

Aus der Klinik für Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Einsatz der Ga-68 DOTATOC PET/CT bei der Detektion unbekannter  
NET-Primarien**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann Mirja Dieplinger geb. Bartels

aus Bochum

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstrakt</b>	<b>4</b>
<b>1 Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>8</b>
<b>2 Einleitung</b>	<b>11</b>
2.1 Der neuroendokrine Tumor	11
2.1.1 Epidemiologie und Klassifikation des neuroendokrinen Tumors	11
2.1.2 Klinische Manifestation und Metastasierung	15
2.1.3 Der unbekannte Primärtumor: CUP	17
2.1.4 Diagnostische Verfahren	18
2.1.4.1 Bildgebung	18
2.1.4.1.1 Somatostatinrezeptor PET/CT	19
2.1.4.1.2 Somatostatinrezeptorszintigraphie	21
2.1.4.2 Laborparameter	22
2.1.5 Therapeutische Maßnahmen	23
2.1.5.1 Chirurgie	23
2.1.5.2 Biotherapie	23
2.1.5.2.1 Somatostatinanaloge	24
2.1.5.2.2 Interferon alpha	24
2.1.5.3 Chemotherapie	25
2.1.6 Prognose	25
2.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit	26
<b>3 Material und Methoden</b>	<b>27</b>
3.1 Beschreibung des Studientyps	27
3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung	27
3.3 Herstellung von Ga-68 DOTATOC	29
3.4 PET/CT	31
3.4.1 Untersuchungsablauf	31
3.5 Somatostatinrezeptorszintigraphie und SPECT/CT	32
3.5.1 Untersuchungsablauf	32
3.6 Ein- und Ausschlusskriterien	32

3.7	Statistische Auswertung	33
3.8	Referenzstandard	33
3.9	Semiquantitative Analyse	34
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
4.1	Detektion und Lokalisationsverteilung der Primarien	35
4.2	Vergleich der Patientenkollektive	38
4.3	Histopathologie der Primarien	43
4.4	Lokalisationsverteilung und Histopathologie der Metastasen	44
4.5	Art und Häufigkeit der Voruntersuchungen	47
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>49</b>
5.1	Vergleich der Methoden	49
5.2	Rolle der KM-gestützten CT	52
5.3	Einfluss der Histologie	52
5.4	Einfluss der Primärlokalisierung und Voruntersuchungen	54
5.5	Vergleich des Patientenkollektivs	55
5.6	Strahlenexposition und Kosten der Untersuchungen	57
5.7	Limitationen der eigenen Studie	58
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>60</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungen</b>	<b>73</b>
<b>9</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>76</b>
<b>10</b>	<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</b>	<b>77</b>
<b>11</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>79</b>
<b>12</b>	<b>Publikationsliste</b>	<b>81</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung</b>	<b>83</b>

## Abstrakt

**Einleitung:** Ziel dieser retrospektiven Studie war der Vergleich der Detektionsrate von Ga-68 DOTATOC PET/CT und In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT bei histologisch gesicherter NET-Metastase (CUP) und bei klinischem Verdacht auf einen NET.

**Material und Methode:** Die Studie umfasst 123 Patienten (CUP: 67,5%; klinischer Verdacht: 32,5%), die von 01.01.2006 bis 01.01.2010 an der Charité-Universitätsmedizin Berlin untersucht wurden. Davon erhielten 67 (54,5%) Patienten eine Ga-68 DOTATOC PET/CT-Untersuchung und 56 (45,5%) eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Die PET/CT wurde durchschnittlich mit 115 MBq Ga-68 DOTATOC (Median:110 MBq, Bereich:66-200 MBq) durchgeführt und den Patienten der SPECT-Gruppe wurden 200 MBq In-111 DTPA Octreotide verabreicht.

Der Referenzstandard für nicht operierte Patienten beinhaltete Verlaufsuntersuchungen von 21,42 Monaten (Bereich: 6-52 Monate) und klinische Überprüfungen.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurde bei 30 (24,4%) Patienten ein Primarius detektiert. Bei 2 Patienten wurde ein zusätzlicher Primarius nachgewiesen und 3 Patienten wiesen unilokuläre multiple Primarien auf. Unter Mitberücksichtigung der multilokulären Primarien waren die Primarien im Pankreas (43,3%), Ileum (30%), Duodenum (16,7%) und Jejunum (10,0%) lokalisiert.

Bevorzugt metastasierte der NET in die Leber (43,1%) und Lymphknoten (32,3%), des Weiteren in Knochen (12,3%), Lunge (3,8%) und in andere Organe (8,5%). Sie wurden histologisch eingeteilt in hochgradig differenzierte (41%), mäßig differenzierte (13,3%) und schlecht differenzierte (16,9%) NET. In 28,9% der Fälle war keine Histologie angegeben. 18 (60%) Patienten, bei denen ein Primarius nachgewiesen wurde, unterzogen sich einem operativen Eingriff. In der Ga-68 DOTATOC PET wurde bei 24/67 (35,8%) Patienten ein Primarius gefunden (CUP: 46,5%; klinischer Verdacht: 16,7%), wobei 2 Primarien, die nur in der CT detektiert wurden, nicht berücksichtigt wurden. Mittels In-111 DTPA Octreotide SPECT konnten 4/56 (7,1%) Primärtumore ermittelt werden, die alle zur CUP-Gruppe gehörten.

Falsch positive Befunde lagen bei 2/67 (3%) Patienten der Ga-68 DOTATOC PET/CT- und bei 4/56 (7,1%) Patienten der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT-Gruppe vor.

Bei 15 Patienten wurde sowohl die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT als auch die Ga-68 DOTATOC PET/CT durchgeführt, wobei in 8/15 (53,3%) Fällen nur in der PET/CT Primärtumore gefunden wurden.

**Schlussfolgerung:** Zur Detektion unbekannter NET-Primarien ist die Ga-68 DOTATOC PET/CT der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT aufgrund einer signifikant höheren Detektionsrate zu bevorzugen. Bei 46,5% der Patienten mit CUP war die PET erfolgreich. Mit Sorgfalt sollte die Indikation zur Ga-68 DOTATOC PET/CT hinsichtlich der niedrigen Detektionsrate (16,7%) bei klinischem Verdacht auf einen NET gestellt werden.

**Background:** The aim of this study was the comparison of the detection rate of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT in patients with either neuroendocrine tumour of unknown primary (NETUP) or clinically suspected primary NET.

**Material and Methods:** The study included 123 patients (NETUP: 67,5%; clinically suspected NET: 32,5%), who were examined at the Charité Berlin from 01.01.2006 to 01.01.2010. 67 (54,5%) patients received Ga-68 DOTATOC PET/CT and 56 (45,5%) were given In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT.

The PET/CT was performed with an average of 115 MBq Ga-68 DOTATOC (Median:110 MBq, Range:66-200 MBq) and the SPECT/CT required with 200 MBq In-111 DTPA Octreotide. The reference standard for patients who did not undergo surgery involved the clinical audit and a mean follow-up of 21,42 months (range:6-52 months).

**Results:** Overall primary tumours were detected in 30 (24,4%) patients. 2 of these patients also suffered from multilocular primary lesions and 3 patients had multiple unilocular lesions. Taking the multilocular primary tumours into consideration, primaries were found in the pancreas (43,3%), the ileum (30%), the duodenum (16,7%) and the jejunum.

Predominantly metastatic disease spread occurred in the liver (43,1%), lymph nodes (32,3%), bones (12,3%), lungs (3,8%) and other organs (8,5%). Histological tumour grading comprised well differentiated (41%), intermediate differentiated (13,3%) and poorly differentiated (16,9%) NET. In 28,9% of cases the grading was not classifiable.

18 (60%) patients with a detected primary tumour underwent surgery. Using Ga-68 DOTATOC PET resulted in the detection of 24/67 (35,8%) primary tumours (NETUP: 46,5%; clinically suspected NET: 16,7%). The detection of 2 of these primary tumours was excluded due to being detected only via CT-scan. Through In-111 DTPA Octreotide SPECT 4/56 (7,1%) primary tumours could be identified. They all belong to the NETUP group.

2/67 (3%) patients treated with GA-68 DOTATOC PET/CT and 4/56 (7,1%) of those treated with In-111-DTPA Octreotide SPECT/CT showed false positive findings.

8/15 (53,3%) patients received both procedures. In these cases only Ga-68 DOTATOC PET/CT was able to detect primary tumours.

**Conclusion:** Due to the significantly higher detection rate of unknown primary NET Ga-68 DOTATOC PET/CT is to be preferred to In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. PET was successful in 46,5% of patients with NETUP.

In case of clinical suspicion of NET the indication for Ga-68 DOTATOC PET/CT should, due to the lower detection rate of 16,7%, be put in place more cautiously.

# 1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAG	chronisch atrophische Gastritis
CgA	Chromogranin A
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CUP	cancer unknown primary
DOPA	Dihydroxyphenylalanin
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
DOTANOC	DOTA-1-Nal3-Octreotide
DOTATOC	DOTA-Phe1-Tyr3-Octreotide
ECL-Zelle	enterochromaffin-ähnliche Zelle
EDDA/HYNIC- TOC	Ethylenediamine N,N'-diacetic acid hydrazinonicotinyl-Tyr3-octreotide
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS	endoskopischer Ultraschall
FDG	Fluordesoxyglucose
F-18	Fluor-18
5-FU	5-Fluorouracil
Ga-68	Gallium-68
Ge-68	Germanium-68
GEP-NET	gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
ggf.	gegebenenfalls
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
GRH	Growth Releasing Hormone
h	hour
HCL	Chlorwasserstoff



HPF	high power field
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
In-111 DTPA-Octreotide	Indium-111 Diethylentriamin-pentaacetat-Octreotide
i.S.	im Serum
keV	Kiloelektronenvolt
Ki-67	Kiel 67
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
MEN-1	multiple endokrine Neoplasie Typ-1
MeV	Millielektronenvolt
MIB-1	Molecular Immunology Borstel -1
min	Minute
mind.	mindestens
MIP	maximal intensity projection
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
µg/l	Mikrogramm pro Liter
NaCl	Natriumchlorid
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NETUP	neuroendocrine tumor of unknown primary
Nr.	Nummer
NSE	neuronenspezifische Enolase
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	(PET = Positronenemissionstomographie; CT = Computertomographie)
s	Sekunde

SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRS	Somatostatinrezeptorszintigraphie
SSTR	Somatostatinrezeptor
SUV	Standardized Uptake Value
Tab.	Tabelle
Tc-99m	Technetium-99 metastabil
TiO <sub>2</sub>	Titandioxid
TNM	T=Tumor; N=Nodus lymphoideus; M=Metastasen
VIP	Vasoaktives intestinales Polypeptid
WDHA	Water Diarrhea Hypokalemia Achlorhydria
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

## 2 Einleitung

### 2.1 Der neuroendokrine Tumor

#### 2.1.1 Epidemiologie und Klassifikation des neuroendokrinen Tumors

Neuroendokrine Tumore (NET) sind mit einer Inzidenz von 2,5-5/100.000 eine seltene und heterogene Gruppe von Tumoren. Die Prävalenz der NET ist in den letzten Jahren gestiegen, was unter anderem auf die verbesserten bildgebenden Diagnostikverfahren zurückgeführt wird (1,2). Ein erhöhtes Auftreten von NET ist zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr und zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr zu erkennen (3).

Der deutsche Pathologe Siegfried Oberndorfer führte 1907 den Begriff des „Karzinoids“ für Tumore des Dünndarms ein. Hierbei wollte er auf den harmlosen Verlauf und die gute Prognose hinweisen (4).

1963 wurden durch Williams und Sandler die Karzinoide in Vorderdarm- („foregut“: Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarm- („midgut“: hinteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und Hinterdarm-Karzinoide („hindgut“: Kolon und Rektum) unterschieden, wobei hierfür als Grundlage der embryogenetische Ursprung diente (5).

Die neuroendokrinen Tumore entstammen den endokrinen Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems des menschlichen Körpers und können demzufolge in unterschiedlichen Organen vorkommen (6,7).

Aus der Verteilung der Dichte der neuroendokrinen Zellen in den unterschiedlichen Körpergeweben ergeben sich die häufigsten Lokalisationen für Primärtumore im Gastrointestinaltrakt und im bronchopulmonalen System (1,8,9).

Im Hinblick auf die Verteilung der Primärlokalisationen der NET ist ein regionaler Unterschied zu erkennen. Während sich in Japan die meisten neuroendokrinen Tumore im Enddarm (60%) befinden, ist die häufigste Tumorlokalisation in Europa im Mitteldarm (30-60%) und in Amerika im Vorderdarm (41%) (10,11).

Werden nur die NET des Gastrointestinaltrakts betrachtet, tritt die Mehrheit im Ileum (30%) auf. Weniger häufig sind das Rektum (21-27%) und die Appendix (17-20%) befallen sowie

Magen (6-9%), Pankreas (7%), Duodenum und Jejunum (2-3%) (11).

Neuroendokrine Tumore des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET) werden histologisch nach der WHO-Klassifikation 2000 eingeteilt in (12):

- 1 a hoch differenzierter NET
- 1 b hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom
- 2 niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom

In der nachfolgenden Tabelle wird am Beispiel des Magens die für die Prognose relevante WHO-Klassifikation verdeutlicht (12).

**Tab. 1: Klassifikation der neuroendokrinen Tumore am Beispiel des Magens (12)**

<p><b><u>1. Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor (Karzinoid)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-<u>Benignes Verhalten</u>: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, nicht angioinvasiv, Größe <math>\leq 1\text{cm}</math></li><li>-ECL-Zell-Tumor des Korpus und Fundus (meist multipel) mit chronischer atrophischer Gastritis (CAG) oder MEN-1-Syndrom</li><li>-Serotonin-positiver oder (sehr selten) Gastrin-positiver Tumor</li><li>-<u>Benignes oder niedrigmalignes Verhalten (fragliche Dignität)</u>: funktionell inaktiv, beschränkt auf Mukosa und Submukosa, ohne oder mit Angioinvasion, Größe <math>&gt;1\text{-}2\text{cm}</math></li><li>-ECL-Zell-Tumor mit CAG oder MEN-1-Syndrom oder sporadisch</li><li>-Serotonin-positiver oder (sehr selten) Gastrin-positiver Tumor</li></ul>
<p><b><u>2. Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom (malignes Karzinoid)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-<u>Niedrigmalignes Verhalten</u>: Invasion der Muscularis propria und darüber hinaus, oder mit Metastasen, Größe <math>&gt;2\text{cm}</math></li><li>-funktionell inaktiv: meist sporadisches ECL-Zell-Karzinom, selten bei CAG/MEN-1 oder mit Serotonin- oder Gastrin-Positivität</li><li>-funktionell aktiv mit z.B. Serotonin-positivem Karzinom (atypischem Karzinoid-Syndrom) oder Gastrin-positivem Karzinom (Gastrinom)</li></ul>
<p><b><u>3. Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-<u>Hochmalignes Verhalten</u></li></ul>

2006/2007 kam es zu einer Veröffentlichung der TNM-Klassifikationen sowie eines Grading Systems für die neuroendokrinen Tumore des Vorderdarms (Magen, Duodenum und Pankreas), Mittel- und Enddarms (Ileum, Appendix, Kolon/Rektum) durch die Arbeitsgruppe der Europäischen Neuroendokrinen Tumor Gesellschaft („European Neuroendocrine Tumor Society“, ENETS) (13,14).

**Tab. 2: TNM-Klassifikation am Beispiel der neuroendokrinen Appendixumtore (14)**

TNM	
T- Primärtumor	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1	Tumor $\leq 1$ cm, Invasion der Submukosa und Muscularis propria
T2	Tumor $\leq 2$ cm, Invasion von Submukosa, Muscularis propria und/oder minimale Invasion (bis zu 3 mm) von Subserosa/Mesoappendix
T3	Tumor $> 2$ cm und/oder tiefgreifende (über 3 mm) Invasion von Subserosa/Mesoappendix
T4	Invasion des Peritoneums/anderer Organe
N- regionale Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen
M- Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

In Studien wurde anhand von neuroendokrinen Tumoren des Vorderdarms der prognoserelevante Nutzen von einem Bewertungs- (Grading) System gezeigt (13). Ziel war es, die 3 Tumortypen (G1-3) zu unterscheiden, was mit Hilfe der Mitoseanzahl bzw. des Proliferationsindex Ki-67 gelang.

**Tab. 3: Grading für neuroendokrine Tumore des Vorderdarms (13)**

<b>Grad</b>	<b>Mitosezahl (10 HPF)<sup>a</sup></b>	<b>Ki-67 Index (%)<sup>b</sup></b>
G1	< 2	< 2
G2	2 - 20	3 – 20
G3	> 20	> 20

<sup>a</sup>10 HPF: high power field= 2 cm<sup>2</sup>, mind. 40 Felder (40x Vergrößerung, Gebiete mit höchster mitotischer Dichte)

<sup>b</sup>MIB-1 Antikörper, in % von 2000 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung

Die gut differenzierten Tumore aus G1 und G2 erscheinen meistens diffus und exprimieren vorzugsweise Chromogranin A (15).

Bei Vorhandensein von Punktnekrosen liegt hingegen ein aggressiver Tumor vor, der entweder in die Kategorie G2 oder G3 gehört. Zählt der Tumor zu der Gruppe G3 handelt es sich um einen niedrig differenzierten Tumor, der eine hohe Mitosezahl sowie eine spärliche Sekretion von Chromogranin A aufweist (14,16).

Diese Klassifikation existiert ebenfalls für die neuroendokrinen Tumore des Mittel- und Enddarms (14).

Neben den sporadisch auftretenden NET gibt es NET, die hereditärer Herkunft sind. Dazu gehört unter anderem die multiple endokrine Neoplasie Typ-1 (MEN-1), das Von-Hippel-Lindau-Syndrom, die tuberöse Sklerose und die Neurofibromatose Typ 1 (17,18). Bei der MEN-1 befindet sich eine inaktivierende Mutation des MEN-1-Gens auf dem Chromosom 11q13. Diese Erkrankung wird autosomal-dominant vererbt und ist gekennzeichnet durch eine Neoplasie der Nebenschilddrüsen, die zu einem primären Hyperparathyreoidismus führt sowie eine Neoplasie der Inselzellen im Pankreas und der Hypophyse (19).

Charakteristisch bei Vorkommen von duodenalen Manifestationen des MEN-1-Syndroms sind multiple Gastrinome sowie Somatostatinome (20). Im Bereich des Pankreas sind etwa 10% der NET mit einem MEN-1-Syndrom verknüpft (21).

### **2.1.2 Klinische Manifestation und Metastasierung**

Gastrointestinale neuroendokrine Tumore werden in Abhängigkeit von dem Vorliegen eines Hypersekretionssyndroms in funktionelle und nicht-funktionelle Tumore gegliedert. Letztere stellen die Mehrheit der GEP-NET dar und machen sich klinisch nur durch ihr verdrängendes Tumorwachstum oder Fernmetastasen (vor allem in der Leber) bemerkbar (22-24). Bei funktionell nicht-aktiven Tumoren treten häufig unspezifische Beschwerden auf, so dass es zu Fehlinterpretationen („funktionelles Darmsyndrom“) kommen kann (24). Verantwortlich für die Leitsymptome des Karzinoidsyndroms ist die Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen wie z.B. Prostaglandine. Meist liegt dann bereits ein metastasierender Tumor vor. Es kann dann zu einem Symptomkomplex aus Flush (plötzlich auftretende Rötungen) an Dekolleté, Hals und Gesicht, sekretorischen Diarrhoen, Bronchokonstriktion und kardialen Erkrankungen kommen, wobei letztere sich erst in einem fortgeschrittenen Stadium manifestieren können (25). Wie die Tabelle 4 zeigt, bewirkt eine überschießende Hormonkonzentration verschiedene charakteristische Merkmale.

**Tab. 4:**

<b>Klinische Symptome und Syndrome funktioneller neuroendokriner Tumore des gastroenteropankreatischen Systems und entsprechende Labordiagnostik (26)</b>		
Funktioneller Tumor/Syndrom	Klinik/Symptomatik	Labortest
Insulinom	Bewusstseins- schränkungen, Sehstörungen, Nüchternhypoglykämien	Glucose i.S., Insulin i.S., Proinsulin i.S., Fastentest
Gastrinom, Zollinger- Ellison-Syndrom (ZES)	Rezidivierende peptische Ulzera (v.a. duodenal), sekretorische Diarrhoe, Maldigestion	Gastrin i.S., Sekretinstimulationstest
VIPom, Verner- Morrison- oder WDHA- Syndrom	WDHA-Syndrom: exzessive sekretorische Diarrhoe, Exsikkose, Hypo- oder Achlorhydrie, Hypokaliämie	Vasoaktives intestinales Polypeptid i.S.
Glukagonom	Dermatitis (nekrolytisches migrierendes Erythem), Glukoseintoleranz bzw. Diabetes mellitus, Gewichtsverlust	Glukagon i.S., Glukose i.S.
GRFom	Akromegalie	GRH i.S. (Growth Releasing Hormone)
Somatostatinom	Diabetes mellitus, Gallensteine	Somatostatin i.S.
Karzinoid- syndrom	Flush, sekretorische Diarrhoe, Endokardfibrose des rechten Herzens, Bronchokonstriktion	5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) im Sammelurin

Die Insulinome treten bevorzugt im Pankreas auf und sind vor allem im nüchternen Zustand durch Hypoglykämien gekennzeichnet. Dabei kann es zu Krampfanfällen und hypoglykämischen Koma kommen. Hingegen kommt es bei Gastrinomen bedingt durch die vermehrte Säureproduktion anfangs häufig zu Diarrhoen. Gastrinome sind besonders



häufig im Pankreas oder Duodenum lokalisiert, sie können aber auch multipel vorkommen. VIPome befinden sich meistens im Pankreaskopf und können aufgrund von Freisetzung des vasoaktiven intestinalen Peptids exzessive Diarrhoen bewirken, die wiederum zu Hypo- oder Achlorhydrie und Hypokaliämie führen können sowie zur Gewichtsabnahme (26).

Im Falle einer Metastasierung der NET sind vorzugsweise Leber und Lymphknoten befallen. Seltener metastasieren neuroendokrine Tumore in Peritoneum, Knochen und Lunge (27).

Die Metastasierung ist abhängig von der Primärlokalisierung, der Primärtumorgröße und dem Tumor-Grading (28).

Patienten mit einem nachgewiesenen G1-NET weisen in 21% der Fälle entfernte Metastasen auf. Wohingegen das Risiko bei Patienten mit G2-NET bei 30% und G3-NET bei 50% liegt (29).

### **2.1.3 Der unbekannte Primärtumor: CUP**

Bei der Diagnosestellung eines malignen Tumors kann die Primärlokalisierung unbekannt bleiben. Bei dem „cancer of unknown primary“ (CUP) liegen nur Metastasen vor und der Primarius ist unbekannt. Das CUP-Syndrom mit allen Tumorentitäten macht etwa 2-5% der malignen Tumorerkrankungen aus (30). Die Adeno-CUP sind mit 60-80% die häufigste Entität. Ihre 1-Jahres-Überlebensrate liegt unter 20%. Hingegen beträgt der Anteil der neuroendokrin differenzierten CUP 2-15%, wobei ihre Prognose vergleichsweise günstiger ist (31).

Die Kenntnis über Lokalisation des Primärtumors ist von immenser Bedeutung, da sich hierdurch die Überlebenszeit erheblich verbessern kann. Nach Kirshbom et al. liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei CUP bei 22% (32). Deutlich besser hingegen war die 10-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit Foregut-NET (62%), Midgut-NET (50%) und für Patienten mit Hindgut-NET (48%) (32).

12-14% beträgt die Zahl der NET, bei denen kein Primärtumor bei vorhandener Klinik diagnostiziert werden konnte (31).

Insgesamt können im Krankheitsverlauf nach ausgiebiger Diagnostik 10-35% der Primärtumore lokalisiert werden (31). Trotz unbekanntem Primärtumor beim Lebenden kann post mortem teils in 50-75% ein Primärtumor gefunden werden. Bei den restlichen 25-50% bleibt die Suche nach dem Primarius jedoch erfolglos (31).

## **2.1.4 Diagnostische Verfahren**

### **2.1.4.1 Bildgebung**

Zur Lokalisationsdiagnostik und Größenbestimmung der NET kommen bevorzugt die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), der endoskopische und abdominelle Ultraschall, die Somatostatinrezeptorzintigraphie (SRS) sowie die Positronenemissionstomographie (PET) zum Einsatz (33).

Zur Ultraschalldiagnostik gehören der abdominelle und der endoskopische Ultraschall (EUS). Hiermit können abhängig von der anatomischen Region teilweise kleinere Strukturen als bei der CT erfasst werden. Vor allem Patienten mit MEN-I, die häufig multiple intrapankreatische Läsionen aufweisen, profitieren von der EUS. Neben der genauen Bestimmung der Tumorgröße ist auch die Erfassung der Tumorausbreitung in benachbarte Strukturen wie z.B. Lymphknoten und Gefäße möglich (34,35).

Hilfreich ist die Ultraschalluntersuchung ebenfalls bei der Suche nach Lebermetastasen, die sich in der Regel echoreich darstellen lassen, wobei auch echoarme Läsionen beobachtet werden können. Aufgrund der geringen Beurteilbarkeit infolge Darmgasüberlagerungen ist die Ultraschalluntersuchung jedoch meist zur Primärtumorsuche von NET des Gastrointestinaltrakts nicht geeignet (36).

Ein entscheidender Nachteil der Ultraschalldiagnostik ist die Untersucherabhängigkeit. Ein wichtiger Bestandteil der diagnostischen Möglichkeiten sind außerdem die bildgebenden Verfahren wie CT und MRT (37).

Die CT ist zum Beispiel zur Beurteilung von Pankreastumoren die am häufigsten verwendete Methode, die Sensitivität der Mehrzeilen-CT zur Detektion von Pankreastumoren liegt zwischen 70 und 100% laut Literatur (38). In 22-45% der Fälle kann

der Primärtumor in der CT detektiert werden.

Kommt die CT bei Gastrinomen oder Insulinomen zum Einsatz, hängt die Detektionsrate vor allem von der Tumorgöße ab. Tumore mit einer Größe von < 1 cm können selten lokalisiert werden. Für die Lokalisation von Insulinomen und Gastrinomen wird daher wieder die Endosonographie bevorzugt. Die Sensitivität für NET im Duodenum liegt bei 45 bis 60% und für pankreatische NET bei 90 bis 100% (39,40), wobei der Erfolg von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist.

Die MRT ist vor allem bei der Differenzierung zwischen Lebermetastase und benigner Leberparenchymveränderung der CT überlegen (41). Vorzugsweise wird zur genaueren Darstellung ergänzend zur MRT Kontrastmittel verwendet (42). Bei der Detektion von Lebermetastasen wird die Sensitivität für die CT mit 78,5% und für die MRT mit 95,2% angegeben (43). Die MRT kommt ebenfalls vermehrt in der Diagnostik von Dünndarmtumoren zum Einsatz und es kann die Anzahl und Ausdehnung des Primärtumors sowie eine mögliche Infiltration in das Mesenterium beurteilt werden (36).

#### **2.1.4.1.1 Somatostatinrezeptor PET/CT**

Seit über 30 Jahren werden Patienten mittels PET untersucht.

Vor allem in der Kardiologie, in der Neurologie sowie in der Onkologie kommt die PET zum Einsatz. Zunächst überwiegend zu Forschungszwecken verwendet, hat sich die PET in der klinischen Routine etabliert (44).

Das PET-Verfahren ermöglicht Schnittbilder mit hoher räumlicher Auflösung, womit eine hohe Sensitivität bei der Suche nach pathologisch auffälligem Metabolismus und aberranter Rezeptorexpression erreicht werden kann (45,46). Die anatomische Zuordnung der pathologischen Anreicherung gestaltet sich oftmals kompliziert, da sich die Morphologie in der PET nicht zuordnen lässt (46).

2001 kam die PET durch Townsend und Cherry erstmals im klinischen Alltag zum Einsatz (47).

Um eine genaue anatomische Zuordnung zur Läsion zu erhalten, wird die PET demzufolge mit einer CT kombiniert.

Bei der PET wird beim Zerfall eines Positronenstrahlers ein Positron ausgesendet. Kurz nach der Entstehung trifft es auf ein Elektron, es kommt zur Vernichtung der beiden Teilchen. Die resultierende Vernichtungsenergie wird dann in Form von zwei Gammastrahlen der Energie 0,511 MeV abgegeben, die sich im 180°Winkel vom Entstehungsort entfernen. Die entstehende Gammastrahlung wird auch als Vernichtungsstrahlung bezeichnet, sie wird vom Detektor erfasst. In einem PET-Scanner sind die Detektoren ringförmig angeordnet und bewegen sich während der Messung nicht. In dem gleichen Koordinatensystem werden die dreidimensionalen Bilddaten beider bildgebender Geräte abgebildet und durch Überlagerung der beiden Datensätze entstehen sogenannte „Fusionsbilder“.

Bei der CT kommen Röntgenstrahlen zum Einsatz. Röntgenstrahlen haben eine niedrigere Energie als Vernichtungsstrahlen von Positronenemittern. Die Energie hängt von den Akquisitionsprotokollen ab und kann variiert werden.

Die in der CT meist verwendeten Kontrastmittel sind jodhaltig. Sie können die Röntgenstrahlung beeinflussen, indem sie diese durch Absorption abschwächen.

Um qualitativ hochwertige Bilder mit einem zufriedenstellenden Kontrast zu erhalten, sollte der Patient während der CT-Aufnahme von Thorax und oberem Abdomen, die binnen weniger Sekunden abgeschlossen ist, die Luft anhalten. Die anatomische Zuordnung von Emissionsdaten zu den CT-Daten kann aber ungenau sein. Besonders an Lunge-Leber- oder Herz-Lunge-Grenze kann es beispielsweise zur Über- oder Unterschätzung der PET-Tracer-Konzentration kommen (48).

Zu den verwendeten PET-Tracern in der Diagnostik von NET zählt vorzugsweise das Ga-68 markierte Somatostatinanalogon. Bisher liegt keine Arzneimittelzulassung vor (40), so dass sie nur im Rahmen individueller Heilversuche ihre Anwendung findet, obwohl Studien belegen, dass Ga-68 DOTATOC in Bezug auf Spezifität und Sensitivität gegenüber In-111 DTPA Octreotide überlegen und demzufolge die Detektionsrate höher ist (49-51).

### 2.1.4.1.2 Somatostatinrezeptorszintigraphie

Die Somatostatinrezeptorszintigraphie (SRS) nimmt eine wichtige Stellung in der Diagnostik der gastropankreatischen NET ein. Grund dafür ist die Fähigkeit von NET, Somatostatinrezeptoren zu exprimieren. Die Expression von Subtyp 2 der 5 verschiedenen Subtypen ist bei den GEP-NET vermehrt zu beobachten (52,53).

Ausnahme ist das Insulinom, das vermehrt den Subtyp 1 exprimiert und somit eine deutlich geringere Sensitivität für die SRS darstellt (53).

Im klinischen Alltag werden unter anderem für die SRS In-111 DTPA Octreotide eingesetzt (52).

Über einen langen Zeitraum blieb In-111 DTPA Octreotide der Goldstandard der nuklearmedizinischen Diagnostik der NET (54). Neben In-111 DTPA Octreotide wird ebenfalls Tc-99m EDDA/HYNIC-TOC verwendet (55), dass seit 2008 zugelassen ist (56). Es besitzt günstigere physikalische Eigenschaften, so dass höhere Aktivitäten verwendet werden können und schlussfolgernd die Bildqualität verbessert ist im Vergleich zur Untersuchung mit In-111 DTPA Octreotide (55,56).

Die Sensitivität der Somatostatinrezeptorszintigraphie für NET nimmt mit zunehmendem Entdifferenzierungsgrad des NET ab, so dass in einer Studie beobachtet werden kann, dass hoch differenzierte neuroendokrine Tumore eine Sensitivität von 95% aufweisen. Bei hoch differenzierten neuroendokrinen Karzinomen beträgt sie 86% und niedrig differenzierte neuroendokrine Karzinome werden nur in 60% der Fälle diagnostiziert (57). Dennoch hat die SRS bei der Detektion der NET-Primären einen hohen Stellenwert und gehört zur Standarddiagnostik (58).

In einer Studie zeigte sich die Ga-68 DOTATOC PET der In-111 DTPA-Somatostatin-SPECT hinsichtlich einer Spezifität von 92%, einer Sensitivität von 97% und einer Genauigkeit von 96% überlegen (59).

NET < 1 cm können in nur wenigen Fällen nachgewiesen werden (60).

Mithilfe der SPECT/CT können fortan Strukturen präzise anatomisch zugeordnet werden. Bei der SPECT/CT handelt es sich um eine Kombination aus funktioneller Bildgebung (Gammakamera) und morphologischer Bildgebung (CT) in einem Gerät.

Die Repräsentativität dieser Untersuchung hat sich demnach noch gesteigert (61,62).

1999 kam das erste kommerziell erhältliche System von GE Hawkeye (GE Healthcare, Haifa, Israel) auf den Markt (63).

Mit demselben Detektor wurden hierbei einerseits die Emission als auch die Transmissionsmessungen nachgewiesen. Einige Jahre zuvor existierten bereits schon Prototypen. So wurde in den 90er Jahren von Hasegawa et al. ein SPECT-System in Reihe mit einer klinischen CT montiert (64).

Die planaren Szintigramme werden aus mehreren Winkelstellungen gewonnen, indem die Detektorköpfe der Gammakamera um die Längsachse des Patienten rotieren. Die einzelnen Diagramme zeigen eine zweidimensionale Projektion der dreidimensionalen Nuklidverteilung und schlussfolgernd werden überlagerungsfreie Bilder berechnet.

Aufgrund der Dauer zwischen dem ersten und letzten Aufnahmewinkel, die häufig die 30 min übersteigt, können mit dieser bildgebenden Methode schnell ablaufende Stoffwechselprozesse nicht erfasst werden, da die notwendigen Tomogramme die Radioaktivitätsverteilung zu einem einzelnen Zeitpunkt nicht gewinnen können (48).

Für hochauflösende Aufnahmen werden 64 Ansichten empfohlen.

Mithilfe verschiedener Rekonstruktionstechniken können die gewonnenen Projektionsdaten in ein 3-dimensionales Bild verrechnet werden (65).

Während bei SPECT-Aufnahmen ein über viele respiratorische Zyklen gemitteltes Bild entsteht, sollte die CT aufgrund der Kürze der Aufnahme in Atemmittellage oder in endexpiratorischer Phase ermittelt werden, um eine optimale Fusion zu erreichen (66).

#### **2.1.4.2 Laborparameter**

Bei den neuroendokrinen Tumoren spielt der Tumormarker Chromogranin A (CgA) eine äußerst wichtige Rolle. Sowohl funktionell aktive als auch inaktive Tumore sezernieren das Protein, so dass dessen Bestimmung bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle von Bedeutung ist. Ein besonders hoher Spiegel kann bei metastasierten NET beobachtet werden (67). Chromogranin A ist ein sehr sensitiver Parameter, aber relativ unspezifisch für GEP-NET. Unter anderem können Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder einem ausgeprägten Malabsorptionssyndrom ebenfalls hohe Serumspiegel aufweisen (40).

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass der Chromogranin A-Spiegel mit der Tumormasse korreliert (68). Die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder das Synaptophysin hingegen sind in Bezug auf Spezifität, Sensitivität und Verlaufskontrolle dem CgA vor allem bei funktionell aktiven Mitteldarmtumoren unterlegen und lassen auch keine Korrelation zur Tumormasse erkennen (69-71).

Bei endokrin aktiven Tumoren empfiehlt es sich, außerdem den Hormonspiegel im Blut und im Urin zur Verlaufsdagnostik zu bestimmen.

Der Serotoninmetabolit 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES), der im 24 h-Sammelurin gemessen wird, hat beim Karzinoidsyndrom aufgrund einer Sensitivität und Spezifität von über 90% einen hohen Stellenwert (72). Die 5-HIES-Konzentration wird jedoch von serotoninhaltigen Nahrungsmitteln und einigen Medikamenten beeinflusst, so dass 5 bis 7 Tage vor der Urinsammlung eine strenge Diät eingehalten werden muss bzw. mit der Einnahme bestimmter Medikamente pausiert werden sollte (72).

## **2.1.5 Therapeutische Maßnahmen**

### **2.1.5.1 Chirurgie**

Generell sollte eine kurative chirurgische Intervention bei NET angestrebt werden. Des Weiteren kann eine Operation indiziert sein, wenn bereits Metastasen vorhanden sind oder keine R0-Resektion möglich ist. Bei Patienten mit vorhandenen Lebermetastasen wurde nach R0-Resektion bzw. Debulking eine signifikant höhere 5-Jahres-Überlebensrate festgestellt als nach alleiniger konservativer Therapie (73).

### **2.1.5.2 Biotherapie**

Eine Hemmung der Hormonsekretion und Symptomkontrolle bei funktionell aktiven NET wird durch Somatostatinanaloga in einem Großteil der Fälle erreicht (74). Bei symptomatischen Mittelbauchtumoren wird die Biotherapie zur Linderung des

Hypersekretionssyndroms eingesetzt. Bei Patienten mit metastasierendem progredientem Verlauf kann in einer Vielzahl der Fälle trotz eines geringen antiproliferativen Effekts ein stabiler Erkrankungsverlauf beobachtet werden.

Im Vergleich zur antiproliferativen Wirkung der Biotherapie bei Mitteldarmtumoren ist der Effekt bei Vorderdarmtumoren hingegen weniger ausgeprägt (75-78).

Zu den Wirkstoffen gehören die Somatostatinanaloga und das Interferon alpha, die als Kombinationstherapie jedoch nur in wenigen Fällen eine Wirksamkeitssteigerung verbuchen können (77).

Bei der Behandlung mit Somatostatinanaloga kann eine Tumorreduktion in nur 10% der Fälle beobachtet werden, aber viele Patienten profitieren von dem Erreichen einer stabilen Erkrankungsphase (75-78).

#### **2.1.5.2.1 Somatostatinanaloga**

Zu dieser Gruppe gehören Octreotide und Lanreotide, die aufgrund ihrer antisekretorischen Wirkung bei Karzinoidsyndromen eingesetzt werden und zu einer biochemischen Remission sowie zu einer klinischen Besserung führen. Grundlage für die Therapie mit Somatostatinanaloga ist die Expression von Somatostatinrezeptoren. Von den Subtypen 1-5 haben die Somatostatinanaloga eine besonders hohe Bindungsaffinität zu Subtyp 2 und 5 (79).

#### **2.1.5.2.2 Interferon alpha**

Beim Einsatz von Interferon alpha steht insbesondere die Stabilisierung des Krankheitsverlaufs bei progressiven, metastasierenden neuroendokrinen Tumoren im Vordergrund (v.a. bei Tumoren im Mitteldarm). Zweitrangig ist bei der Interferontherapie die Beeinflussung des Karzinoidsyndroms (79), wobei Patienten mit Flush-Symptomatik stärker als Patienten mit vorhandener Diarrhoe profitieren. Ähnlich wie bei den Somatostatinanaloga wird selten eine Tumorregression erreicht (79,80).



### **2.1.5.3 Chemotherapie**

Die Chemotherapie wird größtenteils bei entdifferenzierten, metastasierenden NET und bei Nichtansprechen der Biotherapie in Betracht gezogen. Als Chemotherapeutika kommen 5-Fluorouracil (5-FU), Doxorubicin, Streptozotocin und Dacarbazin bei geringgradig malignen NET zum Einsatz. Währenddessen wird Cisplatin zusammen mit Etoposid/VP16 bei den hochgradig malignen NET verabreicht (80). Moertel et al. haben die Kombination von Fluorouracil und Streptozotocin bei NET eingeführt, die besonders bei Vorderdarntumoren Wirkung zeigt (80-82).

### **2.1.6 Prognose**

Grundlage einer prognostischen Einteilung ist die Klassifikation. Im Allgemeinen sind NET durch ihr relativ langsames Wachstum gekennzeichnet. Aufgrund der Heterogenität dieser Tumorgruppe verhält sich jeder einzelne Tumor in Bezug auf Wachstums- und Spontanverhalten unterschiedlich. Für einen Therapieansatz ist die Prognoseeinschätzung von großer Bedeutung, welche sich aber aufgrund des unterschiedlichen Tumorverhaltens äußerst schwierig gestaltet (83).

Ein relevanter Faktor für die Prognose ist der Metastasenstatus. Hierbei besitzen regional- oder fernmetastasierende NET eine ungünstigere Prognose als lokal begrenzte NET (84,85).

Die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate betrug in einer Studie von Pape et al. mit 399 teilgenommenen Patienten insgesamt durchschnittlich 78% bzw. 63%, wobei Fernmetastasen bei Erstdiagnose eines NET in 69,4% der Fälle vorlag (6).

Außerdem spielt für die Prognose neuroendokriner Tumore der histopathologische Differenzierungsgrad (WHO 2000) und das Ki-67 Grading nach ENETS eine entscheidende Rolle. In der aktuellen WHO-Klassifikation von 2010 wurden Ki-67-Grading und der Differenzierungsgrad in einer Klassifikation zusammengefasst (86).

Unter anderem hatten Patienten mit der Primärlokalisierung im Pankreas mit einer mittleren Überlebensrate von 69% nach 5 Jahren und 62% nach 10 Jahren eine wesentlich

schlechtere Prognose als Patienten mit Primarius im Ileum (90% und 63%) (6).

Dies konnte auf eine schnellere Progression zurückgeführt werden.

Ein weiterer wichtiger Aspekt, der für die Prognose von Bedeutung ist, ist die Größe des Tumors. Primärtumore mit einer Größe > 2,5 cm weisen eine wesentlich schlechtere Prognose auf als Tumore < 2,5 cm (6).

Ebenfalls ungünstig wirken sich zudem CgA-Werte über 5000 µg/l sowie ein höheres Lebensalter bei Diagnosestellung auf den Krankheitsverlauf aus (87).

Im Hinblick auf Patienten mit Vorhandensein eines CUP ist im Allgemeinen die Prognose ungünstiger als für die Gruppe von Patienten, bei der ein Primarius detektiert wurde (6).

## **2.2 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

Die bisher dargelegten Studien weisen auf Vorteile der PET gegenüber der SPECT hin.

Allerdings ist bisher noch nicht überprüft worden, inwieweit sich diese Vorteile auch in einer verbesserten Primariendetektion niederschlagen.

Primärer Endpunkt dieser Arbeit ist die Erfassung und Gegenüberstellung der Detektionsrate der Primarien von SPECT und PET. Dabei findet eine Unterteilung zwischen Patienten mit klinischem Verdacht eines NET und Patienten mit Vorhandensein eines CUP statt.

Als sekundäre Endpunkte werden erfasst, in welchen Organen sich vorwiegend die Primarien befinden, wie die Histopathologie der Metastasen und der Primarien ist und wo die Mehrheit der Metastasen lokalisiert ist.

Zudem wird die Anzahl und Art der Voruntersuchungen ermittelt.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Beschreibung des Studientyps**

Bei unserer Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden alle Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2006 bis 01.01.2010 eine PET bzw. eine SPECT aufgrund eines NET mit unbekannter Primärlokalisierung oder eines klinischen Verdachts (Diarrhoe, Flush) durchgeführt wurde, berücksichtigt. Hierbei wurden alle Patienten erfasst und unter anderem die Stammdaten und Untersuchungsarten sorgfältig in das Statistikprogramm SPSS eingetragen und im weiteren Verlauf ausgewertet.

### **3.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung**

Die Studie umfasst 123 Patienten, die in einem Zeitraum von 4 Jahren an der Charité – Universitätsmedizin Berlin untersucht wurden. Insgesamt waren 76 weibliche und 47 männliche Personen an der Studie beteiligt. Patienten wurden entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien herausgefiltert, bei denen ein CUP vorlag bzw. der klinische Verdacht eines NET bestand. Das Durchschnittsalter betrug 57,3 Jahre. Der jüngste Patient war 13 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt. Den 40 (32,5%) Patienten mit klinischem Verdacht standen 83 (67,5%) gegenüber, die einen neuroendokrinen Tumor mit unbekannter Primärlokalisierung besaßen.

Bei 56 der Erkrankten wurde eine SPECT/CT und bei 67 eine Bildgebung mithilfe der PET/CT durchgeführt, um einen möglichen Primarius zu finden. Viele Patienten erhielten zuvor schon mehrere unterschiedliche Bildgebungen, die zur Ursachenabklärung bzw. Primariussuche beitragen sollten.

Die studienrelevanten Patientendaten wurden mithilfe von Medvision, SAP und Centricity RIS4i ermittelt. Hiermit konnten unter anderem folgende Parameter der Patienten erfasst werden:

- die Stammdaten
- die Metastasenlokalisationen
- die Metastasenhistologie
- die klinischen Leitsymptome
- die Anzahl und Art der Voruntersuchungen
- Datum der Erstdiagnose
- Untersuchungsdatum

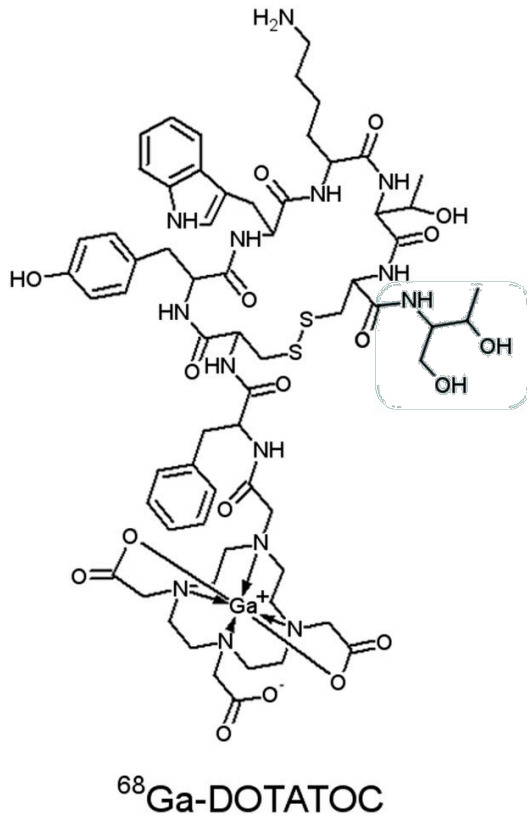
Fehlende Informationen aus den oben genannten Programmen konnten mittels Akteneinsicht ergänzt und vervollständigt werden.

Sämtliche Bilder zur Fokussuche wurden dann im Tumorboard besprochen und gegebenenfalls zusätzlich im Rahmen der Studiaauswertung von einem Nuklearmediziner ausgewertet. Für die detektierten Tumore wurde SUVmax bestimmt und es wurden die CT- sowie die PET-Aufnahmen gesondert analysiert. Untersucht wurde, ob ein Primärtumor gefunden wurde und wo er lokalisiert war. Ergänzend wurde anhand der Bilder nach zusätzlichen Primarien bei bereits vorhandenem Primarius gesucht.

In den meisten nuklearmedizinischen Abteilungen wird die In-111 Octreotide SPECT/CT ohne KM- gestützte CT durchgeführt. Für die Ga-68 DOTATOC PET/CT wird währenddessen oft eine KM- gestützte CT verwendet, da sich hierdurch höhere Detektionsraten gezeigt haben (88).

Um demnach Verzerrungen zu vermeiden, wurden in unserer Studie nur Primarien als erfolgreich ausgewertet, die in der PET detektiert wurden.

### 3.3 Herstellung von Ga-68 DOTATOC



**Abb.1: Strukturformel von Ga-68 DOTATOC (89)**

DOTATOC ist eine chemische Verbindung aus dem Chelator „DOTA“ (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) und dem Peptid „TOC“ (Phe1-Tyr3-Octreotide) (24,90).

Bei Gallium-68 handelt es sich um ein Radioisotop, das ohne Zyklotron aus dem Ge-68/Ga-68-Generator (Germanium-68/Gallium-68-Generator) entsteht (91).

Der Ge-68/Ga-68-Generator wurde im Jahr 1961 schon von Gleason sowie Green und Tucker beschrieben. Etwa 20 Jahre später wurde in Deutschland ebenfalls ein Generator entwickelt. Bei keiner der beiden Versionen kam es jedoch zu einem Durchbruch (24,91).

Erst der Version des Ge-68/Ga-68-Generators von Rösch et al., bei dem Germanium an die Matrix von  $\text{TiO}_2$  gebunden ist (92), gelang der Durchbruch und sie fand in vielen

Ländern (Europa, Chile, Indien, Singapur, USA) Anwendung. Ga-68 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 68 min und ist aufgrund der hohen Positronenemission (89%) und geringen Gammaemission (3,2%) als Positronenemitter geeignet. Die lange Halbwertszeit von Ge-68, die 270,8 Tage beträgt, lässt eine Standzeit des Ge-68/Ga-68-Generators von etwa einem Jahr zu. Bevor es zur Markierung von Peptiden mit Ga-68 kommt, wird das Galliumeluat gereinigt, um metallische Verunreinigungen zu entfernen. Danach wird Ga-68 mit 400 µl 98 % Aceton / 0,05 NaCl-Lösung ( $2 \times 10^{-5}$  Mol HCL<sup>-5</sup>) eluiert. Für die Markierung von DOTA- Octreotidderivaten steht dann diese Fraktion zur Verfügung (24).

## **3.4 PET/CT**

### **3.4.1 Untersuchungsablauf**

Vor Untersuchungsbeginn wurden durchschnittlich 115 MBq (Median: 110 MBq, Bereich: 66-200 MBq) Ga-68 DOTATOC in die Armvene injiziert. Nach einer Wartezeit von 60 min nach Applikation erfolgte die Bildaufnahme mithilfe einer PET/CT (Biograph 16, Siemens, Erlangen, Germany). Dabei wurde der PET-Scan über 5-6 Bettpositionen mit einer Akquisitions-Matrix von 168 x 168 durchgeführt. Die low-dose CT beziehungsweise die venöse CT-Phase wurde für die Schwächungskorrektur benutzt. Für das dreiphasige CT-Protokoll wurden 80-100 ml Ultravist (370 Bayer Schering, Deutschland) verabreicht. Durch Bolustracking wurde nach 24 s ein arterieller und nach etwa 45 s ein portalvenöser Oberbauchscan mit einer Schichtdicke von 16 x 0,75 mm durchgeführt. Etwa 70 s später fand der venöse Oberbauchscan mit einer Schichtdicke von 16 x 1,5 mm statt (93). Im Zuge der PET/CT erhielten 51 Patienten (76,1%) eine dreiphasige kontrastmittelgestützte CT und 6 Patienten (9%) eine CT in venöser Kontrastierung. Eine native Computertomographie wurde bei 10 Patienten (14,9%) durchgeführt. Die CT-Dosisparameter betragen effektiv mAs 230 und kv 120 (93).

## **3.5 Somatostatinrezeptorszintigraphie und SPECT/CT**

### **3.5.1 Untersuchungsablauf**

Die SPECT/CT und Szintigraphie wurden am SPECT/CT-Gerät Hawkeye (GE Healthcare, USA) durchgeführt. 200 MBq In-111 DTPA Octreotide wurde den Patienten verabreicht. Das In-111 DTPA Octreotide wurde von einem externen Hersteller (Mallinckrodt, USA) geliefert.

Ganzkörperszintigraphien liefen 4 h, 24 h und 48 h nach Injektion des Tracers ab.

Die SPECT/CT-Aufnahmen vom Oberbauch wurden nach 24 h durchgeführt und bei Bedarf nach 48 h wiederholt. Falls sich unklare Läsionen in der Ganzkörperszintigraphie, die sich außerhalb des Oberbauchs befanden, zeigten, wurden zusätzlich SPECT/CT-Bilder dieser Region aufgenommen. Die planaren Ganzkörperbilder wurden unter fortwährendem Tischvorschub (5 cm/min) erfasst. Die SPECT wurde mit 360°, 60 frames bei 30 frames pro Sekunde, 6° Winkelung, einer Matrix von 128 x 128 und einem Field of View von 540 x 400 durchgeführt. Die low-dose CT wurde zur Schwächungskorrektur der SPECT verwendet. Die CT-Dosisparameter betragen effektiv mAs 35, kV 140 (93).

### **3.6 Ein- und Ausschlusskriterien**

Berücksichtigt wurden zum einen alle weiblichen und männlichen Patienten, die anamnestisch eine klinische Symptomatik eines NET aufweisen konnten. Eine Ursache für z.B. eine auftretende Flush-Symptomatik oder Diarrhoen konnte bis zum Zeitpunkt der Bildgebung nicht festgestellt werden. Zum anderen wurden die Patienten betrachtet, bei denen eine Metastase eines NET detektiert wurde, jedoch der Primarius unbekannt war. Falls verschiedene bildgebende Voruntersuchungen, die teilweise in temporären Abschnitten wiederholt wurden, vorlagen, aber dennoch kein Primarius detektiert wurde, erschwerte dies die Bedingungen der PET- bzw. der SPECT-Untersuchung, jedoch wurden diese Patienten ebenfalls mitberücksichtigt. Demzufolge wurden die Patienten, bei denen zuvor der Primarius gefunden wurde bzw. es Hinweise auf diesen mithilfe eines anderen



bildgebenden Verfahrens gab, nicht beachtet.

### **3.7 Statistische Auswertung**

Die elektronische Dateneingabe erfolgte mit Microsoft Programm Excel (Microsoft, USA) und wurde auf Richtigkeit überprüft. Im späteren Verlauf wurden sämtliche dokumentierte Daten mit dem SPSS Statistikprogramm, Version 19 (IBM, USA), zusammengefasst und ausgewertet. Zur Überprüfung einer Signifikanz bezüglich der Unterschiede im Hinblick auf die Detektion der Haupttumorlokalisationen zwischen den Patientengruppen wurde der exakte Fischer-Test verwendet. Der McNemar-Test wurde hingegen zur Feststellung signifikanter Unterschiede aller Patienten, die eine PET und eine SPECT erhielten, hinzugezogen. Ein p-Wert  $< 0,05$  wird dabei als signifikant angesehen.

Für die Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die während des Untersuchungszeitraumes eine Ga-68 DOTATOC PET oder eine SPECT erhielten, und es wurden unter anderem Mittelwerte, Minimum, Maximum und prozentuale Häufigkeiten für die unten aufgeführten Ergebnisse ermittelt. Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dienen Tabellen, Kreis- und Balkendiagramme.

### **3.8 Referenzstandard**

Bei Patienten, die im Verlauf aufgrund der Feststellung einer Primärlokalisation mithilfe der SPECT oder der PET operiert wurden, wurde die Histopathologie bestimmt.

Währenddessen wurden bei den restlichen Patienten entsprechende bildgebende Untersuchungen wie MRT, CT, SRS, PET oder Sonographie zur Verlaufskontrolle verwendet und zum Referenzstandard hinzugezogen.

### 3.9 Semiquantitative Analyse

Die Abkürzung SUV steht für „standardized uptake value“. SUV beschreibt einen semiquantitativen Wert der relativen Anreicherung von Glucose in der Zelle. Er gibt nach Berechnung anhand des PET-Scans Auskunft über die metabolische Aktivität und ermöglicht, verschiedene Prozesse zu vergleichen.

SUVmax wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SUVmax} = \text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} \times \text{Körpergewicht (g)} : \text{verabreichte Aktivität (MBq)} \quad (94)$$

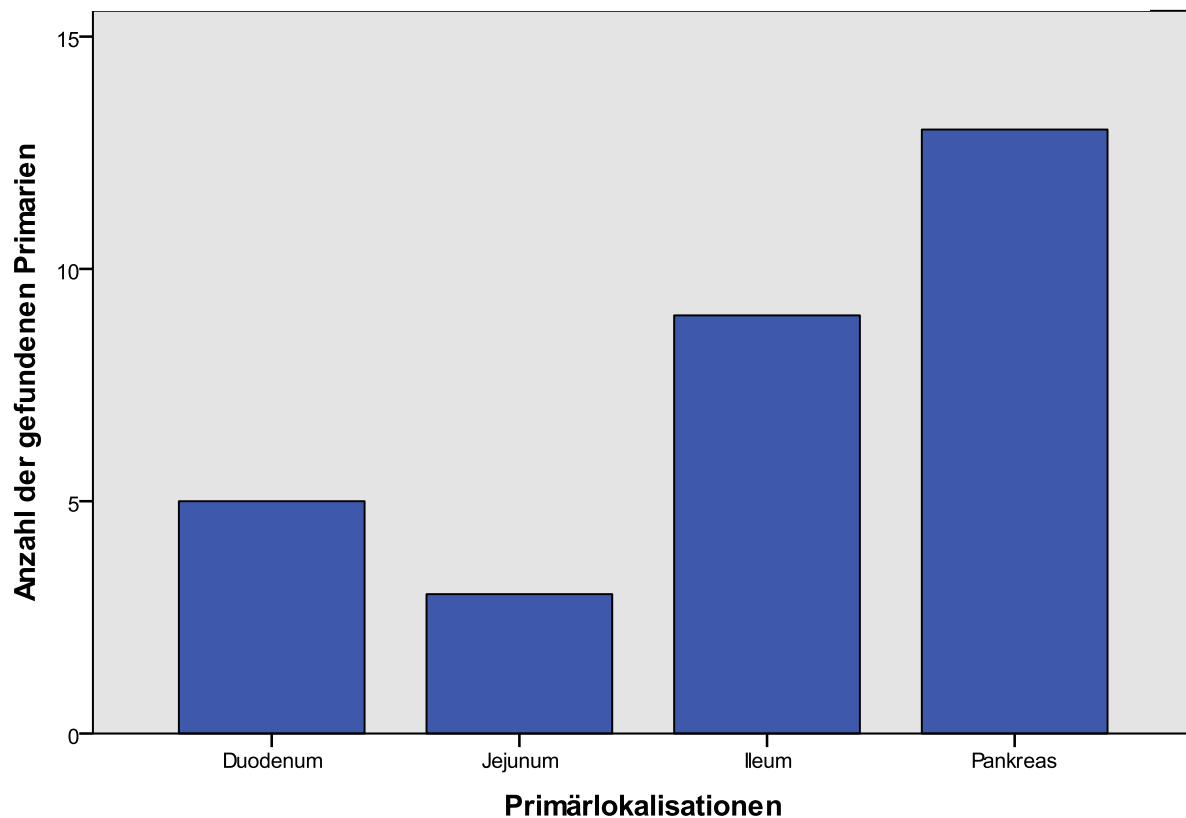
Der SUVmax-Wert der detektierten Primarien betrug in unserer Studie durchschnittlich 17,6 (Bereich: 1,1-64,6).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Detektion und Lokalisationsverteilung der Primarien

Von den 123 Personen, die in der Studie eingeschlossen wurden, unterzogen sich 67 (54,5%) Patienten einer PET-Untersuchung und 56 (45,5%) Patienten einer SPECT. Insgesamt wurden in den beiden Gruppen 30 (24,4%) Primarien detektiert und bei 93 (75,6%) Untersuchten blieb die Ursache für die klinisch gezeigte Symptomatik ungeklärt bzw. es konnte kein Primärtumor bei bestehenden Metastasen eines neuroendokrinen Tumors lokalisiert werden. Bei 5 Personen traten multiple Primärläsionen auf, welche nur mittels PET detektiert wurden. Sie befanden sich entweder im selben Organ oder in unterschiedlichen Körperorganen. Unter anderem wurde bei 3 Patienten im Duodenum multiple Läsionen detektiert. Bei 2 Patienten wurde neben der Hauptlokalisation ein zusätzlicher Primarius gefunden. Neben der Primärlokalisation im Duodenum zeigte sich einmal eine weitere Läsion im Pankreas und der zweite Patient hatte neben der Hauptlokalisation im Pankreas einen zusätzlichen Primarius im Ileum. 2 der 30 nachgewiesenen Primarien, die statt in der PET nur in der mehrphasigen CT detektiert wurden, sind in den folgenden Grafiken demnach nicht aufgelistet worden. Sie waren beide im Pankreas lokalisiert.

Abbildung 2 zeigt somit die Auswertung der Lokalisationsverteilung der gefundenen Primarien in der PET und SPECT, wobei die multiplen Läsionen berücksichtigt wurden.



**Abb. 2: Lokalisationsverteilung der gefundenen Primarien in der PET und SPECT (exklusive der in der CT gefundenen Primarien und inklusive der multilokulären Läsionen)**

Zu erkennen ist, dass in beiden Gruppen vor allem im Pankreas der Primarius detektiert werden konnte. Von den 30 Primarien konnten 13 (43,3%) Tumore im Pankreas lokalisiert werden. Hingegen wurden 9 (30,0%) im Ileum, 5 (16,7%) im Duodenum und 3 (10,0%) im Jejunum gefunden. Mitberücksichtigt in der Tabelle, wie bereits oben erwähnt, sind die multilokulären Lokalisation. Dabei weisen 2 Patienten statt einem Primarius eine zusätzliche Primärlokalisierung auf.

Zum Vergleich sieht man in der Tabelle Nr. 5 die Lokalisationsverteilung der gefundenen Primarien differenziert in der PET und in der SPECT:

**Tab. 5: Lokalisationsverteilung der Primarien differenziert in der PET und in der SPECT (inklusive der multilokulären Läsionen)**

Lokalisation	PET Häufigkeit	SPECT Häufigkeit
<b>Duodenum</b>	5	0
<b>Jejunum</b>	3	0
<b>Ileum</b>	7	2
<b>Pankreas</b>	11	2
<b>Sonstige</b>	0	0

In beiden bildgebenden Verfahren ist zu erkennen, dass sich die Mehrzahl der Primärtumore im Pankreas befanden und in der PET die zweithäufigste Primärlokalisierung das Ileum (n=7) war. Hingegen konnte im Duodenum (n=5) und Jejunum (n=3) seltener ein Primärtumor gesichert werden. Die multilokulären Tumore wurden ebenfalls in der Tabelle 5 miteinbezogen.

Die Tabelle Nr.5 veranschaulicht zudem, dass mithilfe der Ga-68 DOTATOC PET deutlich mehr Primärtumore lokalisiert werden konnten.

Die Anzahl an falsch positiv detektierten Primarien belief sich auf 6 (PET: 2/67 (3%), SPECT: 4/56 (7,1%)). Zu erkennen war, dass bei 5 von 6 falsch positiv detektierten Primarien ein CUP vorlag und bei einem der klinische Verdacht eines NET bestand. Jedoch konnte eine Signifikanz bei  $p=0.412$  nicht ermittelt werden.

18/30 (60,0%) Patienten mit richtig positiv detektiertem Primarius wurden operiert und der Tumor wurde histologisch bestätigt. Zur Bestätigung der Primarien ohne histopathologischen Befund wurden Verlaufskontrollen herangezogen von im Mittel 21,42 Monaten (Bereich: 6-52 Monate).

Von den in der PET/CT gefundenen 26 (38,8%) Primärlokalisationen detektierte die mehrphasige kontrastmittelgestützte-CT 11 Läsionen. In 9 Fällen konnte die

Primärlokalisierung in der CT nicht detektiert werden und 6 Primarien waren nur in Kombination mit der PET sichtbar.

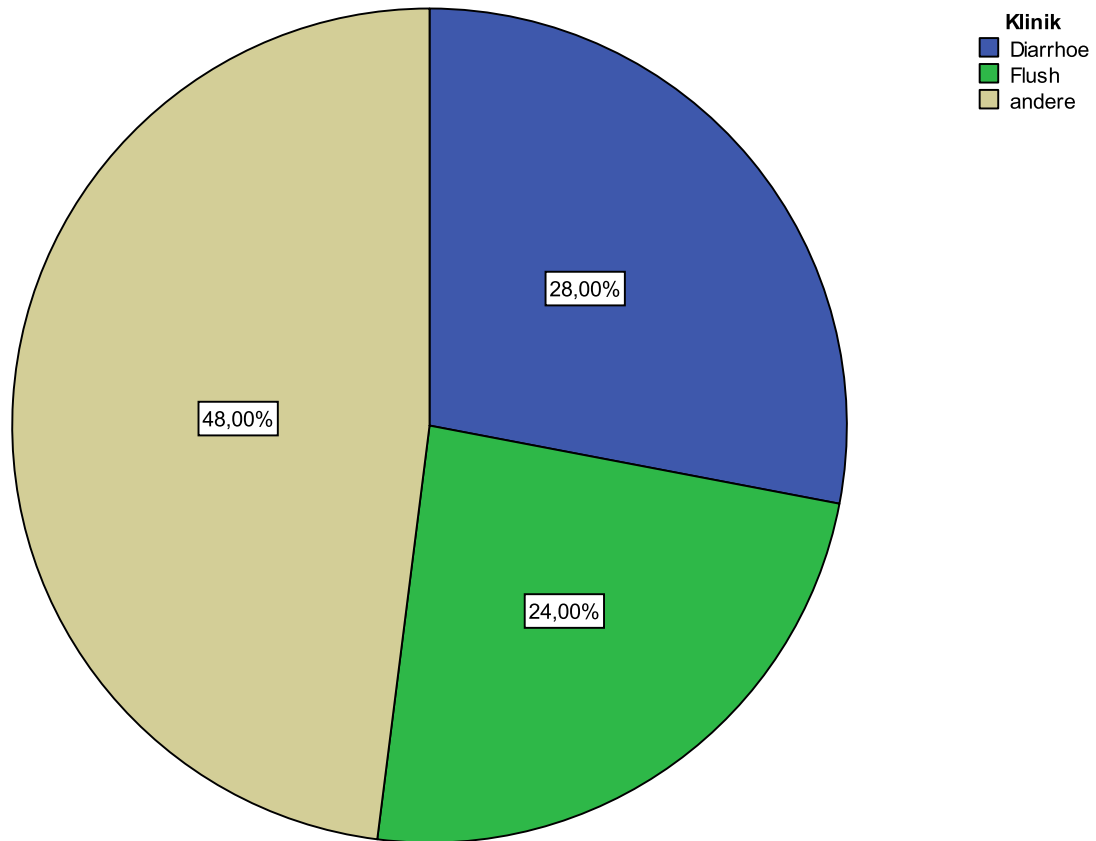
Die PET detektierte 24 (35,8%) Primärenlokalisationen (exklusive der multilokulären Läsionen) und 2 nicht. Diese waren nur in der CT darstellbar.

## **4.2 Vergleich der Patientenkollektive**

Die Analyse der klinischen Symptomatik ergab folgende Einteilung:

Insgesamt wiesen 40 der 123 Patienten ein bzw. mehrere klinische Symptome eines NET auf. 14 Patienten klagten über Diarrhoen und 12 Personen beschrieben Beschwerden im Sinne einer Flush. Der größte Anteil des Patientenkollektivs (n=24) klagte über unspezifische Symptome (Hypo- bzw. Hyperglykämie, intestinale Ulzerationen, ACTH- und MEN 1-Syndrom), die zusätzlich zur Flush-Symptomatik oder Diarrhoe bestanden bzw. nicht den charakteristischen Beschwerden eines neuroendokrinen Tumors entsprachen.

Abbildung 3 zeigt zusammenfassend die klinische Symptomatik unseres Patientenkollektivs:



**Abb. 3: Häufigkeit und Art der klinischen Symptome**

Von 40 Patienten, bei denen ein klinischer Verdacht bestand, konnte in 4 (10%) Fällen eine Primärlokalisierung detektiert werden. 24 der 40 Erkrankten mit klinischer Symptomatik erhielten eine PET, wobei bei 4 (16,7%) Patienten ein Primarius lokalisiert werden konnte. In der SPECT hingegen konnten bei den 16 untersuchten Patienten mit klinischem Verdacht auf ein NET keine Primärlokalisationen nachgewiesen werden. Die Mehrzahl in der PET detektierten Primarien waren im Pankreas lokalisiert. Ein Primarius, der sich ebenfalls im Pankreas befand, konnte nur in der multiphasischen CT, aber nicht in der PET gesehen werden. Demzufolge wurde diese Lokalisation nicht berücksichtigt. Bezüglich der

geringeren Anzahl an detektierten Primarien ist keine eindeutige Aussage möglich (p=0.136).

**Tab. 6: Die Tabelle zeigt die Anzahl der richtig detektierten NET-Primarien aufgeteilt nach Untersuchungsverfahren (exklusive der nur in der CT sichtbaren Primarien) und Patientengruppe**

	PET	SPECT	Alle Patienten (n=123)	p-Wert
<b>Alle Patienten (n=123)</b>	24/67 (35,8%)	4/56 (7,1%)	28/123 (22,8%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>CUP (n=83)</b>	20/43 (46,5%)	4/40 (10%)	24/83 (28,9%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Klinischer Verdacht (n=40)</b>	4/24 (16,7%)	0/16 (0%)	4/40 (10%)	<b>0.136</b>
<b>p-Wert</b>	<b>0.018</b>	<b>0.315</b>	<b>0.014</b>	

Die Detektionsrate betrug insgesamt in der Ga-68 DOTATOC PET-Gruppe 24/67 (35,8%). In der CUP-Gruppe wurden dabei 20/43 (46,5%) und in dem Patientenkollektiv mit klinischem Verdacht eines NET 4/24 (16,7%) detektiert.

Für alle Patienten und in der Gruppe CUP bleiben die Unterschiede Ga-68 DOTATOC gegenüber In-111 DTPA Octreotide mit p<0.001 signifikant.

Bezüglich der detektierten Primarien in der Kategorie CUP und klinischer Verdacht auf einen NET konnte bei allen Patienten (p=0.025 inklusive der in der CT detektierten Primarien sowie p=0.014 für nur in der PET sichtbaren Primarien) und bei den Patienten, die eine Ga-68 DOTATOC PET/CT-Untersuchung erhielten (p=0.036 inklusive der in der CT detektierten Primarien sowie p=0.018 für nur in der PET sichtbaren Primarien), eine Signifikanz festgestellt werden.

Für Patienten, bei denen eine In-111 DTPA Octreotide-Untersuchung durchgeführt wurde, war die Anzahl der gefundenen Primarien zu gering, um eine Signifikanz zu ermitteln.

Die Zusammenfassung der Lokalisationsstellen der Primarien ist in Tabelle Nr. 7 ersichtlich:



**Tab. 7: Anzahl und Lokalisationsverteilung der gefundenen Primarien bei Patienten mit klinischer Symptomatik eines NET differenziert in der PET und SPECT (inklusive der multilokulären Primarien und exklusive der nur in der CT sichtbaren Primarien)**

Lokalisation	PET Häufigkeit	SPECT Häufigkeit
Duodenum	0	0
Jejunum	0	0
Ileum	1	0
Pankreas	4	0
Sonstige	0	0

Ein Primärtumor, der sich ebenfalls im Pankreas befand, konnte nur in der mehrphasigen CT bestimmt werden und wurde somit in Tabelle Nr. 7 nicht aufgelistet. Bei einem Patienten konnte neben der Primärlokalisierung im Pankreas ein zusätzlicher Primarius im Ileum festgestellt werden.

Hingegen konnte, wie Tabelle Nr. 8 zeigt, folgende Verteilung der detektierten Primarien der CUP beobachtet werden:

**Tab. 8: Anzahl und Lokalisationsverteilung der gefundenen Primarien bei Patienten mit CUP differenziert in der PET und SPECT (inklusive der multilokulären Primarien, exklusive der nur in der CT sichtbaren Primarien)**

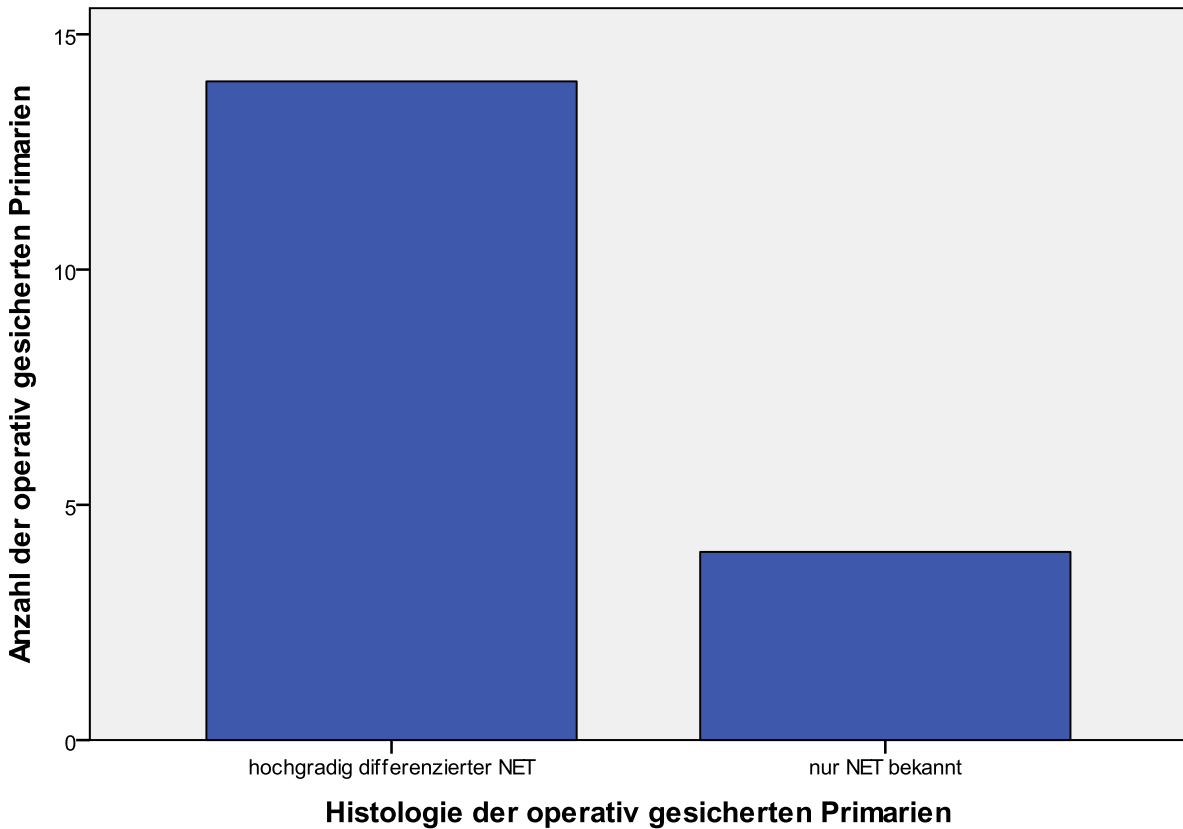
Lokalisation	PET Häufigkeit	SPECT Häufigkeit
Duodenum	5	0
Jejunum	3	0
Ileum	6	2
Pankreas	7	2
Sonstige	0	0

Wie in den vorherigen Tabellen ersichtlich, ist auch bei den CUP in der PET mitunter die häufigste Hauptlokalisierung im Pankreas (n=7). Bei einem Patienten mit CUP befand sich

neben dem Primarius im Duodenum ein weiterer im Pankreas. Beide Primärlokalisationen wurden in Tabelle Nr. 8 berücksichtigt. Im Ileum konnten in der CUP-Gruppe 6 Primarien in der PET detektiert werden. Seltener befand sich der Primarius im Duodenum (n=5) und im Jejunum (n=3). Ein Primärtumor, der sich im Pankreas befand, konnte nur in der mehrphasigen CT bestimmt werden und wurde somit in Tabelle Nr. 8 nicht aufgelistet. In der SPECT wurden insgesamt in der CUP-Gruppe 4 Primarien notiert, 2 befanden sich im Ileum und die anderen 2 im Pankreas.

### 4.3 Histopathologie der Primarien

Die Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Einteilung der Primarien ist in Abbildung 4 zusammengefasst:



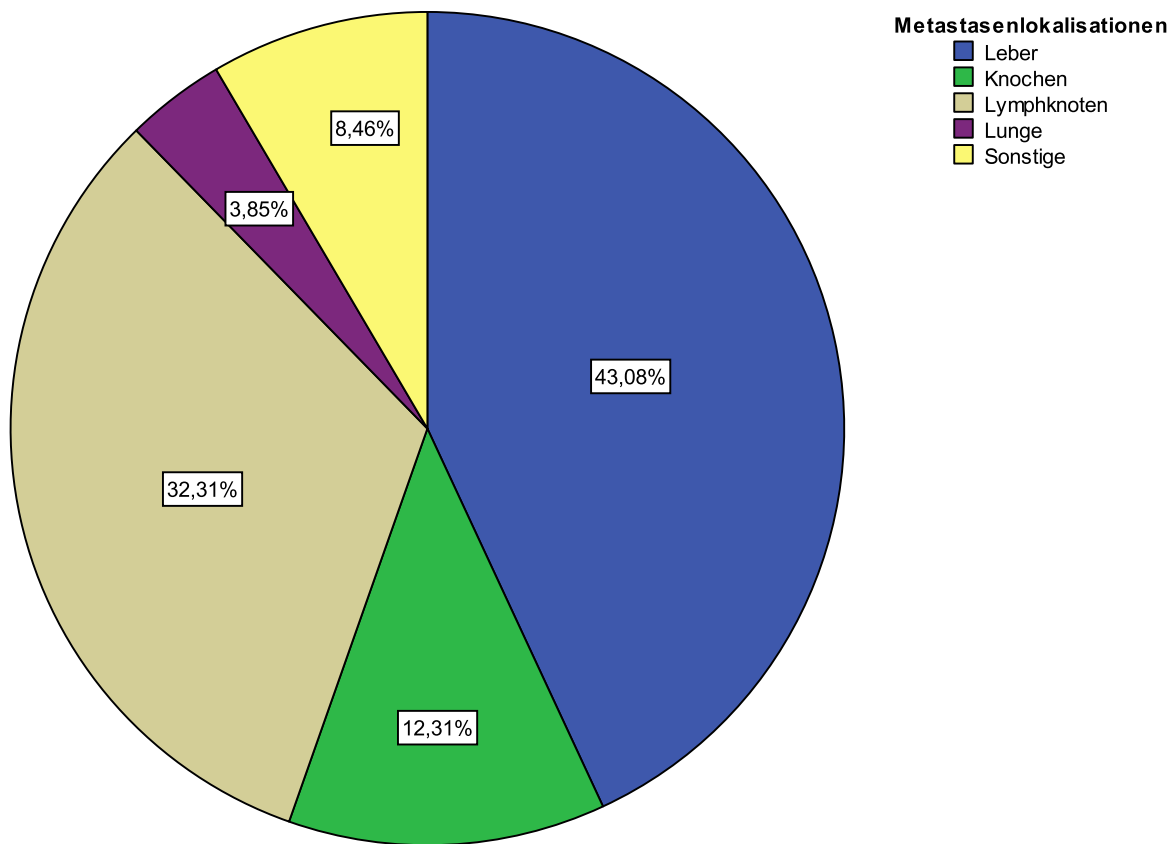
**Abb. 4: Histologischer Grad der gefundenen Primarien in der PET und SPECT**

Unter den 18 operativ gesicherten Primarien wurden histologisch 14 (77,8%) als hochgradig differenzierte NET eingestuft und bei 4 (22,2%) Primarien war nur ein NET bekannt.

#### 4.4 Lokalisationsverteilung und Histopathologie der Metastasen

Die meisten Metastasen des Patientenkollektivs befanden sich, wie aus Abbildung Nr. 5 ersichtlich, in der Leber (n=56). Häufig waren ebenfalls Lymphknoten (n=42) und Knochen (n=16) befallen, während der NET selten in die Lunge (n=5) metastasierte.

Eine Vielzahl der Patienten (n=38) wies mehrere Metastasenlokalisationen auf und auch das Vorkommen in anderen Organen konnte beobachtet werden (n=11).



**Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Metastasenlokalisationen bei den Patienten mit Vorhandensein eines CUP**

Im Hinblick auf die Histopathologie der Metastasen konnte insgesamt bei der Mehrzahl der Metastasen ein hochgradig differenzierter neuroendokriner Tumor nachgewiesen werden (n=34). Seltener sind schlecht differenzierte NET aufzufinden (n=14), und nur 11 der Metastasen sind histopathologisch als mäßig differenziert einzustufen. Bei 24 Patienten war keine Histologie angegeben.

Tabelle Nr. 9 zeigt, inwieweit sich die Histopathologie der Metastasen auf die Detektion der Primarien auswirkt.

**Tab. 9: Anzahl der gefundenen und nicht gefundenen Primarien in der PET und SPECT in Bezug auf die Histopathologie der Metastasen der NET (exklusive der nur in der CT gesicherten Primarien)**

Histopathologie der Metastasen	Primarius detektiert	Primarius nicht detektiert
<b>Hochgradig differenziert</b>	12	22
<b>Mäßig differenziert</b>	5	6
<b>Schlecht differenziert</b>	1	13
<b>nur NET bekannt</b>	6	18

Insgesamt wurden in der PET bzw. in der SPECT von den 34 als histologisch hochgradig differenziert eingestufteten Metastasen der neuroendokrinen Tumore 12 (35,3%) Primarien detektiert und bei 22 (64,7%) Metastasen konnte kein Primarius gefunden werden. Ein Primarius, der nur in der CT und nicht in der PET nachgewiesen werden konnte, wurde in Tabelle 9 nicht aufgelistet. Wenn histologisch nur ein NET bekannt war, konnten 6 von 24 (25%) Primärlokalisationen bestimmt werden. Bei 18 (75%) Patienten blieb die Suche ohne Erfolg. Hingegen konnte bei 5 von 11 (45,5%) mäßig differenzierten Neubildungen ein Primärtumor ermittelt werden. Weniger erfolgversprechend lief die Suche nach einer Primärlokalisation bei Vorliegen von schlecht differenzierten Metastasen (n=14) ab. Nur 1 (7,1%) Primärtumor, der sich im Pankreas befand, konnte in dieser Gruppe detektiert werden.

Die Tabellen 10 und 11 veranschaulichen nochmal die höhere Erfolgsquote in der PET gegenüber der SPECT in Bezug auf die Histologie der Metastasen bei Detektion der

Primarien.

**Tab. 10: Anzahl der detektierten und nicht detektierten Primarien in Bezug auf die Histopathologie der Metastasen in der PET**

Histopathologie der Metastasen	Primarius detektiert	Primarius nicht detektiert
<b>Hochgradig differenziert</b>	9	10
<b>Mäßig differenziert</b>	5	4
<b>Schlecht differenziert</b>	1	5
<b>nur NET bekannt</b>	5	4

Viele Metastasen der CUP sind histopathologisch als hochgradig differenziert eingestuft worden. Von den insgesamt 19 hochgradig differenzierten Metastasen konnte bei 9 (47,4%) ein Primärtumor in der PET detektiert werden. Wenn histologisch nur ein NET bekannt war, wurden 5 von 9 (55,6%) Primarien gefunden. Die Suche nach Primarien war bei Vorliegen von mäßig differenzierten Metastasen ebenfalls erfolgreich (55,6%). Weniger vielversprechend war die Detektionsrate bei Vorliegen von schlecht differenzierten Metastasen (16,7%).

In der SPECT konnten von insgesamt 40 CUP nur 4 (10%) Primarien detektiert werden, wobei 3 Neubildungen histologisch zur Gruppe der hochgradig differenzierten Metastasen gehörten. Bei einer Metastase war histologisch nur ein NET bekannt.

**Tab. 11: Anzahl der detektierten und nicht detektierten Primarien in Bezug auf die Histopathologie der Metastasen in der SPECT**

Histopathologie der Metastasen	Primarius detektiert	Primarius nicht detektiert
<b>Hochgradig differenziert</b>	3	12
<b>Mäßig differenziert</b>	0	2
<b>Schlecht differenziert</b>	0	8
<b>nur NET bekannt</b>	1	14

## 4.5 Art und Häufigkeit der Voruntersuchungen

Sowohl bei der PET als auch bei der SPECT wurde im Rahmen der Voruntersuchungen häufig eine CT durchgeführt. Es muss hinzufügend festgehalten werden, dass die Mehrzahl der Voruntersuchungen extern stattgefunden haben. Retrospektiv war es nicht möglich, die bereits abgelaufenen Voruntersuchungen aller Patienten zu rekonstruieren. Demzufolge geben die unten aufgeführten hausinternen bildgebenden Voruntersuchungen nur einen Hinweis auf die Gesamtzahl der bildgebenden Diagnostik.

Oftmals erfolgten mehrere Bildgebungen mithilfe einer CT in zeitlichen Abständen, um einen Primärtumor aufzusuchen. Ebenfalls konnte bei einer Reihe von Patienten (n=15), die eine PET erhielten, beobachtet werden, dass zuvor eine SPECT erfolgte und dabei kein Primärtumor detektiert wurde. Zum Teil wurde die SPECT wiederholt, bis schließlich zur Fokussuche die PET/CT eingesetzt wurde. Bei 53,3% dieses Patientenkollektivs (n=8) konnte hierdurch ein Primarius detektiert werden. Anzumerken ist, dass ein Primärtumor nur in der mehrphasigen CT und nicht in der PET beobachtet werden konnte. Bei 6 der 8 Patienten handelte es sich hierbei um ein CUP. Außerdem wurde bei 2 Patienten, bei denen zuvor mittels SPECT der Primärtumor gefunden wurde, zusätzlich eine PET zur verbesserten Lokalisation durchgeführt. Demzufolge konnte bei den 17 Patienten, die sich beiden Untersuchungen unterzogen, beobachtet werden, dass sich signifikant mehr Primarien in der PET/CT darstellen ließen. 10/17 (58,8%) Primärlokalisationen wurden in der PET/CT erkannt und nur 2/17 (11,8%) konnten in der SPECT/CT dargestellt werden. Demnach war die PET/CT der SPECT/CT deutlich überlegen (p=0.008). Die Durchschnittsdauer zwischen diesen beiden Untersuchungsarten betrug 6,4 Monate (Bereich: 0-22 Monate). Außerdem erhielten insgesamt 3 Patienten des Kollektivs eine MRT als Voruntersuchung, die wiederum keinen Primärtumor detektieren konnte. Bei zwei Patienten handelte es sich um ein CUP, und bei einem Patient bestand der klinische Verdacht, dass es sich gegebenenfalls um einen neuroendokrinen Tumor handeln könnte. Ein Überblick der bildgebenden Voruntersuchungen zeigt Tabelle Nr. 12.

**Tab. 12: Art und Anzahl der bildgebenden Voruntersuchungen in der PET- und SPECT-Gruppe**

Voruntersuchungen	PET	SPECT
<b>CT</b>	37 (n=18)	37 (n=12)
<b>MRT</b>	1	2
<b>SPECT</b>	22 (n=15)	4 (n=3)
<b>PET</b>	0	0

**n= Anzahl der Patienten**

Die durchschnittliche Dauer zwischen der Erstdiagnose des NET und der bildgebenden Untersuchung konnte bei 70 Patienten berechnet werden. In der SPECT (n=32) betrug diese 14,59 Monate (Bereich: 0-202 Monate) und bei der PET Untersuchung (n=38) 14,3 Monate. Allerdings waren auch hier starke Schwankungen in einzelnen Fällen zu beobachten (Bereich: 0-64 Monate).



## 5 Diskussion

### 5.1 Vergleich der Methoden

Neuroendokrine Tumore sind selten und gehören zu einer heterogenen Gruppe von Tumoren. Außerdem sind sie durch ihr meist langsames Wachstum gekennzeichnet. Einen Ansatzpunkt für Therapie und Diagnostik stellen die SSTR dar, die von der Mehrheit der neuroendokrinen Tumore exprimiert werden. Hauptsächlich wird der Subtyp 2 exprimiert, demzufolge ist dieser für die Bildgebung besonders von Bedeutung (95). Therapie der Wahl ist in den meisten Fällen die chirurgische Entfernung des Primarius (96). Studien haben gezeigt, dass auch Patienten, die nicht resezierbare Lebermetastasen besitzen, von einer chirurgischen Primariusentfernung profitieren (97). Auch in unserer Studie war die chirurgische Entfernung des Primärtumors eine häufige Therapieform, sofern der Primarius detektiert wurde. Von Bedeutung in Bezug auf Größe, Anzahl und Lokalisation des Tumors bzw. der Tumore sind stets die Ultraschallsonographie, die Computertomographie und die Magnetresonanztomographie. Jedoch geben sie keinen Aufschluss über die funktionelle Eigenschaft des Tumors. Für die Prognose erscheint dies dennoch von Wichtigkeit zu sein. Die selten auftretenden neuroendokrinen Tumore wachsen sehr langsam und sind vor allem im Frühstadium schwer zu detektieren (98). Neben endoskopischen Untersuchungen spielen radiologische Schnittbilder eine große Rolle bei der Diagnostik der neuroendokrinen Tumore. Die höchste Sensitivität bietet für das Ganzkörperstaging von Patienten mit NET die Kombination von Ga-68 DOTATOC PET mit einer integrierten CT zur verbesserten anatomischen Lokalisation (24). In einer Studie von Gabriel et al. konnte weiterhin eine deutliche Überlegenheit der Ga-68 DOTATOC PET gegenüber der CT und der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT dargestellt werden in Bezug auf Primärdetektion, Staging und Verlauf (59). Die Ga-68 DOTATOC PET/CT ist der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT außerdem bezüglich der Detektion kleiner Metastasen sowie Metastasen in der Lunge, im Oberbauch, in der Leber und im Skelettsystem weitaus überlegen (24,59). In unserer Studie konnten zwei Primarien nur in der CT und nicht in der PET dargestellt werden. Dies spiegelt wider, dass die CT nicht nur zur verbesserten Lokalisation beiträgt, sondern auch bei der Suche der Primärlokalisation eine entscheidende Rolle spielt und

somit die Sensitivität der PET-Untersuchung steigert.

Dennoch nimmt die Ganzkörperbeurteilung mit der Somatostatinrezeptorbildgebung im Staging von NET immer noch eine beachtliche Stellung ein und somit gehört die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT zur aktuellen Standarddiagnostik (99,100).

Ga-68 DOTATOC PET/CT wird an spezialisierten Einrichtungen, insbesondere an Universitäten in Deutschland als individueller Heilversuch durchgeführt, da der PET-Tracer derzeit noch keine allgemeine Zulassung besitzt (40).

In der Studie von Prasad et al. wurden 35 (59,3%) Primärtumore von 59 Patienten mit CUP mittels Ga-68 DOTANOC dargestellt, die sich größtenteils im Pankreas befanden (101).

Die Studie von Etchebehere et al. verglich die Ga-68 DOTATATE PET/CT mit der SRS SPECT/CT ebenfalls im Hinblick auf die Detektion neuroendokriner Läsionen. In der PET/CT konnte vor allem bei der Detektion von NET im Gastrointestinaltrakt ( $p=0.0455$ ), im Pankreas ( $p=0.0455$ ) und in den Knochen ( $p=0,0082$ ) ein signifikanter Unterschied ermittelt werden (102). Auch Haug et al. befassten sich in ihrer Studie mit der Rolle der Ga-68 DOTATATE PET/CT bei klinischem Verdacht auf einen NET und unterstützen hierbei die Verwendung der PET/CT bei der Routinediagnostik. Patienten klagten entweder über Symptome wie Diarrhoe oder es lagen erhöhte Tumormarker (u.a. CgA) vor.

Histologisch wurde ein NET bei 34,6% (36/104) der Patienten nachgewiesen, wobei vor allem Dünndarm ( $n=10$ ) und Pankreas ( $n=8$ ) betroffen waren. In der Ga-68 DOTATATE PET/CT lag die Sensitivität bei 81% (29/36) (103).

Bezogen auf die SPECT konnte in der Publikation von Savelli et al. mit In-111 DTPA Octreotide SPECT bei 14 von 36 (39%) NET mit unbekannter Primärlokalisierung der Primarius ermittelt werden (104). Damit ist die Detektionsrate in der Studie von Savelli und in der von Prasad insgesamt höher als in unserer Studie, sowohl in der SPECT als auch in der PET. Multiple Faktoren können dafür verantwortlich sein. Mitunter kann das heterogene Patientenkollektiv eine Rolle spielen. Die Anzahl der Voruntersuchungen, das Krankheitsstadium bzw. die Größe des Primarius und das Datum der Erstdiagnose sind wichtige Faktoren, die die Primariussuche stark beeinflussen können. Außerdem spielt bei Patienten, bei denen der klinische Verdacht eines neuroendokrinen Tumors bestand, eine große Rolle, mit welcher Genauigkeit die Patienten bisher untersucht wurden und wie erfahren letztendlich der Untersucher war. Je nach Erfüllung dieser Kriterien kann die

Suche nach der Primärlokalisierung vereinfacht bzw. erschwert werden. Da in unserer Studie viele Voruntersuchungen in anderen Krankenhäusern stattfanden, ist es schwierig nachzuvollziehen, inwiefern die Kriterien erfüllt bzw. dokumentiert wurden und somit die Primärtumorsuche ebenfalls erschwert oder erleichtert wurde.

Bei 6 Patienten wurde in unserer Studie der Befund als falsch positiv gewertet. 4 von 6 wurden mit der SPECT und 2 mit der PET als Primarien dargestellt und erst in bildgebenden Folgeuntersuchungen konnte im Verlauf eine Primärlokalisierung ausgeschlossen werden. Aufgrund der teils physiologischen Anfärbung von Organen, die Somatostatinrezeptoren exprimieren, wird die Detektion des Primarius bzw. weiterer Metastasen erschwert. Da die Auflösungskraft der PET höher als in der SPECT ist, ist die Zahl der falsch positiven Tumore geringer. Eine weitere Ursache falsch positiver Anreicherungen, die oft durch geringe Intensität gekennzeichnet ist, kann bei entzündlichen Erkrankungen beobachtet werden. Bei Sarkoidose, einer Vaskulitis, Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis, Tuberkulose und Abszessen kann durch die Aktivierung von Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen eine Anreicherung dargestellt werden (24). Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aufzuzeigen, dass die Ga-68 PET in der Primariussuche der CUP sensitiver ist als die SPECT und somit Teil der Standarddiagnostik sein sollte. In der vorliegenden Studie haben wir mithilfe der Ga-68 DOTATOC PET signifikant mehr Primärtumore als mit In-111 DTPA Octreotide SPECT detektiert. Zudem lag das Augenmerk vor allem darauf, in welchen Organen bevorzugt der Primarius lag und welche Rolle die Histologie der Metastasen bei der Detektion spielt. Schlussfolgernd ist anzumerken, dass bei Vorhandensein eines CUP frühzeitig ein Ga-68 DOTATOC PET zur Primariussuche durchgeführt werden sollte, um die Strahlenexposition der Voruntersuchungen, die größtenteils keinen Aufschluss auf die Primärlokalisierung geben, so gering wie nötig zu halten.

## **5.2 Rolle der KM-gestützten CT**

Die meisten SPECT/CT laufen ohne KM-gestützte CT ab. Die Ga-68 DOTATOC PET/CT wird hingegen häufig mit KM-gestützter CT durchgeführt. Grund dafür ist eine höhere Detektionsrate (88). In der Studie von Ruf et al. konnten 354 von 510 Läsionen im Abdomen als maligne eingestuft werden. Die Sensitivität für die Drei-Phasen-CT betrug dabei 77,1 %, für die arterielle CT 53,4%, für die portal-venöse CT 66,1 %, für die venöse CT 66,9 % (88). Eine weitere Studie von Mayerhoefer et al. konnte ebenfalls eine verbesserte Sensitivität bei Verwendung von Kontrastmittel bei der Ga-68 DOTATOC PET/CT bei der Detektion von NET im Gastrointestinaltrakt und von Metastasen neuroendokriner Tumore belegen (105).

Da es sich in unserer Studie vorwiegend um die Detektionsrate in der PET handelt, wurde die PET und die CT getrennt voneinander untersucht, um wirklich nur in der PET gesicherte Primärtumore zu berücksichtigen. Demzufolge wurden die beiden Patienten, bei denen der Tumor nur in der CT dargestellt werden konnte, in der Studie ausgeschlossen. Jedoch wird deutlich, dass die CT trotz Voruntersuchungen zusätzliche Informationen und zusätzliche Sicherheit für die Aufdeckung von Primärlokalisationen bietet.

In der Studie von Prasad et al. wird ersichtlich, dass die CT alleine eine geringere Detektionsrate als die PET hat. Mithilfe der PET/CT wurden 59% Tumore lokalisiert und in der CT allein nur 20% (101).

## **5.3 Einfluss der Histologie**

Vor allem konnten Primären bei CUP lokalisiert werden, wenn sie histopathologisch zur Gruppe der hoch differenzierten Tumore gehörten. Die Ga-68 PET sowie die SPECT wiesen insgesamt eine höhere Detektionsrate bei hoch differenzierten Metastasen auf als bei niedrig differenzierten. Bei Vorhandensein von histologisch als hoch differenziert eingestuft Metastasen sollte die Ga-68 DOTATOC PET der In-111 DTPA Octreotide SPECT in Zukunft jedoch bevorzugt werden, da mithilfe der PET in dieser Gruppe deutlich mehr Primärtumore detektiert wurden.

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass in der PET-Gruppe die Metastasen bei den CUP häufiger histopathologisch zu den hoch differenzierten NET zählten als bei der SPECT. Hierunter fanden sich mehr niedrig differenzierte Metastasen (n=8), was die Suche nach der Primärlokalisierung erschwerte. Bei den niedrig differenzierten Metastasen (n=6) konnte auch mit der PET nur ein Primärtumor lokalisiert werden. Jedoch erklärt dieser Vorteil der PET nicht den signifikanten Unterschied zur SPECT bei der Primärdetektion. Hintergrund der niedrigen Detektionsrate bei schlecht differenzierten Metastasen ist, dass diese gering mit Somatostatinrezeptoren besetzt sind und demzufolge in der Somatostatinrezeptorbildung schlecht darstellbar sind (57,106). Bevorzugt werden SSTR 2 von NET exprimiert. Differentielle Expressionsprofile werden dennoch bei unterschiedlichen Tumoren beobachtet (107). Neuroendokrine Dünndarmtumore exprimieren vor allem SSTR 2 (95%). SSTR 1 (80%) und SSTR 5 (75%) werden hingegen seltener ausgeschüttet (24). Erst mit der Verfügbarkeit SSTR-spezifischer Radiopharmaka für die PET konnte eine im Vergleich zur Somatostatinrezeptorszintigraphie deutlich genauere nuklearmedizinische Bildgebung erreicht werden. Hierzu gehören unter anderem Ga-68 DOTATATE und Ga-68 DOTATOC, die beide eine sehr hohe Affinität zu dem SSTR-Sybtyp 2 aufweisen. Fluordesoxyglucose (FDG) ist das in der PET/CT häufigste angewandte Radiopharmakon und bei einer Vielzahl von Tumorentitäten überzeugt die FDG-PET/CT durch ihre Genauigkeit. Jedoch ist sie bei der Diagnostik aufgrund fehlender FDG-Speicherung bei NET ungeeignet. Dies trifft vorwiegend auf hoch differenzierte NET mit einem niedrigeren Proliferationsindex zu. Anders sieht es bei den schlecht differenzierten NET aus, da diese selten SSTR exprimieren, wegen erhöhter Proliferation den Glukosestoffwechsel anregen und somit FDG speichern können. Demzufolge gilt die FDG Speicherung als prognostisch ungünstig (108).

## 5.4 Einfluss der Primärlokalisierung und Voruntersuchungen

In unserer Studie lag in der PET der Primärtumor vor allem im Pankreas (n=11). Unter anderem wurde der Primarius im Pankreas bei 7 CUP-Syndromen und bei 4 Patienten mit klinischem Verdacht lokalisiert. Die weiteren Primarien lagen im Ileum (n=7), im Duodenum (n=5) und Jejunum (n=3), bei denen überwiegend ein CUP vorlag. In der SPECT wurden nur 4 Primärtumore detektiert, die sich alle im Pankreas befanden. Aufgrund der geringen Anzahl der detektierten Primarien in der In-111 DTPA Octreotide SPECT ließen sich die beiden Untersuchungsverfahren bezüglich der Primärlokalisierung nur schwer vergleichen. Keinen Aufschluss auf die Lokalisation des Primärtumors ergaben die Metastasenlokalisationen. In einer Studie von Begum et al. wurden 2009 Patienten zwischen 1999 und 2010 aus insgesamt 35 Zentren untersucht und wie bei unserer Studie ebenfalls erkennbar, lag der Primärtumor mit 34,2% am häufigsten im Pankreas. Die weiteren Lokalisationen des Primarius befanden sich im Dünndarm (25,8%), im Colon (6,9%), im Magen (6,5%) und zu 4,8% im Duodenum (109).

Niederle et al. führten ebenfalls eine Studie in Österreich durch, die alle neuroendokrinen Tumore des Verdauungstraktes innerhalb eines Jahres berücksichtigte. Im Gegensatz zu unserer Studie befand sich hier der Primarius vor allem im Magen (22,8%) und in der Appendix (20,7%). Außerdem konnte im Dünndarm (15,4%), im Rektum (15,4%), im Pankreas (11,6%), im Colon (7,0%) und im Duodenum (5,6%) ein Primärtumor detektiert werden (110).

Bei Prasad et al. wurde bei 35 von 59 Patienten (59%) mit CUP eines NET ein Primärtumor mittels Ga-68 DOTANOC PET/CT detektiert. Dabei konnte der Primarius 14-mal im Ileum/Jejunum, 16-mal im Pankreas, 2-mal im Colon/Rektum und 2-mal in der Lunge lokalisiert werden. In einem Fall handelte es sich um ein Paragangliom (101). Dieses Ergebnis wiederum ist mit unserer Studie deckungsgleich und besagt, dass der Primärtumor sich mehrheitlich im Pankreas befand. Jedoch ließ sich der Primärtumor, anders als in unserer Studie, ebenfalls im Colon, im Nervensystem und in der Lunge darstellen. Zu erklären ist dies am ehesten durch die Heterogenität der NET.

In unserer Studie ist zu erkennen, dass die Anzahl der Voruntersuchungen, die hausintern stattgefunden haben, bei der Gruppe der Ga-68 DOTATOC PET/CT weitaus höher lag und

somit die Primäriusdetektion erschwert war. Auch wenn die genaue Gesamtzahl der stattgefundenen bildgebenden Voruntersuchungen aufgrund der retrospektiven Studie und der nicht eruierbaren, extern abgelaufenen Bildgebungen nicht bekannt war, zeigten die ermittelten Voruntersuchungen eine deutliche Tendenz, dass häufig multiple bildgebende Verfahren durchgeführt wurden, bevor der Entschluss fiel, eine PET-Untersuchung durchzuführen. Zudem erhielten 15 Patienten in der PET-Gruppe zuvor eine bzw. mehrere SPECT, in der keine Primärlokalisation entdeckt wurde. Dies zeigt zum einen, dass die SPECT bevorzugt wurde und zum anderen, dass die Primäriussuche in der PET-Gruppe eine schwierigere Ausgangslage besaß. Bei 8 der 15 Patienten wurde mittels PET/CT ein Primärius gefunden, was zusätzlich für die Ga-68 DOTATOC PET spricht. Bei früherer Durchführung einer PET würde der Patient nicht unnötiger Strahlenexposition ausgesetzt werden und zusätzlich bliebe ihm die Frustration über weitere auf ihn zukommende Diagnostik erspart.

## **5.5 Vergleich des Patientenkollektivs**

Bei einem CUP-Syndrom liegen Metastasen vor, die keinem Ursprungstumor zugeordnet werden können. Unterschiedliche Beschwerden von Patienten führen zur Diagnostik und dabei fallen Metastasen auf oder sie werden durch eine Routineuntersuchung zufällig entdeckt. Mittels verschiedener Bildgebungen wird dann versucht, den Primärius ausfindig zu machen. Wie auch in unserer Studie ersichtlich ist, gelingt das nicht in allen Fällen. Unter anderem wurde bei 3 Patienten im Duodenum multiple Läsionen detektiert und bei 2 weiteren Patienten konnte neben dem Primärtumor ein zusätzlicher Primärius gefunden werden, so dass neben der Läsion im Pankreas sich einmal eine weitere im Ileum und bei dem anderen Patienten eine im Duodenum zeigte. Aufgrund der Multilokalität der Primärien sollte der Begriff CUP hinterfragt werden, da, wie auch in unserer Studie ersichtlich, Primärien in unterschiedlichen Organen vorkommen können oder sich auch in einem Organ multiple Primärläsionen aufzeigen lassen. Da nur Patienten operativ versorgt werden, die von dem Eingriff profitieren würden, bleibt die Histologie in vielen Fällen unbekannt. Bei den detektierten Läsionen ist es zudem manchmal schwierig zu beurteilen, ob es sich hierbei tatsächlich um einen Primärius handelt oder lediglich um eine

Metastase. Falls es sich um eine Metastase handeln sollte, muss die Suche nach dem Primärtumor fortgesetzt werden. Andererseits kann nach Detektion des Primarius nicht ausgeschlossen werden, dass sich nicht in einem weiteren Organ ein zusätzlicher Primärtumor verbirgt, der unter Umständen bei der Detektionssuche nicht lokalisiert werden konnte. Dass gastropankreatische NET multilokulär auftreten können, ist auch in anderen Studien beschrieben worden (111,112). Ursächlich hierfür könnte sein, dass ein exogener Wachstumsfaktor an verschiedenen Lokalisationen zur malignen Entartung der Stammzelle geführt hat (1). Katona et al. untersuchte die Inaktivierung des X-Chromosoms und stellte in seiner Studie fest, dass die Mehrzahl der multilokulären neuroendokrinen Läsionen unabhängig voneinander entstehen und eine geringe Anzahl dem gleichen Klon zuzuordnen ist, der vermutlich lokal diskontinuierlich metastasiert (112). Demzufolge muss vor allem bei multilokulären NET eine geeignete Bildgebung gewählt werden, um die effizienteste Therapie einzuleiten. Da multilokuläre Läsionen in unserer Studie nur in der PET dargestellt werden konnten, gilt die PET aufgrund der höheren Sensitivität als geeigneter als die SPECT.

Weniger erfolgreich war die Suche nach einem Primarius bei Patienten, bei denen der klinische Verdacht eines NET bestand, so dass nur eine geringe Zahl des Patientenkollektivs von der Durchführung der Ga-68 DOTATOC PET bzw. der In-111 DTPA Octreotide SPECT profitieren konnte. Hier konnte für keine der Untersuchungsgruppen eine Signifikanz ermittelt werden. Nur bei 10% (4/40) der Personen, bei denen ein klinischer Verdacht bestand, konnte mit der PET ein Primärtumor lokalisiert werden. Hingegen wurde in der SPECT kein Primarius ermittelt.

Der Großteil der neuroendokrinen Tumore sind funktionell inaktiv und können zu unspezifischen Symptomen führen (24). Demzufolge haben nicht alle Patienten mit suspekter Klinik ein NET, sondern es liegt eine andere Ursache für die vorliegenden Symptome vor. Um den Patienten nicht unnötiger Strahlenexposition auszusetzen, muss der Untersucher zuvor abwägen, wie sinnvoll und vielversprechend die PET- bzw. SPECT-Untersuchung bei vorhandener unspezifischer Symptomatik ist oder ob der Patient von einer anderen adäquaten Bildgebung mit einer geringeren Strahlendosis mehr profitieren würde. Deshalb sollte es strenge Kriterien zur Anordnung einer SPECT bzw. PET geben. Hilfreich wäre es, wenn ein erfahrener Arzt, der zuvor die klinische Untersuchung



durchgeführt hat, diese Entscheidung übernimmt. Aufgrund der unten genannten niedrigeren Strahlenexposition der Ga-68 DOTATOC PET im Vergleich zur In-111 DTPA Octreotide SPECT (95), sollte somit die PET bevorzugt angewandt werden.

## **5.6 Strahlenexposition und Kosten der Untersuchungen**

Die Strahlenexposition für die Patienten bei der PET/CT ergibt sich aus zwei Komponenten: zum einen aus der Strahlenexposition des PET-Radiopharmazeutikums und zum anderen aus der Strahlenexposition der CT.

Die Strahlenexposition der PET- bzw. SPECT-Untersuchung ist dabei vor allem von der injizierten Aktivität und dem Radiopharmakon abhängig. Eine Rolle spielen zum einen die physikalische Halbwertszeit des verwendeten Isotops und zum anderen die Pharmakokinetik des Isotops im menschlichen Körper. Höhere Dosiswerte können bei Patienten mit z.B. Nieren- und Leberfunktionsstörung entstehen, da der Abbau oder die Ausscheidung des Radiopharmakons eingeschränkt ist und demzufolge es zu einer verlängerten Halbwertszeit kommt.

Beim Einsatz von Ga-68 DOTATOC in der PET liegt die effektive Dosis bei 3,3-4,1 mSv, wobei von einer injizierten Aktivität von 140-180 MBq ausgegangen wird.

Bei der SPECT mit dem verwendeten Radioisotop In-111 Octreotide wird vergleichsweise 200 MBq injiziert und die effektive Dosis beträgt insgesamt 10,8 mSv.

Aufgrund der CT-Komponente erhöht sich insgesamt die Strahlenexposition.

In Anbetracht der klinischen Fragestellung und möglicherweise vorhandenen Vorbefunde wird entweder die sogenannte low-dose CT mit geringer Röhrenspannung oder eine diagnostische CT durchgeführt. Bei einer CT des Abdomens/Beckens (1 Phase) liegt die effektive Dosis beispielsweise bei 11-20 mSv und bei einer CT des Thorax (1 Phase) bei 5-12 mSv. Für eine Ganzkörperuntersuchung (1 Phase) beträgt die effektive Dosis 17-25 mSv. Bei Verwendung besonderer Aufnahmeprotokolle wie 4D-CT oder einem Mehr-Phasen-Kontrastmittel-Protokoll können die Werte noch sichtbar höher liegen.

Hingegen kann durch die low-dose-Technik der CT die Strahlenexposition der CT deutlich verringert werden, so dass bei einer Ganzkörperuntersuchung die effektive Dosis im

Bereich zwischen 1 mSv und 4 mSv liegt (113).

Insgesamt ist folglich die Strahlenexposition der SPECT/CT gegenüber der PET/CT höher (113), was ein weiterer Grund dafür ist, die PET/CT zu bevorzugen.

Eine Studie von Schreiter et al. untersuchte die Kosten, die beim Staging von neuroendokrinen Tumoren mit In-111 DTPA Octreotide-Szintigraphie und der Ga-68 DOTATOC PET/CT anfallen. Unter anderem waren in der PET-Gruppe weitaus weniger ergänzende Bildgebungen erforderlich als in der SPECT-Gruppe. Jede zusätzliche Bildgebung führt folglich zu weiteren Kosten. Die Gesamtkosten betragen je Patient bei der Staging-Untersuchung mit der PET 548 € und bei der SPECT 827 €. Dabei ergab sich bei den Kosten von Geräten und Material ein Kostenverhältnis zwischen einer Ga-68 DOTATOC PET/CT- versus einer In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT -Untersuchung von 460 € zu 720 €. Bei den Personalkosten betrug das Kostenverhältnis 89 € zu 106 € (114).

## **5.7 Limitationen der eigenen Studie**

Grenzen sind der Studie wie bereits oben beschrieben zum einen aufgrund der Retrospektivität gesetzt. Dadurch sind zum Teil das Datum der Erstdiagnose, der histologische Grad oder die Anzahl und Art der Voruntersuchungen schwer eruiierbar, da viele Untersuchungen in anderen Krankenhäusern abliefen. Die Exaktheit der vor der Studie festgestellten Parameter ist somit nicht vollständig gegeben und Fehlerquellen können unter anderem durch alte Unterlagen oder durch Erinnerungslücken des Patienten auftreten. Nachteil einer prospektiven Studie wäre hingegen die geringe Anzahl an Patienten und die damit verbundene lange Studiendauer, da neuroendokrine Tumore sehr selten vorkommen. Zudem sind retrospektive Studien ethisch unbedenklich und können schneller durchgeführt werden, wobei auch die anfallenden Kosten einer experimentellen Studie nicht unbedeutend sind. Da es in unserer Studie vorzugsweise um die Primärsdetektionsraten in der PET und SPECT geht, spielen ggf. vorhandene Fehlerquellen bezüglich der Erstdiagnose oder der Voruntersuchungen eine eher untergeordnete Rolle.

Ein weiterer Nachteil unserer Studie ist, dass nicht bei allen Metastasen der

neuroendokrinen Tumore eine histologische Einteilung vorliegt. Grund dafür ist, dass nur bei Patienten, die gegebenenfalls durch eine Operation profitieren würden, eine solche durchgeführt wurde. Bei 18 operierten Patienten in unserer Studie wurde somit Auskunft über die Histologie des Primarius gegeben.

## 6 Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore stellen eine heterogene und selten vorkommende Gruppe von Tumoren dar. Bei der Detektion unbekannter NET-Primarien gehört die In-111 DTPA Octreotide SPECT zur Standarddiagnostik, während die Ga-68 DOTATOC PET nur an größeren Kliniken als individueller Heilversuch zum Einsatz kommt. Ziel unserer retrospektiven Studie ist der Vergleich beider Verfahren unter anderem im Hinblick auf die Detektionsrate, Primärlokalisierung und Histologie. Dabei fand eine Unterteilung zwischen Patienten mit Vorhandensein eines CUP (67,5%) und Patienten mit klinischem Verdacht eines NET (32,5%) statt. Die bildgebenden Aufnahmen wurden in der Charité-Universitätsmedizin Berlin durchgeführt, wobei das SPECT/CT Gerät Hawkeye (GE Healthcare, USA) und die PET/CT (Biograph 16, Siemens) zur Verfügung standen. Zusammenfassend zeigen die oben dargestellten Ergebnisse, dass die Ga-68 DOTATOC PET der In-111 DTPA Octreotide SPECT zur Detektion von CUP aufgrund der wesentlich höheren Detektionsrate ( $p < 0.001$ ) infolge der höheren räumlichen Auflösung überlegen ist und somit bevorzugt angewandt werden sollte. Ein weiterer Vorteil der Ga-68 DOTATOC PET gegenüber der In-111 DTPA Octreotide SPECT ist die geringere Strahlenexposition. Um die Lokalisation zusätzlich zu verfeinern sowie die Detektionsrate zu erhöhen, müsste die CT mitunter kontrastmittelgestützt sein. Bei klinischem Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor sollten vorerst klinische Untersuchungen erfolgen, bevor die PET oder die SPECT zum Einsatz kommt, damit die Patienten nicht unnötiger Strahlenexposition ausgesetzt werden. Wichtig ist vor allem die sorgfältige Dokumentation der Voruntersuchungen, Erstdiagnose und der Anamnese, da meist nicht alle Untersuchungen innerhalb einer Klinik durchgeführt werden. Zusätzlich spielt die Histologie der Metastasen eine entscheidende Rolle, weil die Detektionsrate vor allem bei den hochgradig differenzierten neuroendokrinen Tumoren vielversprechend ist. Deutlich geringer war die Detektion von Primarien, wenn die Metastase als niedrig differenziert eingestuft wurde. In der SPECT wurde von den niedrig differenzierten Metastasen ( $n=8$ ) kein Primarius gefunden und auch in der Ga-68 DOTATOC PET konnte nur bei 16,7% (1/6) der niedrig differenzierten Metastasen eine Primärlokalisierung detektiert werden. Hier muss vor Indikation der PET bzw. SPECT entschieden werden, inwiefern eine solche

Bildgebung sinnvoll ist, damit der Patient nicht überflüssiger Strahlenexposition ausgesetzt wird.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97(4): 934-959.
- 2 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet Oncology* 2008; 9(1): 61-72.
- 3 Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Annals of Oncology* 2001; 12(9): 1295-1300.
- 4 Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M, Eick G. Siegfried Oberndorfer and the evolution of carcinoid disease. *Archives of Surgery* 2007; 142(2): 187-197.
- 5 Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *The Lancet* 1963; 1(7275): 238-239.
- 6 Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer* 2008; 15(4): 1083-1097.
- 7 Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014(1): 1-12.
- 8 Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer* 2008; 113(10): 2655-2664.
- 9 Kaifi JT, Kayser G, Ruf J, Passlick B. The diagnosis and treatment of bronchopulmonary carcinoid. *Deutsches Ärzteblatt International* 2015; 112(27-28): 479-485.
- 10 Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *Journal of Gastroenterology* 2010; 45(2): 234-243.
- 11 Sahani DV, Bonaffini PA, Fernández-Del Castillo C, Blake MA. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of imaging in diagnosis and management. *Radiology* 2013; 266(1): 38-61.

- 12 Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014: 13-27.
- 13 Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2006; 449(4): 395-401.
- 14 Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv* 2007; 451(4): 757-762.
- 15 Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 19-26.
- 16 Hamilton SR, Aaltonen LA. World health organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system. IARC Press 2000; 53-57.
- 17 Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 (suppl 1): 3-18.
- 18 Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Archives of Surgery* 2011; 396(3): 273-298.
- 19 Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *British Journal of Surgery* 2007; 94(11): 1331-1341.
- 20 Anlauf M, Perren A, Klöppel G. Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology* 2007; 74: 279-284.
- 21 Marx SJ, Simonds WF. Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes. *Endocrine Reviews* 2005; 26(5): 615-661.
- 22 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128(6): 1717-1751.
- 23 Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocrine Reviews* 2004; 25(3): 458-511.

- 24 Baum RP, Prasad V, Hörsch D. Molekulare Bildgebung neuroendokriner Tumoren mit 68-Ga-markierten Peptiden (Somatostatinrezeptor-PET/CT); *Der Nuklearmediziner* 2009; 32(2): 115-130.
- 25 Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *The Lancet* 1998; 352(9130): 799-805.
- 26 Tiling N, Ricke J, Wiedenmann B. Neuroendokrine Tumoren des gastropankreatischen Systems (GEP-NET). Klassifikation und Diagnostik. *Der Internist* 2002; 43(2): 210-218.
- 27 Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology*. 2010; 21(9): 1794-1803.
- 28 Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2): 157-176.
- 29 Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(18): 3063-3072.
- 30 Moll R. Initiale CUP-Situation und CUP-Syndrom. *Der Pathologe* 2009; 30(suppl 2): 161-167.
- 31 Begum N, Hubold C, Buchmann I, Thorns C, Bouchard R, Lubienski A, Schlörcke E, Zimmermann M, Lehnert H, Bruch HP, Bürk CG. Diagnostik und Therapie bei neuroendokrinen Neoplasien mit unklarem Primarius – ein Plädoyer für die offene Exploration. *Zentralblatt für Chirurgie* 2014; 139(3): 284-291.
- 32 Kirshbom PM, Kherani AR, Onaitis MW, Feldman JM, Tyler DS. Carcinoids of unknown origin: comparative analysis with foregut, midgut, and hindgut carcinoids. *Surgery* 1998; 124(6): 1063-1070.
- 33 Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, Brouwers AH, Jager PL, de Vries EG. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(9): 1489-1495.
- 34 Zimmer T, Scherübl H, Faiss S, Stölzel U, Riecken EO, Wiedenmann B. Endoscopic ultrasonography of neuroendocrine tumours. *Digestion* 2000; 62(suppl 1): 45-50.



- 35 Zimmer T, Ziegler K, Bäder M, Fett U, Hamm B, Riecken EO, Wiedenmann B. Localisation of neuroendocrine tumours of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1994; 35(4): 471-475.
- 36 Holzapfel K, Gärtner FC, M. Eiber M, Rummeny EJ. Multimodale Bildgebung neuroendokriner Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Radiologie up2date* 2014; 14(01): 35-48.
- 37 Grenacher L, Klauss M, Dukic L, Delorme S, Knaebel HP, Dux M, Kauczor HU, Büchler MW, Kauffmann GW, Richter GM. Diagnosis and staging of pancreatic carcinoma: MRI versus multislice-CT – a prospective study. *Rofo* 2004; 176(11): 1624-1633.
- 38 Grenacher L, Klauss M. Computed tomography of pancreatic tumors. *Der Radiologe* 2009; 49(2): 107-123.
- 39 Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH, Scheimann JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *The American Journal of Gastroenterology* 2000; 95(9): 2271-2277.
- 40 Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011; 108(18): 305-312.
- 41 Schörner W, Neumann K, Langer M, Heim T, Keck H, Felix R. The differential diagnosis of liver metastasis and regional fatty liver: a comparison of CT and MRT. *Rofo* 1991; 154(6): 628-633.
- 42 Amthauer H, Ruf J, Rösch T, Ricke J. Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren. *Der Onkologe* 2004; 10(6): 588-597.
- 43 Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R, Baudin E. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(1): 70-78.
- 44 Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *The Journal of Nuclear Medicine* 2001; 42(5 suppl): 1S-93S.
- 45 Freudenberg LS, Antoch G, Gorges R, Knust J, Pink R, Jentzen W, Debatin JF, Brandau W, Bockisch A, Stattaus J. Combined PET/CT with iodine-124 in diagnosis of spread metastatic thyroid carcinoma: a case report. *European Radiology* 2003; 13 (suppl 4): L19-23.

- 46 Bockisch A, Beyer T, Antoch G, Veit P, Müller S, Pink R, Rosenbaum S, Kühl H. Grundlagen und klinischer Nutzen von PET-CT. *Der Radiologe* 2004; 44(11): 1045-1054.
- 47 Townsend DW, Cherry SR. Combining anatomy and function: the path to true image fusion. *European Radiology* 2001; 11(10): 1968-1974.
- 48 Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung*. 7. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 2013: 94-101.
- 49 Hofmann M, Maecke H, Börner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H. Biokinetics and imaging with somatostatin receptor PET radioligand (68Ga)-DOTATOC: preliminary data. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001; 28(12): 1751-1757.
- 50 Kowalski J, Henze M, Schumacher J, Mäcke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using (68Ga)-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to (111In)-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Molecular Imaging and Biology* 2003; 5(1): 42-48.
- 51 Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2007; 34(10): 1617-1626.
- 52 De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Seminars in Nuclear Medicine* 2002; 32(2): 133-140.
- 53 John M, Meyerhof W, Richter D, Waser B, Schaer JC, Scherübl H, Boese-Landgraf J, Neuhaus P, Ziske C, Mölling K, Riecken EO, Reubi JC, Wiedenmann B. Positive somatostatin receptor scintigraphy correlates with the presence of somatostatin receptor subtype 2. *Gut* 1996; 38(1): 33-39.
- 54 Reubi JC, Shär JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Mäcke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *European Journal of Nuclear Medicine* 2000; 27(3): 273-282.
- 55 Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, Moncayo R. An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *The Journal of Nuclear Medicine* 2003; 44(5): 708-716.
- 56 Pfestroff A. Somatostatinrezeptorszintigrafie. *Der Nuklearmediziner* 2015. 2002; 38(01): 56-61.

- 57 Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, Canzonieri V, Borsatti E, Ruffo R, De Apollonia L. Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Annals of Oncology* 2003; 14(7): 1135-1141.
- 58 Bornschein J, Kidd M, Malfertheiner P, Modlin IM. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2008; 133(28-29): 1505-1510.
- 59 Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ. 68 Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *The Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48(4): 508-518.
- 60 Kisker O, Weinel RJ, Geks J, Zacara F, Joseph K, Rothmund M. Value of somatostatin receptor scintigraphy for preoperative localization of carcinoids. *World Journal of Surgery* 1996; 20(2): 162-167.
- 61 Perri M, Erba P, Volterrani D, Lazzeri E, Boni G, Grosso M, Mariani G. Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008; 52(4): 323-333.
- 62 Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, Barbaro B, Giordano A. Impact of 111 In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *La Radiologia Medica* 2008; 113(7): 1056-1067.
- 63 Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, Chisin R. Gamma camera-mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2000; 27(6): 619-627.
- 64 Blankespoor SC, Xu X, Kaiki K, Brown JK, Tang HR, Cann CE, Hasegawa BH. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emissiontransmission CT system: myocardial perfusion assessment. *Nuclear Science* 1996; 43(4): 2263-2274.
- 65 Ritt P, Hornegger J, Kuwert T. Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT. *Der Nuklearmediziner* 2011; 34(1): 9-20.
- 66 Gilman MD, Fischman AJ, Krishnasetty V, Halpern EF, Aquino SL. Optimal CT Breathing Protocol for Combined Thoracic PET/CT. *American Journal of Roentgenology* 2006; 187(5): 1357-1360.
- 67 Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348(12): 1134-1149.
- 68 Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 2014; 32: 2-13.

- 69 Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut* 2005; 54 (suppl 4): iv1-16.
- 70 Kölby L, Bernhardt P, Swärd C, Johanson V, Ahlman H, Forssell-Aronsson E, Stridsberg M, Wängberg B, Nilsson O. Chromogranin A as a determinant of midgut carcinoid tumour volume. *Regulatory Peptides* 2004; 120(1-3): 269-273.
- 71 Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82(8): 2622-2628.
- 72 Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren: Klinik, biochemische Diagnostik und natürlicher Verlauf. *Der Onkologe* 2004; 10: 560-569.
- 73 Pascher A, Kohler S, Wiedenmann B, Langrehr JM, Neuhaus P. Ergebnisse der Leberchirurgie und positive prognostische Faktoren in der Behandlung hepatisch metastasierter neuroendokriner Tumore. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2005; 43-CP39.
- 74 Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI. Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2010; 31(2): 169-188.
- 75 O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, Wemeau JL, Bouché O, Catus F, Blumberg J, Ruszniewski P. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer* 2000; 88(4): 770-776.
- 76 Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, Sabourin JC, De Baere T, Mitry E, Schlumberger M, Rougier P. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Cancer* 2001; 37(8): 1014-1019.
- 77 Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(14): 2689-2696.
- 78 Hejna M, Schmidinger M, Raderer M. The clinical role of somatostatin analogues as antineoplastic agents: much ado about nothing?. *Annals of Oncology* 2002; 13(5): 653-668.

79 Plöckinger U, Wiedenmann B. Neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004; 42(6): 517-526.

80 Pape UF, Böhmig M, Tiling N, Wiedenmann B. Diagnostik und Therapie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore aus internistischer Sicht. *Der Onkologe* 2000; 6(7): 624-633.

81 Moertel CG. Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *Journal of Clinical Oncology* 1987; 5(10): 1502-1522.

82 Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2(11): 1255-1259.

83 Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2004; 1014: 222-233.

84 Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79(4): 813-829.

85 Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. 2005 Prognostic factors and survival in endocrine tumour patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12(4): 1083-1092.

86 Maasberg S, Anlauf M, Rinke A, Quietzsch D, Groß V, Scheerer F, Bornscheid J, Sauerbruch T, Pape UF, Hörsch D. Die WHO-Klassifikation 2010 und ihr Stellenwert als prognostischer Markern in gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren des deutschen NET-Registers. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2011; 49-187.

87 Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Öberg K. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of Oncology* 1997; 8(7): 685-690.

88 Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, Denecke T, Pavel M, Pascher A, Wiedenmann B, Amthauer H. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *The Journal of Nuclear Medicine* 2011; 52(5): 697-704.

89 Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, Lubberink M, Sandström M, Garske-Roman U, Lundqvist H, Granberg D, Eriksson B. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *The Journal of Nuclear Medicine* 2014; 55(2): 204-210.

- 90 Deshmukh MV, Voll G, Kühlewein A, Mäcke H, Schmitt J, Kessler H, Gemecker G. NMR studies reveal structural differences between the gallium and yttrium complexes of DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide. *Journal of Medicinal Chemistry* 2005;48(5): 1506-1514.
- 91 Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga radioisotope generator system for production of <sup>68</sup>Ga in dilute HCl. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* 1981; 32(1): 31-36.
- 92 Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP, Aschoff P, Bihl H, Razbash AA, Jahn M, Jennewein M, Rösch F. Processing of generator-produced <sup>68</sup>Ga for medical application. *The Journal of Nuclear Medicine* 2007; 48(10): 1741-1748.
- 93 Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF, Beck A, Hamm B, Brenner W, Röttgen R. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiology and Oncology* 2014; 48(4): 339-347.
- 94 Willms A, Willms C, Schreyer C, Göller T, Becker HP, Wieler H. FDG-PET in der Differenzialdiagnostik pulmonaler Raumforderungen. *Zeitschrift für Herz-,Thorax-und Gefäßchirurgie* 2008; 22(6): 307-313.
- 95 Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC. PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren und nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten. *Der Radiologe* 2009; 49(3): 217-223.
- 96 Fischer L, Mehrabi A, Büchler MW. Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und Pankreas. *Der Chirurg* 2011. 82(7): 583-590.
- 97 Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, Venook AP, Bergsland EK, Warren RS, Nakakura EK. Identification of unknown primary tumors in patients with neuroendocrine liver metastases. *Archives of Surgery* 2010; 145(3): 276-280.
- 98 Li S, Beheshti M. The radionuclide molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Current Cancer Drug Targets* 2005; 5(2): 139-148.
- 99 Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Donohoe KJ. Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-pentetreotide. *The Journal of Nuclear Medicine* 2001; 42(7): 1134-1138.
- 100 Rambaldi PF, Cuccurullo V, Briganti V, Mansi L. The present and future role of (<sup>111</sup>)In pentetreotide in the PET era. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2005; 49(3): 225-235.
- 101 Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (<sup>68</sup>)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2010; 37(1): 67-77.

- 102 Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, Ichiki WA, de Almeida Filho JG, Cantoni S, Camargo EE, Costa FP. <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT, <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *The Journal of Nuclear Medicine* 2014. 55(10): 1598-1604.
- 103 Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, Reincke M, Wängler B, Uebleis C, Schmidt GP, Göke B, Bartenstein P, Hacker M. The role of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *The Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53(11): 1686-1692.
- 104 Savelli G, Lucignani G, Seregni E, Marchiano A, Serafini G, Aliberti G, Villano C, Maccauro M, Bombardieri E. Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumours. *Nuclear Medicine Communications* 2004; 25(5): 445-449.
- 105 Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattinig S, Karanikas G. Are contrast media required for (<sup>68</sup>)Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen?. *European Radiology* 2012; 22(4): 938-946.
- 106 Rodrigues M, Gabriel M, Heute D, Putzer D, Griesmacher A, Virgolini I. Concordance between results of somatostatin receptor scintigraphy with <sup>111</sup>In-DOTA-DPhe 1-Tyr 3-octreotide and chromogranin A assay in patients with neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2008; 35(10): 1796-1802.
- 107 Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001; 28(7): 836-846.
- 108 Haug AR, Assmann G, Rist C, Tiling R, Schmidt GP, Bartenstein P, Hacker M. Quantifizierung der Somatostatinrezeptorexpression neuroendokriner Tumoren mit der <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT. *Der Radiologe* 2010; 50(4): 349-354.
- 109 Begum N, Maasberg S, Plöckinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Bürk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF. Neuroendokrine Tumoren des Verdauungstrakts – Daten des deutschen NET-Registers. *Zentralblatt für Chirurgie* 2014; 139(3): 276-283.
- 110 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-Related Cancer* 2010; 17(4): 909-918.
- 111 Watson RG, Johnston CF, O'Hare MM, Anderson JR, Wilson BG, Collins JS, Sloan JM, Buchanan KD. The frequency of gastrointestinal endocrine tumours in a well-defined population--Northern Ireland 1970-1985. *QJM: An International Journal of Medicine* 1989; 72(267): 647-657.

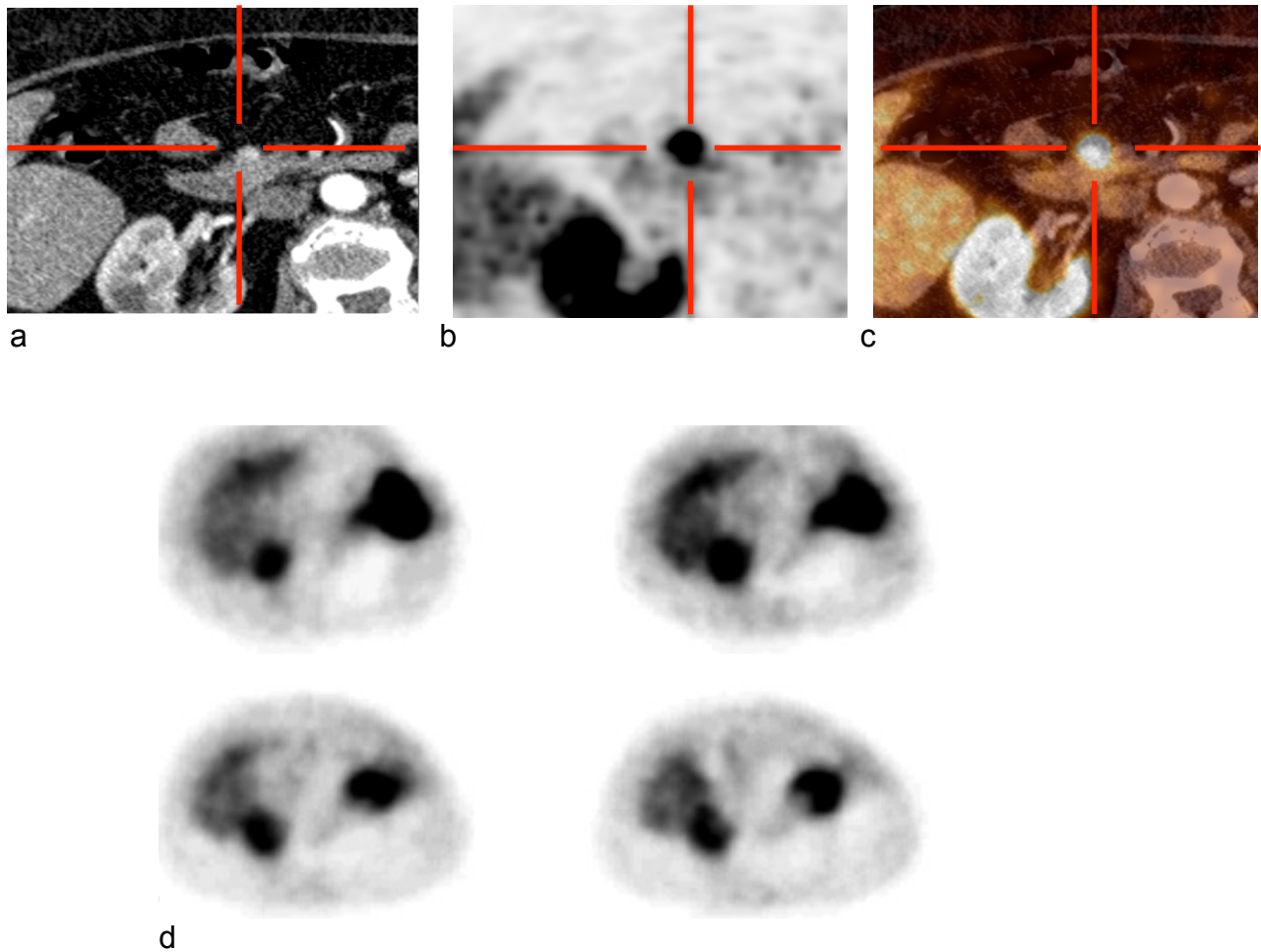
112 Katona TM, Jones TD, Wang M, Abdul-Karim FW, Cummings OW, Cheng L. Molecular evidence for independent origin of multifocal neuroendocrine tumors of the enteropancreatic axis. *Cancer Research* 2006; 66(9): 4936-4942.

113 Bundschuh RA, Eberlein U, Lassmann M, Buck AK. PET/CT- und SPECT/CT-Diagnostik in der Onkologie – Wie kann die Strahlenexposition reduziert werden?. *Der Nuklearmediziner* 2012; 35(4): 215-221.

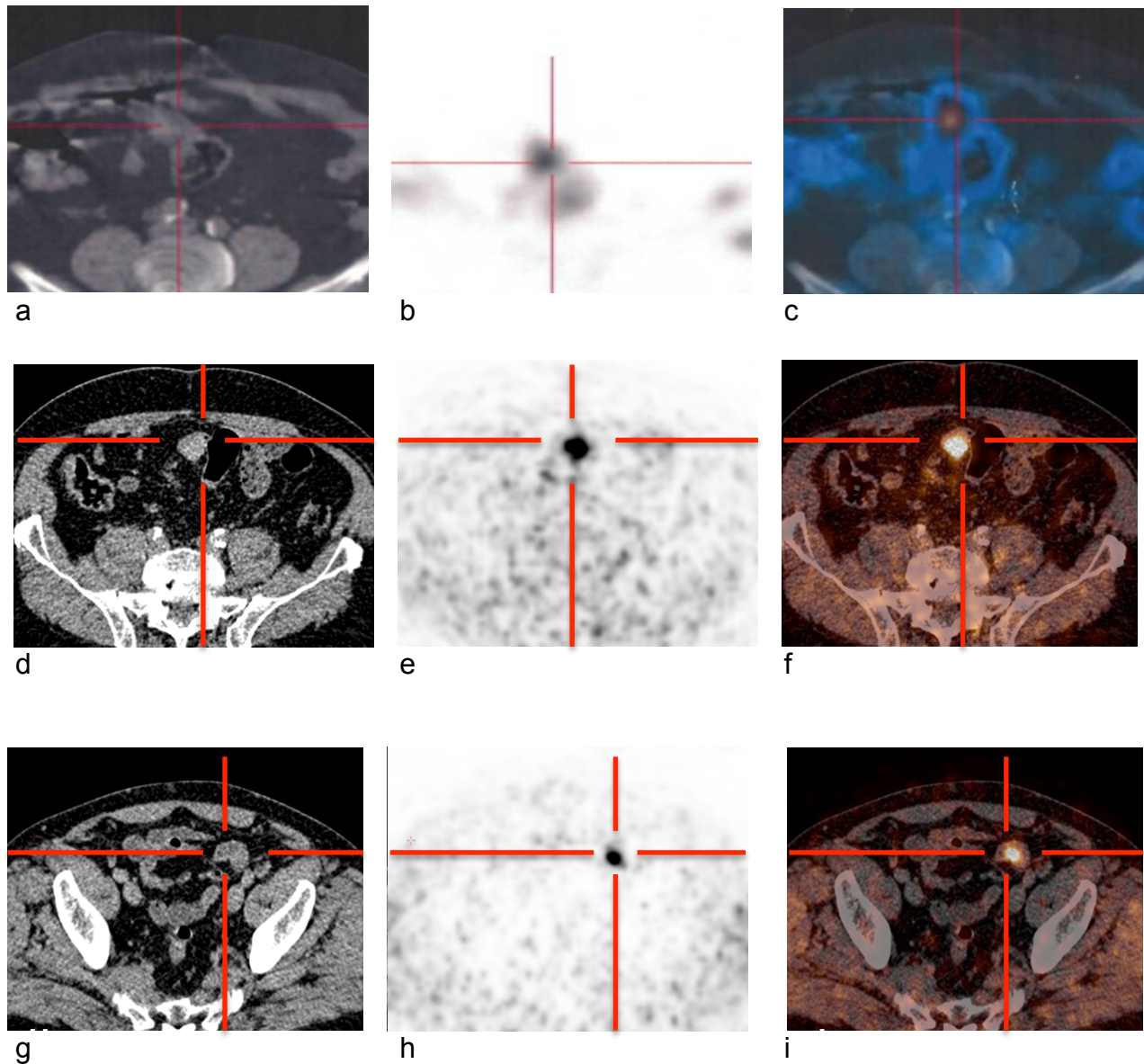
114 Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape UF, Prasad V, Hamm B, Maurer MH. Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2012; 39(1): 72-82.



## 8 Abbildungen:



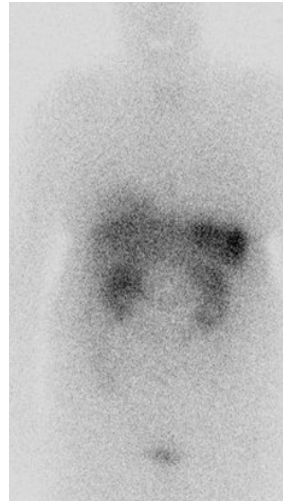
**Abb. 1:** a-c Bildbeispiel eines Patienten mit Insulinom. Das Insulinom weist eine ausgeprägte Hyperperfusion auf (a). In der PET zeigt sich eine deutliche Ga-68 DOTATOC-Aufnahme infolge der erhöhten Somatostatinrezeptordichte (b). Die PET/CT erlaubt die korrekte Lokalisierung im Pankreaskopf (c). In der In-111 DTPA Octreotide SPECT, die wenige Tage zuvor durchgeführt wurde, konnte keine entsprechende Läsion detektiert werden (d).



**Abb. 2:** Bildbeispiel eines Patienten mit zwei intestinalen NET-Manifestationen. In der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT konnte nur eine der Läsionen detektiert werden (a-c). Die Ga-68 DOTATOC PET/CT detektierte diese Läsion ebenfalls (d-f), zusätzlich konnte mittels der Ga-68 DOTATOC PET/CT eine zweite Läsion im Ileum sichtbar gemacht werden (g-i). Die CT war nur hilfreich für die Lokalisation der intestinalen Manifestationen.



a



b

**Abb. 3:** Bildbeispiel eines Patienten mit multiplen NET-Läsionen in der Ga-68 DOTATOC PET MIP (a). Keine der Läsionen ist in der In-111 Octreotide Szintigraphie detektierbar (b).

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann Mirja Dieplinger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einsatz der Ga-68 DOTATOC PET/CT bei der Detektion unbekannter NET-Primarien selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind.

Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

.....

Datum

.....

Ann Mirja Dieplinger

## 10 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Ann Mirja Dieplinger hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF, Beck A, Hamm B, Brenner W, Röttgen R. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiology and Oncology* 2014; 48(4): 339-347.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung, Literaturrecherche, Freigabe der finalen Manuskriptversion.

Publikation 2:

Schreiter N, Steffen I, Nogami M, Bartels AM, Froeling V, Denecke T, Pöllinger A, Buchert R, Brenner W, Röttgen R. Detection of intestinal NET by (68)Ga- DOTATOC PET/multiphase CT. *The Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51(suppl 2):1258.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung.

Publikation 3:

Froeling V, Bartels A, Steffen I, Prasad V, Roettgen R, Brenner W, Schreiter N. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative Ga-68 DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *The Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53(suppl 1):2064.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung.

Publikation 4:

Schreiter N, Bartels A, Steffen I, Pape UF, Brenner W, Roettgen R. Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT for detecting primary neuroendocrine tumors. The Journal of Nuclear Medicine 2012; 53(suppl 1):421.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung, Literaturrecherche.

Publikation 5:

Schreiter NF, Bartels AM, Steffen I, Hamm BK, Brenner W, Froeling V. Potential Use of Multiphase Contrast-enhanced CT and Semi-quantitative Ga-68 PET for the Detection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Conference: Radiological Society of North America 2012 Scientific Assembly and Annual Meeting 2012.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung.

Publikation 6:

Schreiter N, Bartels AM, Hamm BK, Brenner W, Röttgen R. Comparing the Detection of Unknown Primary Neuroendocrine Tumors Using Ga-68 DOTATOC PET/CT or In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Radiological Society of North America 2012 Scientific Assembly and Annual Meeting 2012.

Beitrag im Einzelnen: Retrospektive Aktenrecherche, Erstellung der Datenbank und Datenauswertung, Literaturrecherche.

.....  
Ann Mirja Dieplinger

## **11 Lebenslauf**

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





## 12 Publikationsliste

Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF, Beck A, Hamm B, Brenner W, Röttgen R. Searching for primaries in patients with neuroendocrine tumors (NET) of unknown primary and clinically suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA octreotide SPECT/CT. *Radiology and Oncology* 2014; 48(4): 339-347.

### Konferenzbeiträge:

Schreiter N, Steffen I, Nogami M, Bartels AM, Froeling V, Denecke T, Pöllinger A, Buchert R, Brenner W, Röttgen R. Detection of intestinal NET by (68)Ga- DOTATOC PET/multiphase CT. *The Journal of Nuclear Medicine* 2010; 51(suppl 2):1258.

Froeling V, Bartels A, Steffen I, Prasad V, Roettgen R, Brenner W, Schreiter N. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative Ga-68 DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *The Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53(suppl 1):2064.

Schreiter N, Bartels A, Steffen I, Pape UF, Brenner W, Roettgen R. Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT for detecting primary neuroendocrine tumors. *The Journal of Nuclear Medicine* 2012; 53(suppl 1):421.

Schreiter NF, Bartels AM, Steffen I, Hamm BK, Brenner W, Froeling V. Potential Use of Multiphase Contrast-enhanced CT and Semi-quantitative Ga-68 PET for the Detection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Conference: Radiological Society of North America 2012 Scientific Assembly and Annual Meeting 2012.

Schreiter N, Bartels AM, Hamm BK, Brenner W, Röttgen R. Comparing the Detection of Unknown Primary Neuroendocrine Tumors Using Ga-68 DOTATOC PET/CT or In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Radiological Society of North America 2012 Scientific Assembly and Annual Meeting 2012.

## **13 Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Nils Friedemann Schreiter für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und die freundlichen Hilfestellungen und Anregungen bei der statistischen Auswertung sowie die ständige Betreuung.

Meinem lieben Mann Nico danke ich für ein ständig offenes Ohr und moralische Unterstützung und Motivation!

Meinen lieben Eltern und meinen Schwestern danke ich für ihr Interesse am Gelingen dieser Arbeit und die ständige Unterstützung und Hilfsbereitschaft!