Die Dokumentation der Auswertung erfolgte standardisiert auf einem für diesen Zweck erstellten Befundungsbogen (siehe Anhang). Suspekte Läsionen wurden im anatomischen Modell markiert, nummeriert und anschließend bezüglich ihrer Dignität bewertet. Dabei erfolgte eine Einteilung in die Kategorien b (benigne), fb (fraglich benigne), f (fraglich), fm (fraglich maligne) und m (maligne). SUV_{avg} und SUV_{max} sowie das Volumen aller beschriebenen Anreicherungen wurde soweit möglich vermessen und dokumentiert.

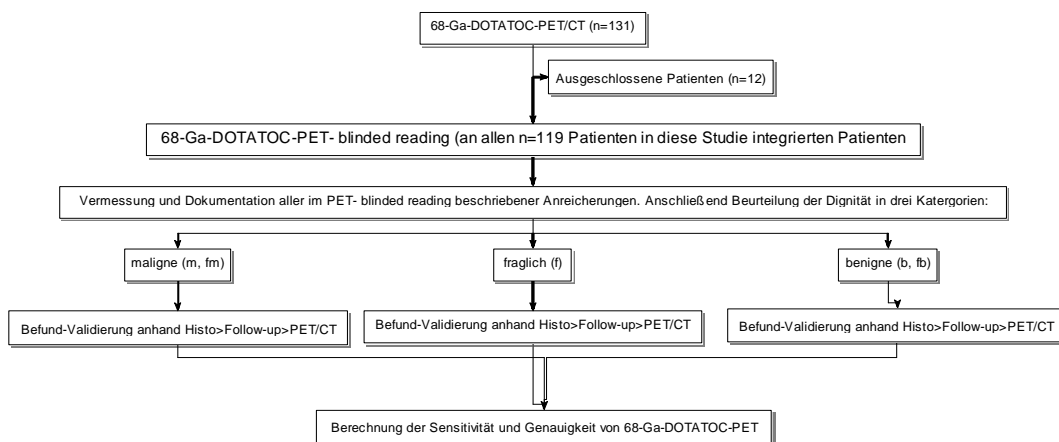
Lag eine multiple Metastasierung vor, beispielsweise hepatisch oder ossär, wurde standardmäßig lediglich eine Referenzläsion angegeben. Bei der Wahl spielte in der Leber der maximale Uptake, in multilokulären Knochenmetastasen hingegen eher eine hohe Widererkennbarkeit (für die Verlaufskontrolle) die entscheidende Rolle.

An physiologischen Anreicherungen wurden die SUV-Werte der Hypophyse sowie des Processus uncinatus des Pankreas vermessen.

Um Aussagen zu Sensitivität und Genauigkeit der ^{68}Ga -DOTATOC-PET machen zu können, wurde die getroffene Bewertung SSTR-speichernder Strukturen mit dem Goldstandard verglichen. In Fällen, in denen die Dignität

fraglicher Läsionen nicht eindeutig geklärt war, wurde die Läsion weiter als fraglich bewertet. Fraglich benigne Speicherungen, soweit in der Histologie, Verlaufskontrolle oder PET/CT nicht anderweitig gewertet, wurden in der Endbewertung als benigne, fraglich maligne Läsionen als maligne gewertet. Abbildung 6 zeigt das Vorgehen bei der Dignitätsbewertung DOTATOC-positiver Läsionen in Form eines Flussdiagramms:

Abbildung 6: Workflow für die Dignitäts-Beurteilung von PET-Herden



2.6.4 Korrelation der PET-Befunde mit der CT

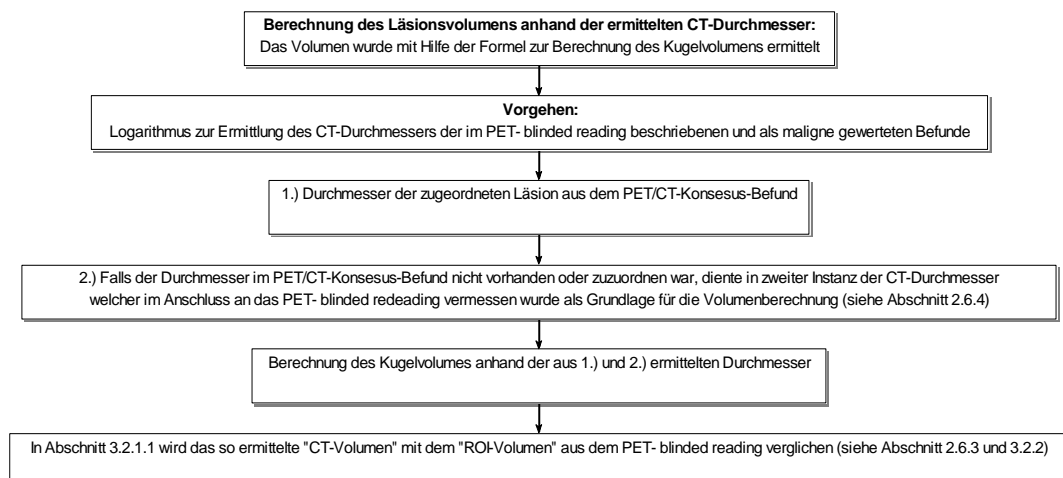
Nachdem eine vollständige Evaluation und Dokumentation aller im PET-blinded reading beschriebenen Läsionen erfolgt war, wurden im Anschluss PET und CT fusioniert, um das Vorliegen eines CT-Korrelats für die dokumentierten Mehranreicherungen zu überprüfen. Je nach Vorliegen/Nichtvorliegen eines anatomischen Korrelats erfolgte eine Einteilung in folgende drei Kategorien:

Tabelle 10: Kategorien bei der Korrelation von PET-Herden mit der CT

CT-Korrelat	Bedeutung
0	kein CT-Korrelat
1	CT-Korrelat
2	CT-Korrelat nur in Kenntnis der PET erkennbar

In der CT abgrenzbare Herde wurden in den axialen Schnittebenen vermessen, dokumentiert und gegebenenfalls durch die im PET/CT-Konsensus-Befund ermittelten Durchmesser ergänzt (siehe Abschnitt 2.6.2). Wurde der Durchmesser eindeutig zuordnungsfähiger Läsionen in beiden Befunden (siehe Abschnitt 2.7.2 und 3.2.2) dokumentiert, so wurde der Durchmesser aus dem PET/CT-Konsensus-Befund als Goldstandard zugrunde gelegt. Um die so ermittelten Durchmesser mit den im PET- blinded reading bestimmten Läsions-Volumina vergleichen zu können, wurde ein Volumen anhand des maximalen Durchmessers (PET/CT > CT) im Anschluss an das blinded reading nach der Formel:

$(\text{maximalerDM aus dem PET/CT - Befund oder des CT - Befundes nach dem BR}/2)^3 \times \frac{4}{3} \Pi$
berechnet (DM = Durchmesser; BR = Blind-Reading). Dieses Vorgehen entspricht der Berechnung eines Kugelvolumens (siehe Abbildung 7).

Abbildung 7: Workflow zur Berechnung des Läsionsvolumens**2.6.5 Aktivitätsmessung in physiologischen Geweben**

Für die Evaluation der physiologischen ^{68}Ga -DOTATOC-Anreicherung in Nieren, Nebennieren, Leber, Milz, Lungen, Knochenmark, Hypophyse und Processus uncinatus wurden die PET/CT-Bilder aller in dieser Auswertung erfassten Patienten auf eine Syngo-Workstation geladen und ausgewertet.

Im ersten Schritt erfolgte die Zuordnung der zu messenden anatomischen Strukturen im CT. Nach Wahl der ROI wurde als nächstes darauf geachtet, dass das gewählte Zielvolumen (Parenchym) eine homogene Speicherung aufwies. War dies der Fall, so wurden SUV_{avg} und SUV_{max} bestimmt und dokumentiert.

Bei diffuser Mehranreicherung im Gewebe, wie beispielsweise bei von multiplen Metastasen durchsetzten Organen wurde von einer SUV-Messung von Einzelherden abgesehen, weil nicht ausreichend gesundes Gewebe sicher von Tumorgewebe abgrenzbar war.

2.6.6 Vergleich der ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie und ^{68}Ga -DOTATOC-PET

Für die Bildanalyse der ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie wurden die Datensätze der Szintigraphie auf eine Workstation geladen und einfach verblindet mit den SPECT und SPECT/CT Daten durch eine erfahrene Nuklearmedizinerin beurteilt (siehe Abschnitt 2.6.3). Sieben der acht Untersuchungen wurden in der Nuklearmedizin Tübingen durchgeführt. Bei einem Patienten lagen keine digitalen Daten vor, so dass die Bildauswertung anhand von auswärtigen, ausgedruckten Bildern erfolgen musste.

Bei suspekten Anreicherungen wurde die Tumor/Nichttumor-Relation bewertet, dokumentiert und anschließend mit den Befunden aus dem PET- blinded reading verglichen (siehe Abschnitt 3.3).

2.7 Statistik

Die Auswertung der untersuchten und validierten Patienten erfolgte gemäß STARD [93].

Die SUV-Werte aus der PET wurden standardisiert auf Körpergewicht und applizierte Aktivität.

Die Auswertung der PET/CT-Untersuchung erfolgte durch je einen Facharzt/-ärztin für Radiologie und Nuklearmedizin. Die Auswertung des PET- blinded reading erfolgte durch eine Fachärztin für Nuklearmedizin (siehe Abschnitt 2.6.4).

2.7.1 Qualitätskontrolle und Beurteilung der Verteilungsfunktion

Bevor eine deskriptive Statistik stetig verteilter Parameter erfolgte, wurden die vorliegenden Stichproben zunächst auf Ihre Werte-Verteilung hin untersucht. Eine erste Schätzung der Verteilungsfunktion erfolgte dabei visuell. Hierzu wurden zunächst Histogramme im Statistikprogramm Jmp erstellt und anschließend, unter Einbeziehung verschiedener Parameter wie beispielsweise

der Skewness (Schiefheit), bezüglich Ihrer Verteilungsfunktion beurteilt und gegebenenfalls in eine Normalverteilung transformiert.

Lag augenscheinlich eine Normalverteilung vor, wurde die Stichprobe als nächstes im Normal Quantile Plot auf Extremwerte - definiert als Werte außerhalb der Intervallgrenzen (nach Lilliefors) - hin untersucht, welche im Zuge einer Qualitätskontrolle erneut vermessen wurden.

Falls auch nach erfolgter Qualitätskontrolle weiterhin mindestens ein Extremwert bestätigt werden konnte, war eine Normalverteilung mit $p < 0,05$ im Shapiro-Wilk-Test abzulehnen.

2.7.2 Kontrolle der Übereinstimmung der Auswertung

Um Aussagen über die Validität der im PET- blinded reading ermittelten Läsionsvolumina machen zu können, wurden $\geq 20\%$ der Stichproben ihren korrespondierenden Werten aus dem PET/CT-Befund gegenübergestellt.

Die mittleren Differenzen der Volumina wurden in 95%-Konfidenzintervalle und 95% Referenzintervalle geschätzt, um die „Limits of Agreement“ nach Bland und Altman [94] anzugeben.

2.7.3 Ermittlung der diagnostischen Sensitivität der ^{68}Ga -DOTATOC-PET

Als Grundlage für die Ermittlung der Genauigkeit der DOTATOC-PET diene die im PET- blinded reading bewertete Dignität, welche der „wahren Dignität“ in einem Mosaikplot gegenübergestellt wurde. Übereinstimmende Ergebnisse wurden addiert und durch die Gesamtzahl der Läsionen dividiert. Der errechnete Wert entspricht der Genauigkeit der Untersuchung.

Die Evaluation der Sensitivität von ^{68}Ga -DOTATOC erfolgte auf Patientenbasis, da die Berechnung auf Läsionsbasis aufgrund einer „Blind-Befundung“ nicht möglich war. So wurden im PET- blinded reading lediglich suspekta Befunde beschrieben, etwaige PET-negative Befunde konnten hingegen nur aus dem PET/CT-Befund entnommen werden. Nach erfolgter Validierung der Befunde

(siehe Abschnitt 2.6.1, 2.6.4) wurden im nächsten Schritt unauffällige Befunde dahingehend untersucht, ob diese in der PET/CT, Verlaufskontrolle oder der Histologie als unauffällig im Bezug auf einen vitalen, Somatostatin-Rezeptor-exprimierenden Tumor bestätigt werden konnten.

Das Verhältnis richtig positiver sowie sicher falsch negativer Befunde diene anschließend der Berechnung der Sensitivität von ^{68}Ga -DOTATOC auf Patientenbasis (richtige Entscheidungen/(richtige Entscheidungen + falsch-negative Entscheidungen)).

Um Sensitivität und Genauigkeit des ^{68}Ga -DOTATOC-PET- blinded reading nicht fälschlicherweise zu überschätzen, wurden Herde, bei denen keine Validierung anhand einer Histologie, Verlaufskontrolle oder der PET/CT-Untersuchung möglich war, von der Berechnung ausgeschlossen (siehe 3.2.1). Da es sich durchgängig um Patienten mit pathologischen Befunden handelte und da ausschließlich maligne beziehungsweise fragliche Läsionen beschrieben wurden, konnte die Spezifität von ^{68}Ga -DOTATOC nicht ermittelt werden.

2.7.4 Tabelle 11: Definition von Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit

		z.B. PET-Befund		
		Benigne	Maligne	
Validierter Befund	Benigne	Richtig negativ	Falsch positiv	→ Spezifität
	Maligne	Falsch negativ	Richtig positiv	→ Sensitivität
		Negativ Prädikativer Wert	Positiv Prädikativer Wert	Richtigkeit

(Richtigkeit= Anzahl richtig positiver+ Anzahl richtig negativer/ Anzahl richtig positiver+ Anzahl positiver + Anzahl negativer + Anzahl richtig negativer)

2.8 Verwendete Software

- Jmp
- Microsoft Word
- Microsoft Excel
- EndNote
- OrgPlus

3 Ergebnisse

3.1 SUV-Werte benigner Gewebe

Im Rahmen der organspezifischen Aktivitätsbestimmung wurden bei allen (n=119) ausgewerteten Patienten die SUV_{max} und SUV_{avg} -Werte von Nieren, Nebennieren, Leber, Milz, Lungen, Knochenmark, Hypophyse, sowie im Processus uncinatus ermittelt. Minima und Maxima, Median sowie das obere und untere Quartil sind in Tabelle 12 als Übersicht zusammengefasst.

Tabelle 12: SUV-Werte in physiologischen Geweben

Ort der Messung	Anzahl der Messungen	SUV				
		Minimum	unteres Quartil	Median	oberes Quartil	Maximum
Niere li. Avg	118	1,63	5,55	7,23	9,28	13,02
Niere li. Max	118	1,75	7,13	9,54	11,74	20,51
Niere re. Avg	118	0,94	5,32	7,30	9,48	16,17
Niere re. Max	118	1,22	7,12	9,38	12,12	22,98
Nebenniere li. Avg	112	1,62	3,78	5,40	7,36	13,66
Nebenniere li. Max	112	2,29	5,16	7,37	10,66	19,67
Nebenniere re. Avg	107	1,87	3,96	5,43	7,30	13,38
Nebenniere re. Max	107	2,04	5,17	7,33	10,40	20,25
Leber avg	110	1,09	3,55	4,86	5,65	8,77
Leber max	110	1,36	4,85	6,46	7,77	13,56
Milz avg	110	2,23	8,81	14,90	19,49	34,88
Milz max	110	2,92	12,40	18,99	25,21	50,72
Lunge avg	119	0,04	0,47	0,59	0,78	1,52
Lunge max	119	0,13	0,74	0,95	1,30	2,62
KM avg	111	0,42	0,92	1,13	1,39	2,33
KM max	111	0,64	1,33	1,64	2,06	3,46

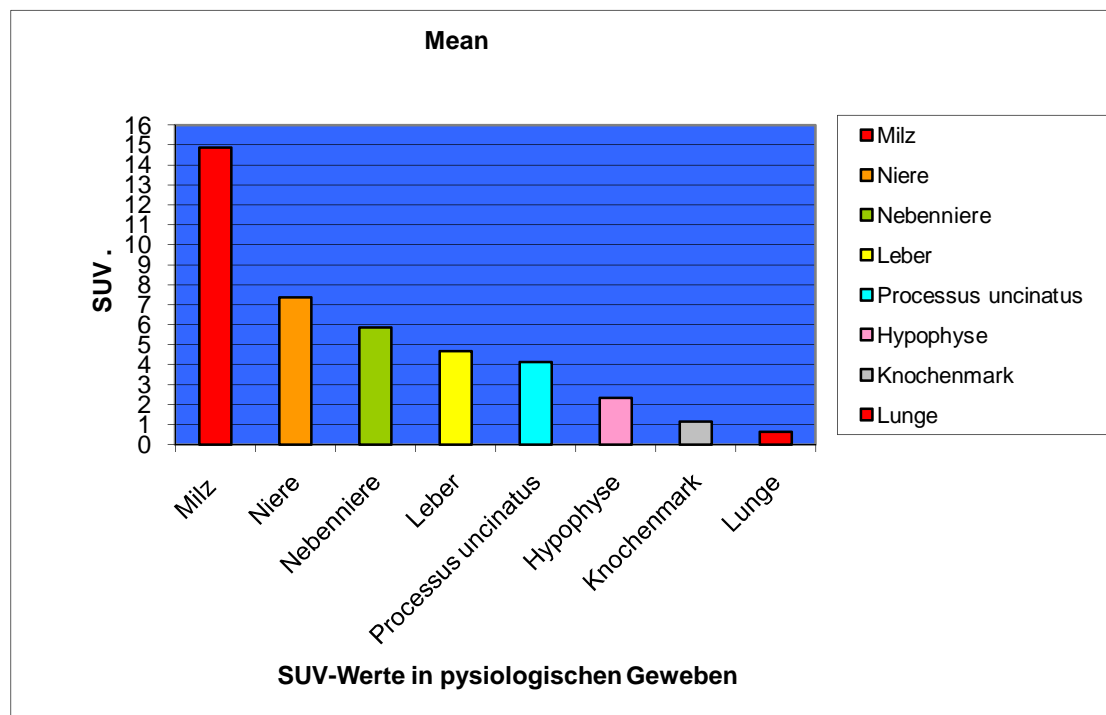
Ventrikel avg	119	0,32	1,31	1,65	1,93	3,21
Ventrikel max	119	0,70	1,81	2,17	2,63	4,53
Hypophyse avg	77	0,55	1,35	1,92	3,07	8,30
Hypophyse max	77	0,92	1,97	2,98	4,51	11,39
Processus uncinatus avg	38	2,08	3,44	3,68	5,10	7,80
Processus uncinatus max	38	3,43	5,29	5,69	7,91	12,22

li., links; re, rechts; KM, Knochenmark

Den stärksten physiologischen Uptake zeigte die Milz. Hier lag der mediane SUV_{avg} bei 14,90. Die Werte divergieren zwischen einem Minimum von 2,23 und einem Maximum von 34,88. 50% der Werte sind im Bereich von 8,81 und 19,49 anzutreffen.

Mit bereits deutlichem Abstand folgen die Nieren (Median SUV_{avg} 7,23 links bzw. 7,30 rechts) und Nebennieren (Median SUV_{avg} 5,40 links bzw. 5,43 rechts) gefolgt von der Leber (Median SUV_{avg} 4,86), Processus uncinatus (Median SUV_{avg} 3,66) und der Hypophyse mit einer Speicherung von durchschnittlich 1,92. Geringere Uptake-Werte ließen sich mit einem medianen SUV_{avg} von 1,13 für das Knochenmark und von durchschnittlich 0,59 für die Lungen ermitteln (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Mittelwerte der physiologischen DOTATOC-Speicherung verschiedener Organe



3.1.1 Dropouts bei der SUV-Messung in benignen Geweben

Tabelle 13: Dropouts

Organ	Anzahl der Dropouts	Begründung
Niere	1 links 1 rechts	Z.n. Nephrektomie atrophische Niere
Nebenniere	7 links 12 rechts	- 2x nicht beurteilbar, da schlecht abgrenzbar - 3x nicht beurteilbar, da Tumorbulk - 2x Z.n. NN-Resektion ----- - 9x nicht beurteilbar, da schlecht abgrenzbar - 2x nicht beurteilbar, da Tumorbulk - 1x Z.n. NN-Resektion
Leber	9	- aufgrund multipler Metastasierung nicht beurteilbar

Milz	9	- Z.n. Splenektomie
KM	8	- nicht beurteilbar, da multiple Metastasen
Hypophyse	38	- 34x Hypophyse nicht oder nur teilweise abgebildet - 2x Hypophysen-Operation - 1x fehlerhafte Datenspeicherung - 1x nicht beurteilbar, da fragliches Meningeom
Processus uncinatus	31	- 7x nicht beurteilbar, da Tumorbulk/Pankreastumor - 13x nicht beurteilbar, da Z.n. OP - 11x Ausschluss nicht genauer definiert

3.1.2 Auffällige SUV-Werte

Nach erfolgter Qualitätskontrolle (siehe Abschnitt 2.7.1) und visueller Evaluation der Werteverteilung der Stichproben ergaben sich insbesondere für die Hypophyse und den Processus uncinatus auffällige Werte. Als auffällig wurden Zweigipfligkeit sowohl bei der Werteverteilung von SUV_{avg} und SUV_{max} sowie eine Abweichung von mindestens zwei Standardabweichungen vom empirischen Mittelwert \bar{x} in einem oder mehreren Fällen gewertet.

Zweigipfligkeit und hohe Standardabweichungen wurden sowohl in der Hypophyse als auch im Processus uncinatus ermittelt. Auf die SUV-Werteverteilung in diesen Geweben soll aus diesem Grund im Folgenden näher eingegangen werden.

3.1.2.1 Hypophyse

Bei insgesamt 81 (68%) der 119 Patienten war die Hypophyse beurteilbar. Hiervon zeigten 77 (95%) eine abgrenzbare Anreicherung, bei zwei (2,5%) war eine Anreicherung nicht abgrenzbar, und ebenfalls zwei (2,5%) zeigten keinen gesteigerten Uptake.

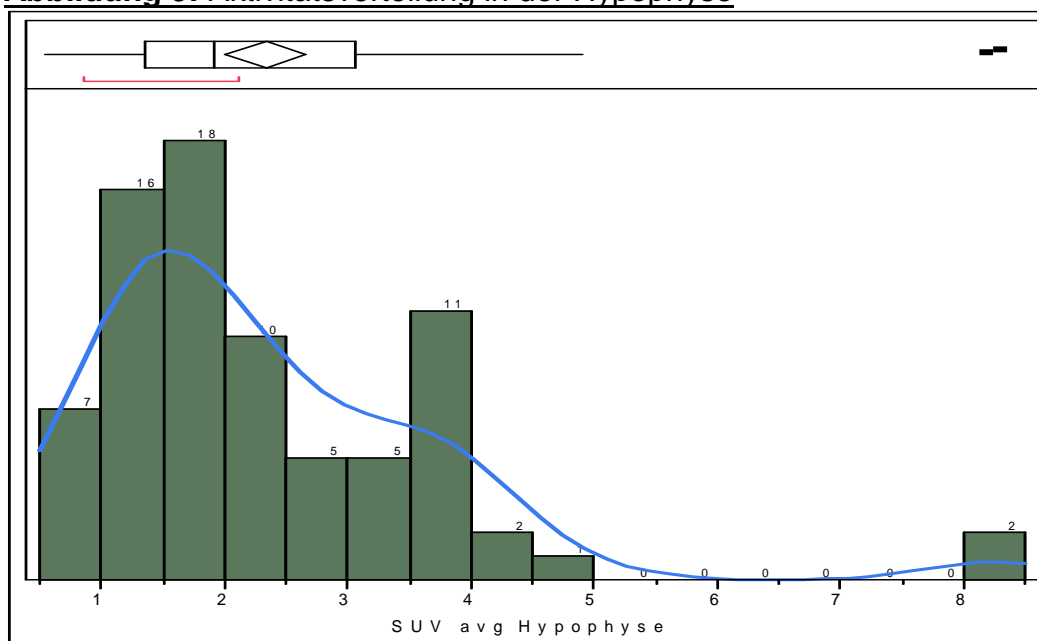
Bei 38 Patienten (32%) konnte die Hypophyse nicht beurteilt werden. Dabei stellte die Gruppe jener Patienten, bei denen die Hypophyse nicht oder nur teilweise abgebildet war, mit n=34 den größten Anteil. Zwei Patienten waren an der Hypophyse voroperiert worden. Bei einem Patienten konnte das PET/CT

aufgrund fehlerhafter Datenspeicherung nicht mehr auf die Syngo-Workstation geladen werden. Eine nachträgliche Beurteilung der Hypophyse war daher nicht möglich. Ein Patient war aufgrund eines fraglichen Meningeoms nicht auszuwerten.

Bei den Patienten mit vollständig darstellbarer Hypophyse und abgrenzbarer Anreicherung konnten ein medianer SUV_{avg} von 1,92 und ein Maximum von 8,30 ermittelt werden. 50% der Werte lagen zwischen 1,35 und 3,07 SUV_{avg} . Der mediane SUV_{max} lag bei 2,98, das Maximum 11,39. 50% der Werte lagen zwischen 1,97 und 4,51 SUV_{max} .

Zwei Werte der Log-Normalverteilten Stichprobe (siehe Abbildung 9 und 10) waren besonders auffällig. Sie lagen nach logarithmischer Transformation mit Werten von 2,12 und 2,10 ($\log SUV_{avg}$) bzw. 2,30 und 2,43 ($\log SUV_{max}$) außerhalb des geschätzten Toleranzintervalls ($p=0,95$, $1-\alpha=0,99$) von $[-0,668, 2,056]$ bzw. $[-0,19, 2,36]$, welches mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% mindestens 95% der gedachten Stichprobe einer Grundgesamtheit enthält. Dies spiegelt sich auch in einer Zweigipfligkeit bei der Häufigkeitsverteilung der Stichprobe wider (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Aktivitätsverteilung in der Hypophyse



— Smooth Curve

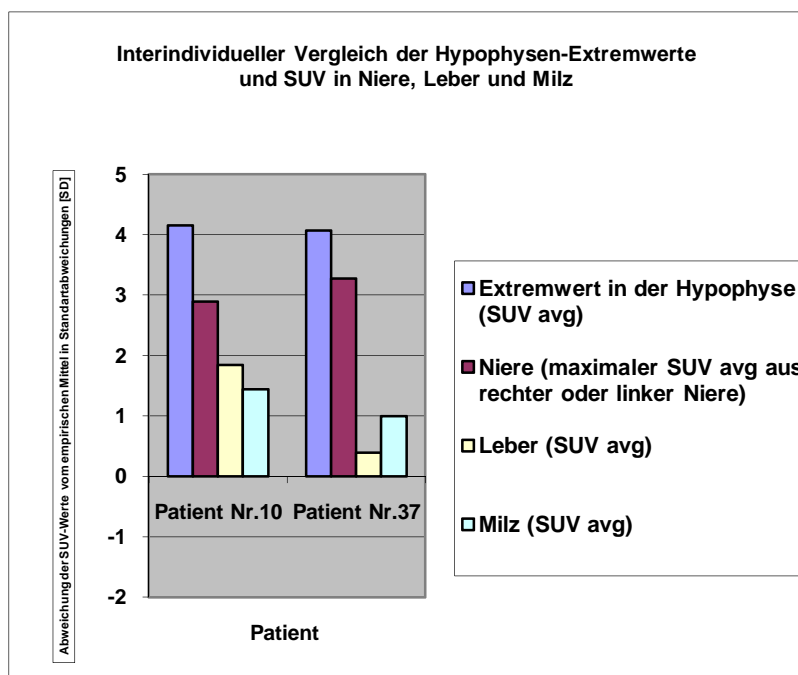
Da der physiologische Uptake nicht nur organspezifisch ist, sondern auch starke interindividuelle Schwankungen aufweisen kann, wurde für eine bessere Beurteilbarkeit dieser Extremwerte ein Vergleich mit anderen standardisiert erhobenen SUV-Werten angestrebt, um abschätzen zu können, ob der Patient insgesamt über individuelle hohe Speicherraten in physiologischen Geweben verfügt. Diese Werte wurden dann mit den „Ausreißerwerten“ verglichen.

Lag ein Extremwert in der Hypophyse vor, wurden hierzu die entsprechenden SUV_{avg} -Werte von Nieren, Leber und Milz herangezogen. Da diese Werte nicht direkt miteinander vergleichbar sind, erfolgte im nächsten Schritt eine Beurteilung mit Bezug auf den Mittelwert \bar{x} der Stichprobe. Hierfür wurde \bar{x} von den SUV_{avg} -Werten subtrahiert, und anschließend durch die Standardabweichung dividiert.

Der so errechnete Wert gibt die Abweichung des SUV vom empirischen Mittelwert \bar{x} in Standardabweichungen an.

In Abbildung 10 werden die beiden Extremwerte der Hypophyse den SUV-Werten von Niere, Leber und Milz gegenübergestellt.

Abbildung 10: Extremwerte der Hypophyse



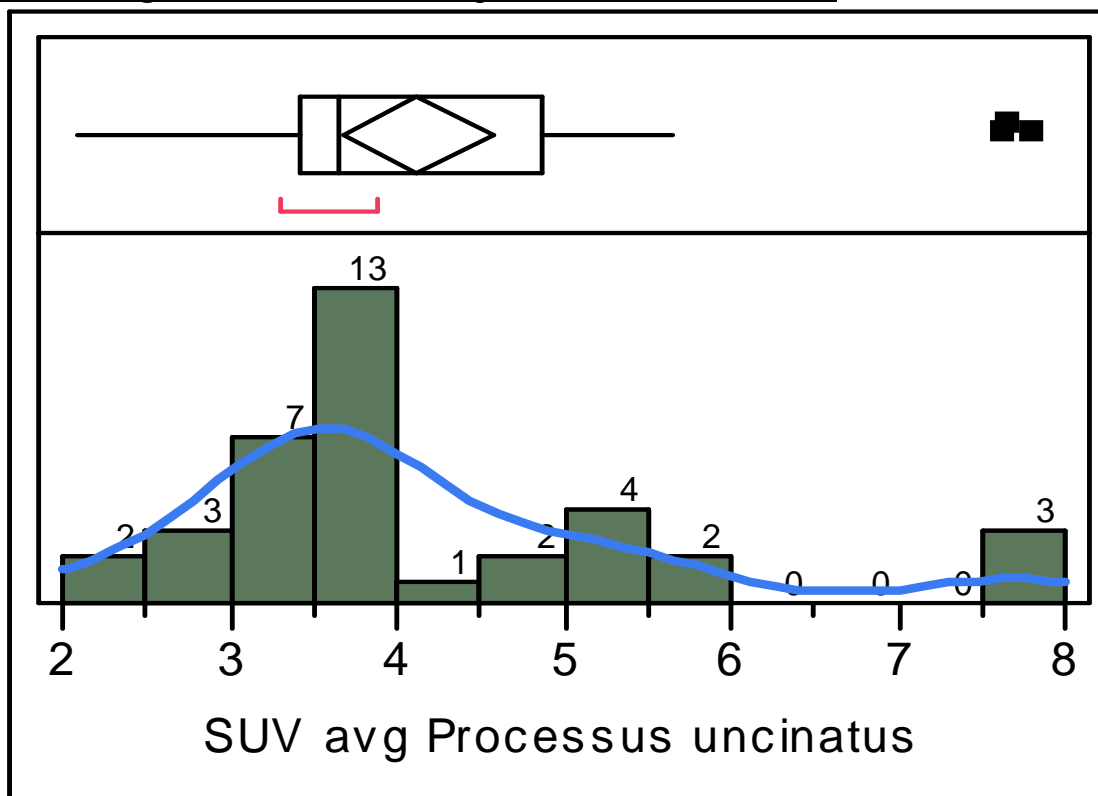
3.1.2.2 Processus uncinatus

Für den Processus uncinatus wurde bei 38 der 119 Patienten eine als physiologisch gewertete Anreicherung festgestellt. In 49 Fällen zeigte sich keine gesteigerte Anreicherung und 31 Patienten waren nicht beurteilbar. Eine Anreicherung zeigte sich also in 38 von 87 (44%) beurteilbaren Fälle.

Wurde eine als physiologisch angenommene Mehrspeicherung im Processus uncinatus vermessen, so lagen die Werte zwischen 2,08 und 7,80 SUV_{avg} (3,43-12,22 SUV_{max}). 50% der Werte lagen zwischen SUV_{avg} -Werten von 3,43 und 4,87 bzw. 5,29-7,91 für SUV_{max} . Der Median wurde auf 3,66 SUV_{avg} und 11,6 SUV_{max} berechnet.

Drei Messungen zeigten eine deutlich erhöhte Aktivitätsspeicherung (siehe Abbildung 11).

Abbildung 11: Aktivitätsverteilung im Processus uncinatus



— Smooth Curve

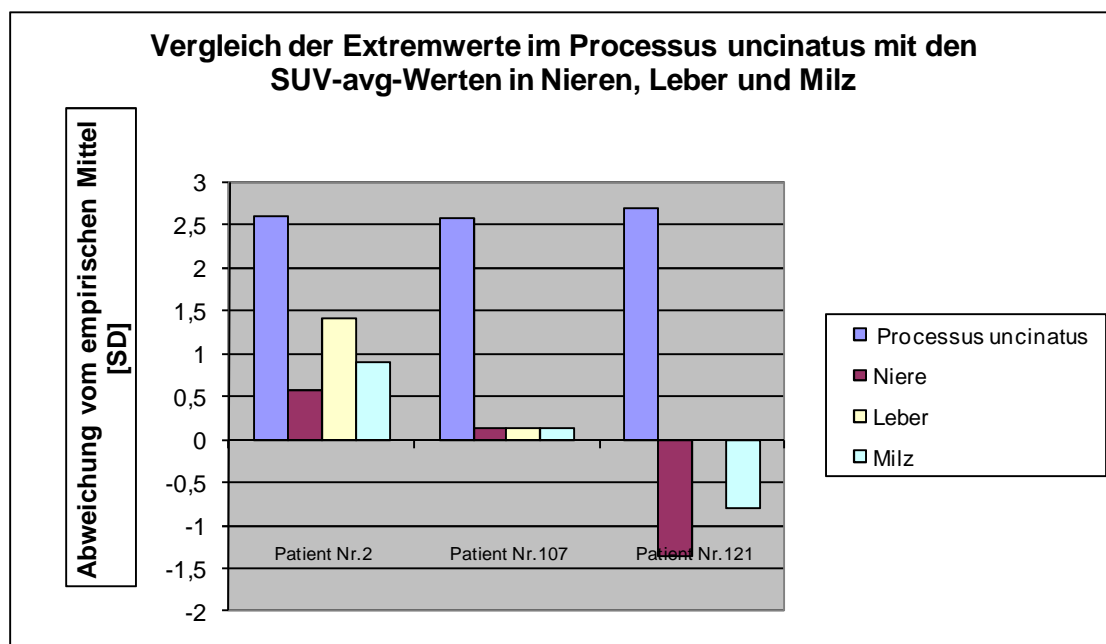
Mit Werten zwischen 7,62 (SUV_{max} 11,37) und 7,80 SUV_{avg} (SUV_{max} 11,6) lagen sie außerhalb der zweifachen-empirisch ermittelten-

Standardabweichung ($SD\ 1,462 \times 2$), welche bei Normalverteilung 95% der Werte enthält. Schließt man die drei Ausreißerwerte von der statistischen Evaluation aus, so kann die Stichprobe annähernd als Normalverteilung angenommen werden (skewness 0,49). Das nach Ausschluss dieser drei Werte errechnete Toleranzintervall ($p=0,99$, $1-\alpha=0,99$) zur Abschätzung der Intervallgrenzen lag dann zwischen 0,623 und 7,007. Es überdeckt mit einem Konfidenzgrad von 99% mindestens 99% der Stichproben der Grundgesamtheit.

Um wie bei der Hypophyse bessere Aussagen über die DOTATOC-Speicherung im restlichen Organismus der Patienten machen zu können, wurden für den Processus uncinatus ebenfalls ein Vergleich der Extremwerte zu den Uptake-Werten von Niere, Leber und Milz angestellt.

Das Ergebnis dieser Auswertung wird in Abbildung 12 veranschaulicht.

Abbildung 12: Extremwerte im Processus uncinatus



3.2 Diagnostische Wertigkeit der ^{68}Ga -DOTATOC-PET bei neuroendokrinen Tumoren (NET) und C-Zell-Karzinomen

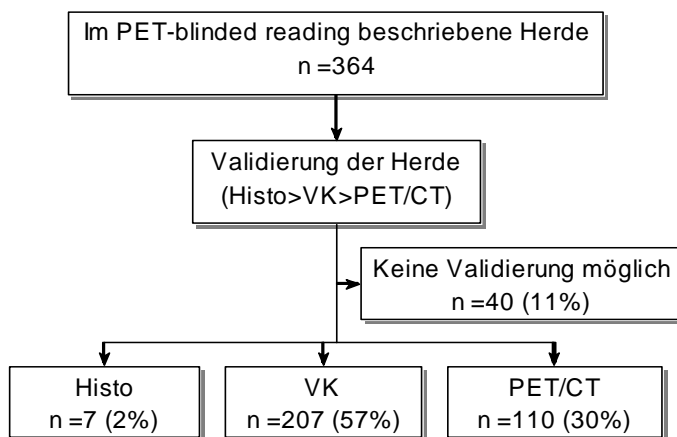
3.2.1 Validierung des PET- blinded reading

In 91 der 119 ausgewerteten PET/CT-Scans (76%) wurde mindestens eine als maligne gewertete Anreicherung im PET- blinded reading nachgewiesen. In 28 Fällen (24%) war das PET ohne pathologischen Befund.

Zunächst wurde versucht eine Validierung anhand einer vorliegenden Histologie, also des Goldstandards zu erheben (siehe Abschnitt 2.6.1). Lag keine Histologie vor, folgte in zweiter Instanz als „Referenzuntersuchung“ die Verlaufskontrolle der Untersuchung und in dritter Instanz die PET/CT-Standarduntersuchung.

Die Validierung der Ergebnisse erfolgte überwiegend anhand einer Verlaufskontrolle und der PET/CT-Befunde. Ein histologisches Korrelat zu den beschriebenen Herden lag nur in den wenigsten Fällen vor. Bei einigen Herden war eine abschließende Bewertung der Anreicherungen nicht möglich, so dass diese Herde von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden (siehe Abbildung 13).

Abbildung 13: Validierung der 364 beschriebenen Läsionen aus dem PET-blinded reading

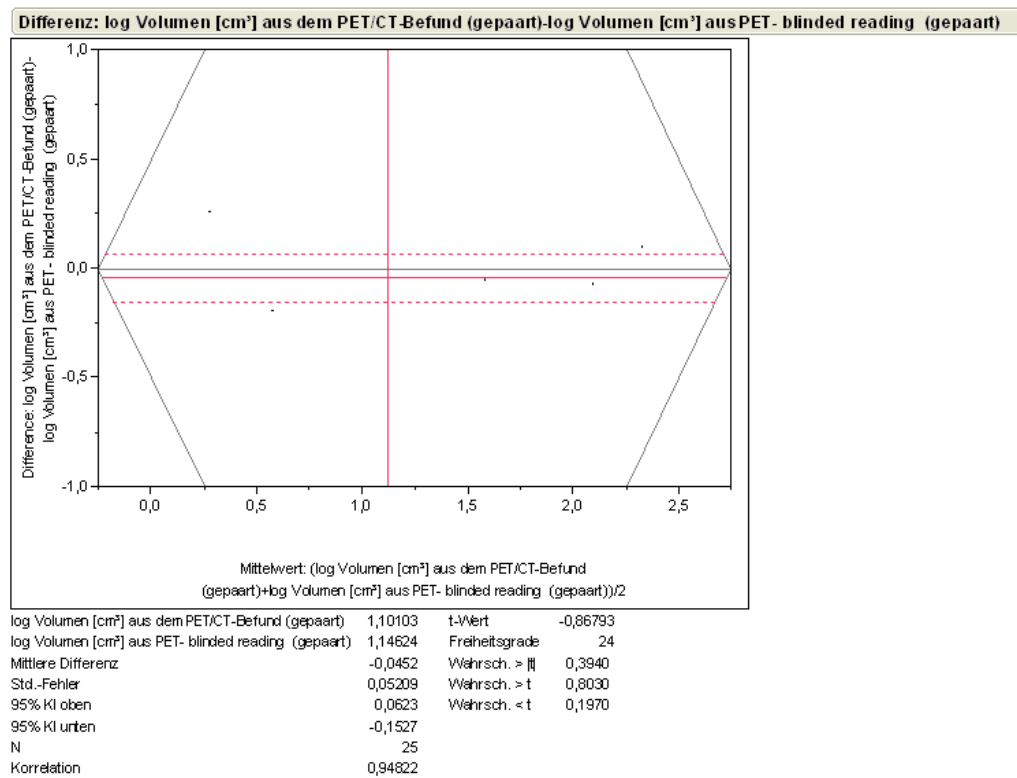


3.2.1.1 Validierung der mittels ROI-Tool ermittelten Läsionsvolumina

Verglichen wurden die im PET- blinded reading ermittelten Volumina suspekter Anreicherungen mit den CT bestimmten Volumina. Dabei erfolgte die Volumenberechnung im PET- blinded reading mit Hilfe des ROI-Tools (siehe Abschnitt 2.6.4), im CT anhand des maximalen Durchmessers (siehe Abschnitt 2.6.4).

Die aus dem CT-Durchmesser (aus PET/CT-Routinebefund) errechneten Volumina konnten in 25 Fällen ihren korrespondierenden Werten aus dem PET- blinded reading gegenübergestellt werden. Der gepaarte t-Test ergab, dass bei einem Standardfehler von (0,05209) die geometrischen Mittelwerte für das Blind-reading mit knapp 11% (10,97%) über denen der PET/CT-Befunde lagen. Die Kalkulation der Referenzintervalle ergab für die mittlere Differenz nach erfolgter Delogarithmierung Werte von [0,70; 1,15] (siehe Abbildung 14).

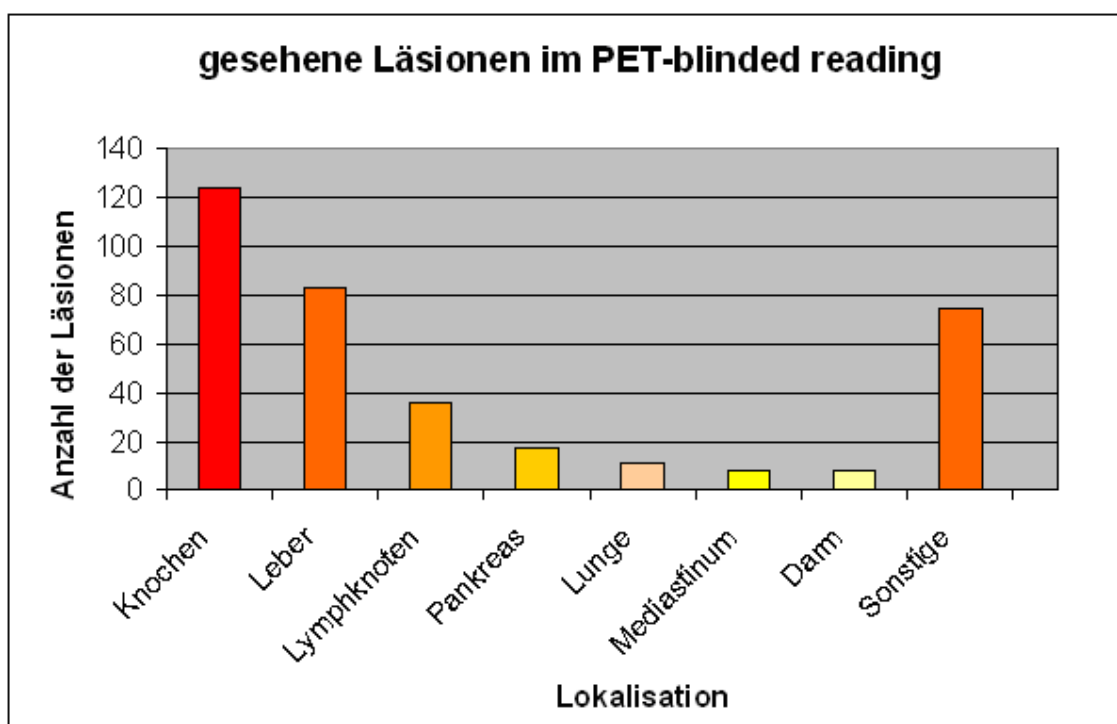
Abbildung 14: Direkter Vergleich der Volumina berechnet aus dem Durchmesser (PET/CT-Befund) und dem Volumen korrespondierender Läsionen aus dem PET- blinded reading



3.2.2 Herdlokalisation im Körper

Einschließlich der Referenzläsionen bei multipler hepatischer oder ossärer Metastasierung (siehe Abschnitt 2.6.3) wurden insgesamt 364 Läsionen im blinded reading beschrieben. Die häufigsten Lokalisationen waren das Skelettsystem mit 124 Herden (34%), die Leber mit 83 Herden (23%), sowie das Pankreas mit 17 Läsionen (5%) (Abbildung 15).

Abbildung 15: Lokalisationen der im PET- blinded reading ermittelten Läsionen



Bei 28 PET/CT-Scans zeigte sich im PET- blinded reading ein unauffälliger Befund. Die übrigen 91 Untersuchungen lassen sich bezüglich ihres Befundes in folgende Gruppen unterteilen:

Solitärer Befund (1 Herd), multiple Metastasierung (2-10 Herde) und diffuse Metastasierung (>10 Herde) (siehe Tabelle 14). Bei dieser Einteilung gehen neben den beschriebenen Läsionen auch jene Herde ein, welche nicht gesondert vermessen wurden (z. B. bei multipler Metastasierung). So kann bei der Angabe von Referenzläsionen stets von einer diffusen Metastasierung

ausgegangen werden, da diese immer ein Vorliegen von über 10 Läsionen impliziert (siehe Abschnitt 2.6.3).

Tabelle 14: Metastasierungstyp

Metastasierung	Anzahl	Anteil [%]
o.B.	28	24
Solitär	19	16
Multipel	29	24
Diffus	43	36

Metastasierung: o.B.: ohne Befund, solitär: eine Läsion, multipel: 2-10 Läsionen, diffus: >10 Läsionen

Für das Speicherverhalten der 364 beschriebenen Läsionen zeigte sich im PET- blinded reading eine log-Normalverteilung der SUV-Werte. Die Spannweite der 322 validierbaren Herde lag zwischen 0,5 als Minimum und 48,72 als Maximum. Nach Delogarithmierung konnte ein empirischer SUV_{avg} -Mittelwert von 6,48 ermittelt werden (KI: [5,93; 7,08]).

Das ebenfalls log-Normalverteilte Volumen lag nach der PET-Berechnung (n=318) bei 4,32 cm³ (Spannweite von 0,22 bis 162,8 cm³), anhand des maximalen Durchmessers aus PET und PET/CT (n=119) nach der Formel (n= $(\max DM \div \frac{2}{10})^3 \times \frac{4}{3} \times 3,14159$) berechnet hingegen bei 5,62 cm³.

Paart man die aus dem maximalen Durchmesser des PET/CT-Konsus-Befundes berechneten Volumina (siehe Abschnitt 2.6.4) mit den jeweils korrespondierenden Werten aus dem PET- blinded reading, so ergeben sich für n=50 Herde Durchschnittsvolumina von 7,53 cm³ für das PET beziehungsweise 8,06 cm³ für das CT.

Tabelle 15: Vergleich der anhand von PET bzw. CT ermittelten Volumina der beschriebenen Läsionen

	Anzahl der Herde	empirischer Mittelwert (10^{Mean}) [cm ³]	Variationskoeffizient ($\sqrt{10^{\sigma^2}} - 1 \times 100$) [%]
Volumen in der PET ermittelt [cm ³]*	318	4,32	100,3
Volumen berechnet aus dem maximalen DM des CT (gemessen nach dem Blind-Reading) und dem maximalen DM aus dem PET/CT-Konsensus-Befund [cm ³]	119	5,62	228,1
Volumen aus dem CT-DM ermittelt (gepaart) [cm ³]	50	8,06	261
Volumen in der PET ermittelt (gepaart) [cm ³]	50	7,53	190,4

* nur evaluierte Läsionen; CT-DM, CT-Durchmesser

3.2.3 PET vs. CT

Von den 364 im PET- blinded reading beschriebenen Herden konnten 298 Läsionen in der Validierung als maligne bestätigt werden (siehe Abschnitt 2.6.3 und 3.2.1). Ein morphologisches Korrelat zeigte sich bei 238 Anreicherungen (80%), in 20 Fällen (7%) war ein CT-Korrelat erst in Zusammenschau mit der PET erkennbar und bei 40 Herden (13%) war das CT negativ (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: CT-Korrelate PET-positiver Läsionen

CT-Korrelat	Anzahl der Läsionen	Anteil der Läsionen[%]
kein CT-Korrelat	40	13
positives CT-Korrelat	238	80
CT-Korrelat nur unter Einbeziehung der PET erkannt	20	7

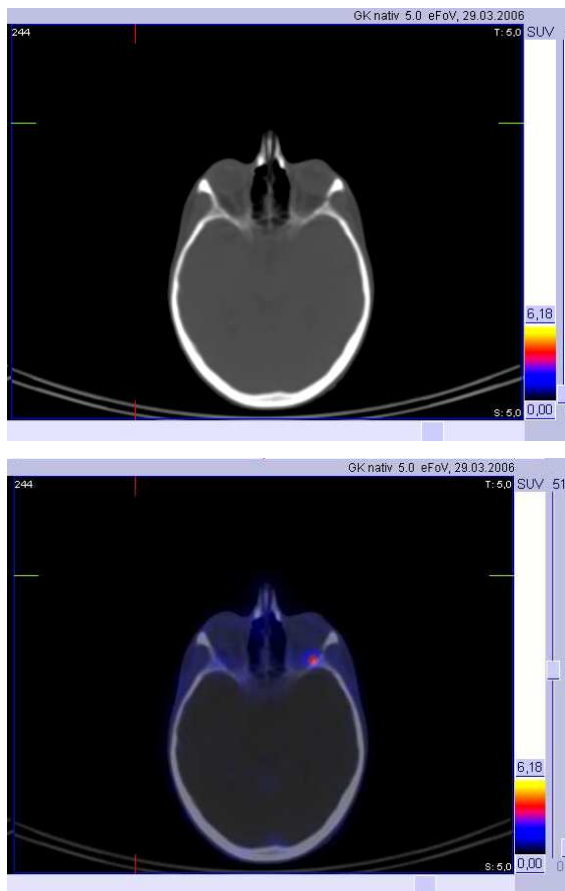
Bezogen auf die Untersuchungszahl stellt sich der diagnostische Zugewinn durch die ⁶⁸Ga-DOTATOC PET folgendermaßen dar:

Tabelle 17: Diagnostischer Zugewinn durch ⁶⁸Ga-DOTATOC PET

eine oder mehrere nur in der PET positive maligne Läsionen	Anzahl der Untersuchungen	Anteil der Untersuchungen [%]
Ja	27	23
Nein	80	67
unklar	12	10

Betrachtet man die Überlegenheit der PET über die CT auf Patientenbasis, so ließen sich vier Untersuchungen identifizieren, bei welchen das CT zu einem falsch negativen Befund geführt haben würde. Im Einzelnen handelte es sich dabei um ein als Nebendiagnose beschriebenes Meningeom, das im CT übersehen wurde, eine in der Verlaufskontrolle als maligne gewertete Anreicherung in der Schilddrüse (medulläres Schilddrüsenkarzinom) sowie eine solitäre Metastase der Wirbelsäule (neuroendokriner Tumor Pankreas). In einem Fall konnte eine als fraglich gewertete Anreicherung im Bereich des Processus uncinatus (f→m; neuroendokriner Tumor Pankreas) in der Validierung als maligne identifiziert werden. In Abbildung 16 ist eine Kasuistik, bei der eine Überlegenheit von PET über CT vorliegt, dargestellt.

Abbildung 16: Darstellung einer CT-negativen ossären Läsion im Bereich der Orbita



3.2.4 CT vs. PET

Da in der vorliegenden Arbeit lediglich das PET blind befundet wurde, kann auf den umgekehrten Fall, die Überlegenheit der CT über die PET, nur unter Vorbehalt eingegangen werden.

Anhand der Zusammenschau des PET Blind-Reading, der PET/CT-Befunde sowie den vorliegenden Verlaufskontrollen ergab sich für den Vergleich von CT vs. PET folgendes Bild:

Tabelle 18: Überlegenheit der CT über die PET

eine oder mehrere PET-negative Läsionen eines primär DOTATOC positiven Tumors	Anzahl der Untersuchungen	Anteil [%]
Ja	30	25
Nein	68	57
unklare Tumorhistologie	21	18

3.2.5 Sensitivität der DOTATOC-PET auf Patientenbasis

Auf Patientenbasis ließen sich unter den 28 im DOTATOC- blinded reading primär negativen Untersuchungen (siehe Abschnitt 3.2.2) 10 Patienten ermitteln, die nach Sichtung der PET/CT-Befunde sowie der vorliegenden Verlaufskontrollen zu einer falsch negativen Bewertung der Untersuchung geführt hätten. Bei zwei Patienten wurde zwar im PET- blinded reading ein Befund beschrieben, der sich aber in einem Fall als falsch positiv herausstellte, in einem weiteren Fall wurde lediglich eine Zweitdiagnose (Meningeom) beschrieben. So ergeben sich anhand des PET- blinded reading auf Patientenbasis insgesamt zwölf falsch negative Diagnosen (siehe Tabelle 19).

In zwei der zwölf Fälle war die PET im blinded reading zwar als unauffällig gewertet worden, in Zusammenschau beider Bildgebungen (PET/CT-Konsensus) konnte jedoch ein PET-Korrelat beschrieben werden.

Abzüglich der 10 falsch negativ gewerteten Untersuchungen bleiben 18 Patienten übrig, die im PET- blinded reading als unauffällig beschrieben wurden. 15 dieser Befunde konnten im PET/CT-Befund und/oder der Verlaufskontrolle als unauffällig bestätigt werden. In zwei Fällen konnte die Dignität suspekter, im CT beschriebener Läsionen aufgrund einer fehlenden Verlaufskontrolle nicht eindeutig geklärt werden. Einmal bestand der Verdacht auf ein schnell wachsendes Zweitkarzinom (V. a. kolorektales Karzinom).

Insgesamt konnte so bei 101 von 119 Untersuchungen (84,9%) ein Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumor nachgewiesen werden, wovon 89 im PET- blinded reading diagnostiziert wurden. Hieraus lässt sich eine

Sensitivität des blinded readings von 88,1% sowie ein 95%-Konfidenzintervall von 88-93,7% berechnen. Unter Einbeziehung der bimodalen Bildgebung ergeben sich etwas bessere Werte. Hier konnte die Sensitivität der PET auf 91,1% berechnet werden. Das 95%-Konfidenzintervall lag zwischen 83,8% und 95,8%.

In Tabelle 19 sind die PET-negativen Patienten, ihre Diagnosen sowie bereits vorangegangene Therapien zusammengefasst:

Tabelle 19: PET-negative Patienten und ihre Vorbehandlung

PET negativ	Diagnose	Lokalisation nicht erkannter Herde	bereits erfolgte Therapien	Validierung
Patient Nummer				
15	NET Magen	Primarius Magen	None	PET/CT
31	NET Pankreas	Lebermetastasen	OP	PET/CT
38	NET Pankreas	Lebermetastasen	OP	VK
46	großz. NET Lunge	Lebermetastasen	OP	VK
54	NET Pankreas	Lebermetastasen, Pankreas	Chemoembolisation	PET/CT
58	follikuläres SD-Ca	Lebermetastasen, Lunge	OP, RT	VK
63	NET CUP	Lebermetastasen	None	VK
93	NET Dünndarm	Lebermetastasen	OP	VK
94	NET Pankreas	Lebermetastasen, Pankreas	None	PET/CT
113	NET Magen	Lebermetastasen	OP, CTX	VK

OP, Operation; CTX, Chemotherapie; RT, Radiotherapie; VK, Verlaufskontrolle; PET/CT, gemein ist der PET/CT-Konsensus-Befund; NET CUP, Neuroendokriner Tumor mit unklarem Primarius

PET nur im PET-blinded reading falsch negativ	Diagnose	Lokalisation übersehener Herde	bereits erfolgte Therapien	Validierung
53	NET CUP	ossäre Metastasen	None	VK
83	Dünndarmkarzinoid	Lebermetastasen	OP	VK

OP, Operation; VK, Verlaufskontrolle; PET/CT; NET CUP, Neuroendokriner Tumor mit unklarem Primarius

Abbildung 17:

57-jähriger Patient mit Z.n. Hemihepatektomie wegen eines hepatisch metastasierten NET unklarer Primärlokalisierung. Die multiplen hepatischen Filiae sind in der PET negativ (Pfeile).

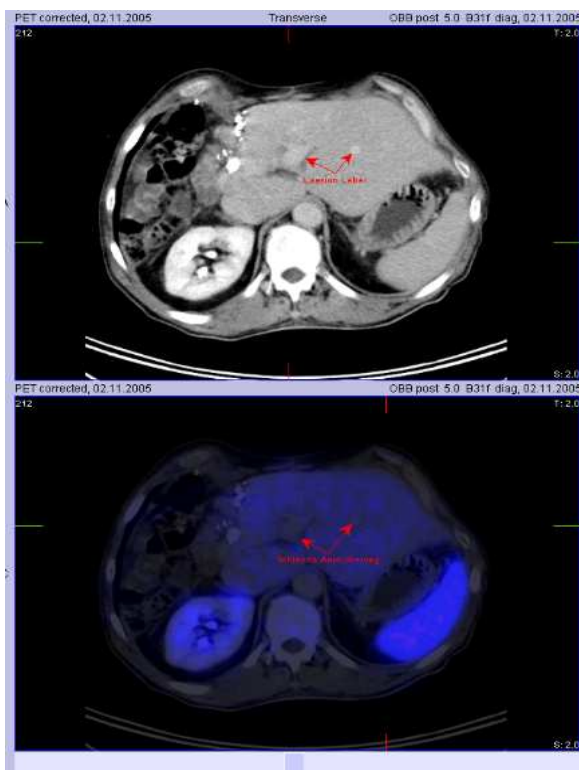
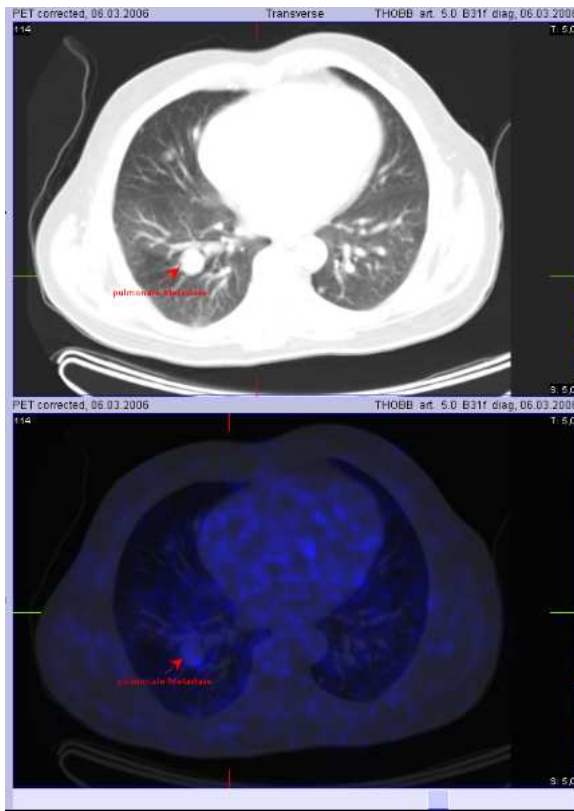


Abbildung 18:

Pulmonale Metastase eines NET unklarer Primärlokalisierung bei einer 49-jährigen Patientin. Die markierte Läsion zeigt sich allenfalls mit einer leichten Anreicherung (Pfeil).

**3.2.6 Richtigkeit**

Zieht man von den 364 im PET- blinded reading beschriebenen Läsionen die 40 nicht evaluierbaren Herde ab (siehe Abschnitt 3.2.1), gehen in die Berechnung der Richtigkeit der ^{68}Ga DOTATOC-PET 324 Herde ein. Die auf Grundlage dieser Stichprobe konservativ berechnete Genauigkeit lag bei 92,3%, das 95%-Konfidenzintervall konnte auf [0,89; 0,95] determiniert werden.

In 290 Fällen (89,5%) konnte die Diagnose „maligne“ bestätigt werden (richtig positiv). In vier Fällen (1,2 %) war die Diagnose „maligne“ hingegen falsch, und es zeigte sich in der Validierung ein benigner Befund (falsch positiv). Im Einzelnen handelte es sich um einen Splenoseherd (SUV_{avg} 3,8, SUV_{max} 5,47) bei Z. n. Milzexstirpation, eine Anreicherung im Bereich einer Anastomose

(SUV_{avg} 7,3, SUV_{max} 11,8) bei Z. n. Dünndarmteilresektion, eine vermeintliche Anreicherung im Dünndarmbereich (SUV_{avg} 9,25, SUV_{max} 12,09) bei unzureichender Darmdistension, sowie um eine falsch positiv bewertete Anreicherung des Processus uncinatus. Die Validierung des Splenoseherdes sowie der Anreicherung im Dünndarmbereich erfolgte anhand des CT-Befundes der PET/CT. Für die Anreicherung im Bereich der Anastomose und des Processus uncinatus erfolgte die Validierung anhand einer Verlaufskontrolle. Auf die falsch negativen und fraglichen Herde wurde bereits in Abschnitt 3.2.5 näher eingegangen.

Tabelle 20: Richtigkeit der PET-Befunde (Dignitätsbewertung)

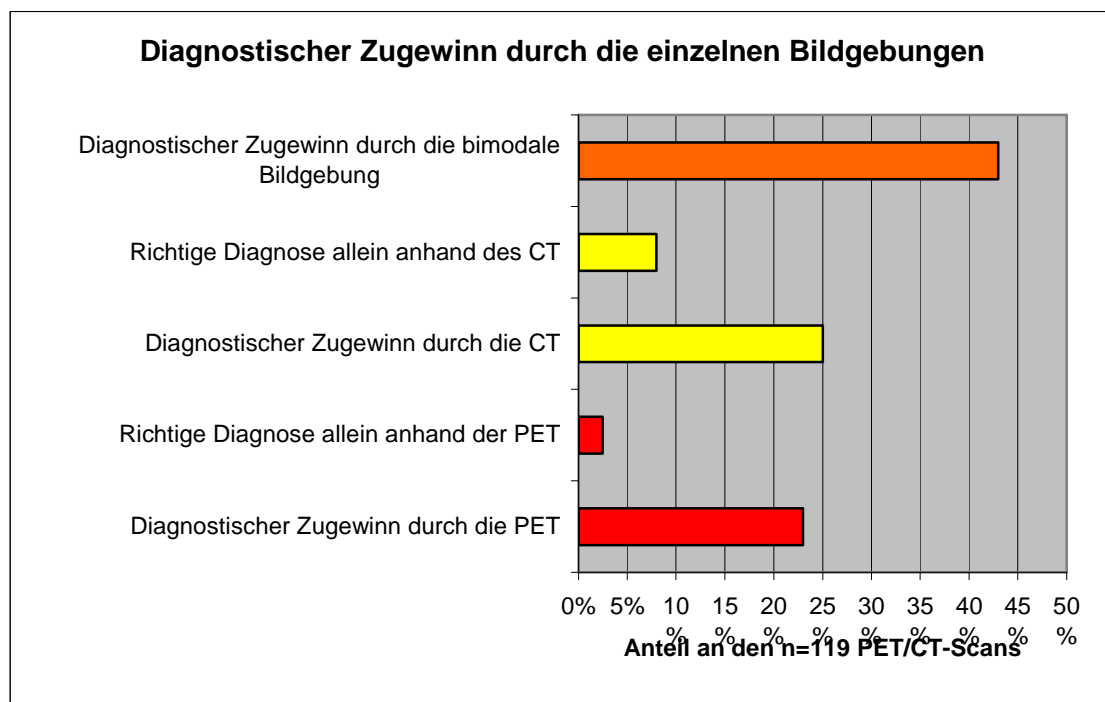
Validierter Befund	PET-Befund			
		benigne	Fraglich	maligne
Benigne	0	4	4	8
Fraglich	0	9	3	12
Maligne	2	12	290	304
	2	25	297	324

siehe auch Tabelle Nr. 11, Abschnitt 2.7.4

3.2.7 Vergleich PET/CT gegenüber der getrennten Auswertung von PET und CT

Die Auswertung des PET- blinded reading, der PET/CT-Befunde sowie der Verlaufskontrollen ergab, dass die PET in mindestens 27 Fällen (23%), das CT in mindestens 30 Fällen (25%) einen diagnostischen Zugewinn gegenüber der singulären Untersuchung brachte. In sechs Fällen (5%), konnten in derselben PET/CT-Untersuchung sowohl in der PET als auch in der CT negative Herde festgestellt werden. Somit ergab sich für die bimodale Bildgebung ein diagnostischer Zugewinn in mindestens 51 Fällen (43%). In Abbildung 19 ist der jeweilige diagnostische Zugewinn von PET, CT und der bimodalen Bildgebung dargestellt.

Abbildung 19: Diagnostischer Zugewinn durch PET, CT und PET/CT



3.3 Vergleich der diagnostischen Wertigkeit der ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie und ^{68}Ga -DOTATOC-PET

Insgesamt konnten n=8 Patienten für einen Vergleich der diagnostischen Wertigkeit von ^{68}Ga -DOTATOC-PET und ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie herangezogen werden. Die Untersuchungen waren zwischen dem 20.10.2004 - 11.01.2006 (^{111}In -DTPAOC) bzw. zwischen dem 15.11.2004-26.03.2006 (^{68}Ga -DOTATOC) erfolgt. Das Zeitintervall zwischen den beiden Verfahren betrug drei bis 85 Tage. Die wichtigsten Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefasst.

Tabelle 21: Vergleich der ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie und ^{68}Ga -DOTATOC-PET

Patient Nr.	5	10	37	78	82	95	107	117	Mean/ SD;VK°
Datum ^{111}In - DTPAOC	20.10. 2004	01.12. 2004	16.03. 2005	27.07. 2005	09.11. 2005	02.11. 2005	20.12. 2005	11.01. 2006	
Datum ^{68}Ga - DOTATOC	15.11. 2004	29.11. 2004	06.04. 2005	20.10. 2005	02.11. 2005	13.12. 2005	06.02. 2006	06.03. 2006	
Zeitintervall [d]	26	3	21	85	7	41	48	56	
applizierte Aktivität ^{68}Ga [MBq]	112	98	116	112	112	142	122	91	115,3/ 15,79
applizierte Aktivität ^{111}In [MBq]	180	201	89	116	264	230	157	111	168,5
Diagnose	NET Pank.	Karz. DüDa.	V.a. Karz.	Karz. Lunge	NET Pank.	Karz. DiDa.	NET Orop.	NET Pank	
vorangegangene Therapien	CTX	none	None	OP Sando Inf	none	OP aktuell: Sando	RT	OP	
Anteil der suspekten Läsionen* die nur im PET- blinded	0/7	0/2	(0/2)→ b	4/10	1/3	0/4	0/1	0	

reading gesehen wurden									
Anteil der suspekte Läsionen* die nur in der Szintigraphie gesehen wurden	0/7	0/2	(0/2) →b	0/6	0/2	0/4	0/1	0/0	
SUV _{avg} Werte übersehener Octreo-Herde* im PET- blinded reading				1,65; 2,3; 3,15; 2,46	8,89				4,45/ 57,9%°
Volumen übersehener Octreo-Herde* im PET [cm³]				1,05; 0,9; 1,05; 1,5	10,32				1,18/ 66,2%°

*, in der Validierung als maligne gesichert; °, bei log-Normalverteilten Daten wurde anstatt der Standardabweichung der Variationskoeffizient in % berechnet; SD, Standardabweichung; DüDa; Dünndarm; DiDa, Dickdarm; Pank., Pankreas; CTX, Chemotherapie; OP, Operation; Sando, Sandostatin; Inf, Interferon; PRRT, Peptidradiotherapie; RT, Radiotherapie

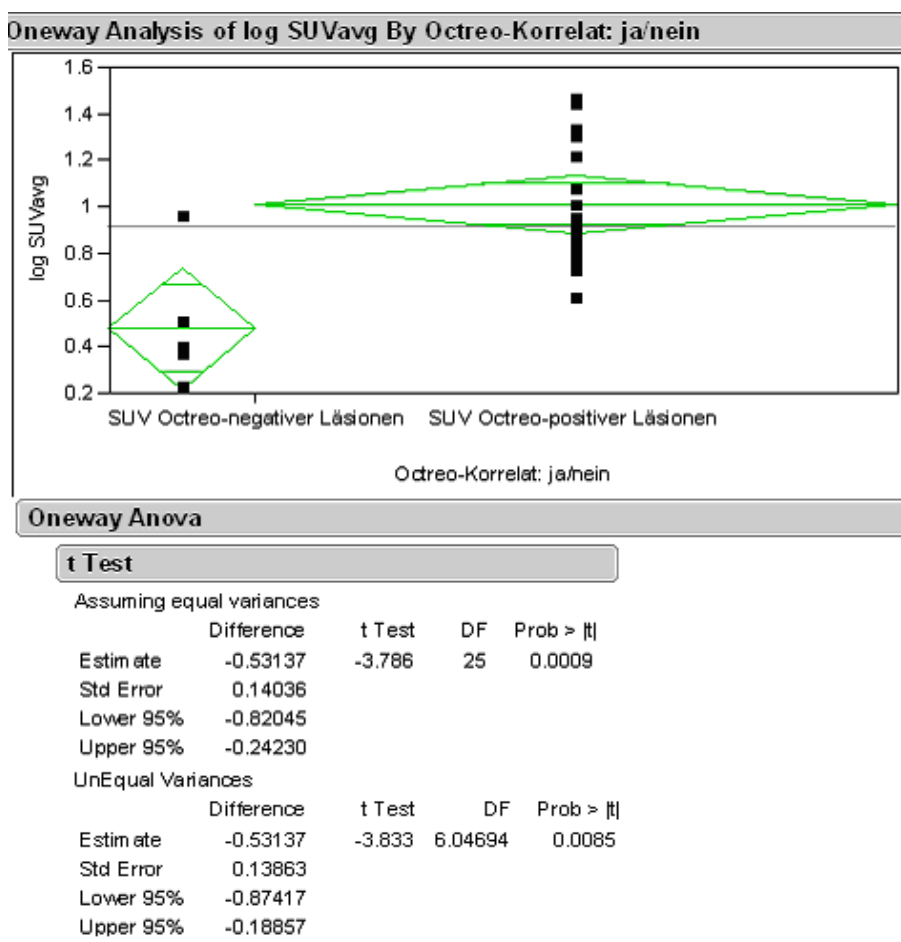
Während in der ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET von 29 nachgewiesenen Läsionen 27 als maligne gesichert werden konnten, wurden in der ¹¹¹In-DTPAOC-Szintigraphie 22 von 24 erkannten Herden als maligne bestätigt. Die fünf übrigen Herde waren ausschließlich in der DOTATOC-PET nachweisbar, während umgekehrt in der ¹¹¹In-DTPAOC-Szintigraphie keine DOTATOC-negativen Läsionen identifiziert werden konnten.

3.3.1 Octreotid-positive vs. Octreotid-negative Läsionen

Für die statistische Auswertung wurden die n=5 Octreotid-negativen Herde den restlichen n=22 Octreotid-positiven Herden gegenübergestellt. Dabei zeigte sich, dass die „übersehenen“ Läsionen mit einem durchschnittlichen SUV_{avg} von 3,05 in der DOTATOC-PET deutlich weniger intensiv speicherten als die

Octreotid-positiven Herde. Diese wiesen einen mittleren Uptake von 10,33 auf. Die Speicherung „positiver“ Herde lag damit um den Faktor 3,4 -oder anders ausgedrückt- 240 % über dem „negativer“ Herde. Mit $(F(1,25)= 14,3, p=0,0009)$ wurde im t-Test für $\alpha=0,05$ ein signifikanter Unterschied beider Gruppen ermittelt. Der Unterschied beider Subkollektive wird in Abbildung 20 veranschaulicht.

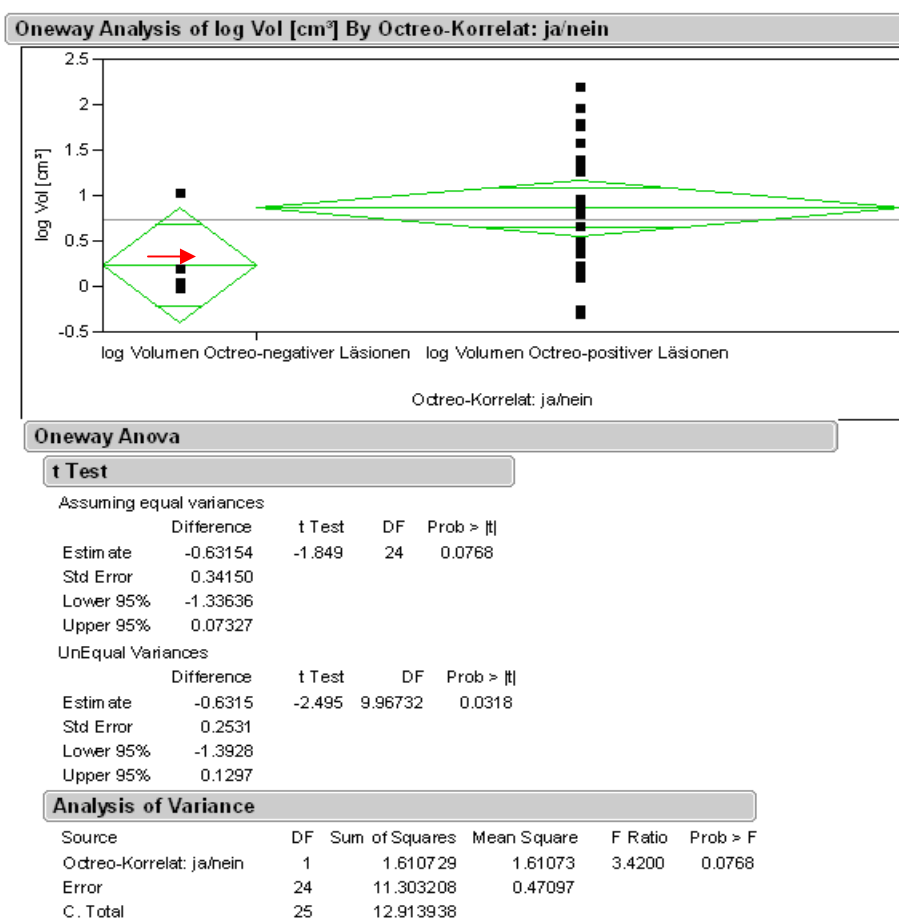
Abbildung 20: Vergleich des Uptakes von Szintigraphie-positiven vs. Szintigraphie-negativen Läsionen



Vergleicht man die Volumina Octreotid-positiver und -negativer Herde, so ergaben sich folgende Werte: Die positiven Herde zeigten ein Volumen von durchschnittlich 7,39 cm³, während für Octreotid-negative Herde ein mittleres Volumen von lediglich 1,73 cm³ ermittelt wurde. Damit lag das Volumen „positiver“ Herde um den Faktor 4,3 höher als das „negativer“ Läsionen.

Mit ($F(1,24)=3,42$, $p=0,077$) und einer Fehlerwahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ wurde das Signifikanzniveau bei geringer Fallzahl nicht erreicht. Bei der einen, Octreotid-negativen Läsion (siehe Pfeil (\rightarrow) in Abbildung 21), handelte es sich um eine Leberläsion, welche im Octreotid- blinded reading übersehen wurde. In der „primären“ Befundung der Ganzkörperszintigraphie wurde jedoch ein fraglicher Leberherd beschrieben. Rechnet man diesen Herd (um die Sensitivität der Szintigraphie nicht zu unterschätzen) aus der statistischen Auswertung heraus, so zeigte sich für die Octreotid-negativen Läsionen ein signifikant niedrigeres Läsionsvolumen ($F(1,23)=4,99$, $p=0,035$). Bei diesen „restlichen“ Octreotid-negativen Läsionen handelte es sich ausschließlich um ossäre Metastasen von neuroendokrinen Tumoren.

Abbildung 21: Vergleich des Volumens von Szintigraphie-positiven vs. Szintigraphie-negativen Läsionen

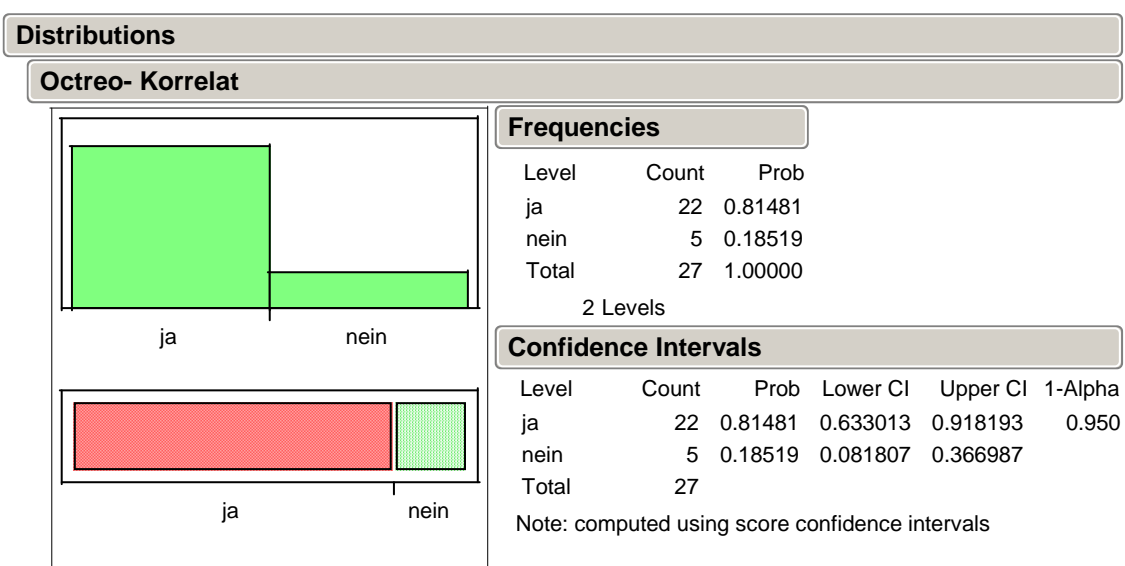


3.3.1 Diagnostischer Zugewinn durch DOTATOC-PET

Geht man von fünf zusätzlich zu den ursprünglich 22 in der ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie diagnostizierten Herden aus, so ergibt sich auf Läsionsbasis ein diagnostischer Zugewinn in $5/27=18,5\%$ der Fälle. Mit Hilfe des Einstichproben t-Test ($1-\alpha=0,95$) konnte das 95% Konfidenzintervall auf $[0,0818; 0,367]$ berechnet werden (siehe Abbildung 22).

Auf Patientenbasis wurde durch die ^{68}Ga -DOTATOC-PET bei zwei von insgesamt 8 Patienten eine (oder mehrere) zusätzliche Läsionen diagnostiziert. Das entspricht einer Zusatzinformation in 2 von 8 Fällen bzw. einem diagnostischen Zugewinn in 25% der Untersuchungen (Konfidenzintervall $[0,032; 0,651]$). Bei sechs von acht Patienten zeigte sich sowohl in der PET-Untersuchung als auch in der Szintigraphie eine oder mehrere als maligne bestätigte Anreicherungen. Ein Patient zeigte sowohl in der PET als auch in der Szintigraphie zwei als fraglich bewertete Anreicherungen. Beide konnten in der Validierung als benigne charakterisiert werden, während ein weiterer Patient primär sowohl in der PET als auch in der Szintigraphie einen unauffälligen Befund aufwies.

Abbildung 22: Darstellung des diagnostischen Zugewinns durch ^{68}Ga -DOTATOC-PET im Vergleich zu ^{111}In -DTPAOC-Szintigraphie



4 Diskussion

4.1 Physiologischer Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC in vivo

Das Ziel einer Radiopeptidtherapie liegt darin, maligne Zellen in höchstmöglicher Dosis zu bestrahlen und dabei andere, physiologische Gewebe möglichst zu schonen [95]. Als strahlensensitive Organe spielen hierbei insbesondere die Leber [96], die Nieren [97] sowie das Knochenmark [97, 98] eine wichtige Rolle [96-99]. Sie stellen limitierende Faktoren bei der Durchführbarkeit und Dosierung einer PRRT dar [100]. Vor der Durchführung einer Radiopeptidtherapie sollte daher immer der Uptake im Tumor sowie die variable organspezifische Speicherung in radiosensitiven Geweben bestimmt werden [54, 95, 99].

Da sich die meisten therapeutisch verwendeten Radionuklide wie beispielsweise ^{90}Y aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften - es handelt sich um einen hochenergetischen β^- -Strahler - nicht für eine prätherapeutische Dosimetrie eignen, werden hierfür alternative, diagnostisch einsetzbare Radionuklide benötigt [99, 101]. Heute kommen zu diesem Zweck vor allem Positronenstrahler wie ^{86}Ga [97, 102], aber auch γ -Strahler wie ^{111}In [103, 104] zum Einsatz [97]. Gekoppelt an ein Somatostatinanalogon dienen sie als Surrogatmarker zur Vorhersage des therapeutischen Uptakes von $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ im Tumor und den radiosensitiven Organen in Form eines molekularen Mimikrys [95, 104]. Dem Kliniker soll hierdurch eine Entscheidung über den Nutzen einer Radiopeptidtherapie erleichtert werden. Zugleich sollen Nebenwirkungen durch überhöhte Dosen in radiosensitiven Organen möglichst vermieden werden [95, 99].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem neuen Radiopeptid, dem ^{68}Ga -DOTATOC, und dessen Nutzen für die prätherapeutische Diagnostik [71].

Da bis heute noch keine umfassende Studie über das physiologische Verhalten von ^{68}Ga -DOTATOC, insbesondere im Hinblick auf den Uptake und die Biodistribution in benignen Geweben vorliegt, wurde das Speicherverhalten radiosensitiver Organe wie Nieren, Leber und Knochenmark sowie der weniger sensitiven Gewebe der Hypophyse, Nebennieren, Milz und Lungen ermittelt. Wie in Abschnitt 2.6.5 bereits beschrieben, wurden hierfür bei insgesamt 94 Patienten 119 statische ^{68}Ga -DOTATOC-PET-Scans ausgewertet. Der organspezifische Uptake wurde als SUV_{avg} und SUV_{max} ermittelt und anschließend einer statistischen Datenanalyse unterzogen (siehe Abschnitt 2.7).

Anhand dieser statischen ^{68}Ga -DOTATOC-PET-Daten lassen sich semiquantitative Aussagen über das Speicherverhalten in vivo zum Aufnahmezeitpunkt treffen. Quantitative Aussagen über die anzunehmende Strahlenbelastung der untersuchten Gewebe können jedoch nur indirekt abgeleitet werden. Hierzu bedarf es der Kalkulation der Verweildauer $\tau(\text{h})$ des Radiopharmakons im Parenchym, aus der man Rückschlüsse auf die Verweildauer eines therapeutisch eingesetzten „Schwesterradiopharmakons“ ziehen kann. Die Verweildauer berechnet sich aus mindestens zwei SUV-Werten, gemessen zu verschiedenen Zeitpunkten, mit deren Hilfe durch Integration die anzunehmende Strahlenbelastung (Energie-Dosis [Gy]) approximiert werden kann [95, 98].

Dieses Verfahren- genannt Dosimetrie- verfügt trotz seiner augenscheinlichen Vorteile bei der genauen prätherapeutischen Dosisermittlung sensitiver wie maligner Gewebe über entscheidende Nachteile [100]: So kommt es in der gegenwärtig praktizierten Form der Dosimetrie immer wieder zu Unabwägbarkeiten hinsichtlich der gewählten Methodik dieses Verfahrens. Problematisch erscheinen hier hauptsächlich Unterschiede im praktischen Vorgehen zwischen Diagnostik und Therapie. So wurden beispielsweise in einigen Studien den Patienten prätherapeutisch nephroprotektive Aminosäure-Infusionslösungen verabreicht, während bei der zuvor durchgeführten diagnostischen Dosimetrie darauf verzichtet wurde [95, 102, 105, 106]. Da

diese prophylaktische Medikamentengabe die renale Reabsorption der Radiopharmaka zu hemmen scheint, ist es naheliegend, dass die dosimetrisch kalkulierte Strahlenbelastung der Nieren eher überschätzt wurde [106, 107].

Ein zweiter schwerwiegender Mangel der Dosimetrie besteht darin, dass das gesuchte Zielvolumen oft nur zu approximieren ist. Dies gilt insbesondere für das diffus verteilte radiosensitive rote Knochenmark [100, 108]. Gängige Programme zur Berechnung der Strahlendosis wie beispielsweise MIRDOSE umgehen dieses Problem, indem sie vorgegebene Standardvolumina der inneren Organe für ihre Kalkulation heranziehen [97, 100, 105]. Der Nachteil dieser Vorgehensweise ist, dass sich bei Abweichungen des tatsächlichen Gewebevolumens vom Standardvolumen eine Über- bzw. Unterschätzung der Dosis ergibt [95]. An einem konkreten Beispiel bedeutet das, dass z. B. bei einem Patienten mit Splenomegalie und einem angenommenem Milzvolumen von 480 ml die Organdosis, welche anhand des Durchschnittsvolumens einer Milz von 120 ml in MIRDOSE berechnet wird, um das Vierfache überschätzt würde.

Aber auch Neuentwicklungen der Software, die keine vorgegebenen Volumina, sondern das tatsächliche Zielvolumen für ihre Berechnungen heranziehen, haben ihre Limitationen. Hierbei spielen insbesondere Metastasen, wie sie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in vielen Fällen bereits vorliegen, eine wichtige Rolle [109]. Sie erschweren nicht nur eine genaue Volumenberechnung des „Restparenchyms“, sondern führen unter der Therapie zu einer schwer kalkulierbaren zusätzlichen Strahlenbelastung umgebender Gewebe [99].

Ein physiologisch begründetes Problem der Dosimetrie besteht darin, dass sich die chemischen/physikalischen Eigenschaften diagnostisch und therapeutisch verwendeter Radiopharmaka voneinander unterscheiden. So konnte gezeigt werden, dass trotz Übereinstimmung von Chelator und Somatostatinanalogon die pharmakologischen Eigenschaften eines Radiopharmakons auch von dem verwendeten Radionuklid abhängen [27, 69, 110]. Hofmann et al. beschrieben,

dass ^{68}Ga -DOTATOC beispielsweise schneller über die Niere eliminiert wird als das identische Peptidanalogen ^{86}Y -DOTATOC [111]. Ähnliche Unterschiede sind auch für andere Radionuklide anzunehmen.

Inwieweit sich anhand der gegenwärtig praktizierten Formen der Dosimetrie exakte quantitative Aussagen über die Strahlenbelastung sensitiver Gewebe wie Niere oder Knochenmark treffen lassen, ist daher fraglich. Aus diesen Gründen erscheint eine einfache, wie in dieser Arbeit praktizierte, statische Ermittlung von SUV-Werten eine sinnvolle Alternative zu der relativ aufwendigen und mit zahlreichen Problemen behafteten Dosimetrie.

Die Auswertung der im Rahmen dieser Untersuchung bestimmten Organaktivitäten ergab homogene, normalverteilte bzw. log-Normalverteilte Werte (siehe Abschnitt 3.1) mit einer starken Variationsbreite im Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC in allen untersuchten Geweben. Extremwerte, im Sinne einer Zweigipfligkeit, konnten lediglich in der Hypophyse sowie im Bereich des Processus uncinatus gefunden werden (siehe Abschnitt 3.1).

Die stärkste Speicherung zeigte die Milz mit SUV_{avg} -Werten von durchschnittlich $14,86 \pm 7,14$, gefolgt von den Nieren, den Nebennieren, der Leber, der Hypophyse, dem Knochenmark und den Lungen (siehe Abschnitt 3.1). Diese Ergebnisse werden durch andere Studien bekräftigt [71, 111]. Hofmann et al. [111] ermittelte ähnliche organspezifische Aktivitäten von ^{68}Ga -DOTATOC in Milz, Nieren sowie der Leber 90 Minuten nach Injektion bei acht Patienten mit metastasierten Karzinoiden. Unterschiede im semiquantitativen Uptake, der sich für die Nieren als signifikant herausstellte, sind aller Wahrscheinlichkeit auf die sehr kleine Stichprobe ($n=8$), sowie den unterschiedlichen Akquisitionszeitpunkt der Datenerhebung zurückzuführen. In einer weiteren Studie zum Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC von Kowalski et al. an vier Patienten mit neuroendokrinen Tumoren konnte ebenfalls der höchste Uptake für die Milz, gefolgt von den Nieren und der Leber bestätigt werden [71].

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine der ersten Studien, die sich auf Basis einer großen Stichprobe (n=119 Patienten) mit der Aktivitätsbestimmung von ^{68}Ga -DOTATOC in benignen Geweben beschäftigt. Hierbei wurden insbesondere für die Hypophyse sowie den Processus uncinatus auffällige Uptake-Werte gefunden (siehe Abschnitt 3.1.2.1, 3.1.2.2).

4.1.1 Hypophyse

Eine Expression von Somatostatinrezeptoren in der Hypophyse konnte in der Vergangenheit bereits gezeigt werden [46]. Anreicherungen im Bereich der Hirnanhangsdrüse erscheinen deshalb zunächst nicht verwunderlich. Bei zwei der insgesamt 77 evaluierbaren Hypophysen fand sich jedoch ein ^{68}Ga -DOTATOC-Uptake, der sich signifikant von den übrigen Messungen der Stichprobe abhob. Der Cut-Off-Wert lag in der vorliegenden Studie nach Delogarithmierung bei einem SUV_{avg} von 7,09: Werte über diesem Uptake wurden als pathologisch angesehen (siehe Abschnitt 3.1.2).

Die pathophysiologische Bedeutung von SUV-Werten oberhalb dieses Cut-off-Wertes ist allerdings aufgrund fehlender histologischer Abklärung nicht gesichert. Prinzipiell könnte ein erhöhter SUV_{avg} für einen malignen Prozess sprechen, aber auch eine Normvariante oder eine pathologische Überexpression von Somatostatinrezeptoren bei Hypophysen-Adenom ist denkbar [44]. Bei äußerst variablem Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC sowohl in malignen als auch benignen Geweben ist von einer gemeinsamen Schnittmenge zwischen malignen und benignen Anreicherungen auszugehen. Aufgrund fehlender Verlaufskontrollen ließ sich die Dignität der beschriebenen pathologischen Mehranreicherungen letztlich nicht klären.

4.1.2 Processus uncinatus

Ähnlich wie für die Hypophyse konnte auch für das Pankreas eine physiologische Expression von Somatostatinrezeptoren nachgewiesen werden.

Bei der Organ-spezifischen Speicherung von Somatostatinanaloga scheinen insbesondere die Langerhans'schen Inselzellen eine wichtige Rolle zu spielen [47, 48]. Als neuroendokrine Zellverbände, bestehend aus α , β und δ -Zellen, sind sie diffus über das ganze Pankreas verteilt, treten aber gehäuft im Bereich des Pankreasschwanzes auf. Durch ihre Überexpression der Somatostatinrezeptoren 2-5 [48] wäre ein erhöhter Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC daher insbesondere in diesem Bereich denkbar.

Zu Beginn der Datenauswertung der vorliegenden Untersuchung wurden vermehrt „fraglich maligne“ Läsionen im Bereich des Pankreaskopfes -genauer gesagt des Processus uncinatus- beschrieben. Dieses Phänomen zeigte sich im Verlauf der Untersuchungsauswertungen gehäuft, so dass in der Folge die Hypothese einer physiologischen Speicherung in diesem Bereich aufgestellt wurde. Alle n=119 ausgewerteten PET/CT-Scans wurden daraufhin retrospektiv auf eine als physiologisch zu wertende Anreicherung im Bereich des Processus uncinatus untersucht.

In einer kürzlich von Gabriel et al. [3] publizierten Arbeit mit 84 Patienten (n=13 V.a. neuroendokrinen Tumor, n=36 histologisch gesicherter neuroendokriner Tumor, n=35 Follow-up bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Z.n. Therapie) wurde diese Mehranreicherung im Bereich des Pankreaskopfes erstmals beschrieben. Ein als physiologisch eingestufteter Uptake wurde bei 57 von 84 Patienten beobachtet. Dies entspricht einer Quote von 67,8% der Patienten. Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Arbeit bei 38 der 87 beurteilbaren PET/CT-Scans (43,7%) eine als physiologisch gewertete gesteigerte Anreicherung im Bereich des Processus uncinatus beobachtet. Damit lag die Quote mit 43,7% etwas niedriger als bei Gabriel et al., der durchschnittliche SUV_{avg} wurde zu 4,22 bestimmt.

Wie bei der Hypophyse konnten auch für den Processus uncinatus auffällige, außerhalb des Cut-Off-Wertes von 7,0 liegende Anreicherungen beobachtet werden. Um die Ausreißer besser interpretieren zu können, erfolgte ein

Vergleich mit dem Uptake in Nieren, Leber und Milz. Interessanterweise ergaben sich im Vergleich zu der Hypophyse diskordante Anreicherungen bei zwei der drei Patienten mit suspekten SUV_{avg} -Werten. Während im Falle von Patient Nr. 2 neben dem Processus uncinatus auch die übrigen untersuchten Gewebe eine vermehrte Organ-Speicherung zeigten, ergab sich für Patient Nr.107 und Patient Nr.121 ein eher niedriger physiologischer Uptake in den Vergleichsorganen (siehe Abschnitt 3.1.2). Ob es sich bei diesen beiden Werten, und insbesondere bei Patient Nr.121, um fälschlicherweise als physiologisch interpretierte Anreicherungen (falsch negativ) im Bereich des Processus uncinatus handelt, bleibt zunächst ungeklärt. Umgekehrt besteht die Gefahr falsch positiver Bewertungen des Processus uncinatus. So beschreiben Gabriel et al. einen Patienten, bei dem eine Anreicherung im Bereich des Pankreaskopfes als falsch positiv gewertet wurde. Auch in der vorliegenden Arbeit fand sich eine als falsch positiv evaluierte Läsion im Bereich des Processus uncinatus (siehe Abschnitt 3.1.2).

Schlussfolgerungen:

In der quantitativen Auswertung des ^{68}Ga -DOTATOC Uptake konnten starke Schwankungen für alle untersuchten Organe festgestellt werden. Diese Tatsache, die sich in der hohen Standardabweichung der Werteverteilung widerspiegelt, macht deutlich, wie wichtig es ist, den individuellen Uptake radiosensitiver Organe prätherapeutisch zu erfassen. Unerwünschte Nebenwirkungen wie beispielsweise durch eine überhöhte Nierendosis könnten hierdurch eventuell vermieden werden.

Bei der Dosimetrie sollte darauf geachtet werden, dass diagnostische und therapeutische Methoden möglichst angeglichen werden, damit ein „Methodenbias“ minimiert werden kann. Als „Negativ-Beispiel“ sei hierzu an die Gabe von Aminosäure-Infusionslösungen (nur unter Therapiebedingungen) erinnert. Andere Unterschiede zwischen Diagnostik und Therapie sind chemisch oder physikalisch begründet und lassen sich daher nicht vermeiden. So ist von einem Unterschied in der Tracer-Kinetik in Abhängigkeit von dem verwendeten Radionuklid auszugehen [111]. Weitere Studien über die

Biodistribution sowie die Kinetik therapeutisch verwendeter Radiopeptide sind daher wünschenswert.

Um die diagnostische Wertigkeit der ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT weiter zu verbessern, wurden im Rahmen der vorliegenden Auswertung für Hypophyse und Processus uncinatus Cut-Off-Werte ermittelt, welche die Diskrimination zwischen malignen und benignen Geweben in Zukunft erleichtern sollen. Geht man von einem Cut-Off-Wert von 2SD (zwei Standardabweichungen) aus, so lag dieser nach Delogarithmierung bei 7,09 für die Hypophyse und bei 7,0 SUV_{avg} beim Processus uncinatus. Werte oberhalb dieser Grenze wurden im Rahmen dieser Arbeit als primär suspekt angesehen. Aufgrund einer fehlenden Evaluation müssen diese Grenzwerte jedoch unter Vorbehalt als „mathematische Größe“ betrachtet werden. Der diagnostische Nutzen für den klinischen Alltag muss in weiteren Studien erst belegt werden.

Auch kann bei SUV-Werten unterhalb der berechneten Cut-Off-Werte nur eingeschränkt von einem physiologischen Uptake ausgegangen werden. So ist bei dem als hochvariabel beschriebenen Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC sowohl in physiologischen als auch in malignen Geweben von einer gemeinsamen Schnittmenge auszugehen [112]. Bei der Validierung dieser Befunde sind deshalb neben den absoluten Werten immer die Gesamtkonstellation des individuellen Speicherverhaltens sowie die eventuell erhobene morphologische Bildgebung zu berücksichtigen.

Weitere Studien zum physiologischen Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC im Processus uncinatus sollten folgen. Hierbei scheint insbesondere die Erhebung einer histologischen Validierung sinnvoll. Auch die Frage nach dem pathophysiologischen Ursprung von DOTATOC-Anreicherungen im Processus uncinatus bedarf einer Klärung. So ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unbekannt, welche Zellen für die angenommene Überexpression von Somatostatinrezeptoren im Processus uncinatus verantwortlich sind.

4.2 Diagnostik

Neuroendokrine Tumoren sind seltene, meist spät diagnostizierte Tumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hat in der Mehrzahl der Fälle eine Metastasierung bereits stattgefunden [2, 19]. Um diesen Patienten die bestmögliche Therapie anbieten zu können, sollte deshalb zunächst ein exaktes Staging erfolgen. Dabei werden folgende Ansprüche an das bildgebende Verfahren gestellt: Zum einen will man möglichst alle malignen Gewebe im Körper auch als solche erkennen, zum anderen sollten benigne Gewebe nicht fälschlicherweise als maligne eingestuft werden.

Verfahren wie MRT oder CT erfüllen die erste Voraussetzung in höchstmöglichem Maße. Als morphologisch orientierte bildgebende Verfahren verfügen sie über herausragende Auflösungseigenschaften [113, 114]. Maligne Gewebe können dadurch relativ sensitiv dargestellt werden. Aussagen über Struktur und Funktion und damit die Dignität der beschriebenen Läsionen, lassen sich jedoch überwiegend nur indirekt - über die Aufnahme intravenös injizierter Kontrastmittel - treffen. Diese ist oft relativ unspezifisch und führt nicht selten zu falsch-positiven Befunden [115], z. B. bei entzündlich-reaktiven Lymphknotenvergrößerungen. Für eine Optimierung des Stagings sowie für die weitere Therapieplanung und Kontrolle wurden in den 80er Jahren des 20. Jahrhunderts deshalb spezifische Radiopharmaka entwickelt, welche in der Lage sind, neuroendokrine Tumoren über ihre Somatostatinrezeptoren gezielt darzustellen [1, 7, 116].

Als erstes Somatostatinanalogon im klinischen Einsatz stellt ^{111}In -DTPA-OC (Octreoscan®) heute den Goldstandard bei der Diagnostik vieler SSTR-positiver Tumore- insbesondere neuroendokriner Tumoren- dar [1, 2, 6, 54, 62]. Sensitivitäten von 60%-100% [2, 5, 11, 63, 117, 118] sowie Spezifitäten von 85%-98% [72, 117] - je nach Tumorentität - wurden berichtet [7, 71].

Trotz dieser guten Ergebnisse hat ^{111}In -DTPA-OC aufgrund seiner chemisch/physikalischen Eigenschaften aber auch Limitationen. So eignet sich das vielseitig einsetzbare Radionuklid ^{111}In als γ -Strahler und Augerelektronen-Emitter zwar für die Szintigraphie/SPECT sowie für die Radiotherapie SSTR-

positiver Tumore, erlaubt jedoch für die Gammakamera-Bildgebung nur ein relativ schlechte räumliche Auflösung [119]. Weitere Nachteile ergeben sich aus der langwierigen Bildakquisition [119], da aufgrund der physiologischen Tracerkinetik eine Bildgebung ggf. über bis zu 48 h durchgeführt werden muss. Dies wirkt sich dies nachteilig auf das Patientenmanagement aus [120].

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde deshalb versucht, neue, geeignetere Radiopharmaka zu entwickeln, welche über die gleichen Vorteile wie ^{111}In -DTPA-OC verfügen, seine Nachteile jedoch minimieren. Bei einem der vielversprechendsten Präparate handelt es sich um DOTAT-OC [2, 4, 110]. Im Gegensatz zu ^{111}In -DTPA-OC verfügt es über den bivalenten Chelator-Komplex (DOTAT), der sich im Gegensatz zu DTPA auch ideal für eine Kopplung mit anderen Radionukliden - beispielsweise ^{68}Ga , ^{90}Y oder ^{177}Lu - eignet.

Als Positronen-Strahler ermöglicht ^{68}Ga den Einsatz der hochauflösenden PET. ^{90}Y und ^{177}Lu als Beta-Strahler können zudem für die Therapie mittels PRRT herangezogen werden [121]. Da es sich bei DOTATOC um ein relativ neues Somatostatinanalogon handelt, wurde in der vorliegenden Untersuchung die diagnostische Wertigkeit von ^{68}Ga -DOTATOC im Vergleich zu der herkömmlichen Bildgebung mit ^{111}In -DTPA-OC bei neuroendokrinen Tumoren sowie C-Zell-Karzinomen evaluiert. Auch ein Vergleich von PET vs. PET/CT und PET vs. CT wurde durchgeführt.

Diskussion der Methoden:

Wie in Abschnitt 2.6.1-2.6.4, 2.6.6, 2.7.1-2.7.3 beschrieben, wurden 119 PET/CT-Scans bi- und unimodal befundet, evaluiert und einer statistischen Auswertung unterzogen.

Um systematische Fehler für den Vergleich PET vs. ^{111}In -DTPA-OC-Szintigraphie, PET vs. PET/CT, PET vs. CT zu vermeiden, wurde darauf geachtet, die Objektivität des Untersuchers durch die Einhaltung eines Zeitintervalls von mindestens sechs Monaten zwischen beiden Auswertungen

zu gewährleisten (siehe Abschnitt 2.6.3). Eine Über-/Unterschätzung der diagnostischen Wertigkeit in Sinne eines Reader-Bias sollte hierdurch vermieden werden (siehe Abschnitt 2.6.3) [122].

Als zweites Gütekriterium wurde nach erfolgtem PET- blinded reading die Validität der Befundung untersucht. In absteigender Reihe dienten dabei Histologie, Verlaufskontrolle und ein wiederholtes PET/CT als Referenz (siehe Abschnitt 2.6.4). 87,1% der PET-Untersuchungen konnten so evaluiert werden, wobei 7 Läsionen histologisch, 205 Läsionen anhand von Verlaufskontrollen und 110 Läsionen durch Vergleich mit dem kompletten PET/CT-Datensatz bestätigt wurden. Bei 12% bzw. 42 Läsionen war eine weitere Validierung aufgrund fehlender bzw. fraglicher Befunde nicht möglich (siehe Abschnitt 2.6.4), so dass ein Ausschluss von der Berechnung der Sensitivität/Genauigkeit erfolgen musste.

Obwohl eine konsequente histologische Beurteilung aller beschriebenen Läsionen anzustreben ist, um valide Aussagen über die diagnostische Wertigkeit eines bildgebenden Verfahrens machen zu können, ist dies im konkreten klinischen Fall nicht immer realisierbar (s.o.). Die in dieser Arbeit erhobenen Ergebnisse zur Validität der PET/CT müssen dementsprechend mit Zurückhaltung bewertet werden.

Uptake und Volumen der beschriebenen Läsionen:

Einschließlich der Referenzläsionen bei multipler ossärer oder hepatischer Metastasierung wurden in der vorliegenden Studie insgesamt 364 Herde im blinded reading beschrieben. 87,1 % oder 322 dieser Anreicherungen konnten nach erfolgter Validierung für die Berechnung der Genauigkeit und Sensitivität der ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT herangezogen werden.

Der mittlere Uptake (SUV_{avg}) dieser 322 Läsionen betrug zwischen 0,5 (CUP, ossäre Läsion) und 48,72 in einer Leberläsion eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas. Der durchschnittliche Uptake wurde zu 6,48 (95%KI [5,9; 7,1]) berechnet und liegt damit etwas unter dem von Koukouraki et al. [122] ermittelten durchschnittlichen SUV_{avg} von 7,9.

Diese doch deutlichen Unterschiede sind möglicherweise auf die kleine Stichprobe der Studie von Koukouraki et al. [122] (n=15 Patienten, n=66 Läsionen) sowie den späteren Akquisitionszeitpunkt in dieser Studie (55-60 min post Injektion) [123, 124]. Andere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (SUV_{avg} -Werte zwischen 0,7-29,3), wobei auch hier der Akquisitionszeitpunkt mit 45-60 Minuten p.l. später als in der vorliegenden Arbeit gewählt wurde [119].

Zu den häufigsten Lokalisationen der beschriebenen Tumormanifestationen zählten vor allem das Skelettsystem mit 124 Herden (34%), die Leber mit 83 Herden (23%) sowie das Pankreas mit 17 Herden (5%) (siehe Abschnitt 3.2.2). Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei multipler Metastasierung nicht alle Anreicherungen einzeln beschrieben wurden (siehe Abschnitt 3.2.2). Damit handelt es sich um keine absoluten, sondern um relative Werte. Von einem noch höheren prozentualen Anteil in Leber und Skelettsystem kann ausgegangen werden. Buchmann et al. beschrieben in einer vergleichbaren Studie zu ^{68}Ga -DOTATOC mit 27 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren ähnliche Häufigkeits-Verteilungen. Auch hier überwogen skelettale und hepatische Filiae [3, 67, 71, 123].

Das durchschnittliche im PET kalkulierte Volumen betrug für 318 Tumormanifestationen $4,32 \text{ cm}^3$ (Spannweite: $0,22\text{-}162,8\text{cm}^3$; Variationskoeffizient: 100,3%).

Um zusätzliche Aussagen über die Vergleichbarkeit der im PET- blinded reading erhobenen Größenangaben des Tumors machen zu können, wurde ein Vergleich der im PET- blinded reading und der CT ermittelten Herdvolumina vorgenommen. Hierzu wurden die „PET-Volumina“ (siehe Abschnitt 3.2.1) ihren korrespondierenden Volumina aus der CT gegenübergestellt und einer statistischen Datenanalyse unterzogen. Diese ergab für die PET und die CT Werte von $7,53 \text{ cm}^3$ (VK:190%) vs. $8,06 \text{ cm}^3$ (VK:261%). Ein statistisch signifikanter Unterschied beider Durchschnittsvolumina konnte verneint werden (siehe Abschnitt 3.2.1).

Sensitivität und Richtigkeit:

Wie bereits in der Literatur beschrieben, so stellt sich auch in der vorliegenden Arbeit die ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT als bildgebendes Verfahren mit hoher diagnostischer Wertigkeit dar [3]. Eine Sensitivität von 88,1% (KI:88-93,7%) auf Patientenbasis sowie eine Richtigkeit von 92,3% (95%KI: [89%; 95%]) auf Läsionsbasis wurde berechnet (siehe Abschnitt 3.2.3, 3.2.6). Damit liegen die Ergebnisse geringfügig unter den von Gabriel et al. [64] ermittelten Werten (Sensitivität: 97%, Richtigkeit: 96%).

Spezifität:

Die Spezifität konnte aufgrund fehlender Verifizierung als benigne angenommener Befunde nicht ermittelt werden. Zum Beispiel kann aufgrund fehlender histologischer Sicherung über die wahre Dignität der „pathologischen“ Mehranreicherungen im Processus uncinatus und der Hypophyse nur spekuliert werden. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass es sich bei ^{68}Ga -DOTATOC aufgrund seiner chemisch/physikalischen Eigenschaften - und hier besonders seiner hohen Affinität zu SSTR2[64, 111, 124]- um eine selektive und damit spezifische Methode handelt, Somatostatinrezeptor-positiven Tumore in vivo gezielt darzustellen. Gute Ergebnisse bei der Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren konnten bereits gezeigt werden [3]. Gabriel et al. [3, 125] ermittelte in seiner Studie zu 84 Patienten eine Spezifität von 92% für ^{68}Ga -DOTATOC-PET. Einschränkungen scheinen insbesondere bei der Beurteilung von physiologisch speichernden Organen zu ergeben [3, 125].

Diese Erkenntnis kann auch durch die vorliegende Studie unterstützt werden.

So lagen respektiv zwei der vier falsch positiv evaluierten Befunde dieser Studie in Organen mit physiologischem Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC. Im Einzelnen handelte es sich dabei um eine Anreicherung des Processus uncinatus sowie einen Splenoseherd bei Z. n. Milzexstirpation.

Sowohl der Processus uncinatus als auch die Milz konnten in der Literatur bereits als potentielle „Fehlerquellen“ bei der SSTR-vermittelten Bildgebung aufgezeigt werden [125]. Als besonders kritisch wurde dabei das Vorliegen einer Nebenmilz bei Z.n. Splenektomie beschrieben [126, 127].

Zwei weitere falsch positive Befunde zeigten sich im Darmbereich (Anreicherung bei unzureichender Distension, Anreicherung im Bereich einer Anastomose bei Z.n. Dünndarmteilresektion). Ob es sich auch hier um eine physiologische Mehranreicherung handelt, bleibt offen. Ähnliche Befunde sind der Literatur nicht beschrieben. Eine Mehrspeicherung einer hypervaskularisierten „Gefäßnarbe“ [128, 129] und/oder entzündlicher Infiltrate [126-130], wie sie im Anastomosenbereich auftreten können, sind jedoch als Erklärungsansätze denkbar [3].

PET vs. CT:

In einer Studie von Gabriel et al. zeigte sich für die ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET im Vergleich zu der CT ein deutlicher diagnostischer Zugewinn insbesondere bei der Detektion von Knochenmetastasen [3, 131, 132]. So konnten in der PET 50% zusätzliche Läsionen diagnostiziert werden. Ähnlich verhält es sich in der vorliegenden Studie: Insgesamt 40 Läsionen zeigten kein, 20 erst unter Einbeziehung der bimodalen Bildgebung ein CT-morphologisches Korrelat. Von diesen 60 Anreicherungen (40 x Knochen, 8 x Leber, 3 x Pankreas, 2 x Schilddrüse, 1 x Darm, 1 x Lymphknoten, 1 x Mediastinum, 4 x sonstige Lokalisation) wurden insgesamt 40 Läsionen als ossäre Metastasen von geringem Volumen (2,12 cm³) eingestuft. Diese zusätzlichen Befunde können bei der weiteren Therapieplanung eine wichtige Rolle spielen. So impliziert der Nachweis von Knochenmetastasen ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit dem damit verbundenen aggressiveren therapeutischen Vorgehen [71, 133, 134].

Auf Patientenbasis ergab sich bei 27 Untersuchungen (23%) ein diagnostischer Zugewinn durch die PET. In vier Fällen führte die CT gar zu einer falsch negativen Diagnose auf Patientenbasis (siehe Abschnitt 3.2.4).

Im Einzelnen handelte es sich hierbei um eine Nebendiagnose (Meningeom), ein Rezidiv eines medullären SD-Karzinoms, eine solitäre Knochenmetastase eines neuroendokrinen Pankreastumors sowie eine als maligne evaluierte Anreicherung im Bereich des Processus uncinatus. Während das CT also Schwächen bei der Detektion von sehr kleinen Metastasen -und hier insbesondere von ossären Läsionen- zu zeigen scheint, ergeben sich für die

Somatostatinrezeptor-vermittelte Bildgebung Nachteile bei der Darstellung hepatischer Filiae. Gründe hierfür sind vor allem im relativ hohen physiologischen Speicherverhalten der Leber zu suchen. Maligne Prozesse werden hierdurch möglicherweise übersehen, wie in Studien zu ^{111}In -DTPA-OC bereits gezeigt werden konnte [7].

Ähnliche Limitationen konnten durch die vorliegende Studie für DOTATOC bestätigt werden. So ergab sich auf Patientenbasis in zehn Fällen (Validierung: 6 x Verlaufskontrolle, 4 x PET/CT) ein falsch negativer PET-Befund, wobei bei allen diesen Patienten hepatische Filiae bestätigt werden konnten, die allein im CT sichtbar waren. Bei sechs der neun Patienten waren die hepatischen Läsionen sogar die einzige CT-positive Tumorlokalisation.

Inwieweit es sich bei diesen falsch negativen PET-Befunden nun tatsächlich um rezeptorpositive Läsionen handelt, die durch hohen physiologischen Uptake der Leber „übersehen“ wurden oder eventuell doch um Rezeptor-negative Läsionen (maligner Zweitbefund, undifferenzierter neuroendokriner Tumor), kann aufgrund fehlender Histologien nicht geklärt werden. Auch die vorangegangenen therapeutischen Maßnahmen bei drei der zehn Patienten (1 x Chemotherapie, 1 x Chemoembolisation, 1 x Radiotherapie) haben möglicherweise Einfluss auf die Vitalität und den Rezeptorstatus der „übersehenen“ Tumor-Läsionen gehabt [3].

Studienergebnisse der näheren Vergangenheit unterstützen jedoch die Annahme, dass die Leber auch für ^{68}Ga -DOTATOC den limitierenden Faktor der Sensitivität darstellt. So ermittelten Gabriel et al. [3] in einer Studie an 84 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren zwei Patienten, die aufgrund übersehener Leberläsionen als „falsch negativ“ zu bewerten waren. Die histologisch gesicherten Lebermetastasen stellten sich in beiden Fällen lediglich in der CT dar [74, 79-81].

PET/CT vs. PET und CT getrennt:

Durch eine Kombination der morphologischen (CT) mit der funktionellen Bildgebung (PET) ließen sich erwartungsgemäß die besten diagnostischen Aussagen treffen.

Während sich für 68 Untersuchungen eine Befundkonkordanz ergab, zeigte sich in 51 Untersuchungen (43%) ein zusätzlicher Informationsgewinn durch die bimodale Bildgebung. Dabei stellte sich die CT in 25 Fällen, die PET in 22 Fällen als das „überlegene“ bildgebende Verfahren dar. Bei 5 PET/CT-Scans konnten sowohl durch CT als auch durch PET zusätzliche Herde detektiert werden.

Inwieweit sich der Informationsgewinn der bimodalen Bildgebung auf das klinische Management auswirkte, kann retrospektiv nicht mehr beurteilt werden. Grund hierfür ist die Tatsache, dass für die weitere Therapieplanung die Gesamtbeurteilung der PET/CT-Untersuchung diene. So sind rückblickend die Auswirkungen der 51 diskordanten diagnostischen Ergebnisse nicht mehr eindeutig zu beurteilen. Man kann jedoch davon ausgehen, dass bei der auf Patientenbasis falsch negativ befundenen unimodalen Bildgebung (also PET oder CT) nach Kenntnis der bimodalen Bildgebung eine Änderung des Therapieregimes erfolgte. Dies entspräche einer Therapieänderung in n=13 Fällen (10x PET auf Patientenbasis negativ, 3 x CT auf Patientenbasis negativ) oder in 10,9% der Untersuchungen. Damit läge der klinische Nutzen im Rahmen dessen, was in der Literatur für die bimodale PET/CT-Bildgebung bereits beschrieben wurde. Die ermittelten Werte variieren dabei je nach verwendetem Radiotracer zwischen 10-30% [3, 123].

Berücksichtigt man nur die Patienten mit „positiven“ Befunden, kann der klinische Nutzen sogar noch etwas höher eingeschätzt werden. Bei 101 von 119 PET/CT-Untersuchungen konnte ein maligner Befund erhoben werden. Demzufolge ergäbe sich durch die PET/CT ein zusätzlicher klinischer Nutzen in 12,9% der Fälle (KI [6,4%; 20%]).

Einschränkend sei erwähnt, dass die Evaluation der falsch negativen Befunde überwiegend anhand der Verlaufskontrolle sowie der PET/CT-Befunde erfolgte. Aufgrund fehlender Histologien zu den falsch negativen PET-Befunden bleibt offen, ob es sich bei den im CT beschriebenen Herden tatsächlich um einen neuroendokrinen Tumor und damit potentiell SSTR-positive Läsionen handelt. Auch falsch positive CT-Befunde sind denkbar.

Drei der neun PET-negativen Patienten waren medikamentös oder durch eine Radiotherapie vorbehandelt. Inwieweit es sich bei den beschriebenen Läsionen - überwiegend Lebermetastasen- nun tatsächlich um vitales oder nekrotisches Tumorgewebe handelt, kann aufgrund der CT nicht mit letzter Sicherheit entschieden werden. Auch über den Rezeptorstatus lassen sich bei fehlender Histologie keine Aussagen treffen.

Umgekehrt kann beim Vorliegen von PET-positiven, aber CT-negativen Befunden aufgrund der hohen Spezifität und Genauigkeit von ^{68}Ga -DOTATOC relativ zuverlässig davon ausgegangen werden, dass es sich bei diesen - allein im PET positiven Befunden- auch tatsächlich um neoplastische Mehranreicherungen handelt [3, 71, 111, 119]. Die letzte Sicherheit bietet aber auch hier ausschließlich die Histologie, die für die CT-negativen Läsionen nicht vorliegt.

DOTATOC vs. ^{111}In - DTPA-Octreotid :

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war es, das etablierte Radiopharmakon ^{111}In -DTPA-Octreotid (Octreoscan®) im Vergleich zu ^{68}Ga -DOTATOC auf seine diagnostische Wertigkeit hin zu evaluieren. Verglichen wurde das PET- blinded reading mit der planaren Szintigraphie mittels Octreoscan (siehe Abschnitt 2.6.6).

Das Zeitintervall zwischen beiden Untersuchungen wurde auf maximal drei Monate festgelegt. Vergleichbare klinische Situationen sollten hierdurch gewährleistet werden.

Trotz dieses relativ „großzügig“ bemessenen Zeitintervalls, erfüllten nur insgesamt n=8 Patienten alle Voraussetzungen für eine Gegenüberstellung beider Radiotracer.

Es wurde eine statistische Analyse beider Verfahren auf Läsionsbasis durchgeführt. Dabei zeigte sich die ^{68}Ga -DOTATOC-PET der konventionellen Somatostatinrezeptor-Szintigraphie trotz kleiner Stichprobe signifikant überlegen. Während im Octreoscan lediglich 22 maligne Läsionen beschrieben wurden, konnten in der ^{68}Ga -DOTATOC-PET 27 Herde diagnostiziert werden. Wie bereits in mehreren Studien ermittelt werden konnte, zeigte die ^{68}Ga -

DOTATOC-PET damit eine signifikant höhere Sensitivität bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren und ihrer Metastasen als die konventionelle Bildgebung mittels Octreoscan [3]. Die statistische Auswertung ergab, dass die 4 übersehenen Knochenläsionen im Vergleich zu den 22 Octreotid-positiven Läsionen ein signifikant kleineres Volumen sowie einen signifikant niedrigeren Uptake von ^{68}Ga -DOTATOC zeigten (siehe Abschnitt 3.3.1).

Betrag der diagnostische Zugewinn auf Läsionsbasis 18,5%, lag er auf Patientenbasis gar bei 25% der Untersuchungen. Damit erwies sich die ^{68}Ga -DOTATOC-PET dem Octreoscan bei der Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren als signifikant überlegen.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch anderen Studien. Gabriel et al. [3] ermittelte diskrepante Ergebnisse zwischen ^{68}Ga -DOTATOC und Octreoscan bei 32/84 (38%) der Patienten. Alle PET-Scans waren dabei richtig positiv, alle 32 diskrepanten Octreoscans hingegen falsch negativ [111]. In einer Studie von Hofmann et al. [111] an 8 Patienten mit 40 „CT-vordefinierten“ Läsionen zeigten sich in der ^{68}Ga -DOTATOC-PET alle, im Octreoscan hingegen nur 85% (34/40) der Läsionen [119]. Buchmann et al. [119] untersuchte 27 Patienten mit histologisch gesicherten neuroendokrinen Tumoren. Während die ^{68}Ga -DOTATOC-PET 279 als maligne gewertete Anreicherungen zeigte, konnten im Octreoscan lediglich 157 Läsionen detektiert werden. Der diagnostische Zugewinn betrug somit auf Läsionsbasis 41% [3, 119].

Vorteile der ^{68}Ga -DOTATOC-PET zeigten sich in der vorliegenden Studie insbesondere bei der Detektion kleiner, schwach speichernder ossärer Metastasen. Die Überlegenheit von ^{68}Ga -DOTATOC bei der Detektion ossärer Läsionen konnte bereits in anderen Studien gezeigt werden [119]. In einer Arbeit von Buchmann et al. [119] wurde zudem ein diagnostischer Zugewinn bei der Bildgebung pulmonaler Läsionen durch ^{68}Ga -DOTATOC beschrieben [3]. Etwas widersprüchlich ist hingegen die Datenlage für hepatische Metastasen. Während in der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Gabriel et al. [119] zusätzliche hepatische Metastasen mittels ^{68}Ga -DOTATOC-PET detektiert

werden konnten, fand sich in der Studie von Buchmann et al. [3, 119] kein Vorteil der PET bei der Detektion von hepatischen Metastasen [64, 71].

Die Nachteile der Somatostatinrezeptor-vermittelten Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren- insbesondere bei der Evaluation hepatischer Metastasen- wurden bereits ausführlich diskutiert.

Trotz offensichtlicher Limitationen bei der Beurteilung der physiologischerweise Tracer-speichernden Leber scheint ^{68}Ga -DOTATOC-PET aufgrund der besseren Messtechnik über eine höhere Sensitivität gegenüber dem konventionellen Octreoscan auch in diesem Organ zu verfügen. Weitere Gründe sind in der gesteigerten Bindungsaffinität von DOTATOC gegenüber SSTR2 und 5 sowie in der schnellen Blutclearance zu suchen [14, 71].

Auch die zwei- bis dreifach bessere räumliche Auflösung der PET gegenüber der Szintigraphie/SPECT hat sicherlich Einfluss auf die Beurteilbarkeit hepatischer Filiae [3, 111].

Obwohl die ^{68}Ga -DOTATOC-PET also wahrscheinlich die Bildgebung hepatischer Läsionen etwas verbessert, ergeben sich für die PET ähnliche Limitationen wie für Octreoscan [3, 119, 134, 135]. Bessere Ergebnisse lassen sich radiologische Verfahren wie CT, MRT oder Sonographie erzielen [2, 4, 64, 70, 71, 124].

Schlussfolgerungen/Fazit:

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die ^{68}Ga -DOTATOC-PET über das Potential verfügt, den Octreoscan als bisherigen Goldstandard bei der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren abzulösen. Ein signifikanter diagnostischer Zugewinn durch das ^{68}Ga -DOTATOC-PET-blinded reading konnte aufgezeigt werden (siehe Abschnitt 3.3).

Gründe der Überlegenheit von ^{68}Ga -DOTATOC über Octreoscan sind sowohl in den vorteilhafteren pharmakokinetischen Eigenschaften als auch der besseren räumlichen Auflösung der PET zu suchen [89]. Mit einer HWZ von 67,6 min [89, 110, 136] ist ^{68}Ga zudem ein Positronenstrahler, der sich mit relativ geringem Aufwand als Generator-Nuklid gewinnen lässt [110]. Entsprechende Generatoren sind kommerziell erhältlich [68, 110] und ermöglichen eine

unkomplizierte und kostengünstige Produktion von ^{68}Ga -DOTATOC [64, 70]. Ein breiter klinischer Zugang wird hierdurch denkbar.

Weitere Vorteile von ^{68}Ga -DOTATOC bestehen in der schnellen Tumorakkumulation [2, 64, 70] sowie der schnellen renalen Clearance [137]. Daraus resultiert nicht nur eine hohe Tumor/Background-Relation, sondern auch die Strahlenbelastung kann im Vergleich zum Octreoscan beträchtlich reduziert werden [119, 138].

Klinisch scheint ^{68}Ga -DOTATOC insbesondere bei der Detektion von kleinen, schwach speichernden Läsionen, und hier vor allem bei ossären Metastasen, über Vorteile zu verfügen [139]. Diese Erkenntnis wurde in der vorliegenden Studie sowohl für den Vergleich DOTATOC vs. Octreoscan als auch den Vergleich DOTATOC PET vs. CT bestätigt.

Trotz dieser Überlegenheit konnten die besten diagnostischen Ergebnisse durch die bimodale Bildgebung mittels PET/CT erzielt werden. Gründe hierfür sind vor allem in der eingeschränkten Sensitivität der rezeptor-vermittelten Bildgebung bei der Beurteilung physiologischerweise stark speichernder Gewebe zu suchen. Hierbei spielt insbesondere die Leber eine wichtige Rolle. Nachteile bei der Detektion von Lebermetastasen, wie sie für Octreoscan bereits aufgezeigt wurden, konnten in der vorliegenden Studie auch für ^{68}Ga -DOTATOC bestätigt werden. Die konventionelle Bildgebung mittels CT liefert hier die genaueren Ergebnisse [3, 111].

Da es sich bei ossären und hepatischen Läsionen um die beiden häufigsten Metastasen-Lokalisationen von neuroendokrinen Tumoren handelt, konnten in der vorliegenden Auswertung konsequenterweise die besten diagnostischen Aussagen in der bimodalen Bildgebung der PET/CT getroffen werden.

Nun sind jedoch heute zunehmend Untersuchungen im Sinne eines „One Stop Shoppings“ gefragt [7, 140]. Mit Hilfe einer Untersuchung sollen möglichst viele diagnostische Fragestellungen beantwortet werden. Für Staging-Untersuchungen sowie die Verlaufskontrolle maligner Erkrankungen bedarf es hierfür hauptsächlich einer hohen Sensitivität des bildgebenden Verfahrens.

In der vorliegenden Studie konnte für die alleinige ^{68}Ga -DOTATOC-PET eine Sensitivität von 88,1% bzw. eine Richtigkeit von 92,3% berechnet werden. Andere Studien suggerieren sogar noch bessere Detektionsraten [1, 134]. Damit eignet sich die ^{68}Ga -DOTATOC-PET hervorragend als Staging-Untersuchung und zur Verlaufskontrolle von neuroendokrinen Tumoren und ihrer Metastasen.

Problematisch bei der Bildgebung erscheinen undifferenzierte neuroendokrine Tumoren. Sie verfügen häufig über eine reduzierte Expression von Somatostatinrezeptoren, ähnliches gilt für vortherapierte neuroendokrine Tumoren [141].

Um die Diagnostik dieser „kritischen“ Läsionen weiter zu optimieren, sind die Untersuchungsprotokolle z. B. im Sinne eines gezielteren CT der Leber zu optimieren. Falsch negative Befunde der ^{68}Ga -DOTATOC-PET können hierdurch möglicherweise minimiert werden. Auch eine ergänzende Beurteilung der Leber mittels Sonografie oder MRT scheint denkbar. Aufgrund der entstehenden Kosten, müssen hierbei klinisch relevante Fragestellungen, die sich auf das weitere Patientenmanagement auswirken, im Vordergrund stehen.

Um die diagnostische Wertigkeit von ^{68}Ga -DOTATOC weiter zu verbessern, sollten für die Beurteilung physiologisch speichernder Gewebe Normalbereiche erstellt werden. Eine „Überinterpretation“ der PET könnte hierdurch in Zukunft vermieden werden.

Obwohl es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit beschriebenen Befunden der Milz sowie des Processus uncinatus streng genommen um keine falsch positiven Anreicherungen, sondern um physiologische Speicherungen handelte, führten diese dennoch zu einer Fehl-Beurteilung im PET- blinded reading .

Damit solche „falsch positiven“ Befunde im Bereich des Pankreas und hier speziell im Bereich des Processus uncinatus vermieden werden, wurden für diese Lokalisation im Rahmen dieser Auswertung „strengere“ Kriterien erstellt. Bis zu einem maximalen SUV_{avg} von 7,0 kann wahrscheinlich noch von einem physiologischen Uptake des Processus uncinatus ausgegangen werden. Werte über SUV_{avg} 7,0 liegen außerhalb des Toleranzintervalls ($p=0,99$) und sind

daher als primär suspekt einzustufen. Ähnliches gilt für die Hypophyse. Hier wurde der Cut-off auf 7,09 SUV_{avg} festgelegt (siehe Abschnitt 4.1.1). Da eine klinische Evaluation dieser Werte aufgrund fehlender Verlaufskontrollen jedoch nicht möglich war, sind die ermittelten Cut-Off-Werte jedoch nicht zu belegen. Weitere Studien zur Beurteilung der klinischen Relevanz erscheinen daher wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von DOTATOC an Patienten mit verschiedenen Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren zu evaluieren. Hierzu wurde zunächst die physiologische Verteilung von ^{68}Ga -DOTATOC im Körper untersucht. In absteigender Reihenfolge zeigte sich für die untersuchten Gewebe eine unterschiedlich hohe DOTATOC-Speicherung, am höchsten in der Milz, gefolgt von Nieren, Nebennieren, Leber, Processus uncinatus, Hypophyse, Knochenmark und Lungen, wobei es sich bei dem Uptake im Processus uncinatus um ein neu entdecktes Phänomen ohne offensichtlichen Krankheitswert zu handeln scheint. Die Prävalenz dieser Anreicherung lag bei 44%.

Auffällige Werte im Sinne einer überhöhten Anreicherung von mehr als zwei Standardabweichungen wurden sowohl für den Processus uncinatus, als auch für die Hypophyse beobachtet. Um die diagnostische Wertigkeit von ^{68}Ga -DOTATOC zukünftig zu verbessern, wurden Cut-off-Werte berechnet, die eine falsch positive Befundung vermeiden sollen. Aufgrund einer fehlenden Evaluation bleibt der diagnostische Nutzen dieser Werte jedoch zunächst hypothetisch und muss erst in weiteren klinischen Studien belegt werden.

Vielversprechende Einsatzmöglichkeiten einer DOTATOC-PET sind neben dem Staging und der Verlaufskontrolle von neuroendokrinen Tumoren auch der prätherapeutische Einsatz vor geplanter Peptidradiotherapie. So könnten sich die erheblichen intra- und interindividuellen Schwankungen im Speicherverhalten des therapeutischen Radionuklids mit Hilfe prätherapeutischer Messungen als molekulares Mimikry vorhersagen lassen.

Zur Evaluierung des diagnostischen Nutzens von ^{68}Ga -DOTATOC-PET wurden 119 PET/CT-Scans uni- und bimodal ausgewertet. Die DOTATOC-PET erwies sich als Untersuchung mit einer hohen Richtigkeit von 92,3% (KI:[89%;95 %]) sowie einer Sensitivität von 88,1% (KI:[88%-93,7%]). Damit eignet sich DOTATOC-PET hervorragend für das Staging und die Verlaufskontrolle neuroendokriner Tumoren und ihrer Metastasen. Die Spezifität konnte aufgrund

fehlender benigner Befunde nicht ermittelt werden. Es ist aber davon auszugehen, dass es sich bei ^{68}Ga -DOTATOC um eine selektive und damit spezifische Methode handelt, die Somatostatin-Rezeptor-positive Tumoren in vivo gezielt darstellt. Potentielle Fehlerquellen bei der Beurteilung der DOTATOC-PET sind zum einen der physiologische Uptake im Processus uncinatus sowie das Vorliegen einer Nebenmilz bei Z.n. Splenektomie.

Bezüglich der Sensitivität scheint die PET gegenüber der CT vor allem Vorteile bei der Detektion kleiner ossärer Metastasen zu besitzen. Nachteile ergaben sich bei der Bildgebung hepatischer Metastasen.

In 27 Fällen (23% der Untersuchungen) fand sich in der Auswertung ein diagnostischer Zugewinn durch die PET. In vier Fällen führte die CT gar zu falsch negativen Diagnosen auf Patientenbasis. Umgekehrt zeigte sich für die CT in 30 von 119 Fällen (25%) ein klinischer Benefit. Bei zehn Patienten führte die PET zu einem falsch negativen Ergebnis auf Patientenbasis.

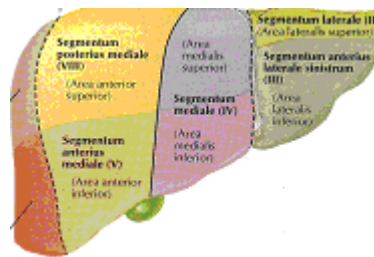
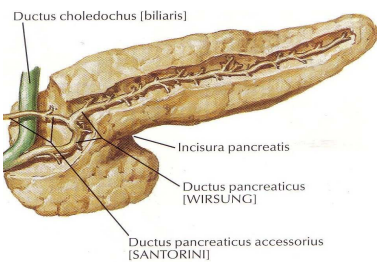
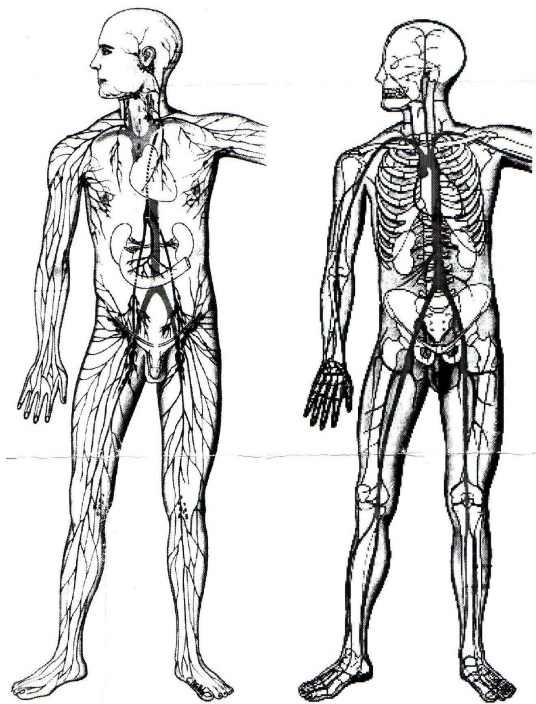
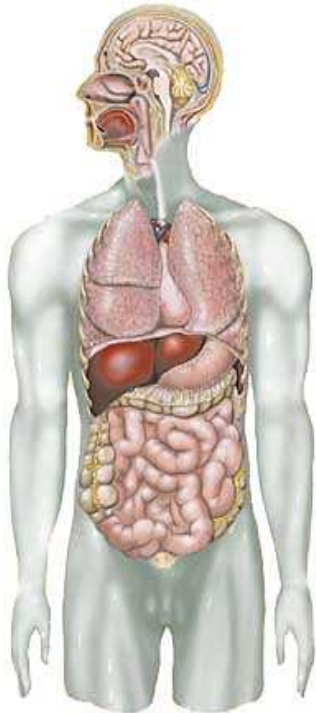
Die besten diagnostischen Ergebnisse ließen sich erwartungsgemäß für die bimodale Bildgebung der ^{68}Ga -DOTATOC-PET/CT ermitteln. Während für 68 PET/CT-Untersuchungen konkordante Ergebnisse evaluiert wurden, zeigte sich in 51 Untersuchungen bzw. 43% der PET/CT-Scans ein zusätzlicher Informationsgewinn durch die bimodale Bildgebung. Ein klinischer Nutzen, anzunehmen als Änderung des therapeutischen/diagnostischen Vorgehens, wurde in 12,9% der Fälle (KI:[64%; 20%]) ermittelt. Um die Diagnostik im Hinblick auf eine Kosten/Nutzen-Relation weiter zu optimieren, sind individuelle Untersuchungsprotokolle, z.B. im Sinne eines gezielteren CT der Leber, anzustreben.

Für den Vergleich DOTATOC/Octreoscan konnte trotz kleiner Stichprobe eine signifikante Überlegenheit von ^{68}Ga -DOTATOC bei der Bildgebung neuroendokriner Tumoren berechnet werden. Der diagnostische Zugewinn lag auf Läsionsbasis bei 18,5% (KI:[8,2%; 36,7%]), auf Patientenbasis bei 25% (KI:[3,2%; 65,1%]). Vorteile ergaben sich insbesondere bei der Detektion kleiner, schwach speichernder, ossärer Metastasen. Die DOTATOC-PET ist daher als neuer Goldstandard bei der unimodalen Bildgebung neuroendokriner Tumoren zu diskutieren.

6 Anhang

6.1 Befundungsbögen

	<h1>Befundbogen</h1>	<h1>PET/Octreo</h1>
<p>Patientendaten:</p>	<h2>NET / C-Zell CA</h2>	

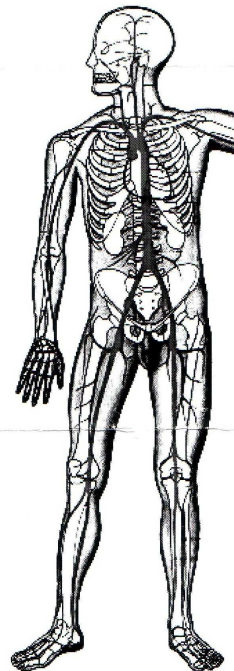
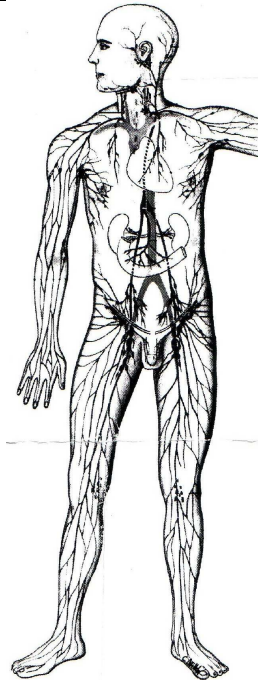
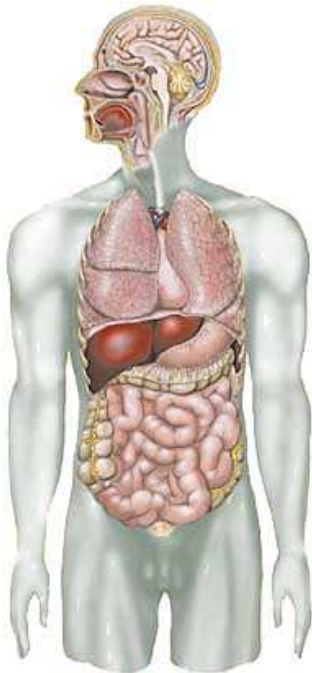


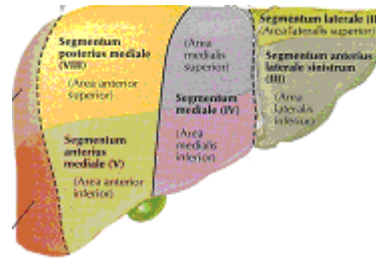
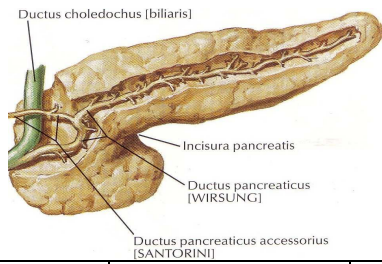
Herde	SUVavg	SUVmax	Volumen	b/m/f	Anmerkungen
1					

2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

Datum, Unterschrift: _____

	Befundbogen	CT
Patientendaten:		NET / C-Zell CA





Herde	b/m/f	DM (in mm)	Anmerkungen
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

Datum, Unterschrift: _____

6.2 Abkürzungen

- APUD Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
- BFGF Basic Fibroblast Growth Factor
- BMI Body Mass Index
- CNC Carney-Komplex
- CT Computertomographie
- CUP Carcinoma of Unknown Primary
- CI Konfidenzintervall
- DM Durchmesser
- DOTATOC DOTA 1,4,7,10-terazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid
- Ga Gallium
- GEP Gastroenteropankreatischer Tumor
- GH Growth Hormone

IGF	Insulin-Like Growth Factor
Lu	Lutetium
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEN	multiple endokrine Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	Neuroendokriner Tumor
Octreoscan	^{111}In -DTPA[D-Phe1]-octreotid
OP	Operation
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRRT	Peptidrezeptorvermittelten Radiotherapie
RFA	Radiofrequenz-Ablation
RT	Radiotherapie
SD	Standardabweichung
SSTR	Somatostatinrezeptor
SUV	Standard-Uptake-Value
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
WHO	World Health Organization
Y	Yttrium
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 Referenzen

1. Oberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumors--a condensed overview of diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 1999, 10 Suppl 2:S3-8.
2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB: The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004, 25(3):458-511.
3. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ: 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007, 48(4):508-518.
4. Heppeler A, Froidevaux S, Eberle AN, Maecke HR: Receptor targeting for tumor localisation and therapy with radiopeptides. *Curr Med Chem* 2000, 7(9):971-994.
5. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB: The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001, 12 Suppl 2:S47-50.
6. Kwekkeboom D, Krenning EP, de Jong M: Peptide receptor imaging and therapy. *J Nucl Med* 2000, 41(10):1704-1713.
7. Reubi JC: Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocr Rev* 2003, 24(4):389-427.
8. Hofler H, Stier A, Schusdziarra V, Siewert JR: [Classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas and its therapeutic relevance]. *Chirurg* 1997, 68(2):107-115.
9. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M: Evolution of the diffuse neuroendocrine system--clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology* 2006, 84(2):69-82.
10. Padberg B, Schroder S, Capella C, Frilling A, Kloppel G, Heitz PU: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) revisited. *Virchows Arch* 1995, 426(6):541-548.
11. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB: Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12(4):683-699.
12. Calender A: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000, 62 Suppl 1:3-18.
13. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003, 97(4):934-959.
14. Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MM, Ardill JE, Shaw C, Collins JS, Watson RG, Atkinson AB, Hadden DR, Kennedy TL et al: Neuroendocrine tumors. A European view. *Am J Med* 1986, 81(6B):14-22.
15. Berge T, Linell F: Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica* 1976, 84(4):322-330.
16. Westergaard T, Frisch M, Melbye M: Carcinoid tumors in Denmark 1978-1989 and the risk of subsequent cancers. A population-based study. *Cancer* 1995, 76(1):106-109.

17. Modlin IM, Sandor A: An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997, 79(4):813-829.
18. Tomassetti P: Clinical aspects of carcinoid tumours. *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 1999, 31 Suppl 2:S143-146.
19. Lehnert T, Knaebel HP: [Diagnosis and therapy of liver metastases of neuroendocrine tumors]. *Chirurg* 1997, 68(2):122-131.
20. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G: Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 1994, 55 Suppl 3:11-23.
21. Erspamer V, Asero B: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 1952, 169(4306):800-801.
22. Heitz P, Polak JM, Timson DM, Pearse AG: Enterochromaffin cells as the endocrine source of gastrointestinal substance P. *Histochemistry* 1976, 49(4):343-347.
23. Lembeck F: [The detection of 5-hydroxytryptamine in carcinoid metastases.]. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv fur experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1954, 222(1-2):235.
24. Arnold R, Simon B, Wied M: Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000, 62 Suppl 1:84-91.
25. Pape UF, Hocker M, Seuss U, Wiedenmann B: New molecular aspects in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Recent results in cancer research Fortschritte der Krebsforschung* 2000, 153:45-60.
26. Williams ED, Sandler M: The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963, 1:238-239.
27. Arnold R: [Carcinoid tumor--a questionable entity?]. *Chirurg* 1997, 68(2):132-135.
28. Aubock L, Hofler H: Extraepithelial intraneural endocrine cells as starting-points for gastrointestinal carcinoids. *Virchows Archiv* 1983, 401(1):17-33.
29. Hofler H, Kasper M, Heitz PU: The neuroendocrine system of normal human appendix, ileum and colon, and in neurogenic appendicopathy. *Virchows Archiv* 1983, 399(2):127-140.
30. Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Kloppel G: Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995, 425(6):547-560.
31. Schonbrunn A, Tashjian H, Jr.: Characterization of functional receptors for somatostatin in rat pituitary cells in culture. *The Journal of biological chemistry* 1978, 253(18):6473-6483.
32. Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, Seino S: Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992, 89(1):251-255.
33. Bruns C, Weckbecker G, Raulf F, Lubbert H, Hoyer D: Characterization of somatostatin receptor subtypes. *Ciba Foundation symposium* 1995, 190:89-101; discussion 101-110.

34. Froidevaux S, Eberle AN: Somatostatin analogs and radiopeptides in cancer therapy. *Biopolymers* 2002, 66(3):161-183.
35. Reisine T, Bell GI: Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev* 1995, 16(4):427-442.
36. Yasuda K, Raynor K, Kong H, Breder CD, Takeda J, Reisine T, Bell GI: Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1993, 90(14):6736-6740.
37. Reisine T, Bell GI: Molecular biology of opioid receptors. *Trends in neurosciences* 1993, 16(12):506-510.
38. Strader CD, Fong TM, Graziano MP, Tota MR: The family of G-protein-coupled receptors. *Faseb J* 1995, 9(9):745-754.
39. Bell GI, Yasuda K, Kong H, Law SF, Raynor K, Reisine T: Molecular biology of somatostatin receptors. *Ciba Foundation symposium* 1995, 190:65-79; discussion 80-68.
40. LaRosa GJ, Thomas KM, Kaufmann ME, Mark R, White M, Taylor L, Gray G, Witt D, Navarro J: Amino terminus of the interleukin-8 receptor is a major determinant of receptor subtype specificity. *The Journal of biological chemistry* 1992, 267(35):25402-25406.
41. DeMartino JA, Van Riper G, Siciliano SJ, Molineaux CJ, Konteatis ZD, Rosen H, Springer MS: The amino terminus of the human C5a receptor is required for high affinity C5a binding and for receptor activation by C5a but not C5a analogs. *The Journal of biological chemistry* 1994, 269(20):14446-14450.
42. Schwartz TW, Rosenkilde MM: Is there a 'lock' for all agonist 'keys' in 7TM receptors? *Trends in pharmacological sciences* 1996, 17(6):213-216.
43. Patel YC: Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999, 20(3):157-198.
44. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA: Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(7):836-846.
45. Reubi JC, Maurer R, von Werder K, Torhorst J, Klijn JG, Lamberts SW: Somatostatin receptors in human endocrine tumors. *Cancer Res* 1987, 47(2):551-558.
46. Thoss VS, Perez J, Probst A, Hoyer D: Expression of five somatostatin receptor mRNAs in the human brain and pituitary. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 1996, 354(4):411-419.
47. Reubi JC, Kappeler A, Waser B, Schonbrunn A, Laissue J: Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83(10):3746-3749.
48. Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metrakos P, Patel SC, Patel YC: Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1-5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes* 1999, 48(1):77-85.

49. Reubi JC, Laissue JA, Waser B, Steffen DL, Hipkin RW, Schonbrunn A: Immunohistochemical detection of somatostatin sst2a receptors in the lymphatic, smooth muscular, and peripheral nervous systems of the human gastrointestinal tract: facts and artifacts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84(8):2942-2950.
50. Epelbaum J, Bertherat J, Prevost G, Kordon C, Meyerhof W, Wulfsen I, Richter D, Plouin PF: Molecular and pharmacological characterization of somatostatin receptor subtypes in adrenal, extraadrenal, and malignant pheochromocytomas. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1995, 80(6):1837-1844.
51. O'Carroll AM: Localization of messenger ribonucleic acids for somatostatin receptor subtypes (sstr1-5) in the rat adrenal gland. *J Histochem Cytochem* 2003, 51(1):55-60.
52. Ain KB, Taylor KD, Tofiq S, Venkataraman G: Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid and thyroid carcinoma cell lines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997, 82(6):1857-1862.
53. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H: Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocrine journal* 2005, 52(5):605-611.
54. Reubi JC: Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004, 80 Suppl 1:51-56.
55. Lahlou H, Guillermet J, Hortala M, Vernejoul F, Pyronnet S, Bousquet C, Susini C: Molecular signaling of somatostatin receptors. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1014:121-131.
56. Ghamrawy CE, Rabourdin-Combe C, Krantic S: sst5 somatostatin receptor mRNA induction by mitogenic activation of human T-lymphocytes. *Peptides* 1999, 20(3):305-311.
57. Bousquet C, Guillermet J, Vernejoul F, Lahlou H, Buscail L, Susini C: Somatostatin receptors and regulation of cell proliferation. *Dig Liver Dis* 2004, 36 Suppl 1:S2-7.
58. Cattaneo MG, Scita G, Vicentini LM: Somatostatin inhibits PDGF-stimulated Ras activation in human neuroblastoma cells. *FEBS Lett* 1999, 459(1):64-68.
59. Susini C, Buscail L: Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006, 17(12):1733-1742.
60. Koenig JA, Edwardson JM: Endocytosis and recycling of G protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1997, 18(8):276-287.
61. De Jong M, Bernard BF, De Bruin E, Van Gameren A, Bakker WH, Visser TJ, Macke HR, Krenning EP: Internalization of radiolabelled [DTPA0]octreotide and [DOTA0,Tyr3]octreotide: peptides for somatostatin receptor-targeted scintigraphy and radionuclide therapy. *Nucl Med Commun* 1998, 19(3):283-288.
62. Chatal JF, Le Bodic MF, Kraeber-Bodere F, Rousseau C, Resche I: Nuclear medicine applications for neuroendocrine tumors. *World journal of surgery* 2000, 24(11):1285-1289.
63. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC et al: Somatostatin

- receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993, 20(8):716-731.
64. Maecke HR, Hofmann M, Haberkorn U: (68)Ga-labeled peptides in tumor imaging. *J Nucl Med* 2005, 46 Suppl 1:172S-178S.
 65. Olsen JO, Pozderac RV, Hinkle G, Hill T, O'Dorisio TM, Schirmer WJ, Ellison EC, O'Dorisio MS: Somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors with indium-111 pentetreotide (Octreoscan). *Seminars in nuclear medicine* 1995, 25(3):251-261.
 66. Haldemann AR, Rosler H, Barth A, Waser B, Geiger L, Godoy N, Markwalder RV, Seiler RW, Sulzer M, Reubi JC: Somatostatin receptor scintigraphy in central nervous system tumors: role of blood-brain barrier permeability. *J Nucl Med* 1995, 36(3):403-410.
 67. Henze M, Schuhmacher J, Hipp P, Kowalski J, Becker DW, Doll J, Macke HR, Hofmann M, Debus J, Haberkorn U: PET imaging of somatostatin receptors using [68GA]DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients with meningiomas. *J Nucl Med* 2001, 42(7):1053-1056.
 68. Breeman WA, de Jong M, de Blois E, Bernard BF, Konijnenberg M, Krenning EP: Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005, 32(4):478-485.
 69. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR: Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000, 27(3):273-282.
 70. Bohuslavizki KH: Somatostatin receptor imaging: current status and future perspectives. *J Nucl Med* 2001, 42(7):1057-1058.
 71. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U: Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 2003, 5(1):42-48.
 72. Hofmann M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J et al: Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(12):1751-1757.
 73. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SW: Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2003, 10(4):451-458.
 74. Beyer T, Townsend DW: Putting 'clear' into nuclear medicine: a decade of PET/CT development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33(8):857-861.
 75. Townsend DW, Cherry SR: Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *Eur Radiol* 2001, 11(10):1968-1974.
 76. Pfluger T, la Fougere C, Stauss J, Santos R, Vollmar C, Hahn K: [Combined Scanners (PET/CT, SPECT/CT) Versus Multimodality Imaging with Separated Systems]. *Radiologe* 2004, 44(11):1105-1112.

77. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000, 41(8):1369-1379.
78. Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC: PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med* 2004, 45 Suppl 1:4S-14S.
79. Charron M, Beyer T, Bohnen NN, Kinahan PE, Dachille M, Jerin J, Nutt R, Meltzer CC, Villemagne V, Townsend DW: Image analysis in patients with cancer studied with a combined PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000, 25(11):905-910.
80. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL, Kinahan PE, Chander S, Martinelli MA, Townsend DW: Combined PET/CT Imaging in Oncology. Impact on Patient Management. *Clin Positron Imaging* 2000, 3(6):223-230.
81. Pfannenbergl AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Claussen CD, Bares R: Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30(6):835-843.
82. Alavi A, Lakhani P, Mavi A, Kung JW, Zhuang H: PET: a revolution in medical imaging. *Radiol Clin North Am* 2004, 42(6):983-1001, vii.
83. Oberg K: Established clinical use of octreotide and lanreotide in oncology. *Chemotherapy* 2001, 47 Suppl 2:40-53.
84. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, Somma L, Zilembo N, di Leo A: Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer* 1996, 77(2):402-408.
85. Reubi JC: A somatostatin analogue inhibits chondrosarcoma and insulinoma tumour growth. *Acta endocrinologica* 1985, 109(1):108-114.
86. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Schumacher T, Crazzolaro A, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J: Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002, 43(5):610-616.
87. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G: Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31(7):1038-1046.
88. Kumar B, Miller TR, Siegel BA, Mathias CJ, Markham J, Ehrhardt GJ, Welch MJ: Positron tomographic imaging of the liver: 68 Ga iron hydroxide colloid. *Ajr* 1981, 136(4):685-690.
89. Meyer GJ, Macke H, Schuhmacher J, Knapp WH, Hofmann M: 68Ga-labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31(8):1097-1104.
90. Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D: Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998, 25(10):2046-2053.
91. Meikle SR, Hutton BF, Bailey DL, Hooper PK, Fulham MJ: Accelerated EM reconstruction in total-body PET: potential for improving tumour detectability. *Physics in medicine and biology* 1994, 39(10):1689-1704.

92. Hudson HM, Ma J, Green P: Fisher's method of scoring in statistical image reconstruction: comparison of Jacobi and Gauss-Seidel iterative schemes. *Statistical methods in medical research* 1994, 3(1):41-61.
93. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC: Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clinical radiology* 2003, 58(8):575-580.
94. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, 1(8476):307-310.
95. Pauwels S, Barone R, Walrand S, Borson-Chazot F, Valkema R, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F: Practical dosimetry of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005, 46 Suppl 1:92S-98S.
96. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M, Barone R, Walrand S, Kooij PP, Bakker WH et al: Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0),Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. *J Nucl Med* 2005, 46 Suppl 1:83S-91S.
97. Helisch A, Forster GJ, Reber H, Buchholz HG, Arnold R, Goke B, Weber MM, Wiedenmann B, Pauwels S, Haus U et al: Pre-therapeutic dosimetry and biodistribution of 86Y-DOTA-Phe1-Tyr3-octreotide versus 111In-pentetreotide in patients with advanced neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004, 31(10):1386-1392.
98. Sgouros G, Stabin M, Erdi Y, Akabani G, Kwok C, Brill AB, Wessels B: Red marrow dosimetry for radiolabeled antibodies that bind to marrow, bone, or blood components. *Medical physics* 2000, 27(9):2150-2164.
99. Forrer F, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Jong M, Krenning EP: Neuroendocrine tumors. Peptide receptor radionuclide therapy. *Best practice & research* 2007, 21(1):111-129.
100. Sgouros G: Dosimetry of internal emitters. *J Nucl Med* 2005, 46 Suppl 1:18S-27S.
101. Wiseman GA, Kvols LK: Therapy of neuroendocrine tumors with radiolabeled MIBG and somatostatin analogues. *Seminars in nuclear medicine* 1995, 25(3):272-278.
102. Forster GJ, Engelbach MJ, Brockmann JJ, Reber HJ, Buchholz HG, Macke HR, Rosch FR, Herzog HR, Bartenstein PR: Preliminary data on biodistribution and dosimetry for therapy planning of somatostatin receptor positive tumours: comparison of (86)Y-DOTATOC and (111)In-DTPA-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2001, 28(12):1743-1750.
103. Cremonesi M, Ferrari M, Zoboli S, Chinol M, Stabin MG, Orsi F, Maecke HR, Jermann E, Robertson C, Fiorenza M et al: Biokinetics and dosimetry in patients administered with (111)In-DOTA-Tyr(3)-octreotide: implications for internal radiotherapy with (90)Y-DOTATOC. *Eur J Nucl Med* 1999, 26(8):877-886.
104. Forrer F, Uusijarvi H, Waldherr C, Cremonesi M, Bernhardt P, Mueller-Brand J, Maecke HR: A comparison of (111)In-DOTATOC and (111)In-DOTATATE: biodistribution and dosimetry in the same patients with

- metastatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2004, 31(9):1257-1262.
105. Barone R, Borson-Chazot F, Valkema R, Walrand S, Chauvin F, Gogou L, Kvols LK, Krenning EP, Jamar F, Pauwels S: Patient-specific dosimetry in predicting renal toxicity with (90)Y-DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose-effect relationship. *J Nucl Med* 2005:99S-106S.
 106. Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, Grana C, Bartolomei M, Rocca P, Caracciolo M, Macke HR, Chinol M, Paganelli G: Receptor-mediated radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30(2):207-216.
 107. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, de Camps J, Schran H, Chen T, Smith MC et al: 86Y-DOTA(0)-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)--a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, 30(4):510-518.
 108. Brindle JM, Trindade AA, Shah AP, Jokisch DW, Patton PW, Pichardo JC, Bolch WE: Linear regression model for predicting patient-specific total skeletal spongiosa volume for use in molecular radiotherapy dosimetry. *J Nucl Med* 2006, 47(11):1875-1883.
 109. Oberg K: Neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol* 1996, 7(5):453-463.
 110. Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, Maecke H: Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007, 34(7):982-993.
 111. Hofmann M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J et al: Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *European journal of nuclear medicine* 2001, 28(12):1751-1757.
 112. Walsh RM, Wong WL, Chevretton EB, Beaney RP: The use of PET-18FDG imaging in the clinical evaluation of head and neck lymphoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 1996, 8(1):51-54.
 113. Plockinger U, Wiedenmann B: Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* 2004, 80 Suppl 1:35-38.
 114. Horton KM, Fishman EK: The current status of multidetector row CT and three-dimensional imaging of the small bowel. *Radiologic clinics of North America* 2003, 41(2):199-212.
 115. Gabriel M, Hausler F, Bale R, Moncayo R, Decristoforo C, Kovacs P, Virgolini I: Image fusion analysis of (99m)Tc-HYNIC-Tyr(3)-octreotide SPECT and diagnostic CT using an immobilisation device with external markers in patients with endocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2005, 32(12):1440-1451.

116. Delbeke D, Pinson CW: Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery* 2004, 11(1):4-10.
117. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, Doppman JL, Jensen RT: Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 1999, 40(4):539-553.
118. Lamberts SW, Chayvialle JA, Krenning EP: The visualization of gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Metabolism* 1992, 41(9 Suppl 2):111-115.
119. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U: Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007, 34(10):1617-1626.
120. Bakker WH, Krenning EP, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Reubi JC, Klijn JG, Visser TJ, Docter R, Lamberts SW: Receptor scintigraphy with a radioiodinated somatostatin analogue: radiolabeling, purification, biologic activity, and in vivo application in animals. *J Nucl Med* 1990, 31(9):1501-1509.
121. Owen R: Reader bias. *Jama* 1982, 247(18):2533-2534.
122. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Eisenhut M, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A: Comparison of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC and [¹⁸F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006, 33(10):1115-1122.
123. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U: Comparison of (⁶⁸Ga-DOTATOC PET and (¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2007, 34(10):1617-1626.
124. Koukouraki S, Strauss LG, Georgoulas V, Schuhmacher J, Haberkorn U, Karkavitsas N, Dimitrakopoulou-Strauss A: Evaluation of the pharmacokinetics of ⁶⁸Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ⁹⁰Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33(4):460-466.
125. Lebtahi R, Cadiot G, Marmuse JP, Vissuzaine C, Petegnief Y, Courillon-Mallet A, Cattan D, Mignon M, Le Guludec D: False-positive somatostatin receptor scintigraphy due to an accessory spleen. *J Nucl Med* 1997, 38(12):1979-1981.
126. Brasken P, Lehto M, Renvall S: Fibronectin, laminin, and collagen types I, III, IV and V in the healing rat colon anastomosis. *Annales chirurgiae et gynaecologiae* 1990, 79(2):65-71.
127. Schafer K, Goller M, Stanka P, Ernst R, Zumtobel V: [Revascularization of colonic anastomoses]. *Langenbecks Archiv fur Chirurgie* 1991, 376(3):163-171.

128. Seboek D, Linscheid P, Zulewski H, Langer I, Christ-Crain M, Keller U, Muller B: Somatostatin is expressed and secreted by human adipose tissue upon infection and inflammation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, 89(10):4833-4839.
129. Elliott DE, Li J, Blum AM, Metwali A, Patel YC, Weinstock JV: SSTR2A is the dominant somatostatin receptor subtype expressed by inflammatory cells, is widely expressed and directly regulates T cell IFN-gamma release. *European journal of immunology* 1999, 29(8):2454-2463.
130. Reubi JC, Waser B, Markusse HM, Krenning EP, VanHagen M, Laissue JA: Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *European journal of pharmacology* 1994, 271(2-3):371-378.
131. Gupta S, Johnson MM, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Madoff DC, McRae SE, Hicks ME, Rao S, Vauthey JN et al: Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors: variables affecting response rates and survival. *Cancer* 2005, 104(8):1590-1602.
132. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S et al: Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-related cancer* 2005, 12(4):1083-1092.
133. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I: 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005, 49(3):237-244.
134. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M et al: Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2005, 23(1):70-78.
135. Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL: Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdominal imaging* 2004, 29(6):696-702.
136. Antunes P, Ginj M, Walter MA, Chen J, Reubi JC, Maecke HR: Influence of different spacers on the biological profile of a DOTA-somatostatin analogue. *Bioconjugate chemistry* 2007, 18(1):84-92.
137. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP: Imaging of neuroendocrine tumors. *Seminars in nuclear medicine* 2006, 36(3):228-247.
138. Shi W, Johnston CF, Buchanan KD, Ferguson WR, Laird JD, Crothers JG, McIlrath EM: Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. *Qjm* 1998, 91(4):295-301.
139. Bradley WG: Future cost-effective MRI will be at high field. *J Magn Reson Imaging* 1996, 6(1):63-66.

140. Reubi JC, Macke HR, Krenning EP: Candidates for peptide receptor radiotherapy today and in the future. J Nucl Med 2005, 46 Suppl 1:67S-75S.
141. Reubi JC: What is a false-positive somatostatin receptor scintigraphy? J Nucl Med 1998, 39(12):2193-2194.

8 Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. R. Bares, Ärztlicher Direktor der Abteilung für Nuklearmedizin der Eberhardt Karls Universität, möchte ich mich für die Bereitstellung des Themas bedanken.

Ein besonderes Dankeschön möchte ich zudem meiner Betreuerin, Fr. Dr. med. S. Eschmann, Ärztliche Direktorin der Abteilung für Nuklearmedizin des Marienhospitals Stuttgart, widmen. Für die gute Betreuung, die Auswertung der ^{68}Ga -DOTATOC-PET, Octreoscans und vieles mehr.

Für die Überlassung des Themas, die Betreuung, sowie die tatkräftige Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse möchte ich mich herzlich bedanken bei: Frau Dr. med. M. Eschmann, Herrn Professor Dr. med. R. Bares, Herrn Dr. Vonthein, Herrn Dr. med. P. Aschoff, Frau Dr. med. C. Pfannenber, Karin Freiberg und Christiane Ganter-Argast.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern Günter und Isolde Argast bedanken.

9 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname	Argast, Pascal
Geburtsdatum/-ort	15.05.1978 in Schramberg
Eltern	Isolde Argast und Günter Argast
Familienstand	Verheiratet

Schulbildung

1984-1988	Grundschule Aichhalden
1988-1995	Allgemeines Gymnasium, Schramberg
1995-1997	Zinzendorf Gymnasium, Königfeld
1997	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Ersatzdienst

1997	Vier Monate freiwilliger sozialer Dienst, USA
1998-1999	Zivildienst, Familien entlastender Dienst, Berlin

Studium

1999	Studium der Biologie, Eberhard Karls Universität, Tübingen
2001	Vordiplom Biologie, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen
2002	Stipendium des DAAD. Austausch mit der USP (Universidade de Sao Paulo), Brasilien
Sommersemester 2003	Studium der Medizin, TU Dresden
Wintersemester 2003-2008	Studium der Medizin, Eberhard-Karls-Universität, Tübingen:

- Ärztliche Vorprüfung am 03.09.2004
- Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung am 11.11.2008
- Approbation als Arzt am 25.11.2008

2009

Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemein-, und Viszeralchirurgie, Klinikum Ludwigsburg-Bietigheim, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Butters

Seit Januar 2010

Assistenzarzt in der Abteilung für Allgemein-, und Viszeralchirurgie, Klinikum am Steinberg, Reutlingen, Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Zimmermann
