

Diplomarbeit

**Möglichkeiten der nuklearmedizinischen
Tumordiagnostik mit Schwerpunkt Diagnostik
neuroendokriner Tumoren: Eine systematische
Übersichtsarbeit**

eingereicht von

Tristan Trojacher

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für
Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Univ.-Ass. Dr.ⁱⁿ med.univ. Susanne Stanzel

Univ.-Ass. Dipl.-Ing. Dr.techn. Herbert Kvaternik, MSc.

Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Reingard Aigner

Graz, 19.7.2017

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 19.7.2017

Tristan Trojacher eh

Danksagungen

Ich möchte herzlich allen danken, die diese Diplomarbeit möglich gemacht haben und mich auf meinem Weg dahin unterstützt haben.

Dies gilt besonders meinen Betreuerinnen und meinem Betreuer Univ.-Ass. Dr.ⁱⁿ med.univ. Susanne Stanzel, Univ.-Ass. Dipl.-Ing. Dr.techn. Herbert Kvaternik, MSc., Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Reingard Aigner, die durch ihre fachliche Kompetenz und klinische Erfahrung eine große Hilfe waren.

Ein besonderer Dank gebührt ebenfalls meinen Eltern, die mir immer mit gutem Rat und Tat zur Seite gestanden sind, meiner Schwester und meiner Freundin.

Vielen Dank auch an alle meine Freunde, die mich durch das Studium begleitet haben.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die neuroendokrinen Zellen bilden als sogenanntes DNES (Diffuses neuroendokrines System) eine Vielzahl von Hormonen im menschlichen Körper und weisen keine konkrete Organstruktur auf. Ein Teil davon, das GEP-System (Gastroenteropankreatisches System) arbeitet besonders eng zusammen und ist Ausgangspunkt für die häufigsten neuroendokrinen Tumoren (NET). Hierbei findet die Nuklearmedizin als funktionstopologische Modalität von okkulten, multifokalen und metastasierenden Tumoren Anwendung, da sie selbst kleine Tumorherde sichtbar werden lässt. Um einen Überblick über das breite Angebot an radioaktiven Tracern und ihre Indikationen zu bekommen, wurde diese systematische Übersichtsarbeit anhand der PRISMA-Richtlinien erstellt.

Methoden: Das Studienprotokoll wurde auf PROSPERO (CRD42017068846) registriert. Zur Sammlung passender Literatur wurden Internetquellen von PubMed und Web of Science (WoS) im Juni 2017 herangezogen. Alle Suchergebnisse wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen und die Duplikate entfernt. Anschließend wurden die Ergebnisse thematisch in tumorspezifische und – unspezifische gegliedert radioaktive Tracer gegliedert und anhand definierter Ausschlusskriterien aussortiert. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Diagnostik neuroendokriner Tumoren gelegt. Zuletzt wurden die passenden Studien nach ihrem Level of Evidence (LoE) bewertet und die Studien mit einem LoE I und II integriert.

Ergebnisse: Die Literatursuche ergab insgesamt 3334 Ergebnisse, die sich nach der systematischen Analyse auf 326 klinische Studien reduzierten. Davon waren nach Entfernung der Dubletten in der Gruppe der tumorspezifischen Tracer 108 und in der Gruppe der tumorunspezifischen Tracer 198 klinische Studien. Verwendete spezifische Stoffe sind die radionuklidmarkierten Tracer des Octreotids (Pentetreotid, DOTA-TOC/ NOC/ TATE), einem Somatostatinanalogon, sowie markiertes mIBG, monoklonale Antikörper, Natriumiodid, FDOPA und prostataspezifisches Membranantigen (PSMA). Unspezifische Tracer sind markiertes MIBI/ Tetrofosmin, FDG, Cholin, Fluorocholin, Natriumfluorid und Phosphonate.

Diskussion: Diese Arbeit belegt den erfolgreichen Einsatz der Nuklearmedizin bei der Diagnostik von Tumoren. Besonders neuroendokrine Tumoren, die sich bei

Lokalisation und Verhalten stark unterscheiden, können mit dem immer umfangreicher werdenden Angebot an radioaktiven Tracern besser in Stadien eingeteilt und dadurch therapiert werden. Limitationen bestehen jedoch noch durch die Verfügbarkeit und Kosten der Radiopharmaka.

Abstract

Background: The neuroendocrine cells are forming as the DNES (diffuse neuroendocrine system) a lot of hormones in the human body but do not have a defined organ structure. A part of them, as the so-called GEP-system (gastroenteropancreatic system), collaborates very closely and is an origin of the most common neuroendocrine tumors (NET). Despite their initially small size these tumors can spread very early and are often missed in radiological diagnostic imaging. In this case, the functional imaging of nuclear medicine as a function topological modality is a great tool to visualize tumors of unknown origin, the expansion of a known multifocal tumor disease and to locate hidden metastases. Thus, it was performed a systematic review to validate the vast supply of radioactive tracers and their indications.

Methods: The study protocol was reviewed and registered on PROSPERO (CRD42017068846). PubMed and Web of Science (WoS) were screened for literature search in June 2017. All clinical studies were collected and pooled into an Excel spreadsheet. Subsequently, the search results were grouped topically into tumor-specific and -unspecific radioactive tracers and screened based on defined exclusion criteria. Special attention is paid to the diagnosis of neuroendocrine tumors. Studies, which achieved a level of evidence (LoE) I or II were evaluated and compared.

Results: Literature search revealed 3334 results with the used terms. After systematic analysis was done 326 clinical trials were left. After removing the duplicates 108 clinical studies with tumor-specific and in 198 with tumor-unspecific tracers were identified. Among tumor-specific tracers are nuclide labeled forms of octreotide (pentetreotide, DOTA-NOC/ TOC/ TATE), an analog of somatostatin, as well as radiochemical labeled mIBG, monoclonal antibodies, sodium iodide, FDOPA and prostate-specific antigen (PSMA). Unspecific-tracers are labeled MIBI/ tetrofosmin, FDG, Cholin, fluorocholine, sodium fluoride und phosphonates.

Discussion: This systematic review shows the successful use of nuclear medicine in the identification of tumors. Especially neuroendocrine tumors which can differ greatly regarding their localization and behavior can be classified in stages and therefore treated by means of the steadily growing supply of radioactive tracers. However, limitations exist due to the availability and costs of radiopharmaceutics.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung.....	iii
Abstract.....	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung.....	1
1.1 Neuroendokrine Zellen und deren Tumoren – Begriffsdefinition	1
1.2 Neuropeptide des neuroendokrinen Systems	3
1.3 Allgemeines zu neuroendokrinen Tumoren.....	6
1.4 Arten neuroendokriner Tumoren	9
1.5 Multiple endokrine Neoplasien (MEN).....	16
1.6 Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik	18
1.7 Nuklearmedizinische Tumordiagnostik.....	21
2 Materialien und Methoden	24
2.1 Systematische Übersichtsarbeit.....	24
2.2 Suchstrategie	24
2.3 Organisation der Suchergebnisse	25
2.4 Bewertung des Level of Evidence	25
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Suchergebnisse	27
3.2 Radiopharmaka für die konventionelle Szintigraphie mit tumorspezifischer Anreicherung	29
3.3 Radiopharmaka für die Positronenemissionstomographie mit tumorspezifischer Anreicherung	41
3.4 Radiopharmaka für die konventionelle Szintigraphie mit tumorunspezifischer Anreicherung	51
3.5 Radiopharmaka für die Positronenemissionstomographie mit tumorunspezifischer Anreicherung	54
4 Diskussion	63
4.1 Nuklearmedizin in der Tumordiagnostik	63
4.2 Studienqualität und Limitationen	63
4.3 Systematische Literatursuche und Evaluation der Studienergebnisse der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik	65
5 Schlussfolgerung.....	68
6 Literaturverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

DNES.....	Diffuses neuroendokrines System
APUD.....	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System
GEP-System ...	gastro-entero-pankreatisches System
NET.....	neuroendokriner Tumor
NEN.....	neuroendokrine Neoplasie
NEC.....	neuroendokrines Karzinom
HWZ.....	Halbwertszeit
p.i.	post injectionem
Z.n.	Zustand nach
re.	rechts
li.	links
CTX.....	Chemotherapie
vs.....	versus
seitl.	seitlich
bds.	beidseits
V.a.	Verdacht auf
MBq.....	Megabecquerel
mCi.....	Millicurie
SUVmax.....	maximum Standardized Uptake Value
PCa.....	Prostatakarzinom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) (13).....	26
Abbildung 2: Diagramm zum Arbeitsprogress der systematischen Literatursuche	27
Abbildung 3: Rezeptorszintigraphie mit ¹¹¹ In-Octreotid: Normalbefund	32
Abbildung 4: Rezeptorszintigraphie mit ¹¹¹ In-Octreotid: Patient mit unklarem suspektem Leberrundherd – Metastase eines NET laut Histologie – Lebermetastase im kaudalen Anteil der Segmente 5 und 6 des rechten Leberlappens sowie Primum im rechten Mittelbauch	33
Abbildung 5: Rezeptorszintigraphie mit ^{99m} Tc-Tektrotyd: Patient mit Dünndarmkarzinoid, Zustand nach Hemikolektomie re., Lebermetastasen, Z. n. ⁹⁰ Y-Octreotidtherapie – Zwei Lymphknotenmetastasen mesenterieell paraaortal re.	35
Abbildung 6: ¹²³ I-mIBG-Ganzkörper-Szintigraphie 19h p.i.: Kleinkind mit V.a. Neuroblastom der re. Nebenniere, vergrößerte abdominelle Lymphknoten im MRT – in der Szintigraphie Normalbefund	39
Abbildung 7: ¹²³ I-mIBG-Ganzkörper-Szintigraphie: Kleinkind mit Neuroblastom IV ausgehend von der li. Niere – a und b: Knochenmetastase okzipital median, Lymphknotenmetastasen infraclaviculär li. und mediastinal li. c und d: Primum retroperitoneal li., Lymphknotenmetastasen paraaortal bds. bis an die Iliacalgabel reichend, Knochenmetastase in der Spina iliaca post. sup. dext. e und f: .. Knochenmetastasen in der distalen Femurdiaphyse re., re. Tibiakopf, diskret mittleres Femurdrittel li., lat. Femurkondyl li.	39
Abbildung 8: ¹⁸ F-FDOPA-PET-CT: Normalbefund.....	44
Abbildung 9: ¹⁸ F-FDOPA-PET-CT: a: PET-Bild b: PET-CT-Bild, Patient mit metastasiertem Ileumkarzinoid, Z.n. Radioligandentherapie, multiple Knochen-, Lymphknoten-, Leber- und Weichteilmetastasen	45
Abbildung 10: ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC PET-CT: Normalbefund, physiologische Mehrspeicherung im Proc. uncinatus pancreatis.....	48
Abbildung 11: ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC PET-CT: a: PET-Bild b: PET-CT Patientin mit Merkelzellkarzinom, Primum unbekannt, Z.n. CTX, multiple Lymphknotenmetastasen entlang der Aorta abd. beidseits und iliakal re.	49
Abbildung 12: ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC PET-CT: NET des Pankreas (Caput) im a: PET b: PET-CT c: Low-dose CT	49

Abbildung 13: a: ^{18}F -FDG-PET b.: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET c: ^{68}Ga -DOTA-NOC
PET-CT im Vergleich mit ^{18}F -FDG-PET-CT – deutlich gesteigerte SSR-Expression
bei mäßig erhöhtem Glukosemetabolismus bei NET des Caput pancreatis..... 57

Abbildung 14: ^{18}F -FDG-PET-CT: 14-jähriges Mädchen mit Synovialsarkom der
Scapula 57

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auflistung der Hormone, deren Wirkungen und Lokalisation der Zellen des GEP-Systems (4)	3
Tab. 2: Gradeinteilung von GEP-NET (8).....	7
Tab. 3: Einteilung der exkludierten Literatur	25
Tab. 4: Auflistung der klinischen in der Diplomarbeit beschriebenen Studien mit Level of Evidence I oder II nach systematischer Literatursuche und -analyse	28

1 Einleitung

Die Nuklearmedizin eröffnet eine Vielzahl an Möglichkeiten der Darstellung von funktionellen Vorgängen im menschlichen Körper. Vor allem in der Tumordiagnostik besitzt sie einen hohen Stellenwert, da sie die klassische Bildgebung über das rein Morphologische hinaus erweitert. Mittlerweile kann auf verschiedenste radioaktive Tracer zurückgegriffen werden, um unterschiedlichste Tumorarten zu diagnostizieren und deren Ausbreitung im Körper darzustellen. Ein in beinahe jedem Organsystem vorkommender Zelltyp sind die neuroendokrinen Zellen (1, 2).

Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit tumorunspezifischen und -spezifischen radioaktiven Tracern einschließlich ihrer molekularen Wirkmechanismen und praktischen klinischen Anwendung in der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik. Der Schwerpunkt wird dabei auf die heterogene Gruppe der Tumoren des neuroendokrinen Systems gelegt. Dadurch soll ein möglichst vollständiges Bild der in der Klinik verwendeten radioaktiven Tracer in Zusammenhang ihrer Untersuchungsmethodik und Indikation erstellt werden, um den derzeitigen Stand der zur Verfügung stehenden Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik zusammenzufassen.

1.1 Neuroendokrine Zellen und deren Tumoren – Begriffsdefinition

1.1.1 Das neuroendokrine System

Das neuroendokrine System ist zusammen mit dem Immunsystem für die intrazelluläre Kommunikation verantwortlich. Die Regulation der Zell- und Organsysteme des Körpers erfolgt dabei durch chemische Signalstoffe. Aufgrund der komplexen Regelkreise führen Störungen dieses Systems zu schwerwiegenden Syndromen (2).

Das neuroendokrine System beinhaltet sowohl die eigentlichen endokrinen Drüsen als auch das sogenannte diffuse neuroendokrine System (2).

1.1.2 Definition des diffusen neuroendokrinen Systems

Die Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems (DNES), früher auch APUD-System (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System), zeichnen sich durch folgende Merkmale aus:

- Geregelte Sekretion von Monoaminen und/oder Peptiden, welche auch im Nervensystem als Neurotransmitter zu finden sind.
- Produktion von neuronalen Proteinen

Nach dieser Definition gehören folgende neuroendokrine Zellen zum diffusen neuroendokrinen System:

- des Hypothalamus
- der Nebenschilddrüse
- der Epiphyse
- des Hypophysenvorderlappens
- des Gastrointestinaltraktes
- der Bauchspeicheldrüse (Inselzellen)
- des Bronchialsystems (Kultschitzky-Zellen)
- der Epidermis (Merkel-Zellen)
- des Nebennierenmarks
- der Schilddrüse (C-Zellen)
- des Sympathikus
- die Melanoblasten

Die genannten Zellen sind einzeln oder in kleinen Gruppierungen in vielen Epithelien des gesamten Körpers verstreut und erhalten dadurch den Namen „disseminierte neuroendokrine Zellen“ (2–4).

1.2 Neuropeptide des neuroendokrinen Systems

1.2.1 Hormone des GEP-Systems

Zelltyp	Lokalisation	Hormon	Wirkungen(Auswahl)
A	Pankreasinseln	Glukagon	Blutzuckerspiegelerhöhung
B	Pankreasinseln	Insulin	Blutzuckerspiegelsenkung
D	Pankreasinseln, Magen, Dün- und Dickdarm	Somatostatin	Hemmung endokriner und exokriner Zellen
EC	Magen, Dün- und Dickdarm	Serotonin und verschiedene Peptide	Darmpmotilität
ECL	Magen (Corpus und Fundus)	Histamin	Magensäureproduktion
G	Magen (Pars pylorica), Zwölffingerdarm	Gastrin	Magensäureproduktion, Pepsinogensekretion, ECL-Zellen-Stimulation
K	Dünndarm	GIP	Insulinfreisetzung und Magensäureproduktion
L	Dün- und Dickdarm	GLP-1	Insulinfreisetzung
S	Dünndarm	Sekretin	Erhöhung der Drüsensekretion

Tab. 1: Auflistung der Hormone, deren Wirkungen und Lokalisation der Zellen des GEP-Systems (4)

1.2.2 Neuroendokrine Zellen der Lunge

Die neuroendokrinen Zellen der Lunge verteilen sich auf das gesamte Epithel der Luftwege und bilden besonders an distalen Verzweigungen sogenannte neuroepitheliale Körperchen. Diese sind gut innerviert und werden daher vermutlich neben mechanischen und chemischen Reizen auch neural gesteuert (4).

1.2.3 Neuroendokrine Zellen des Magen-Darm-Traktes

Viele der neuroendokrinen Zellen befinden sich im Drüsenepithel des Verdauungstraktes des Menschen. Diese besitzen Eigenschaften, die denen der Zellen der Pankreasinseln sehr ähneln und werden daher zum gastro-entero-pankreatischen System (GEP-System) zusammengefasst. Der Großteil der neuroendokrinen Zellen kommt nur in bestimmten Teilen des Verdauungstraktes vor, wo hingegen die D-Zellen und EC-Zellen im gesamten Magen-Darm-Trakt zu finden sind (4, 5).

Ihre Aufgabe besteht in der Regulation der Verdauungstätigkeit mittel endokriner oder parakriner Sezernierung von Hormonen. Ihre Aktivierung erfolgt wahrscheinlich durch chemische Reize wie zum Beispiel Änderungen des pH-

Wertes, durch physikalische wie Dehnung der Hohlorganwand oder durch Hormone anderer neuroendokriner Zellen (4, 5).

1.2.4 Neuroendokrine Zellen des Pankreas

Die Bauchspeicheldrüse beinhaltet über 1 Million Zellinseln, die sich vor allem im Schwanzteil des Pankreas häufen. Diese Inseln bestehen aus mehreren tausend Epithelzellen und einer Vielzahl an Kapillaren (4).

Durch die unterschiedliche Farbintensität dieser Zellen in histologischen Präparaten ist es möglich, sie in mindestens 4 Zelltypen einzuteilen (4).

1.2.4.1 B-Zellen des Pankreas

Die B-Zellen oder β -Zellen machen ungefähr 70 % der Inselzellen aus und produzieren das Hormon Insulin, das zur Blutzuckersenkung benötigt wird. Stimuliert werden diese Zellen durch den Parasympathikus, einige neuroendokrine Hormone, wie zum Beispiel das „glucose-dependent insulintropic peptide“ (GIP) und glucagon-like peptide (GLP-1), und durch die Blutzuckerkonzentration im Blut (4).

1.2.4.2 A-Zellen des Pankreas

Die A-Zellen oder α -Zellen befinden sich eher am Rand der Pankreasinseln. Sie bilden das Hormon Glukagon, dessen Freisetzung durch einen niedrigen Blutzuckerspiegel angeregt wird. Es bewirkt die Erhöhung des Blutzuckerspiegels, indem es die Leber zur Glukoneogenese aus dem gespeicherten Glukagon der Leber anregt (4).

1.2.4.3 D-Zellen des Pankreas

Die D-Zellen oder δ -Zellen schütten Somatostatin aus, das größtenteils parakrin auf die A-Zellen, den exokrinen Anteil des Pankreas und bei hoher Konzentration auch auf die B-Zellen hemmend wirkt (4).

1.2.4.4 PP-Zellen des Pankreas

Die PP-Zellen produzieren das pankreatische Polypeptid, das ein Sättigungsgefühl hervorrufen kann (4).

1.2.5 Neuroendokrine Zellen der Schilddrüse

Die C-Zellen oder parafollikulären Zellen liegen einzeln oder in Gruppen neben den Follikelzellen und haben keinen Anschluss an das Follikellumen. Sie

produzieren das Polypeptid Kalzitinin, das in den Kalziumstoffwechsel eingreift und zu einer Senkung des Kalziumspiegels im Blut durch Hemmung der Osteoklasten bewirkt (4).

1.2.6 Neuroendokrine Zellen des Hypophysenvorderlappens

Die Zellen des Vorderlappens der Hirnanhangdrüse sind in Stränge und Nester gegliedert und von einer Basallamina umgeben. In Granula werden ihre produzierten Hormone gespeichert, die für eine verschiedene histologische Anfärbbarkeit sorgen. Immunhistochemisch kann man fünf Zelltypen unterscheiden: Mammatrope Zellen (Prolaktin), somatotrope Zellen (Wachstumshormon), kortikotrope Zellen (ACTH (adrenokortikotropes Hormon)), thyrotrope Zellen (Thyreotropin (TSH)), gonadotrope Zellen (follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH)) (4).

1.2.7 Neuroendokrine Zellen des Nebennierenmarkes

Das Mark der Nebennieren besteht aus veränderten postganglionären Nervenzellen, sogenannten Phäochromozyten, deren Neurone stark zurückgebildet sind. Sie schütten die Hormone Adrenalin (zu 80 %) und Noradrenalin (zu 20 %) aus. In Momenten großer sympathisch gesteuerter Erregung werden hohe Mengen dieser Hormone freigesetzt und haben dabei eine wichtige Funktion bei der Mobilmachung von Ressourcen in Stresssituationen und unterstützen die Sauerstoffzufuhr von Herz, Gehirn und Skelettmuskulatur (2, 3).

1.2.8 Neuroendokrine Zellen der Paraganglien

Ähnlich den Zellen des Nebennierenmarkes produzieren die Zellen der Paraganglien Katecholamine. Die retroperitoneal gelegenen Paraganglien sind kleine Zellgruppen, die sowohl feste Lokalisationen im Körper besitzen (zum Beispiel das Zuckerkandl-Organ am Abgang der Arteria mesenterica inferior) als auch unregelmäßig, oft entlang der Aorta, zu finden sind. Sie sind im Kindersalter zahlreicher als im Erwachsenenalter und dienen während der Fetalzeit und bei der Geburt als Chemorezeptoren, um durch Ausschüttung von Noradrenalin einem Sauerstoffmangel vorzubeugen (4).

Ein Teil dieser Paraganglien formieren sich zu sogenannten Glomusorganen, Chemorezeptoren, die auf pH-Änderung, Anstieg des CO₂ und Abfall des O₂-

Partialdruckes im Blut reagieren und über ihre Afferenzen auf das Kreislauf- und Atemzentrum einwirken (4).

1.3 Allgemeines zu neuroendokrinen Tumoren

1.3.1 Differenzierung von NEN, NET und NEC

Die neuroendokrinen Tumoren wurden früher als Karzinoide bezeichnet, was wiederholt zu Missverständnissen zwischen der Verwendung des Begriffes in der Pathologie und in der Klinik führte. So gelten dieser Begriff sowie der Begriff APUDom nach dem APUD-System als veraltet (2).

Der Terminus Karzinoide wurde nach Böcker (2) durch „neuroendokrine Neoplasie (NEN)“ ersetzt. Nach Anlauf (6) und Freudenberg, Riede (7) kann er mit dem Begriff „G1-NET“ (neuroendokrine Tumoren) gleichgesetzt werden.

Die neue WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2010 behält die grundlegenden Kriterien der WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000 bei, verlagert jedoch Lokalisation, Größe des Tumors und Tumorausbreitung in die TNM-Stadieneinteilung. Im Gegensatz zu früher werden nun alle NEN als potenziell maligne angesehen. Demzufolge wird nicht mehr zwischen benignen hoch differenzierten neuroendokrinen Tumoren und (niedrig malignen) hoch differenzierten Karzinomen unterschieden, sondern zwischen G1-NET und G2-NET. Die Bezeichnung neuroendokrines Karzinom (NEC) beschreibt im Gegensatz zu den zwei zuvor erwähnten Begriffen alle schlecht differenzierten NEN. Diese teilt man zusätzlich in die Gruppen der kleinzelligen und großzelligen Varianten ein. Die gemischten Neoplasien werden als adeno-/neuroendokrine Karzinome (MANEC) bezeichnet (2, 6).

Zur Prognose der GEP-NEN ist das proliferationsbasierte Grading von der ENETS 2006 und 2007 seit 2010 auch von der UICC und der WHO übernommen worden. Dabei wird die proliferative Aktivität nach dem Ki-67/MIB-1-Index im Schnittpräparat ermittelt und beeinflusst damit die Therapiewahl.

Alternativ ist es möglich, die Mitosen der Tumorzellen auszuzählen und den Tumor in eine von drei Gruppen einzuteilen:

Grad	Mitosen	Ki-67/MIB-1-Index
G1	<2	<=2 %
G2	2-20	3-20 %
G3	>20	>20 %

Tab. 2: Gradeinteilung von GEP-NET (8)

Eigene TNM-Stadieneinteilungen finden man bei NET des Magens, Dünndarms, Kolons, Rektums und der Appendix (6, 8).

1.3.2 Definition der NET

Alle NET sind als potenziell maligne zu betrachten und besitzen je nach Differenzierung eine unterschiedliche klinische Manifestation. Gut differenzierte Tumoren wachsen langsam, wohingegen die schlecht differenzierten häufig eine hohe Malignität aufweisen. (2)

1.3.3 Epidemiologie und Lokalisation der NET

Die NET machen unter den malignen Neoplasien ungefähr 2 % aus und sind bei Männern und Frauen gleich häufig anzutreffen (2).

Nachforschungen in Deutschland, den USA und Japan haben ergeben, dass die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren steigend ist. In Deutschland verfünffachte sich das Auftreten der NET von 1976 bis 2006. Der Zuwachs der Dünndarm-NET ist unter den NET am größten, während die Appendix-NET Erkrankungen stabil geblieben sind (9).

Die neuroendokrinen Tumoren tauchen in den Organen und Organsystemen auf, in denen sich neuroendokrine Zellen befinden. Zumeist finden sie sich im Jejunum (29 % aller neuroendokrinen Tumoren nach Böcker (Hg) 2012 – Pathologie (2), 5 % nach Wittekind u.a. (8)) und im Bronchialsystem (25 % aller NET laut Böcker (2), ungefähr 15 % laut Wittekind (8)). Weitere häufige Lokalisationen sind laut Wittekind (8) das gesamte GEP-System, nämlich Magen (ca. 15 %), Appendix (ca. 15 %), Pankreas (ca. 15%) und Ileum (15 %), bis auf das Hemikolon(ca. 3 %), Duodenum (4 %) und Ösophagus (<1 %). Andere Quellen wie Krams u.a. (10) meinen wiederum 45 % der NET wären in der Appendix zu finden. Weitere

Lokalisationen sind das Bronchialsystem, die Haut, der Thymus und der Urogenitaltrakt (2).

1.3.4 Ätiologie und Pathogenese der NET

Ursachen und Krankheitsentstehung sind bei der Mehrheit der NET nicht bekannt. Bei manchen Lokalisationen können jedoch genetische und schädigende Faktoren Tumoren begünstigen:

- Genetische Dispositionen wie bei multiplen endokrinen Neoplasiesyndromen
- Noxen, die im Zigarettenrauch enthalten sind (wie z. B. Benzpyrene) erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines kleinzelligen Lungenkarzinoms deutlich
- Atrophische Korpusgastritiden können durch ihre lange anhaltenden Hypergastrinämien eine Wachstumsstimulation der ECL-Zellen im Magen erreichen und damit zur Bildung multipler Tumoren aus diesen Zellen führen (2)

1.3.5 Basisdiagnostik und Marker der NET

Mittels der neurosekretorischen Marker Chromogranin A (CgA) und Synaptophysin, die in neuroendokrinen Zellen in Granula gespeichert werden, wird die standardisierte Pathodiagnostik durchgeführt, um neuroendokrine Zellen eindeutig zu identifizieren. CgA befindet sich in den Membranen der großen oder kleinen Granula und wird zur Produktion der Peptidhormone benötigt, jedoch werden in rektalen neuroendokrinen Neoplasien kein Chromogranin A ausgebildet und können somit dadurch nicht nachgewiesen werden. Synaptophysin ist ein Peptid, das in den kleinen Vesikeln neuroendokriner Zellen gespeichert wird (6, 10).

Andere Marker, die zur Diagnostik infrage kommen würden, wie zum Beispiel die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder CD56, das sowohl bei NET, aber auch bei wichtigen Differentialdiagnosen wie Lymphomen und vielen undifferenzierten Sarkomen positiv sein kann, sind zur allgemeinen Erstdiagnose für neuroendokrine Tumoren zu unspezifisch und nur für die Verlaufskontrolle zu empfehlen (6, 10).

Die Bestimmung der NSE findet beim kleinzelligen Lungenkarzinom und beim Neuroblastom als unspezifischer Nachweis einer neuroendokrinen Zellvermehrung Anwendung. Eine steigende NSE ist ein wichtiger Parameter für die Tumorprogression beim kleinzelligen Lungenkarzinom (2).

Zur genaueren Differenzierung der neuroendokrinen Tumoren können die Hormone, biogenen Amine oder Transkriptionsfaktoren der jeweiligen Tumoridentitäten verwendet werden, wobei auch Tumoren vorkommen, die Hormone normalerweise anderer neuroendokriner Zellen im Körper produzieren. Häufig im Magen sind zum Beispiel die histaminproduzierenden ECL-Zell-Tumoren, deren vesikulärer Monoamintransporter 2 (VMAT) durch Antikörper markiert werden kann. Duodenal finden sich meist gastrin-, somatostatin- oder serotoninproduzierende NET, wo hingegen im Appendix und im Ileum serotoninproduzierende am häufigsten sind. NEN der Bauchspeicheldrüse erzeugen am ehesten Hormone der pankreatischen Inselzellen wie Insulin, Glukagon, pankreatisches Polypeptid oder Somatostatin. Jedoch können auch andere Hormone wie ACTH, Kalzitonin oder vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP) von Tumoren des Pankreas produziert werden. Neuroendokrine Tumoren der Lunge können serotoninpositiv sein. Transkriptionsfaktoren werden zur Steuerung der spezifischen Zelldifferenzierung benötigt und bieten eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der NET. So ist zum Beispiel CDX-2 ein typischer Marker für neuroendokrine Tumoren der Appendix und des Ileums, da jene in über 90 % CDX-2 positiv sind. Islet-1, ein weiterer Marker, besitzt für NET der Bauchspeicheldrüse eine hohe Spezifität, wohingegen TTF-1 in ungefähr 50 % der NET der Lungen, jedoch kaum in NET des GEP-Systems zu finden ist (6).

1.4 Arten neuroendokriner Tumoren

1.4.1 NET der Lunge

In der Lunge entstehen 25 % der neuroendokrinen Neoplasien. Nur ein bis zwei Prozent der Lungentumoren sind neuroendokrinen Ursprungs und Männer wie Frauen sind gleich häufig betroffen. Ihr mittleres Erkrankungsalter ist mit ungefähr 45 Jahren niedriger als bei den anderen Tumoren, jedoch können sie in jedem Alter auftreten. Die G1 und G2-Stadien der NET finden sich in 80 % der Fälle nahe der Lungenhili. Ihre Entwicklung findet größtenteils intrabronchial statt, wodurch sie durch Einengung der Luftwege rezidivierende Bronchitiden und Atelektasen

hervorrufen können. Histologisch kann man die NET in groß- und kleinzellige unterteilen, wobei die Karzinome dieser beiden Tumore hochmaligne sind. Die kleinzelligen unterscheiden sich von anderen Lungenkarzinomen durch ihre kleinen Zellen und ihr schmales Zytoplasma. Die Tumorzellen können die Fähigkeit zur Produktion von ACTH besitzen, wodurch sich ein Cushing Syndrom als paraneoplastisches Syndrom manifestiert. Zusätzlich zum Hormonnachweis können mittels immunhistochemischer Diagnostik nach den neuroendokrinen Markern Chromogranin A und Synaptophysin zum Beispiel auch das neurale Adhäsionsmolekül CD56 = NCAM nachgewiesen werden. Als Progressionsparameter kann NSE verwendet werden (2, 10).

1.4.2 NET des Gastrointestinaltraktes

1.4.2.1 NET des Magens

Durch die heute häufig durchgeführte Gastroskopie werden viele NET des Magens als Zufallsbefunde entdeckt. Bei diesen Tumoren unterscheidet man drei mögliche Arten der Entstehung:

- Typ-I-NET des Magens: Hierbei entstehen oft multiple Tumoren durch eine Hyperplasie der ECL-Zellen des Magens auf dem Boden einer chronisch atrophischen Korpusgastritis. Er ist der häufigste NET-Typ der vor allem im Magenfundus entsteht und ist bei Frauen häufiger. Der Differenzierungsgrad ist hoch und es finden sich nur sehr selten (2-5 %) Lymphknotenmetastasen, bei denen der Tumor schon eine höhere Eindringtiefe über die Submukosa hinaus aufweist. Da es sich um eine chronische Erkrankung handelt neigen die Patienten/Patientinnen zu Rezidiven. Alle ein bis zwei Jahre regastroskopiert, ist die Prognose exzellent.
- Typ-II-NET des Magens: Treten als mehrere kleine Polypen im Magenfundus der Stadien G1 und G2 bei Patienten/Patientinnen mit einer multiplen endokrinen Neoplasie I (MEN I) auf. Der pH-Wert des Magens ist in diesem Fall deutlich erniedrigt und es liegt ein hoher Serumgastrinwert vor. Dieser Typ besitzt im Gegensatz zu Typ I eine schlechtere Prognose, da 10-30 % der Patienten/Patientinnen Lymphknoten- und Lebermetastasen aufweisen.

- Typ-III-NET des Magens: Eine sporadische oft einzelne Neoplasie, die gastrinunabhängig auftritt. Zum Diagnosezeitpunkt besitzen diese Tumoren eine Größe von über zwei Zentimetern, sind angioinvasiv und haben in 20-40 % der Fälle bereits metastasiert. Er ist der zweithäufigste Magen-NET und ist schlechter differenziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten/Patientinnen macht nur 50 % aus (9).

Holzer (9) beschreibt noch zusätzlich einen Typ IV, welcher schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome mit hoher Proliferationsrate darstellt und Anteile von Adenokarzinomen besitzen kann. Dieser tritt wie der Typ III solitär auf und metastasiert durch seine Angiovasivität sehr häufig.

1.4.2.2 NET des Duodenums

Die neuroendokrinen Neoplasien des Zwölffingerdarmes befinden sich vor allem im proximalen Anteil des Duodenums (>90 % im 1. und 2. Abschnitt des Duodenums), sind meist unter einem Zentimeter groß. Jedoch sind in über 60 % nach Böcker (2) und in 40-60 % nach Holzer (9) bereits Lymphknotenmetastasen bei Diagnosestellung vorhanden, die größer sein können als der Primärtumor. Trotzdem ist die Prognose günstig. Es gibt sowohl ein sporadisches als auch ein hereditäres Auftreten innerhalb einer multiplen neuroendokrinen Neoplasie Typ I.

Eingeteilt werden sie nach ihrer Hormonproduktion, wobei es sich bei zirka 60 % der NET um Gastrinome, bei 15 % um Somatostatinome und bei 10 % um Paragangliome handelt. Seltener sind nicht funktionelle neuroendokrine Tumoren und Karzinome. Ungefähr die Hälfte der Gastrin produzierenden Tumoren sind Auslöser eines Zollinger-Ellison-Syndroms. Somatostatinome, die an der Papilla Vateri gelegen sind, sind oft mit einer Neurofibromatose Recklinghausen Typ I verbunden. Symptome der NET im Duodenum reichen von unspezifischer Oberbauchsymptomatik bis hin zu Ikterus bei Verschluss der Duodenalpapille und Erbrechen und Übelkeit bei Verlegung des Darmlumens durch den Tumor (2, 9).

1.4.3 NET des Jejunums und Ileums

Eine häufige Lokalisation der neuroendokrinen Tumoren (29 % aller NET) ist das terminale Ileum. Im Dünndarm entstehen 84 % der NET im Ileum. Tumoren über zwei Zentimeter haben oft schon lymphogen und hämatogen metastasiert. Dabei können sie durch ihre Größe und die begleitende Fibrosierung des Mesenteriums zu einer Obstruktion des Darmes führen (2, 10).

Durch die Freisetzung von Serotonin und Substanz P als auch durch Auslösung der Kininkaskade durch Kallikrein und Bildung von Bradykinin kommt es zum Karzinoidsyndrom, wobei es erst nach einer Metastasierung der Leber auftritt, da dies den Abbau von Serotonin und Substanz P verhindert und somit zu einem zusätzlichen Anstieg dieser Neuropeptide führt. Auswirkungen dieses Anstiegs sind akute Flush-Symptomaten (Rötung des Gesichts durch Vasodilatation der Gefäße), kolikartige Bauchschmerzen, wässrige Diarrhöen und Bronchuskonstruktionen. Dieses Syndrom kann zusätzlich durch Stress ausgelöst werden. Bei längerem Bestehen kommt es zu einer knorpelartigen Verdickung des Endokards und der Herzklappen, vor allem des rechten Herzens, was zu einer Pulmonal- und/oder Trikuspidalinsuffizienz führen kann (2, 10).

1.4.3.1 NET der Appendix

In der Appendix treten 19 % der neuroendokrinen Tumoren auf, die sich durch Serotonin-Produktion auszeichnen, jedoch selten eine hormonale Symptomatik hervorrufen. 70 % finden sich dabei in der Appendixspitze und werden oft zufällig im Zuge einer Appendektomie entdeckt. Die Prognose dieser Tumoren ist gut, da sie in der Regel gut differenziert sind und keine Metastasen aufweisen. Typische, jedoch seltene Tumoren der Appendix sind auch die, früher als Becherzellkarzinoide bezeichneten, adenoneuroendokrinen Karzinome, welche sowohl neuroendokrine als auch muzinöse Tumorzellen aufweisen. Diese Tumoren besitzen eine deutlich schlechtere Prognose und verbreiten sich oft durch Aussaat in die Peritonealhöhle (2, 9).

1.4.3.2 NET des Kolons und Rektums

Die Inzidenz der NET, die im Dickdarm und Rektum auftreten, ist steigend. Im Rektum kommen 13 % aller NET des GI-Trakts vor, wobei sie oft bei Koloskopien als Zufallsbefund entdeckt werden. Im Kolon sind sie seltener, dafür aber öfter maligne. Bis zu einer Größe von unter zwei Zentimetern können diese Polypen endoskopisch abgetragen werden. Bei unvollständiger Abtragung, Muskelinfiltration oder einem niedrigen Differenzierungsgrad (G3) wird eine Resektion des jeweiligen Darmabschnittes notwendig (2, 9).

1.4.4 NET des Pankreas

Die neuroendokrinen Tumoren der Bauchspeicheldrüse entstehen aus den Inselzellen und weisen daher oft eine Produktion der dort gebildeten Hormone auf.

So kann man zwischen hormonell aktiven und inaktiven Tumoren unterscheiden, wobei die hormonaktiven je nach Hormon eine spezielle Symptomatik aufweisen. Trotz histologisch guter Differenzierung der hormonaktiven Tumoren weisen sie außer dem Insulinom häufig eine klinische Malignität auf. Unter den hormonaktiven neuroendokrinen Tumoren finden sich sowohl die häufigeren Insulinome und Gastrinome als auch die selteneren VIPome (Tumor mit der Produktion von vasoaktivem intestinalem Polypeptid) und Glukagonome. Von besonders großer Seltenheit sind neuroendokrine Tumoren, die GRH (gonadotropin releasing hormone), ACTH, Parathormon, Kalzitonin und Renin produzieren. Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren werden als Zufallsbefunde, durch ihre lokale Symptomatik oder ihre Metastasen entdeckt und sind dadurch meist größer als hormonell aktive Tumoren. Sie produzieren oft pankreatisches Polypeptid und lassen sich trotz fehlender Hormonausschüttung mittels Immunhistochemie durch ihre gespeicherten Hormone und neuroendokrinen Marker anfärben (2, 9).

Die häufigsten funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, die Insulinome, haben großteils einen gutartigen Verlauf (>90 %) und sind meist chirurgisch heilbar. Sie sind bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern und kommen in 90 % der Fälle einzeln vor. 10 % der Insulinome sind multipel und in 4 % entstehen sie im Rahmen der MEN I. Durch ihre meist geringe Größe sind sie schwer zu diagnostizieren und lokalisieren. Die Hypoglykämie, die durch ihre Insulinproduktion entsteht und sich durch Verwirrung, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Koma und verändertes Verhalten äußern kann, wird in vielen Fällen übersehen, da sie anfallsartig auftritt. Zusätzlich können adrenerge Reaktionen des Körpers auf den niedrigen Blutzuckerspiegel und Gewichtszunahme Hinweise auf diesen Tumor liefern. Die Diagnose eines Insulinoms kann oft Jahre in Anspruch nehmen. Biochemisch fällt der Tumor durch niedrige Glukosewerte (≤ 40 mg/dl), eine hohe, nicht durch den niedrigen Blutzuckerspiegel supprimierbare Insulinkonzentration und erhöhte C-Peptid-Werte im Blut auf. Orale Antidiabetika müssen durch Untersuchungen des Blutes und/oder des Urins ausgeschlossen werden. Beweisend für den Tumor ist ein stationärer 48- bis 72-Stunden-Hungerversuch. Die Lokalisationen von Insulinomen verteilen sich gleichmäßig über den gesamten Pankreas (2, 9, 11).

Das Gastrinom ist der zweithäufigste funktionelle Tumor des Pankreas. So wie im Duodenum wird das Gastrinom durch die erhöhte Gastrinproduktion und die daraus resultierende pH-Wert-Erniedrigung im Magen und Duodenum diagnostiziert, was rezidivierende, meist atypisch lokalisierte Magengeschwüre und Dünndarmgeschwüre zur Folge hat. Dieser Symptomkomplex wird als Zollinger-Ellison-Syndrom bezeichnet. 20-30 % der Gastrinome sind mit einer MEN I assoziiert. Diagnostisch lässt sich sowohl ein hoher Nüchtern gastrinwert als auch ein Gastrinanstieg um mehr als 100 % nach Provokation mit Sekretin nachweisen. 60-90 % der Gastrinome der Bauchspeicheldrüse sind maligne, groß und haben oft bereits schon in die Leber metastasiert. Maligne Gastrinome des Pankreas besitzen scheinbar eine schlechtere Langzeitprognose als Gastrinome des Duodenums (2, 9, 11).

Ein sehr seltener maligner neuroendokriner Tumor ist das VIPom, der vasoaktives intestinales Polypeptid und andere pankreatische Polypeptide sezerniert und damit ein Verner-Morrison Syndrom (WDHH-Syndrom (Water Diarrhea Hypokalemia Hypochlorhydria)) hervorrufen kann, das sich durch wässrige Durchfälle, Hyokaliämie, Hypochlorhydrie oder Achlorhydrie auszeichnet. Der im Blut vorzufindende hohe VIP-Wert wirkt dabei stark sekretionsfördernd auf den Darm und die Bauchspeicheldrüse (11).

Das Glukagonom ist ein äußerst seltener Tumor, der aus den A-Zellen des Pankreas entsteht und vermehrt Glukagon produziert, was sich klinisch durch eine nekrolytische Dermatitis, Diabetes mellitus und Gewichtsverlust äußert (2, 11).

1.4.5 NET der Schilddrüse

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom geht aus den C-Zellen der Schilddrüse hervor und macht nur weniger als 5 % laut Krams (10) bzw. 3-10 % nach Böcker (2) der Schilddrüsenkarzinome aus. Über 75 % dieser NET treten sporadisch mit einem mittleren Alter von 50 Jahren, der Rest im Zuge einer MEN 2 um das 20. Lebensjahr auf. Sie metastasieren meist anfangs lymphogen in die Halsregion und später hämatogen in Lunge und Leber. Die Prognose der spontanen Form ist ohne Metastasen bei Diagnosestellung gut, jedoch beträgt die mittlere 10-Jahre-Überlebensrate bei Fernmetastasen nur 40 %. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom bei MEN 2 verläuft wesentlich aggressiver, daher werden

Kinder aus Familien mit bekannter MEN 2 je nach Mutationslokalisierung früh thyroidektomiert, um die Entstehung von Tumoren zu verhindern (2, 10).

1.4.6 NET des Nebennierenmarkes und der Paraganglien

Ein seltener katecholaminproduzierender neuroendokriner Tumor der chromaffinen Zellen des Nebennierenmarkes ist das Phäochromozytom. Bei Vorkommen dieser Tumoren außerhalb des Nebennierenmarkes bezeichnet man sie als extraadrenale oder sympathische Paragangliome. Ihr Entstehungsgipfel liegt zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr. 70-90 % der Tumoren treten einseitig im Nebennierenmark auf, 10-20 % beidseitig. 5-10 % der adrenalen und bis zu 40% der Tumoren der Paraganglien sind maligne. Histologisch lässt sich der Malignitätsgrad durch die Morphologie des Tumors nicht einschätzen, großteils ist das nur durch lymphogene und hämogene Metastasen in Lymphknoten, Leber oder Skelett bestimmbar. In bis zu 25 % der Fälle handelt es sich um einen hereditären Tumor. Phäochromozytome entstehen sowohl bei einer MEN 2 als auch bei einem Von-Hippel-Lindau-Syndrom, bei einer Neurofibromatose Typ 1 und einem familiären Paragangliom/Phäochromozytom-Syndrom. Phäochromozytome des Nebennierenmarks produzieren meist Adrenalin, während die extraadrenalen Formen häufiger Noradrenalin produzieren, in seltenen Fällen kann auch Dopamin freigesetzt werden. 0,2 % aller Hypertoniker lassen sich auf ein Phäochromozytom zurückführen. Diese leiden unter anfallsartigen Kopfschmerzen, Herzklopfen, Angst, Zittern, Schwitzen und Gesichtsrötung bei sehr hohem Blutdruck. Diese Krisen können manchmal durch Palpation des Abdomens ausgelöst werden. 50 % der Erwachsenen und 90 % der Kinder leiden zusätzlich an persistierender Hypertonie. Diagnostisch werden die Katecholaminmetabolite, Metanephrine und Normetanephrine im Plasma oder die Katecholamine oder deren Metabolite im angesäuerten 24-Stunden-Urin bestimmt. Bei mäßig erhöhten Werten kann ein Clonidin-Hemmtest durchgeführt werden, bei dem der Katecholaminmetabolitenspiegel im Plasma bei Erkrankten nicht abnimmt. Da 85 % der Phäochromozytome gutartig sind, ist es möglich bei ca. 90 % der Patienten/Patientinnen durch operative Entfernung des Tumors eine Heilung zu erzielen (2, 10, 11).

Das Neuroblastom ist der häufigste extrakraniell auftretende bösartige Tumor im Kindesalter und findet sich im Nebennierenmark und in den benachbarten (ca.

80 %) oder intrathorakalen Paraganglien (ca. 20 %). Der Tumor kommt sowohl sporadisch als auch hereditär vor und entsteht meist vor dem vierten Lebensjahr (ca. 80 %), in ca. 35 % der Fälle sogar vor dem zweiten Lebensjahr, jedoch können gelegentlich auch Jugendliche und Erwachsene betroffen sein. Das Neuroblastom produziert in den meisten Fällen Dopamin, kann aber durch seinen raschen Verlauf häufig erst durch Metastasen klinisch manifest werden. Ein Erkrankungsalter von unter einem Jahr und eine erhöhte Ausscheidung von Katecholaminmetaboliten im Harn, was auf einen höheren Differenzierungsgrad des Tumors schließen lässt, sind prognostisch günstige Zeichen. Ein Teil der Neuroblastome ist trotz ausgedehnter Metastasierung vor allem im Säuglingsalter fähig, sich spontan zurückzubilden (Stadium IVs) (10, 11).

1.4.7 NET der Haut

Ein seltener neuroendokriner Tumor leitet sich aus den Merkelzellen der Haut ab. Das sogenannte Merkelzellkarzinom tritt dabei in 90 % der Fälle im Gesicht und an den Extremitäten auf. Bei Diagnosestellung besitzt es meist eine Größe von ein bis zwei Zentimetern, ist rötlich verfärbt und gelegentlich ulzeriert. Sein Wachstum ist relativ langsam, jedoch verhält es sich maligne (2, 10).

1.5 Multiple endokrine Neoplasien (MEN)

Multiple endokrine Neoplasien sind polyglanduläre Störungen, bei denen endokrine und nichtendokrine Organe von Hyperplasien oder Tumoren, betroffen sind. In vielen Fällen lassen sich solche Erkrankungen durch Anamnese oder klinische Familienuntersuchungen bereits vermuten, es ist aber stets eine molekulargenetische Untersuchung zur Sicherung der Diagnose erforderlich. Anhand der Tatsache, dass Mutationen bei Keimbahnmutationen in allen Körperzellen und nicht nur in den Tumorgewebszellen nachzuweisen sind, kann man ein hereditäres Leiden von sporadischem Auftreten von Tumoren unterscheiden (2).

1.5.1 MEN Typ 1

Die MEN Typ 1 oder das Wermer Syndrom ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung durch einen Gendefekt im MEN-1-Gen, einem Tumorsuppressorgen, welches das Protein Menin codiert. Diese Mutation äußert sich in ca. 95 % durch einen primären Hyperparathyreoidismus, der Folge einer

adenomatösen Hyperplasie der Nebenschilddrüsen ist. Als Leittumoren gelten Pankreastumore wie das Gastrinom, Insulinom oder andere, die bei 50 % der Betroffenen auftreten, da bei einer MEN 1 zahlreiche multihormonale Mikroadenome neben einzelnen Makroadenomen im Pankreas und Duodenum auftreten können, die jedoch langsam wachsen und spät streuen. In ca. 30 % der Fälle sind auch Prolaktin produzierende oder funktionell inaktive Hypophysentumoren vertreten, die in seltenen Fällen auch zur Wachstumshormon- oder ACTH-Produktion fähig sind. Außerdem können neuroendokrinen Tumoren bei diesem Syndrom auch in Magen, Thymus und Lunge auftreten (2, 10, 11).

1.5.2 MEN Typ 2

Die MEN Typ 2 wird in einen Typ 2a und einen Typ 2b unterteilt. Unterschiede lassen sich dabei in den Mutationsmustern der Erkrankungen finden. So kommt es bei der MEN 2a zu mehreren sogenannten Missense-Punktmutationen in den Exons 10 und 11, seltener 13 und 14 im RET-Protoonkogen. Bei der MEN 2b hingegen handelt es sich um eine einzige Mutation im Exon 16. Die MEN 2 wird ebenfalls autosomal dominant vererbt (2, 11).

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom kommt in allen Fällen der auch als Sipple-Syndrom bezeichneten MEN 2a (70 % der MEN Typ 2) vor und gilt daher als Leittumor dieser Erkrankung. Zusätzlich entstehen in 50 % der Fälle Phäochromozytome und in 20 % ein primärer Hyperparathyreoidismus. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom sowie das Phäochromozytom gehen aus einer nodulären Hyperplasie der Schilddrüse bzw. des Nebennierenmarkes hervor und sind deswegen oft bilateral und multifokal anzutreffen. Das Phäochromozytom tritt dabei meist später als das medulläre Schilddrüsenkarzinom auf. Zusätzlich ist das Auftreten von Gliomen, Glioblastomen und/oder Meningeomen möglich (2, 10, 11).

Die MEN 2b, Gorlin-Syndrom, kann zu medullären Schilddrüsenkarzinomen, Phäochromozytomen, Neurinomen der Schleimhäute und einer Ganglioneuromatose führen. Patienten/Patientinnen besitzen einen Marfan-Syndrom-ähnlichen Habitus mit schlankem Körperbau, langen Extremitäten, Arachnodaktylie und Überstreckbarkeit der Gelenke (10, 11).

1.6 Möglichkeiten der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik

1.6.1 Physikalische Grundlagen der Radioaktivität

Der radioaktive Zerfall bezeichnet die Wahrscheinlichkeit einer gewissen Menge von radioaktiven Atomkernen in einer bestimmten Zeit zu zerfallen. Die mittlere Anzahl der zerfallenden Kerne pro Zeiteinheit bei dieser Menge von Atomkernen nennt man Aktivität. Die Einheit dieser Aktivität, die die Zerfallsrate eines Stoffes darstellt, ist das Becquerel (Bq). Einen sich aus gleichartigen Atomen zusammensetzender Stoff nennt man Nuklid (1, 12).

Radioaktive Atome besitzen die Eigenschaft, Energie auszusenden. Dies kann sowohl mittels geladener Teilchen, Alpha- oder Betastrahlung als auch als elektromagnetische Strahlung in Form von Photonen, sogenannte Gammastrahlung, geschehen. Teilchenstrahlung gibt durch ihre geringere Reichweite ihre Energie in die nähere Umgebung ab, wodurch diese Strahlung bei der nuklearmedizinischen Therapie Anwendung findet. Anders als die Teilchenstrahlung erlaubt die Photonenstrahlung den Transport von abgegebener Energie über größere Entfernungen hinweg, weshalb diese Art von Strahlung durch Detektoren außerhalb des Körpers eines/einer Patienten/Patientin registriert werden kann und somit die Lokalisation der Strahlenquellen erlaubt. Die Gammastrahlung bewegt sich mit Lichtgeschwindigkeit als elektromagnetische Welle fort. Schwächungen dieser Strahlung entstehen beim Durchqueren von Materie durch drei verschiedene Wechselwirkungsprozesse, die für die Messung der Strahlung bei Untersuchungen auch eine Rolle spielen:

- Der Photoeffekt: kommt bei vollständiger Absorption der Photonenenergie in der Elektronenhülle eines Atoms zu Stande. Dabei wird ein Elektron aus der K- oder L-Hülle gelöst, das mit der verbleibenden Energie aus der Atomhülle transportiert wird. Durch Auffüllen der entstandenen Elektronenlücke kann es zur Entstehung von Röntgenstrahlung kommen.
- Als Compton-Effekt bezeichnet man einen unelastischen Stoß zwischen einem Photon und einem in einer äußeren Hülle gelegenen und damit schwach gebundenem Elektron. Bei diesem Vorgang wird nur ein Teil der Energie des Photons auf das kollidierte Elektron übertragen, wobei sowohl das Photon als auch das Elektron sich in einem gewissen Streuwinkel vom Aufprallsort fortbewegen.

- Bei der Paarbildung wandelt sich ein Photon im Feld eines Atomkerns in ein Positron-Elektron-Paar um. Das Positron vernichtet sich jedoch innerhalb kurzer Zeit gemeinsam mit einem Elektron, wobei die sogenannte Vernichtungsstrahlung entsteht (1, 12).

1.6.2 Szintigraphie

1.6.2.1 Die planare Szintigraphie (Die Gammakamera)

Zum Erstellen eines Szintigramms wird üblicherweise eine Gammakamera benötigt, die es möglich macht, in einem gewissen Gebiet die räumliche Verteilung von Gamma-Strahlen emittierenden Stoffen zu bestimmen und sichtbar zu machen. Die verwendeten Kameras können nach ihrer Verwendungsart eingeteilt werden. Eingesetzt werden stationäre Gammakameras, die sich bei der Datenakquisition von Strahlung nicht bewegen (planare Szintigraphie), fahrende Kameras, die sich entlang der Längsachse des/der zu untersuchenden Patienten/Patientin bewegen (Ganzkörperszintigraphie) und um den/die Patienten/Patientin rotierende Kameras (SPECT). Mengenmäßig bindet bei tumorspezifischer Anreicherung nur ein kleiner Teil des Radiopharmakons an die Zielzellen des Tumors. Dementsprechend sind die planar mittels Gammakamera darstellbaren Anreicherungen meist wenig intensiv. Als Konsequenz wird in solchen Fällen auf eine Schichttechnik (SPECT) zurückgegriffen, die bei besseren Ergebnissen jedoch längere Aufnahmezeiten benötigt (1, 12).

1.6.2.2 Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie

Die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) hat gegenüber der planaren Szintigraphie den Vorteil, dass das am Ende resultierende Bild durch die Rotation der Detektorköpfe um den/die Patienten/Patientin nicht nur zweidimensionale Informationen über die Anreicherung der Radionuklide im Körper des Patienten/der Patientin enthält, sondern eine Darstellung der dreidimensionalen Nuklidverteilung. Durch die Änderung der Winkel der Detektorköpfe entsteht anfangs eine Vielzahl von zweidimensionalen Projektionen der dreidimensionalen Radionuklidverteilung, wobei sich die Verteilung der Radionuklide in der transaxialen Schicht aus den korrespondierenden Zeilen der einzelnen planaren Szintigramme errechnen lässt. Verwendet wird dabei die gefilterte Rückprojektion (filtered back-projection [FBP]), eine Methode bei der die aufgenommenen Abbildungen der dreidimensionalen Objekte unter Zuhilfenahme aller Projektionen

wieder zurück an ihre errechnete Position im Raum gebracht werden, um durch eine darauffolgende Filterung ein überlagerungsfreies Bild zu erhalten (1).

Durch dieses Verfahren nähert man sich aber nur der ursprünglichen Verteilung an, da die begrenzte Auflösung und die unbekannte Schwächung der Strahlen beim Verlassen des Körpers durch Photoeffekt und Compton-Streuung eine exakte Darstellung ohne Hilfsmittel nicht zulassen. Diese schräg auftreffende Streustrahlung, die durch die zuvor erwähnten Effekte entsteht, wird durch einen Kollimator, eine mit Löchern versehene Bleischicht, absorbiert und dadurch vom Szintillationskristall (NaI(Tl)) ferngehalten wird. Mittlerweile werden im klinischen Alltag zusätzlich neue iterative Rekonstruktionsverfahren angewandt, welche mithilfe eines Try-and-Error-Verfahrens nur die wahrscheinlichsten planaren Aufnahmen einer Nuklidverteilung im dreidimensionalen Raum erfassen und somit das Ergebnis noch weiter an die Realität annähern (1).

Bei einer SPECT-Untersuchung rotiert der Messkopf auf einer 360°-Kreisbahn um den/die Patienten/Patientin. Diese SPECT-Bilder können im Gegensatz zu denen der planaren Szintigraphie mit anderen tomografischen Verfahren wie der Computertomographie (CT) verglichen und fusioniert werden (1, 12).

1.6.2.3 Positronenemissionstomographie (PET)

Der Positronenemissionstomograph verwendet im Gegensatz zum SPECT die sogenannte Vernichtungsstrahlung oder Anhilationsstrahlung, um die Position der Nuklide im Körper des Patienten/der Patientin zu erhalten. Dafür werden bei einer PET-Untersuchung Positronenstrahler verwendet, die bei ihrem Zerfall ein Positron abgeben, welches zusammen mit einem Elektron in zwei Gammaquanten umwandelt wird, welche sich in genau gegensätzlicher Richtung mit Lichtgeschwindigkeit voneinander wegbewegen. Diese Teilchen können dann von einem PET-Gerät, dessen Detektoren sich ringförmig um den/die Patienten/Patientin befinden, registriert werden. Im Gegensatz zur Gammakamera wird aufgrund der hohen Energie der Gammastrahlung als Szintillationskristall Bismutgermanat (BGO) oder zunehmend auch Lutetiumoxyorthosilicat (LSO) im Detektor verwendet. Um die Schwächung der Strahlung durch den Körper von den entstandenen Bildern rückrechnen zu können, war vor der Kombination mit dem CT-Gerät eine externe Transmissionsquelle notwendig (1, 12).

1.6.2.4 Positronenemissionstomographie mit Computertomographie(PET-CT)

Die PET ist hervorragend geeignet, um funktionelle Vorgänge im Körper von Patienten/Patientinnen darzustellen, jedoch ist die anatomische Beurteilbarkeit im resultierenden Bildmaterial eingeschränkt. Durch die bauliche Kombination von einem PET-Scanner mit einem CT-Gerät kann eine sequenzielle Akquisition sowohl der funktionellen PET-Komponente als auch der dazugehörigen morphologischen CT-Komponente ohne Umlagerung und Transport des/der Patienten/Patientin durchgeführt werden. Diese Vorgehensweise verhindert größtenteils Fehler, die durch eine falsche räumliche Ausrichtung entstehen würden. So wird es einfacher, beide Bildarten zu fusionieren und Bilder zu ermöglichen, die sowohl Informationen über die Traceranreicherungen im Körper als auch über die genaue anatomische Position dieser Anreicherungen geben. In der Onkologie haben sich diese Kombinationsgeräte bereits in der Klinik etabliert und die einzelne PET-Untersuchung nahezu verdrängt. Durch die Verwendung von 3D-PET-Scannern, die nicht mit einem Kollimator ausgestattet sind, wurde es notwendig, die externe Transmissionsquelle mit der CT-Komponente zu ersetzen, um die Positronenschwächung der Emissionsstrahlung bei der PET-Untersuchung zu ermitteln. Aufgrund der höheren Empfindsamkeit und Ortsauflösung der PET-CT sind PET-Tracer den Radiopharmaka für die konventionellen Gammakameras überlegen (1, 12).

1.6.2.5 Positronenemissionstomographie mit Magnetresonanztomographie

Nicht nur mit der CT, sondern auch mit der MRT kann eine PET kombiniert werden. Der Vorteil der MRT ist, dass sie über einen besseren Weichteilkontrast verfügt, keine zusätzliche Strahlenexposition besitzt und manche funktionelle Gegebenheiten im Gewebe wie zum Beispiel die Diffusion von Wasserteilchen in Tumoren registrieren kann. Die Bildgebung der PET- und MRT-Komponente kann man sowohl sequenziell als auch simultan erfolgen (1).

1.7 Nuklearmedizinische Tumordiagnostik

Die nuklearmedizinische Tumordiagnostik verwendet mit Radionukliden markierte Stoffe, die entweder im Stoffwechsel von Tumoren eine Rolle spielen oder die die Bindungseigenschaften eines Tumors nutzen, um diesen zu markieren und

sichtbar zu machen. Dadurch entsteht neben den morphologischen bildgebenden Verfahren eine zusätzliche Möglichkeit, Tumorzellen nachzuweisen und ihre Verteilung im Körper darzustellen. Wird bei einer Tumoridentität die genaue Histologie bekannt oder zeigen sich in Laboruntersuchungen Hinweise auf spezielle Tumoren durch pathologisch erhöhte Hormonwerte oder Tumormarker, können nuklearmedizinische Verfahren zur Detektion der Tumorzellen herangezogen werden (1).

Gleichzeitig wird durch das Anreicherungsmuster des Tumorgewebes bei der Diagnostik möglich abzuschätzen, ob zum Einsatz einer nuklearmedizinischen Therapie eine genügend intensive Speicherung der Tumorzellen bzw. die Wirksamkeit einer Therapie (Pretesting) gegeben ist. Somit hängt der Erfolg nuklearmedizinischer Methoden von der Speicherintensität des jeweiligen Tumors für den verwendeten Tracer ab. Ist der Tumor anders konfiguriert als angenommen, können selbst große Metastasen durch die Untersuchung nicht sichtbar gemacht werden (1).

Zusätzlich erhält man durch die funktionelle Abbildung der Tumorzellen die Möglichkeit, trotz fehlender pathologischer Vergrößerung von Gewebe Tumorabsiedelungen zu erkennen. Anwendung findet dies beispielsweise bei der Frage nach Lymphknotenmetastasen (N-Staging), deren malignes Potenzial zuvor nicht erkennbar war. Durch die Verwendung nuklearmedizinischer Verfahren lässt sich dadurch auch die Dignität des Tumors genauer bestimmen (1).

In schwierigen Fällen, in denen der primäre Tumorherd durch radiologische Methoden nicht auffindbar ist, kann bei passendem Stoffwechselverhalten oder entsprechender Histologie des Tumors, die Nuklearmedizin den Ort des Primums sichtbar machen (1).

Auch während der Chemotherapie von Tumoren erfüllt das nuklearmedizinische Monitoring eine wichtige Aufgabe. Je nach Speicherung des zu behandelnden Tumors kann festgestellt werden, ob die Therapie anschlägt oder ob eine alternative Therapie gestartet werden muss, um den Tumor zurückzudrängen. Durch diese Kontrolluntersuchungen wird es leichter, einen für eine kurative Operation möglichen Zustand zu erreichen (1).

Am Ende einer Tumorthherapie ist die Kontrolle bei Rezidivverdacht von großer Wichtigkeit. Radiologisch ist es dabei recht schwierig, zwischen Narbengewebe

und vitalem Tumorgewebe zu unterscheiden und eindeutig ein erneutes Tumorwachstum zu erkennen. Durch die verschiedenen Stoffwechseleigenschaften dieser beiden Gewebe ist es jedoch mittels nuklearmedizinischer Untersuchungen möglich, dennoch Unterschiede darzustellen und ein etwaiges Neuauftreten von Tumorzellen zu diagnostizieren (1).

1.7.1 Spezifische und unspezifische Methoden der Tumordiagnostik

In der Nuklearmedizin gibt es mittlerweile eine breite Auswahl an verschiedenen Radiopharmaka, die sich nach ihrer Anwendungsart in zwei Gruppen unterteilen lassen, nämlich in speziell für die Tumorart ausgerichtete Speicherung und die unspezifische Anreicherung der Radiopharmaka. Außerdem kann eine fehlende oder schwache Anreicherung eines unspezifischen Tracers bei gleichzeitig intensivem Uptake eines spezifischen Tracers einen Hinweis auf den Differenzierungsgrad eines Tumors geben. Eine z. B. schwache ^{18}F -FDG-Anreicherung bei starker ^{68}Ga -DOTA-NOC-Anreicherung weist auf einen hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor hin (Abb. 11) (1).

Das unspezifische Anreicherungsprinzip benötigt keine histologische Kenntnis über den zu untersuchenden Tumor. Es basiert auf Besonderheiten, die alle Tumorzellen im Unterschied zu nicht tumorös veränderten Zellen gemeinsam haben. Eigenschaften wie die unspezifische, aber erhöhte Speicherung oder den Verbrauch von Stoffwechselbestandteilen, die gesteigerte Perfusion und die aktive Aufnahme von Stoffen über unspezifische Kanäle. Die Anwendung solcher unspezifischer radioaktiver Tracer beschränkt sich auf einige wenige, die jedoch bei vielen Tumoren zum Einsatz kommen können (1).

Die spezifische Anwendung von Radiopharmaka benötigt zuvor eine feststehende Histologie sowie einen Hinweis auf den jeweiligen Tumor durch eine pathologische Erhöhung von Hormonen oder Tumormarkern, die eine Tumorart als Ursache der im Labor festgestellten Veränderung wahrscheinlich machen. Verwendete Mechanismen sind der für diesen Tumortyp spezifische Transport von Stoffen in die Tumorzelle, die Bindung an Rezeptoren der Tumorzelle und die Antigen-Antikörper-Bindung. Dabei ist die Nutzung von PET-Tracern von Vorteil, da sie über eine höhere Empfindlichkeit und Ortsauflösung verfügen als die der konventionellen Gammakameras (1).

2 Materialien und Methoden

2.1 Systematische Übersichtsarbeit

Ziel dieser Diplomarbeit ist es eine systematische Übersichtsarbeit über die englischsprachige aktuelle Forschung im Bereich der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik mit Schwerpunkt auf neuroendokrine Tumoren anzufertigen. Das Studienprotokoll wurde auf PROSPERO (CRD42017068846) registriert, um die Arbeit an diesem Thema öffentlich bekanntzugeben.

2.2 Suchstrategie

Nach Sichtung der in der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik verwendeten Tracer und Erarbeitung der mit dem Begriff NET in Zusammenhang stehenden Tumoren und Zellen, wurde eine systematische Literatursuche nach englischsprachiger Literatur der letzten zehn Jahre mittels der Suchmaschinen PubMed und Web of Science (WoS) durchgeführt. Zur Suche wurden am 7 Juni 2017 folgende Begriffe verwendet:

68Ga-DOTA-TOC
68Ga-DOTA-TATE
68Ga-DOTA-NOC
111In-octreotide
99mTc-HYNIC-TOC
123I-miBG
131I-miBG
99mTc-monoclonal antibodies
131I labeled monoclonal anti-CD20-antibodies
111In labeled monoclonal anti-CD20-antibodies
131I-sodium iodide
123I-sodium iodide
68Ga-PSMA
18F-FDOPA
99mTc-MIBI AND NET
99mTc-Tetrofosmin AND NET
18F-FDG AND NET
11C-Choline
18F-Fluorocholine
18F-Sodium Fluoride
99mTc-HDP
99mTc-DPD
99mTc-MDP

Bei unspezifischen radioaktiven Tracern, die bei NET Anwendung finden, wurde der Zusatz „AND NET“ zur Eingrenzung der Ergebnisse hinzugefügt. Die Suche wurde daraufhin auf klinische Studien eingegrenzt, die weder Tier- noch In-vitro/Ex-vivo-Studien waren.

2.3 Organisation der Suchergebnisse

Anfangs wurden die Suchergebnisse der letzten zehn Jahre in englischer Sprache gesucht. Danach wurde systematisch andere Literatur als klinische Studien zuerst automatisch entfernt. Die verbleibende Literatur wurde nach Duplikaten durchsucht und diese wurden entfernt. Nicht bereits gefilterte andere Studienthemen, Arbeiten ohne zugänglich Volltextversionen, Tierstudien, In-vitro/Ex-vivo-Studien und Literatur ohne Bezug zur NET- bzw. Tumordiagnostik wurden daraufhin manuell exkludiert. Die verwendete Einteilung der Literatur ist in **Tabelle 3** ersichtlich.

1: Andere Literatur als klinische Studien
2: Tierstudien
3: In-vitro/Ex-vivo-Studien
4: Literatur ohne zugängliche Volltextversionen
5: Arbeiten nicht NET- bzw. Tumordiagnostik betreffend

Tab. 3: Einteilung der exkludierten Literatur

2.4 Bewertung des Level of Evidence

Im letzten Schritt wurden die inkludierten klinischen Studien nach ihrem Level of Evidence (LoE) gegliedert. Studien, die einen hohen LoE (I oder II) wurden im Kapitel des jeweiligen radioaktiven Tracers aufgeführt und beschrieben. Als Grundlage zur Bestimmung des Level of Evidence wurde die Tabelle des “Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)” (13) herangezogen.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR [†] validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR [†] with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval ^{††})	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR [†] validated in a single population	Validating** cohort study with good ^{†††} reference standards; or CDR [†] tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts ^{††††}	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ^{†††††}
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR [†] or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good ^{†††} reference standards; CDR [†] after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles”	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or “first principles”

Abbildung 1: Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) (13)

Nach Bestimmung des LoE der inkludierten Literatur nach zuvor beschriebenen Vorgaben ergaben sich insgesamt 19 Level I und 25 Level II Studien. Diese wurden in einer Tabelle angeführt. Jene klinischen Studien mit einem Level I oder II, die die höchste Patienten-/Patientinnenzahl oder die besten Referenzstandards aufwiesen, wurden repräsentativ unter dem Kapitel ihres behandelten radionuklidmarkierten Tracers genau beschrieben. Bei fehlenden evidenten Studien aus der systematischen Literatursuche wurden andere Quellen zur Erläuterung des radioaktiven Tracers herangezogen. Zur besseren Veranschaulichung der systematischen Übersichtsarbeit wurde der Arbeitsprozess in Abbildung 2 dargestellt.

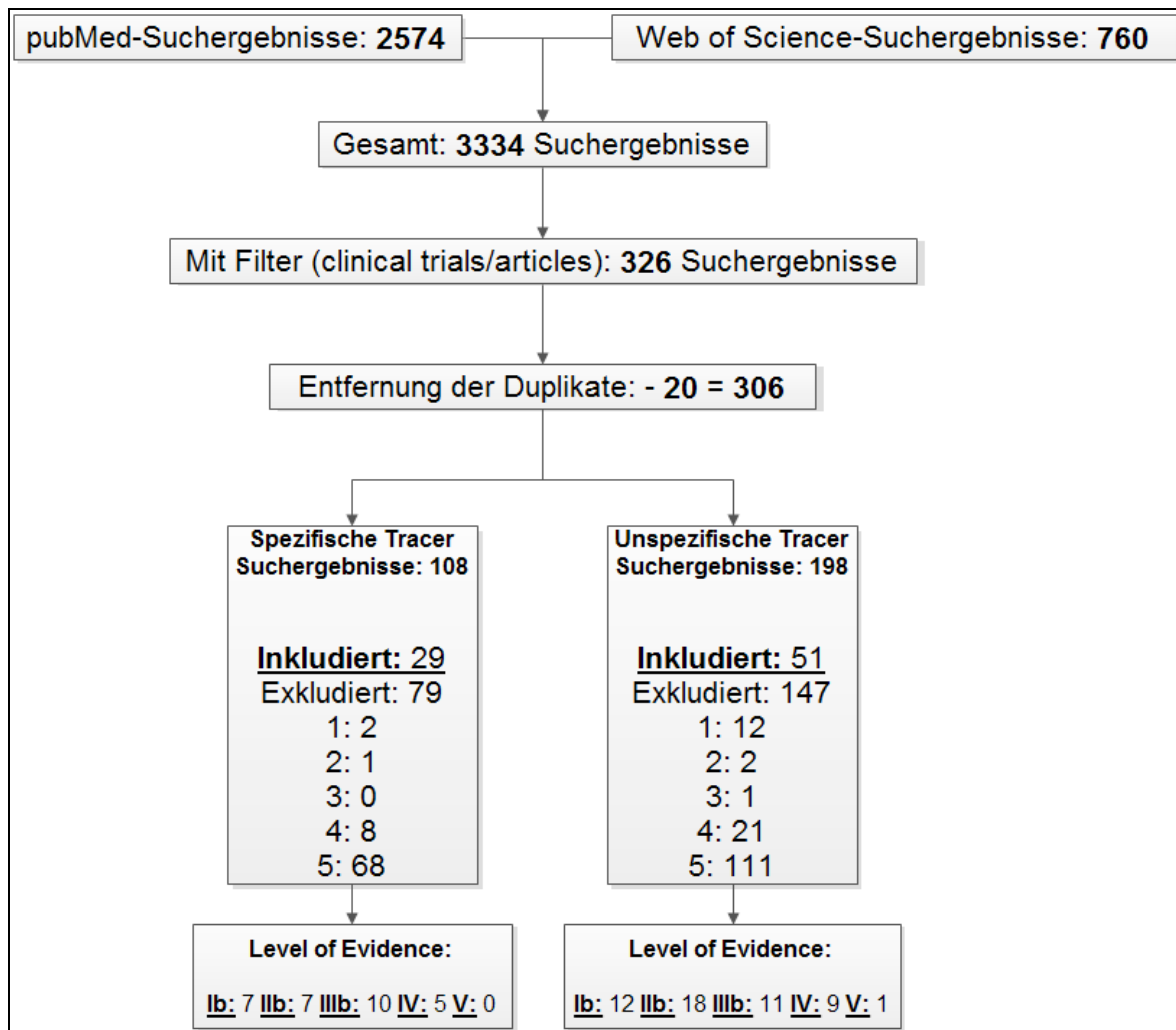


Abbildung 2: Diagramm zum Arbeitsprozess der systematischen Literatursuche

3 Ergebnisse

3.1 Suchergebnisse

Nachdem die anfänglichen 3334 Funde mittels Filtern auf 326 klinische Studien reduziert wurden, ergaben sich nach Entfernung der Dubletten 306 Studien. Diese Ergebnisse wurden in 108 tumorspezifische und 198 tumorunspezifische Tracer geteilt und durch Anwendung der oben genannten Exklusionskriterien auf 29 bzw. 51 inkludierte klinische Studien reduziert. Von diesen wurde der LoE bestimmt. Der Großteil der ursprünglichen Suchergebnisse machten Reviews aus. Andere klinische Studien behandelten Themen die nicht der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik zuzurechnen waren. Die verbleibenden Suchergebnisse behandelten die Anwendung der radioaktiven Tracer in unterschiedlichen Studiendesigns. Aus den Studien mit einem LoE von I (19) oder II (25) wurden, jene die die größte Patienten/Patientinnenanzahl bzw. besten Referenzstandards

im Vergleich zu den anderen Studien eines radioaktiven Tracers aufwiesen, in dieser Arbeit beschrieben und in **Tabelle 4** mit ihrem jeweiligen Level aufgelistet, um die Anwendung des Tracers in der aktuellen nuklearmedizinischen Forschung darzustellen.

LoE	Quelle	Titel	Autoren
1b	WoS	68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients	Zang, Shiming; Shao, Guoqiang; Cui, Can; et al.
1b	WoS	Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography	Breeuwsmma, Anthonius J.; Pruijm, Jan; van den Bergh, Alphons C M; et al.
1b	PubMed	Impact of nonhybrid 99mTc-MDP-SPECT/CT image fusion in diagnostic and treatment of oromaxillofacial malignancies	Loeffelbein, Denys John; Mielke, Eckhart; Buck, Andreas Konrad; et al.
1b	WoS	18Ffluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients	Poulsen, Mads H.; Bouchelouche, Kirsten; Høilund- Carlsen, Poul F.; et al.
2b	PubMed	(111)In-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents	Lodish, Maya; Dagalakis, Urania; Chen, Clara C.; et al.
1b	WoS	Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy	King, Kathryn S.; Chen, Clara C.; Alexopoulos, Dimitrios K.; et al.
2b	PubMed	Comparison of 6-18F-fluoro-L-DOPA, 18F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease	Kitano, Mio; Millo, Corina; Rahbari, Reza; et al.
1b	PubMed	Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases	Archier, Aurélien; Varoquaux, Arthur; Garrigue, Philippe; et al.
2b	WoS	Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, (18) Fcholine positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and (18) FNaF PET/CT	Poulsen, Mads H.; Petersen, Henrik; Høilund-Carlsen, Poul F.; et al.
1b	PubMed	Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors	Campana, Davide; Ambrosini, Valentina; Pezzilli, Raffaele; et al.

Tab. 4: Auflistung der klinischen in der Diplomarbeit beschriebenen Studien mit Level of Evidence I oder II nach systematischer Literatursuche und -analyse

3.2 Radiopharmaka für die konventionelle Szintigraphie mit tumorspezifischer Anreicherung

3.2.1 Octreotid-Szintigraphie

3.2.1.1 Allgemeines

Eine bereits lang angewandte Methode der Nuklearmedizin ist die Verwendung von Octreotid, einem Somatostatin-Analogon, zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren im GEP-System. Durch die sehr kurze biologische Halbwertszeit von Somatostatin von weniger als zwei Minuten war es notwendig Analoga für diagnostische und therapeutische Zwecke zu entwickeln. Man kann die Rezeptoren, an denen Somatostatin und dessen Analoga binden, in 5 Gruppen einteilen. Die Anreicherung beruht auf der Bindung des mit einem Nuklid markierten Somatostatinanalogons an der Oberfläche von im Übermaß Somatostatinrezeptoren exprimierenden Tumorzellen. NET weisen häufig eine erhöhte Anzahl von verschiedenen Somatostatinrezeptoren (SSTR), vor allem des SSTR-2 und SSTR-5, auf (1, 5, 14).

Jedoch finden nuklearmedizinische Somatostatinanaloga wie Pentetretotid, ein (DTPA-D-Phe-) Octreotidkonjugat, welches hauptsächlich an SSTR-2 und SSTR-5 bindet auch bei anderen Tumoren Verwendung (5).

3.2.1.2 ¹¹¹In markiertes Pentetretotid

3.2.1.2.1 ¹¹¹In-Octreotide Scintigraphy for Identification of Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents (15)

3.2.1.2.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie war die Detektion von Metastasen des medullären Schilddrüsenkarzinoms bei Kindern und Erwachsenen mittels ¹¹¹In-Octreotid-Szintigraphie im Vergleich zu einem kombinierten Einsatz von CT, MRT und Knochenszintigraphie.

3.2.1.2.1.2 Studiendesign und Methoden

Es handelt sich um eine prospektive explorative Studie basierend auf einer zuvor erstellten Fallserie. 11 histologisch bestätigte medulläre Schilddrüsenkarzinom-Patienten/-Patientinnen (5 weiblich, 6 männlich) mit einem mittleren Alter von 15 Jahren. Alle besaßen erhöhte karzinoembryonale Antigen (CEA)- und Calcitonin-Werte bei mindestens einer Tumoreläsion größer als einem Zentimeter. Die Lokalisationen der Tumormetastasen wurden mittels CT, MRT und

Knochenszintigraphie evaluiert und in Vergleich zur ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie gesetzt. 4 (10 von 11 Patienten/PatientInnen) und 24 (8 von 11 Patienten/PatientInnen) Stunden nach Injektion von 0,086 mCi/kg ^{111}In -Pentetreotid, mindestens 3 bis maximal 6 mCi, wurde sowohl eine planare Ganzkörperszintigraphie-Aufnahme als auch eine SPECT-Aufnahme durchgeführt. Während der Studienlaufzeit von Juni 2007 bis September 2010 wurde ab Anfang 2008 SPECT/CT als weiteres bildgebendes Verfahren hinzugefügt.

Ein Nuklearmediziner, verblindet gegenüber den konventionellen Bildgebungsergebnissen, teilte gefundene Läsionen in 5 Stufen ein, wobei 5 ein sicheres und 1 kein medulläres Schilddrüsenkarzinom darstellt.

3.2.1.2.1.3 Resultate

10 Patienten/Patientinnen dieser Studie wiesen eine M918T-Mutation und einen G691S-Polymorphismus auf, wodurch der Großteil Mutationen einer MEN 2b zeigte. Von den 11 Patienten/Patientinnen waren 5 (45,5 %) in der szintigraphischen Untersuchung positiv. Mittels CT, MRT und /oder Knochenszintigraphie wurden insgesamt 53 Läsionen (31 Lymphknoten, 12 Leber, 5 Lunge, 2 Knochen und 3 Schilddrüse) identifiziert. Die Läsionen basierte Sensitivität der SSTR betrug 24,5 % (13 von 53 Läsionen).

3.2.1.2.1.4 Schlussfolgerung

Da keine Verbesserung der Metastasendetektion von medullären Schilddrüsenkarzinomen bei Kindern nachweisbar war, ist die Verwendung von ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie in Bezug auf diese Tumoren bei Kindern nicht zu empfehlen.

3.2.1.2.2 Anwendung und Aufnahmeverfahren

Ein Anwendungsgebiet für die ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie ist die Auffindung von vielen neuroendokrinen Tumoren, wie die des Nebennierenmarks und des Sympathikus, des GEP-Systems, den Merkelzell-Tumor der Haut und das kleinzellige Lungenkarzinom. Jedoch ist es auch möglich, nicht neuroendokrine Tumoren zu detektieren. Darunter fallen Astrozytome, Meningeome, Knochentumoren, Mammakarzinome, Lymphome, gut differenzierte Schilddrüsenkarzinome, Nierenzellkarzinome, Sarkome und Prostatakarzinome. Neben dieser großen Anzahl von potenziell nachweisbaren Tumoren kommt noch eine physiologische Speicherung in den gesunden Organen wie der Hypophyse,

Leber, Milz, Schilddrüse und dem Nierenparenchym hinzu. ^{111}In -markiertes Pentetreotid wird vorwiegend renal und nur gering hepatobiliär ausgeschieden mit vorhandener Tracerretention im Nierenbecken, den Ureteren, der Harnblase, der Gallenblase und dem Darm (in den Spätbildern). (16)

Weitere Indikationen sind das Staging von neuroendokrinen Tumoren, die Bestimmung des Somatostatinrezeptorstatus, um die Wirkung einer Octreotidtherapie abzuschätzen und die Nachsorge zur Früherkennung eines Tumorrezidivs (16).

Die Aufnahme von Bildern erfolgt 4 Stunden und 24 Stunden, gegebenenfalls auch 48 Stunden nach der Injektion. Die Bildakquisition nach 48 Stunden wird dann benötigt, wenn nach 24 Stunden eine hohe Hintergrundaktivität messbar war, die speichernde Läsionen maskieren könnte, oder um eine zuvor vermutete Läsion in der 24-Stunden-Aufnahme zu bestätigen. Bilder, die nach 4 Stunden aufgezeichnet werden, ermöglichen die frühe Bewertung, bevor der Tracer den Intestinaltrakt erreicht. Jedoch können hierbei einige Läsionen noch übersehen werden, die sich erst bei späteren Aufnahmen zeigen. Der beste Zeitpunkt zur Lokalisierung von Tumoren ist 24 Stunden nach der Gabe des Tracers, wobei die Aufnahme nach 4 Stunden wertvolle Informationen liefert, die bei der Interpretation späterer Bilder hilfreich sein können (16).

Die Sensitivität für neuroendokrine Tumoren, die die Fähigkeit zur Peptidhormonproduktion besitzen, beträgt, abgesehen von dem Insulinom, bei dem sie weniger als 50-60 % ist, 75-100 % (5).

Bei Phäochromozytomen, Neuroblastomen und Paragangliomen hat ^{111}In -Pentetreotid eine Sensitivität von über 85 %. Nützlich ist die Szintigraphie mit diesem Tracer vor allem bei nicht in der Nebenniere lokalisierten Tumoren, welche bei CT und MRT-Untersuchungen entgangen sind. Bei Läsionen in der Nebenniere selbst ist wegen der hohen renalen Aktivität eher die ^{123}I oder ^{131}I markierte mIBG-Szintigraphie zu wählen (16).

Die Sensitivität für alle NET-Arten beträgt insgesamt etwa 86-95 %. Bei extrahepatischen und über 1 cm großen neuroendokrinen Tumoren erreicht sie bis zu 90%. Bei einem negativen Befund der Leber wird eine zusätzliche SPECT empfohlen, da intrahepatische Läsionen von der Aktivität der Leber möglicherweise nicht unterscheidbar sind (16).

Hirntumore wie Meningeome und Astrozytome können ebenfalls durch ^{111}In -Pentetreotid erfasst werden. Schlechter differenzierte Grad III und Grad IV-Astrozytome sind bei fortschreitender Malignität bereits Somatostatinrezeptor-negativ (14, 16).

3.2.1.2.3 *Pharmakokinetik*

Bei der Untersuchung beträgt die empfohlene zugeführte Aktivität 222 MBq für Erwachsene und für Kinder eine gewichtsangepasste Aktivität von 5 MBq/kg Körpergewicht. Injiziert werden 10 bis 20 μg Pentetreotid. Bei einer solchen Menge wird davon ausgegangen, dass das Peptid über keine pharmakologische Wirkung verfügt (16).

Die Ausscheidung des Tracers geht schnell vonstatten. Der Großteil wird über die Nieren ausgeschieden. Der hepatobiliäre Anteil an der Eliminierung des Tracers beträgt nur 2 % der Anfangsdosis. Nach zehn Minuten sind bereits zwei Drittel der verabreichten Menge aus dem Blutkreislauf filtriert. 1 % verbleibt 20 Stunden nach der Injektion im Körper (16).

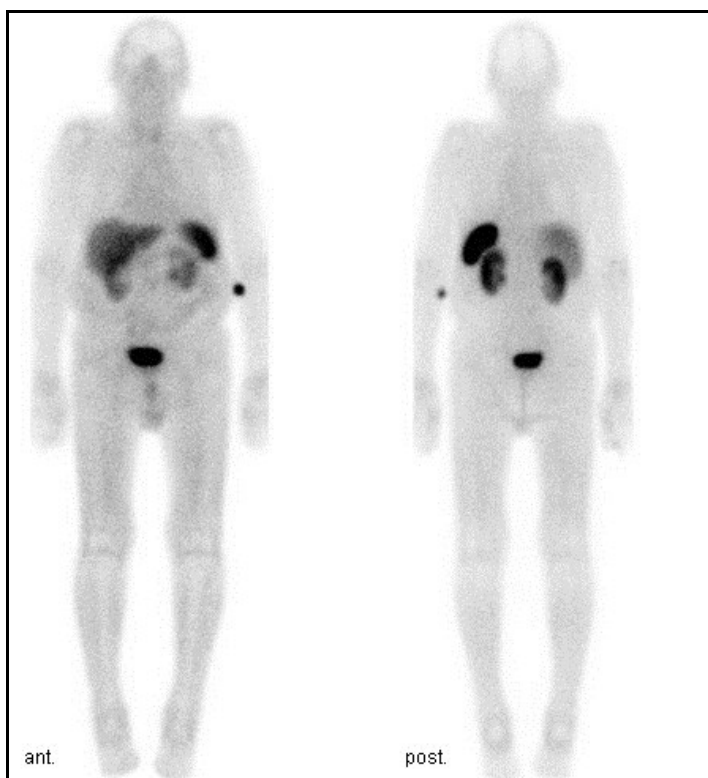


Abbildung 3: Rezeptorzintigraphie mit ^{111}In -Octreotid: Normalbefund

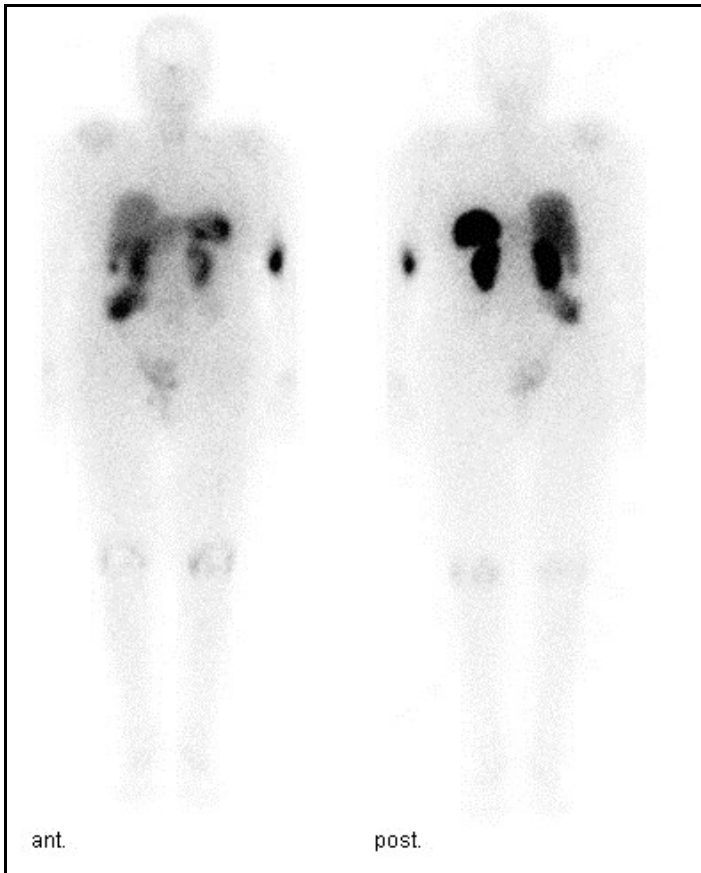


Abbildung 4: Rezeptorszintigraphie mit ^{111}In -Octreotid: Patient mit unklarem suspektem Leberumrundherd – Metastase eines NET laut Histologie – Lebermetastase im kaudalen Anteil der Segmente 5 und 6 des rechten Leberlappens sowie Primum im rechten Mittelbauch

3.2.1.3 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ markiertes Octreotid

3.2.1.3.1 *Allgemeines*

Neben dem mit Indium markierten Pentetretotid wird das Octreotid EDDA/HYNIC-Tyr3-Octreotid gebunden an $^{99\text{m}}\text{Tc}$ in der klinischen Praxis verwendet. Dieser Tracer besitzt günstigere physikalische Eigenschaften wie eine günstigere Gammaenergie von 140 keV und einer physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden. Dadurch resultiert eine geringere Strahlenexposition für den/ die Patienten/ Patientin und die Option eines Eintagesprotokolls, sowie die Möglichkeit der Verwendung höherer Aktivitäten. Auch ist die Herstellung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotid kostengünstiger, da das verwendete Nuklid aus einem Generator stammt, wo hingegen bei der Erzeugung von ^{111}In ein Zyklotron benötigt wird (5).

3.2.1.3.2 *Anwendung und Aufnahmeverfahren*

Der Vorteil der SSTR-Szintigraphie mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC dieser liegt darin, dass sie im Vergleich zu anderen nuklearmedizinischen Methoden wie der ^{68}Ga -DOTA-

NOC- oder ^{18}F -FDOPA-PET und PET-CT kostengünstig und das Radiopharmakon leicht verfügbar ist (17).

Anwendung findet $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3-Octreotid bei Erwachsenen mit einer Aktivität von ungefähr 350 bis 925 MBq. Die Datenakquisition sollte innerhalb von zwei bis vier Stunden p.i. erfolgen. Ergänzende Akquisitionen sollten 10 Minuten, eine Stunde und 24 Stunden nach der Verabreichung angefertigt werden. Ganzkörperaufnahmen und SPECT werden als Untersuchungsmodalitäten empfohlen (18).

Bei 30 Patienten/Patientinnen mit verschiedenen NET, wobei die Mehrzahl Tumoren des GEP aufwies, ergab sich eine Sensitivität von 87 % bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (Tektrotyd®) und einer Spezifität von 86 %. Diese Ergebnisse machen die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC-Szintigraphie auch durch die Verwendungsmöglichkeit der SPECT-CT zu einer nützlichen Untersuchung bei Diagnose, Staging und Nachsorge bei NET (17).

In einer weiteren Studie wurde an 21 Patienten/Patientinnen, davon 14 Frauen und 7 Männer, die an einem medullären Schilddrüsenkarzinom litten, eine präoperative SSTR-SPECT-CT mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC zum Lymphknoten/Fernmetastasen-Staging (N/M-Staging) vorgenommen. 16 Fälle wurden als richtig positiv, 5 als richtig negativ, 1 als falsch positiv und 2 Fälle als falsch negativ festgestellt. Was eine Sensitivität von 88,8 % und eine Spezifität von 83,3 % ergibt. Dieses Ergebnis zeigt, dass die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC-SPECT-CT mehrere Aufgaben in der Diagnostik von medullären Schilddrüsenkarzinomen erfüllt. Einerseits ließ sich in vielen Fällen ein korrektes N/M-Staging durchführen, welches Aufschluss über die Verbreitung des Tumors gibt. Andererseits ermöglicht es, die Sinnhaftigkeit einer Peptidrezeptorradionuklidtherapie (PRRT) durch eine Aussage über den SST-Rezeptorenbesatz der Tumoren abzuschätzen, wodurch sich ein zusätzlicher Behandlungsweg erschließt (19).



Abbildung 5: Rezeptorzintigraphie mit ^{99m}Tc -Tektrotyd: Patient mit Dünndarmkarzinoid, Zustand nach Hemikolektomie re., Lebermetastasen, Z. n. ^{90}Y -Octreotidtherapie – Zwei Lymphknotenmetastasen mesenteriell paraaortal re.

3.2.2 mIBG markiert mit ^{123}I und ^{131}I

3.2.2.1.1 Functional Imaging of SDHx-Related Head and Neck Paragangliomas: Comparison of ^{18}F -Fluorodihydroxyphenylalanine, ^{18}F -Fluorodopamine, ^{18}F -Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose PET, ^{123}I -Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy, and ^{111}In -Pentetreotide Scintigraphy (20)

3.2.2.1.2 Ziel der Studie

Die Studie stellt 5 verschiedene nuklearmedizinische Tracer (^{123}I -mIBG, ^{18}F -FDOPA, ^{18}F -FDG, ^{18}F -FDA (18F-Fluorodopamin) und ^{111}In -Pentetreotid) in der Darstellung von Kopf- und Halsparagangliomen mit SDHD- und SDHB-Mutationen gegenüber.

3.2.2.1.3 Studiendesign und Methoden

Neun männliche Patienten und eine weibliche Patientin (7 mit SDHD- und 3 mit SDHB-Mutation) wurden in die prospektive Studie aufgenommen. 5 hatten bereits zuvor diagnostizierten Kopf- oder Halstumor. Ihr mittleres Alter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 38,4 Jahre. Bei dreien handelte es sich um ein bereits metastasiertes Paragangliom. Eine histologische Bestätigung der

Tumorerkrankung war bei 5 Patienten/Patientinnen gegeben. Der Rest verweigerte die Operation.

Die Patienten/Patientinnen waren mindestens 6 Stunden vor der Injektion von 555 MBq ^{18}F -FDG bzw. 37 MBq ^{18}F -FDA nüchtern. Die jeweilige PET/CT-Untersuchung folgte daraufhin 1 Stunde bzw. 10 Minuten p.i. Nach ebenfalls sechsständiger Nüchternheit wurden 444 MBq ^{18}F -FDOPA injiziert. Die PET-Aufnahme erfolgte 30 Minuten p.i. Die ^{123}I -mIBG-Szintigraphie geschah ungefähr 24 Stunden nach Applikation von 370 MBq. Sowohl planare als auch SPECT-Aufnahmen wurden durchgeführt. ^{111}In -Pentetreotid wurde mit einer Aktivität von 229,4 MBq angewendet, wobei die Aufnahmen 4 Stunden p.i. mittels planarer Szintigraphie gefolgt von SPECT oder SPECT/CT erstellt wurden. Bei Bedarf folgte 24 Stunden p.i. eine weitere SPECT- oder SPECT/CT-Untersuchung.

Zum Vergleich wurden von jedem Patient/ jeder Patientin CT und MRT-Aufnahmen durchgeführt.

3.2.2.1.4 Resultate

Neun der Patienten/Patientinnen wurden allen zuvor erwähnten Untersuchungen unterzogen. Bei einem Patienten fehlte die ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie. 26 Läsionen im Kopf/Halsbereich wurden gefunden. ^{18}F -FDOPA PET fand alle Läsionen (100 %), CT/MRT 21 von 26 (81 %), ^{18}F -FDG PET/CT 20 von 26 (77 %), ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie 16 von 26 (64 %), ^{18}F -FDA PET/CT 12 von 26 (46 %) und ^{123}I -mIBG-Szintigraphie 8 von 26 (31 %). Eine zuvor bei CT/MRT unentdeckt gebliebene Läsion wurde nach Sichtung des funktionellen Bildgebungsmaterials gefunden.

3.2.2.1.5 Schlussfolgerung

^{123}I -mIBG zeigte wie bei anderen vergleichbaren Studien eine niedrige Sensitivität bei Kopf/Halsparagangliomen. Als bestes Diagnostikum wird ^{18}F -FDOPA angegeben. Ist dies jedoch nicht verfügbar kann auch eine Kombination aus ^{18}F -FDG PET/CT, ^{111}In -Pentetreotid-Szintigraphie und CT/MRT gute Ergebnisse liefern.

3.2.2.2 Allgemeines

mIBG (Metaiodbenzylguanidin) ist ein iodiertes Arylguanidin-Derivat und ein Strukturanalogon zu dem Hormon Noradrenalin, das aus einer Guanidingruppe

und einer Benzylgruppe besteht. Es wurde von Dr. Donald Wieland Ende der 1970er Jahre entwickelt. In menschlichen Zellen wird es durch den Noradrenalin-Transporter aufgenommen. Es reichert sich in neuroektodermalem Gewebe und in aus diesem Gewebe entstandenen Tumoren an. Zu nuklearmedizinischen Zwecken wird es mit ^{123}I und ^{131}I markiert und ermöglicht so eine szintigrafische Anwendung (21–23).

3.2.2.3 Anwendung und Aufnahmeverfahren

Anwendungsgebiete des Tracers in der onkologischen Diagnostik betreffen Neuroblastome, Phäochromozytome, Ganglioneuroblastome und Paragangliome in der Primärdiagnostik, Lokalisation, im Staging und zur Kontrolle des Verlaufs von diesen Tumoren und deren Metastasen. Die ^{123}I -mIBG- Szintigraphie ist als Methode der ersten Wahl in der Diagnostik von Phäochromozytomen und Neuroblastomen zu sehen. Eine geringere Rolle wird markiertem mIBG bei der Diagnostik von medullären Schilddrüsenkarzinomen, Merkelzelltumoren, Karzinoiden und deren Metastasen zuteil (21, 23).

Zusätzlich wird die mIBG- Szintigraphie zur Planung einer Therapie mittels ^{131}I markiertem mIBG benutzt, um die Dosimetrie im gesunden Gewebe, sowie im Tumor zu (23).

Tumormarker, die mit dem zu untersuchenden Tumor in Verbindung stehen könnten, wie Katecholamine, Vanillinmandelsäure, NSE, Metanephrine, CEA, Chromogranin A, Calcitonin etc., sollten erhoben werden. Da bei der Untersuchung radioaktives Iod zum Einsatz kommt, ist es notwendig eine sogenannte Schilddrüsenblockade durchzuführen, um eine Iod-Einlagerung in die Schilddrüse zu verhindern. Daher sollte in einem Zeitraum von einem Tag vor der Untersuchung bis 1-2 Tage nach Applikation von ^{123}I -mIBG bzw. 2-3 Tage nach der Applikation von ^{131}I -mIBG eine Natriumperchlorat-Medikation (z.B. Irenat®) verabreicht werden. Andere Autoren beschreiben eine Zeitspanne von spätestens 8 Stunden vor und 3 bzw. 8 Tage nach der jeweiligen Tracerinjektion (23).

Die mIBG-Szintigraphie besitzt laut Brink (24) eine Sensitivität von 90-95 % und eine Spezifität von bis zu 99 % bei Paragangliomen. So wie auch laut Franzius (21) eine Spezifität für Sympathikustumoren beinahe 100 % beträgt. Die Sensitivität zur Auffindung von einzelnen Neuroblastomherden liegt bei 80 %, die des richtigen Stagings bei 90-95 % (24).

Die Spezifität im Falle bilateral symmetrisch vorkommender Phäochromozytome kann aufgrund der physiologischen Aufnahme von ^{123}I -mIBG gemindert werden und damit die Diagnostik erschweren. Weitere Fehlinterpretationen können durch die unzureichende Auflösung von Gammakameras und das Vorkommen von mIBG-negativen Paragangliomen auftreten (24).

3.2.2.4 Pharmakokinetik

Die Aufnahme von mIBG erfolgt durch zwei verschiedene Vorgänge, sowohl in die Granula der Tumorzellen des Phäochromozytoms und des Neuroblastoms als auch in die physiologischen Zellen des Nebennierenmarkes und des Grenzstranges des Sympathikus (1).

Einerseits wird das markierte mIBG mittels aktivem, kaliumabhängigem Transport in die jeweiligen Zellen eingeschleust. (1) Laut Kluge (23) handelt es sich bei dem ersten Transportmechanismus um den sogenannten Uptake-1-Mechanismus, einen Na^+ - und Cl^- -Ionen abhängigen Wiederaufnahmemechanismus des Noradrenalins. Andererseits spielt der passive Transport durch Diffusion bei höheren Konzentrationen von markiertem mIBG wie zum Beispiel bei der nuklearmedizinischen Therapie ebenfalls eine Rolle. Laut Kluge (23) wird dieser Uptake-2-Mechanismus vor allem in extraneuronalem Gewebe genutzt.

Verschiedene Medikamente können die Aufnahme des Tracers in die Zellen erschweren. Kokain hemmt beispielsweise den Uptake-1-Mechanismus. Medikamente, die die α - und β -Rezeptoren blockieren, können durch Ausschüttung des mIBG aus den präsynaptischen Vesikeln eine verringerte Aufnahme herbeiführen. Andere Wirkstoffe, wie Sympathomimetika, besetzen die intrazellulären Speicher und führen dadurch zu geringerer Speicherung des Tracers. Durch Kalziumantagonisten wird die Kalzium-abhängige Sezernierung von mIBG verhindert, was wiederum die Aufnahme erschwert. mIBG wird im menschlichen Körper nicht verstoffwechselt (23).

mIBG kann entweder mit dem Radionuklid ^{123}I oder ^{131}I markiert werden. Bessere Ergebnisse bei den Untersuchungen und eine geringere Strahlenexposition für den/die Patienten/Patientin erreicht man durch die Verwendung von ^{123}I . Daher wird es üblicherweise in der nuklearmedizinischen Diagnostik eingesetzt. So verbleibt für ^{131}I -mIBG fast ausschließlich die nuklearmedizinische Therapie (1, 23).

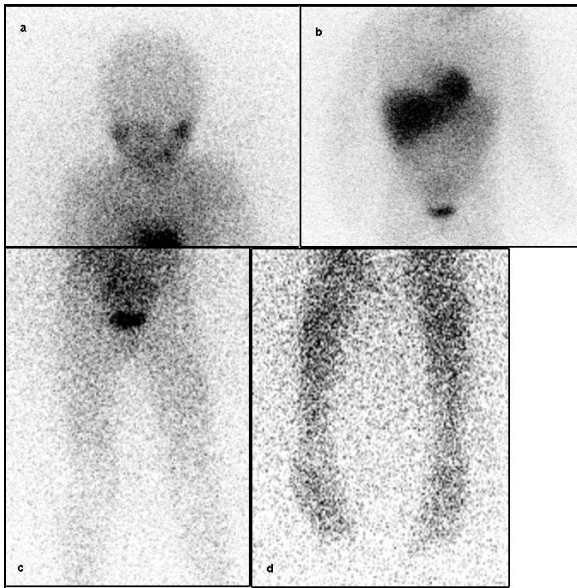


Abbildung 6: ^{123}I -mIBG-Ganzkörper-Szintigraphie 19h p.i.: Kleinkind mit V.a. Neuroblastom der re. Nebenniere, vergrößerte abdominelle Lymphknoten im MRT – in der Szintigraphie Normalbefund

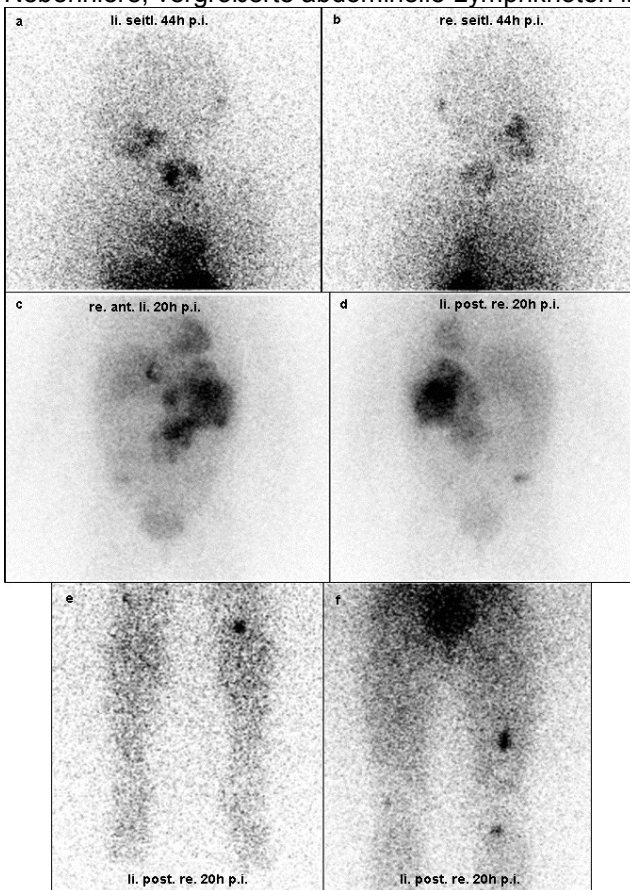


Abbildung 7: ^{123}I -mIBG-Ganzkörper-Szintigraphie: Kleinkind mit Neuroblastom IV ausgehend von der li. Niere – **a und b:** Knochenmetastase okzipital median, Lymphknotenmetastasen infraclaviculär li. und mediastinal li. **c und d:** Primum retroperitoneal li., Lymphknotenmetastasen paraaortal bds. bis an die Iliacalgabel reichend, Knochenmetastase in der Spina iliaca post. sup. dext. **e und f:** Knochenmetastasen in der distalen Femurdiaphyse re., re. Tibiakopf, diskret mittleres Femurdrittel li., lat. Femurkondyl li.

3.2.3 ^{99m}Tc-markierte monoklonale Antikörper

3.2.3.1 Studie:

In der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik werden auch monoklonale Antikörper (= monoclonal anti-bodies = MAB) oder Fragmente dieser mit ^{99m}Tc markiert und in der Diagnostik eingesetzt (1).

Ihre Anwendungsgebiete reichen vom ^{99m}Tc-Nofetumomab bei kleinzelligem Bronchialkarzinom bis zu ^{99m}Tc-Arcitumomab bei kolorektalen Tumoren (1).

3.2.4 ¹³¹I oder ¹¹¹In-markierte monoklonale Anti-CD20-Antikörper

Markierte Anti-CD20-Antikörper dienen zur Darstellung der Verteilung von CD20-positiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Körper des/der Patient/Patientin. Sinn dieser Diagnostik ist die Feststellung, ob eine Radioimmuntherapie erfolgversprechend angewendet werden kann. Die Anreicherung dieses Radiopharmakons ist jedoch meist schwach ausgeprägt und kann auch im Knochenmark geschehen, was eine Kontraindikation für diese Therapie ist (1).

3.2.5 ¹³¹I- und ¹²³I-Natriumiodid

3.2.5.1 Allgemeines

Der Tracer ¹³¹I-Natriumiodid wird zum Ausschluss oder Nachweis von Restschilddrüsenanteilen, jodspeichernden Rezidiven oder Metastasen des follikulären oder papillären differenzierten Schilddrüsenkarzinoms oder ihrer Varianten nach Thyreoidektomie, nach erfolgter ¹³¹I-Therapie, bei Rezidivverdacht, erhöhtem Anti-Thyreoglobulin-Antikörper-Spiegel oder gestörter Thyreoglobulin-Wiederfindung verwendet (25).

Da differenzierte Schilddrüsenkarzinome sowie die Thyreozyten selbst die Fähigkeit zur Aufnahme von Iod besitzen, kann auch radioaktiv markiertes Iod von den Tumorzellen aufgenommen werden. Bei niedriger differenzierten Varianten fehlt diese Fähigkeit oft bereits oder ist nur in geringem Maße vorhanden. (25)

Die Sensitivität der Untersuchung ist vom TSH-Spiegel im Blut des/der Patienten/Patientin abhängig. Angestrebt werden soll ein basales TSH von > 30 mU/l. Um einen ausreichend hohen Spiegel zu erreichen, ist eine Wartezeit nach Thyreoidektomie von drei bis fünf Wochen nötig. Vier bis fünf Wochen Wartezeit besteht bei Levothyroxintherapie oder nach exogener Stimulation mit rekombinantem, humanem TSH (rhTSH) (25).

Vorzuziehen ist bei der Durchführung einer Ganzkörper-Szintigraphie ^{131}I -Natriumiodid, da es eine höhere Sensitivität als ^{123}I -Natriumiodid besitzt. ^{123}I -Natriumiodid hat die zusätzlichen Nachteile, dass es hohe Kosten mit sich bringt und eine zeitlich begrenzte Verfügbarkeit aufweist (25).

3.3 Radiopharmaka für die Positronenemissionstomographie mit tumorspezifischer Anreicherung

3.3.1 ^{18}F -FDOPA

3.3.1.1 Prospective comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases (26)

3.3.1.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist den Vergleich zwischen ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT und ^{18}F -FDOPA PET/CT in der Diagnostik von Phäochromozytomen und Paragangliomen.

3.3.1.1.2 Studiendesign und Methoden

In die prospektive Studie wurden 30 Patienten/Patientinnen (23 Frauen und 7 Männer mit einer Altersspanne von 22 – 84 Jahren) eingeschlossen. 8 wiesen SDHD-Mutationen und einer/eine eine MAX-Mutation auf. Zu den Einschlusskriterien zählten: ≥ 18 Jahre, ein Staging oder Restaging mit Referenzbildung innerhalb von zwei Monaten (^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT, ^{18}F -FDOPA PET/CT und CT, MRT bei Kopf- und Halsparagangliomen) eines Phäochromozytoms oder Paraganglioms.

Zur Durchführung der ^{18}F -FDOPA PET/CT blieben die Patienten/Patientinnen mindestens 3 Stunden nüchtern. Die Datenakquisition wurde 45 Minuten nach Injektion von 3,5 MBq/kg (1,8 – 5 MBq/kg) durchgeführt. Bei der ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT wurde nach mindestens dreistündiger Nüchternheit eine Aktivität von 2 MBq/kg (1,4 – 2,9 MBq/kg) zugeführt und 45 Minuten p.i. die PET/CT-Bilder angefertigt. Eine histologische Bestätigung diente als Goldstandard. Bei nicht möglicher Histologie wurde die Diagnose mittels Zusammenschau aller bildgebenden Verfahren gestellt. Am Ende der Studie wurden die Bildmaterialien der funktionellen und konventionellen bildgebenden Verfahren von zwei erfahrenen verblindeten Nuklearmedizinern und Radiologen ausgewertet.

3.3.1.1.3 Resultate

Die patienten-/patientinnenbasierenden Sensitivitäten betragen bei der ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT 93 % (28 von 30 Patienten/Patientinnen), ^{18}F -FDOPA PET/CT 97 % (29 von 30) und bei der konventionellen Bildgebung 93 % (28 von 30). Läsionsbasiert bei der ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT 93 % (43 von 46 Läsionen), ^{18}F -FDOPA PET/CT 89 % (41 von 46) und bei der konventionellen Bildgebung 76 % (35 von 46).

3.3.1.1.4 Schlussfolgerung

^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT erwies sich als sehr sensitiv bei Kopf- und Halsparagangliomen. ^{18}F -FDOPA PET/CT könnte sich jedoch besser zur Diagnostik von Phäochromozytomen eignen.

3.3.1.2 Allgemeines

L-DOPA fungiert als Vorläufersubstanz für die Herstellung biogener Amine im menschlichen Körper. Die daraus entstandenen Stoffe spielen eine wichtige Rolle als Neurotransmitter in der Informationsweiterleitung. Im Gegensatz zu Dopamin ist L-DOPA in der Lage, die Bluthirnschranke zu überwinden, und kann sich somit im ganzen Körper verteilen. Daher wurde in den 1980er Jahren ^{18}F -FDOPA (6-[^{18}F]Fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanin) als PET-Tracer in der Nuklearmedizin eingeführt. Dieses mit ^{18}F markierte Analogon zu L-DOPA machte es möglich, den Dopaminstoffwechsel im Gehirn darzustellen und somit Veränderungen durch neurodegenerative Erkrankungen zu diagnostizieren. Ein verändertes Bild erzeugen jedoch auch Tumoren, die über eine erhöhte Decarboxylasetätigkeit verfügen oder L-DOPA vermehrt speichern. Durch die Untersuchung gelingt es, sowohl benigne und maligne als auch hormonaktive und hormoninaktive Tumoren zu differenzieren. Eine weitere Anwendung findet dieses Verfahren bei der kongenitalen Hyperinsulinämie, die schon bei Kindern zu einem erhöhten Insulinspiegel führt (24, 27).

^{18}F -FDOPA ist durch seine schwierige Herstellungsart, die ^{18}F -Gas anstatt ^{18}F -Fluorid-Ionen benötigt, eines der teuersten Radiopharmazeutika (28).

3.3.1.3 Anwendung und Aufnahmeverfahren

^{18}F -FDOPA besitzt ein großes Anwendungsspektrum. Da L-DOPA ein Edukt in der Katecholaminsynthese darstellt, wird FDOPA in eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen eingebunden und ermöglicht deren Darstellung. Einerseits kann dieser Tracer dadurch in der Diagnostik der Morbus Parkinson verwendet

werden, andererseits wird er auch in der Onkologie besonders bei den neuroendokrinen Tumoren eingesetzt. Vor allem ist er in der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik von Paragangliomen, Phäochromozytomen und Serotonin-positiven NET von Bedeutung, da besonders diese Tumoridentitäten L-DOPA aufnehmen. Neben der physiologisch hohen Aufnahmefähigkeit von L-DOPA der nigrostriatalen Region können auch Tumoren, die aus Hirngewebe entstanden sind, sichtbar gemacht werden (28).

Die physikalische Halbwertszeit von ^{18}F -FDOPA beträgt annähernd 2 Stunden, was eine Verwendung des Tracers auch auf nuklearmedizinischen Stationen ohne Zyklotron möglich macht. Dabei ist zu beachten, dass FDOPA bei einem pH-Wert von über 4,5 instabil ist und somit wird es notwendig, ihn in einem sauren Milieu mit einem pH-Wert von 2 zu liefern. So muss vor der Applikation eine entsprechende Pufferung mittels Natriumhydrogenkarbonat durchgeführt werden, um den pH-Wert auf 5 anzuheben. Ein Fall einer Karzinoidkrise nach Injektion von ^{18}F -FDOPA ist dokumentiert, weshalb zu langsamer Injektion der Substanz und bei Bedarf zur Verabreichung von Somatostatinanaloga oder des Serotoninrezeptor-Antagonisten Ketaserin geraten wird. Verwendet werden 6 MBq pro Kilogramm Körpergewicht des/der Patienten/Patientin für die Applikation. Die Strahlenexposition des/der Patienten/Patientin beträgt dabei ungefähr 6 Millisievert [mSv]. Die Harnblase ist das dosislimitierende Organ (24).

Die Aufnahmezeiten der PET-Untersuchung werden nach Brink (24) am besten zwischen 30 und 60 Minuten p.i. gewählt, da zwischen 30 und 90 Minuten keine gravierenden Unterschiede in der Aussage der aufgenommenen Bilder festgestellt werden können (29), nachdem sich nach 20 Minuten p.i. ein stabiles Anreicherungs-niveau aufgebaut hat und es ab 30 Minuten p.i. zu einer zusätzlichen Schwächung der Hintergrundaktivität kommt (24).

^{18}F -FDOPA wird bei bestimmten Konstellationen und NET-Arten als bester Tracer für den ersten nuklearmedizinischen Diagnoseschritt genannt. (24, 30) Dies betrifft das rezidivierende medulläre Schilddrüsenkarzinom mit einer patienten-/patientinnenbasierten Sensitivität von 70 % im Vergleich zu 44 % bei ^{18}F -FDG, das Phäochromozytom und Paragangliom mit einer patienten-/patientinnenbasierten Sensitivität von 94 % vs. 69 % bei ^{123}I -mIBG, die NET des Mesenterons mit einer patienten-/patientinnenbasierten Sensitivität von 89 % im

Vergleich zu 80 % für die SSTR-Szintigraphie mit größerem Abstand bei läSIONsbasierter Sensitivität (97 zu 49 %) (28).

3.3.1.4 Pharmakokinetik

^{18}F -FDOPA wird nach der intravenösen Injektion auf verschiedene Arten metabolisiert, um schlussendlich über die Niere und die Gallenwege ausgeschieden werden zu können (24, 31).

Außerdem zeigen die Paraganglien, das Pankreas (hauptsächlich der Processus uncinatus), die Nebennieren, Ureter, die Harnblase und der Darm (diskret) einen physiologischen Tracer-Uptake (31).

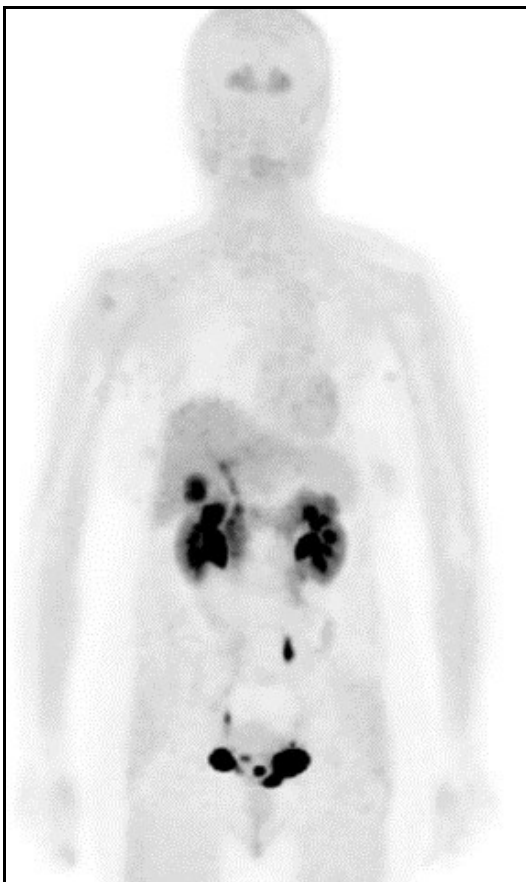


Abbildung 8: ^{18}F -FDOPA-PET-CT: Normalbefund

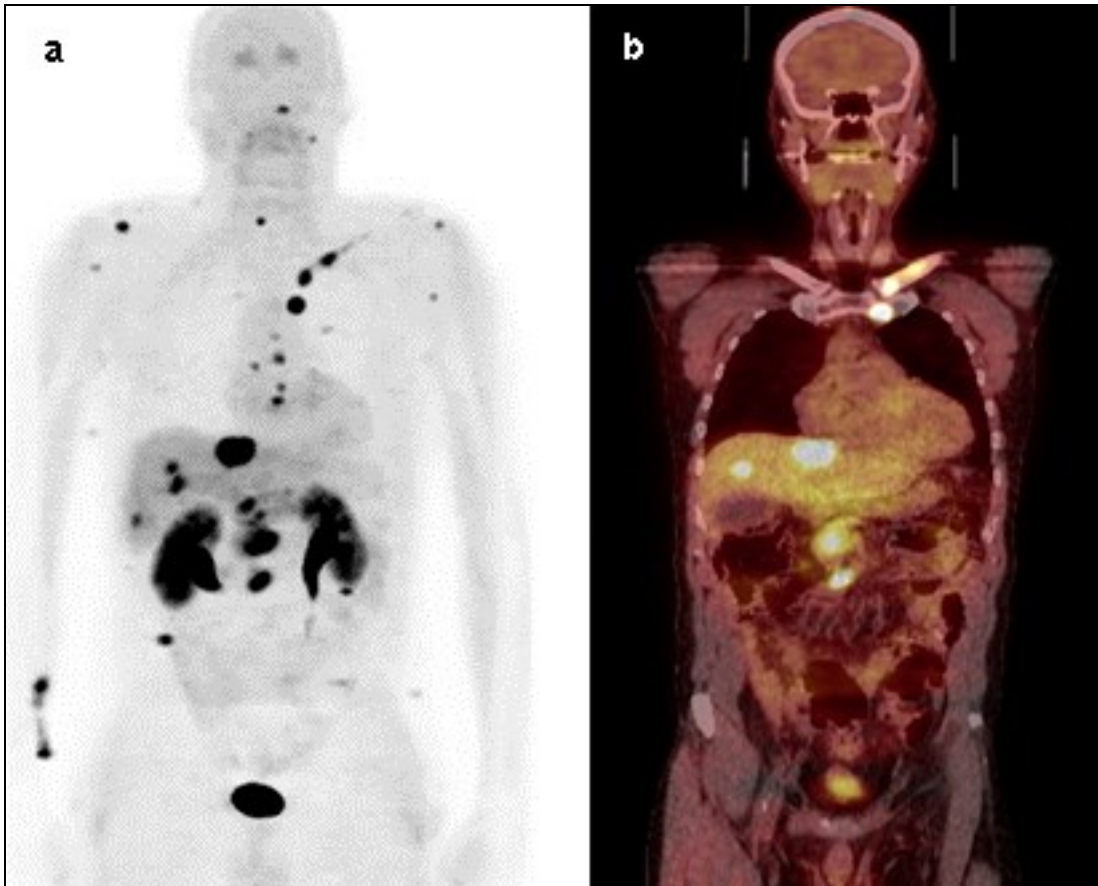


Abbildung 9: ^{18}F -FDOPA-PET-CT: **a:** PET-Bild **b:** PET-CT-Bild, Patient mit metastasiertem Ileumkarzinoid, Z.n. Radioligandentherapie, multiple Knochen-, Lymphknoten-, Leber- und Weichteilmetastasen

3.3.2 ^{68}Ga -DOTA-TOC/ DOTA-TATE/ DOTA-NOC

3.3.2.1 Standardized Uptake Values of ^{68}Ga -DOTANOC PET: A Promising Prognostic Tool in Neuroendocrine Tumors (32)

3.3.2.1.1 *Ziel der Studie*

Die Studie erforscht den Wert des SUVmax von ^{68}Ga -DOTANOC PET-Untersuchungen in der Prognostizierung von NET als nichtinvasiver Marker.

3.3.2.1.2 *Studiendesign und Methoden*

47 Patienten/Patientinnen (27 Männer, 20 Frauen, mittleres Alter von 62,8 Jahren) mit histologisch bestätigten NET wurden in die prospektive Studie eingeschlossen. Bei 33 der Patienten/Patientinnen (70,2 %) war Gewebe zur Ermittlung des Ki67-Indexes verfügbar, nachdem sie nach einem Cut-Off-Wert von 5 % in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Bei 14 (29,8 %) konnte die SSTR-Typ-2A-Expression evaluiert werden.

Die ^{68}Ga -DOTANOC PET-Untersuchungen wurden nach sechsstündiger Nüchternheit 60 Minuten nach Injektion einer Aktivität von 185 MBq durchgeführt.

Der SUVmax wurde in einer jeweils ausgewählten Region mit der höchsten Anreicherung des Radiopharmakons gemessen. Radiologische und labortechnische Untersuchungen dienten der Bestätigung der Lokalisation und des Stagings. CT-Untersuchungen wurden im ersten Jahr alle 3 Monate, dann alle 6 Monate zur Verlaufskontrolle genutzt.

3.3.2.1.3 Resultate

Von den 47 Patienten/Patientinnen zeigten 23 (48,9 %) einen NET des Pankreas, 18 (38,3 %) einen NET des Gastrointestinaltrakt und 6 (12,8 %) einen NET der Lunge. 16 (34 %) wiesen einen funktionell aktiven, somit mit klinischen Symptomen einhergehenden, NET (2 Insulinome, 3 Gastrinome, 1 Gukagonom, 1 VIPom und Fälle eines Karzinoid-Syndroms) auf. Der Rest (31, 66 %) besaß über nicht-funktionell aktive NET. Die histologische Untersuchung ergab 42 Patienten/Patientinnen (89,4 %) mit gut differenzierten NET, wohingegen die übrigen 5 (10,6 %) schlecht differenzierte NET aufwiesen. Der Ki67-Index war hauptsächlich 5 % (0,5 – 19 %), 20 der 33 ausgewerteten Patienten/Patientinnen (60,6 %) hatte einen Ki67 von 5 % oder weniger, 13 einen höheren (39,4 %). Der SUVmax war bei Patienten/Patientinnen mit NET des Pankreas signifikant höher als bei gastrointestinalen NET und NET der Lunge. Keine SUVmax-Unterschiede wiesen funktionell aktive zu nicht aktiven NET auf. Dafür waren die SUVmax jedoch bei gut differenzierten NET signifikant höher als die der schlecht differenzierten NET.

3.3.2.1.4 Schlussfolgerung

Es ließ sich in der Studie ein Zusammenhang zwischen den SUVmax der ⁶⁸Ga-DOTANOC PET-Untersuchungen und der klinischen und pathologischen Resultate feststellen. Vor allem traf dies bei gut differenzierten NET zu. Somit kann ⁶⁸Ga-DOTANOC PET als wichtiger prognostischer Faktor angesehen werden, wobei größere Studien dieses Ergebnis bestätigen müssen.

3.3.2.2 Allgemeines

⁶⁸Ga hat sich als Nuklid für die PET-CT-Untersuchung laut Deroose (30) als Goldstandard in der Darstellung neuroendokriner Tumore herausgestellt. Die Halbwertszeit beträgt ca. 68 min. Im klinischen Gebrauch befinden sich mehrere mit ⁶⁸Ga markierten Peptide: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC (⁶⁸Ga-DOTA-D-Phe1-Tyr3-Octreotid), ⁶⁸Ga-DOTA-NOC (⁶⁸Ga-DOTA-Nal3-Octreotid) und ⁶⁸Ga-DOTA-TATE

(⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-Octreotid). DOTA ist ein Chelator, der die Kombination von ⁶⁸Ga mit einem Peptid ermöglicht. Diese verwendeten Peptide besitzen allesamt eine hohe Affinität zum SSTR 2, der am häufigsten vorkommende Somatostatinrezeptor bei NET. Hierbei weisen sie eine höhere Bindungsstärke zu SSTR 2 auf als das in der Szintigraphie eingesetzte ¹¹¹In-Pentetretotid, welches schon länger in der Diagnostik SST-Rezeptor positiver Tumore eingesetzt wird. Die Detektionsrate der SSTR-Szintigraphie schwankt dabei je nach Studie zwischen 50 und 100 %. Die Entwicklung der SSTR-PET-Tracer brachte dramatische Verbesserungen der räumlichen Auflösung bei diesen Untersuchungen. Die Substanzen unterscheiden sich jedoch in ihrer Affinität zu den einzelnen anderen SSTR-Subtypen. ⁶⁸Ga-DOTA-NOC weist eine zusätzliche hohe Neigung zur Bindung an SSTR 3 und 5 auf und ⁶⁸Ga-DOTA-TOC bindet schwächer ebenfalls an den SSTR 5. Durch diese Eigenschaften und mit den Vorteilen der PET-CT-Geräte gelingt es kleinere und weniger SSTR aufweisende Tumoren darzustellen (1, 1, 30, 33).

3.3.2.3 Anwendung und Aufnahmeverfahren

Natürlich macht die Verwendung mit ⁶⁸Ga markierten Peptiden besonders bei NET mit hoher SSTR-Expression Sinn. Dazu zählen: NET des GEP-Systems, sowohl die mit als auch ohne Hormonproduktion, Tumoren der Nebenniere und der Paraganglien, das medulläre Schilddrüsenkarzinom, Hypophysenadenom, Medulloblastom, Merkelzellkarzinom, kleinzelliges Lungenkarzinom und das Meningeom. Auch Tumoren mit geringer SSTR-Expression können dargestellt werden. In erster Linie kommt das ⁶⁸Ga-SSTR-PET bei NET zum Einsatz, außer es besteht bei anderen Tumorarten die Fragestellung nach der Dichte der SSTR und etwaiger Therapiemöglichkeiten. So kann sie dazu verwendet werden, die Lokalisation des Primärherdes, möglicher Metastasen und die Verlaufskontrolle zu ermöglichen oder um die Wirkung einer SSTR-medierten-Radionuklidtherapie zu überprüfen (33).

Die empfohlene injizierte Aktivität liegt zwischen 100 und 200 MBq, was von dem verwendeten PET-Gerät abhängt. Es wird eine verabreichte Menge von weniger als 50 µg empfohlen, damit keine klinisch wirksame Dosis zustande kommt. Die maximale Anreicherung des Tumorgewebes wird nach ungefähr 70 Minuten p.i. erreicht (33).

3.3.2.4 Pharmakokinetik

Die physiologische Ausscheidung von ^{68}Ga markierten Peptiden geschieht vor allem in der Milz, den Nieren und der Harnblase. Durch die Präsenz der SSTR in vielen verschiedenen Organen, kann eine Speicherung der Leber, Hypophyse, Schilddrüse, Nebennieren, Speicheldrüsen und der Magen- und Darmwand auftreten. Die Bauchspeicheldrüse zeigt ein gemischtes Bild. Besonders im Pankreaskopf befinden sich Typ 2 SSTR in den Inseln, was das Vorhandensein eines fokalen Tumorgeschehens imitieren kann. Das **Prostata-** und Brustgewebe kann auch zu einer leichten unregelmäßigen Traceraufnahme neigen. Die Ausscheidung passiert beinahe vollständig über die Nieren (33).



Abbildung 10: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT: Normalbefund, physiologische Mehrspeicherung im Proc. uncinatus pancreatis

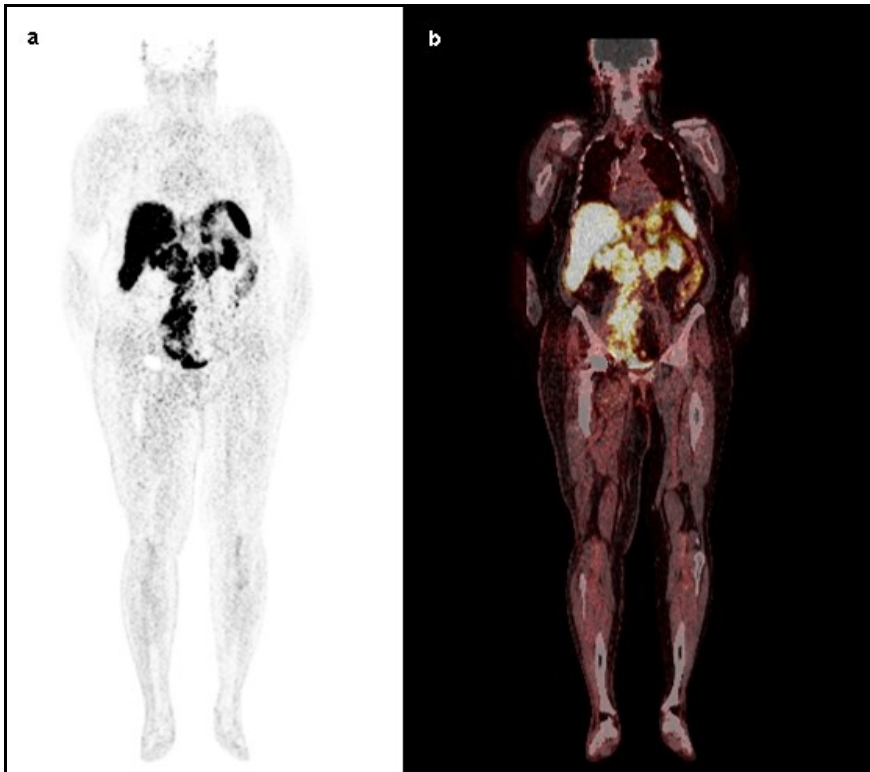


Abbildung 11: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT: **a:** PET-Bild **b:** PET-CT Patientin mit Merkelzellkarzinom, Primum unbekannt, Z.n. CTX, multiple Lymphknotenmetastasen entlang der Aorta abd. beidseits und iliakal re.

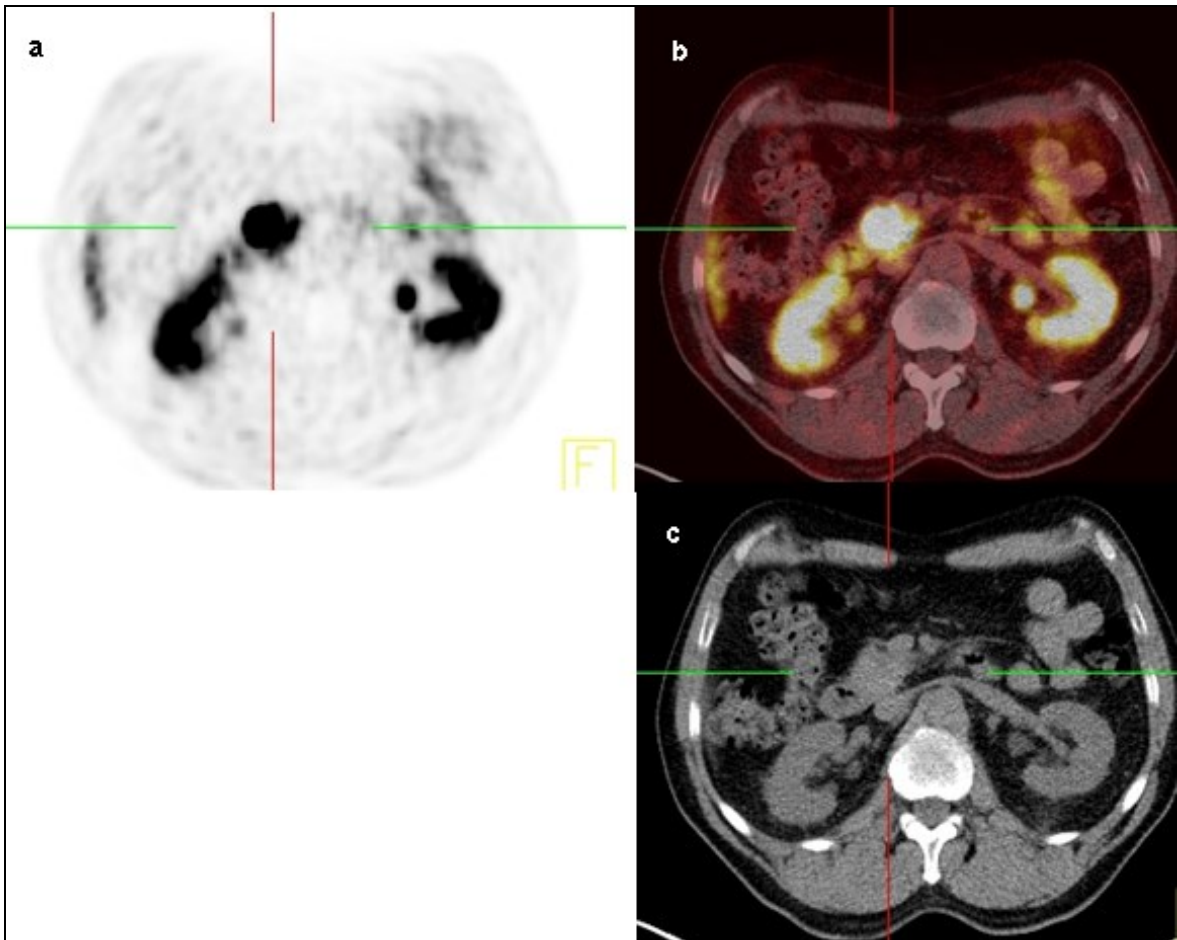


Abbildung 12: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT: NET des Pankreas (Caput) im **a:** PET **b:** PET-CT **c:** Low-dose CT

3.3.3 ⁶⁸Ga-PSMA-Ligand

3.3.3.1 ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients (34)

3.3.3.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist den klinischen Wert von ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT im Staging und Risikostratifizierung bei Prostatakarzinom zu bestimmen.

3.3.3.1.2 Studiendesign und Methoden

40 chinesische Patienten (Mittleres Alter 74 Jahre) darunter 22 mit histologisch bestätigten neu diagnostizierten Prostatakarzinomen und 18 metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinomen (mCRPC) wurden in die prospektive Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden einer ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, einer Knochenszintigraphie und einer MRT unterzogen. Der Gleason-Score wurde anhand von Aspirationsbiopsien und Biopsien bei Operationen bestimmt. Die ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT wurde 60 Minuten nach Injektion von im Mittel 131,72 MBq ⁶⁸Ga-PSMA-11 durchgeführt. Initiales Staging wurde anhand Ultraschall, CT, MRT, Knochenszintigraphie und wenn nötig/möglich Feinnadelbiopsie gestellt.

3.3.3.1.3 Resultate

Der Mittelwert des PSA (prostataspezifischem Antigens) betrug zum Zeitpunkt der Bildgebung 117,05 ng/ml. Unter den Patienten mit mCRPC reichten die PSA-Werte von 4,05 – 12,356 ng/ml, wohingegen bei den neu diagnostizierten Patienten von 0,04 – 7,890 ng/ml. Der mittlere Gleason Score war 8. Die pathologische und klinische Nachsorge ergab 29 Patienten mit Knochenmetastasen, 15 mit metastasierten Lymphknoten, 4 mit Lebermetastasen und 5 mit Lungenmetastasen. Bei 4 Patienten mit lokalisiertem PCa wurde nach pathologischer ⁶⁸Ga-PSMA-11-Anreicherung eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Alle 22 neu diagnostizierten PCa-Patienten und 15 der 18 Patienten mit mCRPC zeigten PSMA-speichernde Läsionen.

3.3.3.1.4 Schlussfolgerung

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in seiner wichtigen Rolle im Staging und bei der Lokalisation von Metastasen könnte bei der Ermittlung des biologischen Verhaltens und der Risikostratifizierung von PCa angewendet werden.

3.3.3.2 Allgemeines

Der ^{68}Ga -PSMA-Ligand setzt sich aus dem Nuklid ^{68}Ga und einem an PSMA (prostataspezifischem Membranantigen) bindenden Liganden zusammen. Durch die erhöhte Produktion von PSMA durch maligne Prostatakrebszellen im Gegensatz zu benignem Vorsteherdrüsengewebe kann durch die PSMA-Ligand-Bindung eine Detektion des im Körper vorhandenen Tumorgewebes erfolgen. Der Ligand hat dabei den äußeren Teil des membranständigen PSMA als Ziel und weist einen höheren Kontrast als ^{18}F -Cholin-Untersuchungen beim primären Prostatakarzinom auf. Indikationen, bei denen die ^{68}Ga -PSMA-Ligand-PET-CT-Untersuchung einen großen Nutzen bringt, wären beim primären Staging von Hochrisikoerkrankungen nach der D'Amico-Klassifikation und bei einem biochemischen Rückgang der PSA-Werte bei Prostatakarzinom. Angewendet wird dieser Tracer mit einer Aktivität von 1,8-2,2 MBq/kg Körpergewicht mit einer etwa 60 Minuten p.i. folgenden PET-Akquisition (35, 36).

3.4 Radiopharmaka für die konventionelle Szintigraphie mit tumorunspezifischer Anreicherung

3.4.1 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/-Tetrofosmin

3.4.1.1 Allgemeines

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI gehört zu den unspezifischen nuklearmedizinischen Tracern und ist zur Myokardszintigraphie, der Auffindung von Nebenschilddrüsenadenomen und zur Mammakarzinomdiagnostik zugelassen. Früher wurde es zur Detektion von radioiodnegativen Metastasen von Schilddrüsenkarzinomen und Rezidiven verwendet. Dies wird aber heutzutage vom FDG-PET übernommen. Eine weitere Indikation ist der Nachweis der Proliferationsaktivität von hypofunktionellen Schilddrüsenknoten (37).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin wurde als Tracer zur Myokardperfusionsszintigraphie entwickelt, stellte sich jedoch als nützlich in der Tumordiagnostik heraus, da es sich besonders gut in Schilddrüsen- und Brusttumoren, aber auch in anderen Tumoren, ansammelt und eine hohe Sensitivität von mehr als 95 % und eine Spezifität von 91 % aufweist (38).

3.4.1.2 Pharmakokinetik

Die Aufnahme von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI in eine Zelle ist vom Blutfluss und dem Stoffwechsel der Zelle abhängig. Durch eine erhöhte Anzahl von Mitochondrien in papillären

Schilddrüsenkarzinomen soll es zur erhöhten Anreicherung von ^{99m}Tc -MIBI im Zytoplasma der Tumorzellen kommen (37).

Die ^{99m}Tc -Tetrofosmin/MIBI-Speicherung hängt von den Membranpotenzialen in Zellen ab und reichert sich im Zytoplasma und den Mitochondrien an, die wiederum durch den erhöhten Tumormetabolismus vermehrt in malignen Zellen zu finden sind (37).

3.4.2 ^{99m}Tc -Phosphonate

3.4.2.1 Impact of Nonhybrid ^{99m}Tc -MDP-SPECT/CT Image Fusion in Diagnostic and Treatment of Oromaxillofacial Malignancies (39)

3.4.2.1.1 Ziel der Studie

Das Ziel dieser prospektiven Studie ist die Überprüfung des klinischen Werts der Bildfusion von CT und SPECT bei der Diagnostik von Kopf und Halstumoren die in Verbindung zu den knöchernen maxillofazialen Strukturen stehen.

3.4.2.1.2 Studiendesign und Methoden

74 Patienten/Patientinnen (48 Männer, 26 Frauen, mittleres Alter von 62,4 Jahren), mit Verdacht auf einen maxillofazialen malignen Tumor mit möglicher knöcherner Mitbeteiligung, wurden in diese Studie einbezogen. Alle wurden einer kontrastverstärkten CT und einer ^{99m}Tc -MDP-Knochenszintigraphie bei Verwendung einer SPECT des Kopfes und Nackens zur Stadieneinteilung (63 Patienten/Patientinnen) oder zum Restaging (11) innerhalb von maximal drei Tagen unterzogen. Außer Primärtumorablation in Kombination mit Neck-Dissection wurde bei den Restaging-Fällen keine Chemo- oder Strahlentherapie angewendet. Die SPECT wurde 3 Stunden nach Injektion von 700 MBq ^{99m}Tc -MDP durchgeführt. Im Nachhinein wurde die die Fusion der SPECT- mit den CT-Bildern mit einem sich wiederholenden Algorithmus vorgenommen. Eine Überprüfung der Ergebnisse geschah mittels Histologie.

3.4.2.1.3 Resultate

Eine Fusion der SPECT- und CT-Bilder ermöglichte in 9 Fällen (12,2 %) eine Verbesserung bei der anatomischen Beschreibung des Tumors vor der Operation. Die CT besaß die beste Spezifität von 91,9 %, konnte jedoch in 8 Fällen einen histologisch bestätigten Knochenabbau nicht sichtbar machen, wodurch nur eine Sensitivität von 78,4 % erreicht wurde. Diese Fälle könnten durch die SPECT

entdeckt werden (Sensitivität von 91,9 %). 3 falsch negative Ergebnisse der SPECT wurden umgekehrt in der CT erkannt. Eine Verbesserung der Spezifität (64,9 %) ließ sich bei gleichzeitiger Betrachtung der SPECT- und CT-Bilder erreichen, die bei Bildfusion noch auf 70,3 % anstieg. Die Sensitivität der SPECT/CT als fusionierte Modalität erreichte 100 %.

3.4.2.1.4 Schlussfolgerung

Durch Bildfusion von SPECT und CT erweist sich vor allem bei anatomisch komplexen Regionen des menschlichen Körpers als hilfreich. Zu Beginn sollte eine CT oder MRT angefertigt werden. Ist in der konventionellen Bildgebung kein eindeutiger Tumorbefall des Knochens auszumachen, sollte sich eine ^{99m}Tc-MDP-SPECT-Untersuchung anschließen. Durch die nicht hybride Fusion ist vor allem eine verbesserte anatomische Tumorbeschreibung möglich.

3.4.2.2 Allgemeines

Die am häufigsten für knochenszintigrafische Fragestellungen verwendeten Stoffe sind markierte Biphosphonate. Dazu zählen Methylendiphosphonat (MDP), Hydroxymethylendiphosphonat (HDP) und 2,3-Dicarboxypropan-1,1-diphosphonat (DPD) (40).

Diese Verbindungen werden abhängig von der lokalen Durchblutung und Umbautätigkeit von Hydroxylapatitkristallen im Knochen aufgenommen. Nach Injektion verschwindet der Tracer schnell aus dem Blutkreislauf und nach 4 Stunden befinden sich 50-60 % im Skelettsystem. Der Rest wird größtenteils über die Niere ausgeschieden. Nach ungefähr einer Stunde wird in den Knochen die maximale Anreicherung erreicht und bleibt bis zu 72 Stunden konstant (40).

Indikationen zur Knochenszintigraphie sind vielfältig. In der Onkologie macht sie es möglich, den Umbau von Knochen durch Metastasen sichtbar zu machen. Solide maligne Tumorarten wie das Prostatakarzinom, Brustkrebs, Lungen- und Nierenkarzinom, die besonders zur Knochenmetastasenbildung neigen, können dabei dargestellt werden. Ebenfalls fallen auf Knochen begrenzte hämatoonkologische Erkrankungen, maligne Knochentumoren und Weichteilsarkome in den Anwendungsbereich dieser Technik (40).

3.5 Radiopharmaka für die Positronenemissionstomographie mit tumorunspezifischer Anreicherung

3.5.1 ¹⁸F-FDG

3.5.1.1.1 Comparison of 6-¹⁸F-Fluoro-L-DOPA, ¹⁸F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease (41)

3.5.1.1.2 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie ist der Vergleich von ¹⁸F-FDOPA- und ¹⁸F-FDG-Untersuchungen bei von Hippel-Lindau-Patienten/Patientinnen mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (PNET).

3.5.1.1.3 Studiendesign und Methoden

87 von Hippel-Lindau-Patienten/Patientinnen (38 Männer, 49 Frauen, mittleres Alter von 46 Jahren) wurden in der prospektiven Studie untersucht. Bei allen wurde ein Feinschnitt-, Multiphasen-CT mit arterieller und portalvenöser Phase angewendet, außer es lag eine Kontraindikation für die Kontrastmittelapplikation vor. Die arterielle Phase wurde zur Identifikation und Größenmessung der PNET von drei unabhängigen Beschauern bearbeitet und der Mittelwert zwischen deren Größenangaben gebildet. Zusätzlich wurde von jedem/jeder Patienten/Patientin ein abdominelles MRT angefertigt, deren Bilder vom endokrinen Operationsteam mit zusätzlichem Vergleich der radiologischen Berichte ausgewertet wurden. Alle Patienten/Patientinnen mit soliden PNET durchliefen eine ¹⁸F-FDG- PET-Untersuchung. Die Aufnahmen wurden 60 Minuten nach Injektion von 10 mCi für Patienten/Patientinnen um die 90 kg Körpergewicht bzw. 15 mCi bei über 90 kg Körpergewicht durchgeführt. SUVmax-Werte wurden sowohl aus pankreatischen als auch aus extrapancreatischen Läsionen gemessen und an das Körpergewicht angepasst. Allen zu Untersuchenden wurde eine ¹⁸F-FDOPA-Untersuchung angeboten, die 60 Minuten nach Applikation von 12 mCi ¹⁸F-FDOPA ausgeführt wurde. Alle Patienten/Patientinnen erhielten bis auf den ersten im Studienprotokoll 200 mg Carbidopa eine Stunde bevor ¹⁸F-FDOPA injiziert wurde. Bei allen Patienten/Patientinnen wurde ein Labor (Blutbild, Amylase, Lipase, pankreatisches Polypeptid, Chromogranin A, Glukagon, 5-Hydroxyindolylessigsäure, Serum- und Harn-Metanephrine und Katecholamine) angefertigt.

3.5.1.1.4 Resultate

69 der 87 Patienten/Patientinnen mit von Hippel-Lindau assoziierten Läsionen erwiesen sich als solide PNET. Die verbleibenden 18 ohne solide PNET wurden ausgeschlossen. 66 CT-, 60 MRT-, 58 ¹⁸F-FDG PET- und 42 ¹⁸F-FDOPA PET-Untersuchungen wurden durchgeführt, wobei 40 der 67 Patienten/Patientinnen alle vier Untersuchungsmodalitäten durchliefen. 98 bzw. 55 PNET wurden bei den CT bzw. MRT-Untersuchungen entdeckt. Nur 11 der insgesamt 98 Läsionen (11 %) wurden bei ¹⁸F-FDOPA PET und 45 der 98 (46 %) bei ¹⁸F-FDG PET als positiv erkannt.

3.5.1.1.5 Schlussfolgerung

Die ¹⁸F-FDOPA PET hat geringen Nutzen in der Diagnostik von PNET. Die ¹⁸F-FDG PET und die MRT waren nicht in der Lage alle PNET, die durch die CT-Untersuchung identifiziert wurden zu erkennen. Eine Kombination aus CT, MRT und ¹⁸F-FDG PET ist für von Hippel-Lindau-Patienten/Patientinnen mit PNET am ehesten zu empfehlen.

3.5.1.2 Allgemeines

¹⁸F-FDG (Fluordesoxyglukose) ist ein aus ¹⁸F, einem im Zyklotron hergestellten chemisch gebundenen Radioisotop von Fluor mit einer Halbwertszeit von 109,7 min, und einem Glukoseanalogon, bestehender PET-Tracer. Dieser ist der derzeit am häufigsten eingesetzte Tracer. FDG wird im Körper so aufgenommen wie Glukose und sammelt sich in Regionen mit großem Zuckerbedarf mehr an als in anderen. Dieser Umstand trifft auch auf viele Tumoren zu, da sie eine Überexpression von Glukosetransportern, besonders GLUT1 und GLUT3, die für den Transport von Glukose und FDG in die Zellen benötigt werden, und eine erhöhte Hexokinaseaktivität aufweisen, die die Phosphorylierung des Zuckers übernimmt. So kommt es zum sogenannten metabolic trapping, da die Tumorzelle nicht in der Lage ist, das phosphorylierte FDG wieder auszuschleusen, was die Akkumulation von FDG unterstützt (1, 42, 43).

3.5.1.3 Anwendung und Aufnahmeverfahren

Mögliche aber nicht die einzigen Indikationen für eine ¹⁸F-FDG-PET/CT-Untersuchung sind die Unterscheidung zwischen malignen und benignen Läsionen, bei paraneoplastischem Syndrom, Erstauftreten eines Tumors,

Metastase bei unbekanntem Primum, Staging bekannter maligner Tumoren, die Unterscheidung zwischen Tumorresiduen, posttherapeutischer Fibrose und Nekrose nach vorangegangenen Untersuchungen, Tumorrezidiv vor allem bei erhöhten Markern und die Radiotherapieplanung. Zusätzlich zur Tumordiagnostik wird sie auch zur Bildgebung bei Infektionen, in der Neurologie und Kardiologie eingesetzt (42).

Da es zur Verwendung eines Zuckeranalogons kommt, müssen bestimmte Richtlinien eingehalten werden, um die Speicherung in unverändertem Gewebe möglichst gering und kurz zu halten (42).

Patienten/ Patientinnen ohne Diabetes mellitus sollten jedenfalls 4 Stunden vor Untersuchungsbeginn keine Speisen, Einfachzucker und gesüßtes Wasser mehr zu sich nehmen. Patienten/Patientinnen mit in der Früh geplanten Untersuchung sollten kein Essen nach Mitternacht und vorzugsweise nur eine leichte Mahlzeit am Vorabend (mit wenig Zucker und keinem Alkohol) zu sich nehmen. Vor Nachmittagsuntersuchungen können Patienten/Patientinnen ein leichtes Frühstück mindestens 4 Stunden vor dem PET/CT-Untersuchungstermin einnehmen (42).

Während der FDG-Injektion und in der nachfolgenden Uptake-Phase sollte der/die Patient/Patientin sich möglichst wenig bewegen (dies ist besonders wichtig bei Patienten/Patientinnen mit Kopf-Hals-Tumoren), um den FDG-Uptake in den Muskeln zu minimieren. Der empfohlene Blutzuckerspiegel bewegt sich zwischen 4 und 7 mmol/L und ist vor jeder Untersuchung anzustreben (42). Bei einem Blutzuckerspiegel höher als 7 mmol/L sollte man wenn möglich abwarten, den Wert später nochmals bestimmen oder den Patienten/die Patientin zu einem späteren Zeitpunkt wiederbestellen. Der Patient/die Patientin muss unmittelbar vor der Untersuchung seine/ihre Harnblase entleeren. Dies verbessert die Qualität der Aufnahmen und führt außerdem zu einer Verringerung von Artefakten (44).

Die verwendete Dosis richtet sich hierbei nach dem Körpergewicht. Üblicherweise werden Aktivitäten zwischen 300 und 400 MBq verwendet. Bei einem/einer 70 kg schweren Patienten/Patientin wird eine Aktivität von 350 MBq benötigt. Die PET-Aufnahme wird nach ca. 60 Minuten p.i. durchgeführt (42, 44).

3.5.1.4 Pharmakokinetik

¹⁸F-FDG verteilt sich physiologisch innerhalb von 60 Minuten im Gehirn, dem Herzen, Lymphsystem wie dem Waldeyer'schen Rachenring, den Nieren und im

Harntrakt, da es im Gegensatz zu Glukose über die Nieren eliminiert wird. Das Gehirn nimmt dabei 7 % der injizierten Aktivität auf. Eine Speicherung in den Muskeln tritt vor allem dann auf, wenn der/die Patient/Patientin sich zuvor bewegt oder Insulin die Aufnahme in die Muskeln gefördert hat. Je nach Patient/Patientin kann es zu Anreicherung im Gastrointestinaltrakt kommen, dies wird vor allem durch Metformineinnahme begünstigt. Möglich ist, besonders bei Kindern und jungen Erwachsenen, eine Ansammlung in der Thymusdrüse und im braunen Fettgewebe (42).

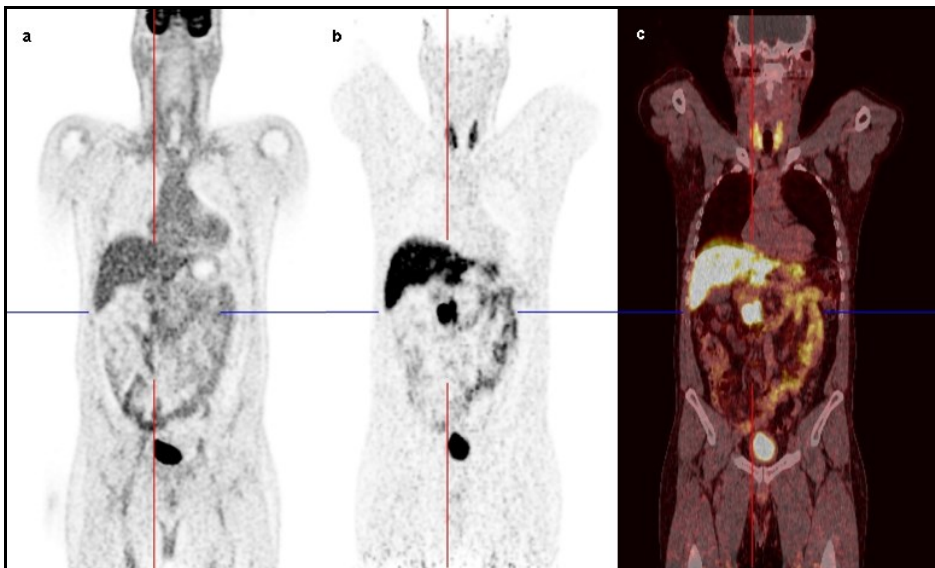


Abbildung 13: a: ^{18}F -FDG-PET b.: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET c: ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT im Vergleich mit ^{18}F -FDG-PET-CT – deutlich gesteigerte SSR-Expression bei mäßig erhöhtem Glukosemetabolismus bei NET des Caput pancreatis

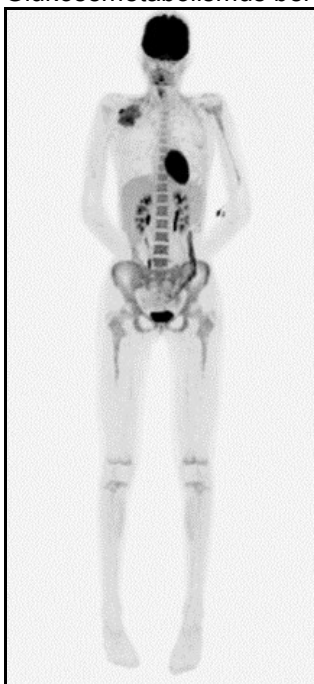


Abbildung 14: ^{18}F -FDG-PET-CT: 14-jähriges Mädchen mit Synovialsarkom der Scapula und Knochenmarksaktivierung

3.5.2 ¹¹C-Cholin

3.5.2.1 Detection of local, regional, and distant Recurrence in Patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using ¹¹C-choline positron emission tomography (45)

3.5.2.1.1 Ziel der Studie

Da kryotherapeutische Überlegungen es notwendig machen Rezidive in lokale und systemische einteilen zu können und dies mittels PSA-Wert nicht möglich ist, untersucht diese Studie die Detektion von Prostatakarzinomenrezidiven mit ¹¹C-Cholin PET nach erfolgter externer Radiotherapie bei PSA-Rückfall.

3.5.2.1.2 Studiendesign und Methoden

Die prospektive Studie inkludierte 70 Patienten, die sich in der Nachsorge nach externer Radiotherapie bei histologisch bestätigtem PCa befanden und die ASTRO 1997 Kriterien für biochemische Rezidive erfüllten. 10 Patienten, die nach externer Radiotherapie kein biochemisches Rezidiv aufwiesen, wurden als Kontrollgruppe aufgestellt. Alle Patienten erhielten eine digital-rektale Untersuchung und eine PSA-Bestimmung alle 6 Monate. Auch transrektale Ultraschalluntersuchungen und Prostatabiopsien wurden durchgeführt. Primärstaging wurde nach der TNM-Klassifikation von 1997 durchgeführt. Bei biochemischem Rezidiv wurden Biopsien der Prostata vollzogen. Pathologische Lymphknoten und Knochenläsionen wurden wenn vertretbar auch biopsiert. Bei einem PSA-Wert von mehr als 20 ng/ml und bei symptomatischen Patienten erfolgte eine Knochenszintigraphie. Zur Bestätigung wurden sowohl Biopsien als auch konventionelle Bildgebung verwendet. Die ¹¹C-Cholin PET-Untersuchung wurde 5 Minuten nach Injektion von 400 MBq ¹¹C-Cholin durchgeführt. Die Ergebnisse wurden in 4 Stufen (0 = keine Anreicherung bis 3 = hohe Anreicherung) eingeteilt. Ab Stufe 2 wurde eine Läsion als maligne eingestuft.

3.5.2.1.3 Resultate

Der PSA-Wert betrug bei der ¹¹C-Cholin PET-Untersuchung im Mittel 10,7 ng/ml. 57 der 70 Patienten (81 %) mit biochemischem Rezidiv waren richtig positiv für ein Rezidiv. Bei 41 der 57 Patienten (PSA-Mittelwert 11,1 ng/ml), die in der ¹¹C-Cholin PET positiv waren, wurde nur ein Lokalrezidiv festgestellt. 26 davon wurden histologisch bestätigt. Bei den übrigen 15 wurde ein Lokalrezidiv durch Absinken des PSA-Wertes nach lokaler Salvage-Therapie bestätigt. 16 der 57 Patienten mit

positiver Szintigraphie wurden in 8 Fällen durch CT oder MRT bzw. 1 Fall durch Histologie gesichert. Die Sensitivität der Szintigraphie betrug nach PSA-Werten: bei 0-4 ng/ml 80 %, bei 4-10 ng/ml 73 % und bei >10 ng/ml 87 %. Die 10 Patienten der Kontrollgruppe mit dem PSA-Mittelwert von 0,95 ng/ml zeigten keine Läsionen.

3.5.2.1.4 Schlussfolgerung

Die ^{11}C -Cholin PET eignet sich gut als bildgebendes Verfahren zur Darstellung von PCa-Rezidiven bei PSA-Wert Rückfällen nach externer Radiotherapie.

3.5.2.2 Allgemeines

^{11}C -Cholin, auch ^{11}C -Trimethylethanolamin, ist ein PET-Tracer, der in der Auffindung und Diagnose von Gehirntumoren, Lungentumoren, Prostatakrebs und Speiseröhrenkrebs zum Einsatz kommt. Die HWZ von ^{11}C beträgt nur kurze 20,4 Minuten (46).

Cholin ist ein wichtiger Bestandteil von Phospholipiden in den Membranen von Zellen. Gewebe mit erhöhtem Metabolismus nehmen Cholin vermehrt auf. Dieses wird durch die Cholinase zu Phosphorylcholin phosphoryliert und nach weiteren Umwandlungsschritten in Phospholipide eingebaut. Tumorzellen, die durch ihr schnelles Wachstum auch mehr Baustoffe für Zellmembranen produzieren, benötigen mehr Cholin als andere Zellen. Auf diesem Prinzip baut die nuklearmedizinische Verwendung auf. Allerdings wird ^{11}C -Cholin nur bei Tumoren eingesetzt, bei denen ^{18}F -FDG-Untersuchungen nicht die nötige Spezifität oder Sensitivität erreichen (46).

Vergleiche zwischen ^{11}C -Cholin- und ^{18}F -FDG-PET-Bildern ermöglichten die Unterscheidung zwischen einem Lungentumor und Lungentuberkulose. Mit Hilfe einer ^{11}C -Cholin-Untersuchung ließen sich auch Tumorherde mit einer Größe von 5 mm darstellen, was mit ^{18}F -FDG nur bis zu einem 10 mm großen Durchmesser der Läsionen gelang. Physiologisch wird ^{11}C -Cholin in die Nieren, den Pankreas, die Leber, den Dünndarm und in die Speicheldrüsen aufgenommen (1, 47).

3.5.3 ¹⁸F-Fluorocholin

3.5.3.1 [¹⁸F]fluoromethylcholine (FCh) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients (48)

3.5.3.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist sowohl den Wert der ¹⁸F-FCh PET/CT im Lymphknoten-Staging des PCa als auch ob diese Untersuchung eine Lymphknotendissektion im PCa-Staging ersetzen kann.

3.5.3.1.2 Studiendesign und Methoden

210 Patienten (Mittleres Alter 65 Jahre) mit neu diagnostizierten PCa mit metastasen-negativer γ -Kamera Ganzkörperszintigraphie wurden in die Studie eingeschlossen. Weitere 32 lehnten die Teilnahme ab oder brachen ab. Bei allen inkludierten Patienten wurde eine kurative Therapie angestrebt. Einschlusskriterien waren ein Gleason Score über 6 und/oder eine PSA von über 10 ng/ml. Eine MRT wurde bei unsicherer Diagnose von Knochenmetastasen eingesetzt.

Die Patienten blieben 6 Stunden vor der ¹⁸F-FCh-Injektion von 4 MBq/kg Körpergewicht nüchtern. Ungefähr 60 Minuten p.i. wurde die ¹⁸F-FCh PET/CT durchgeführt.

3.5.3.1.3 Resultate

1093 Lymphknoten (ca. 5 pro Patient) wurden den 210 Patienten entfernt. 41 dieser Patienten und 73 dieser Lymphknoten wiesen histologisch bestätigte Lymphknotenmetastasen auf. Bei der patientenbasierten Analyse der Ergebnisse wurden von den 41 Patienten nur 30 durch die ¹⁸F-FCh PET/CT erkannt. Daraus resultierten eine Sensitivität von 73,2 % und eine Spezifität von 87,6 %. Läsionsbasiert ergab das, dass nur 41 der 73 Lymphknoten durch die PET/CT diagnostizierbar waren, was eine läsionsbasierte Sensitivität und Spezifität von 56,2 % bzw. 94,0 % ausmachte.

3.5.3.1.4 Schlussfolgerung

¹⁸F-FCh PET/CT-Untersuchung ist als Diagnostikum bei der primären Lymphknoten-Stadieneinteilung des PCa nicht zu empfehlen, aufgrund der

niedrigen Sensitivität. Sie bringt jedoch möglicherweise zusätzliche sonst übersehene Informationen vor allem in Bezug auf die Knochenmetastasierung.

3.5.3.2 Allgemeines

So wie bei ^{11}C -Cholin ist ^{18}F -Fluorocholin ein Baustoff der Zellmembran. Somit kann ^{18}F -Fluorocholin zur Visualisierung schnell wachsender Zellen verwendet werden. Trotz längerer Halbwertszeit von ^{18}F (110 Minuten) erwies sich das zuvor eingeführte ^{18}F -Fluoroethylcholin als nachteilhaft gegenüber ^{11}C -Cholin, denn es reichert sich stark in der Harnblase an, was den Einsatz bei nahe zur Harnblase gelegenen Lymphknoten und Prostatakrebs durch die Überlagerung der Anreicherungen wenig bis gar nicht möglich macht. ^{18}F -Fluorocholin besitzt diesen nachteiligen Effekt nicht (47).

Eine hohe Aufnahme des Tracers findet sich bei Hirn- und Prostatakarzinomen als auch bei Brustkarzinomen (47).

3.5.4 ^{18}F -Natriumfluorid

3.5.4.1 Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [^{18}F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [^{18}F]NaF PET/CT (49)

3.5.4.1.1 Ziel der Studie

Ziel der Studie ist der Vergleich von MRT als Referenz, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Ganzkörper-Knochenszintigraphie (WBS), ^{18}F -Natriumfluorid (NaF) PET/CT und ^{18}F -FCh PET/CT in Bezug auf die Lokalisierung von Wirbelsäulenmetastasen bei Prostatakarzinomen.

3.5.4.1.2 Studiendesign und Methoden

Zu den Einschlusskriterien der prospektiven Studie zählten durch Biopsie bestätigtes PCa, eine positive WBS, MRT-Untersuchungstauglichkeit und ein Fehlen von Testosteronmangel in der Anamnese. Patienten mit Schmerzen und Verdacht auf Rückenmarkskompression durch Knochenmetastasen wurden exkludiert. 50 Patienten wurden die den Einschlusskriterien entsprachen wurden in die Studie eingeschlossen. WBS wurde 3 Stunden nach Injektion von 600 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP durchgeführt. Bei Anwendung der ^{18}F -FCh und ^{18}F -NaF PET/CT-Untersuchung blieben die Patienten 6 Stunden vor Applikation von 4 MBq ^{18}F -

FCh/kg bzw. 3 MBq ^{18}F -NaF/kg Körpergewicht nüchtern. Die Datenakquisitionen fanden jeweils 60 Minuten p.i. statt. Als Referenzstandard diente eine kontrastmittelfreie MRT-Untersuchung. Die Auswertung des Bildmaterials erfolgte durch ein verblindetes Team bestehend aus nuklearmedizinischen Spezialisten und Onkoradiologen.

3.5.4.1.3 Resultate

46 der 50 Patienten durchliefen alle oben beschriebenen bildgebenden Verfahren. 4 der Patienten nahmen wegen eines Produktionsfehlers des Tracers nicht an der ^{18}F -FCh PET/CT-Untersuchung teil. Die MRT identifizierte 526 Läsionen, 363 wurden als maligne, 163 als benigne eingestuft. Eine mittlere Anzahl von 10,5 Knochenmetastasen pro Patient wurde durch die MRT entdeckt. Die geringste Sensitivität von 50,8 % wies die WBS auf, gefolgt von der ^{18}F -FCh PET/CT mit 84,7 % und der ^{18}F -NaF PET/CT mit 93,1 %. Die Methode mit der geringsten Spezifität von 54,0 % war die ^{18}F -NaF PET/CT, gefolgt von der WBS mit 82,2 % und ^{18}F -FCh PET/CT mit 91,1 %.

3.5.4.1.4 Schlussfolgerung

Die PET/CT-Untersuchungen erwiesen sich die Sensitivität betreffend gegenüber der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Ganzkörper-Knochenszintigraphie als überlegen. Die ^{18}F -FCh PET/CT zeigte eine höhere Spezifität als die ^{18}F -NaF PET/CT. Die Ergebnisse lassen an der Verwendung der WBS bei hormonnaiven PCa zweifeln.

3.5.4.2 Allgemeines

Bei ^{18}F -Natriumfluorid handelt es sich um einen PET-Tracer, der sich besonders für die Diagnose von Krankheiten, die das Skelettsystem betreffen, eignet. In der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik wird er zur Detektion von Knochenmetastasen eingesetzt, andere Indikationen sind entzündliche und traumatische Prozesse des Skeletts (50).

Die Aktivität bei Injektion von ^{18}F -Natriumfluorid beträgt bei Erwachsenen 185-370 MBq. Eine höhere Aktivität könnte bei adipösen Patienten/Patientinnen notwendig werden. Bei Kindern wird eine gewichtsabhängige Menge von 2,22 MBq/kg Körpergewicht injiziert (50).

Anwendung findet dieser Tracer zum Beispiel bei Knochenmetastasen von Prostatakarzinomen, wobei er eine höhere Sensitivität und Spezifität als die

SPECT-Untersuchung mit ^{99m}Tc -Methyldiphosphonat besitzt. Mittels ^{18}F -Natriumfluorid-PET-CT lässt sich auch die Ausdehnung der Knochenmetastasen im Vergleich zur planaren ^{99m}Tc -Methyldiphosphonat-Szintigraphie und zum ^{18}F -FDG-PET-CT besser darstellen. Auch besteht eine höhere Sensitivität für osteoplastische Metastasen, wohingegen ^{18}F -FDG bei osteolytische Metastasen von Vorteil ist. (40, 51)

4 Diskussion

4.1 Nuklearmedizin in der Tumordiagnostik

Die Nuklearmedizin ermöglicht **die** einzigartige Darstellung des menschlichen Körpers. Wohingegen radiologische Verfahren wie der Ultraschall, die CT und MRT nur die Morphologie von Organen und Tumoren abzubilden vermögen, lässt sich durch die nuklearmedizinische Diagnostik ein Einblick in die Stoffwechselfvorgänge des Körpers gewinnen. So werden je nach verwendeter radioaktiver Substanz verschiedene funktionelle Prozesse von Geweben und Tumoren untersucht, die viel mehr über das Innenleben des Gewebes aussagen als dessen Größe und Dichteunterschiede (1).

Informationen, die durch histologische Befunde und erhöhte Tumormarker gewonnen werden können, helfen bei der Wahl des passenden radioaktiven Tracers. Die Kombination der funktionellen Bildgebung der Nuklearmedizin mit der morphologischen der Radiologie unterstützt hierbei den interdisziplinären Therapieansatz (1).

4.2 Studienqualität und Limitationen

Bei den in der Diplomarbeit beschriebenen Studien gab es, trotz hohem Evidenzlevel, Limitationen, die die Ergebnisse beeinflusst haben. Bei Lodish et al. (15) wurden sowohl Erwachsene als auch Kinder in die ^{111}In -Pentetreotid-Studie eingeschlossen. Es ist jedoch nur bei Erwachsenen (57 % der medullären Schilddrüsenkarzinome bei Erwachsenen haben octreotid-sensitive SSTR), nicht aber bei Kindern bekannt, wie sich medulläre Schilddrüsenkarzinome verhalten und welche SSTR-Ausprägung sie besitzen. Hinzu kommt ein Fehlen eines Goldstandards durch histologische Aufarbeitung der Läsionen.

King et al. (20) geben in der bei ^{123}I -mIBG erwähnten Studie an, dass wegen der geringen Patienten-/Patientinnenzahl und durch das Fehlen sporadischer Kopf-

und Halsparagangliom-Patienten/Patientinnen auch nur begrenzt eine Aussage getroffen werden konnte. Darüber hinaus sind die empfohlenen PET-Tracer in vielen Kliniken nicht verfügbar, was den Wert von ^{123}I -mIBG in der Diagnostik aufgrund seiner Verfügbarkeit steigert.

Der ^{18}F -FDOPA/ ^{68}Ga -DOTA-TATE Vergleichsstudie von Archier et al. war es nicht möglich, eine klare Aussage bezüglich der Detektion von Phäochromozytomen zu liefern, weshalb sie die Notwendigkeit weiterer präklinischer oder klinischer Studien betonen.

Die Studie zu ^{68}Ga -DOTA-NOC von Campana et al. (32) konnte keinen signifikanten statistischen Zusammenhang zwischen der SUVmax der PET und den Ergebnissen in der CT feststellen, was möglicherweise an der hohen Zahl von Stadium-IV-Patienten lag. Jedoch waren diese in Bezug auf klinische und pathologische Methoden durchaus signifikant.

Zang et al. (34) erreichten in ihrer Studie zu ^{68}Ga -PSMA-11 eine sehr hohe Sensitivität bei der Lokalisation von Metastasen und Rezidiven bei metastasierten kastrationsresistenten PCa mittels PET/CT im Vergleich zu anderen ähnlichen Studien. Dies könnte an der hohen Anzahl von schwerwiegenden Fällen und dadurch hohen Gleason-Scores oder an dem rein chinesischen Patientengut liegen.

In der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP-Studie von Loeffelbein et al. (39), bei der die nicht hybride Fusion von CT und SPECT-Bildern im Mittelpunkt stand, waren die Autoren in der Lage, bei bereits hoher Sensitivität der SPECT-Untersuchung durch die nachträgliche Kombination der bildgebenden Verfahren bis auf 100 % zu steigern. Dieses Ergebnis weist auf die Vorteile der Fusion konventioneller und nuklearmedizinischer Bildgebung hin.

In der ^{18}F -FDG/ ^{18}F -FDOPA PET-Studie von Kitano et al. (41) konnten die PET- und MRT-Untersuchungen nicht alle in der CT lokalisierbaren Läsionen identifizieren. Als Goldstandard wurde jedoch nur die reine CT-Untersuchung verwendet, wobei kombinierte Verfahren eine höhere Genauigkeit bieten.

^{11}C -Choline lieferte in der Studie von Breeuwsma et al. (45) gute Ergebnisse, es wurde jedoch angegeben, dass diese noch besser hätten ausfallen können, wenn ein neueres PET-Gerät mit besserer Auflösung oder ein PET/CT-Gerät verwendet worden wäre.

Limitationen in der Studie zu ^{18}F -Fluoromethylcholin (Poulsen et al. (48)) bestanden in einer geringen Anzahl an Lymphknotenentfernungen pro Patient von ungefähr 5 im Mittel, im Gegensatz zu den empfohlenen ≥ 20 . Außerdem änderten sich die ursprünglich angewandten urologischen und pathologischen Leitlinien, die sich unvorhergesehen in Richtung der erweiterten Lymphknoten-Dissektion entwickelten, welche in dieser Studie daher keine Verwendung fand.

Bei der von Poulsen et al. (49) durchgeführten Vergleichsstudie zwischen ^{18}F -Natriumfluorid, ^{18}F -Cholin und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP ergab sich eine höhere Sensitivität der beiden PET/CT-Tracer bei der Detektion von Wirbelsäulenmetastasen infolge von Prostatakarzinomen gegenüber der planaren Ganzkörperknochenszintigraphie mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP. Nachteilig wirkte sich jedoch die Verwendung der MRT als Goldstandard im Gegensatz zur gewünschten Histologie aus. Dies war bei durchschnittlich 10,5 Metastasen je Patient jedoch nicht zu verantworten. Eine Verzerrung der Ergebnisse kam möglicherweise durch die Auswahl ausschließlich in der Knochenszintigraphie positiver Patienten hinzu.

4.3 Systematische Literatursuche und Evaluation der Studienergebnisse der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik

Die systematische Literatursuche und –analyse gestaltete sich bei einem so vielseitigen Thema als äußerst schwierig. Die am Ende inkludierten Studien behandeln oft einen sehr speziellen Aspekt der radioaktiven Tracer und lassen Klinikern nur gering Einblick nehmen in die vielseitigen Möglichkeiten der Anwendung dieser Tracer. Vor allem wurde bei der systematischen Suche unter Zuhilfenahme der Filteroptionen der Suchmaschinen nur ein Teil der vorhandenen Studien einbezogen. Dies machte vor allem bei selten verwendeten Radiopharmaka das Auffinden einer klinischen Studie mit hohem Level of Evidence nicht möglich. Diese fehlende Information wurde daher durch andere Quellen gestützt, um trotz fehlender klinischer Studien durch die systematische Literatursuche einen Überblick über die nuklearmedizinische Tumordiagnostik zu schaffen.

Die beschriebenen klinischen Studien gaben Aufschluss über die Einsatzgebiete der verschiedenen Radiopharmaka in der Tumordiagnostik. Nach Archier et al. (26) erwies sich ^{68}Ga -DOTA-TATE in der Diagnostik von Kopf- und Halsparagangliomen als sehr sensitiv, besonders Tumoren mit Mutationen der

Succinat-Dehydrogenase-Untereinheit D im Vergleich zu ¹⁸F-FDOPA. Bei King et al. (20) wird ¹⁸F-FDOPA zwar als bester Tracer angegeben. Es fehlte der Vergleich zu ⁶⁸Ga-DOTA-TATE in dieser Studie.

Laut Campana et al. (32) ist ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET hervorragend zur prognostischen Einschätzung von vor allem gut differenzierten NET geeignet.

⁶⁸Ga-PSMA kann gemäß den Studienergebnissen von Zang et al. (34) aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität sowohl bei der Detektion des Primärtumors als auch von Metastasen als derzeit bester Tracer für das Staging beim Prostatakarzinom angesehen werden. Breeuwsma et al. (45) konnten zeigen, dass ¹¹C-Cholin sich nach wie vor gut zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms bei biochemischen Rückfällen nach externer Radiotherapie eignet.

^{99m}Tc-MDP-SPECT ermöglicht nach Loeffelbein et al. (39) eine wesentlich bessere Beurteilung bei Tumorbefall der maxillofazialen Knochen als die reine CT-Untersuchung. Die Studie von Poulsen et al. (49) zeigte jedoch, dass die radioaktiven Tracer ¹⁸F-Natriumfluorid und ¹⁸F-Cholin bei PET/CT-Untersuchungen bessere Ergebnisse bei Wirbelsäulenmetastasen von Prostatakarzinomen als die planare Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc-MDP liefern.

Tabelle 5 listet die beschriebenen Studien mit deren verwendeten Tracern und deren Sensitivitäten und Spezifität auf.

Titel	Autoren	Tumor- typ	Radioaktive Tracer/ Referenz	PZ	Sensitivität n	Spezifitäten
68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients	Zang, Shiming; Shao, Guoqiang; Cui, Can; et al.	PCa	⁶⁸ Ga-PSMA Ultraschall, CT, MRT, Knochenszintigraphie, Feinnadelbiopsie	40	IS = 97,3 % der Referenzdiagnostizierten Läsionen	ISp = 100 %
Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography	Breeuwsma, Anthonius J.; Pruim, Jan; van den Bergh, Alphons C M; et al.	PCa	¹¹ C-choline CT/MRT/teilweise Histologie	70	pS = 81 % der referenzdiagnostizierten Patienten/Patienten	pSp = 100 %
Impact of nonhybrid 99mTc-MDP-SPECT/CT image fusion in diagnostic and treatment of oromaxillofacial malignancies	Loeffelbein, Denys John; Mielke, Eckhart; Buck, Andreas Konrad; et	OMFT	^{99m} Tc-MDP SPECT/CT SPECT CT Simultane Auswertung	74	IS = 100 % IS = 91,89 % IS = 78,38 %	ISp = 70,27 % ISp = 64,86 % ISp = 91,89 %

	al.		(SPECT+CT) Histologie als Referenz		IS = 100 % der Referenzdiagnostizierten Läsionen	ISp = 70,27 %
18F-fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients	Poulsen, Mads H.; Bouchelouch, Kirsten; Høilund-Carlsen, Poul F.; et al.	PCa	¹⁸ F-FCh Histologie	210	pS = 73,2 % IS = 56,2 % der referenzdiagnostizierten Patienten und Läsionen	pSp = 87,6 % ISp = 94 %
(111)In-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents	Lodish, Maya; Dagalakis, Urania; Chen, Clara C.; et al.	MTC	¹¹¹ In-Octreotide CT/MRT/Knochenszintigraphie	11	pS = 45,5 % IS = 24,5 % der referenzdiagnostizierten Patienten/Patientinnen und Läsionen	-
Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy	King, Kathryn S.; Chen, Clara C.; Alexopoulos, Dimitrios K.; et al.	HNPGL	¹²³ I-mIBG ¹⁸ F-FDOPA ¹⁸ F-FDA ¹⁸ F-FDG ¹¹¹ In-Pentetreotid CT/MRT/teilweise Histologie	10	pS = 40 % IS = 31 % pS = 100 % IS = 24,5 % pS = 40 % IS = 46 % pS = 80 % IS = 77 % pS = 78 % IS = 64 % der referenzdiagnostizierten Patienten/Patientinnen und Läsionen	-
Comparison of 6-18F-fluoro-L-DOPA, 18F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease	Kitano, Mio; Millo, Corina; Rahbari, Reza; et al.	PNET	¹⁸ F-FDG ¹⁸ F-FDOPA MRT CT/ MRT	87	IS = 46 % IS = 11 % IS = 56 % der CT-Läsionen	-
Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and	Archier, Aurélien; Varoquaux, Arthur; Garrigue, Philippe; et al.	PGL und Ph	¹⁸ F-FDOPA ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE CT/MRT	30	pS = 97 % IS = 89 % pS = 93 % IS = 93 % pS = 93 %	-

paragangliomas with emphasis on sporadic cases					IS = 76 % der Referenz	
Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, (18) Fcholine positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and (18) FNaF PET/CT	Poulsen, Mads H.; Petersen, Henrik; Høilund-Carlsen, Poul F.; et al.	PCa	¹⁸ F-Natriumfluorid ¹⁸ F-Cholin ^{99m} Tc-MDP MRT	50	IS = 93 % IS = 85 % IS = 51 % der referenzdiagnostizierten Läsionen	ISp = 54 % ISp = 82 % ISp = 91 %
Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors	Campana, Davide; Ambrosini, Valentina; Pezzilli, Raffaele; et al.	NET	⁶⁸ Ga-DOTA-NOC Klinik/Histologie/CT	47	pS = 52,6 % -	pSp = 92 % -

Tab. 5: Beschriebene Studien und ihre Eckdaten, Patienten/Patientinnenzahl = PZ, patientenbasierte Sensitivität/Spezifität = pS/pSp, läSIONsbasierte Sensitivität/ Spezifität = IS/ISp, Medulläre Schilddrüsenkarzinome = MTC, Oromaxillofaziale Tumoren = OMFT, Kopf- und Halsparagangliome = HNPGL, Paragangliome = PGL, Phäochromozytome = Ph, PNET = pankreatische NET

5 Schlussfolgerung

Die Nuklearmedizin hat in vielen Teilen der Tumordiagnostik Einzug gefunden und schafft sowohl ganz neue diagnostische Zugänge als auch Verbesserungen bereits bestehender Vorgehensweisen zur Erfassung des Ausmaßes von Tumorerkrankungen. Neue Studienergebnisse und Vergleiche dieser sind in diesem Gebiet besonders wichtig, da sie helfen genauere Indikationen der verschiedenen radioaktiven Tracer definieren zu können. In Zukunft werden die Möglichkeiten vermutlich noch weiter zunehmen und noch mehr auf ihr jeweiliges Einsatzgebiet zugeschnitten sein. Die Entwicklung führt uns zu einer immer genaueren auf den/die Patienten/Patientin und dessen/deren Krankheit abgestimmte Medizin. Denn je weiter die Forschung voranschreitet desto mehr wird die Krankheit eines jeden Patienten/einer jeden Patientin individualisiert, was durch die genauere Therapieanpassung einen personalisierten Behandlungs- oder Heilungsansatz ermöglicht.

6 Literaturverzeichnis

1. Schicha H, Schober O, Dietlein M. Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung. 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013.

2. Böcker W, editor. Pathologie: Mit Zugang zum Elsevier-Portal. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2012.
3. Hick C, Hick A. Mediscript-Kurzlehrbuch Physiologie: Mit Tabellen. 7. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2013. (Mediscript).
4. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie: 10 Tabellen. 3., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2009. (Taschenlehrbuch).
5. Kohlfürst S, Malle P, Lind P. Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumore. Wien klin Mag 2009; 12(3):18–23.
6. Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT et al. Pathology of neuroendocrine neoplasms. Chirurg 2011; 82(7):567–73.
7. Freudenberg N, Riede U-N, Werner M. Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie: Mit 76 Tabellen und 47 authentischen Fällen ; [mit Fallquiz]. Heidelberg: Springer; 2009. (Springer-Lehrbuch).
8. Wittekind C, Gradistanac T. Aktuelle TNM-Klassifikationen neuroendokriner Tumoren. Onkologe 2012; 18(9):815–24.
9. Holzer K. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Targeted diagnostics and therapy. Chirurg 2014; 85(8):731–44.
10. Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C. Kurzlehrbuch Pathologie. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2009.
11. Herold G. Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2012.
12. Kuwert T, Grünwald F, Haberkorn U, Krause T, editors. Nuklearmedizin. 4., neu erstellte und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2008.
13. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence (March 2009): CEBM; 2009 [cited 2017 Jun 7]. Available from: URL: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
14. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. World J Clin Oncol 2011; 2(1):28–43.
15. Lodish M, Dagalakis U, Chen CC, Sinaii N, Whitcomb P, Aikin A et al. (111)In-octreotide scintigraphy for identification of metastatic medullary thyroid carcinoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(2):E207-12.
16. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O et al. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with (111)In-pentetreotide. J Nucl Med 2001; 42(7):1134–8.
17. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvela M, Antic A et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (99m)Tc-HYNIC-TOC. J BUON 2012; 17(3):537–42.
18. Polatom. 99mTc-Tektrotyd, Kit for radiopharmaceutical preparation, 16 µg: Technetium 99mTc-HYNIC-Tyr3 -Octreotide: National Centre For Nuclear Research Radioisotope Centre POLATOM; 2013 [cited 2017 May 23]. Available from: URL: https://www.polatom.pl/sites/default/files/polatom-tektrotyd_0.pdf.
19. Sergieva S, Atanasova M, Fakirova A, Robev B, Saint Georges A. SPECT-CT Somatostatin-Receptor Scintigraphy in Medullary Thyroid Cancer (MTC); 2017

- [cited 2017 May 23]. Available from: URL:
<https://www.jsccimedcentral.com/ThyroidDisorders/thyroiddisorders-2-1011.pdf>.
20. King KS, Chen CC, Alexopoulos DK, Whatley MA, Reynolds JC, Patronas N et al. Functional imaging of SDHx-related head and neck paragangliomas: comparison of 18F-fluorodihydroxyphenylalanine, 18F-fluorodopamine, 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET, 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, and 111In-pentetreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(9):2779–85.
21. Franzius C, Schmidt M, Hero B, Pfluger T, Hahn K. Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children. *Nuklearmedizin* 2008.
22. van der Palen RLF, Bulten BF, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellersen L, van Laarhoven HWM, Kapusta L et al. Catecholamines influence myocardial 123I MIBG uptake in neuroblastoma patients. *Nuklearmedizin* 2013; 52(6):228–34.
23. Kluge G, Sahlmann CO, Schmidt M, Franzius C, Meller J. Tumor-Szintigraphie mit 123Iod- (131I-) meta-Iodbenzylguanidin (mIBG) [DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie)]; 2015 [cited 2016 Dec 3]. Available from: URL:
http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-040I_S1_mIBG-Szintigraphie_bei_Kindern_04-2013.pdf?navId=.
24. Brink I, Hentschel M, Neumann H, Schäfer O, Moser E. FDOPA-PET als Paradigma molekularer Bildgebung in der Onkologie. *Der Nuklearmediziner* 2007; 30(1):70–82.
25. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grünwald F, Lassmann M, Leisner B et al. Verfahrensweisung für die Iod-131 Ganzkörper-Szintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom [(Version 3)] [cited 2017 Jan 20]. Available from: URL:
http://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/gk_szin.php?navId=.
26. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, Gabriel S et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(7):1248–57.
27. Nanni C, Fanti S, Rubello D. 18F-DOPA PET and PET/CT. *J Nucl Med* 2007; 48(10):1577–9.
28. Balogova S, Talbot J-N, Nataf V, Michaud L, Huchet V, Kerrou K et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine vs other radiopharmaceuticals for imaging neuroendocrine tumours according to their type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(6):943–66.
29. Becherer A, Szabo M, Karanikas G, Wunderbaldinger P, Angelberger P, Raderer M et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004; 45(7):1161–7.
30. Deroose CM, Hindie E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taieb D et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions. *J Nucl Med* 2016.
31. Chondrogiannis S, Marzola MC, Al-Nahhas A, Venkatanarayana TD, Mazza A, Opocher G et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun* 2013; 34(12):1141–9.

32. Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, Fanti S, Labate AMM, Santini D et al. Standardized uptake values of (68)Ga-DOTANOC PET: a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51(3):353–9.
33. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37(10):2004–10.
34. Zang S, Shao G, Cui C, Li T-N, Huang Y, Yao X et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. *Oncotarget* 2017; 8(7):12247–58.
35. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B et al. Evaluation of Hybrid (68)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 2015; 56(5):668–74.
36. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging* 2016; 16(1):14.
37. Schmidt M. MIBI-Szintigrafie bei hypofunktionellen Schilddrüsenknoten. *Nuklearmediziner* 2016; 39(03):178–90.
38. Al-Saeedi FJ, Bitar M, Pariyani S. Effect of asiaticoside on 99mTc-tetrofosmin and 99mTc-sestamibi uptake in MCF-7 cells. *J Nucl Med Technol* 2011; 39(4):279–83.
39. Loeffelbein DJ, Mielke E, Buck AK, Kesting MR, Hölzle F, Mücke T et al. Impact of nonhybrid 99mTc-MDP-SPECT/CT image fusion in diagnostic and treatment of oromaxillofacial malignancies. *Mol Imaging Biol* 2010; 12(1):71–7.
40. van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(9):1723–38.
41. Kitano M, Millo C, Rahbari R, Herscovitch P, Gesuwan K, Webb RC et al. Comparison of 6-18F-fluoro-L-DOPA, 18F-2-deoxy-D-glucose, CT, and MRI in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms with von Hippel-Lindau disease. *Surgery* 2011; 150(6):1122–8.
42. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W et al. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42(2):328–54.
43. Jamar F, Buscombe J, Chiti A, Christian PE, Delbeke D, Donohoe KJ et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med* 2013; 54(4):647–58.
44. Krause B-J, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V et al. FDG-PET/CT in oncology*. *Nuklearmedizin* 2007; 46(6):291–301.
45. Breeuwsma AJ, Pruim J, van den Bergh, Alphons C M, Leliveld AM, Nijman RJM, Dierckx, Rudi A J O et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77(1):160–4.

46. Leung K. ¹¹CCholine. In: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). Bethesda (MD); 2004.
47. Leung K. ¹⁸FFluorocholine. In: Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD). Bethesda (MD); 2004.
48. Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI et al. ¹⁸Ffluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int* 2012; 110(11):1666–71.
49. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-^{99m}-MDP whole-body bone scintigraphy, (¹⁸F) Fcholine positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and (¹⁸F) FNaF PET/CT. *BJU Int* 2014; 114(6):818–23.
50. Segall G, Delbeke D, Stabin MG, Even-Sapir E, Fair J, Sajdak R et al. SNM practice guideline for sodium ¹⁸F-fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med* 2010; 51(11):1813–20.
51. Oldan JD, Hawkins AS, Chin BB. (¹⁸F) Sodium Fluoride PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Quantification of Normal Tissues, Benign Degenerative Lesions, and Malignant Lesions. *World J Nucl Med* 2016; 15(2):102–8.