

Aus dem  
CharitéCentrum für Radiologie und Nuklearmedizin (CC6)  
Klinik für Nuklearmedizin  
Direktor: Prof. Dr. W. Brenner

## **Habilitationsschrift**

# **Zusammenspiel von Radiologie und Nuklearmedizin bei der molekularen Bildgebung neuroendokriner Tumore mit Ga-68 DOTATOC**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Nuklearmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Nils Friedemann Schreiter**

Eingereicht: [Februar 2015]  
Dekan: Professor Dr. med. Axel Radlach Pries  
1. Gutachter/in: [Professor Dr. med. Dr. rer. nat. Philipp Tobias Meyer ]  
2. Gutachter/in: [Professor Dr. med. Dirk Hellwig]

# Inhalt

|   |    |
|---|----|
| <b>Inhalt</b> .....   | 2  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | 3  |
| <b>1. Einführung</b> .....  | 4  |
| 1.1. Einführende Worte .....  | 4  |
| 1.2. Neuroendokrine Tumore .....  | 4  |
| 1.3. Nicht nuklearmedizinische Bildgebung .....   | 9  |
| 1.4. Nuklearmedizinische Somatostatinrezeptor-Bildgebung .....  | 10 |
| 1.5. Therapie und Relevanz der Bildgebung für die Therapie .....  | 13 |
| 1.6. Fragestellung .....  | 14 |
| <b>2. Eigene Arbeiten</b> .....   | 16 |
| 2.1. Searching for Primaries in Patients with NET of Unknown Primary and Clinically Suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT ..... | 16 |
| 2.2. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia .....  | 26 |
| 2.3. Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion .....   | 33 |
| 2.4. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga] DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT .....                  | 41 |
| 2.5. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours .....  | 51 |
| 2.6. Cost comparison of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours .....                                    | 62 |
| <b>3. Diskussion</b> .....  | 74 |
| <b>4. Zusammenfassung</b> .....   | 83 |
| <b>5. Literatur</b> .....   | 86 |
| <b>6. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen</b> .....   | 95 |
| <b>7. Erklärung</b> .....   | 96 |

## Abkürzungsverzeichnis

CT: Computertomographie  
CUP: cancer of unknown primary  
DNA: desoxyribonucleic acid  
DOTA: 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid  
DOTANOC: DOTA 1-Nal3-octreotide  
DOTATATE: DOTA D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide  
DOTATOC: DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide  
DTPA: diethylene-triamine-pentaacetic acid  
EDDA/HYNIC OCT: ethylenediamine N,N'-diacetic acid hydrazinonicotinyl-Tyr3-octreotide  
ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society  
EU: Europäische Union  
Ga-67: Gallium-67  
Ga-68: Gallium-68  
Gd-EOB DTPA: Gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid  
Ge-68: Germanium-68  
G-Protein: guanine nucleotide binding proteins  
HPF: high power field  
I-123: Iod-123  
IASLC: International Association for the Study of Lung Cancer  
In-111: Indium-111  
Ki-67: Kiel 67  
kVNET: klinischer Verdacht auf NET  
Lu-177: Lutetium-177  
MEN: multiple endokrine Neoplasie  
MIB-1: Molecular Immunology Borstel – 1  
MIBG: Metaiodbenzylguanidin  
MIP: maximal intensity projection  
MRT: Magnetresonanztomographie  
mSV: Millisievert  
NANETS: North American Neuroendocrine Tumor Society  
NET: neuroendokriner Tumor  
NETUP: neuroendocrine tumor of unknown primary  
PET: Positronenemissionstomographie  
SSR: Somatostatinrezeptor  
SUV(max): standard uptake value (maximal)  
Tc-99m: Technetium-99metastabil  
USA: United States of America  
WHO: World Health Organization  
Y-90: Yttrium-90

# 1. Einführung

## 1.1. Einführende Worte

Die Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren (NET) füllte in den letzten Jahren zunehmend das Inhaltsprogramm nuklearmedizinischer Kongresse und Fachzeitschriften und eroberte sich – insbesondere in Universitätseinrichtungen – einen merklichen Anteil in der klinischen Routine. Eine fulminante Entwicklung, die zunächst erstaunt, da NET relativ seltene Tumore sind. Grundlage dieser Entwicklungsblüte ist der Somatostatinrezeptor (SSR). Aufgrund des hohen Besatzes von SSR an der Zelloberfläche lassen sich NET hervorragend mit SSR-gerichteten Radionukliden diagnostizieren. Tauscht man das Radionuklid aus, so ist auch eine SSR-vermittelte Therapie möglich. Damit sind NET ein hervorragendes Beispiel für die Möglichkeiten der Theragnostik: die Kombination aus Therapie und Diagnostik – ein Begriff, der immer mehr in Mode kommt. Derzeit liegt bei NET der Schwerpunkt allerdings noch etwas mehr auf der Diagnostik als auf der Therapie. Zur Diagnostik müssen erst einmal Erfahrungen mit den neuen SSR-Bildgebungen gesammelt und wissenschaftlich objektiviert werden. Die Entwicklung geht hier eindeutig weg von Radionukliden für die Szintigraphie zu Radionukliden für die Positronenemissionstomographie (PET). Anfänglich gab es Diskurse, die den vermeintlich veralteten Techniken wie der kontrastmittelgestützten Computertomographie (CT) im Zuge des Anbruchs eines neuen molekularen Zeitalters eine Zukunft absprachen. Heute lässt sich jedoch sagen, dass die kontrastmittelgestützte CT nicht so einfach zu verdrängen ist und dass gerade ihre Kombination mit molekularen Verfahren vielversprechend ist. Eine weitere interessante Kombination liegt in der Verbindung von radioaktiver molekularer Bildgebung und der Magnetresonanztomographie (MRT). Die neu entwickelten integrierten PET/MRT-Hybridgeräte eröffnen hier ein weites Feld für Neuentwicklungen.

## 1.2. Neuroendokrine Tumore

NET sind eine heterogene Tumorentität, die vom diffusen neuroendokrinen System abstammt und daher an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten kann (1, 2). Sie weisen verschiedene biologische Eigenschaften und klinische Präsentationen auf (3).

Um einen NET in einem histologischen Präparat standardgerecht zu diagnostizieren, müssen gemäß den European-Neuroendocrine-Tumor-Society (ENETS)-Leitlinien die neuroendokrinen Marker Synaptophysin und Chromogranin A in den Tumorzellen immunhistochemisch dargestellt werden (4-6). Zudem muss der Proliferationsmarker Ki-67/MIB1 bestimmt werden (4). Optional sind die immunhistochemische Bestimmung von Hormonen wie unter anderem Gastrin, Insulin und Serotonin, die Darstellung von Somatostatinrezeptoren und Marker für eine Gefäßinvasion (4).

Die Definition von NET hat sich im Laufe der Jahre immer wieder geändert, um mit neuen Forschungserkenntnissen und neuen Diagnostika Schritt zu halten (7). Die Produktion von Peptidhormonen, Neuromodulatoren und Neurotransmittern, die Exozytose von Hormonen durch Membran-gebundene Vesikel aufgrund eines externen Stimulus sowie das Fehlen von Axonen und Synapsen im Vergleich zu Neuronen gelten derzeit als generelle Kriterien zur Definition eines NET (7, 8). Die Expression eines bestimmten Markerproteins ist kein absolutes Kriterium, obwohl verschiedene Typen neuroendokriner Zellen gleiche Eigenschaften und Proteinexpressionen vorweisen können (8). Strittig bleibt auch der Begriff neuroendokriner Tumor. Der Streit um die Ungenauigkeit des Begriffs Tumor ist natürlich auch von anderen Karzinomen bekannt. Bei NET vereinfacht er die Begrifflichkeit insofern, als dass dieser aggressive und nicht aggressive Wachstumsformen in sich vereint. Zu dem Begriff neuroendokrin führte die später als falsch erkannte Hypothese, dass NET-Zellen von der embryonalen Neuralleiste abstammen (9). Tatsächlich sind die meisten NET endodermalen Ursprungs. Daher wurde der Begriff endokriner Tumor vorgeschlagen, was den endodermalen Ursprung verstärkt widerspiegeln sollte (9). Da NET zumeist sowohl neurale als auch epitheliale Eigenschaften aufweisen, ist man bei dem Begriff neuroendokrin geblieben (9).

Infolge der Dichteverteilung der neuroendokrinen Zellen in den unterschiedlichen Körpergeweben kommen sie am häufigsten im Gastrointestinaltrakt, gefolgt vom bronchopulmonalen System vor (10, 11). Hierbei machen die gastroenteropankreatischen NET zirka 75 % aller NET aus (12). Die gastrointestinalen NET sind dabei häufiger als die pankreatischen NET (13). Je nach Patientenkollektiv variiert aber die Häufigkeit der Primärlokalisation, da die Häufigkeit unter anderem auch von der ethnischen Abstammung abhängt (14). Entsprechend ihres Ursprungs können NET weiter eingeteilt werden in Foregut (Magen, Duodenum, Pankreas), Midgut (Ilium, Appendix) und Hindgut (Kolon, Rektum). Die Einteilung in Foregut, Midgut und Hindgut geht auf Williams und Sandler zurück, die 1963 eine erste Einteilung nach dem embryonalen Ursprung der NET-Zellen vornahmen (12, 15). Der Titel der Publikation von Williams und Sandler verwendet dabei noch den veralteten Begriff Karzinoid-Tumor. Dieser Begriff wurde 1907 von Oberndorfer eingeführt (12, 16). Oberndorfer beschreibt Tumore epithelialen Charakters mit sekundär auftretenden Endothelwucherungen. Da er diese Tumore hauptsächlich für gutartig hielt und nicht eindeutig den Darmkarzinomen zuordnen konnte, schlug Oberndorfer den Begriff Karzinoid vor (16).

Es gibt allerdings auch NET-Primärlokalisationen, die nicht detektiert werden können. Die Patienten fallen hierbei nur durch die detektierten Metastasen auf. Solche Fälle, bei denen sich die Metastasen ohne ersichtlichen Primärtumor histologisch als NET-Metastase zu erkennen geben, werden im Folgenden als neuroendocrine tumor of unknown origin (NETUP) bezeichnet. In der Literatur wird meistens der Begriff cancer of unknown origin (CUP) verwendet. Der Begriff NETUP verdeutlicht aber, dass es sich um CUP mit NET-Histologie handelt. Die Häufigkeit von NETUP variiert je nach Studienpopulation. In unterschiedlichen Studien wiesen 9–32,9 % der in die jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten ein NETUP auf (2, 13, 17, 18). Hierbei ist die tatsächliche Häufigkeit von NETUP eher am unteren Rand der aufgeführten Spannweite anzusiedeln. Einige Autoren vermuten, dass die meisten Metastasen eines NETUP ursprünglich auf einen

Primarius des Ileums zurückgehen (19). Aufgrund des Potentials einiger NET, Hormone zu produzieren, werden NET in funktionelle und nicht funktionelle Tumore (ca. zwei Drittel) eingeteilt (2, 20).

Hinsichtlich der Ätiologie von NET geht man von einer multifaktoriellen Genese aus. Bislang sind zahlreiche Gene bekannt, die an der Tumorentstehung mitbeteiligt sind. Hierbei stellen Mutationen des MEN-1-Gens (Chromosomenregion 11q13) die häufigste genetische Prädisposition für NET dar (7). MEN 1 wird in eine sporadische und eine familiäre Form unterteilt. Kennzeichnend sind die drei wesentlichen Tumore: Nebenschilddrüsenadenom, enteropankreatische Tumore und Hypophysentumore. MEN 1 hat eine Prävalenz von 1:30000 (21). Die selteneren MEN-2-Syndrome (a und b) werden durch Mutationen des RET-Gens (Chromosomenregion 10q11.2) hervorgerufen. Das klinische Bild wird von medullären Schilddrüsenkarzinomen und Phäochromozytomen bestimmt. Durch DNA-Analysen lassen sich MEN-assoziierte Genmutationen feststellen. Die betroffenen Patienten sollten engmaschig mittels Bildgebung und Laborkontrollen kontrolliert werden, um MEN-assoziierte Läsionen frühzeitig festzustellen (21).

Zumeist werden in Studien NET eines spezifischen Organsystems wie des Gastrointestinaltrakts oder der Lunge untersucht (9). Um Studien besser zu standardisieren und vergleichbar zu machen, wurden zahlreiche Vorschläge für die Klassifizierung und Nomenklatur von NET gemacht (9). Viele dieser Klassifizierungen und Benennungen sind allerdings sehr heterogen. Von der World Health Organization (WHO) und der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) wurden daher Anläufe unternommen, die Klassifizierung und Nomenklatur der NET zu homogenisieren. Basierend auf dem Proliferationsmarker Ki-67 werden gastroenteropankreatische NET entsprechend den WHO Kriterien von 2010 in gut differenzierte low-grade (ENETS G1; Ki-67 < 2 %), mittelgradig differenzierte intermediate grade (ENETS G2; Ki-67 3–20 %) und schlecht differenzierte high-grade Tumore (ENETS G3; Ki-67 > 20 %) eingeteilt (9) (siehe auch Tabelle 1). Diese Klassifikation hat sich auch bei pulmonalen NET als hilfreich erwiesen, sie wird daher von der International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) empfohlen (22). Entsprechend Rindi et al. stellen die drei unterschiedlichen Differenzierungsgrade Hauptkategorien endokriner Tumore des Pankreas und des Darms dar (23).

| Differenzierung           | ENETS Grading | Mitosezahl (10 HPF) | Wachstumsfraktion Ki-67 (%) |
|---------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------|
| Gute Differenzierung      | G1            | 1                   | ≤ 2                         |
|                           | G2            | 2–20                | 3–20                        |
| Schlechte Differenzierung | G3            | > 20                | > 20                        |

**Tabelle 1. Grading-System für gastroenteropankreatische NET entsprechend den Autoren Klimstra et al., Rindi et al. sowie Klöppel et al. (1, 4, 23). Das zur Berechnung der Mitosezahl genutzte 10 High Power Field (HPF) entspricht 2 mm<sup>2</sup>. Die Prozentangabe des Ki-67-Index bezieht sich auf die Wachstumsfraktion von Tumorzellen ermittelt mit dem Antikörper MIB1.**

Die Unterscheidung von unterschiedlichen Differenzierungsgraden ist zwar an das Grading des Tumors gekoppelt, dennoch sind Grading und Differenzierungsgrad nicht ein und dasselbe (9). Differenzierung beschreibt, inwieweit sich eine Tumorzelle von ihrer entarteten bösartigen Zelle unterscheidet (9). Eine hohe Differenzierung bedeutet eine hohe Übereinstimmung, eine schlechte Differenzierung eine niedrige Übereinstimmung. Das Grading beschreibt hingegen die biologische Aggressivität des Tumors (9). Vom niedriggradigen zum hochgradigen Tumor steigert sich die Aggressivität. Zumeist sind niedriggradige Tumore gut differenziert und hochgradige Tumore schlecht differenziert.

Um unter anderem nuklearmedizinische Gesichtspunkte wie die geeignete Tracer-Wahl miteinzubeziehen, können NET in enterochromaffine NET, in neuroektodermale NET wie Phäochromozytom und Paragangliom und in medulläre Schilddrüsenkarzinome eingeteilt werden (24). Enterochromaffine NET stammen von enteroendokrinen Zellen des Verdauungstraktes und der Lunge ab. Paraganglionäre Tumore und Phäochromozytome stammen von ektodermalen Zellen ab, wobei Paraganglien in chromaffine und nicht chromaffine Subtypen unterteilt werden können. Medulläre Schilddrüsenkarzinome stammen von parafollikulären C-Zellen ab. Für die SSR-Bildgebung sind insbesondere die enterochromaffinen Zellen geeignet.

NET sind eine seltene Tumorentität. In den letzten Jahren wurde aber eine ansteigende Inzidenz beobachtet von 1,1/100 000 (1973) auf 5,3/100 000 pro Jahr (2004) (14). Es bleibt derzeit umstritten, ob der Anstieg der Inzidenz real ist oder unter anderem durch bessere Diagnostik bedingt ist

(25, 26). Häufig wird die ansteigende Inzidenz vor allem mit einer Verbesserung der Klassifizierung von NET, verbesserten Diagnostika und einer höheren Aufmerksamkeit der behandelnden Ärzte begründet (19). Aufgrund der Seltenheit von NET haben viele Ärzte wenig Erfahrung mit dieser Tumorentität (25). Ein Weg, die aus der geringeren Erfahrung resultierenden Schwierigkeiten zu umschiffen, ist die Behandlung in spezialisierten Zentren. Diese Zentren bündeln die Patienten mit NET und das Wissen über diese Erkrankung. Valide evidenzbasierte Studien zur Beurteilung von Diagnoseverfahren und Therapien benötigen eine gewisse Fallzahl. Hier liegt für NET-Studien eine Schwierigkeit darin, an ausreichend Patienten in einem überschaubaren Zeitabschnitt zu kommen (25). Viele Studien über NET werden daher retrospektiv durchgeführt. Trotzdem gibt es einen Mangel an Studien mit hohem Evidenz-Level. Zudem sind Daten über Prognoseparameter und den klinischen Verlauf im Vergleich zu anderen Tumorentitäten nur eingeschränkt verfügbar.

Aufgrund des im Vergleich zu Patientenkollektiven mit anderen Tumorentitäten relativ langen Überlebens von Patienten mit NET liegt die Prävalenz deutlich höher als die Inzidenz (25). Pape et al. ermittelten in einer Studie mit 254 Patienten mit gastroenteropankreatischen NET insgesamt eine 5-Jahres-Überlebensrate von 57,1 %. Die Überlebensrate variierte unter anderem abhängig von der Primärlokalisierung, dem histologischen Grading, dem Resektionsstatus des Primärtumors und dem Vorliegen von Metastasen; ohne Metastasen lag die 5-Jahres-Überlebensrate bei 80 % und mit Metastasen bei 51,7 % (12). Kirshorn et al. geben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 22 % für Patienten mit NETUP, von 62 % für Patienten mit Foregut-NET, von 50 % für Patienten mit Midgut-NET und von 48 % für Patienten mit Hindgut-NET an (17).

Die Metastasierung ist abhängig von der Primärlokalisierung, der Primärtumorgröße sowie dem Tumor-Grading (27). Während Appendix-NET nur äußerst selten metastasieren, sind Metastasen von Ileum-NET häufig (28-30). Auch Pankreas-NET neigen neben intestinalen NET vermehrt zur Bildung von entfernten Metastasen (14). Bei Patienten mit einem G1-NET wiesen 21 %, bei Patienten mit G2-NET 30 % und bei Patienten mit G3-NET 50 % entfernte Metastasen auf (14). Stratifiziert nach Funktion des Primärtumors ist eine entfernte Metastasierung am geringsten mit Insulinomen, Glukagonomen und Gastrinomen assoziiert. Häufiger kommt sie bei VIPomen, nicht-funktionellen pankreatischen NET und intestinalen Karzinoiden vor (13). Häufigste Metastasenlokalisationen sind Leber und Lymphknoten, gefolgt von Peritoneum, Knochen und Lunge (13). In einigen Fällen können mehrere NET-Primarien synchron vorkommen. Garcia-Carbonero et al. gaben für 6,7 % von 837 Patienten mehrere Primärtumore an (13). Saha et al. fanden bei 10 % von 112 Patienten multilokuläre NET, die zu 82 % im Jejunum oder Ileum lokalisiert waren (30). Synchron multilokuläre Primärtumore können unabhängig voneinander auftreten oder auch einen gemeinsamen klonalen Ursprung haben. Eine Erklärung für die unabhängige Entstehung wäre eine maligne Transformation der NET-Vorläuferzellen aufgrund gemeinsamer Exposition mit einem exogenen Pathogen. Katona et al. zeigten in einer Genomanalyse von 24 Fällen multilokulärer NET, dass einige multilokuläre NET unabhängig voneinander entstehen, während andere durch eine gemeinsame klonale Abstammung charakterisiert werden (31). Im Rahmen eines MEN-Syndroms können multilokuläre Tumore auftreten. Dies stellt die Bildgebung bei Patienten mit MEN vor besondere Herausforderungen. Erschwerend kommt bei Patienten mit MEN hinzu, dass



sie Tumormanifestationen unterschiedlicher Entität aufweisen. Hierzu gibt es allerdings bisher kaum Studien.

### 1.3. Nicht nuklearmedizinische Bildgebung

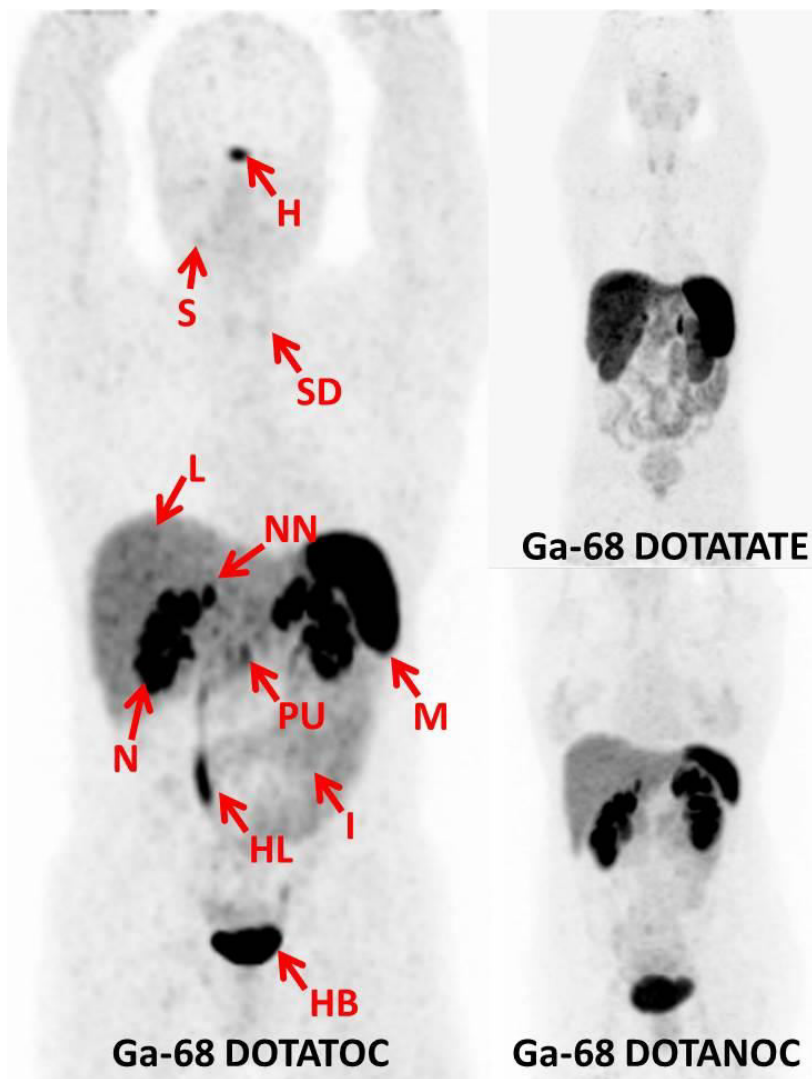
Aufgrund der Heterogenität von NET gibt es zahlreiche Möglichkeiten der diagnostischen Bildgebung. Wichtige nicht primär nuklearmedizinische Bildgebungs-Modalitäten sind: CT, MRT, Sonographie und Endoskopie. Je nach Fragestellung ist eine geeignete Bildgebungs-Modalität auszuwählen und gegebenenfalls komplementär mit einer anderen Modalität einzusetzen. Erschwert wird die Auswahl allerdings dadurch, dass viele Studien nur eine geringe Patientenzahl aufweisen und teilweise keinen Referenzstandard beziehungsweise keinen harten Referenzstandard vorweisen können.

Im Rahmen der ENETS-Konsensuskonferenz wurden aus unterschiedlichen möglichst vergleichbaren Studien Sensitivitäten, Spezifitäten und Detektionsraten zusammengeführt und einander gegenübergestellt (32). Für die CT lagen die meisten Studien vor. Unterteilt nach endokrinen Pankreastumor, Lebermetastasen, extrahepatischen Metastasen und Weichteilmastasen sowie verschiedenen NET-Läsionen in Thorax und Abdomen ergaben sich Sensitivitäten von 61–100 % und Spezifitäten von 71–100 %. Die gemittelten Sensitivitäten lagen zwischen 73 und 83 %. Die Ergebnisse zeigten, dass die CT solide und breitflächig für unterschiedliche Arten von NET-Läsionen einsetzbar ist. Bei jejunoilealen NET boten konventionelle CT- und MRT-Untersuchungen vor allem indirekte Zeichen für den Primärtumor (33). Ein CT- oder MRT-Enteroklysmas kann je nach Erfahrung des durchführenden Instituts zusätzliche Informationen über den Primärtumor liefern.

Die MRT zeigte sehr gute Studienergebnisse in der Zusammenstellung der ENETS-Konsensuskonferenz für die Bildgebung pankreatischer NET. Erstaunlicherweise zeigten MRT und CT vergleichbare Detektionsraten für Lebermetastasen. Das kann sicherlich als Hinweis gewertet werden, dass unterschiedliche Studien nur sehr eingeschränkt miteinander vergleichbar waren, da nach allgemeiner Erfahrung von einer deutlich besserer Detektierbarkeit von Lebermetastasen durch die MRT ausgegangen werden sollte. So zeigte sich auch in einer einzelnen Studie, die CT, SSR-Szintigraphie und MRT am gleichen Patientenkollektiv miteinander verglich, dass die MRT die meisten Lebermetastasen detektieren konnte (34). Während die CT sehr gut für die allgemeine Ganzkörperbildgebung geeignet war, lag die Stärke der MRT vor allem in speziellen Untersuchungsprotokollen für ein eingegrenztes Untersuchungsgebiet. Die Sonographie schnitt gut bei der Diagnostik von Lebermetastasen ab, aber relativ schlecht bei pankreatischen und duodenalen NET sowie Lymphknotenmetastasen.

## 1.4. Nuklearmedizinische Somatostatinrezeptor-Bildgebung

SSR sind an G-Proteine gekoppelte Rezeptoren an der Zelloberfläche, die nach spezifischer Bindung eines Liganden internalisiert werden, um eine Adenylatcyclase-vermittelte Signalkaskade auszulösen (35, 36). Bei den SSR werden bisher 5 Subtypen unterschieden (37). NET exprimieren – wie auch Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems, von denen sie abstammen – vermehrt SSR. Inselzelltumore und Karzinoide weisen in über 80 % der Fälle Somatostatin-analoge Rezeptoren auf (38). An SSR koppeln zwei bioaktive Varianten eines zyklischen Peptids: Somatostatin 14 und die am N-Ende erweiterte Form Somatostatin 28 (39). Somatostatine blockieren die Hormonsekretion und modulieren Zellproliferation und Neurotransmission (39). In Zellkulturen können Octreotide über SSR das Zellwachstum und die Hormonausschüttung hemmen (38). Die physiologische Verteilung von SSR wird in Abbildung 1 dargestellt. Die spezifische Nuklidanreicherung gibt die physiologische Expression von SSR im menschlichen Gewebe wieder. SSR kommen in zahlreichen Organen vor. Insbesondere die Milz und die Hypophyse weisen eine deutlich vermehrte Expression von SSR auf.



**Abbildung 1.** Links: maximal intensity projection (MIP) einer Ga-68 DOTATOC PET/CT ohne pathologische SSR-Anreicherung. Die SSR-Anreicherung gibt Aufschluss über die physiologische Verteilung von SSR im menschlichen Gewebe. Physiologische kräftige Tracer-Anreicherung der Milz (M), der Nebennieren (NN), der Hypophyse (H), processus uncinatus des Pankreas (PU) und etwas inhomogen der Leber (L) und der Intestinalorgane (I). Geringere Anreicherung der Schilddrüse (SD) und der Speicheldrüsen (S). Nuklidausscheidung über die Nieren (N), Harnleiter (HN) und die Harnblase (HB). Rechts: Zum Vergleich jeweils eine MIP mit den Tracern Ga-68 DOTATATE und Ga-68 DOTANOC

Da Somatostatin im Körper nur eine Halbwertszeit von zirka 2–3 Minuten hat, ist eine radioaktive Markierung von Somatostatin zur Bildgebung nicht sinnvoll. Erst die Entwicklung von Somatostatinanaloga mit verbesserter Stabilität ermöglichte die Erzeugung vielversprechender Radio-Tracer zur Somatostatinrezeptor-Bildgebung und -Therapie (40). Somatostatinanaloga können zur Herstellung eines Radio-Tracers mit den Chelatoren DTPA oder DOTA verbunden werden (24). DTPA kann mit In-111 verbunden werden, ein bekanntes Beispiel ist der Radio-Tracer In-111 DTPA Octreotide (Markenname: OctreoScan®). Mit DOTA können die Nuklide In-111, Ga-67, Ga-68, Lu-177 und Y-90 komplexiert werden.

Die Entwicklung der nuklearmedizinischen SSR-Bildgebung begann Ende der 1980er Jahre (41). Für verschiedene maligne Tumore wurde die SSR-Expression evaluiert, um einen möglichen spezifischen Diagnostik- und Therapie-Ansatz zu finden. Dabei zeigten viele untersuchte Tumore eine Überexpression zumindest eines SSR-Subtyps (37). Im weiteren Verlauf der wissenschaftlichen und klinischen Anwendung von SSR stellten sich NET unter den malignen Tumoren als die am meisten geeigneten Ziele SSR-gerichteter Bildgebung dar. Für die Diagnostik von NET wurde zunächst I-123 tyr-3-octreotide (tyr-3-SMS 201-995) zur In-vivo-Bildgebung verwendet, wobei tyr-3-octreotide ein synthetisch hergestelltes Somatostatin-Derivat ist (42). Die Bildgebung mit I-123 tyr-3-octreotide hatte allerdings einige Nachteile (41). Ein Nachteil, der bereits aus der Schilddrüsendiagnostik bekannt war, ist der Preis für I-123-basierte Tracer. Zudem waren die Bilder aufgrund der erhöhten intestinalen Anreicherung schwierig zu interpretieren. Daher wurden weitere SSR-gerichtete Tracer entwickelt. Einer davon war der Tracer In-111 DTPA Octreotide, der von Mallinckrodt Medical, St. Louis, MO, USA zur Marktreife gebracht wurde und 1994 durch die U.S. Food and Drug Administration als erster Tracer für die SSR-Bildgebung zugelassen wurde (41). Für lange Zeit blieb In-111 DTPA Octreotide der Goldstandard der nuklearmedizinischen NET-Diagnostik. Weiterentwicklungen von Gamma-emittierenden Tracern nutzten dann auch Tc-99m als Nuklid wie beispielweise Tc-99m EDDA/HYNIC OCT (43). Da PET mit einer höheren Ortsauflösung als die SPECT aufwartet (35), bot es sich an, die SSR-Bildgebung in Richtung PET-Tracer weiterzuentwickeln.

Die ersten vielversprechenden PET-Tracer wurden zu Beginn des 21. Jahrhunderts mit Ga-68 als Nuklid eingesetzt (44). Ga-68 lässt sich in einer nuklearmedizinischen Klinik aus einem Ge-68/Ga-68-Generator leicht und kostengünstig gewinnen. Obwohl Ga-68 bereits seit den 1970er Jahren bekannt war, gelangen die ersten vielversprechenden klinischen Anwendungen eines Ga-68-Tracers erst mit dem SSR-Tracer Ga-68 DOTATOC (44). Wie in der Tabelle 2 dargestellt, hat Ga-68 DOTATOC eine hohe Affinität für den SSR2, der von NET vermehrt exprimiert wird. Für Ga-68 DOTATOC korrelierten die standard uptake value (SUV) in der PET sehr gut mit der immunhistochemisch bestimmten SSR2-Expression, was eine Grundbedingung für eine erfolgreiche NET-Diagnostik darstellt (45). Die ersten Studien an NET-Patienten waren vielversprechend und deuteten auf Vorteile gegenüber der gängigen In-111-DTPA Octreotide-Bildgebung hin (46, 47). In diesen Studien wurde der neue Tracer allerdings nur an sehr wenigen Patienten angewendet (8 Patienten bei Hofmann et al. und 4 Patienten bei Kowalski et al.) (46, 47). Aufgrund der Produktionsvorteile von Ga-68 erschien die Verwendung und Weiterentwicklung von Ga-68-basierten SSR-

Tracern nicht nur aufgrund der besseren klinischen Anwendungsmöglichkeiten, sondern auch hinsichtlich ihrer Wirtschaftlichkeit interessant. Dazu gab es aber keine validen Untersuchungen. Bislang gibt es keine SSR-PET-Tracer mit Arzneimittelzulassung, weder in der EU noch in den USA.

Seit den ersten Studien hat die PET-basierte SSR-Bildgebung eine fulminante Entwicklung durchgemacht. Weitere PET-Tracer wurden entwickelt, darunter Ga-68 DOTATATE und Ga-68 DOTANOC.

Mit zunehmender Tumoraggressivität sinkt die Darstellbarkeit von NET mittels SSR-Bildgebung. Einschränkungen hat die SSR-PET-Bildgebung bei der Detektion von G3-NET, da diese eine geringe beziehungsweise keine SSR-Mehrexpression auf ihrer Zelloberfläche aufweisen (48, 49). Die SSR-Bildgebung führt nicht nur zu hervorragenden Detektionsmöglichkeiten von G1- und G2-NET, sie erlaubt auch eine Abschätzung der Prognose. So korreliert eine fehlende/schwache Anreicherung von In-111 DTPA Octreotide im Tumor mit einer schlechten Prognose, aber einer erhöhten Ansprechbarkeit für Chemotherapeutika (25). Neben den gastroenteropankreatischen NET stellen Phäochromozytome und Paragangliome eine weitere Gruppe von NET dar, die SSR exprimieren und somit der SSR-Bildgebung zugänglich sind (25, 50, 51). Der Einsatz der SSR-Bildgebung bei diesen Tumoren ist nicht so erfolgreich wie bei den gastroenteropankreatischen NET. Bei Phäochromozytomen detektiert die Metaiodbenzylguanidin (MIBG)-Bildgebung mehr Läsionen, allerdings kann die SSR-Bildgebung komplementär eingesetzt werden und zusätzliche Läsionen finden (50).

|                                     | SSR 1   | SSR 2        | SSR 3       | SSR 4       | SSR 5       |
|-------------------------------------|---------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| In-111 DTPA Octreotide <sup>1</sup> | >10.000 | 22 +/- 3,6   | 182 +/- 13  | >1.000      | 237 +/- 52  |
| Ga-68 DOTATOC <sup>1</sup>          | >10.000 | 2,5 +/- 0,5  | 613 +/- 140 | >1.000      | 73 +/- 21   |
| Ga-68 DOTATATE <sup>1</sup>         | >10.000 | 0,2 +/- 0,04 | >1.000      | 300 +/- 140 | 377 +/- 18  |
| Ga-68 DOTANOC <sup>2</sup>          | >10.000 | 1,9 +/- 0,4  | 40 +/- 5,8  | 260 +/- 74  | 7,2 +/- 1,6 |

**Tabelle 2. Affinitätsprofile von In-111 DTPA Octreotide, Ga-68 DOTATOC, Ga-68 DOTATATE und Ga-68 DOTANOC für menschliche SSR-Subtypen. Als Indikator für die Affinität zu den menschlichen SSR-Subtypen wird die half maximal inhibitory concentration (IC50) angegeben. Eine niedrige IC50 weist auf eine hohe Rezeptoraffinität hin.**

<sup>1</sup> Reubi et al. (52)

<sup>2</sup> Antunes et al. (35)

## 1.5. Therapie und Relevanz der Bildgebung für die Therapie

Entsprechend der Heterogenität der NET gibt es verschiedene Ansätze zur Therapie des Patienten. Häufig muss dabei die Therapie durch Beratung und Diskussion in einem interdisziplinären Tumorboard individuell auf den Patienten zugeschnitten werden (53). Das Tumorboard kann sich bei den Besprechungen an den Leitlinienempfehlungen der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS; [www.neuroendocrine.net](http://www.neuroendocrine.net)) und der North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS; [www.nanets.net](http://www.nanets.net)) orientieren. Um daraus für die betroffenen Patienten eine geeignete Therapie zu finden, sollten folgende Punkte berücksichtigt werden:

- Primariuslokalisation
- Metastasenstatus
- Tumorgrading
- Wachstumsverhalten des Tumors
- Funktionalität des Tumors
- Vorhergehende Therapien

Falls möglich, ist eine chirurgische Resektion des neuroendokrinen Primarius anzustreben (54). Denn bisher ist die vollständige Resektion eines NET der einzige kurative Therapieansatz. Der behandelnde Chirurg ist dabei auf eine geeignete präoperative Bildgebung angewiesen, um den Eingriff optimal planen zu können. Zumeist werden dafür unterschiedliche Bildgebungen verwendet, die sich gegenseitig ergänzen und daher häufig kombiniert eingesetzt werden. Die radiologischen Verfahren CT, MRT und Ultraschall zeichnen sich dabei durch eine hohe morphologische Auflösung aus. Die PET hingegen bietet funktionelle Informationen über den SSR-Status, der in vielen Fällen wertvolle Zusatzinformationen zur besseren Detektion von Primarien und Metastasen bieten kann. Die Relevanz der Primariendetektion wird unter anderem an der prognostischen Relevanz eines NETUP für den Patienten deutlich. So haben Patienten mit NETUP mit die schlechteste Prognose unter den NET-Patienten mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 22 % (11, 17). Bei zirka der Hälfte der Patienten sind bei Diagnosestellung über den Primarius hinaus bereits Metastasen vorhanden, die zumeist in der Leber lokalisiert sind (53). Auch hier wird teilweise eine chirurgische Resektion sowohl des Primarius als auch der Lebermetastasen empfohlen, um die Prognose zu verbessern (55-63).

Die Detektion von Primarien bei Patienten mit NETUP wurde in anderen Studien bereits für die SSR-PET/CT und die SSR-Szintigraphie untersucht. Es gab aber keine Studie für Ga-68 DOTATOC. Das Patientenkollektiv von In-111 DTPA Octreotide war schon älter. Zudem wurden beide Verfahren für die Fragestellung bisher noch nicht in einer Studie gegenübergestellt. Zur

Bildgebung von Lebermetastasen mittels SSR-PET/CT und MRT war die Datenlage bisher sehr dünn, obwohl es nahelag, dass die MRT die höhere Detektionsrate und akkuratere Lokalisation der einsetzbaren Verfahren aufweist.

Neben chirurgischen Therapieoptionen stehen auch medikamentöse Therapien zur Behandlung von NET zur Verfügung. Unter medikamentöse Therapien fallen Somatostatinanaloga, Interferon Alpha, systemische Chemotherapien und neuere molekulare Therapien wie Sunitinib und Evorolimus (53). Nicht nur zur Planung der chirurgischen Therapie, sondern auch zur optimalen Planung einer medikamentösen Therapie ist eine geeignete prätherapeutische Bildgebung essentiell. Somatostatinanaloga sind vielversprechend einsetzbar bei Patienten mit low grade G1-NET, da diese zumeist einen erhöhten Besatz von SSR an der Zelloberfläche aufweisen. Vor dem Einsatz von Somatostatinanaloga erlaubt die nuklearmedizinische SSR-Bildgebung eine Einschätzung der Erfolgsaussichten.

Systemische Chemotherapien werden bei Patienten mit high grade G3-NET eingesetzt (64, 65). Standardtherapie ist Cisplatin und Etoposid. Für low grade G1/G2-NET ist eine systemische Chemotherapie eine weniger übliche Therapieoption. Allerdings ist dies auch vom Ursprungsort des NET abhängig, der mittels passender Bildgebung lokalisiert werden sollte. Das Zusammenspiel aus SSR-PET und kontrastmittelgestützter CT wurde bereits in einigen Studien näher untersucht (66). Die Studien konzentrierten sich zumeist auf ein eher heterogenes Gesamtkollektiv von NET. Bezogen auf die einzelne Primärlokalisation, also insbesondere Pankreas und Intestinum, war daher die Datenlage eher dünn. Eine Kombinationschemotherapie mit Streptozotocin sowie 5-Fluorouracil und/oder Doxorubicin kann bei Patienten mit low grade G1/G2-NET des Pankreas mit gewissen Therapieerfolgen zum Einsatz kommen (67, 68). Patienten mit low grade G1/G2-NET intestinalen Ursprungs profitieren hingegen nicht von einer Chemotherapie (53, 69).

## 1.6. Fragestellung

Die in dieser Habilitation zusammengefassten Publikationen sollten das Potential des Zusammenspiels aus radiologischen Verfahren wie der kontrastmittelgestützten mehrphasigen CT sowie der hepatozytenspezifischen MRT und den nuklearmedizinischen Verfahren wie der PET untersuchen. Zudem sollten sie den klinischen und ökonomischen Stellenwert der Ga-68 DOTATOC PET/CT auch im Vergleich zur gängigen In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT erfassen.

Hierzu wurden folgende Fragen gestellt:

- Wie effektiv ist die Ga-68 DOTATOC PET/CT und die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT bei der Primärdetektion von Patienten mit NETUP und bei klinischem Verdacht auf NET? Wie schneiden beide Verfahren in der Gegenüberstellung ab?

- Welche Auswirkung hat die Ga-68 DOTATOC PET/CT auf die Diagnose und das therapeutische Management von Patienten mit MEN?
- Inwieweit kann eine mehrphasige kontrastmittelgestützte CT die PET bei der Detektion von intestinalen NET unterstützen? Welche Rolle spielt dabei die arteriell kontrastierte CT-Phase?
- Wie ergänzen sich semiquantitative Ga-68-DOTATOC-PET-Analyse und mehrphasige kontrastmittelgestützte CT bei der Beurteilung pankreatischer NET unter Berücksichtigung der potentiellen Fehlerquelle Processus uncinatus? Welche Phase der kontrastmittelgestützten CT bietet dabei einen diagnostischen Zugewinn?
- Wie sind die Detektionsraten der mehrphasigen kontrastmittelgestützten Ga-68 DOTATOC PET/CT und der MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel (Gd-EOB-DTPA) für NET-Lebermetastasen und inwieweit lässt sich die Diagnostik durch eine PET/MRT-Fusion verbessern?
- Wie hoch sind die Kosten der Ga-68 DOTATOC PET/CT und der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT aus Sicht einer radiologisch-nuklearmedizinischen Abteilung? Wie viele Zusatzuntersuchungen werden durch beide Untersuchungsverfahren jeweils generiert?

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1. Searching for Primaries in Patients with NET of Unknown Primary and Clinically Suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT

Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, Steffen I, Pape UF, Beck A, Hamm B, Brenner W, Röttgen R  
Radiol Oncol. 2014 Nov 5;48(4):339-47

Unbekannte Primärtumore neuroendokriner Genese haben vor einer PET/CT-Untersuchung zu meist zahlreiche Voruntersuchungen durchlaufen, womit ein schwer zu diagnostizierendes Patientenkollektiv vorliegt. Eine erfolgreiche Primariendetektion kann dabei helfen, trotz der bereits vorliegenden Metastasierung die Überlebensprognose der Patienten zu verbessern. Die Studie sollte die Eignung von Ga-68 DOTATOC PET/CT und In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT bei der Detektion von NET-Primarien herausfinden. Es wurden dabei zwei Patientengruppen unterschieden: Patienten, bei denen klinisch ein Verdacht auf NET bestand (kVNET), und Patienten, bei denen eine histologisch gesicherte NET-Metastase vorlag (NETUP). Insgesamt wurden 123 Patienten eingeschlossen, davon 52 mit Ga-68 DOTATOC PET/CT (hiervon 33 Patienten mit NETUP und 19 mit kVNET) und 71 mit In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT (hiervon 50 Patienten mit NETUP und 21 Patienten mit kVNET). Waren Patienten mit beiden Verfahren untersucht worden, wurde nur die erste Untersuchung in die Analyse eingeschlossen, um Clustereffekte zu vermeiden. Der Referenzstandard bestand aus Verlaufsuntersuchungen beziehungsweise histologischer Sicherung, falls vorhanden.

In der Patientengruppe NETUP konnte mit der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT bei 8 % der Patienten ein Primarius gefunden werden. Mit der Ga-68 DOTATOC PET/CT wurden allerdings mit einer patientenbasierten Detektionsrate von 45,5 % deutlich mehr Primarien detektiert ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit kVNET wurden nur bei 5 % der Patienten Primarien detektiert, allesamt durch die Ga-68 DOTATOC PET/CT. Ein Primarius wurde nur aufgrund der CT-Komponente der PET/CT gefunden. Der Fall wurde im Vergleich der beiden Untersuchungsverfahren nicht berücksichtigt, da die CT-Komponente der PET/CT diagnostisch hochwertiger war als die der SPECT/CT. Hinsichtlich der Metastasierung und der histologischen Differenzierung waren die Patienten, die mit Ga-68 DOTATOC, und die Patienten, die mit In-111 DTPA Octreotide untersucht wurden, gut vergleichbar. Kein Verfahren hatte eindeutig schwerer zu diagnostizierende Patienten. Bei 17 Patienten wurden beide Verfahren zeitnah durchgeführt: Bei 9 Patienten wurden Primarien durch die Ga-68 DOTATOC PET und nur bei 2 Patienten durch die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT detektiert. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass zur Primariendetektion bei Patienten mit NETUP die Ga-68 DOTATOC PET/CT der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT vorgezogen werden sollte. Auch bei kVNET kann nach sorgfältiger klinischer Prüfung der Einsatz von Ga-68 DOTATOC diskutiert werden. Die Wahrscheinlichkeit in dieser Patientengruppe, ein Primarius zu detektieren ist allerdings bedeutend geringer als bei Patienten mit NETUP.



**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>



**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**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0018>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435846>

## 2.2. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia

Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF.

Ann Nucl Med. 2012 Nov;26(9): 738–43.

Die therapeutisch relevanten Auswirkungen der SSR-PET/CT auf Patienten mit NET wurden bereits in einigen Studien untersucht. Patienten mit MEN unterscheiden sich von gewöhnlichen Patienten mit NET durch zusätzliche Krankheitsmanifestationen. So treten im Rahmen einer MEN Tumormanifestationen auf, die nicht SSR-mehrexprimierend sind. Gastroenteropankreatische NET wie bei MEN1 und medulläre Schilddrüsenkarzinome wie bei MEN2 unterscheiden sich zudem in der SSR-Expression. Ziel dieser Arbeit war, die Auswirkung der Ga-68 DOTATOC PET/CT auf Diagnose und Therapie-Management von Patienten mit MEN herauszufinden. Hierzu wurden 28 Ga-68 DOTATOC PET/CT von 21 Patienten retrospektiv von 2 Auswertern im Konsensusverfahren getrennt nach den Modalitäten CT, PET und PET/CT analysiert. Läsionen, die in aufeinanderfolgenden Untersuchungen wiederholt auftraten, wurden nur in der ersten Untersuchung bewertet, um Clustereffekte zu vermeiden.

Aus der Analyse ergaben sich 109 Läsionen, die in MEN- und nicht MEN-assoziierte Läsionen sowie indifferente Läsionen unterteilt wurden. Für MEN-assoziierte Läsionen wurde der SUVmax ermittelt. Der Referenzstandard wurde durch histopathologische Sicherung der entsprechenden Läsion, falls vorhanden, und den klinischen und radiologischen Verlauf ermittelt. Bei 47,6 % aller mit Ga-68 DOTATOC untersuchten Patienten führte die PET/CT zu einer Therapieänderung. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten (90,5 %) hatte ein MEN1-Syndrom. Bei ihnen detektierte die PET/CT-Fusion (Sensitivität: 91,7 %) mehr Läsionen als PET (Sensitivität: 85 %) und CT (Sensitivität: 43,3 %), wobei nur der Unterschied zur CT signifikant war ( $p = 0,001$ ). Im Vergleich zwischen kontrastmittelgestützter CT und nativer CT detektierte die kontrastmittelgestützte CT erwartungsgemäß signifikant mehr Läsionen als die native CT ( $p = 0,006$ ). Zwei Patienten hatten ein MEN2-Syndrom mit 15 MEN-assoziierten Läsionen (allesamt medulläre Schilddrüsenkarzinome), hiervon detektierte die CT 100 %, die PET allerdings nur 40 % der Läsionen. Die Spannbreite der SUVmax-Analyse der MEN-assoziierten Läsionen lag bei 1,2–87,5 mit einem Mittelwert von 20,5. Die Studie konnte zeigen, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT großes Potential zur Verbesserung der Diagnose und des Therapiemanagements bei Patienten mit MEN hat. Die Kombination aus PET und CT war dabei geeignet, sowohl die überwiegend kräftig SSR-exprimierenden gastroenteropankreatischen NET als auch weniger beziehungsweise kaum SSR-exprimierende Manifestationen wie parathyreoidale Adenome und medulläre Schilddrüsenkarzinome darzustellen.

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>

**Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s12149-012-0634-z>

ISSN:

1864-6433 (Electronic)

0914-7187 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22865406>



### 2.3. Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion

Schreiter NF, Maurer M, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Froeling V.

Radiol Oncol. 2014 Apr 25;48(2): 120–6.

Aufgrund der physiologischen teils inhomogenen Anreicherung von Ga-68 DOTATOC im Intestinaltrakt kann die Beurteilung intestinaler NET-Läsionen mittels Ga-68 DOTATOC PET erschwert sein. Gemäß den aktuellen Standards wird derzeit der Oberbauch nach Kontrastmittelapplikation mehrphasig und der Unterbauch in der venösen Phase untersucht. Diese Studie sollte untersuchen, inwieweit die Kombination aus mehrphasiger kontrastmittelgestützter CT und Ga-68 DOTATOC PET einen Nutzen zur besseren Detektion intestinaler NET bieten kann. Es wurden retrospektiv 25 Patienten mit 40 NET-suspekten Läsionen eingeschlossen, die mittels nuklearmedizinisch-radiologischen Konsensus beurteilt wurden. Zwei Gruppen wurden gebildet: Läsionen, die mit mehrphasiger CT beurteilt werden konnten (mit Lokalisation im Oberbauch bei multiphasisch kontrastierter Oberbauch-CT), und Läsionen, für die nur eine CT in venöser CT-Phase vorlag (Lokalisation vor allem im Unterbauch). Die Sequenzen in arterieller und venöser CT-Phase wurden einmal getrennt von den PET-Sequenzen und einmal zusammen mit den PET-Sequenzen beurteilt. Für die Läsionen und den Hintergrund wurde der jeweilige SUVmax dokumentiert. Der Referenzstandard wurde aufgrund vorliegender Histologie oder durch Verlaufsuntersuchungen ermittelt.

Drei Läsionen erwiesen sich als falsch-positiv; allesamt unauffällig in der CT. In der Gruppe von Läsionen, die mit mehrphasig kontrastmittelgestützter CT beurteilt werden konnten, detektierten die arteriell kontrastierten CT-Aufnahmen ohne PET 21,4 % und zusammen mit der PET 57,1 % der Läsionen. 21,4 % der Läsionen konnten gar nicht detektiert werden. Die venös kontrastierten CT-Aufnahmen detektierten hingegen nur 21,4 % der Läsionen und 78,6 % gar nicht. Sie schnitten dabei signifikant schlechter als die arteriell kontrastierten CT-Aufnahmen ab ( $p = 0,008$ ). In der Gruppe von Läsionen, die nur mittels venös kontrastierter CT-Aufnahmen beurteilbar waren, konnten nur 11,8 % der Läsionen detektiert werden. Diese Detektionsrate war signifikant schlechter im Vergleich zur Gruppe mit Läsionen, die in der multiphasischen CT beurteilt werden konnten ( $p < 0,001$ ). Der SUVmax richtig positiver Läsionen war höher als der SUVmax falsch positiver Läsionen ( $p = 0,005$ ) und des Hintergrundes ( $p < 0,001$ ). Die Studie zeigt, dass arteriell kontrastierte CT-Aufnahmen gut geeignet sind, NET gemeinsam mit der PET zu detektieren. Um intestinale NET – insbesondere bei der Primärsuche – optimal detektieren zu können, sollte daher eine arteriell kontrastierte CT-Phase des gesamten Abdomen inklusive des Unterbauchs in Betracht gezogen werden.

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>

**Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.2478/raon-2014-0012>

ISSN:

1318-2099 (Print)

1318-2099 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991201>



#### 2.4. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga] DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT

Froeling V, Röttgen R, Colletini F, Rothe J, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF.

Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Sep;58(3):310-8

Die Beurteilbarkeit von pankreatischen NET kann durch die mögliche physiologische SSR-Mehrexpression des Processus uncinatus im Pankreas erschwert sein. Es sollte herausgefunden werden, ob die semiquantitative Analyse mittels SUVmax und die mehrphasige kontrastmittelgestützte CT Ansatzpunkte für eine verbesserte Detektion pankreatischer NET bieten. Unter Berücksichtigung von Verlaufsuntersuchungen und histologischer Sicherung – falls vorhanden als Referenzstandard – konnten 49 pankreatische NET zur Beurteilung der mehrphasigen kontrastmittelgestützten CT eingeschlossen werden. Dabei wurden sowohl mehrphasige kontrastmittelgestützte CT-Aufnahmen im Rahmen der PET/CT als auch separat vorliegende zeitnah durchgeführte mehrphasige kontrastmittelgestützte CT verwendet. Die Aufnahmen wurden von zwei Auswertern mit PET/CT- und CT-Erfahrung evaluiert. Für Pankreasläsionen und den Processus uncinatus des Pankreas wurde der SUVmax erhoben. Zudem wurde der SUVmax des physiologischen Leberparenchyms mitberücksichtigt, um eine Ratio aus Pankreas- und Leberparenchym-Messung zu berechnen. Falls der SUVmax des Processus uncinatus nicht eindeutig vom SUVmax eines NET abgrenzbar war, erfolgte keine Messung. Somit erfolgte die vergleichende Messung des SUVmax anhand von 38 pankreatischen NET. Für die NET des gesamten Pankreas gelang mittels PET die signifikant höchste Detektionsrate (83,7 %,  $p < 0,05$ ) im Vergleich zur arteriellen CT-Phase (59,2 %), zur portal-venösen CT-Phase (38,3 %) und zur venösen CT-Phase (46,9 %). Keinen signifikanten Unterschied gab es im Vergleich PET versus der Kombination aus den 3 CT-Kontrastmittelphasen (71,4 %;  $p = 0,286$ ). Für die 9 NET-Läsionen, die im Processus uncinatus lokalisiert waren, erreichte die PET hingegen nur eine Detektionsraten von 66,7 % und die CT von 55,6 %. Im Vergleich zum jeweils anderen Verfahren detektierte die PET 28,6 % und die Kombination aus den 3 CT-Kontrastmittelphasen 16,3 % zusätzliche Läsionen. Die Analyse von SUVmax und SUVmax Ratio ergab zwar signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen der physiologischen Anreicherung des Processus uncinatus (mittlerer SUVmax: 4,32; mittlerer SUVmax Ratio: 0,94) und den pankreatischen NET (mittlerer SUVmax: 14,6; mittlerer SUVmax Ratio: 3,2). Allerdings gab es Überlappungen sowohl für den SUVmax mit den Spannbreiten 0,8–13,5 (Processus uncinatus) versus 1,4–69,3 (pankreatische NET) als auch für die SUVmax Ratio mit den Spannbreiten 0,51–1,56 (Processus uncinatus) versus 0,69–23,1 (pankreatische NET). Die Ergebnisse zeigten, dass zur optimalen Detektion pankreatischer NET sowohl die PET als auch die mehrphasige kontrastmittelgestützte CT berücksichtigt werden sollten. Auch wenn sich pankreatische NET durch deutlich höhere SUVmax auszeichneten, konnten wir aufgrund der Überlappungen keinen eindeutigen SUVmax-Schwellenwert zur Läsionseinschätzung empfehlen.

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>



**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

**Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT**

DOI:

-----

ISSN:

1824-4785 (Print)

1824-4785 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265251>

## 2.5. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours

Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Röttgen R.  
Eur Radiol. 2012 Feb;22(2):458-67.

Die Leber ist eine der häufigsten Metastasierungslokalisationen für NET. Eine hochwertige Bildgebung der Leber spielt somit eine zentrale Rolle beim Staging von Patienten mit NET. In dieser Studie sollte die relative Fehlerwahrscheinlichkeit bei der diagnostischen Klassifikation von NET-Lebermetastasen mittels mehrphasiger kontrastmittelgestützter Ga-68 DOTATOC PET/CT und der MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel (GD-EOB-DTPA) beurteilt werden. Insbesondere sollte das diagnostische Verbesserungspotential durch retrospektive PET/MRT-Fusion evaluiert werden. Eingeschlossen wurden zunächst 24 konsekutive Patienten, bei denen der Verdacht auf Lebermetastasierung neuroendokriner Genese bestand und bei denen eine mehrphasige kontrastmittelgestützte Ga-68 DOTATOC PET/CT zum Staging durchgeführt worden war. Die Patienten erhielten nach gemittelt 0,6 Tagen eine zusätzliche MRT mit dem hepatozytenspezifischen Kontrastmittel GD-EOB-DTPA. Die Untersuchungen wurden durch zwei Auswerter mit Erfahrung in Radiologie und Nuklearmedizin im Konsensusverfahren schrittweise beurteilt, jeweils getrennt nach PET, CT, PET/CT, MRT und PET/MRT-Fusion. Um den Einfluss der Läsionsgröße zu ermitteln, wurde – soweit möglich – die Läsionsgröße in den MRT-Sequenzen gemessen. Läsionen wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Läsionen  $\leq 1$  cm und Läsionen  $> 1$  cm. Als Referenzstandard dienten Verlaufsuntersuchungen beziehungsweise histologische Proben, falls vorhanden.

Zweiundzwanzig Patienten mit insgesamt 181 Läsionen konnten ausgewertet werden, da zwei Patienten von der Analyse ausgeschlossen werden mussten. Die PET/MRT-Fusion erzielte die höchste Sensitivität mit 91,2 % und war signifikant (alle  $p < 0,05$ ) besser als PET/CT (73,5 %), CT (68,1 %) und PET (53,1 %). Keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Sensitivität gab es zwischen PET/MRT und MRT (87,6 %;  $p = 0,134$ ). Die PET/MRT war mit 95,6 % zudem signifikant (alle  $p < 0,05$ ) spezifischer als MRT (86,8 %), CT (85,3 %) und PET (79,4 %). Zur PET/CT (88,2 %) konnte allerdings kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,228$ ). Größere Läsionen konnten mit allen Verfahren besser detektiert werden, wobei die MRT und die PET/MRT-Fusion die geringsten prozentualen Sensitivitätsunterschiede zwischen großen und kleinen Läsionen aufwiesen. Die größten prozentualen Sensitivitätsunterschiede zwischen gut differenzierten und schlecht differenzierten NET-Lebermetastasen gab es aufgrund des erwartungsgemäß divergierenden SSR-Profiles in der PET. In dieser Studie zeigte die PET/MRT-Fusion vielversprechendes Verbesserungspotential bei der Diagnose von NET-Lebermetastasen. Durch die PET/MRT-Fusion kann zudem die Spezifität im Vergleich zur MRT optimiert werden.

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>



**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

**Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00330-011-2266-4>

ISSN:

1432-1084 (Electronic)

0938-7994 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21904802>

## 2.6. Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours

Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, Buchert R, Huppertz A, Pape UF, Prasad V, Hamm B, Maurer MH.

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jan; 39(1): 72–82

Ziel dieser Studie war es, die Kosten der Ga-68 DOTATOC PET/CT und der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT bei Patienten mit enteropancreatischen NET aus Sicht einer radiologisch-nuklearmedizinischen Abteilung zu erfassen. Dabei wurde davon ausgegangen, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT zumindest keine diagnostischen Nachteile gegenüber der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT aufweist, auch wenn Ga-68 DOTATOC im Gegensatz zur In-111 DTPA Octreotide in der Bundesrepublik Deutschland keine Arzneimittelzulassung hat und als Heilversuch durchgeführt wird. Zudem sollte die Anzahl der zusätzlich benötigten Großgeräte-Untersuchungen (CT und MRT) erfasst und verglichen werden. Insgesamt wurden 51 Patienten mit enteropancreatischen NET eingeschlossen, die konsekutiv innerhalb eines halben Jahres (01/09–07/09) an der Charité untersucht wurden.

Bei 29 Patienten wurde eine kontrastmittelgestützte mehrphasige Ga-68 DOTATOC PET/CT und bei 22 Patienten eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT durchgeführt. Zur Berechnung der Kosten wurden direkte fixierte und variable Kosten für die Untersuchungsverfahren erfasst. Die direkten fixierten Kosten ergaben sich aus den über 7 Jahre abgeschriebenene Geräteanschaffungskosten dividiert durch die Anzahl der Untersuchungen pro Jahr. Die indirekten Kosten setzten sich aus anteiligen Personal- und Verbrauchsmaterialkosten zusammen. Um die Auswirkung veränderter Untersuchungszahlen zu simulieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Variation der Untersuchungszahlen um plus/minus 50 % durchgeführt. Zusätzliche CT- und MRT-Untersuchungen innerhalb eines Zeitraums von plus/minus 2 Monaten um die PET/CT- oder die SPECT/CT-Untersuchungen wurden dokumentiert. Die Gesamtkosten (ohne die Kosten für zusätzlich erforderliche Bildgebung) für eine Ga-68 DOTATOC PET/CT lagen bei 548 € im Vergleich zu 827 € für eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT generierte Kosten durch zusätzliche CT und MRT von durchschnittlich 160,68 € im Vergleich zur Ga-68 DOTATOC PET/CT mit nur 19,75 €. Ursache war, dass bei 82 % aller mit SPECT/CT untersuchten Patienten zusätzliche Bildgebung nötig war im Vergleich zu 7 % bei den mit PET/CT untersuchten Patienten. Die errechneten Kosten für beide Untersuchungsmodalitäten zeigten eindrucksvoll, dass aus Sicht einer radiologisch-nuklearmedizinischen Abteilung derzeit eine Ga-68 DOTATOC PET/CT günstiger durchgeführt werden kann als eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Weiterer Vorteil der Ga-68 DOTATOC PET/CT für Krankenhaus und Patient war die geringere Anzahl an zusätzlichen Großgeräte-Untersuchungen.

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigraphy and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>



**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

**Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>



**Cost comparison of  $^{111}\text{In}$ -DTPA-octreotide scintigraphy and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours**

DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/s00259-011-1935-5>

ISSN:

1619-7089 (Electronic)

1619-7070 (Linking)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21927931>

### 3. Diskussion

Der Begriff NET im Titel dieser Zusammenschrift erschien mir lange zu ungenau. So wurde bei drei der hier zusammengefassten Publikationen versucht, den Begriff NET akkurater zu fassen, indem bereits im Titel auf die gastroenteropankreatische Lokalisation der zugrundeliegenden Primarien hingewiesen wurde (70-72). Die genauere Definition der Begrifflichkeit sollte der bereits aus der Einleitung bekannten Heterogenität neuroendokriner Tumore gerecht werden. Die Heterogenität kann sich entscheidend auf den Erfolg der jeweils gewählten Bildgebung auswirken. Schließt man beispielweise viele Phäochromozytome oder medulläre Schilddrüsenkarzinome in eine Studie zur SSR-Bildgebung mit ein, so werden geringere Detektionsraten als in vielen vergleichbaren publizierten Studien herauskommen.

Viele SSR-Bildgebungs-Studien verwenden überwiegend ein Patientenkollektiv mit gastroenteropankreatischen NET, wie auch die in dieser Schrift zusammengefassten Studien (66, 73-76). Im Titel der jeweiligen Publikationen werden sie häufig lediglich unter dem Begriff NET subsumiert. Medulläre Schilddrüsenkarzinome oder Phäochromozytome werden hingegen gesondert tituliert. Dies macht insofern Sinn, als dass es den klinischen Alltag widerspiegelt. Durch Zuweiser und Nuklearmediziner werden NET im Vorfeld der SSR-Bildgebung vorselektiert und gewisse Entitäten mit bekannter geringer SSR-Expression herausgefiltert. Bei den eigenen Studien ist unter anderem die hohe Anzahl an Überweisungen der hausinternen Abteilung für Gastroenterologie für die Zusammensetzung des Patientenkollektivs maßgeblich verantwortlich. Im klinischen Alltag erhalten somit zumeist diejenigen Patienten eine SSR-Bildgebung, bei denen die Tumore eine vermehrte SSR-Expression aufweisen und deren Tumore gut mittels nuklearmedizinischer Methoden darzustellen sind. Das trifft auf die überwiegende Anzahl gastroenteropankreatischer NET zu. Allerdings bleibt das durch SSR-Bildgebung untersuchte Patientenkollektiv auch nach der Selektion heterogen. Die Gesamtbetrachtung des mittels alltäglicher SSR-Bildgebung untersuchten heterogenen Patientenkollektivs ist aber aufgrund der möglichen Schlussfolgerungen mit unmittelbarer Relevanz für die betroffenen Patienten interessant. Ein einfacher den verschiedenen Definitionen und Klassifikationen gerecht werdender Begriff ist für dieses Kollektiv kaum zu finden. Zu viel gewollte Genauigkeit kann einen Publikationstitel eher noch verfälschen. So bleibt oft nur die Verwendung des Begriffes NET. Die erwähnte Vorselektion der Patienten sollte man dabei allerdings im Hinterkopf behalten. Zudem sollte derjenige, der sich mit SSR-Bildgebung beschäftigt, die in der Einleitung erwähnten teilweise kontrovers diskutierten Klassifikationen und Definitionen von NET kennen.

Es ist allgemeiner Konsens, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT in vielen Punkten der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT überlegen ist. Dennoch hat die Ga-68 DOTATOC PET/CT bisher keine Arzneimittelzulassung in der EU und den USA. In Deutschland wird die Untersuchung daher als individueller Heilversuch durchgeführt. Der Begriff individueller Heilversuch ist keine Legaldefinition. Er ergibt sich aus der Therapiefreiheit des Arztes. Strafrechtlich wird der individuelle Heilversuch durch § 34 StGB als rechtfertigender Notstand eingestuft. In den zahlreichen nuklearmedizi-

nischen Zentren, die SSR-PET Tracer in Deutschland anwenden, erlaubt § 13 2b AMG die Herstellung zur persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten unter unmittelbarer fachlicher Verantwortung eines Arztes oder eines sonst zur Ausübung der Heilkunde bei Menschen Befugten.

Ga-68 DOTATOC ermöglichte in Studien eine höhere Detektionsrate für NET-Läsionen als In-111 DTPA Octreotide (46, 47, 77). Von nuklearmedizinischer Seite lassen sich die besseren Detektionsraten der Ga-68 DOTATOC PET/CT im Vergleich zur In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT auf zwei wesentliche Punkte zurückführen (35):

- Die höhere SSR-Affinität von Ga-68 DOTATOC
- Die höhere Ortsauflösung und höheren Zählraten der PET Geräte

Eine höhere Detektionsrate ist nicht zwangsläufig mit klinischer Relevanz verbunden. Erste Hinweise auf klinische Relevanz kamen aus dem Patientenkollektiv von Gabriel et al. (77). Ga-68 DOTATOC führte im Vergleich zu In-111 DTPA Octreotide bei 14,3 % der Patienten zu klinisch wertvollen Zusatzinformationen (77). Allerdings wurde nicht eindeutig definiert, was unter klinisch wertvollen Zusatzinformationen zu verstehen war und ob diese immer zu einer Therapieänderung geführt haben. Ruf J et al. und Frilling A et al. konnten schließlich zeigen, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT maßgeblichen Einfluss auf das Therapiemanagement von Patienten mit NET nehmen kann (74, 76). Bei Frilling et al. wurde das Therapiemanagement bei 59,6 % und bei Ruf et al. bei 38 % der Patienten beeinflusst (74, 76). Während Frilling et al. allerdings die Therapieänderung vor allem der PET zuschrieben, betonten Ruf et al. den komplementären Nutzen von PET und CT (74, 76). In der eigenen Publikation „Searching for Primaries in Patients with NET of Unknown Primary and Clinically Suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT“ sollte evaluiert werden, wie sich die beschriebenen Vorteile von Ga-68 DOTATOC gegenüber In-111 DTPA Octreotide auf die Primariendetektion auswirken (78). Klinischer Hintergrund war, dass trotz der bekannten Vorteile von Ga-68 DOTATOC immer noch zahlreiche Patienten eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT zur Primariendetektion erhielten. Bei Patienten mit NETUP konnten mit Ga-68 DOTATOC bei 45,5 % der Patienten ein Primarius detektiert werden; mit In-111 DTPA Octreotide hingegen nur bei 8 %. Diese Ergebnisse zeigten eindeutig, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT für die Patientengruppe mit NETUP vorzuziehen ist und dass sich die bekannten methodischen Vorteile der Ga-68 DOTATOC PET/CT sehr wohl in einer klinischen Relevanz für den Patienten niederschlagen. Die Detektion des Primarius ermöglicht eine bessere Prognose und Therapie.

Die ermittelten Prozentwerte dürfen nicht als in Stein gemeißelt angesehen werden. Vielmehr sind sie unter anderem abhängig von den Zuweisern, der Qualität und Quantität der Voruntersuchungen und der Art des NET. Aber auch unter Berücksichtigung einer möglichen Schwankungsbreite sprechen die Prozentzahlen für sich. Leider wurden nur bei wenigen Patienten zeitnah beide Untersuchungen durchgeführt. Auch bei diesen Patienten lag Ga-68 DOTATOC PET/CT bei der Primariendetektion eindeutig vorn. Ein prospektiver Ansatz, bei dem alle Patienten beide Untersuchungen zeitnah durchlaufen hätten, wäre aus Studiengesichtspunkten natürlich genauer. Der retrospektive Vergleich zweier nicht identischer Patientengruppen erspart den betroffenen Patien-

ten allerdings eine zusätzliche Untersuchung und die sich daraus ergebende Strahlendosis. Soweit bekannt, ist derzeit keine weitere Studie zur Primariendetektion mit dem Tracer Ga-68 DOTATOC bei Patienten mit NETUP publiziert. In Bad Berka bei Professor Baum wurden Patienten mit NETUP mit dem Tracer Ga-68 DOTANOC untersucht (79). Die patientenbasierte Primariendetektionsrate wurde mit 59 % angegeben (79). Ebenfalls mit Ga-68 DOTANOC gaben Naswa et al. bei ähnlicher Fragestellung eine Detektionsrate von 60 % an (80). Für Ga-68 DOTATATE publizierten Alonso et al. eine Detektionsrate von 59 % (81). Savelli et al. gaben für In-111 DTPA Octreotide eine Primariendetektionsrate von 39 % an (82).

Alle Werte sind höher als die jeweils korrelierenden Primariendetektionsraten in der eigenen Publikation. Für die SSR-PET Tracer sind unter anderem folgende Gründe denkbar: heterogene Patientenkollektive sowie etwas unterschiedliche Affinitätsprofile der PET Tracer. Für die In-111 DTPA Octreotide liegt ein weiterer Grund aber sicherlich in der Evolution von CT und MRT. Im Vergleich zur eigenen Studie wurden die Daten von Savelli et al. deutlich früher erhoben (1996–2000 versus 2006–2009). In dieser Zeit haben die teils komplementären, teils konkurrierenden Verfahren CT und MRT eine Evolution durchgemacht. Sie konnten ihre diagnostischen Möglichkeiten deutlich verbessern. Im Gegensatz dazu veränderte sich die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT weniger. CT und MRT werden zumeist vor der aufwendigen nuklearmedizinischen Bildgebung durchgeführt. Somit verbleiben heute der In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT schwerer zu diagnostizierende Patienten. Bisher gab es keine Publikationen zur Primariendetektionsrate durch die Ga-68 DOTATOC PET/CT bei Patienten mit klinischem Verdacht auf NET. Allerdings wurden entsprechende Patientenkollektive mit Ga-68 DOTATATE und Ga-68 DOTANOC untersucht (83, 84). Bei Sharma et al. hatten aufgrund des Referenzstandards 97 von 164 Patienten einen NET, davon wurden mit Ga-68 DOTANOC 92 Patienten richtig erkannt bei 9 falsch positiven und 5 falsch negativen Patienten (84). Bei Haug et al. hatten aufgrund des Referenzstandards 36 von 104 Patienten einen NET, davon wurde bei 29 Patienten mit Ga-DOTATATE ein NET gefunden bei 7 falsch positiven und 7 falsch negativen Patienten (83). Die eigene mit Ga-68 DOTATOC ermittelte Detektionsrate lag bei lediglich 10,5 % für Patienten mit klinischem Verdacht auf NET. Dass die Wahl unterschiedlicher PET Tracer zu dieser Diskrepanz führte, erscheint eher unwahrscheinlich. Vielmehr ist eine Auswirkung der Zuweiser, der Voruntersuchungen und des Studiendesigns auf das Patientenkollektiv wahrscheinlich. Eine Ga-68 DOTATOC PET/CT bei Patienten mit klinischem Verdacht auf NET kann Zuweisern somit unter der Maßgabe sorgfältiger klinischer und bildgebender Voruntersuchungen empfohlen werden.

Auch in der eigenen Studie „Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia“ konnte eine klinische Relevanz der Ga-68 DOTATOC PET/CT gezeigt werden (85). Die klinische Relevanz zeigte sich in einer hohen Anzahl von Therapieänderungen (bei 47,6 % aller Patienten) durch die Ga-68 DOTATOC PET/CT. Zu Patienten mit MEN gab es weder mit Ga-68 DOTATOC noch mit Ga-68 DOTATATE beziehungsweise Ga-68 DOTANOC weitere Studien. In dieser Studie hatte zudem die CT additives Potential für die Diagnose. Tumore, die schlecht mittels PET detektierbar waren, wie beispielsweise die wenigen medullären Schilddrüsenkarzinome und die Nebenschilddrüsenadenome, konnten durch die CT

erkannt werden. Weiterhin ließen die Studienergebnisse vermuten, dass durch Verwendung von CT-Kontrastmittel die diagnostische Kapazität der CT gesteigert werden könnte. Diese Schlussfolgerung mag einem Radiologen wie eine Binsenwahrheit erscheinen. Sie gewinnt aber an Relevanz, wenn über die Verwendung von CT-Kontrastmittel bei der PET/CT diskutiert wird. Hierzu gab es unterschiedliche Sichtweisen, die häufig auf die Ausbildung und Schule der die PET/CT durchführenden Nuklearmediziner zurückging. In Abteilungen, die historisch mit der Abteilung für Radiologie verbunden waren, wurden häufiger kontrastmittelgestützte PET/CT durchgeführt. Zu diesen zählt auch die eigene Institution.

Mayerhoefer et al. untersuchten an 55 Patienten, inwieweit die Verwendung von CT-Kontrastmittel bei der Ga-68 DOTATOC PET/CT die Diagnostik von abdominalen NET verbessern kann (86). Die Stärke dieser Studie lag darin, dass für jeden Patienten eine PET/CT ohne CT-Kontrastmittel mit einer kontrastmittelgestützten PET/CT verglichen werden konnte. Durch die Verwendung von CT-Kontrastmittel verbesserte sich die Sensitivität um etwa 5 % und die Spezifität um < 1 %. Die Autoren schlussfolgerten, dass diese geringe Steigerung der Sensitivität und Spezifität nicht den Einsatz von CT-Kontrastmittel bei der Ga-68 DOTATOC PET/CT rechtfertigt.

Ruf et al. nehmen hierzu eine Gegenposition ein (66). Für 51 Patienten wurden PET und die verschiedenen Phasen der kontrastmittelgestützten CT getrennt evaluiert. Bei 16.1 % der Läsionen gelang die Detektion alleine durch die PET, bei 20.3 % nur durch die mehrphasige kontrastmittelgestützte CT. Daher sei auf die kontrastmittelgestützte CT nicht zu verzichten. Laut Ruf et al. wirkt sich die Verwendung von CT-Kontrastmittel bei der Ga-68 DOTATOC PET/CT nicht nur auf die Läsionsdetektion, sondern auch auf das Therapiemanagement aus (74). In der Studie waren die erfassten Therapieänderungen bei 66 Patienten in gleichen Anteilen sowohl auf die CT als auch auf die PET zurückzuführen.

Die eigenen Studien "Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion" und "Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT" untersuchten ebenfalls das Potenzial von CT-Kontrastmittel bei der Ga-68 DOTATOC PET/CT (70, 72). Untersuchungsgegenstand waren aber nicht multiple heterogene NET-Läsionen. Vielmehr lag der Fokus auf den Primären-Lokalisationen Pankreas und Dünndarm, deren korrekte Detektion wie schon beschrieben therapierelevant sein kann. Durch diesen Studienansatz sollte besser auf die Eigenheiten der jeweiligen Läsionen eingegangen werden.

Die Detektion intestinaler NET-Läsionen ist aufgrund der teils inhomogenen erhöhten physiologischen SSR-Expression des Intestinums erschwert (74). Die erhöhte SSR-Expression führt zu einer erhöhten intestinalen Tracer-Anreicherung, wodurch der Kontrast zwischen NET-Läsion und Hintergrund schlechter als in anderen Körperregionen ist. Ruf et al. detektierten NET-Läsionen im Intestinum vor allem durch die CT und nicht durch die PET (74). Die verschiedenen CT-Kontrastmittelphasen wurden aber in dieser Studie nicht einzeln aufgegliedert. In einer anderen Studie von

Ruf et al. zur Evaluierung der verschiedenen CT-Kontrastmittelphasen bei der PET/CT wurden nur zwei gastrointestinale Läsionen erfasst, wodurch leider keine valide Bewertung der einzelnen CT-Kontrastmittel-Phasen vorgenommen werden konnte (66). Für signifikante eindeutige Ergebnisse war also eine Studie nötig, die die einzelnen Kontrastmittelphasen bei genügend intestinalen Läsionen analysiert. Die Ergebnisse der eigenen Studie sprachen gegen eine Unterlegenheit der PET bei der Detektion intestinaler NET. Die intestinalen NET waren nämlich sehr wohl in der PET sichtbar (72). Der SUVmax der NET war dementsprechend signifikant höher als der des Hintergrunds und der falsch positiven PET-Läsionen. Allerdings war es schwierig, aufgrund der physiologisch inhomogenen intestinalen Ga-68-DOTATOC-Anreicherung einen eindeutigen Schwellenwert zur Unterscheidung zwischen NET und benigner Läsion anzugeben. Die arterielle kontrastmittelgestützte CT-Phase bot hier Abhilfe. Von allen kontrastmittelgestützten CT-Phasen wies sie die meisten Bild-Korrelate eines intestinalen NET auf. Was dem Betrachter der PET/CT die Auswertung erleichtern und die diagnostische Sicherheit erhöhen kann. Eine Empfehlung der eigenen Publikation war daher, bei entsprechendem klinischem Verdacht die arterielle CT-Kontrastmittelphase auf das gesamte Abdomen auszudehnen, um auch intestinale Läsionen im Unterbauch gut zu detektieren. Ein solches Protokoll konnte sich allerdings bisher im klinischen Alltag nicht durchsetzen. Ein Grund dürfte sein, dass alle Ga-68-DOTATOC-PET/CT-Protokolle standardisiert durchzuführen einfacher ist, als für einzelne seltenere Fragestellungen Individualisierungen vorzunehmen.

Der Processus uncinatus des Pankreas kann eine nicht pathologisch bedingte erhöhte SSR-Tracer-Akkumulation aufweisen (77, 87). Er liegt zudem in unmittelbarer Nachbarschaft zu intestinalen Strukturen. Beides kann eine Fehlerquelle bei der Befundung des Pankreas darstellen. Immer wieder diskutiert wird die Frage, ob es anhand eines Schwellenwertes möglich wäre, pathologische und physiologische Nuklidanreicherungen voneinander abzugrenzen. Wie auch die Diskussion über die Verwendung von CT-Kontrastmittel bei der PET/CT lässt sich die Diskussion über SUV-Schwellenwerte fast als Glaubensfrage in der Nuklearmedizin bezeichnen. Für den Processus uncinatus des Pankreas wurde beispielsweise ein solcher Schwellenwert durch Al-Ibraheem et al. vorgeschlagen (88). Eine schwerwiegende Limitation dieser Studie bestand allerdings darin, dass der Schwellenwert nur anhand drei pathologischer pankreatischer NET berechnet wurde. Aufgrund von deutlich mehr ausgewerteten pankreatischen NET konnte die Sinnhaftigkeit eines Schwellenwertes für den Processus uncinatus des Pankreas in der eigenen Studie "Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT" besser abgeschätzt werden (70). Hier zeigte sich erwartungsgemäß ein deutlicher und signifikanter Unterschied zwischen den SUVmax-Mittelwerten der pathologischen und physiologischen Nuklidanreicherung. Allerdings gab es große Überlappungen zwischen benignen und pathologischen Läsionen, welche die Sinnhaftigkeit eines klar definierten Schwellenwertes infrage stellten.

Sicherlich können extreme SUV die Läsions-Einschätzung erleichtern, auf zusätzliche Hilfe bei der Befundung sollte aber dennoch gerade im diagnostischen Graubereich nicht verzichtet werden. Hier bietet sich die Beachtung der verschiedenen CT-Kontrastmittelphasen an. Durch die multi-

phasische kontrastmittelgestützte CT gelang die Detektion von PET-negativen Läsionen. Umgekehrt stellte die PET auch Läsionen dar, die nicht durch die multiphasische kontrastmittelgestützte CT gezeigt werden konnten. Somit ergänzten sich beide Verfahren. Sind Läsionen in zwei Verfahren sichtbar, erhöht sich tendenziell die diagnostische Sicherheit für den Befunder. Die eigene Ergebnisse widersprachen somit einer Studie von Kumar et al. mit 20 Patienten, bei der die CT keine zusätzlichen Informationen zur PET ermöglichte (89). Die eigene Studie erscheint aufgrund des größeren Patientenkollektivs etwas aussagekräftiger.

Bereits Gabriel et al. beschrieben Limitationen von Ga-68 DOTATOC bei der Darstellung von NET-Lebermetastasen (77). Die korrekte Diagnostik der Leber, eine der häufigsten Metastasierungslokalisationen von NET, ist aber wichtig für Prognose und Therapieentscheidung. Eine naheliegende Möglichkeit, die Diagnostik mit Ga-68 DOTATOC zu verbessern, ist die Kombination der PET mit einer multiphasischen kontrastmittelgestützten CT. Aufgrund der zahlreichen Leberläsionen in ihrem Patientenkollektiv konnten bereits Ruf et al. einen Vorteil der multiphasischen kontrastmittelgestützten Ga-68 DOTATOC PET/CT gegenüber der Ga-68 DOTATOC PET nachweisen. Die Erfahrungen aus dem klinischen Alltag legten aber nahe, dass in Gestalt der MRT Verbesserungspotential zur Kombination von PET und multiphasischer kontrastmittelgestützter CT vorhanden war. Die hepatozytenspezifische MRT-Bildgebung bot faszinierende Möglichkeiten einer verbesserten Leberbildgebung. In Studien hatte sich das große Potential des hepatozytenspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA zur Beurteilung von Leberläsionen unterschiedlicher Entität unter Beweis gestellt (90, 91). Allerdings gab es bis dahin keine Studien, die explizit die Bildgebung von NET-Lebermetastasen mit Gd-EOB-DTPA untersucht hatten. Die eigene Studie "Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours" sollte diese Lücke schließen und das Potential der Fusion von MRT und PET abschätzen (92). Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigten, dass die PET-MRT-Fusion die Lebermetastasen-Detektion signifikant verbessern konnte. Für die Umsetzung der Ergebnisse im Klinikalltag ist interessant, dass in der Studie eine retrospektive Fusion durchgeführt wurde. Für die retrospektive Fusion war kein integriertes PET/MRT-Hybridgerät notwendig, das bisher nur wenige Institutionen anbieten können.

Bisher ist noch unklar, wie die Möglichkeiten der integrierten PET/MRT-Hybridgeräte Einzug in den klinischen Alltag finden werden. Wird die PET/MRT als Ganzkörperuntersuchung durchgeführt oder wird sie vielmehr für spezielle Fragestellungen und einzelne Körperregionen reserviert sein? Beiderwellen et al. untersuchten 8 Patienten mit NET an einem integrierten PET/MRT-Hybridgerät und verglichen diese Ga-68-DOTATOC-Untersuchungen mit der PET/CT des gleichen Tages (93). Es zeigten sich sowohl Vorteile (insbesondere im Abdomen) als auch Nachteile (insbesondere in der Lunge und bei sklerotischen Knochenläsionen) gegenüber der PET/CT. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten ist diese Studie eher als Pilotstudie einzustufen, Rückschlüsse für den breiteren Einsatz im klinischen Alltag sind nicht möglich. Hicks et al. vertreten beispielsweise die Meinung, dass aufgrund der Kosten der integrierten PET/MRT auf absehbare Zeit weiterhin mehrheitlich PET/CT-Untersuchungen durchgeführt werden und die PET/MRT nur in Spezialfällen

Verwendung finden wird (94). Wohin der Weg der PET/MRT führt, ist bisher allerdings nicht zu beantworten.

Die eigene Studie zeigte aber bereits, dass die Kombination der MRT einer Körperregion mit einem spezifischen nuklearmedizinischen Tracer vielversprechend sein kann. Donati et al. verfolgten einen anderen Ansatz (95). Sie führten eine retrospektive PET/MRT-Fusion der Leber durch unter Verwendung des Tracer F-18 FDG und des hepatozytenspezifischen MRT-Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA. F-18 FDG ist kein spezifischer Tracer, er deckt ein breites Diagnostikspektrum sowohl maligner als auch benigner Entitäten ab. Die PET/MRT-Fusion und die MRT schnitten bei Donati et al. hinsichtlich der Sensitivität besser als die PET/CT ab. Es gab aber keinen signifikanten Unterschied zwischen PET/MRT-Fusion und MRT. Da eine optimale Sensitivität auch mittels MRT alleine erreicht wurde, musste der Aufwand für die PET/MRT-Fusion infrage gestellt werden. In der eigenen Studie war die fusionierte PET-MRT insbesondere vorteilhaft für eine bessere Detektion von kleinen Läsionen und von schlecht differenzierten G3-NET. Die MRT konnte also bekannte Nachteile der PET (schlechtere Auflösung als MRT und CT sowie eingeschränkte Darstellung von schlecht differenzierten G3-NET aufgrund der verringerten SSR-Expression) besser kompensieren als die Kombination aus PET und CT. Hier zeigt sich das Potential der Kombination von Nuklearmedizin und Radiologie. Die radiologischen Verfahren CT und MRT können Limitationen der nuklearmedizinischen Verfahren ausgleichen. Dabei werden die nuklearmedizinischen Limitationen umso wichtiger, je spezifischer die nuklearmedizinischen Tracer werden. Ist ein sehr spezifischer Tracer nicht genau auf den zu diagnostizierenden Tumor abgestimmt, bleibt der Tumor verborgen. In einem solchen Fall kann die Beachtung von CT und MRT zusätzliche Sicherheit bieten.

Ökonomische Aspekte rücken in der Medizin immer mehr in den Fokus. Da Ga-68 DOTATOC bisher keine Arzneimittelzulassung in der EU hat, ist ein Vergleich aus ökonomischer Perspektive mit dem herkömmlichen Tracer In-111 DTPA Octreotide von großem Interesse, um die wirtschaftlichen Chancen einer Marktzulassung abzuschätzen. Gut zu begründen ist eine Kostenstudie, wenn das Prüfprodukt besser oder zumindest gleichwertig zum herkömmlichen Standard ist. Ist das Prüfprodukt schlechter, so ist eine Kostenstudie zumindest in Deutschland ethisch als sehr fragwürdig einzustufen. Ga-68 DOTATOC macht es dem Ökonomen da sehr einfach. Die klinischen Vorteile gegenüber In-111 DTPA Octreotide wurden ja bereits ausgiebig diskutiert. Hinzu kommt noch der Vorteil, dass die Strahlenexposition für den Patienten mit Ga-68 DOTATOC (zirka 3,7 mSv) deutlich geringer als mit In-111 DTPA Octreotide (zirka 12 mSv) ausfällt (96).

Die eigene Studie "Cost comparison of 111In-DTPA Octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours" widmet sich dem ökonomischen Aspekt von Ga-68 DOTATOC (71). Die Studie untersuchte die Kosten der beiden Verfahren aus der Perspektive einer nuklearmedizinischen Abteilung mit Radionuklidlabor. Sie kam dabei zu eindeutigen Ergebnissen. Lediglich bei den anteiligen Investitionskosten lagen die Untersuchungen mit In-111 DTPA Octreotide vorne. Das ging auf die deutlichen geringeren Kosten für ein SPECT-Gerät im Vergleich zum PET/CT-Gerät zurück. Die Personalkosten waren für Ga-68 DOTATOC billiger, weil die Untersuchungen schneller und effizienter durchführbar waren. Bei der In-111 DTPA



wurden die Patienten über zwei Tage mehrfach untersucht. Eine PET/CT mit Ga-68 DOTATOC ist hingegen in gut zwei Stunden fertig. Den größten Anteil an der höheren Kosteneffizienz hatten aber die Materialkosten. Ga-68 DOTATOC war im Vergleich zum externen Einkauf von In-111 DTPA Octreotide in einer nuklearmedizinischen Institution mit entsprechender Ausrüstung und Radionuklidlabor günstiger in Eigenregie herzustellen. Die eigene Studie stellte sicherlich einen Tabubruch dar, weil ein zugelassener Tracer mit einem nicht zugelassenen Tracer verglichen wurde.

Das Ausmaß des Preisunterschiedes und die aus anderen Studien bekannten klinischen Unterschiede lassen Fragen aufkommen. Ist ein extrem kostenaufwendiges Zulassungsverfahren für Diagnostika immer zwingend notwendig? Oder sollte es für bestimmte Diagnostika vereinfachte Zulassungsverfahren geben? Schließlich könnten von einer vereinfachten Zulassung von Ga-68 DOTATOC sowohl die Patienten als auch die Kostenträger und Leistungserbringer profitieren. Die Patientensicherheit von Ga-68 DOTATOC steht eigentlich außer Zweifel. Aufgrund der Verwendung geringster Dosen, auch „Mikrodosis-Konzept“ genannt, sind Nebenwirkungen sehr unwahrscheinlich (97). Weltweit wurde Ga-68 DOTATOC bereits tausendfach an Patienten ohne jemals publizierte schwerwiegende Nebenwirkungen angewendet. Ein Ansatz für eine vereinfachte Zulassung könnte in einem retrospektiven Zugriff auf erfolgte Untersuchungen und deren Auswertung für die Zulassungsbehörde liegen. Auf die sich aus diesem Ansatz ergebenden Schwierigkeiten soll hier allerdings nicht mehr eingegangen werden.

Ein weiterer interessanter Punkt der eigenen Studie „Cost comparison of 111In-DTPA Octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours“ war, dass viele CT- und MRT-Zusatzuntersuchungen durch die PET/CT eingespart werden konnten. Dies ist noch einmal eine indirekte Bestätigung der Wichtigkeit von CT-Kontrastmittel für die PET/CT aus dem klinischen Alltag. Die Ga-68 DOTATOC PET/CT wurden in dieser Studie mit Kontrastmittel durchgeführt, die In-111 DTPA Octreotide hingegen nicht. Ruf et al. kritisierten, dass auch die SPECT/CT mit einem mehrphasigen kontrastmittelgestützten CT-Protokoll durchgeführt werden könnten (98). Allerdings spiegelte der eigene Studienaufbau den klinischen Alltag der überwältigenden Mehrheit nuklearmedizinischer Zentren wider. Studien zur Verwendung von CT-Kontrastmitteln bei SPECT/CT-Untersuchungen gibt es kaum. Bekannt ist aber, dass CT-Kontrastmittel die Schwächungskorrektur der SPECT beeinflussen können (99). Derzeit bleibt aufgrund fehlender Studienergebnisse fraglich, inwieweit sich die verfälschte Schwächungskorrektur auf die Diagnostik auswirkt.

Eine wichtige Limitation nahezu aller hier aufgeführten eigenen Studien war die Verwendung eines Referenzstandards, der überwiegend aus Verlaufsbildgebung bestand. Diese Limitation teilen sich die eigenen Studien mit der Mehrzahl aller anderen Studien, die die PET-Diagnostik an NET-Patienten untersuchten (66, 73, 74, 93, 100). Alle NET-Läsionen per Punktion zu sichern und histologisch aufzuarbeiten war schlichtweg ethisch nicht vertretbar. Auch logistisch ließe sich das gar nicht bewerkstelligen. So blieb bei allen Studien eine gewisse Fehlerquelle, die Einfluss auf das Abschneiden eines bestimmten Untersuchungsverfahrens haben kann. Von einiger Bedeutung

ist dabei die Frage, wer den Referenzstandard festsetzt. Bestimmt alleinig ein Nuklearmediziner über den Referenzstandard für eine Vergleichsstudie zwischen einem nuklearmedizinischen und einem radiologischen Verfahren, so droht das radiologische Verfahren schlechter abzuschneiden. Die umgekehrte Konstellation ist natürlich ebenso vorstellbar. In der Mehrzahl der Fälle wird die Verfälschung des Referenzstandards gar nicht bewusst vorgenommen werden. Der Auswerter eines Fachgebietes sieht schlichtweg die Läsionen nicht, die nur im Verfahren des anderen Fachgebietes sichtbar sind. Eine Lösung des Problems könnte darin bestehen, dass sowohl die Auswertung als auch die Festsetzung des Referenzstandards durch beide Fachgebiete mit entsprechend ausgebildeten Fachärzten abgedeckt wird.

Die Entwicklung von Tracern für die NET-Diagnostik bleibt sicherlich nicht bei Ga-68 DOTATOC stehen. Bereits heute steht Ga-68 DOTATOC in Konkurrenz zu den bereits erwähnten PET-Tracern Ga-68 DOTANOC und Ga-68 DOTATATE. In der präklinischen Forschung war man zunächst von Vorteilen dieser Tracer gegenüber Ga-68 DOTATOC bei der NET-Diagnostik ausgegangen (35, 52). Allerdings konnten sich diese Erwartungen im klinischen Einsatz nicht bestätigen (101). Ga-68 DOTATOC zeigte sogar geringe Vorteile gegenüber Ga-68 DOTATATE. Das Beispiel zeigt, wie wichtig die Überprüfung der Hypothesen aus präklinischen Studien in folgenden klinischen Anwendungsstudien ist. Derzeit sind weitere SSR-Tracer in der präklinischen und klinischen Entwicklung, von denen insbesondere die SSR-Antagonisten aufgrund der hohen SSR-Affinität als sehr vielversprechend einzustufen sind. Auch die radiologischen Verfahren entwickeln sich weiter. Somit bleibt die molekulare Diagnostik von NET sowohl in der klinischen als auch in der wissenschaftlichen Anwendung spannend. Viele weitere Neuerungen sind zu erwarten. Die Zusammenarbeit zwischen Nuklearmedizin und Radiologie wird mit den neuen Möglichkeiten der PET/MRT tendenziell weiter zunehmen.

## 4. Zusammenfassung

NET sind eine seltene heterogene Tumorentität. Aufgrund der Überexpression von SSR an ihrer Zelloberfläche sind sie trotz der geringen Inzidenz in den Fokus der Nuklearmedizin gerückt. SSR lassen sich nämlich hervorragend mit radioaktiven Tracern darstellen. Mit entsprechenden Nukliden ist auch eine SSR-gerichtete Therapie möglich. Von den SSR-gerichteten Tracern erhielt In-111-DTPA Octreotide, ein Gammaemitter für die Szintigraphie und SPECT-Bildgebung, als erster Tracer die Arzneimittelzulassung. Im Verlauf zeigte sich, dass PET Tracer wie Ga-68 DOTATOC vorteilhafter für die NET-Bildgebung sind. Bisher hat noch kein SSR-PET Tracer eine Arzneimittelzulassung erhalten, obwohl die SSR-PET derzeit insbesondere an universitären Zentren als Goldstandard der SSR-Bildgebung gilt. Die in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen beschäftigten sich mit der klinischen Relevanz und dem ökonomischen Potential der Ga-68 DOTATOC PET/CT unter besonderer Berücksichtigung der CT-Komponente der PET/CT. Zudem befassten sie sich mit dem Potential der Kombination aus nuklearmedizinischen und radiologischen Verfahren. Insbesondere ging es dabei um die Verwendung einer kontrastmittelgestützten CT und die retrospektive Fusion von PET/CT und MRT.

In der Publikation "Searching for Primaries in Patients with NET of Unknown Primary and Clinically Suspected NET: Evaluation of Ga-68 DOTATOC PET/CT and In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT" wurde die klinische Relevanz der Ga-68 DOTATOC PET/CT im Vergleich zur In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT für die Detektion unbekannter Primarien untersucht. Unterschieden wurde dabei zwischen Patienten mit klinischem Verdacht auf NET und Patienten mit histologisch gesicherter NET-Metastase. Ga-68 DOTATOC konnte signifikant mehr Primarien detektieren (patientenbasiert: 45,5 % versus 8 %). Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf NET wurden mit 5 % patientenbasierter Detektionsrate deutlich weniger Primarien gefunden als bei Patienten mit histologisch gesicherter NET-Metastase. Die Schlussfolgerung aus dieser Studie war, dass für die Detektion unbekannter NET-Primarien Ga-68 DOTATOC dem Tracer In-111 DTPA Octreotide vorzuziehen ist.

Die Publikation "Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia" beschäftigte sich mit der Änderung des Therapiemanagements durch Ga-68 DOTATOC bei Patienten mit MEN, die NET-Manifestationen haben können. Bei 47,6 % der Patienten kam es durch die Ga-68 DOTATOC PET/CT zu einer Therapieänderung, was das klinische Potential dieser Untersuchung für das gewählte Patientenkollektiv unterstrich. Eine Schlussfolgerung der Studie war zudem, möglichst eine KM-gestützte PET/CT durchzuführen, da die Sensitivität der KM-gestützten CT signifikant höher war als die der nativen CT.

In der Publikation "Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion" wurde evaluiert, inwieweit eine arteriell kontrastierte CT-Phase die PET bei der Detektion intestinaler NET unterstützen kann. Im Zusammenspiel mit der PET konnte die arteriell kontrastierte CT-Phase im Vergleich zu den anderen CT-Phasen die meisten Läsionen detektieren. Eine aus der

Studie resultierende Empfehlung war daher die besondere Beachtung der arteriell kontrastierten CT-Phase bei der Befundung intestinaler NET. Bei entsprechenden Fragestellungen wurde die Durchführung einer arteriell kontrastierten CT des gesamten Abdomens diskutiert.

Die Publikation "Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT" befasste sich mit den Möglichkeiten einer semiquantitativen Analyse von Pankreasläsionen mittels SUVmax und der zusätzlichen Beurteilbarkeit mittels kontrastmittelgestützter CT. Die mittleren SUVmax unterschieden zwar signifikant zwischen physiologischer Nuklidanreicherung im Processus uncinatus des Pankreas und den pankreatischen NET, es gab aber deutliche Überlappungen. Die PET hatte eine Detektionsrate von 83,7 % und konnte im Vergleich zur CT 28,6 % zusätzliche Läsionen detektieren. Die kombinierte multiphasische kontrastmittelgestützte CT hatte eine nicht signifikant geringere Detektionsrate von 71,4 % und konnte im Vergleich zur PET 16,3 % zusätzliche Läsionen erfassen. Die Ergebnisse zeigten, dass bei der Diagnostik von pankreatischen NET sowohl auf die Möglichkeiten der PET als auch auf die der CT zurückgegriffen werden sollte.

Die Publikation "Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours" widmet sich dem Potential der retrospektiven PET/MRT-Fusion bei der Beurteilung von NET-Lebermetastasen. Die PET/MRT-Fusion konnte mit einer Sensitivität von 91,2 % signifikant mehr Lebermetastasen detektieren als PET/CT (73,5 %), CT (68,1 %) und PET (53,1 %). Zur MRT (87,6 %) gab es aber keinen signifikanten Unterschied. Die bessere Sensitivität der PET/MRT erklärte sich durch die besseren Beurteilungsmöglichkeiten von kleinen Läsionen  $\geq 1$  cm und von schlecht differenzierten G3-NET. Die Spezifität der PET/MRT (95,6 %) war mit Ausnahme zur PET/CT (88,2 %) signifikant höher als bei der MRT (86,8 %), CT (85,3 %) und PET (79,4 %). Die Ergebnisse unterstrichen die Möglichkeiten der Kombination aus PET und MRT.

In der Publikation "Cost comparison of 111In-DTPA Octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours" wurden aus der Sicht einer nuklearmedizinischen Abteilung mit Radionuklidlabor die Kosten einer Ga-68 DOTATOC PET/CT denen einer In-111 DTPA Octreotide SPECT gegenübergestellt. Zudem wurde die Anzahl der notwendigen Zusatzuntersuchungen erfasst. Ohne Kosten durch zusätzliche Bildgebung generierte eine Ga-68 DOTATOC PET/CT Gesamtkosten von 548 € im Vergleich zu 827 € für eine In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Die Ga-68 DOTATOC PET/CT führte zudem zu weniger Zusatzuntersuchungen. Daher lagen die Kosten für Zusatzuntersuchungen bei 19,75 € im Vergleich zu 160,68 € für die In-111 DTPA Octreotide SPECT/CT. Die errechneten Kosten unterstreichen das ökonomische Potential von Ga-68 DOTATOC. Es muss allerdings erwähnt werden, dass sich ein Teil des Kostenvorsprungs aus den eingesparten Zulassungskosten ergibt.

Mit den eigenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Ga-68 DOTATOC PET/CT eine hochwertige Diagnostik von NET erlaubt. Ga-68 DOTATOC erwies sich gegenüber In-111 DTPA Octreotide als überlegen aufgrund bekannter Vorteile wie der höheren SSR2-Affinität, der höheren möglichen

Ortsauflösung und der geringeren Strahlenexposition. Die Vorteile waren nicht akademisch, sondern schlugen sich in klinisch relevanten Informationen nieder. Weiter verbessern läßt sich die NET-Diagnostik durch die Kombination von PET mit kontrastmittelgestützter mehrphasiger CT und MRT. Die nuklearmedizinischen und radiologischen Verfahren agierten hier nicht als Konkurrenten, sie ließen sich vielmehr synergistisch nutzen. Bei der Zusammenführung von PET und MRT muss sich noch ergeben, ob zeitlich versetzte Einzeluntersuchungen oder integrierte PET/MRT-Untersuchungen zu einem Zeitpunkt klinisch und ökonomisch sinnvoller sind. Für die Zukunft ist eine weitere Evolution nuklearmedizinischer Tracer für die klinische Anwendung an NET-Patienten sowie eine verstärkte Zusammenarbeit von Radiologie und Nuklearmedizin zu erwarten.

## 5. Literatur

1. 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;1014:1-12.
2. Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(4):1083-97.
3. Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*. 2008;87(1):47-62.
4. Kloppel G, Couvelard A, Perren A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):162-6.
5. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocrine pathology*. 2003;14(4):293-301.
6. Bussolati G, Volante M, Papotti M. Classic and recent special stains used in differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocrine pathology*. 2001;12(4):379-87.
7. Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours. *Endocrine-related cancer*. 2004;11(1):1-18.
8. Langley K. The neuroendocrine concept today. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994;733:1-17.
9. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39(6):707-12.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934-59.
11. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, et al. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*. 2008;113(10):2655-64.

12. Pape UF, Bohmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plockinger 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;1014:222-33.
13. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, et al. 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):1794-803.
14. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. 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):3063-72.
15. Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1(7275):238-9.
16. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie*. 1907;1: 426-3.
17. 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):1063-70.
18. 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):1295-300.
19. Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta oncologica*. 2010;49(6):740-56.
20. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Grassetto G, Rubello D, Fanti S. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *European journal of radiology*. 2011;80(2):e116-9.
21. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:38.
22. Travis WD, Committee IS. Reporting lung cancer pathology specimens. Impact of the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASLC Staging Committee. *Histopathology*. 2009;54(1):3-11.
23. Rindi G, Kloppel G. Endocrine tumors of the gut and pancreas tumor biology and classification. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:12-5.
24. Wong KK, Waterfield RT, Marzola MC, et al. Contemporary nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Clinical radiology*. 2012;67(11):1035-50.

25. Hicks RJ. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. *Cancer imaging*. 2010;10 Spec no A:S83-91.
26. Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(12):2563-9.
27. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. 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):157-76.
28. Marshall JB, Bodnarchuk G. Carcinoid tumors of the gut. Our experience over three decades and review of the literature. *Journal of clinical gastroenterology*. 1993;16(2):123-9.
29. Olney JR, Urdaneta LF, Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Shirazi SS. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *The American surgeon*. 1985;51(1):37-41.
30. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *Southern medical journal*. 1989;82(12):1501-5.
31. 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):4936-42.
32. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U, Mallorca Consensus Conference p, European Neuroendocrine Tumor S. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):167-83.
33. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):135-56.
34. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. 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):70-8.
35. Antunes P, Ginja M, Zhang H, et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2007;34(7):982-93.
36. Schonbrunn A. Somatostatin receptors present knowledge and future directions. *Annals of oncology*. 1999;10 Suppl 2:S17-21.
37. Reubi JC, Schaer JC, Waser B, Mengod G. Expression and localization of somatostatin receptor SSTR1, SSTR2, and SSTR3 messenger RNAs in primary human tumors using in situ hybridization. *Cancer research*. 1994;54(13):3455-9.



38. Reubi JC. Neuropeptide receptors in health and disease: the molecular basis for in vivo imaging. *Journal of nuclear medicine*. 1995;36(10):1825-35.
39. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, et al. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptor subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003;30(10):1338-47.
40. Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC. [PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options]. *Der Radiologe*. 2009;49(3):217-23.
41. Pepe G, Moncayo R, Bombardieri E, Chiti A. Somatostatin receptor SPECT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39 Suppl 1:S41-51.
42. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*. 1989;1(8632):242-4.
43. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An inpatient comparison of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC with <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2003;44(5):708-16.
44. Al-Nahhas A, Win Z, Szyszko T, et al. Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging. *Anticancer research*. 2007;27(6B):4087-94.
45. Miederer M, Seidl S, Buck A, et al. Correlation of immunohistopathological expression of somatostatin receptor 2 with standardised uptake values in <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(1):48-52.
46. Hofmann M, Maecke H, Borner R, et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (<sup>68</sup>Ga)-DOTATOC: preliminary data. *European journal of nuclear medicine*. 2001;28(12):1751-7.
47. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U. Evaluation of positron emission tomography imaging using [<sup>68</sup>Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [<sup>111</sup>In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Molecular imaging and biology*. 2003;5(1):42-8.
48. Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. 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):1135-41.
49. 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):1796-802.

50. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, et al. Comparison of radiolabeled octreotide and meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in malignant pheochromocytoma. *Journal of nuclear medicine*. 1995;36(1):1-6.
51. Schmidt M, Fischer E, Dietlein M, et al. Clinical value of somatostatin receptor imaging in patients with suspected head and neck paragangliomas. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2002;29(12):1571-80.
52. Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. 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):273-82.
53. Pavel M. Medizinische Therapie und Chemotherapie von neuroendokrinen Tumoren. *Onkologie*. 2011;17:592–601.
54. Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, et al. Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World journal of surgery*. 1998;22(3):309-18.
55. Fendrich V, Bartsch DK. Surgical treatment of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Langenbeck's archives of surgery*. 2011;396(3):299-311.
56. Fischer L, Mehrabi A, Buchler MW. [Neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas. Surgical strategy]. *Der Chirurg*. 2011;82(7):583-90.
57. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Annals of surgery*. 2006;244(3):410-9.
58. Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*. 2004;80(6):394-424.
59. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(1):29-37.
60. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surgical oncology clinics of North America*. 2003;12(1):231-42.
61. Elias D, Lasser P, Ducreux M, et al. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery*. 2003;133(4):375-82.
62. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;190(4):432-45.

63. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, Cameron JL, Choti MA. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *Journal of the American College of Surgeons*. 1998;187(1):88-92; discussion -3.
64. Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, et al. Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):212-5.
65. Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion*. 2000;62 Suppl 1:73-8.
66. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2011;52(5):697-704.
67. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 1992;326(8):519-23.
68. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(23):4762-71.
69. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1351-61.
70. Froeling V, Rottgen R, Colletini F, et al. Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [68Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT. *Quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014.
71. Schreiter NF, Brenner W, Nogami M, et al. Cost comparison of 111In-DTPA-octreotide scintigraphy and 68Ga-DOTATOC PET/CT for staging enteropancreatic neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(1):72-82.
72. Schreiter NF, Maurer M, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Froeling V. Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion. *Radiology and oncology*. 2014;48(2):120-6.
73. Schraml C, Schwenzer NF, Sperling O, et al. Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [(6)(8)Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer imaging*. 2013;13:63-72.
74. Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2010;91(1):101-9.

75. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *Journal of nuclear medicine*. 2009;50(8):1214-21.
76. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Annals of surgery*. 2010;252(5):850-6.
77. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of nuclear medicine*. 2007;48(4):508-18.
78. Schreiter NF, Bartels AM, Froeling V, et al. 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):339-47.
79. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(1):67-77.
80. Naswa N, Sharma P, Kumar A, et al. (6)(8)Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin. *Clinical nuclear medicine*. 2012;37(3):245-51.
81. Alonso O, Rodriguez-Taroco M, Savio E, Bentancourt C, Gambini JP, Engler H. (68)Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Annals of nuclear medicine*. 2014;28(7):638-45.
82. Savelli G, Lucignani G, Seregni E, et al. Feasibility of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of occult primary gastro-entero-pancreatic (GEP) neuroendocrine tumours. *Nuclear medicine communications*. 2004;25(5):445-9.
83. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2012;53(11):1686-92.
84. Sharma P, Arora S, Mukherjee A, et al. Predictive value of 68Ga-DOTANOC PET/CT in patients with suspicion of neuroendocrine tumors: is its routine use justified? *Clinical nuclear medicine*. 2014;39(1):37-43.
85. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, et al. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Annals of nuclear medicine*. 2012;26(9):738-43.

86. Mayerhoefer ME, Schuetz M, Magnaldi S, Weber M, Trattnig S, Karanikas G. Are contrast media required for (68)Ga-DOTATOC PET/CT in patients with neuroendocrine tumours of the abdomen? *European radiology*. 2012;22(4):938-46.
87. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, et al. Incidence of increased 68Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. *Journal of nuclear medicine*. 2011;52(6):886-90.
88. Al-Ibraheem A, Bundschuh RA, Notni J, et al. Focal uptake of 68Ga-DOTATOC in the pancreas: pathological or physiological correlate in patients with neuroendocrine tumours? *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(11):2005-13.
89. Kumar R, Sharma P, Garg P, et al. Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *European radiology*. 2011;21(11):2408-16.
90. Huppertz A, Balzer T, Blakeborough A, et al. Improved detection of focal liver lesions at MR imaging: multicenter comparison of gadoxetic acid-enhanced MR images with intraoperative findings. *Radiology*. 2004;230(1):266-75.
91. Vogl TJ, Kummel S, Hammerstingl R, et al. Liver tumors: comparison of MR imaging with Gd-EOB-DTPA and Gd-DTPA. *Radiology*. 1996;200(1):59-67.
92. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *European radiology*. 2012;22(2):458-67.
93. Beiderwellen KJ, Poeppel TD, Hartung-Knemeyer V, et al. Simultaneous 68Ga-DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: initial results. *Investigative radiology*. 2013;48(5):273-9.
94. Hicks RJ, Lau EW. PET/MRI: a different spin from under the rim. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36 Suppl 1:S10-4.
95. Donati OF, Hany TF, Reiner CS, et al. Value of retrospective fusion of PET and MR images in detection of hepatic metastases: comparison with 18F-FDG PET/CT and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Journal of nuclear medicine*. 2010;51(5):692-9.
96. Hartmann H, Zophel K, Freudenberg R, et al. [Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations]. *Nuklearmedizin*. 2009;48(5):201-7.
97. Langstrom B, Grahnen A, Honore PH, et al. The risk of exaggerated risk aversion-a life and death struggle for molecular imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2009;36(10):1693-4.

98. Ruf J. Cost comparison of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide scintigraphy and <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in Germany: two sides of two different coins. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(4):723-4; author reply 5-6.
99. Bonta DV, Wahl RL. Overcorrection of iodinated contrast attenuation in SPECT-CT: phantom studies. *Medical physics*. 2010;37(9):4897-901.
100. Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology*. 2014;270(2):517-25.
101. Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTATOC versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *Journal of nuclear medicine*. 2011;52(12):1864-70.

## 6. Liste der in dieser Schrift zusammengefassten Publikationen

**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”

Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jan;39(1):72-82.

IF: 5,114

**Schreiter NF**, Nogami M, Steffen I, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Röttgen R.

“Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours”

Eur Radiol. 2012 Feb;22(2):458-67.

IF: 3,548

Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, Pape UF, Hamm B, Brenner W, **Schreiter NF**.

“Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia”

Ann Nucl Med. 2012 Nov;26(9):738-43.

IF: 1,410

**Schreiter NF**, Maurer M, Pape UF, Hamm B, Brenner W, Froeling V.

“Detection of neuroendocrine tumours in the small intestines using contrast-enhanced multiphase Ga-68 DOTATOC PET/CT: the potential role of arterial hyperperfusion”

Radiol Oncol. 2014 Apr 25;48(2):120-6

IF: 1,667

Froeling V, Röttgen R, Collettini F, Rothe J, Hamm B, Brenner W, **Schreiter NF**.

“Detection of pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) using semi-quantitative [<sup>68</sup>Ga]DOTATOC PET in combination with multiphase contrast-enhanced CT”

Q J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Sep;58(3):310-8

IF: 1,724

**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”

Radiol Oncol. 2014 Nov 5;48(4):339-47

IF: 1,667

## 7. Erklärung

### Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift