

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig – Maximilians – Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Bedeutung der ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT in der Primär – und Rezidivdiagnostik neuroendokriner Tumoren

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig – Maximilians – Universität zu München

Vorgelegt von

Ramona Cindea – Drimus

Aus

Oradea

2016

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Marcus Hacker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Pöpperl

Priv.-Doz. Dr. Manfred Stangerl

Priv.-Doz. Dr. Clemes Cyran

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. Alexander Haug

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.2016

Für alle Patienten mit neuroendokrinem Tumor

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung

| | |
|--|----|
| Bedeutung neuroendokriner Tumoren und Epidemiologie..... | 11 |
| Definition und Klassifikation | 14 |
| Definition | 14 |
| Klassifikation | 15 |
| WHO – Klassifikation 2010 | 15 |
| Lokalisation und Symptome | 16 |
| Risikofaktoren | 18 |
| Diagnose und Therapie | 19 |
| Nachweis neuroendokriner Zellen und Tumormarker | 19 |
| Chromogranin A | 19 |
| Neuronenspezifische Enolase | 20 |
| Somatostatinrezeptoren..... | 20 |
| Diagnose | 22 |
| Labor | 22 |
| Bildgebung | 22 |
| Therapie | 24 |
| Prognose..... | 27 |

ZIELSETZUNG UND DURCHFÜHRUNG DER ARBEIT

| | |
|---|----|
| Zielsetzung..... | 28 |
| Durchführung der PET/CT - Untersuchungen..... | 28 |
| ⁶⁸ Ga - DOTATATE | 29 |

BESCHREIBUNG DER METHODIK UND DES STUDIENKOLLEKTIVS

| | |
|---------------------|----|
| Methodik | 31 |
| Datenerfassung..... | 31 |

| | |
|---|----|
| Primärdiagnostik..... | 34 |
| Rezidivdiagnostik..... | 35 |
| Auswertung und statistische Analyse | 36 |
| Kollektivbeschreibung | 36 |

ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

| | |
|---|----|
| Primärdiagnostik..... | 36 |
| Rezidivdiagnostik | 37 |
| Primärdiagnostik | 40 |
| Altersverteilung der Patienten in der Primärdiagnostik | 40 |
| Tumorarten und Lokalisation | 41 |
| Metastasen..... | 42 |
| Ergebnisse der PET/CT - Befundung | 43 |
| Positive Befundung und Erkennung von Metastasen..... | 43 |
| Negative Befundung | 45 |
| Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von NET in der Primärdiagnostik..... | 46 |
| Sensitivität für NET in der Primärdiagnostik..... | 47 |
| Spezifität für NET in der Rezidivdiagnostik | 47 |
| Positiv und Negativ Prädiktiver Wert von ⁶⁸ Ga – DOTATATE in der Primärdiagnostik von NET | 47 |
| Positiv Prädiktiver Wert..... | 47 |
| Negativ Prädiktiver Wert | 47 |
| Sensitivität und Spezifität von ⁶⁸ Ga – DOTATATE in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung (PD)..... | 48 |
| Unklare Raumforderungen | 49 |
| Klinische Symptome | 49 |
| Tumormarker..... | 49 |
| Sensitivität für die Entdeckung einzelner NET (PD)..... | 50 |
| Symptomatik | 51 |
| Laborchemische Ergebnisse | 52 |

| | |
|---|----|
| Höhe des Chromogranin A in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation(PD) | 52 |
| Darstellung der PET/CT – Befunde in Zusammenhang mit der Höhe des Chromogranin A (PD) | 53 |
| Primärdiagnostik Positiv | 53 |
| Primärdiagnostik Negativ | 54 |
| Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: PD/PET | 55 |
| Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: PD/NET | 56 |
| Confounder | 58 |
| Falsch positiv erkannte Entitäten | 60 |
| Falsch negativ erkannte Entitäten | 61 |
| Genetik und sonstige Zweittumoren | 62 |
| Genetik der Patienten mit NET | 62 |
| Zweittumoren im Kollektiv Primärdiagnostik | 63 |
| Rezidivdiagnostik | 64 |
| Alter der Patienten mit Rezidiv eines NET | 64 |
| Tumorarten und Lokalisation | 65 |
| Ergebnisse der PET/CT - Befundung | 68 |
| Positive Befundung | 68 |
| Negative Befundung | 69 |
| Metastasen | 69 |
| Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von NET – Rezidiven ... | 70 |
| Sensitivität für NET in der Rezidivdiagnostik | 71 |
| Spezifität für NET in der Rezidivdiagnostik | 71 |
| Positiv und Negativ Prädiktiver Wert von ⁶⁸ Ga – DOTATATE in der Rezidivdiagnostik von NET | 71 |
| Positiv Prädiktiver Wert | 71 |
| Negativ Prädiktiver Wert | 71 |

| | |
|--|----|
| Sensitivität und Spezifität von ⁶⁸ Ga – DOTATATE in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung(RD) | 72 |
| Unklare Raumforderungen | 73 |
| Klinische Symptome | 73 |
| Tumormarker | 73 |
| Sensitivität für die Entdeckung einzelner Tumorentitäten(RD)..... | 74 |
| Symptomatik und laborchemische Ergebnisse | 74 |
| Symptomatik | 74 |
| Laborchemische Ergebnisse | 75 |
| Höhe des Chromogranin A in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation(RD) | 75 |
| Darstellung der PET/CT – Befunde in Zusammenhang mit der Höhe des Chromogranin A (RD) | 76 |
| Rezidivdiagnostik Positiv | 76 |
| Rezidivdiagnostik Negativ..... | 77 |
| Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: RD/PET | 78 |
| Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: RD/NET | 79 |
| Confounder | 81 |
| Falsch Positiv erkannte Entitäten | 83 |
| Falsch Negativ erkannte Entitäten..... | 84 |
| Genetik und Zweittumoren in der Rezidivdiagnostik | 85 |
| Genetik und Zweittumoren bei Patienten mit NET – Rezidiv..... | 85 |
| Genetik und Zweittumoren bei Patienten ohne NET - Rezidiv | 85 |
| Zeitabstand zur Erstdiagnose | 86 |
| T – Test Gesamtdarstellung PET (PD + RD)..... | 88 |
| T – Test Gesamtdarstellung NET (PD + RD)..... | 89 |

DISKUSSION

| | |
|---|------------|
| Studienkollektiv | 91 |
| Primärdiagnostik..... | 91 |
| Rezidivdiagnostik | 92 |
| Studienprotokoll | 94 |
| PET/CT – Befundung | 94 |
| Metastasen | 95 |
| ⁶⁸ Ga – DOTATATE und die PET/CT | 95 |
| Vergleich mit anderer Bildgebung..... | 96 |
| Bedeutung von ⁶⁸ Ga – DOTA Peptiden in der NET - Diagnostik..... | 97 |
| Vergleich verschiedener DOTA - Peptide | 99 |
| Zukunftsausblick..... | 100 |
| Tumormarker | 101 |
| Confounder | 102 |
| Rezidivfrüherkennung | 103 |
| Einschränkungen und eventuelle Nachteile der Studie..... | 103 |
| | |
| SCHLUSSFOLGERUNG..... | 105 |
| ZUSAMMENFASSUNG..... | 106 |
| LEBENS LAUF..... | 108 |
| DANKSAGUNG..... | 111 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS..... | 112 |
| TABELLENVERZEICHNIS..... | 114 |
| LITERATURVERZEICHNIS..... | 116 |
| EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG..... | 124 |

EINLEITUNG

Bedeutung neuroendokriner Tumoren und Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren (NET) bilden eine Entität heterogener Neoplasien, welche sich von neuroendokrinen Zellen herleiten. Sie können gutartig bis maligne sein, Hormone produzieren, metastasieren und überall im Körper auftreten. Der Großteil dieser Tumoren zeigt jedoch ein eher langsames und verdrängendes Wachstum und die Inzidenz in der Weltbevölkerung ist gering, so dass im Allgemeinen das Wissen darüber nicht weit verbreitet ist.

Mit dem Begriff „Karzinoid“ beschrieb Lubarsch 1888 multiple Dünndarmtumoren [8]. 1890 vermutete Ranson bereits, dass die von NET verursachten Symptome einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von Hormonen zugrunde liegen [8]. Oberndorfer benannte im Jahre 1907 das „Karzinoid“, also einen karzinomähnlichen Tumor, der trotz seiner Fähigkeit zur Metastasierung langsamer wächst [7]. 1930 wurde von Cassidy zum ersten Mal das Karzinoid - Syndrom beschrieben. Er beobachtete bei einem Patienten eine anfallsartig auftretende starke Gesichtsrötung, welche sich bei Erregung oder während einer Mahlzeit verstärkte [7]. 1920 wurden Karzinoide den neuroendokrinen Zellen zugeschrieben, 1938 wurde erstmals belegt, dass neuroendokrine Zellen überall im Körper zu finden sind [8]. Der Begriff APUDom wurde 1967 von Pearson eingeführt. Er versuchte dadurch, die Tumoren nach ihren Fähigkeiten essentielle Aminosäuren, v.a. Tryptophan und Histidin, aufzunehmen, diese umzuwandeln, und dann biologisch aktive Amine auszuschütten (Serotonin und Histamin) [98], zu klassifizieren. Dieser Begriff hatte in der Vergangenheit insofern Bedeutung, als dass Serotonin v.a. von den Mitteldarmtumoren produziert wird (zu 90% von Entero - Chromaffinen Zellen [8]) und die Mitteldarmtumoren wiederum über die Hälfte aller GEP-NET ausmachen. Da es jedoch zu viele Ausnahmen gibt, das heißt andere Zellen, welche viele andere Stoffe als Serotonin produzieren, ist der Begriff APUDom mittlerweile nicht mehr aktuell. Alle Tumoren, welche sich von neuroendokrinen Zellen ableiten, heißen NET oder neuroendokrine Karzinome.

In den vergangenen Jahrzehnten ist die Inzidenz der NET weltweit, wie auch in Deutschland, angestiegen. Das Tumorregister München beschreibt in seinen neuesten Veröffentlichungen

(Erstellungsdatum Statistiken bezüglich GEP – NET, 02.04.2013) [22], eine starke Zunahme der Patienten mit NET in seinem Einzugsgebiet:

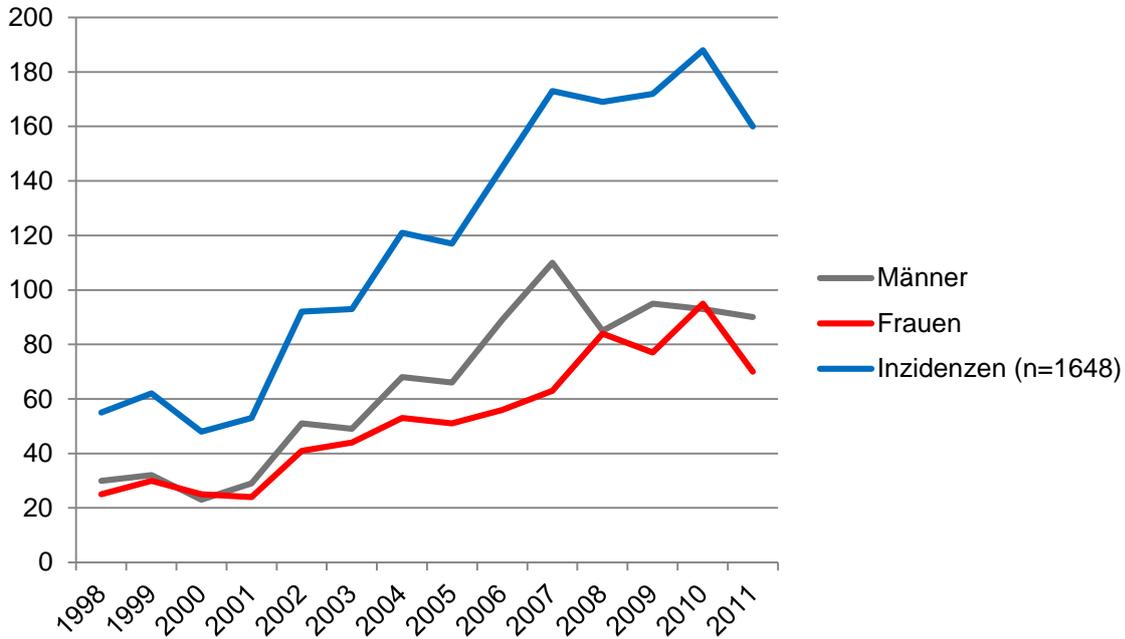


Abbildung 1, Inzidenzen (insgesamt n=1648) GEP-NET 1998-2011, nach dem Tumorregister München [22]

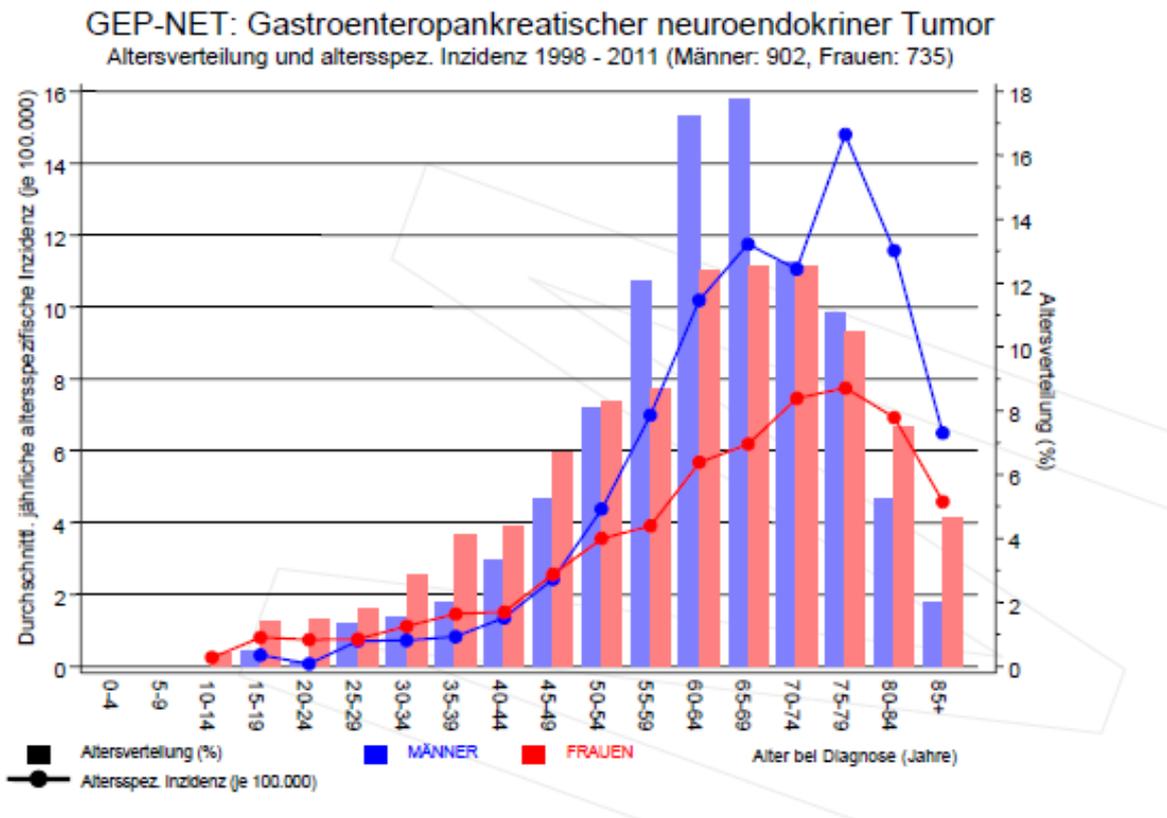


Abbildung 2, Inzidenz GEP - NET altersspezifisch, modifiziert nach [22]

Die Zunahme der Inzidenzen in den Jahren 2002 und 2007 ist auf eine Vergrößerung des Einzugsgebietes zurückzuführen. Allerdings kann man beobachten, dass auch zwischen den Jahren 2002 und 2007 die Inzidenz deutlich angestiegen ist. Die Geschlechterverteilung männlich zu weiblich für NET ist annähernd 1:1. Das mittlere Diagnosealter ist 62,2 Jahre (62,0 Jahre für Frauen und 62,4 Jahre für Männer) [22]. Die Inzidenzen für GEP – NET im Jahre 2011 sind folgende (bezogen auf 100 000 Einwohner):

Tabelle 1, Inzidenzen für GEP - NET (bezogen auf 100 000 Einwohner), modifiziert nach [22]

| Inzidenz 2011 | BRD | Europa | Weltweit |
|-----------------|-----|--------|----------|
| Männlich | 3,7 | 3,0 | 2,1 |
| weiblich | 2,7 | 2,4 | 1,8 |

Mit Zunahme des Lebensalters lässt sich ein deutlicher Anstieg, sowohl in der Inzidenz als auch in der Mortalität der Tumoren erkennen. Dies ist vor allem bei Männern ausgeprägt.

In den vergangenen Jahren hat der Anteil der Bevölkerung mit einer Krebserkrankung zugenommen, gleichzeitig hat der Krebs selbst als Todesursache aber leicht an Bedeutung verloren [22]. Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung ist annähernd konstant geblieben.

Aus diesen Angaben lassen sich für die Bedeutung der GEP – NET in der Bevölkerung folgende Schlüsse ziehen: Die Zunahme in der Inzidenz der GEP – NET lässt sich (neben der Vergrößerung des Einzugsgebietes) eher auf verbesserte Diagnosemöglichkeiten zurückführen als auf eine Veränderung der Krankheit oder der Bedingungen, unter denen sie auftritt. Ebendiese verbesserte Diagnostik zusammen mit neuen Therapiemöglichkeiten erklärt die insgesamt gesunkene tumorbedingte Mortalität trotz einer Zunahme der Inzidenz. Eine Zunahme der Sterblichkeit im ersten Jahr der Diagnosestellung liegt im erweiterten Einzugsgebiet des Tumorregisters München begründet, wo sich viele Seniorenpflegeheime befinden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass NET eher langsam wachsen und dadurch meist eine gute Prognose haben (Durchschnittssterblichkeit im ersten Jahr 12,9%). Darüber hinaus sind sie, da sie oft spät metastasieren, gut einer Therapie zugänglich. Es lohnt sich also durchaus, die Diagnostik und Therapiemöglichkeiten zu evaluieren und noch weiter zu verbessern.

Definition und Klassifikation

Definition

NET entstehen überall dort, wo neuroendokrine Zellen zu finden sind. Sie werden als „neuroendokrin“ bezeichnet, weil sie sich von Zellen ableiten, welche einerseits die morphologischen und funktionellen Charakteristika von endokrinem Gewebe zeigen, gleichzeitig aber Antigene exprimieren, die in Nervenzellen vorkommen, wie z.B. Synaptophysin und Chromogranin A [37]. Typische endokrine Organe sind die Adenohypophyse, die Schilddrüse, die Epithelkörperchen und die Nebenniere. Außerdem gibt es noch endokrine Zellen, die einzeln oder in kleinen Gruppen diffus im Gewebe verteilt sind. Diese Zellen bezeichnet man als das „disseminierte endokrine System“ [106]. NET können verschiedene biologisch aktive Hormone und Botenstoffe produzieren, deren nur teilweise oder gar nicht wirksame Vorstufen und diverse Peptide, welche im Körper nachweisbar sind, zum aktuellen Zeitpunkt jedoch (noch) keine bekannte Funktion haben („Tumormarker“); darüber hinaus können neuroendokrine Tumorzellen auch ihre Differenzierung zu einem anderen Typ wechseln oder ganz verlieren [98]. Man spricht von funktionell aktiven oder nicht aktiven NET [37]. Diese Unterteilung ist jedoch nur auf klinischer Ebene zu treffen, denn die Tumorzellen selbst können sich auf biologischer und morphologischer Ebene gleichen und sollten nach denselben diagnostischen und therapeutischen Kriterien behandelt werden [57]. Entsprechend dem am meisten produzierten bzw. sezernierten Stoff werden die funktionell aktiven NET z.B. als „Insulinom“ oder „Gastrinom“ bezeichnet [37].

Es gibt auch endokrine Zellen, welche Hormone produzieren und von ihrer Funktion her zu den inneren Drüsen gehören, jedoch vom Phänotyp und ihrer Proteinexpression her Nervenzellen ähnlich sind [101]. Sie finden sich oft diffus im Gewebe anderer Organe verteilt. Ein Beispiel dafür sind die C – Zellen, auch parafollikuläre Zellen der Schilddrüse genannt.

Im Oberflächen – und Drüsenepithel von Magen, Dünn – und Dickdarm und in den Gallenwegen und Pankreasgängen liegt weiterhin das Gastro – Entero – Pankreatische endokrine System, das aus geschätzt drei Milliarden Zellen besteht, die meist einzeln oder aber z.B. im Falle des Pankreas in Inseln zusammen liegen. Hier entstehen die meisten NET. Manche ihrer Signalmoleküle werden gleichzeitig von Neuronen und endokrinen Zellen freigesetzt [106].

Klassifikation

Anhand der Vielfalt der Eigenschaften und Lokalisationen der NET ist es nicht einfach, sie klar und eindeutig zu klassifizieren. Abhängig von ihrer Lokalisation zeigen sie Unterschiede bezüglich ihrer Biologie und ihrem klinischen Verhalten [85]. Auch das Metastasierungsmuster und die erforderliche therapeutische Herangehensweise können sehr variieren.

Unabhängig von ihrer Lokalisation können NET in zwei Hauptgruppen unterteilt werden [101]:

- A) Neuronaler Typ: Neuroblastome, Phäochromozytome, Paragangliome
- B) Epithelialer Typ: NET des GEP – Systems, der Bronchien und der Lunge

Die GEP – NET lassen sich wiederum in drei Untergruppen einteilen:

- 1) GEP – NET mit Hormonfreisetzung (funktionell aktiv), vorwiegend im Magen – Darm – Trakt lokalisiert, wird dann bei Serotoninfreisetzung als „Karzinoid – Syndrom“ bezeichnet
- 2) GEP – NET mit Hormongehalt, aber ohne Hormonfreisetzung (funktionell inaktiv)
- 3) GEP – NET im Rahmen von Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN) (funktionell aktiv oder inaktiv) [101]

Nur etwa ein Drittel aller NET setzt Hormone oder Hormon – ähnliche Stoffe frei [101], ist also somit funktionell aktiv.

WHO – Klassifikation 2010

Nach der WHO – Klassifikation von 2010 [37] gibt es vier Differenzierungsgrade bei neuroendokrinen Neoplasien zu unterscheiden:

- 1) Gut differenzierter NET (G1), meist beschränkt auf Mukosa/ Submukosa [101]
- 2) Weniger gut differenzierter NET (G2)
- 3) Schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom (G3) (kleinzellig/ großzellig)
- 4) Gemischtes adenoneuroendokrines Karzinom

ENETS, die European Neuroendocrine Tumour Society, hat eine TNM – Klassifikation inklusive Grading – Kriterien publiziert [47], [85], [86], deren prognostische Bedeutung von Srirajaskanthan et al in einer retrospektiven Studie mit 138 Dünndarm – NET belegt wurde [96]. Knochenmetastasen sind ein besonders schlechter Prognosefaktor und somit sollte die Lokalisation der Fernmetastasen genauer spezifiziert werden (PUL, pulmonary; HEP, hepatic; OSS, osseous etc.) [85]. Außerdem ist die Ausdehnung Tis (Tumour in situ) nur für das Magen – NET definiert [85].

Um Aussagen über die Differenzierung der Tumorzellen machen zu können (Status G1=gut bis G3=schlecht differenziert) wird der Ki – 67 Index angegeben. Dieser entspricht der Prozentzahl der Zellen in 10 HPF (High Power Fields), welche gerade proliferieren [85].

Lokalisation und Symptome

Entsprechend ihrer Lokalisation, ihrer ursprünglichen oder einer eventuell neuen Differenzierung im Rahmen der Tumormutationen verursachen NET ein breites Spektrum an Symptomen. Abgesehen von unspezifischen Symptomen wie verdrängendem Wachstum, Metastasierung und Einbruch in Nachbarorgane, verursachen v.a. funktionell aktive Tumoren verschiedenste Beschwerden. Der häufigste Manifestationsort von NET ist die Lunge, gefolgt vom GI – Trakt. Hier ist insgesamt die Appendix die häufigste Lokalisation eines NET (50% aller), 20% finden sich im Vorderdarm, 15% im letzten Teilstück des Ileum und 15% im Hinterdarm, wobei die Häufigkeiten regional differieren [37]. Zu den sezernierten Stoffen gehören je nach Lokalisation und Differenzierung der Zellen Serotonin, Tachykinine, Katecholamine, Prostaglandine und Histamin [19]. Unten stehende Tabelle zeigt eine Übersicht über Lokalisation, Klinik, Malignität und die produzierten Hormone der häufigsten NET:

Tabelle 2, modifiziert nach [37], [106], [107]; Lokalisationen und Hormone von GEP-NET (z.B. Pankreas (99%), Insulinom 5-10%: 99% aller Insulinome sind im Pankreas lokalisiert, 5-10% aller Insulinome sind maligne)

| Lokalisation | Tumor&Malignität | Hormon/ Peptid | Klinik |
|--------------|---|----------------|---|
| Pankreas | Funktionell inaktiver Tumor → 60 – 80% | keines | Verdrängendes Wachstum, unspezifisch |
| Mitteldarm | | | |

| Lokalisation | Tumor&Malignität | Hormon/ Peptid | Klinik |
|--|--|---|---|
| Vorderdarm | | | |
| (Pankreas, Magen, Duodenum) | | | |
| Pankreas (99%) | Insulinom → 5 – 10% | Insulin, C – Peptid, Proinsulin | Hypoglykämie, Synkopen, passagere Lähmungen |
| Pankreas (80%), Magen/Duodenum (20%) | Gastrinom → 60 – 80% | Gastrin | Peptische Ulzera, Durchfälle, Hypoglykämie, Blutung |
| Pankreas (95%) | Glukagonom → 60% | Glukagon | Dermatitis/Exanthem, Glossitis, Durchfälle, Diabetes Mellitus (event. mit psych. Störungen) |
| Pankreas, Mitteldarm | Somatostatinom → 50% | Somatostatin | Diabetes, Steatorrhö, Cholelithiasis |
| Pankreas (90%) | Vipom → 50% | VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid) | Durchfälle, Flush, Azidose, Hypokaliämie, Hyperglykämie |
| Pankreas, Mitteldarm | PPom → ? | Pankreatisches Polypeptid | Keine typische Symptomatik |
| Pankreas, Mitteldarm | Neurotensinom | Neurotensin | Keine typische Symptomatik |
| Pankreas | Tumoren mit ektooper Hormonproduktion → 90% | ACTH, GRF, CRF | Je nach Hormonproduktion |
| Mitteldarm | | | |
| (Jejunum, Ileum, Colon ascendens) | | | |
| Ösophagus (1%) | Karzinoid, NET mit | Serotonin, | Karzinoidsyndrom; |
| Magen (2%) | Lebermetastasen → | Tachykinine, | Flush, Diarrhö, |
| Duodenum (5%) | Appendix 2%, andere | Gastrin, VIP, | Endokardfibrose, |
| Jejunum (3%) | Ileum Lokalisationen ca. 30%, | Substanz P, | Ulzera, Pellagra, |
| (25%) Appendix (45%) | Tumoren >2cm 100% | Somatostatin, | Arthralgien, |
| Kolon (5%) | Rektum | Neurotensin B | Bronchospasmus, |
| (15%) | | | Teleangiektasien |

| Lokalisation | Tumor&Malignität | Hormon/ Peptid | Klinik |
|---|------------------|----------------|-------------------|
| Enddarmtumoren | | | |
| (Colon transversum, Colon descendens, Sigma, Rektum) | | | |
| | | Chromogranin A | Nicht funktionell |

Risikofaktoren

Die meisten NET treten sporadisch auf (>90%, [8]). Es gibt offensichtlich wenige Umweltfaktoren, welche das Auftreten begünstigen, dazu gehört das Rauchen beim kleinzelligen Bronchialkarzinom [8]. Für NET im Allgemeinen scheinen Rauchen und Diabetes keine Risikofaktoren zu sein, jedoch wird ein vermehrtes Auftreten von neuroendokrinen Magentumoren bei Frauen mit Diabetes und positiver Familienanamnese für NET beobachtet [32]. Eine langjährige Hypergastrinämie kann darüber hinaus eine Hyperplasie der ECL – Zellen (Entero – Chromaffine – Like Cells) des Magens auslösen und zu multiplen Magen – NET des Korpus führen [106],[47],[38]. Genetische Faktoren determinieren das Auftreten von NET in mehreren Organsystemen bei den Multiplen Endokrinen Neoplasien (MEN1 und MEN2) [37]. Die Häufigkeit jeweils für MEN1 und MEN2 beträgt 1:50000, die Syndrome werden autosomal – dominant vererbt und beruhen auf einer Mutation im Menin – Gen (11q13) für MEN1, und Mutationen im Ret – Protoonkogen (10q11.2) für MEN2. Beim MEN2b – Syndrom gibt es auch Neumutationen.

- MEN1 = Wermer – Syndrom: Primärer, Hyperparathyreoidismus, Pankreas – NET (Insulinom, Gastrinom, etc.), Hypophysentumoren
- MEN2a = Sipple – Syndrom: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, primärer Hyperparathyreoidismus
- MEN2b = Gorlin – Syndrom: Medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, Schleimhautneurinome, Ganglioneuromatose, marfanoider Habitus
- FMTC – only = Non – MEN: (20% der MEN2 – Fälle): nur familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom [37]

Diagnose und Therapie

Nachweis neuroendokriner Zellen und Tumormarker

Zur Diagnose funktionell aktiver NET ist es hilfreich, die oben genannten Hormone, Botenstoffe und ihre entsprechenden Abbauprodukte im Blut, Serum und Urin oder anderen Körperflüssigkeiten nachzuweisen. In manchen Fällen werden die Produkte auch nicht sezerniert (z.B. im Rahmen von Entdifferenzierung verlorengegangene Fähigkeiten zur Sekretion) und verbleiben im Zellinneren oder an der Oberfläche. Dann können sie entweder nach Extraktion immunhistochemisch markiert werden und dienen der Tumorentifikation oder sie werden durch nuklearmedizinische Methoden im Körper dargestellt. Chromogranin A und Neuronenspezifische Enolase gehören zu den sensitivsten Tumormarkern für NET. Der PET/CT Tracer ^{68}Ga – DOTATATE bindet an den Somatostatinrezeptor.

Chromogranin A

Chromogranine bilden eine Gruppe löslicher, saurer Proteine, welche zusammen mit anderen Hormonen und Peptiden von vielen neuroendokrinen Zellen gespeichert und sezerniert werden [47], [36]. Während noch vor einigen Jahren die Funktion des Chromogranin A nicht eindeutig geklärt war [24], postulieren einige Autoren seine Bedeutung in der Regulation des Glukose – und Kalziumstoffwechsels, für kardiovaskuläre Funktionen, gastrointestinale Motilität und Nozizeption, Geweberegeneration, in der Entzündung und in der ersten Phase der Abwehr von Mikroorganismen [36]. Es wird oft noch von Zellen produziert, welche zu undifferenziert sind, um andere spezifische Hormone zu bilden [24], allerdings nimmt die Chromogranin A – Expression bei zunehmender Entdifferenzierung auch ab [85].

Insgesamt wird Chromogranin A derzeit als einer der zuverlässigsten Tumormarker neuroendokriner Neoplasien angesehen. Eine Korrelation der Plasmaspiegel mit der Tumormasse erscheint wahrscheinlich [24], eine Lebermetastasierung und eine lokale Progression gehen mit erhöhten CgA – Werten einher [9], [112], während eine besonders extensive Metastasierung wiederum niedrigere Spiegel nach sich ziehen kann [112]. Vermutlich hat dies mit der Entdifferenzierung der Zellen zu tun. Sensitivität und Spezifität werden von verschiedenen Autoren mit 68 – 84%, respektive 71 – 90% angegeben [9], [112].

Neuronenspezifische Enolase

Ein weiterer Tumormarker ist NSE. Es handelt sich hierbei um das $\gamma - \gamma$ Dimer des glykolytischen Enzymes Enolase, welches im Zytoplasma neuroendokriner Zellen nachweisbar ist [47]. Die kommerziell erhältlichen Antikörper sind recht unspezifisch und lagern sich auch in nicht neuroendokrinem Gewebe ab, wie z.B. in quergestreifter Muskulatur [47]. Außerdem wird neuronenspezifische Enolase auch in nicht neuroendokrinem Gewebe gebildet, wie z.B. in manchen Pankreastumoren [47] und im Nervengewebe, wo es unter anderem bei Schädigung (Hirntrauma, Schlaganfall, etc.) vermehrt freigesetzt wird und zur Prognoseabschätzung bestimmt werden kann [18], [26]. Vermutlich liegt es an diesen und anderen Gründen, dass die Sensitivität des NSE in der Diagnostik von NET lediglich um 32,9% eingeschätzt wird [9]. Dennoch gibt es Hinweise darauf, dass das NSE – Gen eine Rolle bei der Entstehung von Karzinomen der Lunge mit neuroendokriner Differenzierung spielt (eine Down – Regulation der Genexpression induziert Apoptose) [113], und dass erhöhte Spiegel durchaus mit Entstehung besonders dieser NET korrelieren. Außerdem wird seine diagnostische Spezifität mit bis zu 100% angegeben [9].

Somatostatinrezeptoren

Somatostatinrezeptoren (ssr) gehören zu den G – Protein gekoppelten Rezeptoren. Fünf Subtypen sind bekannt ($ssr_1 - ssr_5$), wobei durch alternatives Splicen der ssr_2 – mRNA zwei Subtypen, nämlich ssr_{2A} und ssr_{2B} entstehen [53]. Das GHIH (Growth Hormone Inhibiting Hormone) hat vielfältige Wirkungen, wie die Hemmung der Sekretion von Hormonen der Hypophyse und des Gastro – Intestinal – Traktes [53]. Außerdem wirkt Somatostatin auch als Neurotransmitter im ZNS. Es wird im Hypothalamus und in D – Zellen des Pankreas und des Verdauungstraktes gebildet [41]. Manche Autoren postulieren Wirkungen des Somatostatin auf das Immunsystem, wie etwa Beeinflussung der Zellproliferation, der Zytokin – und Immunglobulinproduktion und der natürlichen Killerzellen, da an der Oberfläche von Immunzellen im peripheren Blut und in lymphatischem Gewebe ssr nachgewiesen wurden [53]. Tatsächlich geben mehrere Quellen das Vorkommen von ssr auf lymphatischen Zellen an [84], [78]. Aktivierte ssr hemmen außerdem das Wachstum von Tumorzellen direkt durch die Blockade mitogener Signale und führen so zur Einleitung der Apoptose [69]

Ssr kommen auf und in vielen anderen sowohl „normalen“ als auch neoplastischen und anderweitig veränderten Zellen vor:

Tabelle 3, Vorkommen der Somatostatinrezeptoren

| | |
|---|---|
| Physiologisches Vorkommen [84], [81] | Inselzellen des Pankreas (nicht im exokrinen Pankreas [77]), Milz, Nebennierenmark, Mukosa des Verdauungstraktes, Stroma der Prostata, Gefäßwände, Nervenplexus, Lymphatisches Gewebe [84], Gehirn, Thymus, Niere, Schilddrüsenepithel, Neuroendokrines Gewebe [81] |
| Neuroendokrines neoplastisches Gewebe [81] | Hypophysenadenom, Pankreas – NET, Karzinoid, Phäochromozytom, Paragangliom, Medulläres Schilddrüsenkarzinom (C – Zell), Kleinzelliges Lungenkarzinom [81] |
| Neurales neoplastisches Gewebe [76], [51] | Meningeom, Neuroblastom, Medulloblastom [51], Schwannom [76] |
| Sonstiges neoplastisches Gewebe [81], [51] | Lymphome, Mammakarzinom, Nierenzellkarzinom, Hepatozelluläres Karzinom, Magenkarzinom, Prostatakarzinom, Sarkome [51], Allgemein mesenchymale Tumoren [81] |
| Anderweitig verändertes Gewebe [31], [102], [83], [79] | Synoviales Gewebe im Rahmen entzündlicher Veränderungen (Rheumatoide Arthritis) [83],[102], Magen – Darm – Trakt im Rahmen entzündlicher Veränderungen (Colitis Ulcerosa und Morbus Crohn) sowie zugehörige Venen des entzündlich veränderten Gewebes [79], Schilddrüsenerkrankungen, Erkrankungen der Brust, Granulomatöse Erkrankungen, Nebenniere, Parapelvine renale Zysten, OP – Narben [31], Gefäßsystem verschiedener Tumoren [37] |

Die Verteilung der einzelnen Subtypen der ssr ist größtenteils gewebspezifisch. Ssr₂ ist dabei der weitaus häufigste Subtyp. Etwa 80% aller GEP – NET exprimieren ssr₁ und ssr₂, wobei die ssr – Expression mit zunehmender Entdifferenzierung der Tumorzellen abnimmt [68]. Das Wachstumshormon (GH) – produzierende Hypophysenadenom exprimiert vor allem ssr₅ [80].

Ssr können in vitro durch Autoradiographie und immunhistochemisch, sowie durch Reverse – Transkriptase Polymerase Kettenreaktion (RT – PCR) und In – Situ Hybridisierung (ISH) [68] dargestellt werden. Zur in vivo – Darstellung von ssr wurde im Jahre 1989 von Krenning et al. ein radioiodiniertes Somatostatinanalogon verwendet [51]. Die Peptidrezeptor – Szintigraphie wurde geboren. Im Laufe der Zeit wurde die Technik verbessert, das ¹¹¹In – markierte Somatostatinanalogon [¹¹¹In – DTPA⁰]octreotid (OctreoScan) wird mittlerweile am häufigsten verwendet [51].

In den letzten Jahren hat die Bedeutung der Positronen – Emissions – Tomographie (PET) für die Darstellung von ssr stark zugenommen. Das hat mehrere Gründe: die neu entwickelten Positron – emittierenden Somatostatinanaloge (z.B. ⁶⁸Ga – DOTATATE) haben eine höhere Affinität zum Rezeptor als die gebräuchlichen γ – emittierenden Substanzen. Dies gilt vor allem, aber nicht nur, für den Subtyp ssr₂. Darüber hinaus liegt der Vorteil der PET in der besseren räumlichen Auflösung, was durch Fusion mit der Computertomographie (CT) noch

gesteigert wird [51]. Entsprechend einer Vergleichsstudie mit 59 Patienten bietet ^{68}Ga – DOTATATE im Vergleich zu Octreoscan in bis zu 83% der Patienten zusätzliche diagnostische Informationen, und das bei kürzerer Untersuchungszeit und niedrigerer Strahlenexposition [40].

Die Interpretation bildgebender Befunde, welche auf Darstellung von sss basieren, erfordert in jedem Fall die genaue Kenntnis der physiologischen Rezeptordichte und Rezeptorverteilung im menschlichen Körper. Besonders die Hypophyse, die Milz, Niere und Nebenniere sowie der Proc. Uncinatus des Pankreas zeigen auch im gesunden Organismus erhöhte SUV – Werte (SUV = Aktivitätskonzentration [Bq/ml] * Normierungswert / applizierte Aktivität [Bq]), [49].

Diagnose

Die Grundprinzipien in der NET – Diagnostik sind: Tumorsuche bei auffälliger Klinik und Symptomkomplexen oder (v.a. bei nicht – funktionellen NET) Identifikation und Lokalisation von Raumforderungen. Im Allgemeinen gilt:

Labor

Bei Symptomen eines Karzinoid – Syndroms sollte die 5 – HIES (5 – Hydroxyindolessigsäure, Abbauprodukt des Serotonins) Konzentration bzw. Gehalt im 24h – Urin und eventuell die Serum – Serotonin - Konzentration bestimmt werden. Vor der Bestimmung ist auf Serotonin – reiche Lebensmittel zu verzichten (u.a. Bananen, Auberginen, Avocados, Melonen, Tomaten, Walnüsse, Ananas) und die Einnahme von Antihistaminika, Antihypertensiva und Neuroleptika möglichst zu vermeiden [37].

Bildgebung

Zunächst ist es wichtig, den Primärtumor aufzufinden, später geht es um das Staging. Für die Darstellung des Primärtumors eignet sich die Endoskopie, Endosonographie, das MRT (auch mit MRCP und MR – Angio) und das CT [37]. Die Identifikation eines kleinen Tumors im distalen Ileum kann schwierig sein. Hierzu kann die Koloskopie hilfreich sein [23].

Zur weiteren Identifikation der Tumorart dienen verschiedene nuklearmedizinische Verfahren. Es gibt die sss – Szintigraphie (^{111}In – DTPA⁰Octreotid, auch OctreoScan), die ^{123}J – MIBG – Szintigraphie (^{123}J – Metaiodobenzylguanidin ist ein Noradrenalin – Analogon und stellt z.B.

Phäochromozytome und Neuroblastome dar), vorzugsweise in Kombination mit dem SPECT – Verfahren, mit dem auch dynamische Prozesse dargestellt werden können, und in der Zwischenzeit die PET bzw. das PET/CT. Die ^{123}J – MIBG – Szintigraphie spielt weiterhin eine Rolle in der Entdeckung v.a. neuroektodermalen Tumorgewebes [54].

Was den genauen Tracer in der PET/CT – Diagnostik angeht, gibt es mehrere Möglichkeiten. ^{18}F – DOPA stellt den präsynaptischen Dopamin – Pool, bzw. die präsynaptische dopaminerge Funktion dar. In der FDG – PET werden Zellen mit erhöhtem Glukoseverbrauch dargestellt. Da NET jedoch in den meisten Fällen eher langsam proliferieren, ist dieser Tracer im Gegensatz zur ssr – Darstellung weniger geeignet [2]. Lediglich für schlechter differenzierte und undifferenzierte neuroendokrine Karzinome ist die Bildgebung mit FDG von Vorteil [45]. Insgesamt gilt die ssr – Darstellung durch ^{68}Ga – DOTA – Peptid – PET/CT als Standard in der Primärtumorsuche [37].

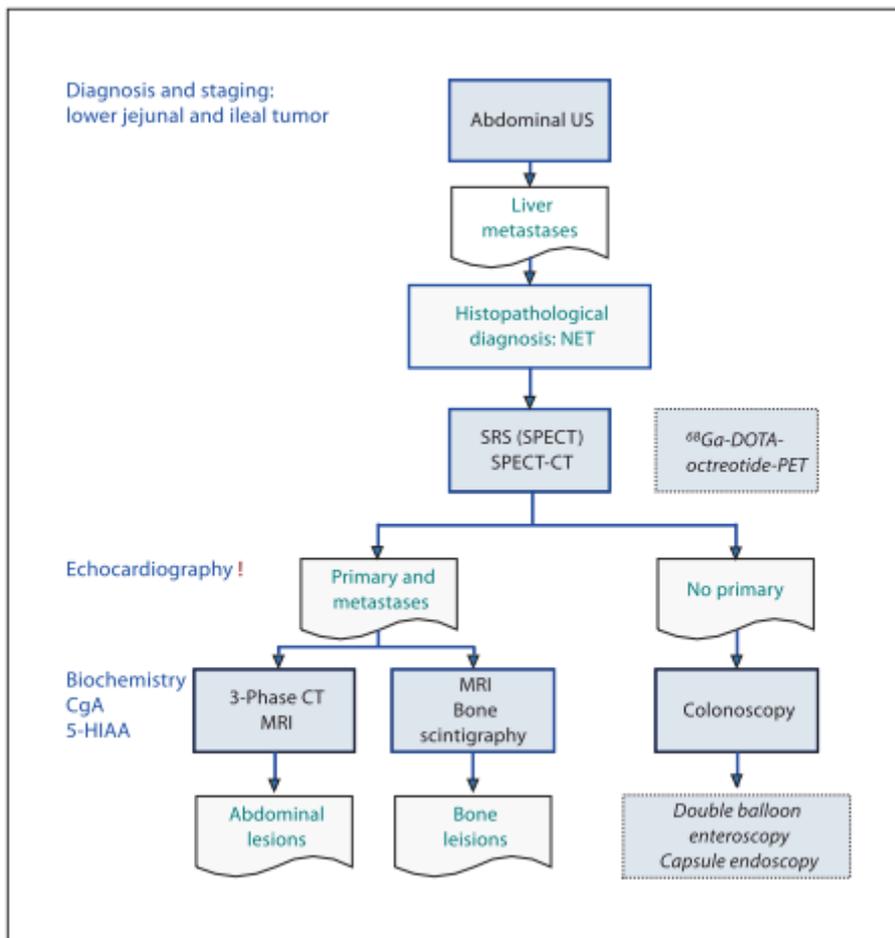


Abbildung 3, Diagnose und Staging von NET des unteren Jejunum und Ileum [23]

Weiterhin werden zur Diagnose von NET eventuell die Angiographie und bei V.a. Karzinoid des Bronchialbaumes die Bronchoskopie eingesetzt [37]. Es muss bei Karzinoidsyndrom auch immer eine Echokardiographie zum Ausschluss oder Evaluation einer Herzbeteiligung erfolgen [23].

Beim Staging geht es in erster Linie um den Nachweis von Lebermetastasen; dafür sind die Sonographie (mit oder ohne Kontrastmittel) und die CT geeignet und in erster Linie die MRT mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel [37].

Zur Abschätzung der Proliferationsaktivität dient der Ki67 – Index, der histologisch bestimmt wird. Werden z.B. in der Abdomensonographie Lebermetastasen nachgewiesen, sollten diese punktiert werden [23].

Für das Insulinom gibt es den Fastentest als zusätzliche spezifische Diagnostik. Beim Gastrinom ist der basale Gastrinwert stark erhöht, außerdem steigt der Gastrinspiegel nach Provokation im Sekretintest übermäßig an. Beim sog. Vipom werden erhöhte Werte von Vasoaktivem Intestinalen Peptid im gekühlten EDTA – Plasma nachgewiesen [37].

Therapie

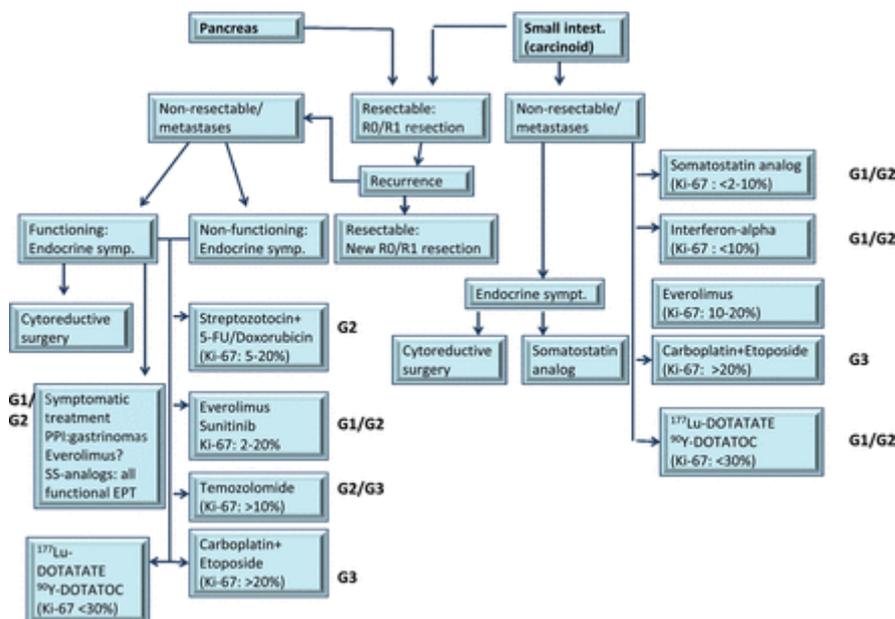


Abbildung 4, Therapie bei NET [66]

Die Therapie bei NET gestaltet sich sehr individuell, da sie von vielen Faktoren abhängig ist: der Primärtumorlokalisation, der Proliferationsrate (Ki – 67), der Funktionalität und der Metastasierung. Eine allgemeine Übersicht zeigt oben stehende Grafik.

Die Zielsetzung der Therapie ist falls möglich immer kurativ. Selbst bei metastasierten NET des distalen Jejunum und Ileum ist in bis zu 20% der Fälle das Erreichen eines kurativen Zieles (Resektion des Primärtumors mit Lymphknoten und Metastasen) möglich [23]. Die Größe des Primärtumors korreliert nicht zwingend mit der Metastasierung [23]. Bei Karzinoidsyndrom ist eine perioperative Prophylaxe mit einem Somatostatin - Analogon notwendig [1]. Die Chirurgie erfolgt nach onkologischen Kriterien [66].

Somatostatin - Analoga sind weiterhin die Standardtherapie von ilealen NET (G1 und G2 [87]) jeder Größe [67],[58]. Die PROMID – Studie suggeriert eine antiproliferative Wirkung von LAR Octreotid (octreotide long – acting release) zusätzlich zur Symptomkontrolle mit einer time to progression von 14,3 Monaten (vgl. 6 Monate unter Placebo), sowohl in funktionell aktiven als auch inaktiven NET [87].

Im Falle einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung wird eine Operation empfohlen, sofern mehr als 70% der Tumormasse entfernt werden kann, bzw. einzelne Metastasen resektabel sind [66]. Dies dient zum einen der Kontrolle von endokrinen, aber auch lokalen Symptomen. In der palliativen Situation gibt es darüber hinaus mehrere Therapiemöglichkeiten, welche je nach Primärtumor, Proliferationsrate und Tumorausbreitung individuell ausgewählt und kombiniert werden können.

Alternativ zur operativen Entfernung einzelner Metastasen können lokoregionale Verfahren wie Radiofrequenzablation (RFA), selektive hepatische transarterielle Embolisation oder Chemoembolisation (TAE/TACE) oder selektive interne Radiotherapie (SIRT) je nach klinischer Situation erwogen werden [66],[37].

Sunitinib (ein VEGF – Tyrosinkinase - Inhibitor) und Everolimus(ein mTOR – Inhibitor) sind neuere molekular zielgerichtete Therapien, die insbesondere bei pankreatischen NET wirksam sind [37],[109]. Verschiedene Studien (u.a. RADIANT – 2 und Radiant 3) demonstrieren signifikante anti – Tumor Aktivität und eine Verlängerung der time to progression (11 vs. 4,6 Monate für Everolimus in Kombination mit Octreotid, 11 vs. 5,5 Monate für Sunitinib im vgl. zu Placebo) [70], [111], [75].

Weiterhin besteht für NET mit Lebermetastasen die Möglichkeit einer PRRT (Peptid – Rezeptor – Radionuklid - Therapie) mit einem Betastrahler [66]. Die Indikation hierfür sind ssr – positive inoperable Tumoren, welche gegenüber Somatostatin – Analoga refraktär sind [23]. Unabhängig vom Primärtumor und der funktionellen Aktivität kann die Therapie bei allen metastasierten NET eingesetzt werden, wobei die Ansprechraten für Pankreas NET höher sind als für Ileum – NET [66]. Das beste Ansprechen zeigen bislang metastasierte Rektum – NET [50]. Es gibt zum einen die Möglichkeit einer PRRT mit ^{90}Y ; dieses ist verfügbar als ^{90}Y – DOTATATE oder ^{90}Y – DOTATOC. Die emittierten Elektronen haben eine relativ hohe Energie ($E_{\text{max}} = 2,28\text{MeV}$) und penetrieren das Gewebe somit bis zu 12mm tief [28]. Die Halbwertszeit beträgt etwa 2,7 Tage. Die andere Möglichkeit ist die Therapie mit ^{177}Lu – DOTATATE oder ^{177}Lu – DOTATOC. ^{177}Lu hat eine Halbwertszeit von 6,7 Tagen, es emittiert neben Elektronen mit einer $E_{\text{max}} = 0,5\text{MeV}$ und einer Eindringtiefe von etwa 2mm auch γ – Strahlung, wodurch der Therapieeffekt überwacht werden kann. Um die Niere und das Knochenmark zu schonen, sind Infusionen mit Arginin und Lysin und eine Dosisanpassung sinnvoll [23]. Kwekkeboom et. al. berichten, dass die Therapie mit ^{177}Lu – DOTATATE eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigt [51]. ^{90}Y – DOTATOC und ^{177}Lu – DOTATATE führen zu einer Tumorregression, wobei die time to progression bis zu 40 Monate betragen kann [51].

Eine palliative Chemotherapie ist indiziert bei metastasierten G1/G2 – NET und bei allen G3 – NET unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors [66]. Hierbei wird bei G1/G2 – Tumoren eine Kombination von Streptozotocin und 5 – Fluoruracil/Doxorubicin und bei rascher progredienten G3 - Tumoren die Therapie mit Cisplatin und Etoposid empfohlen [66],[37]. Pankreas – NET zeigen auch ein gutes Ansprechen auf Temozolomide mit oder ohne Capecitabine [66].

Bei fehlender Symptomkontrolle eines Karzinoidsyndroms unter Somatostatin – Analoga kann, allerdings unter dem Risiko höherer Toxizität, ein Therapieversuch mit IFN - α erfolgreich sein [65],[37]. Auch der Serotoninantagonist Cyproheptadin kann bei Karzinoidsyndrom eingesetzt werden [37].

Insulinome sind meist gutartig, deswegen ist in 90% der Fälle eine chirurgische Entfernung möglich. Bei Inoperabilität oder Metastasierung und präoperativ wird die medikamentöse Hemmung der Insulinsekretion durch Diazoxid (Proglicem®), Octreotid oder Lanreotid angestrebt. Diese Präparate wirken jedoch nur bei Insulinomen mit typischen Sekretgranula (50% d.F.) [37].

Gastrinome und VIPome sind meist maligne (60 – 70%), entsprechend ist eine kurative Operation nur in etwa 30% der Fälle möglich. Bei Gastrinomen wird eine medikamentöse Säureblockade mit Protonenpumpeninhibitoren durchgeführt[37].

Prognose

Ingesamt ist die Prognose verhältnismäßig gut, sie hängt jedoch natürlich vom Metastasierungs – und Differenzierungsgrad ab. Für das Appendix – Karzinoid beträgt die 10 – Jahres – Überlebensrate 99%, für NET allgemein beim Fehlen von Metastasen >90%. Die 10 – JÜR beim metastasierten NET ist ca. 50% [37]. Obwohl viele NET bei Diagnosestellung noch lokalisiert sind und kurativ reseziert werden können, erleiden bis zu 77% dieser Patienten innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv [11], [27].

ZIELSETZUNG UND DURCHFÜHRUNG DER ARBEIT

Zielsetzung

Es ist bekannt, dass die neuen Positron – emittierenden Tracer in der Diagnostik von NET eine große Rolle spielen und den γ – emittierenden Vorgängern überlegen sind. Für die Therapie und auch Prognose von Patienten ist die zuverlässige Tumordetektion, oder im Umkehrschluss der zuverlässige Ausschluss des Vorliegens eines NET, von eminenter Bedeutung. Beides ist bei Patienten mit dem klinischen Verdacht auf das Vorliegen eines NET herausfordernd aufgrund der Vielfältigkeit und Unspezifität der zugrundeliegenden Symptome. Auch die zuverlässige Diagnose eines Rezidivs nach kurativer Resektion eines NET ist schwierig, insbesondere aufgrund des teilweise ungewöhnlichen Metastasierungsmusters. In dieser Arbeit wurde aus dem Patientengut der LMU – Kliniken Großhadern und Innenstadt in München die Sensitivität und Spezifität des nuklearmedizinischen Tracers ^{68}Ga – DOTATATE (^{68}Ga – DOTA⁰, Tyr³]octreotate) für die Primär – und Rezidivdiagnostik neuroendokriner Tumoren ermittelt.

Durchführung der PET/CT - Untersuchungen

Das Klinikum Großhadern besitzt einen Ge/Ga – Generator. Das gewonnene ^{68}Ga wird von den Radiochemikern vor Ort an DOTATATE gekoppelt und für die Injektion aufgearbeitet. Die PET – Untersuchungen wurden in Großhadern mit einem Siemens Biograph 64 True Point (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) – Gerät und in der Innenstadt mit einem GE Discovery 64 slices PET/CT – Scanner (GE Healthcare, Pollards Wood, United Kingdom) mindestens 60 Minuten nach intravenöser Injektion von 200MBq ^{68}Ga - DOTATATE durchgeführt. Die Scans wurden im 3D – Modus mit jeweils 3 Minuten pro Bettposition aquiriert. Die Schwächungskorrektur erfolgte aus der diagnostischen CT. Es wurde zusätzlich i.v. – Kontrastmittel verwendet.

Die Aufnahmen wurden mithilfe des Hermes Hybrid Viewers (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) interpretiert. Diese Software ermöglicht sowohl eine Ansicht der fusionierten PET/CT – Bilder, als auch ihre vergleichende Nebeneinander – Ansicht.

Die Befunde wurden von jeweils einem Nuklearmediziner und einem Radiologen ausgewertet, welche mit der klinischen Anamnese der Patienten vertraut waren. Es wurde nach pathologisch erhöhtem Tracer – Uptake gesucht.

⁶⁸Ga - DOTATATE

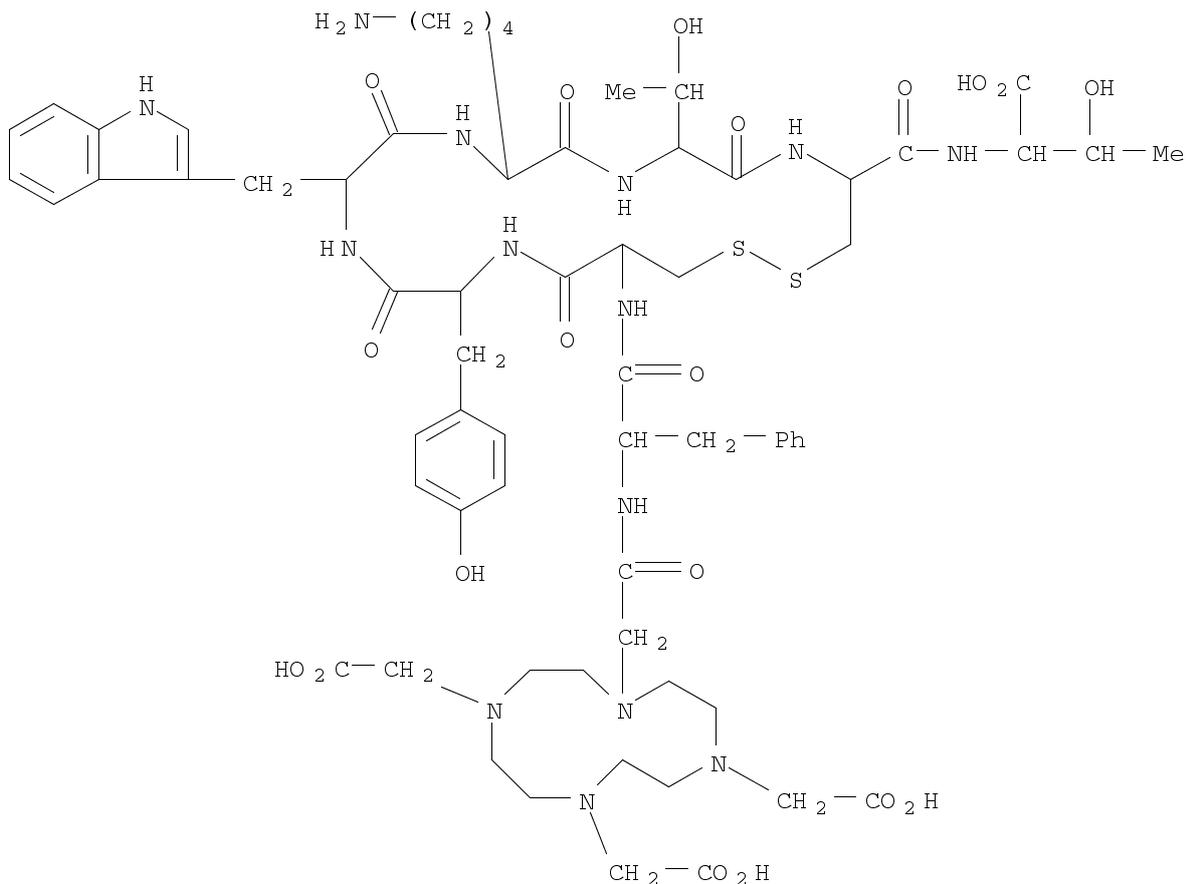


Abbildung 5, Strukturformel DOTA-TATE

DOTA-TATE ist das Amid der Säure DOTA mit (Tyr³)-Octreotate (TATE). Hierbei fungiert DOTA als Chelatligand für Radionuklide (hier ⁶⁸Ga). TATE ist ein Derivat des Octreotid und dient als Ligand für Somatostatinrezeptoren.

Das ⁶⁸Ga – Isotop des Galliums ist radioaktiv und hat ausgezeichnete Eigenschaften für die Verwendung in der diagnostischen Nuklearmedizin. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit von 67, 629 Minuten zu 89% unter Aussendung eines Positrons mit maximal 1,9MeV und zu 11% unter Elektroneneinfang, jeweils in das stabile Isotop ⁶⁸Zink [14]. Das Positron hat in der nuklearmedizinischen Anwendung eine Reichweite von einigen Millimetern, bis es auf ein Elektron trifft. Durch Annihilierung entstehen zwei Photonen mit je 511 keV, deren Aussendung

und Lokalisation detektiert wird. Auf diese Weise, insbesondere durch entsprechende PET/CT – Fusion, lassen sich durch ^{68}Ga – DOTATATE markierte SSR genau lokalisieren.

Die kurze Halbwertszeit des ^{68}Ga passt sehr gut zur Pharmakokinetik vieler Peptide, z.B. Octreotate. Allerdings muss es entsprechend vor Ort, also in der Klinik hergestellt werden, da ein Versand dadurch nicht möglich ist. Im Gegensatz zum ^{18}F , dessen Herstellung ein Zyklotron in unmittelbarer Nähe erfordert, lässt sich ^{68}Ga recht einfach und preiswert im $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ – Radionuklidgenerator herstellen [12]. ^{68}Ge Germanium ist ebenfalls radioaktiv und zerfällt in 270,8 Tagen unter Elektroneneinfang in ^{68}Ga [55]. Es wird in einem gewissen Gleichgewicht also ständig ^{68}Ga gebildet, welches teilweise durch ein Elutionsmittel aus dem Generator in ein Auffanggefäß geleitet wird und teilweise selbst weiter zerfällt. Durch die gegebene Halbwertszeit des ^{68}Ge lässt sich ein Generator etwa ein Jahr lang verwenden, bevor er erneuert werden muss. Das ^{68}Ga wird durch DOTA komplexiert [13]. Unter Verwendung anderer radioaktiver Substanzen mit längerer Halbwertszeit lässt sich DOTATATE nicht nur zu diagnostischen, sondern auch zu therapeutischen Zwecken einsetzen.

BESCHREIBUNG DER METHODIK UND DES STUDIENKOLLEKTIVS

Methodik

Datenerfassung

Zunächst wurde eine Liste aller Patienten erstellt, die seit 2006 im Klinikum Innenstadt oder im Klinikum Großhadern eine ^{68}Ga – DOTATATE – PET/CT Untersuchung erhalten haben. Für jede stattgefundene ^{68}Ga – DOTATATE – PET/CT wurde dann, in der Innenstadt im LAMP – System und in Großhadern im MEDITEC – und im LAMP – System der Befundbericht gelesen. Der Grund für die Untersuchung wurde festgehalten. Die Gründe für die Anforderung der PET/CT wurden nach folgendem Schema kodiert:

Tabelle 4, Gründe für die PET/CT

| Grund der Untersuchung | Zahlenkodierung |
|----------------------------|-----------------|
| Staging | 1 |
| Verlaufskontrolle | 2 |
| V.a. Neuroendokrinen Tumor | 3 |
| V.a. Rezidiv | 4 |

Für Patienten, welche mehrere ^{68}Ga – DOTATATE – PET/CT erhalten haben, wurden diese zusammenhängend betrachtet.

Der beobachtete Zeitraum erstreckt sich für das Klinikum Innenstadt vom 23.02.06 bis zum 22.03.11 und für Großhadern vom 20.03.07 bis zum 29.12.10. In dieser Zeit haben in Großhadern 670 Patienten 1278 ^{68}Ga – DOTATATE – PET/CT erhalten, in der Innenstadt waren es 107 PET bei 82 Patienten und 73 PET/CT bei 72 Patienten.

Im nächsten Schritt wurden dann die Patienten ausgewählt, welche sich wegen Verdacht auf NET oder Verdacht auf Rezidiv vorgestellt hatten. Dies waren in der Untergruppe Primärdiagnostik 137 Patienten und in der Gruppe Rezidivdiagnostik 93 Patienten. Die gesamte Krankengeschichte dieser Patienten wurde genau analysiert. Alle Befunde, die im LAMP – System zu jedem Patienten vorlagen, wurden gelesen und bewertet. Dazu gehörten: Verschiedene Befunde der Nuklearmedizin (Szintigraphie, andere PET wie F – DOPA, FDG),

der Radiologie (CT, MRT, FKDS sowie KM – und nativ – Sonographie, Röntgen, CTA, DSA, Densitometrie), der Klinischen Chemie, der Gastroenterologie (Gastro – und Koloskopie, ERCP, Endosonographie, MDP, Funktionsuntersuchungen zur Feststellung von Laktose-, Fruktose-, Glukoseintoleranz), Kardiologie (Herzecho), Genetik, Immunologie, Mikrobiologie und Virologie, Neurologie und Psychiatrie, endokrinologische Funktionsuntersuchungen und Stimulationstests, Arztbriefe und OP – Berichte sowie verschiedene Berichte aus der Pathologie.

Für jeden Patienten wurde ein Dokument verfasst, in dem seine Adresse und Telefonnummer, Adresse und Telefonnummer des Hausarztes sowie eine Übersicht seiner dokumentierten Anamnese festgehalten wurde. Hierbei wurde besonders Wert gelegt auf Hinweise zum eventuell vorhandenen neuroendokrinen Tumor, Symptomatik, genauen Vorstellungsgrund, Art und Lokalisation des Tumors, Tumorstadium, erhöhte Tumormarker, Krankheitsverlauf, Therapie, Zweittumoren und anderen Erkrankungen, welche die NET – Diagnostik beeinflussen könnten und schließlich über die Sicherung der Diagnose. Durch diese Einbettung des PET/CT – Befundes in den Gesamtverlauf wurde somit schon bei einigen Patienten deutlich, ob sie jeweils einen gesicherten Tumor bzw. ein gesichertes Rezidiv hatten oder nicht. Die untenstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die Kriterien, nach denen ein Tumor für gesichert erklärt wurde:

Tabelle 5, Sicherung der Diagnose

| GESICHERT POSITIV | GESICHERT NEGATIV |
|---|---|
| - Histologisch gesichert (Pathologie – Befund) | - Histologisch gesichert (Pathologie – Befund) |
| - Histologisch gesichert (anderweitig dokumentiert, z.B. Arztbrief) | - Histologisch gesichert (anderweitig dokumentiert, z.B. Arztbrief) |
| - Biochemisch gesichert (z.B. bei ektopem Cushing – Syndrom) | - Arztbriefe bzw. andere Dokumente, Verlaufsuntersuchungen: andere Ursache der Symptome |
| - Empfehlung einer Chemotherapie, TACE, RFA, Bestrahlung oder PRRT | - Erwiesene andere Ursache (Klinisch, Raumforderung, Tumormarker als Confounder) |
| - Dokumentierte Chemotherapie, TACE, RFA, Bestrahlung oder PRRT | |
| - Somatostatin - Analoga zur Symptomkontrolle | |
| - Mehrere PET/CT – Untersuchungen und/oder MRT, CT, Sono, Labor, etc. zeigen einstimmige Ergebnisse | |

-
- Infauste Beurteilung eines Tumors mit entsprechender SSR - Expression in der PET/CT (zusätzlich eventuell dokumentierter Tod durch NET ohne Histologie)

| GESICHERT POSITIV FOLLOW-UP | GESICHERT NEGATIV FOLLOW-UP |
|--|---|
| - Nachgeforderte Pathologie – Befunde | - Nachgeforderte Pathologie – Befunde |
| - Hausarzt telefonisch (und nachgeforderte Befunde, z.B. Fax) | - Hausarzt telefonisch (und nachgeforderte Befunde, z.B. Fax) |
| - Patient selbst telefonisch | - Patient selbst |

Falls durch intensive Recherche in der Datenbank der Kliniken (inklusive direkter Kontakt zum Archiv und Pathologie) keine ausreichenden Informationen zu ermitteln waren, wurde ein telefonisches Follow – up durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 73 Hausärzte und 21 Patienten angerufen. Gefragt wurde bei positivem PET/CT – Befund, ob dieser noch durch andere Untersuchungen (endoskopisch, operativ, etc.), die gegebenenfalls nicht in Kliniken der LMU stattgefunden haben, bestätigt werden konnte. Bei unauffälliger PET/CT wurde ermittelt, ob der Befund weiterhin nicht widerlegt werden konnte. Im Falle der Rezidivdiagnostik war von Interesse, ob seit der letzten Untersuchung Symptome aufgetreten waren oder ob Beschwerdefreiheit bestand. Hier wurden sowohl neu aufgetretene Metastasen, als auch ein Lokalrezidiv oder ein biochemisches Rezidiv als „Rezidiv“ im Ganzen gewertet. Es wurde kein Follow – up durchgeführt, wenn der entsprechende Patient erst vor kurzem in einer nuklearmedizinischen Klinik der LMU gewesen war und bereits eine Folgeuntersuchung für einen späteren Zeitpunkt als den Zeitpunkt des Follow – up geplant war. Bei manchen Patienten war ein Follow – up nicht möglich. Es war dann weder die Nummer des Hausarztes noch des Patienten im System erfasst, oder es war bei wiederholten Versuchen niemand erreichbar. Dadurch verringerte sich die Anzahl der in die Studie eingeschlossen Patienten auf schließlich 104 in der Primärdiagnostik und 69 in der Rezidivdiagnostik.

Im nächsten Schritt wurden die Patienten beider Gruppen jeweils noch einmal in zwei Untergruppen eingeteilt, je nachdem ob sie einen Tumor/ein Rezidiv hatten oder nicht. Es wurden für jede Gruppe Protokolle erstellt, um das Studienkollektiv genauer beschreiben und eventuelle Korrelationen zwischen Tumorarten und Stadien, Tumormarkern und weiteren Merkmalen und der ⁶⁸Ga – DOTATATE – PET/CT aufzudecken. Anhand dieser Protokolle wurden die Patientendaten nochmals eruiert und die Ergebnisse festgehalten.

Die Studienprotokolle sahen folgendermaßen aus:

Primärdiagnostik

Tabelle 6, Primärdiagnostik Protokoll

| ANALYSE | HISTOLOGIE | ANDERE BILDGEBUNG |
|---|----------------------|---------------------------------------|
| Name | Genauere Bezeichnung | CT |
| Geburtsdatum | Stadium | MRT |
| Untersuchungsdatum | Ki – 67 (%) | Sono |
| Verdachtsdiagnose | Hormonpositivität | Endosono |
| Diagnose | Mitosenzahl | FKDS |
| NET durch die PET/CT erfasst (ja/nein) | Nekrosen Größe | F – DOPA PET FDG – PET |
| Klinische Fragestellung (Grund für Untersuchung) | Positivität für: | ⁹⁹ Tc – MIBI Octreoscan |
| Metastasen | Chromogranin A | miBG |
| Chromogranin | Synaptophysin | Endoskopie |
| NSE | NSE | Röntgen |
| Calcitonin | TTF – 1 | |
| Andere Tumormarker | CDX – 2 | |
| Follow – up | CD 56 | |
| Serotonin (Serum oder Ausscheidung) | NCAM Protein S100 | |
| 5 – HIES – Ausscheidung | | |
| Risikofaktoren/ Disposition | genetische | |
| Symptomatik | | |
| B – Symptomatik | | |
| Hormonelle Aktivität | | |
| Tumorlast | | |
| Zweittumor (eventuell 2. NET) | | |

Rezidivdiagnostik

Tabelle 7, Rezidivdiagnostik Protokoll

| ANALYSE | HISTOLOGIE | ANDERE BILDGEBUNG |
|---|----------------------|---------------------------------------|
| Name | Genaue Bezeichnung | CT |
| Geburtsdatum | Stadium | MRT |
| Untersuchungsdatum | Ki – 67 (%) | Sono |
| Ursprünglicher Tumor | Hormonpositivität | Endosono |
| Lokalrezidiv | Mitosenzahl | FKDS |
| NET durch die PET/CT erfasst (ja/nein) | Nekrosen Größe | F – DOPA PET FDG – PET |
| Klinische Fragestellung (Grund für Untersuchung) | Positivität für: | ⁹⁹ Tc – MIBI Octreoscan |
| Metastasen | Chromogranin A | miBG |
| Chromogranin | Synaptophysin | Endoskopie |
| NSE | NSE | Röntgen |
| Calcitonin | TTF – 1 | |
| Andere Tumormarker | CDX – 2 | |
| Follow – up | CD 56 | |
| Serotonin (Serum oder Ausscheidung) | NCAM Protein S100 | |
| 5 – HIES – Ausscheidung | | |
| Risikofaktoren/ Disposition | genetische | |
| Symptomatik | | |
| B – Symptomatik | | |
| Hormonelle Aktivität | | |
| Tumorlast | | |
| Zweittumor (eventuell 2. NET) | | |
| Zeitabstand zur Erstdiagnose | | |

Die in erster Linie betrachteten Tumormarker waren Chromogranin A, Neuronenspezifische Enolase und für das medulläre Schilddrüsenkarzinom Calcitonin. Chromogranin A wurde im CisBIO – Verfahren bestimmt (ELISA), hierbei galten Werte >98 ng/ml als erhöht im Vergleich zum Normkollektiv und somit als auffällig. Die Cut – Offs lagen für NSE bei 16,3 ng/ml und für Calcitonin bei 10 pg/ml.

Auswertung und statistische Analyse

Alle Tumoren bzw. Rezidive wurden entweder histologisch oder durch Follow – up Untersuchungen bestätigt

Mittelwerte werden mit Standardabweichung angegeben. Alle Werte für Chromogranin A und NSE werden in ng/ml angegeben. Die Werte der Tumormarker wurden mittels T – Test für unabhängige Stichproben verglichen.

Kollektivbeschreibung

Primärdiagnostik

In diesem Subkollektiv waren von den 104 Patienten 52 männlich und 52 weiblich. 53 Patienten stellten sich wegen unklaren Raumforderungen vor, 70 hatten ein auffälliges klinisches Bild und insgesamt 9 Patienten hatten zu Beginn der Untersuchungen erhöhte Tumormarker (Mehrfachnennungen möglich). Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung war 57 ± 16 Jahre, wobei die jüngste Patientin 1 Jahr und der älteste Patient 83 Jahre alt waren.

Neuroendokrine Tumoren oder ihr Fehlen wurde in 79 Fällen histologisch, in 25 Fällen biochemisch, durch Follow – up Untersuchungen oder anderweitig bewiesen oder ausgeschlossen. 49 vorhandene NET wurden histologisch bestätigt. Das Follow – up fand frühestens nach 14 und spätestens nach 218 Wochen statt, durchschnittlich nach 107 ± 59 Wochen.

Zur besseren Übersicht werden die oben genannten Daten im Folgenden noch einmal graphisch dargestellt:

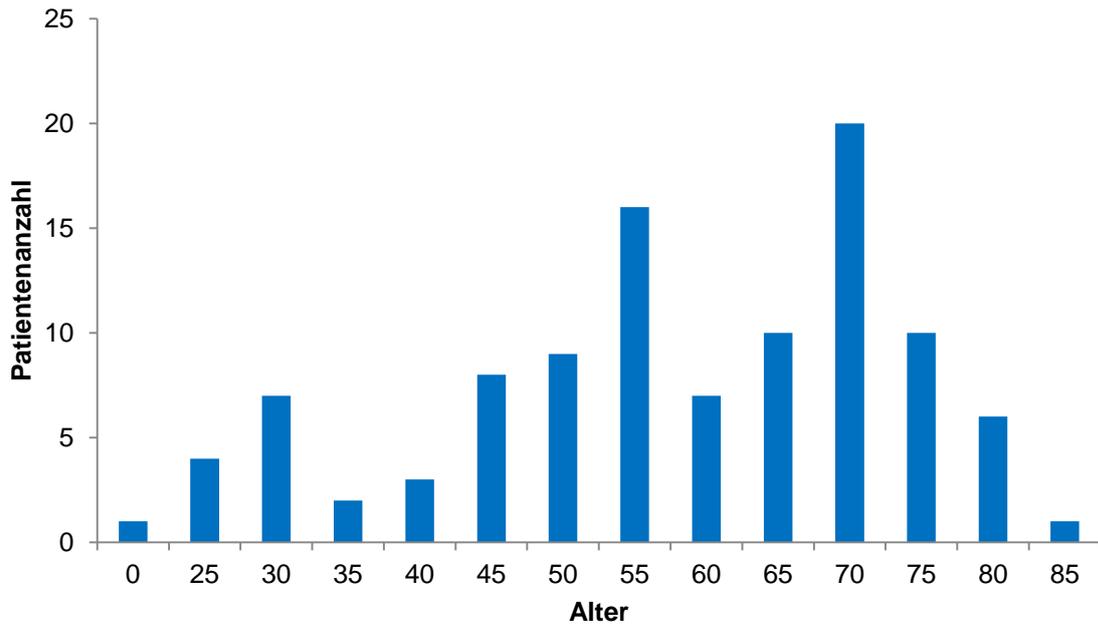


Abbildung 6, Altersverteilung der Patienten in der Primärdiagnostik; z.B. 8 - 12 Jahre: 10, 13 - 17 Jahre: 15

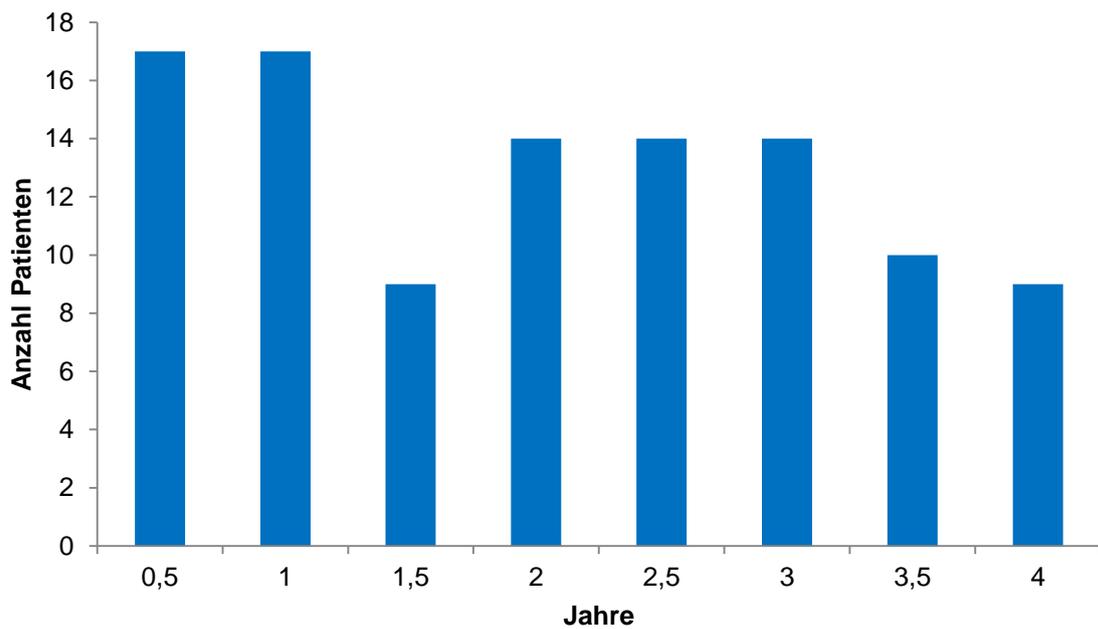


Abbildung 7, Follow-up in der Primärdiagnostik; z.B. 1,76 – 2,24 Jahre: 2 Jahre, 2,25 – 2,74 Jahre: 2,5 Jahre

Rezidivdiagnostik

69 Patienten stellten sich wegen Verdacht auf Rezidiv eines neuroendokrinen Tumors nach kurativer Resektion zur ⁶⁸Ga – DOTATATE – PET/CT vor, davon waren 36 männlich und 33 weiblich. 32 Patienten hatten unklare Raumforderungen, 15 klinische Symptome, 26 Patienten

hatten erhöhte Tumormarker und sieben waren im Rahmen einer Verlaufskontrolle auffällig geworden (auch hier sind Mehrfachnennungen möglich). Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren die Patienten zwischen 20 und 83 Jahre alt, im Durchschnitt 58 ± 14 Jahre.

Rezidive wurden in 24 Fällen histologisch und in 45 Fällen biochemisch, durch Follow – up Untersuchungen oder anderweitig bestätigt oder ausgeschlossen. 18 tatsächlich vorhandene Rezidive wurden histologisch bewiesen. Das Follow-up betrug 16 bis 221 Wochen nach der PET/CT, im Mittel 104 ± 61 Wochen.

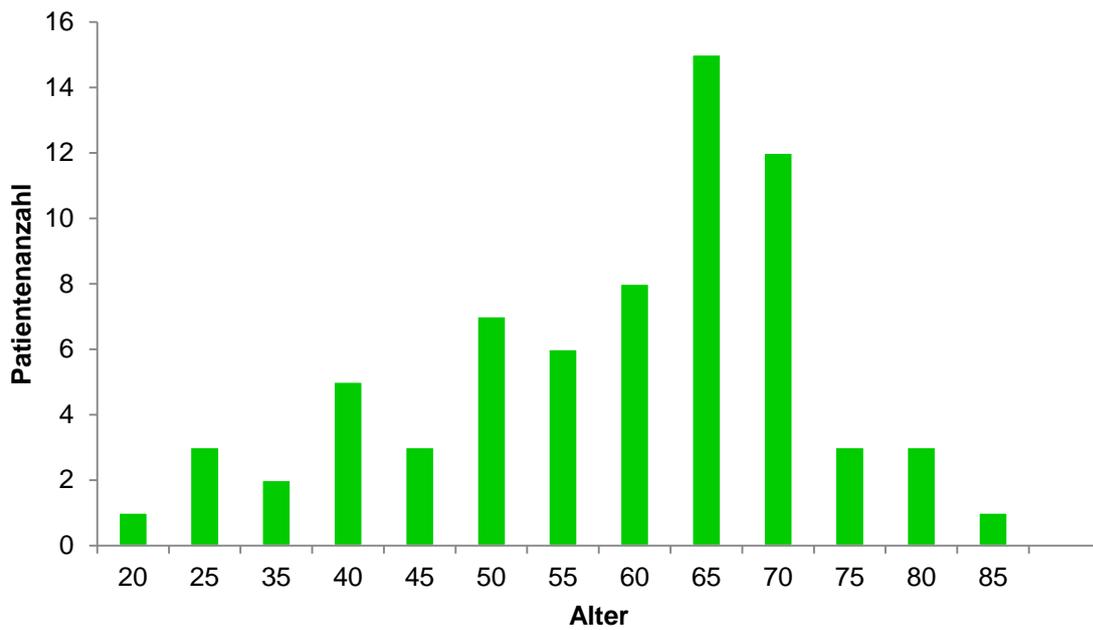


Abbildung 8: Altersverteilung in der Rezidivdiagnostik; Alterskodierung siehe Primärdiagnostik

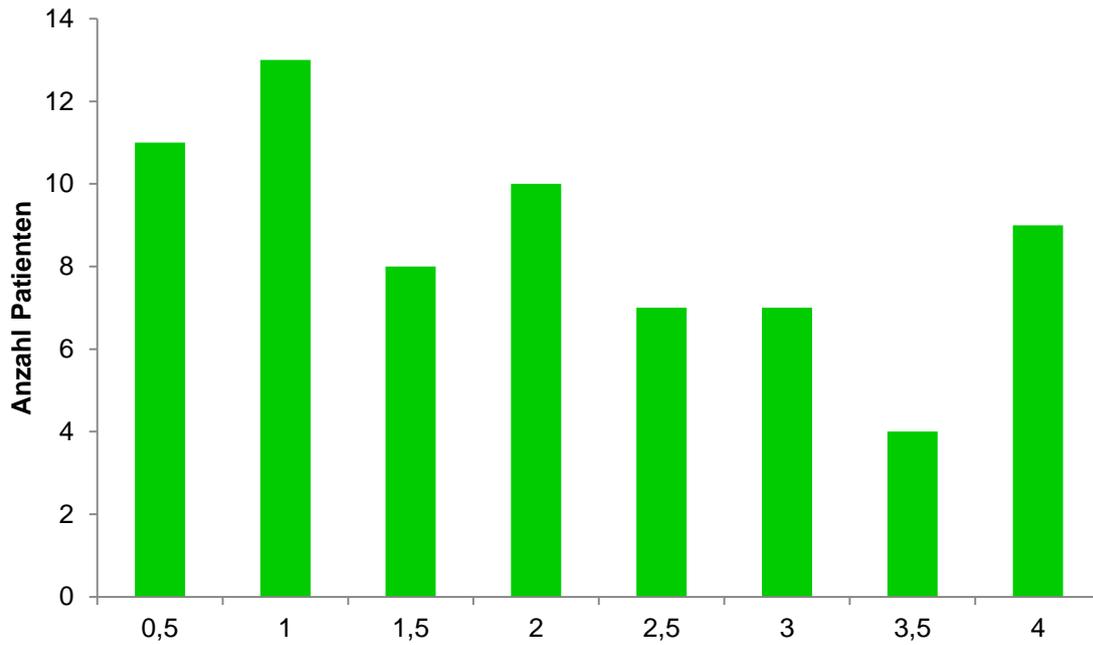


Abbildung 9, Follow-up in der Rezidivdiagnostik, Zeitkodierung siehe Primärdiagnostik

Zum Zeitpunkt des Follow – up war ein Patienten der Rezidivgruppe verstorben, allerdings nicht am NET. Im Kollektiv der Primärdiagnostik war eine Patientin am NET gestorben, andere vier Patienten an anderen Ursachen.

ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

Primärdiagnostik

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Gruppe der Primärdiagnostik, also der Patienten mit Verdacht auf NET vorgestellt. Dabei wird für jede Ergebnis – Kategorie zunächst auf die Patienten eingegangen, bei welchen ein NET gefunden wurde und danach auf die sog. „Primärdiagnostik negativ“ – Patienten. Zu dieser Gruppe gehören diejenigen, welche entweder gar keinen Tumor oder einen Tumor nicht-neuroendokriner Differenzierung diagnostiziert bekommen haben.

Altersverteilung der Patienten in der Primärdiagnostik

Von 104 Patienten bestätigte sich bei 40 ein NET. Davon waren 22 Patienten männlich und 18 weiblich, dies entspricht etwa einem 1,2:1 – Verhältnis. Das mittlere Alter dieser Patienten war 57 ± 15 Jahre, der jüngste Patient war 26 und der älteste 83 Jahre alt.

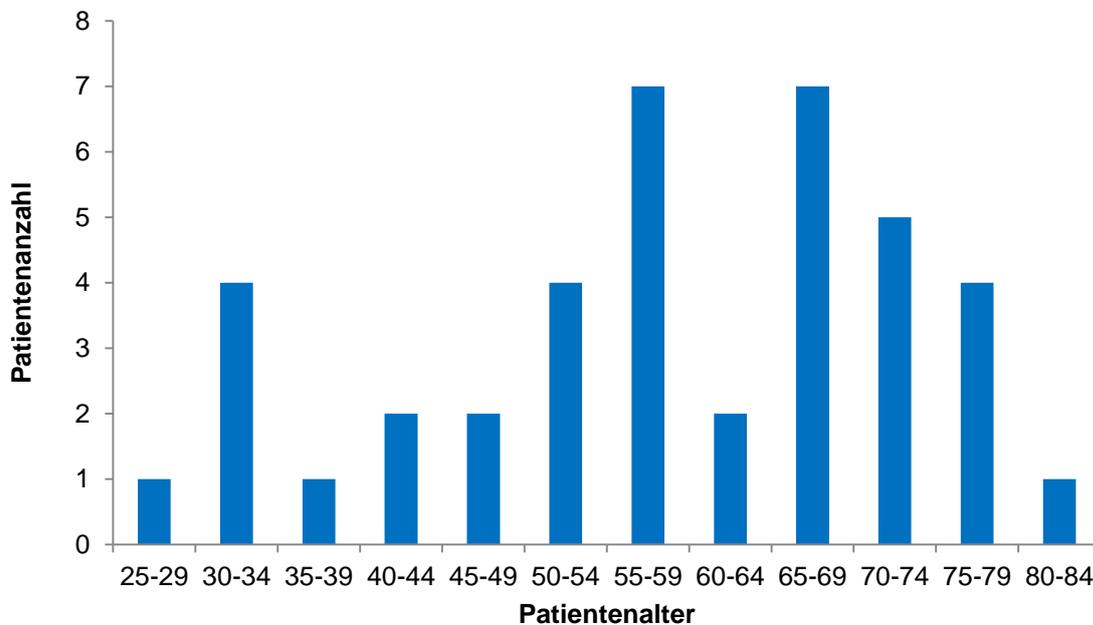


Abbildung 10, Altersverteilung der Tumorpatienten in der Primärdiagnostik

Tumorarten und Lokalisation

Von den Primärtumoren waren elf im Dünndarm (27,5%), acht im Pankreas (20%), fünf in der Lunge (12,5%), vier im Weichteilgewebe (10%), einer im Magen und einer in der Schilddrüse (jeweils 2,5%) lokalisiert. Weitere sechs Tumoren waren Hypophysenadenome (15%), wobei fünf der sechs Patienten sich mit Verdacht auf einen ektopen hormonproduzierenden Tumor vorstellten und nur bei einem der direkte Verdacht auf ein Hypophysenadenom gegeben war. Darüber hinaus stellten sich fünf Patienten mit Verdacht auf ein CUP – Syndrom (Cancer of Unknown Primary) vor (12,5%). Bei einem fand sich gleichzeitig ein Pankreas – NET (deswegen hier doppelt genannt). Das Syndrom blieb nach dessen Resektion weiterhin bestehen, deswegen ist bei diesem Patienten von zwei verschiedenen NET auszugehen. 30 der 40 Tumoren wurden histologisch bestätigt.

Hier eine genauere Übersicht über die Tumorlokalisation, Häufigkeit (bezogen auf alle gefundenen Tumoren) und die Geschlechterverteilung:

Tabelle 8, Tumorlokalisation und Häufigkeiten in der Primärdiagnostik, die Prozentangaben beziehen sich auf alle neu diagnostizierten NET

| ORGAN | LOKALISATION, HÄUFIGKEIT, GESCHLECHT | SUBTYP, MÄNNLICH – WEIBLICH VERTEILUNG, INSGESAM M:W = 22:18 |
|--------------|--|---|
| 11 Dünndarm | 9 Ileum (22,5%): 7m, 2w 2 Duodenum (5%): 2m, davon ein Gastrinom | 9:2 |
| 8 Pankreas | 4 Insulinom (10%): 2m, 2w 1 Glukagonom (2,5%): w 3 nicht näher bezeichnet (7,5%): 2m, 1w | 4:4 |
| 6 Hypophyse | 5 ACTHom (12,5%): 5w 1 nicht näher bezeichnet (2,5%): w | 0:6 |
| 5 Lunge | 3 ACTHom (7,5%): 1m, 2w 2 nicht näher bezeichnet (5%): 2w | 1:4 |
| 4 Weichteil | 1 Mastoidhöhle (2,5%): m 1 plantar unter Großzehengrundgelenk (2,5%): m 1 lateral des Femurkondylus (2,5%): m 1 Höhe 6.Rippe, Pleuraständig (2,5%): m | 4:0 |

| ORGAN | LOKALISATION, HÄUFIGKEIT, GESCHLECHT | SUBTYP, | MÄNNLICH – WEIBLICH | |
|---|--|---------|--------------------------|-------|
| | | | VERTEILUNG, INSGESAMT | M:W = |
| 5 CUP: einer der Patienten (laborchemische Manifestation) gleichzeitig unter „Pankreas“ erfasst | 2 mesenteriale Metastasen (5%): m 2 laborchemische Manifestation als Morbus Cushing (5%): 1m, 1w 1 Metastasen in Magen und Weichteilgewebe (2,5%): w | | 3:2 | |
| 1 Magen | Typ I NET des Magens (2,5%): m | | 1:0 | |
| 1 Schilddrüse | Medulläres Schilddrüsenkarzinom (2,5%): m | | 1:0 | |

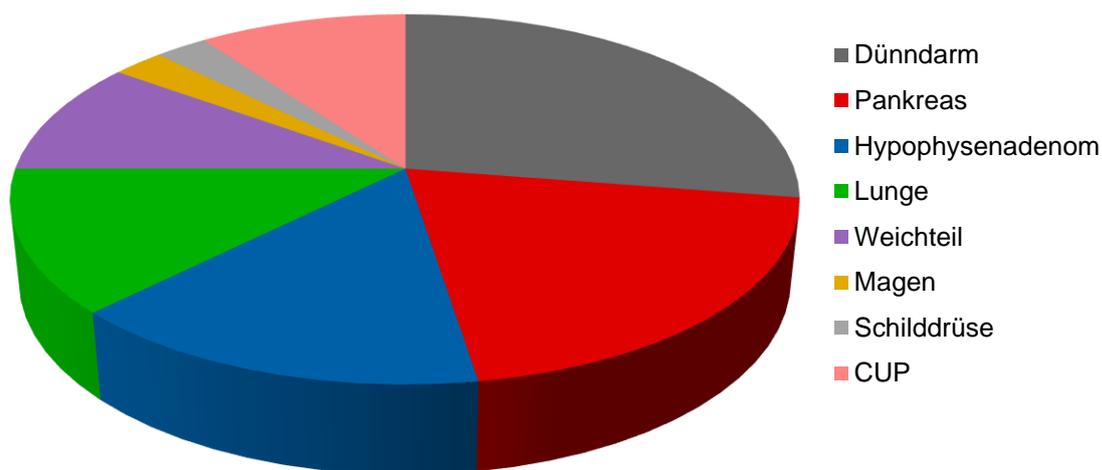


Abbildung 11: Tumorlokalisation in der Primärdiagnostik; Dünndarm 10, Pankreas 8, Hypophyse 6, Lunge 5, Weichteil 4, Magen 2, Schilddrüse 1, CUP 4

Metastasen

16 der 40 Patienten mit gesichertem NET hatten zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen. Alle Patienten mit Hypophysentumoren, Weichteiltumoren und der Patient mit Magen – NET waren metastasenfrei. Alle CUP – Tumoren und der Patient mit medullären Schilddrüsenkarzinom waren metastasiert, in den anderen Gruppen kam beides vor. Unten stehend ist eine Übersicht über die Lokalisation und Häufigkeit der Metastasen, wobei ein Patient Metastasen an mehreren der genannten Lokalisationen haben kann:

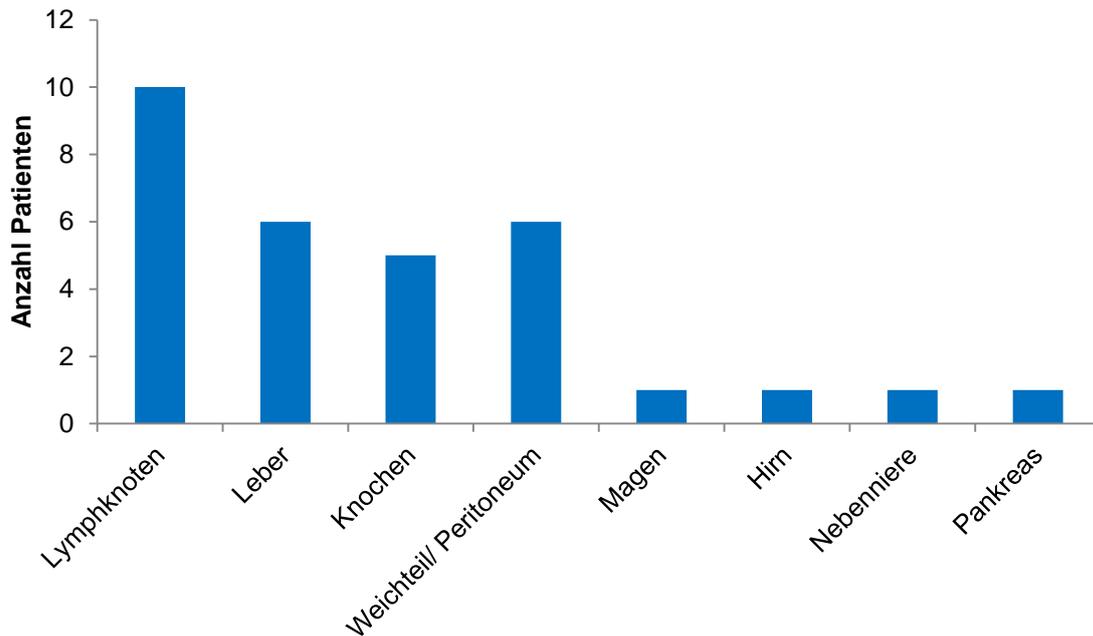


Abbildung 12: Metastasen: Lokalisation und Häufigkeit in der Primärdiagnostik

Ergebnisse der PET/CT - Befundung

Zunächst muss erwähnt werden, dass sich im Rahmen der Primärdiagnostik zehn Patienten mit Verdacht auf ein ektopes Cushing – Syndrom bei erhöhten ACTH – Werten vorstellten. Bei fünf von ihnen fand sich stattdessen ein Hypophysenadenom mit zentraler ACTH – Produktion. Bei der Datengewinnung wurde hierbei eine „negative“ Befundung einer PET/CT – Untersuchung als richtig negativ angesehen, wenn die klinische Fragestellung sich lediglich auf ein ektopes Cushing bezog, obwohl sich im Nachhinein ein Hypophysenadenom herausstellte.

Positive Befundung und Erkennung von Metastasen

Von 104 PET/CT – Untersuchungen wurden 36 als „positiv“ bzw. auffällig für das Vorhandensein eines NET befundet (34,6%). Davon stellten sich im Rahmen der weiterer Recherche 28 Befunde als richtig heraus (77,8%), bei den anderen acht Patienten mit positiven Befunden ließ sich kein NET nachweisen (22,2%).

Hier Übersichten über richtig und falsch positiv erkannte Tumoren:

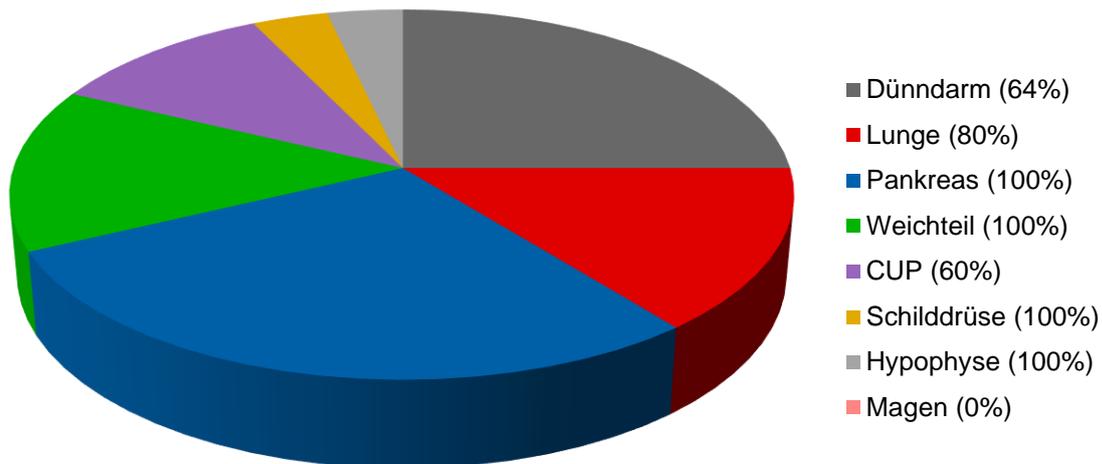


Abbildung 13: in der PET/CT entdeckte Tumoren; die Prozentangaben beziehen sich auf alle im Kollektiv „Primäragnostik“ vorhandenen Tumoren dieser Art (Summe 28)

Es gab im Kollektiv sechs nachgewiesene Hypophysenadenome, allerdings lautete die klinische Fragestellung nur bei einem entsprechend; bei den anderen fünf wurde nach einer ektopten Ursache der Symptome gesucht, deswegen ist die Angabe dafür 100%.

Der im Kollektiv vorhandene Magen – NET wurde nicht entdeckt (0%), ansonsten wurde in jeder vorhandenen Tumorentität mindestens ein Tumor erkannt.

Ein Patient ist, wie oben beschrieben, gleichzeitig in der Gruppe „Pankreas“ und in der Gruppe „CUP“ erfasst. Bei ihm wurde ein Pankreas – NET histologisch gesichert, allerdings konnte nicht bestätigt werden, dass dieser NET für das ektope Cushing, an dem er litt, verantwortlich war. Nach der operativen Entfernung des Pankreastumores hielten die Symptome weiterhin an, deswegen auch „CUP“.

Bei vier Patienten wurden entzündliche Veränderungen des Magen – Darm – Traktes fälschlicherweise als NET interpretiert, zwei der acht „falsch positiv“ Patienten hatten eine Pankreatitis, einer eine Struma nodosa und einmal stellte sich eine Metastase eines Nierenzell – Karzinomes heraus.

16 von 40 Patienten mit nachgewiesenem NET in der Primäragnostik hatten Metastasen (40%). 15 von ihnen gehören zu den 28, die von der PET/CT richtig positiv identifiziert wurden.

Hier eine Übersicht über die gefundenen Metastasen dieser Patienten. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle im Kollektiv vorhandenen Metastasen, wobei ein Patient gleichzeitig an mehreren Orten Metastasen haben kann:

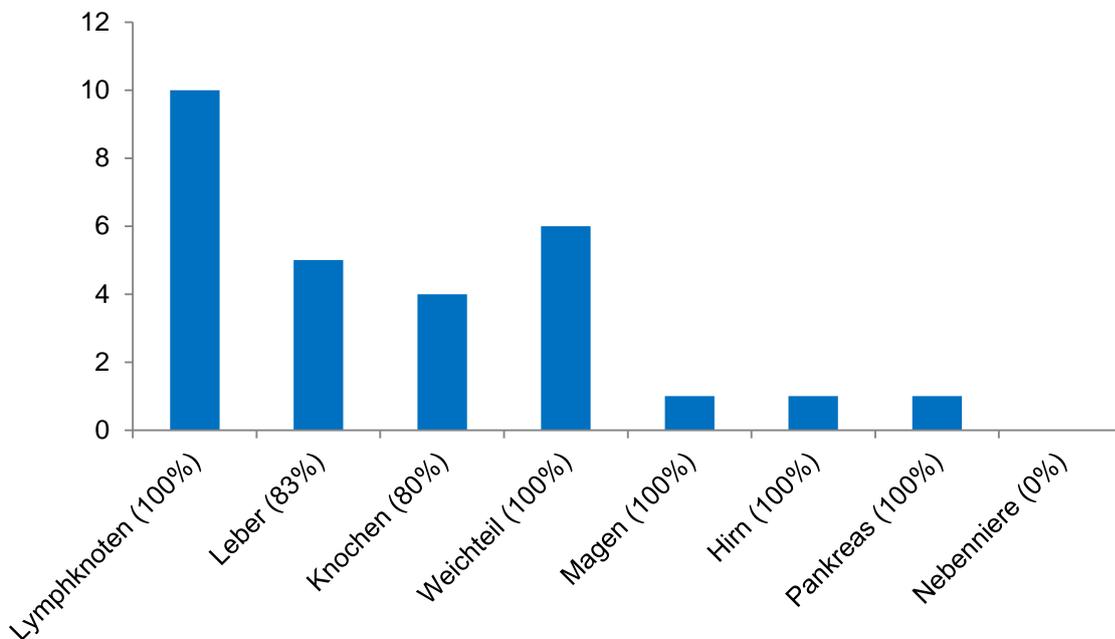


Abbildung 14: in der PET/CT richtig positiv gefundene Metastasen (PD) (Prozentangaben bezogen auf alle Metastasen)

Negative Befundung

68 der 104 Untersuchungen (65,4%) wurden als negativ für einen NET eingestuft, davon waren 61 (89,7%) richtig negativ, sieben Befunde waren falsch negativ (10,3%). Hier eine Übersicht über die Tumoren, welche fälschlicherweise nicht erkannt wurden. Die Prozentangaben beziehen sich auf alle im Kollektiv „Primärdiagnostik“ vorhandenen NET.

Ein Patient mit einem NET in der Lunge, welcher falsch negativ befundet wurde, hatte Metastasen in der Leber, im Knochen und in der Nebenniere, die in der PET keine Speicherung aufwiesen. Die anderen falsch negativen Patienten hatten keine Metastasen.

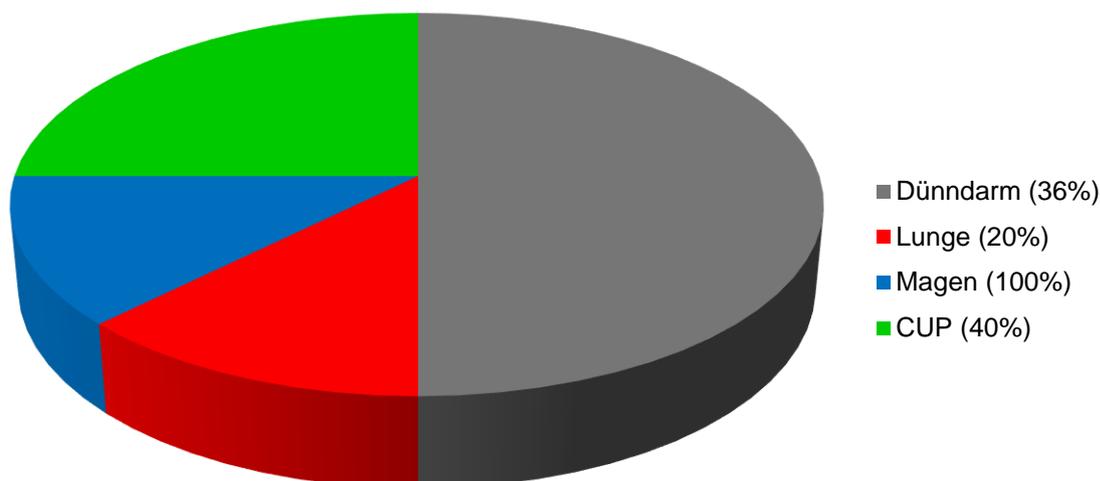


Abbildung 15, in der PET/CT nicht erkannte NET (Primärdiagnostik): Prozentangaben beziehen sich auf den Anteil an der Tumorentität im Kollektiv, welcher nicht erkannt wurde

Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von NET in der Primärdiagnostik

Von 104 PET/CT – Untersuchungen mit ^{68}Ga – DOTATATE wurden 36 (34,6%) als auffällig bezüglich des Vorliegens eines NET befundet. Davon stellten sich 28 Befunde (77,8% bezogen auf alle positiven bzw. 26,9% bezogen auf alle PET/CT – Befunde) als richtig positiv heraus. Acht positive Befunde waren falsch (22,2% bzw. 7,7%).

68 der 104 PET/CT – Untersuchungen in der Primärdiagnostik wurden als unauffällig im Sinne der Fragestellung bewertet (65,4%). 61 davon (89,7% bezogen auf alle negativen bzw. 58,7% bezogen auf alle PET/CT – Befunde) stellten sich als tatsächlich negativ heraus. Für sieben negative Befunde stellte sich ein NET heraus (10,3%, bzw. 6,7%), sie waren somit falsch.

Insgesamt 35 Patienten (33,7% des Primärdiagnostik – Kollektives) hatten also einen NET, die 28 richtig positiven und die sieben falsch negativen zusammengenommen.

69 Patienten (66,3%) hatten keinen (neuroendokrinen) Tumor, zusammengesetzt aus den 61 richtig negativen und den acht falsch positiven.

Sensitivität für NET in der Primärdiagnostik

Die Sensitivität von ^{68}Ga – DOTATATE für die Entdeckung von NET sagt aus, welcher Anteil der NET in einem Kollektiv richtig erkannt wird. Sie wird berechnet aus allen richtig positiven Befunden dividiert durch die Anzahl aller tatsächlich vorhandener NET im Kollektiv:

$$\text{SENSITIVITÄT} = \text{SE}_{\text{pr}} = 28/35 = 0,8 \rightarrow 80,0\%$$

Spezifität für NET in der Rezidivdiagnostik

Die Spezifität von ^{68}Ga – DOTATATE für die Entdeckung von NET sagt aus, wie viele von allen Patienten ohne NET in einem Kollektiv richtig erkannt werden. Sie wird berechnet aus allen richtig negativen Befunden dividiert durch die Anzahl aller Patienten im Kollektiv, welche tatsächlich keinen NET haben:

$$\text{SPEZIFITÄT} = \text{SP}_{\text{pr}} = 61/69 = 0,884 \rightarrow 88,4\%$$

Positiv und Negativ Prädiktiver Wert von ^{68}Ga – DOTATATE in der Primärdiagnostik von NET

Positiv Prädiktiver Wert

Der Positiv Prädiktive Wert (PPW) sagt aus, welcher Anteil aller positiven Befunde tatsächlich positiv ist. Er wird berechnet aus allen richtig positiven Befunden dividiert durch alle positiven Befunde.

$$\text{PPW} = \text{PPW}_{\text{pr}} = 28/36 = 0,778 \rightarrow 77,8\%$$

Negativ Prädiktiver Wert

Der Negativ Prädiktive Wert (NPW) sagt aus, welcher Anteil aller negativen Befunde tatsächlich negativ ist. Er wird berechnet aus allen richtig negativen Befunden dividiert durch alle negativen Befunde.

$$\text{NPW} = \text{NPW}_{\text{pr}} = 61/68 = 0,897 \rightarrow 89,7\%$$

Tabelle 9, Ergebnisse Primärdiagnostik: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW

| ⁶⁸ Ga - DOTATATE | RICHTIG | FALSCH | GESAMT |
|-----------------------------|-------------|--------|--------|
| POSITIV | 28 | 8 | 36 |
| NEGATIV | 61 | 7 | 68 |
| Insgesamt Positiv | 28 + 7 = 35 | | |
| Insgesamt Negativ | 61 + 8 = 69 | | |
| SE _{pr} | 80,0% | | |
| SP _{pr} | 88,4% | | |
| PPW _{pr} | 77,8% | | |
| NPW _{pr} | 89,7% | | |
| N _{pr} | 104 | | |

Sensitivität und Spezifität von ⁶⁸Ga – DOTATATE in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung (PD)

Es wurde die Sensitivität von ⁶⁸Ga – DOTATATE im Nachweis von neuroendokrinen Tumoren in Abhängigkeit vom Vorstellungsgrund bzw. der klinischen Fragestellung (unklare Raumforderungen, Symptome, erhöhte Tumormarker Chromogranin A, NSE oder Calcitonin) ermittelt.

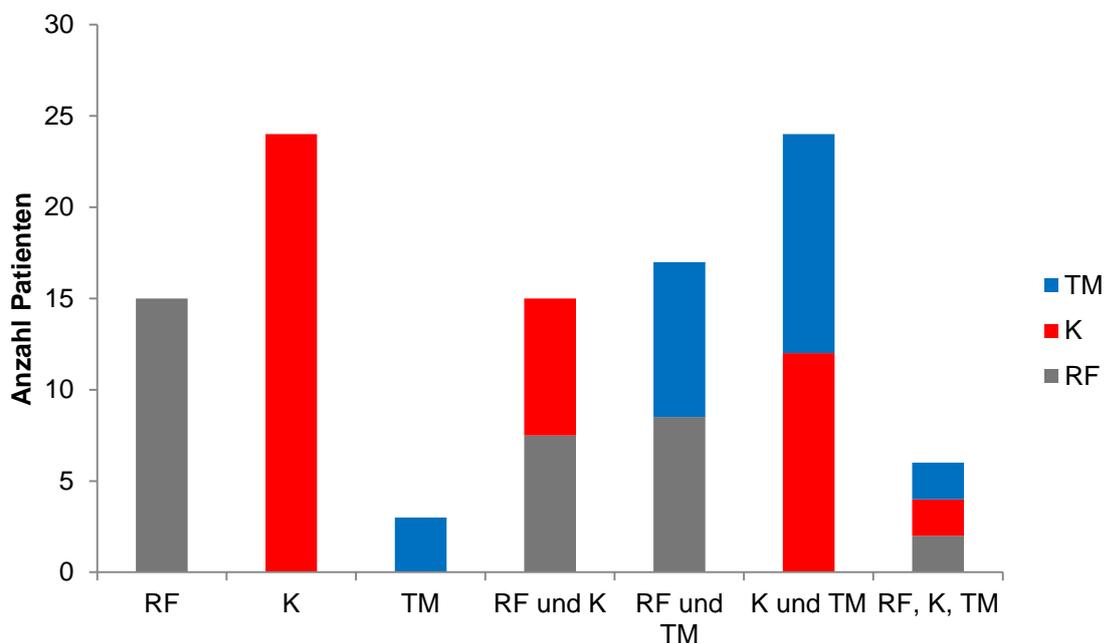


Abbildung 16, Vorstellungsgründe in der Primärdiagnostik; RF=Raumforderung, K=Klinik, TM=Tumormarker

Unklare Raumforderungen

53 von 104 Patienten (51,0%) stellten sich wegen unklaren Raumforderungen vor. Das Gleichzeitige Vorliegen anderer Merkmale ist aus Abbildung 14 zu entnehmen.

Tabelle 10, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle RF in Primärdiagnostik

| SE_{RFALLEpd} = 81,8% | SP_{RFALLEpd} = 83,9% | PPW_{RFALLEpd} = 78,3% | NPW_{RFALLEpd} = 86,7% |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N = 53 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 18 | 5 | 23 |
| Negativ | 26 | 4 | 30 |
| Tumor positiv = 22 | Tumor negativ = 31 | | |

17 von 22 Tumoren (77,3%) in der Gruppe „Alle RF“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 29 von 53 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Klinische Symptome

70 Patienten (67,3%) hatten klinische Symptome.

Tabelle 11, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle K in Primärdiagnostik

| SE_{KALLEpd} = 85,7% | SP_{KALLEpd} = 91,8% | PPW_{KALLEpd} = 81,8% | NPW_{KALLEpd} = 93,8% |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| N = 70 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 18 | 4 | 22 |
| Negativ | 45 | 3 | 48 |
| Tumor positiv = 21 | Tumor negativ = 49 | | |

17 von 21 Tumoren (81,0%) in der Gruppe „Alle K“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 26 von 70 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Tumormarker

50 von 104 Patienten (48,1%) hatten erhöhte Tumormarker (hierzu zählen lediglich erhöhte Werte an Chromogranin A, NSE oder Calcitonin, Cut – offs s.o.).

Tabelle 12, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle TM in Primärdiagnostik

| SE_{TMALLEpd} = 81,3% | SP_{TMALLEpd} = 85,3% | PPW_{TMALLEpd} = 72,2% | NPW_{TMALLEpd} = 90,6% |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N = 50 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 13 | 5 | 18 |
| Negativ | 29 | 3 | 32 |
| Tumor positiv = 16 | Tumor negativ = 34 | | |

15 von 16 Tumoren (93,4%) in der Gruppe „Alle TM“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 24 von 50 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Tabelle 13, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle CgA in Primärdiagnostik

| SE_{CgALLEpd} = 78,6% | SP_{CgALLEpd} = 86,7% | PPW_{CgALLEpd} = 73,3% | NPW_{CgALLEpd} = 89,7% |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N = 44 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 11 | 4 | 15 |
| Negativ | 26 | 3 | 29 |
| Tumor positiv = 14 | Tumor negativ = 30 | | |

Alle 14 Tumoren (100%) in der Gruppe „Alle CgA“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 20 von 44 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Sensitivität für die Entdeckung einzelner NET (PD)

Die Sensitivität für einzelne Tumorentitäten sagt aus, wie viele NET einer NET – Subgruppe im Kollektiv der Primärdiagnostik durch ⁶⁸Ga – DOTATATE richtig positiv erkannt wurden. Sie wird unten stehend tabellarisch dargestellt:

Tabelle 14, Sensitivität für einzelne NET-Entitäten in der Primärdiagnostik

| Tumorlokalisation | Bruchteil | Sensitivität (%) |
|--------------------------|------------------|-------------------------|
| Dünndarm | 7/11 | 63,6 |
| Pankreas | 8/8 | 100,0 |
| Lunge | 4/5 | 80,0 |
| Weichteil | 4/4 | 100,0 |
| CUP | 3/4 | 75,0 |

| Tumorlokalisation | Bruchteil | Sensitivität (%) |
|-------------------|-----------|------------------|
| Hypophyse | 1/1 | 100,0 |
| Schilddrüse | 1/1 | 100,0 |
| Magen | 0/1 | 0 |

Symptomatik

Von den 40 Patienten mit einem NET hatten 26 klinische Symptome (65%). 39 der anderen 64 Patienten in der Primärdiagnostik – Gruppe (61%) hatten ebenfalls klinische Symptome (welche nicht notwendigerweise der Vorstellungsgrund waren). Hier eine Übersicht über genannte Symptome in beiden Gruppen inklusive Häufigkeit, wobei ein Patient auch mehrere der genannten Symptome haben konnte:

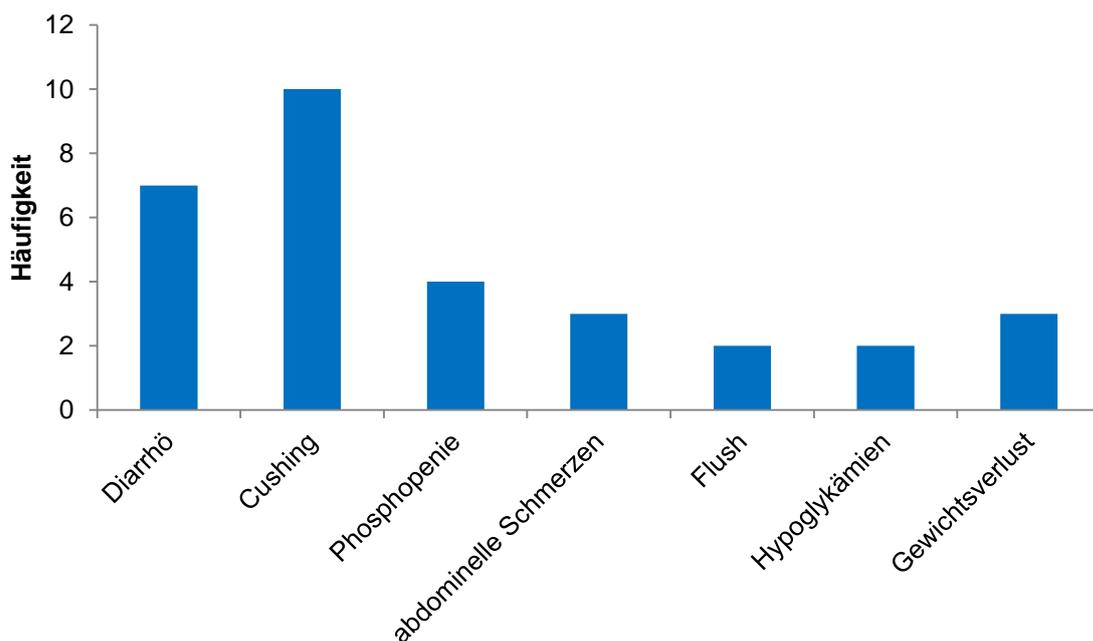


Abbildung 17, Symptome in der Primärdiagnostik (Patienten mit nachgewiesenem Tumor); Flush: Tachykardie, Hypotonie, Schweißausbruch, Bronchospasmus

Alle Patienten mit Phosphopenie hatten einen Weichteiltumor. Cushing – Symptomatik trat bei Patienten mit Hypophysenadenom, Lungen – NET, einem Pankreas – NET und mehreren ektopen Syndromen (CUP) auf, wobei der Cushing – Patient mit dem Pankreas – NET nach dessen Entfernung weiterhin ein ektopes Cushing – Syndrom hatte. 22 der diagnostizierten NET waren funktionell aktiv (55%).

Im unten stehenden Diagramm (Patienten ohne nachgewiesenen NET) wurden nur mehrfach genannte Symptome aufgelistet. Sonstige genannte Symptome/ Symptomkomplexe waren: Nachtschweiß, Akromegalie, Myasthenia gravis, akute Pankreatitis, Ulcera ventriculi und duodeni, neurologische Symptome wie Kribbeln und Verlust des Geschmacksvermögens, Hypertensive Entgleisung mit Hyponaträmie, massivem Erbrechen und Enzephalopathie, Hypertensive Entgleisung mit Hypokaliämie, Myopathie und Knöchelödemen und wiederkehrende Anfälle von Schüttelfrost mit vorangehender Muskelverspannung.

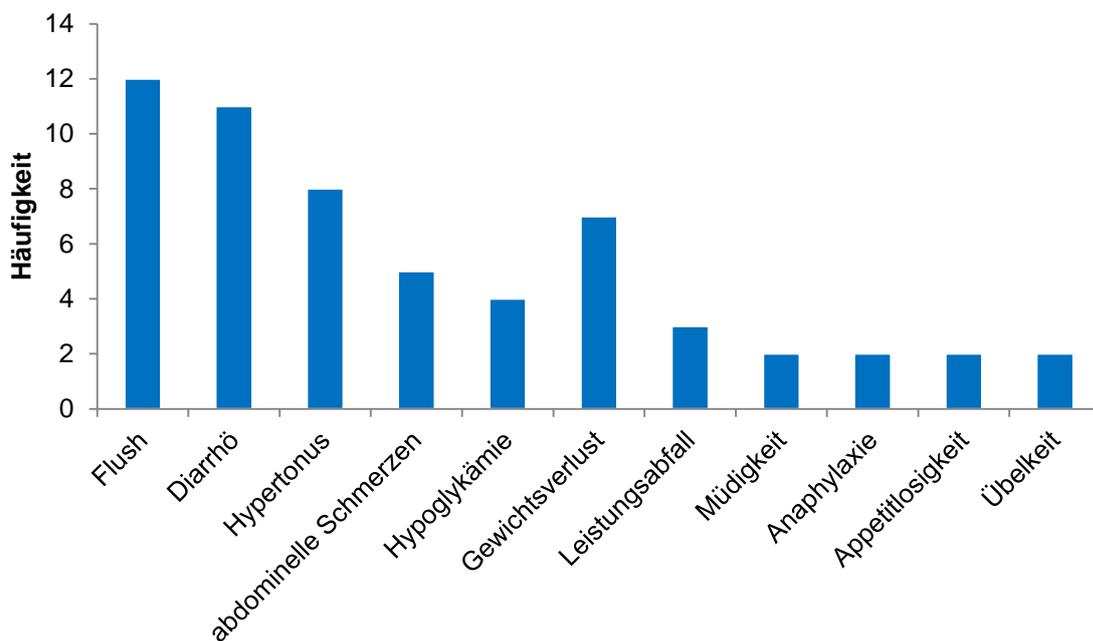


Abbildung 18, Symptome in der Primärdiagnostik (Patienten ohne NET); Flush: s.o.

Laborchemische Ergebnisse

Höhe des Chromogranin A in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation(PD)

Es werden Minima, Maxima, Mittelwerte und Mediane der Chromogranin A – Werte angegeben. Diese Werte werden für jede Tumorentität (1) einmal für alle Patienten, inklusive denen, welche keine Chromogranin A – Erhöhung haben, angegeben. Zweitens werden die Werte (2) für das Subkollektiv mit Chromogranin A – Erhöhung separat angegeben. Bei manchen Patienten ist zwar bekannt, dass sie eine Chromogranin A – Erhöhung haben, die Höhe ist allerdings unbekannt. Diese Patienten werden erwähnt unter Anzahl der Patienten mit Chromogranin A – Erhöhung, sie werden bei jeglichen Berechnungen der Lagemaße aber

nicht berücksichtigt. Alle berechneten Werte werden gerundet und ohne Nachkommastellen angegeben:

Tabelle 15, Chromogranin A - Erhöhung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Primärdiagnostik)

| Tumorlokalisation | Anzahl Patienten mit NET | Anzahl Cg A mit erhöht | Anteil mit Cg A - Erhöhung |
|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Dünndarm | 11 | 9 | 81,8% |
| Lunge | 5 | 3 | 60,0% |
| Pankreas | 8 | 4 | 50,0% |
| Hypophyse | 6 | 0 | 0% |
| Schilddrüse | 1 | 0 | 0% |
| Magen | 1 | 1 | 100% |
| Weichteil | 4 | 1 | 25,0% |
| CUP | 4 | 4 | 100% |

Darstellung der PET/CT – Befunde in Zusammenhang mit der Höhe des Chromogranin A (PD)

40 Patienten in der Gruppe Primärdiagnostik hatten nachweislich einen NET. Im Folgenden werden unter „Primärdiagnostik positiv“ jedoch nur 35 aufgeführt, da die fünf Patienten mit Hypophysenadenomen, welche sich mit Verdacht auf ektope Syndrome vorgestellt hatten, als „richtig negativ“ gelten, weil ein zentral bedingtes Syndrom vorlag.

Primärdiagnostik Positiv

Richtig positive Befundung

28 von 35 Patienten mit NET (80%) wurden richtig positiv befundet. Von diesen 28 Patienten hatten 16 (57,1%) erhöhte Werte von Chromogranin A, wobei bei zwei Patienten (12,5% bezogen auf alle richtig positiven mit Chromogranin A – Erhöhung) die Höhe nicht genau bekannt war. Zwölf von 28 Patienten (42,9%) hatten keine Chromogranin A – Erhöhung.

Falsch negative Befundung

Sieben von 35 Patienten mit NET (20%) wurden falsch negativ befundet. Von diesen sieben Patienten hatten sechs (85,7%) erhöhte Werte von Chromogranin A, wobei bei einem von

ihnen (16,7%) die genaue Höhe nicht bekannt war. Einer von sieben Patienten (14,3%) hatte keine Chromogranin A – Erhöhung.

Primärdiagnostik Negativ

64 von 104 Patienten (61,5%) in der Primärdiagnostik hatten keinen NET. Dennoch fallen 69 Patienten (66,3%) unter die Kategorie „negative Befundung“. Die fünf zusätzlichen NET sind oben genannte Hypophysenadenome, welche richtig negativ für das Vorliegen eines ektopen Tumors befundet wurden.

Richtig negative Befundung

61 von 69 Patienten (88,4%) wurden richtig negativ befundet. Von diesen 61 Patienten hatten 27 erhöhte Werte für Chromogranin A, wobei bei einem von ihnen (3,7%) die genaue Höhe nicht bekannt war. 34 von 61 Patienten (55,7%) hatten keine Chromogranin A – Erhöhung.

Falsch Positive Befundung

Acht von 69 Patienten (11,6%) wurden falsch positiv befundet. Von diesen acht Patienten hatten fünf Patienten (62,5%) erhöhte Werte für Chromogranin A, wobei bei einem von ihnen (20%) die genaue Höhe nicht bekannt war. Drei Patienten (37,5%) hatten kein erhöhtes Chromogranin A.

Im Folgenden werden die Werte für Chromogranin A in den beiden Gesamtkollektiven „PET/CT – positiv“ und „PET/CT – negativ“ einander gegenüber gestellt:

Tabelle 16, Werte für Chromogranin A in Zusammenhang mit der PET/CT - Befundung (Primärdiagnostik)

| | PET/CT positiv | PET/CT negativ |
|---|---|---|
| Gesamtanzahl Patienten | 36 | 68 |
| Anzahl Cg A erhöht | 21 | 33 |
| Anzahl Cg A erhöht + Höhe bekannt | 18 | 31 |
| Anzahl Cg A erhöht + Höhe nicht bekannt | 3 (8,3%, bezogen auf alle PET/CT - positiven) | 2 (2,9%, bezogen auf alle PET/CT – negativen) |
| Anzahl nicht erhöht | 15 | 35 |
| Prozent Cg A erhöht | 58,3% | 48,5% |
| Anzahl nicht erhöht + erhöht, Höhe bekannt | 33 | 66 |

Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: PD/PET

Unten stehend die Auswertung der Chromogranin A – Werte in Korrelation zum PET/CT – Befund. Die Mittelwerte sind mit 1898,85 ng/ml vs. 517,44 ng/ml in den PET – positiven bzw. PET – negativen Patienten (der Primärdiagnostik) voneinander deutlich verschieden und die beiden Gruppen bezüglich der Varianz gut vergleichbar, der statistische Unterschied zwischen den Gruppen ist allerdings nicht signifikant ($p < 0,2$).

Tabelle 17, Gruppenstatistiken PD Cg PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|--------------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | PD Cg PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| PD Cg | positiv | 33 | 1898,8485 | 6646,85974 | 1157,069 |
| PET | negativ | 66 | 517,4394 | 1943,80827 | 239,26626 |

Tabelle 18, T - Test PD Cg PET

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|-------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | z | z | Untere | Obere |
| PD Cg | Varianzen sind gleich | 8,338 | ,005 | 1,567 | 97 | ,120 | 1381,40909 | 881,81121 | -368,74206 | 3131,56024 |
| PET | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,169 | 34,764 | ,250 | 1381,40909 | 1181,54931 | -1017,84602 | 3780,66421 |

Im Gegensatz zu den Chromogranin A – Werten zeigen sich die Werte für NSE in den beiden PET – Gruppen signifikant unterschiedlich (9,83 ng/ml vs. 2,93 ng/ml, $p < 0,05$). Allerdings liegt

der Cut – off für über die Norm erhöhte NSE – Werte bei 16,3 ng/ml. Somit wären die Werte zwar voneinander verschieden, aber in keiner Gruppe insgesamt im Mittel pathologisch erhöht.

Tabelle 19, Gruppenstatistiken PD NSE PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|---------------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | PD NSE PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| PD NSE PET | positiv | 36 | 9,8250 | 23,69431 | 3,94905 |
| | negativ | 68 | 2,9294 | 7,75612 | ,94057 |

Tabelle 20, T - Test PD NSE PET

| Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| PD NSE PET | Varianzen sind gleich | 13,575 | ,000 | 2,196 | 102 | ,030 | 6,89559 | 3,14054 | ,66635 | 13,12483 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,699 | 39,018 | ,097 | 6,89559 | 4,05952 | -1,31544 | 15,10661 |

Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: PD/NET

Im Vergleich der NET – Patienten mit den Patienten ohne nachgewiesenen NET in der Primärdiagnostik zeigen sich signifikant unterschiedlich hohe Werte für Chromogranin A (2087,14 ng/ml vs. 315,95 ng/ml, $p < 0,05$).

Tabelle 21, Gruppenstatistiken PD Cg NET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|--------------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | PD Cg NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| PD Cg NET | positiv | 37 | 2087,1351 | 6675,68080 | 1097,47516 |
| | negativ | 62 | 315,9516 | 631,67893 | 80,22330 |

Tabelle 22, T - Test PD Cg NET

| Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| PD Cg NET | Varianzen sind gleich | 16,239 | ,000 | 2,081 | 97 | ,040 | 1771,18352 | 851,23907 | 81,70960 | 3460,65744 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,610 | 36,385 | ,116 | 1771,18352 | 1100,40334 | -459,71795 | 4002,08499 |

Was die NSE – Werte für NET – positiven im Vergleich zu NET – negativen Patienten in der Primärdiagnostik angeht, zeigt sich ein ähnliches Bild wie im PET – Vergleich: die Mittelwerte sind zwar signifikant voneinander verschieden, allerdings nicht über die Norm erhöht (9,90 ng/ml vs. 2,45 ng/ml, $p < 0,05$).

Tabelle 23, Gruppenstatistiken PD NSE NET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|--------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| PD NSE NET | positiv | 40 | 9,9000 | 22,70214 | 3,58952 |
| | negativ | 64 | 2,4516 | 7,27437 | ,90930 |

Tabelle 24, T - Test PD NSE NET

| | | Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | |
|------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz z | Standardfehler der Differenz z | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | Untere | Obere | |
| PD | Varianzen sind gleich | 15,573 | ,000 | 2,438 | 102 | ,016 | 7,44844 | 3,05505 | 1,38876 | 13,50811 |
| NSE NET | Varianzen sind nicht gleich | | | 2,012 | 44,054 | ,050 | 7,44844 | 3,70290 | -,01402 | 14,91089 |

Confounder

Mit Confoundern sind Faktoren gemeint, welche sich mehr oder weniger offensichtlich wie andere Faktoren verhalten und deswegen „verwirren“ können. In diesem Fall geht es um Faktoren, die eine NET – typische Symptomatik verursachen, ohne ein NET zu sein (andere Tumoren, Erkrankungen, Symptome). Im Folgenden werden die in dieser Studie registrierten Confounder mitsamt Häufigkeit dargestellt. Diese Angaben gelten für die gesamte Gruppe „Primärdiagnostik negativ“ (inklusive „andere Tumoren als NET“) und werden nach Raumforderungen, Klinik und Tumormarkern aufgeteilt. Die hier genannten Confounder haben nicht immer notwendigerweise zu einer falsch positiven PET/CT – Befundung geführt

11 von 64 Patienten ohne NET hatten ein anderes Malignom bzw. einen anderen Tumor. Dabei sind nur Tumoren gemeint, die im Rahmen der Primärdiagnostik für einen NET gehalten wurden. Diese waren folgende:

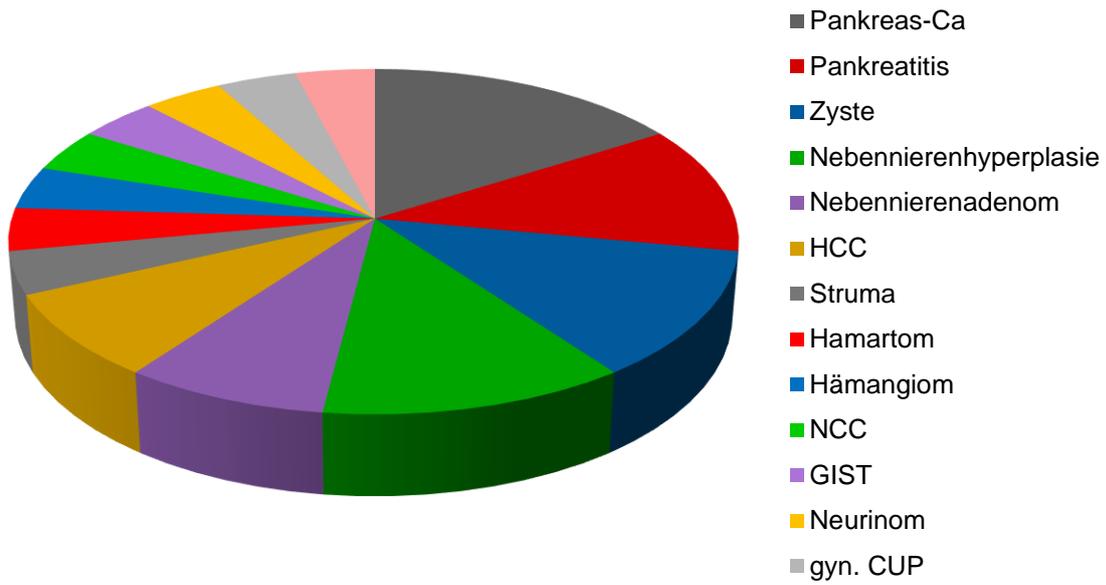


Abbildung 19 Confounder Raumforderung in Primärdiagnostik negativ (diese Raumforderungen wurden nicht notwendigerweise für einen NET gehalten)

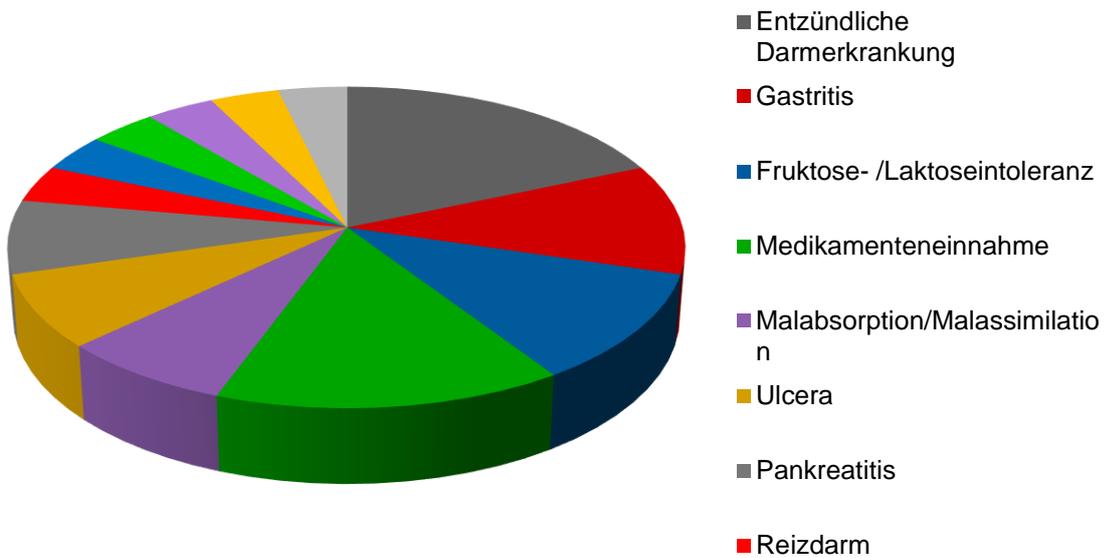


Abbildung 20, Confounder Klinik in Primärdiagnostik negativ; Entzündliche Darmerkrankungen: Zöliakie, M. Crohn, kollagene Colitis, infektiöse Colitis, mikroskopische Colitis; Gastritis: Typ A und Typ C

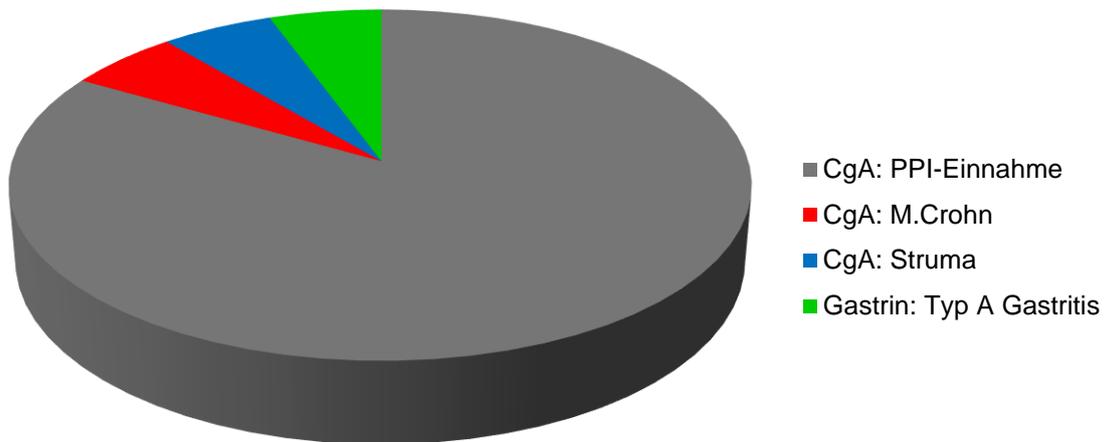


Abbildung 21, Confounder Tumormarker in Primärdiagnostik negativ; Bei PPI-Einnahme hatten einige, aber nicht alle Patienten gleichzeitig eine Niereninsuffizienz

Falsch positiv erkannte Entitäten

Acht Patienten wurden falsch positiv bewertet. Hier eine Übersicht über die Verdachtsdiagnosen und die schlussendlichen Befunde:

Tabelle 25, Falsch positive PET/CT - Befunde Primärdiagnostik

| Patientennummer | PET/CT - Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|---------------------|---|
| 2 | V.a. Ileum - NET | MRI Sellink, Gastroskopie, Koloskopie und Follow – up (4 Jahre) ohne NET - Nachweis |
| 8 | V.a. Magen – NET | Gastroskopie und Follow – up (4 Jahre) ohne NET - Nachweis |
| 31 | V.a. Ileum - NET | MRI Sellink und Follow – up (3 Jahre) ohne Nachweis eines NET |
| 29 | V.a. Pankreas – NET | Histopathologischer Nachweis einer Metastase eines Nierenzellkarzinoms im Pankreas |

| Patientennummer | PET/CT - Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|-----------------------|--|
| 33 | V.a. Pankreas – NET | Histologisch gesicherte Pankreatitis ohne NET - Nachweis |
| 42 | V.a. Pankreas – NET | Follow – up (2 Jahre) ohne Nachweis eines NET |
| 60 | V.a. NET des Duodenum | Duodenitis, nachgewiesen durch Gastroskopie und Histologie |
| 90 | V.a. Magen – NET | Follow – up (3 Jahre) und Gastroskopie ohne NET - Nachweis |

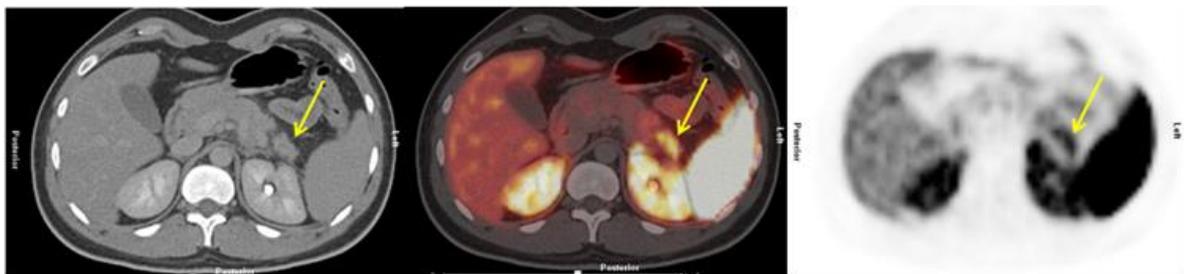


Abbildung 22, Falsch positiver Befund in der Primärdiagnostik: Bei V.a. auf Pankreas – NET (männlich, 23 Jahre) stellte sich histologisch eine chronische Pankreatitis ohne Nachweis von Malignität heraus [35]

Falsch negativ erkannte Entitäten

Bei sieben Patienten wurde ein vorhandener NET nicht entdeckt. Hier eine Übersicht:

Tabelle 26, Falsch negative PET/CT - Befunde Primärdiagnostik

| Patientennummer | PET/CT – Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|-----------------|--|
| 17 | Negativ | Ileum – NET, histologisch gesichert |
| 25 | Negativ | Multiple NET des Magens (Größe <5mm), histologisch gesichert |
| 34 | Negativ | NET des Duodenum (2,5mm), histologisch gesichert |

| Patientennummer | PET/CT – Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|-----------------|--|
| 53 | Negativ | Atypisches Karzinoid mit Lebermetastasen, histologisch gesichert |
| 61 | Negativ | Magen – NET, histologisch gesichert |
| 72 | Negativ | Ektopes Cushing – Syndrom, Lokalisation weiterhin unbekannt |
| 84 | Negativ | Ileum – NET (3mm), histologisch gesichert |

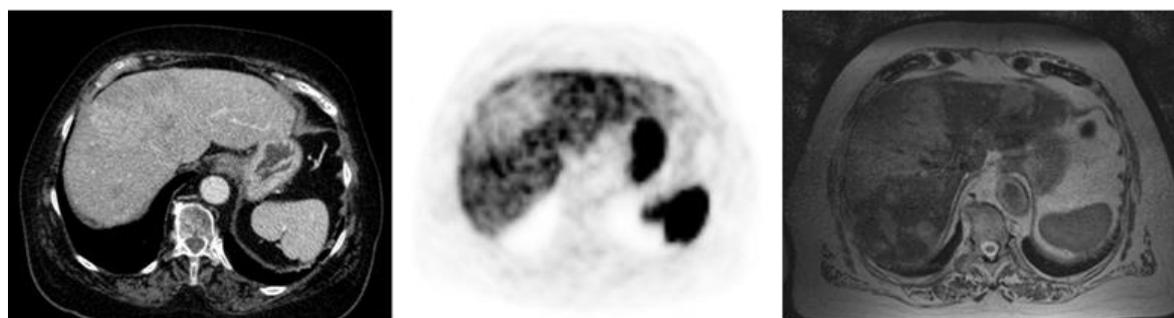


Abbildung 23, Falsch negativer Befund in der Primärdiagnostik: V.a. ektopes Cushing mit ACTH – Produktion (weiblich, 77 Jahre). Im CT links (KM portalvenös) Perfusionsinhomogenitäten, folglich suspekt für Lebermetastasen. In der PET zeigen die Läsionen einen niedrigeren ^{68}Ga – DOTATATE – Uptake als die Umgebung, scheinen somit nicht – NET zu sein. Im MRT rechts Demaskierung multipler Lebermetastasen. Histologie: Atypisches Karzinoid (Ki67 – Index 5%), immunhistochemisch positiv für ACTH [35]

Genetik und sonstige Zweittumoren

Genetik der Patienten mit NET

2 von 40 Patienten mit NET (5%) hatten eine bekannte genetische Disposition, einen oder mehrere solche Tumoren zu entwickeln. Bei beiden Patientinnen handelt es sich um das MEN I – Syndrom. Eine von ihnen hatte ein Insulinom, als Zweittumoren waren Nebenschilddrüsenadenome und eine Struma nodosa bekannt. Die zweite MEN I – Patientin hatte zwei Glukagonome und ein Hypophysenmikroadenom, sowie ebenfalls mehrere Nebenschilddrüsenadenome.

Kein Patient ohne NET hatte eine bekannte auffällige genetische Disposition.

Zweittumoren im Kollektiv Primärdiagnostik

Zweittumoren bei Patienten mit NET waren: ein Hepatozelluläres Karzinom, Glioblastoma multiforme, ein follikulär – papilläres Schilddrüsenkarzinom, ein Meningeom, ein Mammakarzinom, ein Ovarialkarzinom, ein Hypophysenmikroadenom (Prolaktinom), ein Urothelkarzinom und ein Prostatakarzinom. Außerdem gab es zwei Knotenstruma.

Zweittumoren bei Patienten ohne NET, bei denen sich im Rahmen der NET – Diagnostik auch kein anderer Tumor gefunden hat, waren folgende: zwei Prostatakarzinome, zwei Mammakarzinome, ein Non – Hodgkin – Lymphom und ein Thymom. Außerdem gab es anamnestisch noch ein Magen – NET, zwei Nebennierenadenome und zwei Knotenstrumae.

Rezidivdiagnostik

Im Folgenden werden die Ergebnisse in der Rezidivdiagnostik dargestellt. Wie in der Primärdiagnostik wird auch hier bei jeder Ergebnis – Kategorie zunächst auf die Patienten eingegangen, bei denen ein Rezidiv eines NET gefunden wurde und danach auf die sogenannten „Rezidivdiagnostik negativ“ – Patienten. Zu dieser Gruppe gehören alle Patienten, welche entweder tumorfrei waren oder bei denen im Rahmen der Rezidivdiagnostik anstatt eines NET eine andere Tumorentität entdeckt wurde. Lokalrezidive sowie neu aufgetretene Metastasen bei vorheriger Tumorfreiheit wurden gleichermaßen als „Rezidiv positiv“ gewertet.

Alter der Patienten mit Rezidiv eines NET

Bei 29 von 69 Patienten mit Verdacht auf Rezidiv eines NET wurde dieses bestätigt, davon waren 20 männlich und 9 weiblich (Verhältnis 2,2:1). Das mittlere Alter der Patienten war 61 ± 10 Jahre, der jüngste Patient war 41 und der älteste 83 Jahre alt.

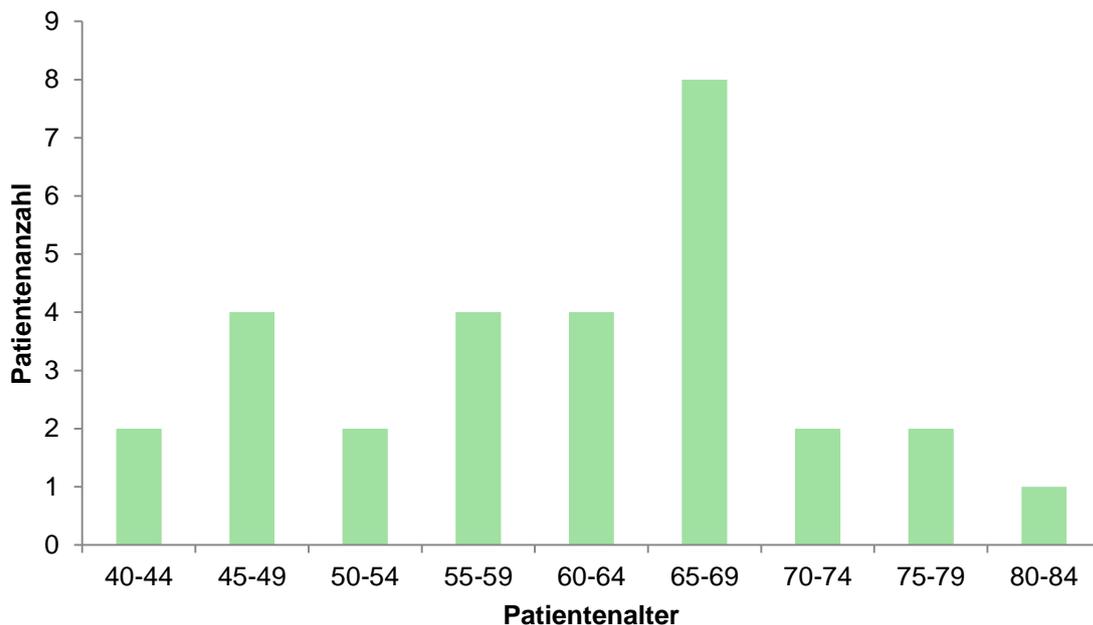


Abbildung 24, Altersverteilung der Patienten mit NET-Rezidiv

Tumorarten und Lokalisation

Zunächst wird hier eine Übersicht über die ursprünglichen NET dieser Patientengruppe gegeben: Von den 69 Patienten in der Rezidivdiagnostik hatten 20 Patienten (29%) einen Dünndarm – NET, 12 Patienten hatten einen NET im Pankreas (17%), elf in der Lunge (16%), sieben in der Schilddrüse (10%), fünf im Dickdarm (7%), vier in der Appendix (6%), jeweils drei im Thymus und in der Hypophyse (je 4%) und einer im Magen. Drei Patienten hatten ursprünglich ein CUP (4%).

Von den 69 Patienten fanden sich bei 29 entweder Rezidive oder neu aufgetretene NET, die teilweise in Verbindung mit dem Ersttumor standen oder auf dessen Grundlage entstanden sind.

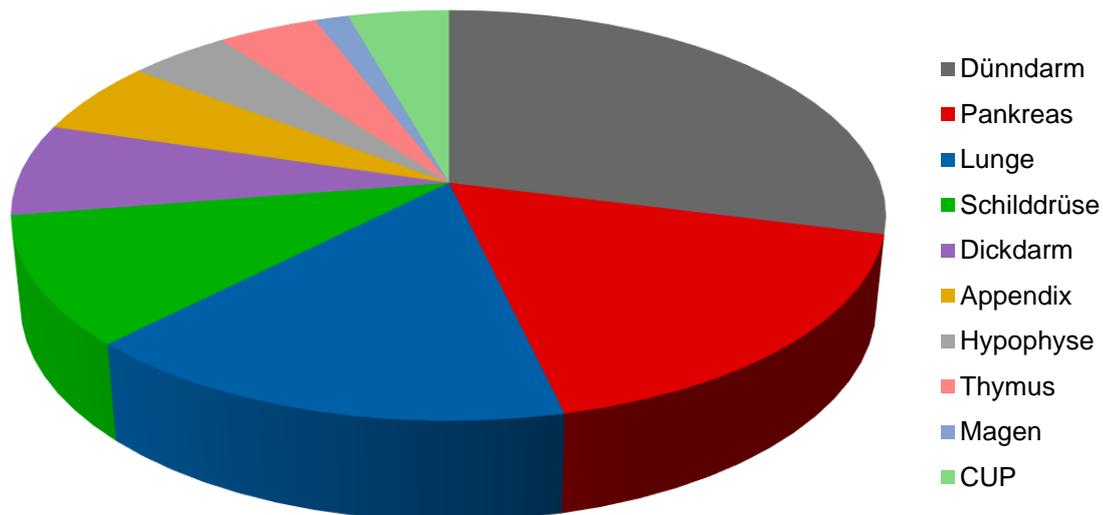


Abbildung 25, Ursprüngliche Tumorlokalisation in der Rezidivdiagnostik; Dünndarm 20, Pankreas 12, Lunge 11, Schilddrüse 7, Dickdarm 5, Appendix 4, Hypophyse 3, Thymus 3, Magen 1, CUP 3

Hier eine Übersicht über die Rezidive, deren Häufigkeit und Lokalisation und der Geschlechterverteilung:

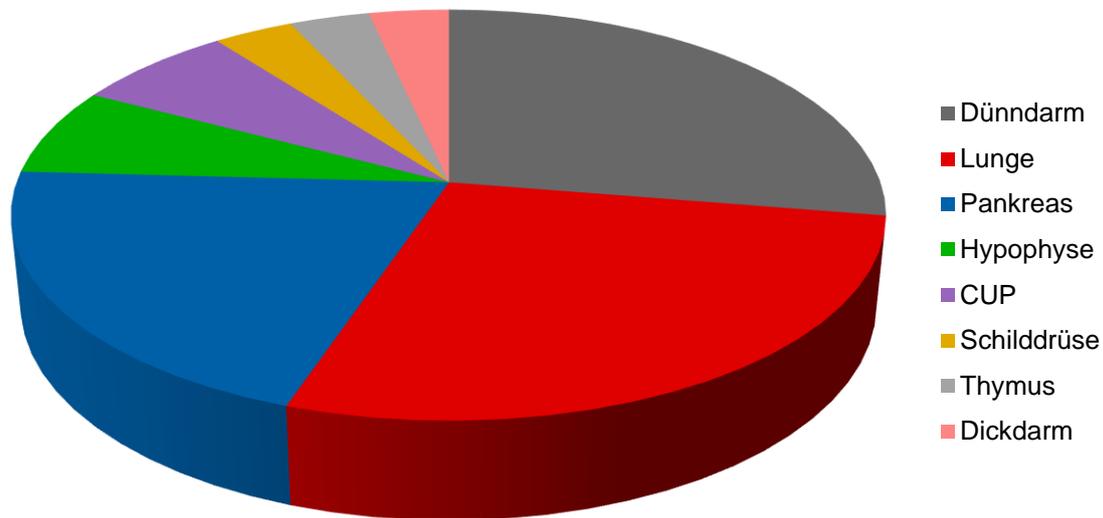


Abbildung 26, Übersicht über Rezidivtumoren (Summe: 29)

Tabelle 27, Tumorlokalisation und Häufigkeiten in der Rezidivdiagnostik, die Prozentangaben beziehen sich auf alle diagnostizierten NET-Rezidive

| ORGAN - REZIDIVE | LOKALISATION, HÄUFIGKEIT, GESCHLECHT | SUBTYP, GESCHLECHT | GESCHLECHTER VERTEILUNG | - m:w |
|--------------------------|---|--------------------|-------------------------|-------|
| 20 Dünndarm – 8 Rezidive | 5 Ileum (17%): 5m 1 Gastrinom Dünndarm, nicht näher bezeichnet (3%): m 1 Gastrinom Duodenum (3%): m; hierbei kein direktes Rezidiv sondern ein neuer Typ II – NET des Magens, entstanden aufgrund erhöhter Gastrinsekretion 1 Dünndarm, nicht näher bezeichnet (3%): w | | 7:1 | |
| 12 Pankreas – 6 Rezidive | 5 Pankreas, nicht näher bezeichnet (17%): 4m, 1w 1 Insulinom (3%): w | | 4:2 | |

| ORGAN - REZIDIVE | LOKALISATION, HÄUFIGKEIT, GESCHLECHT | SUBTYP, | GESCHLECHTER VERTEILUNG | - m:w |
|---------------------------|--|----------------|------------------------------------|------------------|
| 11 Lunge – 8 Rezidive | 5 Lunge, nicht näher bezeichnet (17%): 4m, 1w 1 Lunge, (nur) biochemisches Rezidiv (3%): w 1 Lunge ursprünglich typ. Bronchuskarzinoid, jetzt 1 Tumorlet (3%): w 1 Lunge ursprünglich atyp. Bronchuskarzinoid, jetzt 3 Tumorlets (3%) m | | 5:3 | |
| 7 Schilddrüse – 1 Rezidiv | Follikuläres Schilddrüsenkarzinom (3%): m | | 1:0 | |
| 5 Dickdarm – 1 Rezidiv | 1 Sigma (3%): m | | 1:0 | |
| 4 Appendix – kein Rezidiv | | | | |
| 3 Hypophyse – 2 Rezidive | 1 Hypophysenadenom, nicht näher bezeichnet (3%): m 1 TSH-om (3%): w | | 1:1 | |
| 3 CUP – 2 Rezidive | 1 CUP (histologisch gesicherte Lebermetastasen), (3%): m 1 CUP, hier gelingt diesmal die Lokalisation in der Lunge (3%): w | | 1:1 | |
| 3 Thymus – 1 Rezidiv | 1 Thymus, nicht näher bezeichnet (3%): w | | 0:1 | |
| 1 Magen – kein Rezidiv | | | | |

Erwähnenswert ist, dass bei einem Patienten, der ursprünglich ein duodenales Gastrinom hatte, zwar kein Lokalrezidiv und keine Metastasen aufgetreten sind, wohl aber ein Typ II NET des Magens aufgrund der lange Zeit erhöhten Gastrinspiegel. Ebenso fanden sich bei zwei Patienten mit einem NET in der Lunge keine Lokalrezidive sondern neu aufgetretene Tumorlets (kleine Bronchial-NET mit wenigen mm Durchmesser). Bei einer Patientin, die sich mit rezidivierendem CUP – Syndrom vorstellte, gelang im Rahmen der Rezidivdiagnostik die Lokalisation des Primärtumors in der Lunge. Eine Patientin mit ursprünglichem Lungen – NET hatte ein lediglich biochemisch fassbares Rezidiv.

Ergebnisse der PET/CT - Befundung

Positive Befundung

Von 69 PET/CT – Untersuchungen in der Rezidivdiagnostik wurden 34 (49,3%) als auffällig für das Vorhandensein eines NET gewertet. Davon stellten sich 26 Befunde im Rahmen weiterer Recherche als richtig positiv heraus (76,5%), die anderen acht (23,5%) Patienten hatten in Wirklichkeit weder ein Lokalrezidiv noch neu aufgetretene Metastasen. Zu den richtig positiv erkannten Rezidivpatienten gehören in diesem Fall eine Patientin, die ursprünglich ein Lungen – NET hatte, auf dessen Boden jetzt ein Tumorlet in der Lunge entstanden ist und der Patient mit dem duodenalen Gastrinom, welcher zwar kein direktes Rezidiv, wohl aber ein Typ II – NET des Magens entwickelt hat (s.o.). Diese Patienten können bei den folgenden Darstellungen von Metastasen und Lokalrezidiven nicht eingeordnet werden, werden also lediglich als „Rezidiv positiv“ betrachtet. Unten stehend eine Übersicht über alle richtig erkannten Rezidive. Die Prozentzahlen beziehen sich auf alle im Kollektiv vorhandenen Rezidive:

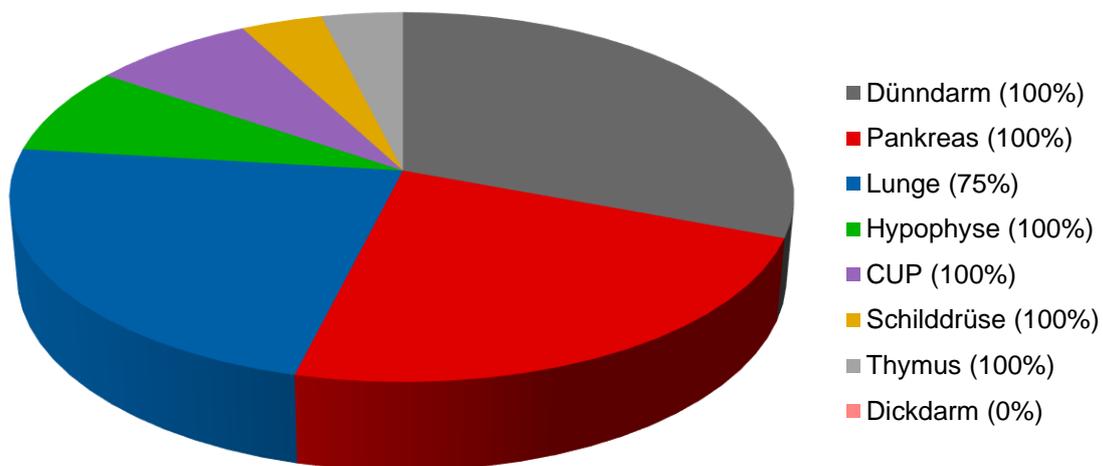


Abbildung 27, Richtig positiv erkannte Rezidive, bezogen auf alle im Kollektiv „Rezidivdiagnostik“ vorhandenen Rezidive

Das Rezidiv des Dickdarm – NET wurde nicht erkannt, ansonsten wurde in jeder vorhandenen Tumorentität mindestens ein Rezidiv erkannt.

13 der 14 Patienten mit Lokalrezidiv und 18 von 19 Patienten mit Metastasen wurden richtig positiv erkannt. Alle sechs Patienten, welche gleichzeitig ein Lokalrezidiv und Metastasen hatten, wurden identifiziert.

Negative Befundung

35 von 69 PET/CT – Befunden in der Rezidivdiagnostik wurden als negativ bewertet (50,7%). 32 davon waren richtig negativ (46,4%), während sich drei Befunde (4,3%) als falsch negativ herausstellten, wo also in Wirklichkeit ein NET – Rezidiv vorlag.

Die drei fälschlicherweise nicht erkannten Rezidive waren zum einen ein Patient, welcher nicht direkt ein Rezidiv hatte, sondern bei dem sich auf dem Boden eines einst vorhandenen Lungen – NET nun drei neue Tumorlets gebildet haben, ein Rezidiv eines Sigma – NET mit Lebermetastasen und ein lediglich biochemisch fassbares Rezidiv eines Lungen – NET mit Cushing – Manifestation.

Metastasen

Von den 29 Patienten mit Rezidiv hatten 14 ein Lokalrezidiv (48%), 19 hatten Metastasen (66%) und sechs Patienten hatten sowohl ein Lokalrezidiv als auch neu aufgetretene Metastasen (21%). In dem Subkollektiv der Hypophysentumoren kamen nur Lokalrezidive vor. Im Folgenden ist eine Übersicht dargestellt über die Häufigkeit und Lokalisation der registrierten Metastasen, wobei ein Patient auch Metastasen an mehreren Lokalisationen haben kann. Bei vier Patienten des Kollektivs konnte keine Zuordnung zu den Kategorien Lokalrezidiv oder Metastasen erfolgen. Dies waren zum einen die zwei Patienten die ein oder mehrere Tumorlets entwickelt haben, der Patient mit dem Typ II – NET des Magens aufgrund des duodenalen Gastrinoms und die Patientin mit lediglich biochemisch nachweisbarem Rezidiv. Diese Patienten werden in der nachfolgenden Darstellung nicht berücksichtigt.

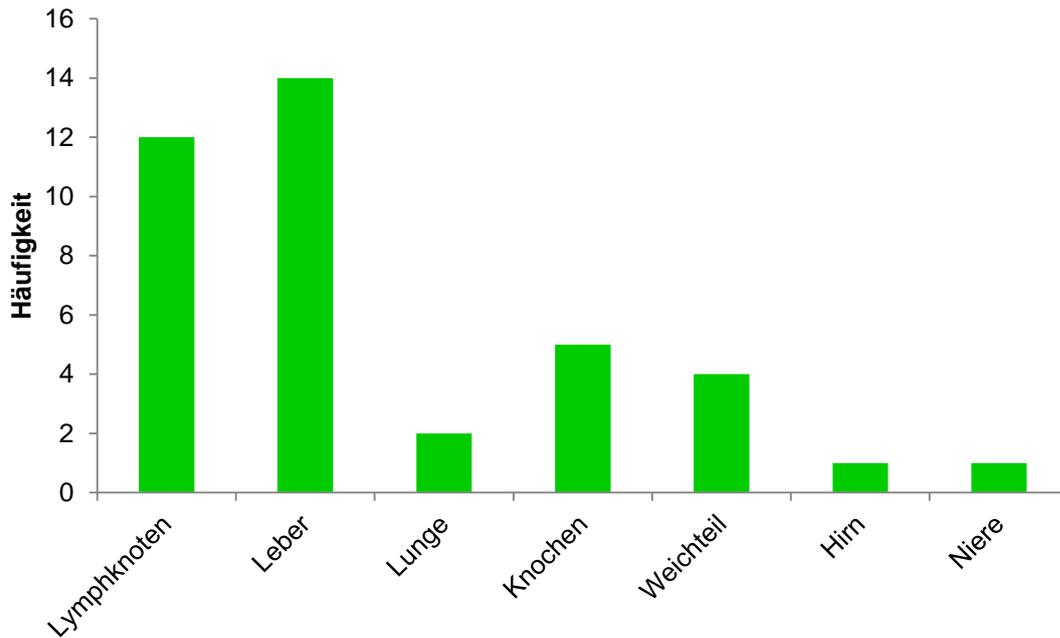


Abbildung 28, Metastasen: Lokalisation und Häufigkeit in der Rezidivdiagnostik

Sensitivität und Spezifität für die Entdeckung von NET – Rezidiven

Von 69 PET/CT – Untersuchungen mit ^{68}Ga – DOTATATE wurden 34 (49,3%) als auffällig bezüglich dem Vorliegen eines NET - Rezidives bewertet. Davon stellten sich 26 Befunde (76,5% bezogen auf alle positiven bzw. 37,7% bezogen auf alle PET/CT – Befunde) als richtig positiv heraus. Acht positive Befunde waren falsch (23,5% bzw. 11,6%).

35 der 69 PET/CT – Untersuchungen wurden als unauffällig im Sinne der Fragestellung bewertet (50,7%). 32 davon (91,4% bezogen auf alle negativen bzw. 46,4% bezogen auf alle PET/CT – Befunde) stellten sich tatsächlich als negativ heraus. Für drei negative Befunde stellte sich ein Rezidiv heraus (8,6% bzw. 4,3%), sie waren somit falsch.

Insgesamt 29 Patienten (42,0% dieses Kollektives) hatten also ein Rezidiv eines NET, die 26 richtig positiven und die drei falsch negativen zusammengenommen.

40 Patienten (58,0%) hatten kein Rezidiv eines NET, zusammengesetzt aus den 32 richtig negativen und den acht falsch positiven.

Sensitivität für NET in der Rezidivdiagnostik

Die Sensitivität von ^{68}Ga – DOTATATE für die Entdeckung von NET - Rezidiven ist folgende (Definition s.o.):

$$\text{SENSITIVITÄT} = \text{SE}_{\text{rez}} = 26/29 = 0,897 \rightarrow 89,7\%$$

Spezifität für NET in der Rezidivdiagnostik

Die Spezifität von ^{68}Ga – DOTATATE für die Entdeckung von NET - Rezidiven ist folgende (Definition s.o.):

$$\text{SPEZIFITÄT} = \text{SP}_{\text{rez}} = 32/40 = 0,800 \rightarrow 80,0\%$$

Positiv und Negativ Prädiktiver Wert von ^{68}Ga – DOTATATE in der Rezidivdiagnostik von NET

Positiv Prädiktiver Wert

Der Positiv Prädiktive Wert (Definition s.o.) von ^{68}Ga – DOTATATE in der Rezidivdiagnostik ist folgender:

$$\text{PPW} = \text{PPW}_{\text{rez}} = 26/34 = 0,765 \rightarrow 76,5\%$$

Negativ Prädiktiver Wert

Der Negativ Prädiktive Wert (Definition s.o.) von ^{68}Ga – DOTATATE in der Rezidivdiagnostik ist folgender:

$$\text{NPW} = \text{NPW}_{\text{rez}} = 32/35 = 0,914 \rightarrow 91,4\%$$

Tabelle 28, Ergebnisse Rezidivdiagnostik: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW

| ^{68}Ga – DOTATATE | RICHTIG | FALSCH | GESAMT |
|-----------------------------|---------|--------|--------|
| POSITIV | 26 | 8 | 34 |
| NEGATIV | 32 | 3 | 35 |

| | |
|--------------------------|-------------|
| Insgesamt Positiv | 26 + 3 = 29 |
| Insgesamt Negativ | 32 + 8 = 40 |
| SE_{rez} | 89,7% |
| SP_{rez} | 80,0% |
| PPW_{rez} | 76,5% |
| NPW_{rez} | 91,4% |
| N_{rez} | 69 |

Sensitivität und Spezifität von ⁶⁸Ga – DOTATATE in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung(RD)

Es wurde die Sensitivität von ⁶⁸Ga – DOTATATE in der Entdeckung von NET (bzw. von NET – Rezidiven) in Abhängigkeit vom Vorstellungsgrund bzw. der klinischen Fragestellung (unklare Raumforderungen, Symptome, erhöhte Tumormarker Chromogranin A, NSE oder Calcitonin und Verlaufskontrolle) ermittelt.

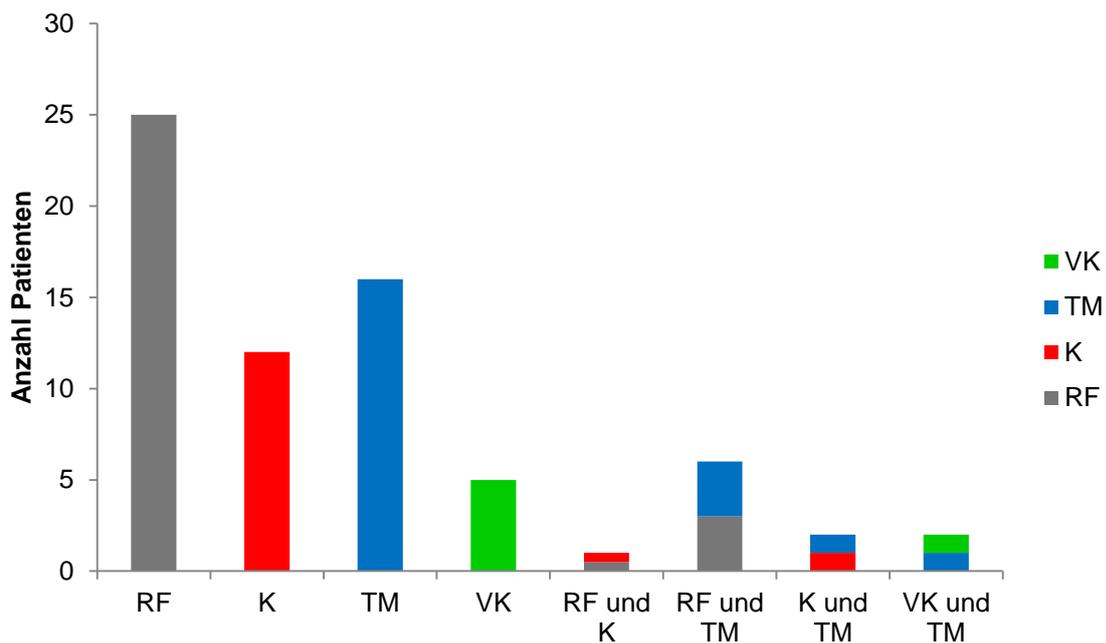


Abbildung 29, Vorstellungsgünde in der Rezidivdiagnostik; RF=Raumforderung, K=Klinik, TM=Tumormarker, VK=Verlaufskontrolle

Unklare Raumforderungen

Tabelle 29, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW; Alle RF in Rezidivdiagnostik

| SE_{ALLERFrez} = 93,3% | SP_{ALLERFrez} = 76,5% | PPW_{ALLERFrez} = 77,8% | NPW_{ALLERFrez} = 92,2% |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| N = 32 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 14 | 4 | 18 |
| Negativ | 13 | 1 | 14 |
| Tumor positiv = 15 | Tumor negativ = 17 | | |

7 von 15 Rezidiven (46,7%) in der Gruppe „Alle RF“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 9 von 32 Befunden histologisch bestätigt (positiv und negativ zusammen).

Klinische Symptome

Tabelle 30, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle K in Rezidivdiagnostik

| SE_{ALLEKrez} = 87,5% | SP_{ALLEKrez} = 85,7% | PPW_{ALLEKrez} = 87,5% | NPW_{ALLEKrez} = 85,7% |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N = 15 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 7 | 1 | 8 |
| Negativ | 6 | 1 | 7 |
| Tumor positiv = 8 | Tumor negativ = 7 | | |

4 von 8 Rezidiven (50%) in der Gruppe „Alle K“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 4 von 15 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Tumormarker

Tabelle 31, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle TM in Rezidivdiagnostik

| SE_{ALLETMrez} = 90% | SP_{ALLETMrez} = 87,5% | PPW_{ALLETMrez} = 81,8% | NPW_{ALLETMrez} = 93,3% |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| N = 26 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 9 | 2 | 11 |
| Negativ | 14 | 1 | 15 |
| Tumor positiv = 10 | Tumor negativ = 16 | | |

4 von 10 Rezidiven (40%) in der Gruppe „Alle TM“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 6 von 26 Befunden histologisch bestätigt (positiv und negativ zusammen).

Tabelle 32, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle CgA in Rezidivdiagnostik

| SE_{CgALLErez} = 100% | SP_{CgALLErez} = 90,9% | PPW_{CgALLErez} = 88,9% | NPW_{CgALLErez} = 100% |
|--------------------------------------|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| N = 19 | Richtig | Falsch | Summe |
| Positiv | 8 | 1 | 9 |
| Negativ | 10 | 0 | 10 |
| Tumor positiv = 8 | Tumor negativ = 11 | | |

3 von 8 Rezidiven (37,5%) in der Gruppe „Alle CgA“ waren histologisch gesichert. Insgesamt wurden 4 von 19 Befunden histologisch gesichert (positiv und negativ zusammen).

Sensitivität für die Entdeckung einzelner Tumorentitäten(RD)

Tabelle 33, Sensitivität für einzelne NET-Entitäten in der Rezidivdiagnostik

| Tumorlokalisation | Bruchteil | Sensitivität (%) |
|--------------------------|------------------|-------------------------|
| Dünndarm | 8/8 | 100% |
| Lunge | 6/8 | 75% |
| Pankreas | 6/6 | 100% |
| Hypophyse | 2/2 | 100% |
| CUP | 2/2 | 100% |
| Schilddrüse | 1/1 | 100% |
| Thymus | 1/1 | 100% |
| Dickdarm | 0/1 | 0% |

Symptomatik und laborchemische Ergebnisse

Symptomatik

16 der 29 Rezidiv – Patienten hatten klinische Symptome (55%). Von den 40 Patienten ohne nachgewiesenes Rezidiv hatten lediglich fünf klinische Symptome (12,5%). Bei drei dieser 40 „Rezidiv – negativ“ Patienten fand sich im Rahmen der Diagnostik eine andere Tumorentität (7,5%). Unten stehend eine Darstellung der festgestellten klinischen Symptome in beiden Gruppen. Ein Patient kann dabei mehrere der angegebenen Symptome haben:

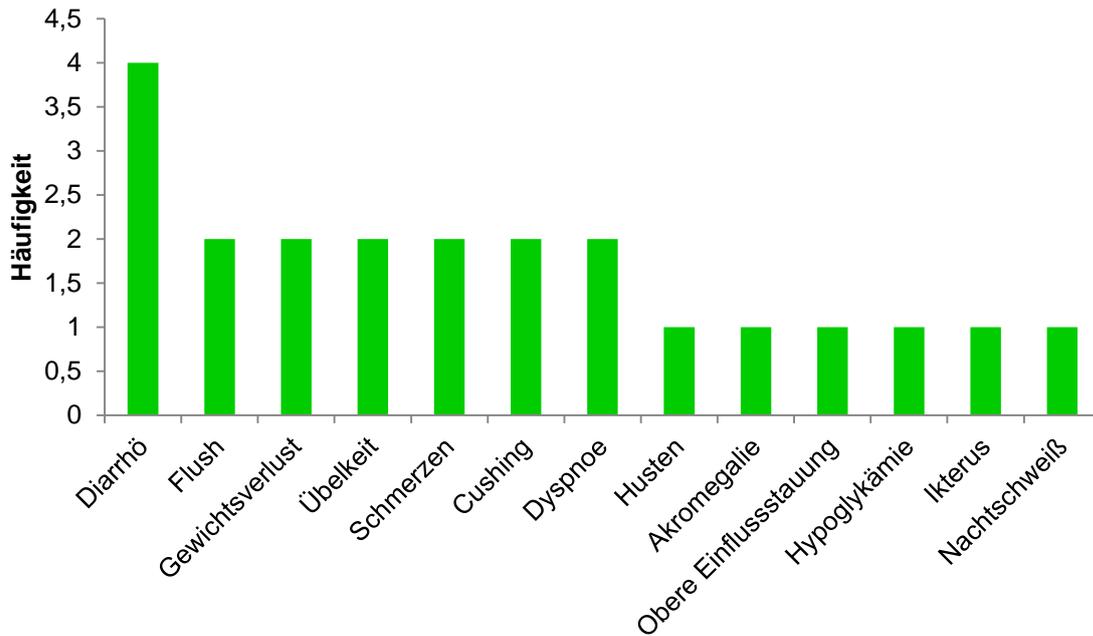


Abbildung 30, Symptome in der Rezidivdiagnostik (Rezidiv positiv)

In der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv hatten lediglich fünf klinische Symptome. Zu diesen Symptomen gehörten Flush, Obstipation, abdominelle Schmerzen und postprandiales Völlegefühl, unklare Diarrhö, Ikterus, Gewichtsverlust kombiniert mit Schwäche und fluktuierender Vigilanzstörung und zuletzt Myasthenia gravis. Alle Symptome sind jeweils nur bei einem Patienten aufgetreten und ein Patient konnte gleichzeitig mehrere Symptome haben. Alle genannten Symptome sind nicht notwendigerweise der Vorstellungsgrund zur Rezidivdiagnostik gewesen.

Laborchemische Ergebnisse

Höhe des Chromogranin A in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation(RD)

Im Folgenden eine Übersicht über die Höhe und Verteilung der Chromogranin A – Werte in den einzelnen NET – Entitäten der Rezidivdiagnostik. Es werden Minima, Maxima, Mittelwerte und Mediane der Chromogranin A – Werte angegeben. Diese Werte werden für jede Tumorentität (1) einmal für alle Patienten, inklusive denen, welche keine Chromogranin A – Erhöhung haben, angegeben. Zweitens werden die Werte (2) für das Subkollektiv mit Chromogranin A – Erhöhung separat angegeben. Bei manchen Patienten ist zwar bekannt, dass sie eine Chromogranin A – Erhöhung haben, die Höhe ist allerdings unbekannt. Diese Patienten werden erwähnt unter Anzahl der Patienten mit Chromogranin A – Erhöhung, sie

werden bei jeglichen Berechnungen der Lagemaße aber nicht berücksichtigt. Alle berechneten Werte werden gerundet und ohne Nachkommastellen angegeben:

Tabelle 34, Chromogranin A - Erhöhung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Rezidivdiagnostik)

| Tumorlokalisation | Anzahl Patienten mit NET - Rezidiv | Anzahl Cg A erhöht | Prozent mit Cg A - Erhöhung |
|--------------------------|---|---------------------------|------------------------------------|
| Dünndarm | 8 | 6 | 75,0% |
| Pankreas | 6 | 4 | 66,7% |
| Lunge | 8 | 5 | 62,5% |
| Schilddrüse | 1 | 0 | 0% |
| Dickdarm | 1 | 0 | 0% |
| Hypophyse | 2 | 0 | 0% |
| CUP | 2 | 0 | 0% |
| Thymus | 1 | 0 | 0% |

Darstellung der PET/CT – Befunde in Zusammenhang mit der Höhe des Chromogranin A (RD)

Rezidivdiagnostik Positiv

Richtig Positive Befundung

26 von 29 Patienten mit NET – Rezidiv (89,7) wurden richtig positiv befundet. Von diesen 26 Patienten hatten 15 (57,7%) erhöhte Werte für Chromogranin A, wobei bei zwei von ihnen (13,3%) die Höhe nicht genau bekannt war. 11 Patienten (42,3%) hatten kein erhöhtes Chromogranin A. Im Folgenden werden die zwei Patienten, bei denen die Höhe des Chromogranin A nicht bekannt war, nicht berücksichtigt.

Falsch Negative Befundung

Drei von 29 Patienten mit NET – Rezidiv wurden falsch negativ befundet. Keiner von ihnen hatte eine Erhöhung des Chromogranin A.

Rezidivdiagnostik Negativ

Richtig Negative Befundung

32 von 40 Patienten ohne NET – Rezidiv (80%) wurden richtig negativ befundet. Von diesen 32 Patienten hatten zwölf Patienten (37,5%) erhöhte Werte für Chromogranin A, wobei bei fünf von ihnen (41,7%) die Höhe nicht genau bekannt war. 20 Patienten (62,5%) hatten kein erhöhtes Chromogranin A. Im Folgenden werden die Patienten, bei denen die Höhe des Chromogranin A nicht genau bekannt war, nicht berücksichtigt.

Falsch Positive Befundung

Acht von 40 Patienten (20%) ohne NET – Rezidiv wurden falsch positiv befundet. Zwei von ihnen (25%) hatten erhöhte Werte für Chromogranin A, wobei bei einem von ihnen (50%) die Höhe nicht genau bekannt war. Sechs Patienten (75%) hatten kein erhöhtes Chromogranin A. Im Folgenden wird der Patient, bei dem die Höhe des Chromogranin A nicht genau bekannt war, nicht berücksichtigt.

Im Folgenden werden nun noch einmal die Werte für Chromogranin A in den beiden Gesamtkollektiven „PET/CT – positiv“ und „PET/CT – negativ“ einander gegenüber gestellt:

Tabelle 35, Werte für Chromogranin A in Zusammenhang mit der PET/CT - Befundung (Rezidivdiagnostik)

| | PET/CT positiv | PET/CT negativ |
|--|--|--|
| Gesamtanzahl Patienten | 34 | 35 |
| Anzahl Cg A erhöht | 17 | 12 |
| Anzahl Cg A erhöht + Höhe bekannt | 14 | 7 |
| Anzahl Cg A erhöht + Höhe nicht bekannt | 3 (8,8% bezogen auf alle PET/CT – positiven) | 5 (14,3% bezogen auf alle PET/CT – negativen) |
| Anzahl nicht erhöht | 17 | 23 |
| Anzahl nicht erhöht + erhöht, Höhe bekannt | 31 | 30 |
| Chromogranin A – Werte gesamt (nicht erhöht + erhöht, Höhe bekannt) | Min = 0 Max = 5699 Mittelwert = 438 Median = 0 | Min = 0 Max = 3658 Mittelwert = 254 Median = 0 |
| Chromogranin A – Werte erhöht, Höhe bekannt | Min = 93 Max = 5699 Mittelwert = 971 Median = 591 | Min = 139 Max = 3658 Mittelwert = 1087 Median = 421 |

Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: RD/PET

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit positivem PET – Befund gegenüber den Patienten mit negativem PET – Befund in der Rezidivdiagnostik bezüglich der Werte für Chromogranin A (438,42 ng/ml vs. 253,57 ng/ml, $p= 0,44$).

Tabelle 36, Gruppenstatistiken RD Cg PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|--------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| RD Cg PET | positiv | 31 | 438,4226 | 1085,43261 | 194,94945 |
| | negativ | 30 | 253,5667 | 751,91593 | 137,28044 |

Tabelle 37, T - Test RD Cg PET

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| RD Cg PET | Varianzen sind gleich | ,582 | ,449 | ,771 | 59 | ,444 | 184,85591 | 239,83596 | -295,05472 | 664,76655 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | ,775 | 53,516 | ,442 | 184,85591 | 238,43491 | -293,27628 | 662,98810 |

Für die Mittelwerte der NSE zeigt sich in der Rezidivdiagnostik/PET kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (9,83 ng/ml vs. 3,62 ng/ml, $p= 0,17$).

Tabelle 38, Gruppenstatistiken RD NSE PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|---------------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | RD NSE PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| RD NSE PET | positiv | 28 | 9,8286 | 24,39030 | 4,60933 |
| | negativ | 35 | 3,6229 | 9,25981 | 1,56519 |

Tabelle 39, T - Test RD NSE PET

| Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| RD NSE PET | Varianzen sind gleich | 4,805 | ,032 | 1,388 | 61 | ,170 | 6,20571 | 4,47207 | -2,73675 | 15,14818 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,275 | 33,235 | ,211 | 6,20571 | 4,86783 | -3,69531 | 16,10674 |

Mittelwertvergleich der Tumormarkerhöhe mittels T – Test unabhängiger Stichproben: RD/NET

Die Chromogranin A – Werte sind zwischen den NET – positiven und NET – negativen Patienten in der Rezidivdiagnostik nicht signifikant verschieden (482,74 ng/ml vs. 240,12 ng/ml, $p=0,317$).

Tabelle 40, Gruppenstatistiken RD Cg NET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|--------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| RD Cg NET | positiv | 27 | 482,74 | 1155,275 | 222,333 |
| | negativ | 34 | 240,12 | 710,842 | 121,908 |

Tabelle 41, T - Test RD Cg NET

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| RD Cg NET | Varianzen sind gleich | 1,290 | ,261 | 1,009 | 59 | ,317 | 242,627 | 240,546 | -238,704 | 723,957 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | ,957 | 41,060 | ,344 | 242,627 | 253,562 | -269,429 | 754,682 |

NET – positive und NET – negative Patienten in der Rezidivdiagnostik hatten signifikant unterschiedlich hohe Werte für NSE (13,82 ng/ml vs. 2,11 ng/ml, $p < 0,05$). Wie in der Primärdiagnostik waren auch hier die Mittelwerte nicht über Norm erhöht, allerdings war hier der Wert der NET positiven höher (13,82 ng/ml vs. 9,90 ng/ml).

Tabelle 42, Gruppenstatistiken RD NSE NET

Gruppenstatistiken

| | RD NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|------------|-----------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| RD NSE NET | positiv | 23 | 13,8174 | 26,35790 | 5,49600 |
| | negativ | 40 | 2,1050 | 7,66072 | 1,21127 |

Tabelle 43, T - Test RD NSE NET

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|----|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| | Varianzen sind gleich | 10,786 | ,002 | 2,637 | 61 | ,011 | 11,71239 | 4,44155 | 2,83096 | 20,59382 |

| | | | | | | | | | | |
|-----|--------------------------------|--|--|------|------|------|---------|---------|--------|---------|
| RD | Varianzen sind nicht gleich | | | 2,08 | 24,1 | | 11,7123 | 5,62789 | ,10098 | 23,3238 |
| NSE | | | | 1 | 57 | ,048 | 9 | | | 0 |
| NET | | | | | | | | | | |

Confounder

Hier eine Übersicht über die möglichen Confounder bei den falsch positiv bewerteten PET/CT – Untersuchungen in der Rezidivdiagnostik:

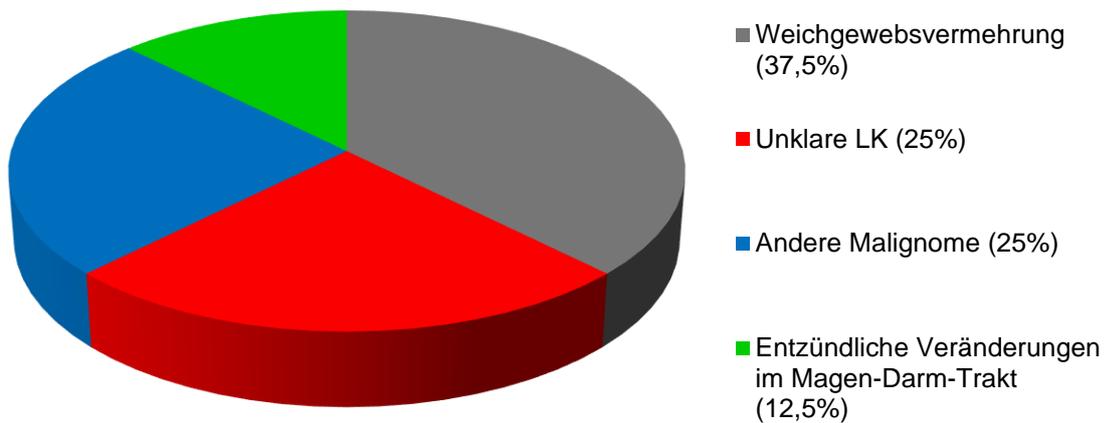


Abbildung 31, Ätiologie falsch positiver PET/CT - Befunde in der Rezidivdiagnostik; Prozentangaben bezogen auf alle in diesem Kollektiv festgestellten Confounder

Bei zwei Patienten wurde andere Malignome fälschlicherweise als NET – Rezidiv interpretiert. Diese waren ein Non – Hodgkin – Lymphom und ein Kolonkarzinom. Hier eine Übersicht über die ursprünglichen NET der acht falsch positiv befundeten Rezidiv – Patienten:

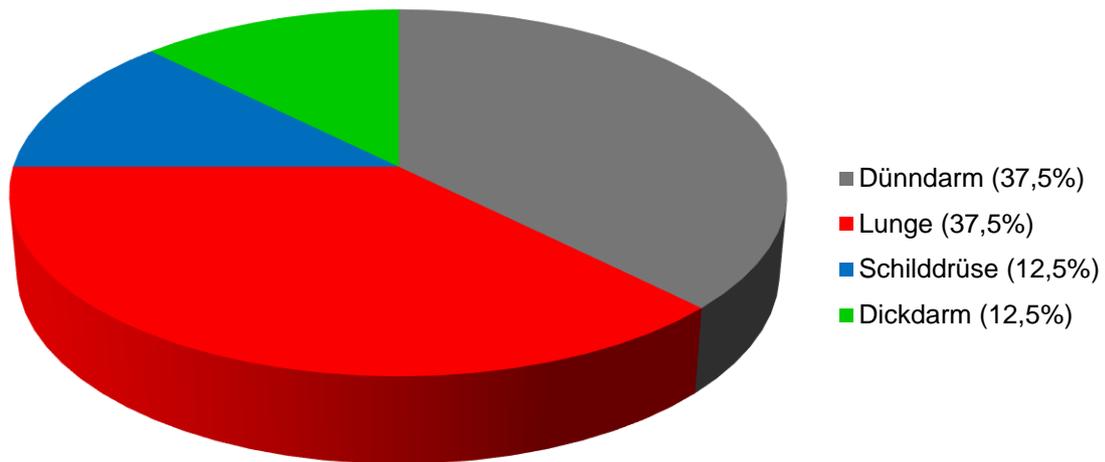


Abbildung 32, ursprüngliche NET der falsch positiv befundenen Rezidivpatienten; Prozentangaben bezogen auf die NET aller falsch positiv befundenen Rezidivpatienten

Confounder des klinischen Bildes wurden nur zweimal registriert, hierbei handelte es sich um eine Fruktoseintoleranz und eine Pseudomembranöse Colitis.

Die Genese erhöhter Werte von Chromogranin A war in den meisten Fällen unklar, lediglich in vier Fällen wurde sie mit der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren assoziiert, teilweise in Kombination mit Niereninsuffizienz.

Die Confounder in der „Rezidivdiagnostik negativ“ werden im Folgenden anhand ihrer Häufigkeit und geordnet nach Raumforderung, Klinik und Tumormarker dargestellt. Die hier genannten Confounder haben nicht notwendigerweise zu einer falsch positiven PET/CT – Befundung geführt. 21 von 40 Patienten (53%) ohne Rezidiv wiesen Raumforderung – Confounder auf:

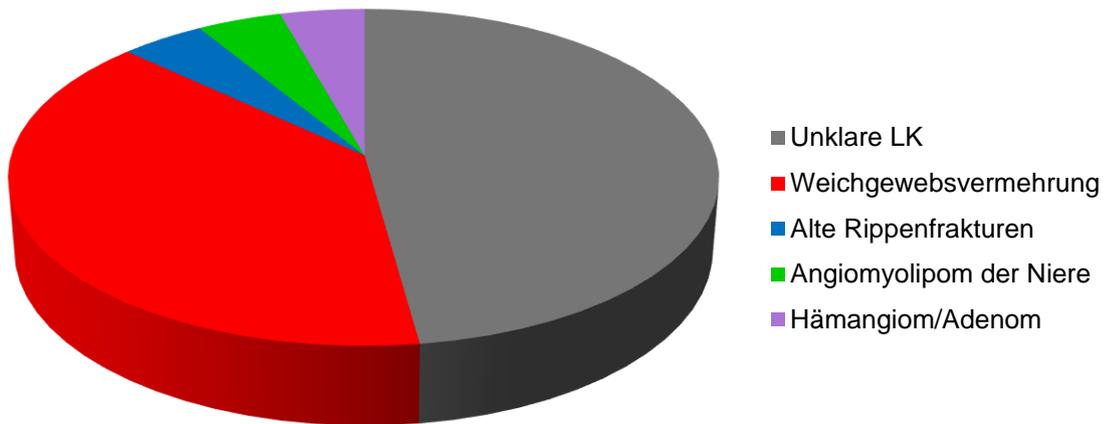


Abbildung 33, Raumforderung Confounder bei Patienten ohne NET-Rezidiv

Falsch Positiv erkannte Entitäten

Acht Patienten wurden falsch positiv bewertet. Hier eine Übersicht über die Verdachtsdiagnosen und das Endergebnis:

Tabelle 44, Falsch positiv erkannte Entitäten in der Rezidivdiagnostik

| Patientennummer | PET/CT – Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|--|---|
| 6 | V.a. inguinale Lymphknotenmetastasen | Follow – up (217 Wochen) ohne Nachweis eines NET - Rezidivs |
| 15 | V.a. Rezidiv eines Bronchuskarzinoids | Follow – up (208 Wochen) ohne Nachweis eines Rezidivs |
| 27 | V.a. auf Lokalrezidiv eines NET des Bulbus Duodeni | Follow – up (113 Wochen) ohne Nachweis eines Rezidivs |
| 32 | V.a. auf Rezidiv eines Zökum - NET | Histologisch gesichertes Kolon – Ca |
| 33 | V.a. inguinale Lymphknotenmetastasen | Follow – up (61 Wochen) mit Nachweis eines Non – Hodgkin – Lymphoms |
| 47 | V.a. Lokalrezidiv eines Ileum - NET | Histologischer Nachweis einer chronischen Granulomatose |

| Patientennummer | PET/CT – Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|---|--|
| 50 | V.a. Lymphknotenmetastase bei Z.n. medullärem Schilddrüsen - Ca | Follow – up und MRT (161 Wochen) ohne Nachweis eines Rezidivs |
| 60 | V.a. Lokalrezidiv eines Bronchuskarzinoids | Histologisch gesicherte Pneumonie und Lymphknoten mit Anthrakose |

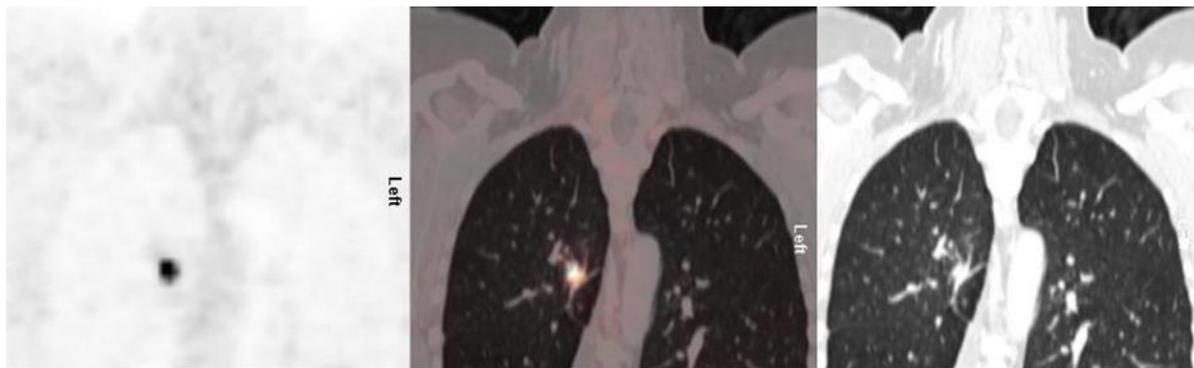


Abbildung 34, Z.n. Resektion eines typischen Bronchuskarzinoids mit Lymphadenektomie im rechten Oberlappen (weiblich, 43 Jahre). 6 Monate postoperativ intensiver fokaler Tracer - Uptake in rechter Lunge. Histologie: Pneumonie und Anthrakose ohne Nachweis von Malignität [34]

Falsch Negativ erkannte Entitäten

Tabelle 45, Falsch negativ erkannte Entitäten in der Rezidivdiagnostik

| Patientennummer | PET/CT - Befund | Letztendliche Diagnose |
|-----------------|--|--|
| 1 | ⁶⁸ Ga-DOTATATE negative hepatische Läsionen | Histologisch gesicherte undifferenzierte Lebermetastasen eines kolorektalen NET (Ki – 67 70%) |
| 41 | ⁶⁸ Ga-DOTATATE negative Lungenläsion | Histologisch gesicherte Lungenmetastasen eines Nierenzellkarzinoms, Tumorlets eines Bronchuskarzinoids (4mm) |
| 49 | negativ | Biochemisch gesichertes Rezidiv eines atypischen Bronchuskarzinoids mit ektope Cushing – Syndrom |



Abbildung 35, Z.n. kurativer NET - Resektion des Ileum im Jahr 2000 (männlich, 66 Jahre). Unauffälliges Follow - up und normale TM bis 2012. In der PET/CT - Untersuchung von 2008 fokaler 68Ga - DOTATATE - Uptake im Lebersegment VI, kleine Läsion auch im CT. Chirurgische Resektion ergab den Nachweis eines NET.

Genetik und Zweittumoren in der Rezidivdiagnostik

Genetik und Zweittumoren bei Patienten mit NET – Rezidiv

Ein Patient mit Rezidiv eines Pankreas – NET hatte das MEN I – Syndrom, als Zweittumoren hatte er anamnestisch ein Nebenschilddrüsenadenom und ein Mikroprolaktinom. Sonstige Zweittumoren in diesem Kollektiv waren ein Rektumkarzinom, ein Prostatakarzinom, ein Zervixkarzinom, ein Endometriumkarzinom, ein Nebennierenkarzinom, ein Falxmeningeom und ein Kolonkarzinom. Ein Patient hatte darüber hinaus eine Struma nodosa.

Genetik und Zweittumoren bei Patienten ohne NET - Rezidiv

Bei zwei Patienten ohne Rezidiv wurde das MEN IIa – Syndrom diagnostiziert. Hier die Darstellung der Zweittumoren bei Patienten ohne NET – Rezidiv:

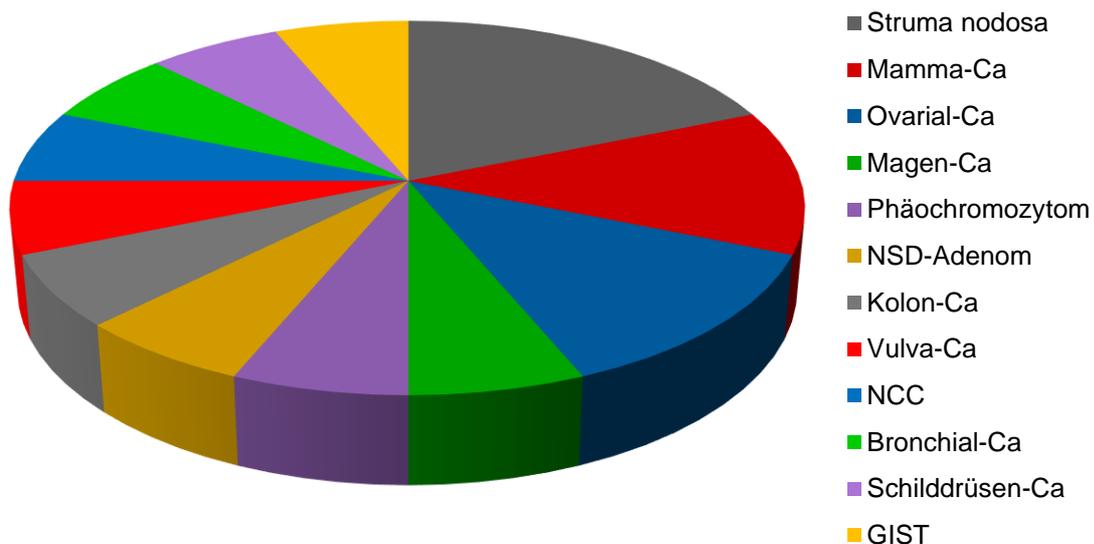


Abbildung 36, Zweittumoren bei Patienten ohne NET-Rezidiv (Summe 16)

Bei drei der 40 Patienten (8%) ohne NET – Rezidiv wurden im Rahmen der Rezidivdiagnostik andere Tumorentitäten gefunden. Diese waren: ein Siegelringzell – Adenokarzinom mit mehreren intraabdominellen Metastasen und unbekanntem Primarius, ein Kolonkarzinom und ein Non – Hodgkin Lymphom.

Zeitabstand zur Erstdiagnose

Der Zeitabstand von der Erstdiagnose zur PET/CT – Untersuchung im Rahmen der Rezidivdiagnostik wird untenstehend dargestellt:

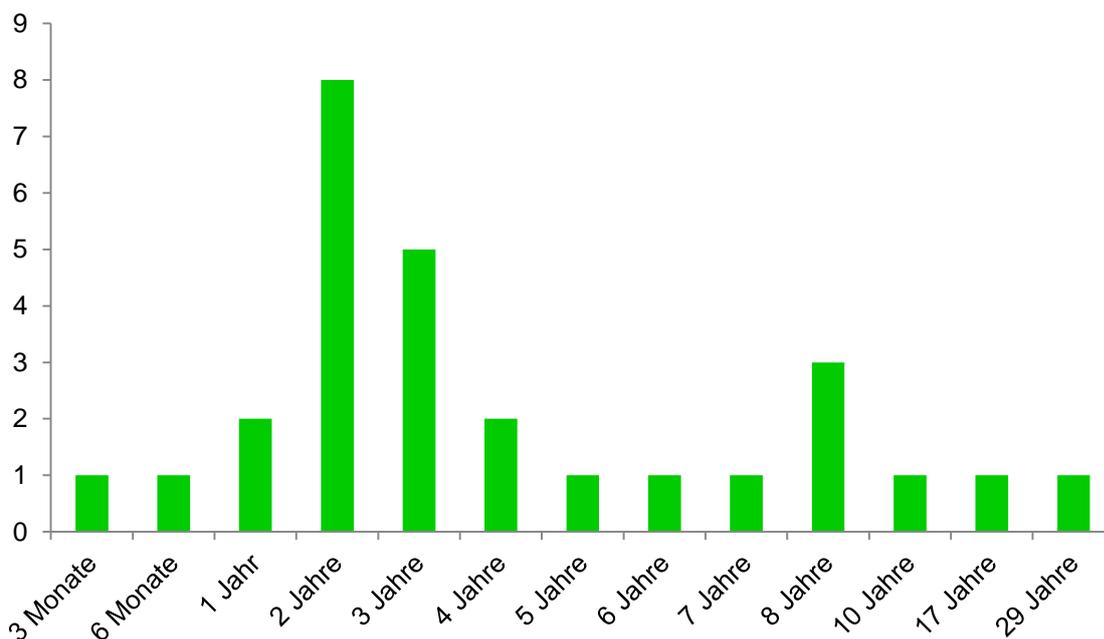


Abbildung 37, Zeitabstand Erstdiagnose (ED) - Rezidiv, Rezidiv positiv

Tabelle 46, Zeitabstand zur Rezidivdiagnostik, alle Patienten

| | Anzahl | Min | Max | Mittelwert | Median |
|-------------------------|--------|----------|----------|------------|---------|
| Rezidiv positiv | 28 | 3 Monate | 29 Jahre | 5±5 Jahre | 3 Jahre |
| Rezidiv negativ | 38 | 1 Monat | 13 Jahre | 2±3 Jahre | 1 Jahr |
| Alle | 66 | 1 Monat | 29 Jahre | 3±4 Jahre | 2 Jahre |
| Rezidivpatienten | | | | | |

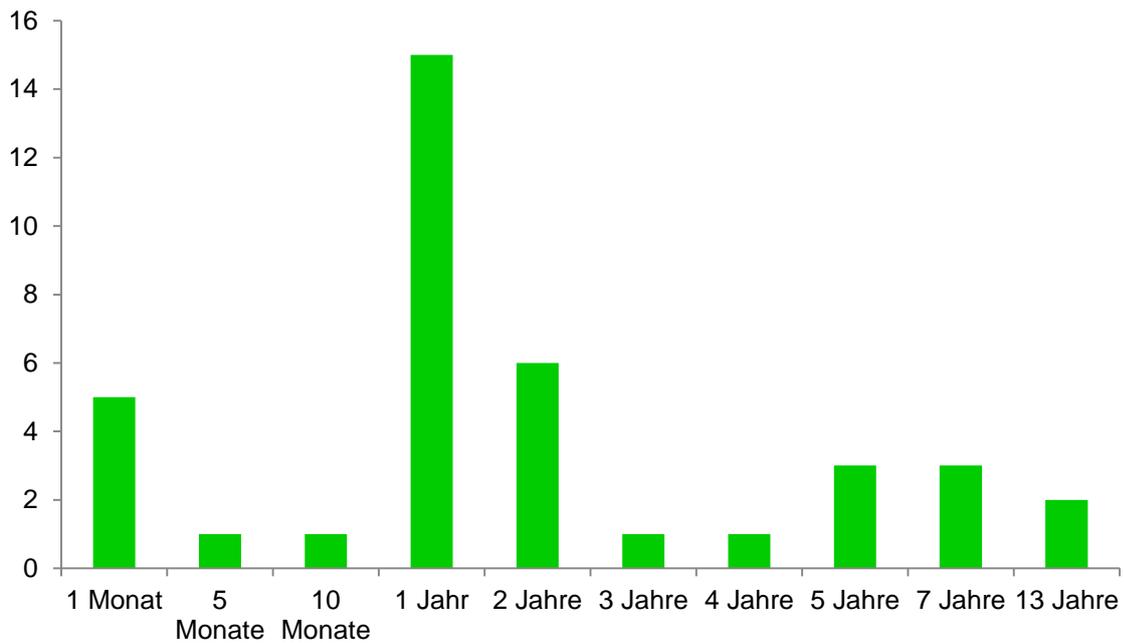


Abbildung 38, Zeitabstand ED - Rezidivdiagnostik, Rezidiv negativ

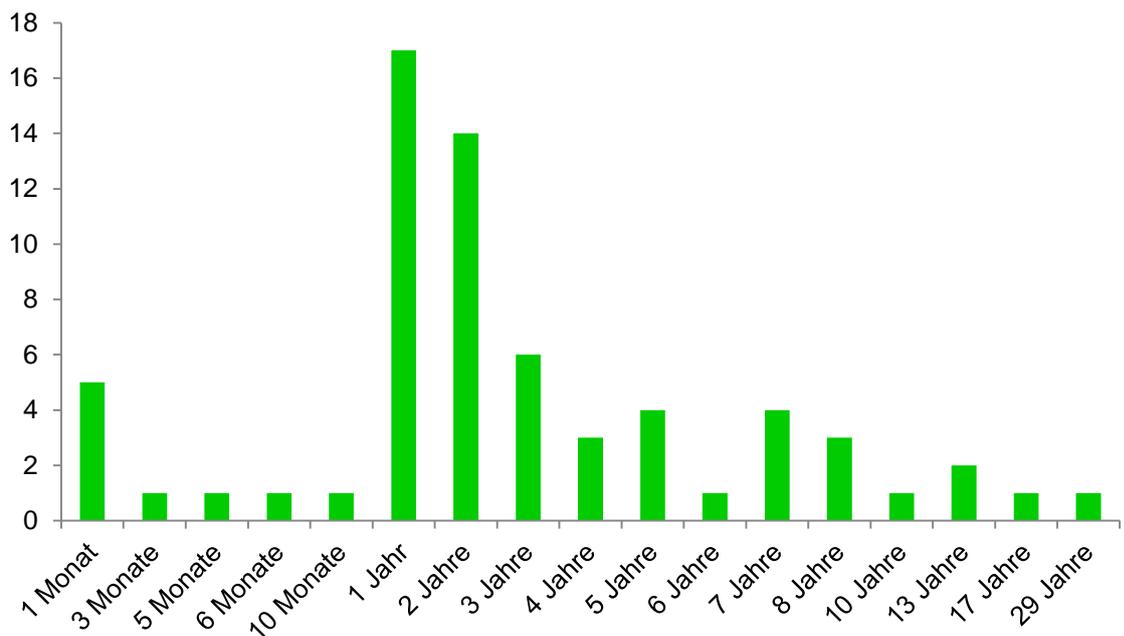


Abbildung 39, Zeitabstand ED - Rezidivdiagnostik, alle Patienten

Bei einem Patienten mit NET – Rezidiv war der Zeitabstand seit der Erstdiagnose nicht bekannt, genauso bei zwei Patienten ohne Rezidiv. Sie wurden bei der Berechnung der Mittel – und Medianwerte nicht berücksichtigt. Diese wurden gerundet auf eine Kommastelle angegeben.

T – Test Gesamtdarstellung PET (PD + RD)

In Korrelation der Chromogranin A – Mittelwerte mit den PET – Ergebnissen im Gesamtkollektiv zeigten sich zwar unterschiedliche, aber nicht signifikant verschiedene Werte (1404,87 ng/ml vs. 240,54 ng/ml, $p < 0,1$).

Tabelle 47, Gruppenstatistiken Cg PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|-----------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | Cg PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| Cg PET | positiv | 45 | 1404,8667 | 5729,24207 | 854,06498 |
| | negativ | 76 | 240,5395 | 592,16125 | 67,92555 |

Tabelle 48, T - Test Cg PET

| Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| Cg PET | Varianzen sind gleich | 10,472 | ,002 | 1,761 | 119 | ,081 | 1164,32719 | 661,22338 | -144,96114 | 2473,61552 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,359 | 44,557 | ,181 | 1164,32719 | 856,76185 | -561,75304 | 2890,40743 |

Die Werte für NSE haben sich wie in fast allen Auswertungen verhalten: es gab signifikante Unterschiede, allerdings keine pathologisch erhöhten mittleren Werte (9,83 ng/ml vs. 3,17 ng/ml, $p < 0,05$).

Tabelle 49, Gruppenstatistiken NSE PET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|------------------|-----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | NSE PET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| NSE PET | positiv | 64 | 9,8266 | 23,80864 | 2,97608 |
| | negativ | 103 | 3,1650 | 8,25866 | ,81375 |

Tabelle 50, T - Test NSE PET

| Test bei unabhängigen Stichproben | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| NSE PET | Varianzen sind gleich | 18,197 | ,000 | 2,603 | 165 | ,010 | 6,66151 | 2,55954 | 1,60784 | 11,71519 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 2,159 | 72,522 | ,034 | 6,66151 | 3,08533 | ,51178 | 12,81124 |

T – Test Gesamtdarstellung NET (PD + RD)

Im Gesamtkollektiv (Primär – und Rezidivdiagnostik) hatten die Patienten mit NET signifikant höhere Werte für Chromogranin A (1410,29 ng/ml vs. 289,10 ng/ml, $p < 0,05$).

Tabelle 51, Gruppenstatistiken Cg NET

| Gruppenstatistiken | | | | | |
|--------------------|-----------------|----|------------|--------------------|---------------------------------|
| | Cg NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
| Cg NET | positiv | 64 | 1410,2828 | 5162,76427 | 645,34553 |
| | negativ | 96 | 289,0938 | 658,07656 | 67,16466 |

Tabelle 52, T - Test Cg NET

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|--------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|------------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| Cg NET | Varianzen sind gleich | 14,282 | ,000 | 2,106 | 158 | ,037 | 1121,18906 | 532,49368 | 69,46501 | 2172,91311 |
| | Varianzen sind nicht gleich | | | 1,728 | 64,367 | ,089 | 1121,18906 | 648,83122 | -174,85792 | 2417,23604 |

Im Gesamtkollektiv hatten ebenfalls die NET – positiven Patienten signifikant höhere Werte für NSE (11,33ng/ml vs. 2,32ng/ml, $p < 0,05$), allerdings waren die NSE – Werte insgesamt im Mittel nicht pathologisch erhöht.

Tabelle 53, Gruppenstatistiken NSE NET

Gruppenstatistiken

| | NSE NET Ergebnis | N | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler des Mittelwertes |
|---------|------------------|-----|------------|--------------------|---------------------------------|
| NSE NET | positiv | 63 | 11,3302 | 23,96518 | 3,01933 |
| | negativ | 104 | 2,3183 | 7,39028 | ,72468 |

Tabelle 54, T - Test NSE NET

Test bei unabhängigen Stichproben

| | | Levene-Test der Varianzgleichheit | | T-Test für die Mittelwertgleichheit | | | | | | |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------------------|--------|-----------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------------|----------|
| | | F | Signifikanz | T | df | Sig. (2-seitig) | Mittlere Differenz | Standardfehler der Differenz | 95% Konfidenzintervall der Differenz | |
| | | | | | | | | | Untere | Obere |
| NSE | Varianzen sind gleich | 28,063 | ,000 | 3,571 | 165 | ,000 | 9,01189 | 2,52381 | 4,02876 | 13,99502 |
| NET | Varianzen sind nicht gleich | | | 2,902 | 69,211 | ,005 | 9,01189 | 3,10508 | 2,81777 | 15,20601 |

DISKUSSION

NET sind sehr vielfältig, sowohl in ihren Lokalisationen, als auch in der Art der klinischen Manifestation und Malignität. Die Inzidenz beträgt etwa 1: 100.000 Einwohner pro Jahr mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr und einem Durchschnittsalter bei Erstdiagnose von 62,2 Jahren [37],[22]. Je nach Land und Publikation sind bis zu 90% aller NET intestinal lokalisiert, davon mit Abstand am häufigsten in der Appendix (50%; Zufallsbefund bei 0,3% aller Appendektomien) [37]. Mindestens 10% aller NET sind extraintestinal, dabei handelt es sich meist um Bronchuskarzinoide [37].

Anhand dieses breiten Spektrums der NET – Eigenschaften kann die Diagnostik schwierig sein. Dass die meisten Tumoren eher gut differenziert sind und langsam wachsen, verzögert ihre Entdeckung zusätzlich.

Gemeinsamkeiten der Tumoren helfen, sie zu klassifizieren und ein Diagnoseschema aufzustellen. Dazu gehören sicherlich die klinischen Symptome, die mit spezifischen Laborveränderungen einhergehen (5 – HIES, Serotonin, ACTH, etc.), aber auch das Vorhandensein von SSR an der Oberfläche der meisten NET. Dies macht sie einer nuklearmedizinischen Darstellung (und Therapie) zugänglich. Ziel dieser Arbeit war es, aus einem Patientenkollektiv mit klinischem Verdacht auf oder Diagnose eines NET, retrospektiv die diagnostischen Fähigkeiten des Tracers ⁶⁸Ga – DOTATATE zu evaluieren.

Studienkollektiv

Primärdiagnostik

Von den 104 Patienten in der Primärdiagnostik waren 52 männlich und 52 weiblich, 40 von ihnen hatten einen NET (22 männlich und 18 weiblich). Somit entspricht sowohl im Verdachtskollektiv als auch im Kollektiv der Patienten mit bestätigtem NET das Verhältnis m:w annähernd 1:1. Dies entspricht etwa der Verteilung von NET in der Allgemeinbevölkerung [22]. Das mittlere Alter der Verdachtspatienten zum Zeitpunkt der Vorstellung war 57±16 Jahre, die meisten Patienten waren zwischen 45 und 80 Jahre alt, mit einer weiteren kleinen Häufung um das 30. Lebensjahr.

Was die Tumorlokalisationen betrifft, finden sich in diesem Studienkollektiv nur die Hälfte der NET in Gastro – Entero – Pankreatischen Bereich (11 Dünndarm, 8 Pankreas, 1 Magen). Dies hat mehrere Gründe: In der Literatur finden sich die meisten Angaben über NET (Klassifikation, Lokalisation und Häufigkeit, etc.) lediglich bezogen auf GEP – NET [107],[85],[47],[37]. In dieser Studie wurden jedoch alle Lokalisationen von NET berücksichtigt. Darunter fallen auch z.B. Hypophysenadenome, welche gutartig sind, jedoch sehr oft Symptome durch Hormonproduktion verursachen. Ein weiterer Grund für diese Tumorverteilung ist, dass laut Literatur bis zu der Hälfte aller (GEP -) NET in der Appendix lokalisiert sind. Diese Tumoren werden jedoch in den wenigsten Fällen klinisch apparent, meist werden sie im Rahmen einer Appendektomie als Zufallsbefund entdeckt [37]. Man müsste also eigentlich die „anderen 50%“ der NET mit den Tumorlokalisationen in dieser Studie vergleichen. 20% aller NET entstehen im Vorderdarm, 15% im letzten Teilstück des Ileums und 15% im Hinterdarm. Im Kollektiv dieser Studie gab es 11 Dünndarmtumoren, davon 9 im Ileum und zwei im Duodenum. 8 NET waren im Pankreas lokalisiert, einer im Magen. Dies entspricht 11 NET im Vorderdarm ($11/40 = 0,275$), also 27,5%. $9/40$ entspricht 22,5% Tumoren im Ileum. Kein Tumor in der Primärdiagnostik war im Hinterdarm lokalisiert. 10% aller NET sind laut Literatur nicht im GEP – System lokalisiert, davon die meisten im Bronchialsystem [37]. Im Studienkollektiv gab es 5 Lungen – NET (12,5%), 6 Hypophysenadenome (15%), 4 NET im Weichteilbereich (10%), 5 CUP und ein NET der Schilddrüse. Alles in allem entsprechen die Daten der Tumorlokalisation nicht genau den Literaturangaben. Bei genauer Betrachtung jedoch lassen sie sich ganz gut auf den klinischen Alltag übertragen.

Rezidivdiagnostik

Von den 69 Patienten in der Rezidivdiagnostik waren 36 männlich und 33 weiblich, was etwa einem 1:1 – Verhältnis (1:1,1) entspricht. Das mittlere Alter der Patienten war $61,4 \pm 14$ Jahre, der jüngste Patient war 41 und der älteste 83 Jahre alt. 29 von ihnen hatten ein NET – Rezidiv, davon waren 20 männlich und 9 weiblich. In diesem Kollektiv scheinen also etwa doppelt so viele Männer wie Frauen ein NET – Rezidiv zu erleiden, was nicht der Verteilung beim primären Auftreten eines NET entspricht.

Was die Lokalisation der Tumoren angeht, sollte hier der Primärtumor bei den Verdachtspatienten zusammen mit den Rezidivlokalisationen betrachtet werden. Auch hier ist wieder davon auszugehen, dass der tatsächliche Anteil dieser Tumoren in der Gesamtbevölkerung aller Menschen mit NET halb so hoch ist wie in dieser Studie (unentdeckt hoher Anteil an Appendixkarzinoiden). Hier eine Übersicht über alle Primärtumoren und Rezidive:

Tabelle 55, Tumorlokalisation in Rezidivdiagnostik, Prozentangaben „Ersttumor“ beziehen sich auf den Anteil an allen Ersttumoren, Prozentangaben „Rezidiv“ beziehen sich auf Primärtumoren, die dritte Spalte bezieht sich auf alle bestätigten Rezidivtumoren

| ERSTTUMOR | REZIDIV | ANTEIL AN REZIDIVEN |
|-----------------------|---|----------------------------|
| 20 Dünndarm (29%) | 8 (40%) 5 Ileum 2 Duodenum 1 Dünndarm (n.n.b.) | 27,6% |
| 12 Pankreas (17,4%) | 6 (50%) | 20,7% |
| 5 Dickdarm (7,2%) | 1 (20%) | 3,4% |
| 11 Lunge (15,9%) | 8 (72,7%) | 27,6% |
| 7 Schilddrüse (10,1%) | 1 (14,3%) | 3,4% |
| 3 Hypophyse (4,3%) | 2 (66,7%) | 6,9% |
| 3 CUP (4,3%) | 2 (66,7%) | 6,9% |
| 3 Thymus (4,3%) | 1 (33,3%) | 3,4% |

Im Kollektiv Rezidivdiagnostik waren 53,6% der Ersttumoren im Darm lokalisiert, davon 46,4% im Vorderdarm und Ileum (Literatur: jeweils 20% bzw. 15%, gesamt 35%, [37]) 15,9% in der Lunge und 10,1% in der Schilddrüse. Jeweils 4,3% waren in der Hypophyse, im Thymus oder an einem unbekanntem Ort (CUP).

Bei den Rezidivtumoren fanden sich 51,7% der Tumoren im Darm, davon 31,1% im Vorderdarm und 17,2% im Ileum (gesamt Vorderdarm und Ileum 48,3%), was in etwa der Verteilung der Primärtumoren entspricht. Die Lungenrezidive machten 27,6% aus, die anderen Tumoren lagen alle unter 10%. Man kann feststellen, dass etwa die Hälfte aller GEP – NET rezidiert, der Anteil an diesen Rezidiven ist etwa gleich in der Verdachtsgruppe wie in der Rezidivgruppe. Am häufigsten rezidierten NET der Lunge (72,7% aller Ersttumoren), gefolgt von Hypophysenadenomen und CUP (hier rezidierten jeweils 66,7% aller Ersttumoren).

Die Frage, ob die die Studienpopulation nun auf ein allgemeines Kollektiv übertragbar ist, lässt sich nicht leicht beantworten. Wenn man jedoch die besondere Stellung der Appendix – NET berücksichtigt, lässt sich zumindest für die GEP – NET eine gewisse Übereinstimmung mit der Literatur nachweisen. Yao et. al. haben in einer Studie mit 35 825 Patienten über 29 Jahre die Häufigkeitsverteilung von NET verschiedener Lokalisationen untersucht [110]. Die meisten NET waren bei hellhäutigen Patienten in der Lunge lokalisiert. Im vorliegenden Studienkollektiv

sind Lungen – NET am vierthäufigsten in der Primärdiagnostik. Im Kollektiv der Rezidivdiagnostik sind sie an dritter Stelle, jedoch bezogen auf die Primärtumoren diejenigen, die am häufigsten rezidivieren (8 von 11). Die Erklärung hierfür könnte sein, dass die meisten Lungen – NET Bronchuskarzinoide sind, die bereits mit der einfachen CT recht gut diagnostizierbar und chirurgisch heilbar sind. Diese Tumoren sind von einer niedrigeren Malignität und die deutlichere Klinik führt erst gar nicht zur Diagnostik mittels PET/CT. Ausnahmen mit schwerwiegenderen Verläufen finden sich in diesem Studienkollektiv (siehe Rezidive).

Für die Repräsentativität des Studienkollektivs spricht sicherlich die für einen seltenen Tumor hohe Patientenzahl. Die auffällig hohe Anzahl an Hypophysenadenomen und CUP mit deutlicher Rezidivneigung lenkt den Blick auf einen wichtigen Aspekt neuroendokriner Tumoren, dem in Zukunft mehr Aufmerksamkeit gebühren sollte. Der Stellenwert dieser Tumoren sowohl im Primärdiagnostik – als auch im Rezidiv – Kollektiv zusammen mit der ähnlichen Konstellation von GEP – NET weist womöglich auf die wahre Häufigkeitsverteilung aller NET in der Bevölkerung hin.

Studienprotokoll

Es wurden von den Patienten alle verfügbaren Daten festgehalten. Dabei handelt es sich um Daten bezüglich der Voruntersuchungen (andere Bildgebung, Laborchemie) sowie um Risikofaktoren, Tumormarker und im Falle einer gesicherten Histologie auch TNM – Stadium und verschiedene Oberflächenmarker. Außer Chromogranin A und NSE waren die Daten bei den einzelnen Patienten jedoch zu verschieden (z.B. in der Histologie unterschiedliche Färbung bei gleichen Tumoren, oft keine Angabe eines TNM – Stadiums) und somit einer weiteren Auswertung nicht zugänglich.

PET/CT – Befundung

Die Bewertung der Untersuchungsergebnisse durch verschiedene Ärzte ist die subjektive Seite der Bildgebung und lässt sich als Fehlerquelle bei einer solchen Vielzahl an Untersuchungen nicht ausschalten. Allerdings verringert die Begutachtung durch sowohl einen Radiologen als auch einen Nuklearmediziner die Irrtumswahrscheinlichkeit.

Falsch positive Befunde waren meist auf entzündliche Vorgänge, selten auf andere Tumorentitäten zurückzuführen. Falsch negative Befunde lagen am ehesten in der kleinen Tumorgöße oder einem niedrigen Differenzierungsgrad begründet.

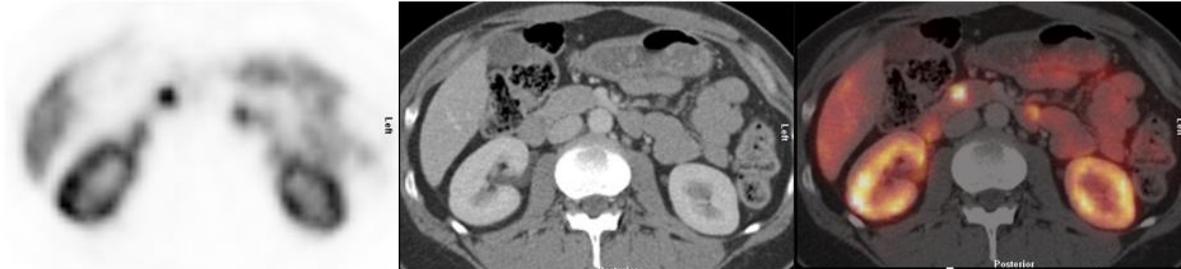


Abbildung 40, Bei MEN I unklare Läsion im Pankreaskopf im Endosono ohne Hypervaskularisation (weiblich, 28 Jahre). Sowohl TM als auch Glukose - und Glukagonlevel im Blut normal. Im CT keine RF nachweisbar, allerdings fokale DOTATATE - Aufnahme im Pakreaskopf. Histologisch gesichertes G1 – Glukagonom kleiner als 10mm.

Metastasen

In der Primärdiagnostik waren von den 40 NET zum Zeitpunkt der Diagnose 16 metastasiert. Von diesen 16 (40% aller NET) wurden 15 (93,8%) in der PET/CT erkannt. In der Rezidivdiagnostik wurden 13 der 14 Patienten mit Lokalrezidiv (92,9%) und 18 von 19 Patienten (94,7%) mit Metastasen richtig identifiziert. Die meisten Metastasen fanden sich dabei (wie für NET recht typisch) in den Lymphknoten, Leber, Knochen und Weichteilen. Die Treffsicherheit von ^{68}Ga – DOTATATE vor allem bei metastasierten NET scheint besonders gut zu sein.

^{68}Ga – DOTATATE und die PET/CT

Die PET/CT mit ^{68}Ga – DOTATATE zeigt in diesem Studienkollektiv eine hohe Genauigkeit, was die Entdeckung von NET und ihrer Rezidive betrifft. Die Sensitivität und Spezifität in der Primärdiagnostik sind 80% bzw. 88,4%, die positiv bzw. negativ prädiktiven Werte betragen 77,8% bzw. 89,7%.

In der Rezidivdiagnostik sind die Werte entsprechend 89,7% bzw. 80% und 76,5% bzw. 91,4% für die PPW und NPW. Vor allem in dieser Gruppe scheint die Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit erhöhten Tumormarkern bedeutend zu sein. 26 von 69 Rezidivpatienten hatten erhöhte Tumormarker, 19 davon nur Chromogranin A.

Bei erhöhten Tumormarkern zeigt ^{68}Ga – DOTATATE hier eine Sensitivität und Spezifität von 90% bzw. 87,5% (PPW: 81,8%; NPW: 93,3%), für Chromogranin A allein sogar 100% bzw. 90,9% (PPW: 88,9%; NPW: 100%).

Vergleich mit anderer Bildgebung

Im klinischen Alltag werden bei V.a. auf NET am ehesten CTs von Thorax und Abdomen angefertigt. Tatsächlich ist jedoch lediglich die triphasische Kontrastmittel (KM) – CT (arteriell, venös und portalvenös) in Sensitivität und Spezifität der PET ebenbürtig. Ruf et. al. konnten zeigen, dass die triphasische CT – Aufnahme nach Gabe von KM eine Sensitivität von 77,1% erreicht (separat arteriell: 53,4%, portalvenös: 66,1%, venös: 66,9%) und die PET eine Sensitivität von 72,8% in der Diagnose von NET erreicht. PET und CT liefern hierbei komplementäre Informationen und sind stets in Kombination zu betrachten [89], [88].

Wie oben beschrieben, war die Entwicklung der ^{68}Ga – Szintigraphie ein Durchbruch in der NET – Diagnostik [51]. Die Sensitivität von OctreoScan für die Entdeckung von NET wird zwischen 80 – 90% angegeben [92]. Die Entwicklung Positronen – emittierender ^{68}Ga – Liganden bietet jedoch viele Vorteile sowohl in der Durchführung als auch in der Interpretation und in der Verträglichkeit der Untersuchungen für den Patienten. Zum einen ist die Halbwertszeit Gallium – gebundener Peptide im Körper viel kürzer (68 Minuten vs. 2,8 Tage von ^{111}In), was für den Ablauf der Untersuchungen sehr vorteilhaft ist [2]. Darüber hinaus berichten Rajaventhana et al. z.B. für den Tracer ^{68}Ga – DOTATATE über zusätzliche Informationen in ^{111}In – negativen Szintigraphien bezüglich auffälliger Tumorherde [97]. Dies liegt wohl unter anderem an der schlechteren Fähigkeit des ^{111}In , besonders kleine Läsionen darzustellen [2],[3],[61]. DOTATATE wird auch schnell renal eliminiert, was für den Patienten von Vorteil ist [2]. Eine Vergleichsstudie von ^{68}Ga – DOTATOC gegen Szintigraphie und CT für die Entdeckung neuroendokriner Tumorherde zeigt hier auch eine Überlegenheit gegenüber der CT [30], außerdem gegenüber der SPECT [3]. Die ^{111}In – Szintigraphie scheint auch gegenüber CT und MRT keine signifikanten Vorteile zu haben und wird von Shaverdian et. al. nur für unklare CT/MRT Ergebnisse empfohlen [94]. Antunes et. al. berichten außerdem über bessere pharmakologische Eigenschaften von ^{68}Ga – DOTA – Peptiden gegenüber ^{111}In , besonders was ssr_2 – positive Zellen angeht [6].

Die ^{123}I – MIBG – Szintigraphie spielt weiterhin eine Rolle in der Entdeckung v.a. neuroektodermalen Tumorgewebes [54]. Dennoch scheint aufgrund der besseren räumlichen Auflösung sogar hier die Diagnostik durch die ^{68}Ga – PET/CT (^{68}Ga – DOTATATE) Vorteile zu bringen [108]. Die Sensitivität des MIBG – Scans für NET wird mit etwa 70% angegeben [92]. In einer Vergleichsstudie von Maurice et. al. mit 15 Patienten mit Phäochromozytomen und

Paragangliomen zeigte sich ^{68}Ga – DOTATATE ebenfalls überlegen, v.a. was metastasierte Tumoren (insbesondere mit Knochenmetastasen) angeht. Die Sensitivität von ^{68}Ga – DOTATATE wurde hier mit 80% angegeben, der positiv prädiktive Wert mit 62% [56]. Eine Studie mit ^{68}Ga – DOTANOC von 35 Patienten mit Phäochromozytomen und Paragangliomen zeigt eine Änderung in der Therapieplanung im Vergleich mit der MIBG – Szintigraphie in sechs Fällen, dazu Sensitivität und Spezifität der ssr – PET/CT von 100% bzw. 85,7% [63].

^{18}F – DOPA stellt den präsynaptischen Dopamin – Pool, bzw. die präsynaptische dopaminerge Funktion dar, was zur Darstellung „APUDom“ – artiger Zellverbände sicherlich von Vorteil ist. Da jedoch mittlerweile bekannt ist, dass viele neuroendokrine Zellen Abweichungen davon zeigen, also z.B. bestimmte Fähigkeiten im Rahmen von Entdifferenzierungsvorgängen verlieren, hat ^{18}F – DOPA zur Darstellung von NET im klinischen Alltag an Bedeutung verloren, ^{68}Ga – DOTATATE ist auch hier überlegen. Haug et. al. berichten von besseren Eigenschaften bezüglich Diagnose und Staging. Im gleichen Patientenkollektiv (25 Patienten) zeigte ^{68}Ga – DOTATATE eine Sensitivität von 96% gegenüber ^{18}F – DOPA mit 56% in der Darstellung neuroendokriner Tumorherde [33]. ^{18}F – DOPA zeigt hingegen diagnostische Vorteile für Patienten mit erhöhten Serumspiegeln von Serotonin [33].

In der FDG – PET werden Zellen mit erhöhtem Glukoseverbrauch dargestellt. Da NET jedoch in den meisten Fällen eher langsam proliferieren, ist dieser Tracer im Gegensatz zur ssr – Bildgebung weniger geeignet [2]. Lediglich für schlechter differenzierte und undifferenzierte neuroendokrine Karzinome ist die Bildgebung mit FDG von Vorteil [45]. Ein Staging mit ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT lässt auch Rückschlüsse über den Differenzierungsgrad zu [39]. Saw et. al. erzielten bessere Ergebnisse in der Bildgebung gut differenzierter NET mit ^{68}Ga – DOTATATE verglichen sowohl mit ^{18}F – FDG, ^{111}In – DTPA Octreotid und ^{18}F – DOPA [91]. Auch Rufini et. al. plädieren für die besseren Fähigkeiten von ^{68}Ga – Peptiden im Vergleich zu anderen PET/CT – Tracern wie ^{18}F – DOPA, ^{5}C – HTP oder FDG, hier für die Diagnostik pankreatischer NET [90]. Hervorgehoben werden die Vorteile, NET unabhängig von ihrer Funktionalität darzustellen sowie die bedeutende Rolle in der Therapieplanung (v.a. PRRT).

Bedeutung von ^{68}Ga – DOTA Peptiden in der NET - Diagnostik

Viele weitere Studien belegen Vorteile der ssr - PET/CT gegenüber anderen Tracern und anderer Bildgebung. Bei klinischem, biologischem oder radiologischem Verdacht auf das Vorliegen von NET – Läsionen wird die Genauigkeit von ^{68}Ga – DOTANOC mit 98% angegeben [4]. Naswa et. al. führten zwischen 2007 und 2010 eine prospektive Studie mit 109 Patienten mit vorbekanntem GEP – NET durch und ermittelten in ihrem Kollektiv eine Sensitivität und Spezifität von ^{68}Ga – DOTANOC von 78,3% bzw. 92,5% für den Primärtumor

und 97,4% bzw. 100% für Metastasen. Der Unterschied zur konventionellen Bildgebung in der Treffsicherheit war statistisch signifikant ($p < 0.0001$) sowohl für den Primärtumor als auch für Metastasen. Bei insgesamt 48% der Patienten veränderte die ssr – PET/CT das therapeutische Vorgehen (Zuführung der Patienten zur kurativen Resektion, Entdeckung und Entfernung zusätzlicher Metastasen mit Verbesserung des Outcomes, Evaluation der Möglichkeit einer Peptid – Rezeptor – Radionuklid – Therapie etc.) [61]. In einer weiteren Studie von 20 Patienten mit Pankreas – NET gelang es mithilfe von ^{68}Ga – DOTATOC – PET/CT, alle 20 Tumoren mit 13 Metastasen zu identifizieren. Zum Vergleich lokalisierte die KM – CT 15 Tumoren mit 7 Metastasen und die FDG – PET/CT lediglich 2 Pankreas – NET mit 2 Metastasen [48]. Ambrosini et. al. empfehlen die Verwendung von ^{68}Ga – Peptiden in der Diagnostik von GEP – NET [5].

Jindal et. al. führten eine Studie mit 20 Bronchuskarzinoiden durch, hierbei wurden durch die ^{68}Ga – DOTATOC PET/CT 19 davon diagnostiziert [42]. In einer Metaanalyse zur Evaluation der diagnostischen Fähigkeiten von ^{68}Ga – Peptiden in der Detektion von GEP – und bronchialen NET – Läsionen ermittelten Treglia et al. aus über 16 Studien mit 567 Patienten eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 91% [100]. Auch für die Gastrinom – Diagnostik entdeckten Naswa et. al. Vorteile der ^{68}Ga – DOTATOC – PET/CT verglichen mit konventionellem CT [64].

Eine Studie mit 97 Patienten von Lapinska et. al. zeigt hingegen eine Sensitivität der ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT von lediglich 51,5% [52].

Die Diagnostik sogenannter „CUP“ – Tumoren stellt im klinischen Alltag oft eine Herausforderung dar. Naswa et. al. berichten von einer Sensitivität der ^{68}Ga – DOTANOC PET/CT von 60% für ausschließlich CUP – Läsionen neuroendokrinen Ursprungs [62]. Aus der Lokalisation von Metastasen ist gegebenenfalls ein Rückschluss auf die Lage des Primärtumores möglich: die gilt laut Bhosale et. al. für Metastasen in Lymphknoten, Knochen und Peritoneum, weniger jedoch für Lungen – und Lebermetastasen [10].

Dabei ist wichtig, wirklich den gesamten Körper auf Metastasen hin zu untersuchen. Verschiedene Autoren berichten über das Auftreten von NET – Metastasen an bisher selten geglaubten Lokalisationen: In einer Studie mit 4210 PET/CT – Untersuchungen mit ^{68}Ga – Peptiden fanden Carreras et. al. heraus, dass Metastasen im Herz – und Brustbereich keine Rarität sind [16]. Auch Naswa et. al. fanden eine kardiale Metastase bei einem Patienten mit Pankreas – NET [46].

Eine Möglichkeit, intraoperativ kleine Metastasen zu detektieren scheint die Hand – gehaltene Gammakamera zu sein [44]. Nach der präoperativen Injektion von ^{68}Ga – Peptiden konnten

mit der Radio – assistierten Methode intraoperativ 94% der vorhandenen NET – Läsionen identifiziert werden, mit der präoperativen PET/CT nur 69%.

Genau wie in der Diagnostik einzelner NET spielt die ^{68}Ga – Peptid PET/CT auch eine wichtige Rolle für die MEN – Syndrome. Froeling et. al. ermittelten eine Sensitivität und Spezifität hierfür von 91,7% bzw. 93,5% und signifikante Unterschiede in der Genauigkeit sowohl zwischen PET/CT und KM – CT als auch zwischen KM – CT und CT ohne Kontrastmittel [29]. Naswa et. al. empfehlen ebenfalls die Ausweitung der ^{68}Ga – DOTA PET/CT auf die MEN – Diagnostik [60].

Wie bereits mehrfach erwähnt, spielen ^{68}Ga – Peptidtracer für die PET/CT eine wichtige Rolle für die Therapie von NET – Patienten, sei dies nun, um die Möglichkeit einer PRRT zu evaluieren oder den Therapieverlauf zu überwachen. Die Änderungen in der Tumorphysiologie und im Tumorstoffwechsel nach oder während einer Therapie sind mit ssr – PET/CT und funktioneller MRT recht gut zu verfolgen [99], worauf eventuelle Änderungen der Therapie eingeleitet werden können. Beispielsweise kann der prätherapeutische ^{68}Ga – DOTATOC PET/CT – SUV_{max} – Wert das Ansprechen auf eine ^{177}Lu – Octreotate – Therapie abschätzen: je höher der SUV_{max} – Ausgangswert, umso höher die absorbierte ^{177}Lu – Octreotate – Menge [25]. Nach der Therapie wiederum zeigen die konventionelle CT – Bildgebung und die ssr – Bildgebung unterschiedliches Tumorsprechen (Tumour – Non – Tumour – Ratio), weswegen eine Evaluation durch letztere von Bedeutung ist [95].

Vergleich verschiedener DOTA - Peptide

Im Vergleich von ^{68}Ga – DOTATATE mit anderen DOTA – Tracern zeigen sich große Überschneidungen in der Treffsicherheit. Modifikationen in der Chelatorstruktur oder Metallaustausch bewirken Änderungen der Affinitätsprofile der einzelnen Tracer [82]. Dadurch lässt sich erklären, dass verschiedene NET mit Expression unterschiedlicher ssr eventuell von unterschiedlichen Tracern am besten dargestellt werden. Putzer et. al. verglichen die diagnostischen Fähigkeiten von ^{68}Ga – DOTALAN und ^{68}Ga – DOTATOC PET/CT u.a. im Sinne einer Therapieevaluation bei 53 Patienten mit fortgeschrittenen NET – Stadien. Insgesamt zeigte ^{68}Ga – DOTATOC hier bessere Ergebnisse, während ^{68}Ga – DOTALAN ein breiteres Spektrum an ssr erfasst und somit zur Erwägung einer PRRT hilfreich ist [74].

Im Vergleich von ^{68}Ga – DOTATATE mit ^{68}Ga – DOTANOC in derselben Patientengruppe zeigt ^{68}Ga – DOTATATE einen erhöhten SUV_{max} und dadurch eine bessere Darstellung von NET – Läsionen [43].

Eine präklinische Studie zum Vergleich der Eigenschaften von DOTATOC und DOTATATE zeigen keinen signifikanten Unterschied im Uptake ssr_2 – positiver Zielgewebe, und zwar weder in vitro noch im Rattenmodell [103].

Obwohl ^{68}Ga – DOTATATE gegenüber ^{68}Ga - DOTATOC eine zehnfach höhere Bindungsaffinität zum ssr_2 hat und der ssr_2 von allen ssr bei NET die größte Rolle spielt, konnten Poeppel et. al. zeigen, dass im gleichen Kollektiv von 27 NET – Patienten ^{68}Ga – DOTATOC gegenüber ^{68}Ga – DOTATATE eine höhere Tracer – Aufnahme und damit einen diagnostischen Vorteil aufwies [72].

Nicht zu unterschätzen ist auch die Bedeutung von Kosten und Sicherheit. Die Strahlenbelastung bei der Verwendung Positron – emittierender Tracer wie ^{68}Ga sind geringer als von ^{111}In und befindet sich im Rahmen der Richtlinien [21]. Schreiter et. al. führten eine Vergleichsanalyse der ^{111}In – DTPA – Octreotid – Szintigraphie mit der ^{68}Ga – DOTATOC PET/CT durch. Obwohl in vielen Zentren immer noch die Szintigraphie der Standard für das Staging von GEP – NET darstellt, zeigt die PET/CT niedrigere personelle und materielle Kosten und erfordert außerdem weniger Zusatzuntersuchungen [93].

Durch unterschiedliche Differenzierung und Eigenschaften können neuroendokrine Tumorzellen „Präferenzen“ für bestimmte Tracer zeigen, welche sich in allgemeineren Studien mit einem breiten Spektrum an NET nicht bewähren konnten. Die verschiedenen Methoden der Bildgebung sind teilweise komplementär und sollten einander im Einzelfall nicht ausschließen.

Dennoch zeigen die Ergebnisse dieser Studie in Zusammenschau mit der Literatur eine wichtige Rolle von ^{68}Ga – DOTATATE in der Bildgebung von NET allgemein.

Zukunftsausblick

Ständig in Entwicklung sind neue Octreotid – Analoga wie z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – HYNIC – TATE, ein Gammastrahlen – emittierender Tracer. Sein Vorteil liegt womöglich in seiner besonderen Affinität zum ssr_2 [20]. Nach den diagnostischen Erfolgen mit o.g. ssr – Agonisten (DOTA – TATE, -TOC, etc.) werden nun Antagonisten für Diagnose und Therapie von NET getestet. ^{111}In – DOTA – ssr_2 – ANT weist eine verlängerte Verweildauer im Tumor auf (bis zu 24h) [105]. Diese Eigenschaft verbunden mit fehlender Internalisierung könnte Vorteile für die PRRT bringen. Beide genannten Stoffe dürften in der Bildgebung (Szintigraphie) u.a. wegen schlechterer Auflösung der PET/CT unterlegen sein.

Cossetti et. al. berichten von der Möglichkeit, NET mithilfe von Ganzkörper – MRT in Diffusionswichtung darzustellen [17]. NET reduzieren die Wasserdiffusion signifikant, es besteht keine Strahlenbelastung und es kann auf Kontrastmittel verzichtet werden. Die Autoren berichten auch von überlegenen Fähigkeiten gegenüber der FDG – PET/CT und der MIBG – Szintigraphie in der Darstellung von Paragangliomen und Phäochromozytomen, allerdings steht diese Technik für die genannte Indikation erst am Anfang und in diesem Fall wird auch lediglich von zwei Patienten berichtet.

Liposomales ^{64}Cu – DOTATATE akkumuliert in höheren Dosen in humanen NET – Zellen als das nicht – liposomale Präparat. Dies konnte von Petersen et. al. im Mausmodell gezeigt werden [71]. Darüber hinaus stellte sich heraus, dass der TATE – Anteil für eine schnellere Clearance aus dem Blut sorgt. Es liegt an weiteren Studien, diese neuen Methoden zu evaluieren.

Tumormarker

Es wurden Werte für Chromogranin A, NSE und Calcitonin (beim C – Zell Karzinom) erfasst und ausgewertet. Eine Erhöhung von Chromogranin A fand sich in der Primärdiagnostik besonders häufig bei Tumoren des Dünndarmes (81,8% aller diagnostizierter Tumoren), bei allen Magen – NET und allen CUP (jeweils 100%). NSE war bei über der Hälfte aller Patienten mit Dünndarm – NET (54,5%) und 37,5% aller Pankreas – NET erhöht. In der Rezidivdiagnostik hatten ebenfalls die meisten Patienten mit Dünndarm – NET erhöhtes Chromogranin A (75%), außerdem 66,7% aller Pankreas – NET – Patienten und 62,5% aller Patienten mit Lungen – NET. Auffällig viele Patienten mit Rezidiv eines Lungen – NET (87,5%), außerdem zwei Drittel aller Patienten mit Pankreas – NET, 62,5% aller Patienten mit Rezidiv eines Dünndarm – NET und alle CUP - Rezidive hatten erhöhte Werte des Tumormarkers NSE. Insgesamt betrachtet, hatten etwa die Hälfte aller Patienten erhöhte Tumormarker. Die Werte für Chromogranin A unterschieden sich in der Primärdiagnostik wie auch im Gesamtkollektiv signifikant in der Höhe zwischen den Patienten mit und ohne NET. Unterschieden nach PET – positiven und PET – negativen Patienten war der Unterschied weniger signifikant. NSE war in beiden Gruppen (sowohl NET – als auch PET – positive Patienten) verglichen zur Kontrollgruppe hochsignifikant erhöht, allerdings im Mittel nicht im Bereich pathologischer Werte. Dies liegt daran, dass der Cut – Off bei 16,3 ng/ml liegt, so dass gemittelt über alle Patienten (viele mit dem Wert 0) sich kleinere Mittelwerte als der Cut – Off ergeben. Die Werte für Calcitonin wurden nicht weiter verwendet, da das Kollektiv hier zu klein war.

Es ist zu beachten, dass der Nachweis von sogenannten Tumormarkern immer relativ interpretiert werden muss. Zum einen werden sie von vielen verschiedenen Zellen produziert (lassen also nicht immer auf ihren Ursprungsort rückschließen), darüber hinaus kann die Plasma - / Serumkonzentration auch im gesunden Organismus variabel sein. Cut – Offs sind nur Richtwerte, die bezogen auf ein sogenanntes „Normkollektiv“ erstellt wurden. Deshalb ist der zeitliche Verlauf der Tumormarker (z.B. vor und nach Therapie) ein stabilerer Indikator für die Entwicklung einer Erkrankung als eine Einzelmessung. Die Chromogranin A – Bestimmung eignet sich nicht als Suchtest bei Verdacht auf NET, wohl aber als Therapiekontrolle, falls die Werte vor der Behandlung erhöht waren [37].

Zuletzt gibt es auch noch andere Fehlerquellen, wie z.B. die Hyperplasie bestimmter (neuroendokriner) Zellen, welche mit erhöhten Werten an Tumormarkern einhergehen kann, ohne dass Malignität vorliegt. Beispielhaft ist die bis zu zwei – bis vierfache Erhöhung der Plasma – Chromogranin A – Spiegel durch Therapie mit Protonenpumpen – Inhibitoren [104]. Aufgrund der erniedrigten Säurewerte im Magen kommt es, wie oben beschrieben, zu einer Hypergastrinämie mit konsekutiver Hyperplasie von ECL – Zellen. Diese Zellen enthalten Chromogranin A, welches dann im Plasma vermehrt nachzuweisen ist [73]. Eine Niereninsuffizienz verstärkt diesen Effekt zusätzlich.

Verschiedene Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass Chromogranin A zwar oft vor allem mit dem Metastasierungsausmaß (v.a. Lebermetastasen, bei ausgeprägter Metastasierung kann es sich umgekehrt verhalten) korreliert, seine Sensitivität und Spezifität jedoch gering sind. Diese werden je nach Cut – Off zwischen 57% und 71,3% angegeben [112],[59],[15]. Der Umgang mit Tumormarkern in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren sollte umsichtig gestaltet werden. Für manche NET – Entitäten spielen sie womöglich eine größere Rolle als für andere, außerdem gibt es andere Prozesse, welche einen Anstieg bewirken (z.B. PPI – Einnahme mit und ohne Niereninsuffizienz, Lungen – und Lebererkrankungen). Insgesamt ist jedoch anhand der Ergebnisse davon auszugehen, dass sowohl Chromogranin A als auch NSE bei Patienten mit NET und positivem PET – Befund verglichen zum Normkollektiv erhöht sind.

Confounder

Entzündliche Veränderungen des Magen – Darm – Traktes sowie Pankreatitis, unklare Weichgewebsvermehrung und reaktiv veränderte Lymphknoten, andere Malignome (Pankreaskarzinom, NCC, NHL, Kolonkarzinom), aber auch Struma nodosa waren die

häufigsten Veränderungen, die in der PET/CT fälschlicherweise für einen NET gehalten wurden. Typische Symptome eines neuroendokrinen Tumors sind Flush, Diarrhö, abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust und im Rahmen von Insulinomen Hypoglykämien. Diese Symptome (zusätzlich Cushing nur bei NET – positiven und Hypertonus nur bei NET – negativen) kamen in diesem Kollektiv sowohl bei Tumorpatienten als auch bei Patienten ohne neuroendokrinen Tumor am häufigsten vor. Die laborchemischen Veränderungen, welche am häufigsten beobachtet wurden, waren ebenfalls in beiden Gruppen dieselben: erhöhte 5 – HIES – Ausscheidung und erhöhtes Serum – Serotonin. Da also Symptome und Laborveränderungen offensichtlich nicht immer verlässliche Marker eines neuroendokrinen Tumors sind, spielt die Bildgebung eine entscheidende Rolle. Der „Schwachpunkt“ von ⁶⁸Ga – DOTATATE ist seine physiologische Anreicherung im Bereich von Somatostatinrezeptorpositiven Organen und entzündlichen Veränderungen. Bei der Interpretation der Befunde sind also eine gewisse Erfahrung und gute Kenntnisse der Anamnese von großer Bedeutung, vor allem da manche Krankheitsbilder mehrere NET – Kriterien erfüllen (z.B. CED: Diarrhö, Tracer – Anreicherung, CgA – Erhöhung, Gewichtsverlust, Schmerzen).

Rezidivfrüherkennung

Bei der Betrachtung der Zeitabstände der PET/CT zur Erstdiagnose aller Rezidivpatienten fällt auf, dass bei den meisten Rezidiv – positiven Patienten zwei oder drei Jahre seit Diagnosestellung vergangen waren, bei den Rezidiv – negativen Patienten meist nur ein Jahr. Dies mag daran liegen, dass einige Patienten sich im Rahmen von Verlaufskontrollen ohne Symptome vorstellten und kein Rezidiv aufwiesen. Von 69 Patienten waren diese jedoch nur sieben (10,1%), die anderen hatten eine auffällige Klinik. Es bleibt zu evaluieren, ob und wie Rezidive neuroendokriner Tumoren noch frühzeitig entdeckt und behandelt werden können.

Einschränkungen und eventuelle Nachteile der Studie

Es ist nicht auszuschließen, dass selbst nach Abschluss der Datensammlung (Follow – up in den beiden Gruppen im Mittel nach 107 bzw. 104 Wochen) Tumoren oder Rezidive nachträglich diagnostiziert wurden. Drei der acht nicht erkannten NET – Entitäten in der Primärdiagnostik wurden nicht entdeckt, weil sie sehr klein waren.

Die Studienpopulation war sehr heterogen, was auch mit Patienten verschiedener Risikoprofile (unterschiedliche Tumorlokalisierung, mit und ohne erhöhte Tumormarker) einhergeht. Dies liegt vor allem in der relativ niedrigen NET – Inzidenz begründet und lässt sich nicht gänzlich vermeiden. Dennoch kann ein Querschnittsvergleich eventuell nicht ganz aussagekräftig sein.

Der Beobachtungszeitraum umfasst etwa vier Jahre, während deren nachfolgende Patienten später dazu kamen. Ein Selektionsbias ist hier nicht auszuschließen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Zunahme an Diagnosemöglichkeiten neuroendokriner Tumoren in den letzten Jahrzehnten macht es schwer, einzelne Modalitäten miteinander zu vergleichen, was durch die große Vielfalt der Lokalisationen, Eigenschaften und Malignitätsgrade dieser Tumoren noch verstärkt wird.

Die Symptome, welche als charakteristisch für neuroendokrine Tumoren gelten, sind mitnichten spezifisch, und fast die Hälfte aller NET wird nur durch Zufall klinisch apparent (v.a. Appendixkarzinoide, [37]).

Die Primär – und Rezidivdiagnostik neuroendokriner Tumoren mit ^{68}Ga – DOTATATE bietet viele Vorteile gegenüber anderen PET – Tracern, der Szintigraphie und morphologischen Bildgebungsmodalitäten. Die Sensitivität und Spezifität ist mit 80% bzw. 88,4% für die Primärdiagnostik und 89,7% bzw. 80% für die Rezidivdiagnostik hoch, die positiv und negativ prädiktiven Werte vielversprechend. Der Tracer ist einfach vor Ort mithilfe des Ge/Ga – Generators herzustellen und für den Patienten gut verträglich, die Halbwertszeit ist für die Verwendung günstig, und die PET/CT – Fusion bietet eine hervorragende räumliche Auflösung und Bildqualität.

Welches DOTA – Peptid letztlich am besten für die Diagnostik geeignet ist, kann im Einzelfall variieren. Unterschiedliche Tumoreigenschaften sowie verschiedene Somatostatinrezeptor – Expressionsprofile erzeugen „Präferenzen“ der einzelnen neuroendokrinen Tumoren für einen bestimmten Tracer. Die Expression von Somatostatinrezeptoren sowohl physiologischerweise als auch im Rahmen entzündlicher oder anderer neoplastischen Vorgänge kann irreführend sein. Es ist deswegen essentiell, die physiologische Verteilung der Somatostatinrezeptoren zu kennen, sowie stets den ganzen Patienten, also Risikofaktoren, Anamnese, Symptome, Laborveränderungen und weitere Erkrankungen, zu betrachten.

Erhöhte Laborwerte für Chromogranin A sind kein Beweis für einen neuroendokrinen Tumor, wohl aber bei entsprechenden Patienten häufiger vorhanden und können als Verlaufsparemeter dienen. Obwohl NSE selten erhöht ist, zeigt es in entsprechenden Fällen signifikante Unterschiede zu negativen Kontrollen (NET und PET).

Diese Studie umfasst eine hohe Patientenzahl mit einem bisher nicht vergleichbar breiten Spektrum an neuroendokrinen Tumoren. Der bedeutende Anteil an nicht – GEP – NET sowohl in der Primär – als auch Rezidivdiagnostik unterstreicht die klinische Wertigkeit dieser Tumoren und sollte Anlass zu weiteren Untersuchungen geben.

ZUSAMMENFASSUNG

Neuroendokrine Tumoren sind eine Entität heterogener Neoplasien, welche sich von neuroendokrinen Zellen herleiten. Ihre Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung ist mit etwa 1:100.000 [37] gering, und das obwohl sie innerhalb der letzten Jahrzehnte durch verbesserte Diagnostik und ein verstärktes Bewusstsein zugenommen hat. Die verbesserte Diagnostik bedeutet eine Vielfalt von Möglichkeiten in der Bildgebung. Es gilt, diese Möglichkeiten auf ihre diagnostischen Fähigkeiten hin zu untersuchen.

Ziel dieser Arbeit war es, aus dem Patientengut der nuklearmedizinischen Kliniken der LMU Großhadern und Innenstadt die diagnostischen Fähigkeiten des Tracers ^{68}Ga – DOTATATE für die Primär – und Rezidivdiagnostik neuroendokriner Tumoren retrospektiv zu evaluieren. 173 Patienten, welche zwischen den Jahren 2006 und 2011 in mindestens einer der beiden Kliniken eine ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT – Untersuchung erhalten haben, wurden ausgewählt. 104 Patienten stellten sich wegen Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor vor, bei 69 wurde ein Rezidiv eines neuroendokrinen Tumors vermutet.

Alle Vor – und Nachuntersuchungen der Patienten wurden genau analysiert, histologische Befunde wurden berücksichtigt und im Zweifelsfall oder zum Follow – up wurde der jeweilige Hausarzt oder der Patient selbst kontaktiert. Falls vorhanden, wurden die Werte für Chromogranin A und NSE erfasst und ausgewertet.

In Zusammenschau aller Ergebnisse zeigt der Tracer ^{68}Ga – DOTATATE in der Primärdiagnostik eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88,4%. Der Positiv Prädiktive Wert ist 77,8% und der Negativ Prädiktive Wert 89,7%. Für die Rezidivdiagnostik gelten folgende Zahlen: Sensitivität = 89,7%, Spezifität = 80,0%, PPW = 76,5%, NPW = 91,4%. Die Werte für Chromogranin A waren in der Primärdiagnostik und im Gesamtkollektiv in der Gruppe der NET – Patienten signifikant erhöht (PD: 2087,14 ng/ml vs. 315,95 ng/ml, $p < 0,05$; G: 1410,29 ng/ml vs. 289,10 ng/ml, $p < 0,05$). In der Primärdiagnostik und im Gesamtkollektiv waren in der Gruppe der PET – positiven Patienten die Mittelwerte für Chromogranin A zwar deutlich, aber nicht signifikant verschieden (PD: 1898,85 ng/ml vs. 517,44 ng/ml, $p < 0,2$; G: 1404,87 ng/ml vs. 240,54 ng/ml, $p < 0,1$). In der Rezidivdiagnostik unterschieden sich weder die NET – noch die PET – Gruppen wesentlich bezüglich der Chromogranin A - Werte. Die Mittelwerte für NSE waren in allen Gruppen (bis auf RD PET) signifikant verschieden.

Mithilfe präexistenter Literatur bezüglich bildgebender Verfahren für neuroendokrine Tumoren allgemein sowie anderer Positronen – emittierender Tracer wurde die Bedeutung des ^{68}Ga – DOTATATE für NET in der Nuklearmedizin eingeschätzt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass ^{68}Ga – DOTATATE eine hohe Treffsicherheit in der Entdeckung von neuroendokrinen Tumoren und ihren Rezidiven besitzt und somit einen wichtigen Stellenwert im klinischen Alltag einnimmt.

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Marcus Hacker für die interessante Themenstellung, meine Annahme als Doktorandin und das Ermöglichen dieser Studie, die mir viel Spaß gemacht und mich bereichert hat.

Ganz herzlich möchte ich mich bei PD Dr. Alexander Haug für seine freundliche Betreuung über die ganze Zeit der Studie hinweg sowie für die Hilfe bei der Auswertung, der Literaturrecherche und die Beantwortung all meiner Fragen bedanken.

Ohne die Hilfe der Kollegen aus der Radiologie hätte diese Arbeit nicht entstehen können, hierfür vielen herzlichen Dank.

Vielen Dank an Dr. Christopher Uebleis und Dr. Sebastian Lehner für die unermüdliche Motivation und den Ansporn.

Mein Dank gilt allen ärztlichen und sonstigen Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Kliniken Großhadern und Innenstadt für den hilfsbereiten Umgang und die Bereitstellung aller nötigen Mittel.

Ich möchte mich von Herzen bei meinen Eltern und bei Steffen Oßwald für ihre Unterstützung bedanken.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit sind folgende zwei Publikationen entstanden:

- | | |
|------|---|
| 2012 | “The Role of ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors“ (J Nucl Med., 2012 September 14) |
| 2014 | “Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT” (Radiology, 2013 Oktober 28) |

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 1, Inzidenzen (insgesamt n=1648) GEP-NET 1998-2011, nach dem Tumorregister München [22] | 12 |
| Abbildung 2, Inzidenz GEP - NET altersspezifisch, modifiziert nach [22]..... | 12 |
| Abbildung 3, Diagnose und Staging von NET des unteren Jejunum und Ileum [23]..... | 23 |
| Abbildung 4, Therapie bei NET [66]..... | 24 |
| Abbildung 5, Strukturformel DOTA-TATE | 29 |
| Abbildung 6, Altersverteilung der Patienten in der Primärdiagnostik; z.B. 8 - 12 Jahre: 10, 13 - 17 Jahre: 15..... | 37 |
| Abbildung 7, Follow-up in der Primärdiagnostik; z.B. 1,76 – 2,24 Jahre: 2 Jahre, 2,25 – 2,74 Jahre: 2,5 Jahre | 37 |
| Abbildung 8: Altersverteilung in der Rezidivdiagnostik; Alterskodierung siehe Primärdiagnostik..... | 38 |
| Abbildung 9, Follow-up in der Rezidivdiagnostik, Zeitkodierung siehe Primärdiagnostik..... | 39 |
| Abbildung 10, Altersverteilung der Tumorpatienten in der Primärdiagnostik | 40 |
| Abbildung 11: Tumorlokalisation in der Primärdiagnostik; Dünndarm 10, Pankreas 8, Hypophyse 6, Lunge 5, Weichteil 4, Magen 2, Schilddrüse 1, CUP 4 | 42 |
| Abbildung 12: Metastasen: Lokalisation und Häufigkeit in der Primärdiagnostik..... | 43 |
| Abbildung 13: in der PET/CT entdeckte Tumoren; die Prozentangaben beziehen sich auf alle im Kollektiv „Primärdiagnostik“ vorhandenen Tumoren dieser Art (Summe 28) | 44 |
| Abbildung 14: in der PET/CT richtig positiv gefundene Metastasen (PD) (Prozentangaben bezogen auf alle Metastasen)..... | 45 |
| Abbildung 15, in der PET/CT nicht erkannte NET (Primärdiagnostik) | 46 |
| Abbildung 16, Vorstellungsgründe in der Primärdiagnostik; RF=Raumforderung, K=Klinik, TM=Tumormarker..... | 48 |
| Abbildung 17, Symptome in der Primärdiagnostik (Patienten mit nachgewiesenem Tumor); Flush: Tachykardie, Hypotonie, Schweißausbruch, Bronchospasmus | 51 |
| Abbildung 18, Symptome in der Primärdiagnostik (Patienten ohne NET); Flush: s.o. | 52 |
| Abbildung 19 Confounder Raumforderung in Primärdiagnostik negativ (diese Raumforderungen wurden nicht notwendigerweise für einen NET gehalten) | 59 |
| Abbildung 20, Confounder Klinik in Primärdiagnostik negativ; Entzündliche Darmerkrankungen: Zöliakie, M. Crohn, kollagene Colitis, infektiöse Colitis, mikroskopische Colitis; Gastritis: Typ A und Typ C | 59 |
| Abbildung 21, Confounder Tumormarker in Primärdiagnostik negativ; Bei PPI-Einnahme hatten einige, aber nicht alle Patienten gleichzeitig eine Niereninsuffizienz | 60 |
| Abbildung 22, Falsch positiver Befund in der Primärdiagnostik: Bei V.a. auf Pankreas – NET (männlich, 23 Jahre) stellte sich histologisch eine chronische Pankreatitis ohne Nachweis von Malignität heraus [35] | 61 |
| Abbildung 23, Falsch negativer Befund in der Primärdiagnostik: V.a. ektopes Cushing mit ACTH – Produktion (weiblich, 77 Jahre). Im CT links (KM portalvenös) Perfusionsinhomogenitäten, folglich suspekt für Lebermetastasen. In der PET zeigen die Läsionen einen niedrigeren ⁶⁸ Ga – DOTATATE – Uptake als die Umgebung, scheinen somit nicht – NET zu sein. Im MRT rechts Demaskierung multipler Lebermetastasen. Histologie: Atypisches Karzinoid (Ki67 – Index 5%), immunhistochemisch positiv für ACTH [35]..... | 62 |
| Abbildung 24, Altersverteilung der Patienten mit NET-Rezidiv..... | 64 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 25, Ursprüngliche Tumorlokalisation in der Rezidivdiagnostik; Dünndarm 20, Pankreas 12, Lunge 11, Schilddrüse 7, Dickdarm 5, Appendix 4, Hypophyse 3, Thymus 3, Magen 1, CUP 3..... | 65 |
| Abbildung 26, Übersicht über Rezidivtumoren (Summe: 29)..... | 66 |
| Abbildung 27, Richtig positiv erkannte Rezidive, bezogen auf alle im Kollektiv „Rezidivdiagnostik“ vorhandenen Rezidive | 68 |
| Abbildung 28, Metastasen: Lokalisation und Häufigkeit in der Rezidivdiagnostik..... | 70 |
| Abbildung 29, Vorstellungsgründe in der Rezidivdiagnostik; RF=Raumforderung, K=Klinik, TM=Tumormarker, VK=Verlaufskontrolle..... | 72 |
| Abbildung 30, Symptome in der Rezidivdiagnostik (Rezidiv positiv) | 75 |
| Abbildung 31, Ätiologie falsch positiver PET/CT - Befunde in der Rezidivdiagnostik; Prozentangaben bezogen auf alle in diesem Kollektiv festgestellten Confounder..... | 81 |
| Abbildung 32, ursprüngliche NET der falsch positiv befundeten Rezidivpatienten; Prozentangaben bezogen auf die NET aller falsch positiv befundeten Rezidivpatienten | 82 |
| Abbildung 33, Raumforderung Confounder bei Patienten ohne NET-Rezidiv | 83 |
| Abbildung 34, Z.n. Resektion eines typischen Bronchuskarzinoids mit Lymphadenektomie im rechten Oberlappen (weiblich, 43 Jahre). 6 Monate postoperativ intensiver fokaler Tracer - Uptake in rechter Lunge. Histologie: Pneumonie und Anthrakose ohne Nachweis von Malignität [34]..... | 84 |
| Abbildung 35, Z.n. kurativer NET - Resektion des Ileum im Jahr 2000 (männlich, 66 Jahre). Unauffälliges Follow - up und normale TM bis 2012. In der PET/CT - Untersuchung von 2008 fokaler 68Ga - DOTATATE - Uptake im Lebersegment VI, kleine Läsion auch im CT. Chirurgi | 85 |
| Abbildung 36, Zweittumoren bei Patienten ohne NET-Rezidiv (Summe 16) | 85 |
| Abbildung 37, Zeitabstand Erstdiagnose (ED) - Rezidiv, Rezidiv positiv | 86 |
| Abbildung 38, Zeitabstand ED - Rezidivdiagnostik, Rezidiv negativ..... | 87 |
| Abbildung 39, Zeitabstand ED - Rezidivdiagnostik, alle Patienten | 87 |
| Abbildung 40, Bei MEN I unklare Läsion im Pankreaskopf im Endosono ohne Hypervaskularisation (weiblich, 28 Jahre). Sowohl TM als auch Glukose - und Glukagonlevel im Blut normal. Im CT keine RF nachweisbar, allerdings fokale DOTATATE - Aufnahme im Pakreaskopf. Histol | 95 |

TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Tabelle 1, Inzidenzen für GEP - NET (bezogen auf 100 000 Einwohner), modifiziert nach [22] | 13 |
| Tabelle 2, modifiziert nach [37], [106], [107]; Lokalisationen und Hormone von GEP-NET (z.B. Pankreas (99%), Insulinom 5-10%: 99% aller Insulinome sind im Pankreas lokalisiert, 5-10% aller Insulinome sind maligne) | 16 |
| Tabelle 3, Vorkommen der Somatostatinrezeptoren | 20 |
| Tabelle 4, Gründe für die PET/CT | 31 |
| Tabelle 5, Sicherung der Diagnose | 32 |
| Tabelle 6, Primärdiagnostik Protokoll | 34 |
| Tabelle 7, Rezidivdiagnostik Protokoll | 35 |
| Tabelle 8, Tumorlokalisierung und Häufigkeiten in der Primärdiagnostik, die Prozentangaben beziehen sich auf alle neu diagnostizierten NET | 41 |
| Tabelle 9, Ergebnisse Primärdiagnostik: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW | 48 |
| Tabelle 10, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle RF in Primärdiagnostik | 49 |
| Tabelle 11, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle K in Primärdiagnostik | 49 |
| Tabelle 12, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle TM in Primärdiagnostik | 50 |
| Tabelle 13, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle CgA in Primärdiagnostik | 50 |
| Tabelle 14, Sensitivität für einzelne NET-Entitäten in der Primärdiagnostik | 50 |
| Tabelle 15, Chromogranin A - Erhöhung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung (Primärdiagnostik) | 53 |
| Tabelle 16, Werte für Chromogranin A in Zusammenhang mit der PET/CT - Befundung (Primärdiagnostik) | 54 |
| Tabelle 17, Gruppenstatistiken PD Cg PET | 55 |
| Tabelle 18, T - Test PD Cg PET | 55 |
| Tabelle 19, Gruppenstatistiken PD NSE PET | 56 |
| Tabelle 20, T - Test PD NSE PET | 56 |
| Tabelle 21, Gruppenstatistiken PD Cg NET | 57 |
| Tabelle 22, T - Test PD Cg NET | 57 |
| Tabelle 23, Gruppenstatistiken PD NSE NET | 57 |
| Tabelle 24, T - Test PD NSE NET | 58 |
| Tabelle 25, Falsch positive PET/CT - Befunde Primärdiagnostik | 60 |
| Tabelle 26, Falsch negative PET/CT - Befunde Primärdiagnostik | 61 |
| Tabelle 27, Tumorlokalisierung und Häufigkeiten in der Rezidivdiagnostik, die Prozentangaben beziehen sich auf alle diagnostizierten NET-Rezidive | 66 |
| Tabelle 28, Ergebnisse Rezidivdiagnostik: Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW | 71 |
| Tabelle 29, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW; Alle RF in Rezidivdiagnostik | 73 |
| Tabelle 30, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle K in Rezidivdiagnostik | 73 |
| Tabelle 31, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle TM in Rezidivdiagnostik | 73 |
| Tabelle 32, Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW Alle CgA in Rezidivdiagnostik | 74 |
| Tabelle 33, Sensitivität für einzelne NET-Entitäten in der Rezidivdiagnostik | 74 |
| Tabelle 34, Chromogranin A - Erhöhung in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung (Rezidivdiagnostik) | 76 |
| Tabelle 35, Werte für Chromogranin A in Zusammenhang mit der PET/CT - Befundung (Rezidivdiagnostik) | 77 |
| Tabelle 36, Gruppenstatistiken RD Cg PET | 78 |
| Tabelle 37, T - Test RD Cg PET | 78 |

| | |
|---|----|
| Tabelle 38, Gruppenstatistiken RD NSE PET | 79 |
| Tabelle 39, T - Test RD NSE PET | 79 |
| Tabelle 40, Gruppenstatistiken RD Cg NET | 79 |
| Tabelle 41, T - Test RD Cg NET | 80 |
| Tabelle 42, Gruppenstatistiken RD NSE NET | 80 |
| Tabelle 43, T - Test RD NSE NET | 80 |
| Tabelle 44, Falsch positiv erkannte Entitäten in der Rezidivdiagnostik | 83 |
| Tabelle 45, Falsch negativ erkannte Entitäten in der Rezidivdiagnostik | 84 |
| Tabelle 46, Zeitabstand zur Rezidivdiagnostik, alle Patienten | 86 |
| Tabelle 47, Gruppenstatistiken Cg PET | 88 |
| Tabelle 48, T - Test Cg PET | 88 |
| Tabelle 49, Gruppenstatistiken NSE PET | 89 |
| Tabelle 50, T - Test NSE PET | 89 |
| Tabelle 51, Gruppenstatistiken Cg NET | 89 |
| Tabelle 52, T - Test Cg NET | 90 |
| Tabelle 53, Gruppenstatistiken NSE NET | 90 |
| Tabelle 54, T - Test NSE NET | 90 |
| Tabelle 55, Tumorlokalisierung in Rezidivdiagnostik, Prozentangaben „Ersttumor“ beziehen sich auf den Anteil an allen Ersttumoren, Prozentangaben „Rezidiv“ beziehen sich auf Primärtumoren, die dritte Spalte bezieht sich auf alle bestätigten Rezidivtumoren | 93 |

LITERATURVERZEICHNIS

1. Akerstrom, G., M. Falconi, R. Kianmanesh, P. Ruzsniwski, and U. Plockinger, *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors*. *Neuroendocrinology*, 2009. **90**(2): p. 203-8.
2. Al-Nahhas, A. and Z. Win, *What can gallium-68 PET add to receptor and molecular imaging?* 2007.
3. Al-Nahhas, A., Z. Win, T. Szyszko, A. Singh, C. Nanni, S. Fanti, and D. Rubello, *Gallium-68 PET: a new frontier in receptor cancer imaging*. *Anticancer Res*, 2007. **27**(6B): p. 4087-94.
4. Ambrosini, V., D. Campana, C. Nanni, S. Cambioli, P. Tomassetti, D. Rubello, and S. Fanti, *Is (6)(8)Ga-DOTA-NOC PET/CT indicated in patients with clinical, biochemical or radiological suspicion of neuroendocrine tumour?* *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2012. **39**(8): p. 1278-83.
5. Ambrosini, V., D. Campana, P. Tomassetti, and S. Fanti, *(6)(8)Ga-labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2012. **39 Suppl 1**: p. S52-60.
6. Antunes, P., M. Ginj, H. Zhang, B. Waser, R.P. Baum, J.C. Reubi, and H. Maecke, *Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals?* *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007. **34**(7): p. 982-93.
7. Arnold, R., Prof. Dr. med., *Patientenbroschüre Neuroendokrine Tumoren des Magen-Darm-Traktes und der Bauchspeicheldrüse*, N. Oncology, Editor. 2008, Novartis Oncology Deutschland Nürnberg: Munich. p. 9-10.
8. Auerswald, K.J., *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore in einem chirurgischen Patientengut*, in *Klinik für Chirurgie*. 2009, Universität zu Lübeck: Lübeck. p. 96.
9. Bajetta, E., L. Ferrari, A. Martinetti, and L. Celio, *Chromogranin A, Neuron Specific Enolase, Carcinoembryonic Antigen, and Hydroxyindole Acetic Acid Evaluation in Patients with Neuroendocrine Tumors*. American Cancer Society, 1999
10. Bhosale, P., A. Shah, W. Wei, G. Varadhachary, V. Johnson, V. Shah, and V. Kundra, *Carcinoid tumours: predicting the location of the primary neoplasm based on the sites of metastases*. *European radiology*, 2012.
11. Boninsegna, L., F. Panzuto, S. Partelli, P. Capelli, G. Delle Fave, R. Bettini, P. Pederzoli, A. Scarpa, and M. Falconi, *Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections*. *European journal of cancer*, 2012. **48**(11): p. 1608-15.
12. Breeman, W.A., E. de Blois, H. Sze Chan, M. Konijnenberg, D.J. Kwekkeboom, and E.P. Krenning, *(68)Ga-labeled DOTA-peptides and (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives*. *Seminars in nuclear medicine*, 2011. **41**(4): p. 314-21.
13. Breeman, W.A., M. de Jong, E. de Blois, B.F. Bernard, M. Konijnenberg, and E.P. Krenning, *Radiolabelling DOTA-peptides with 68Ga*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005. **32**(4): p. 478-85.
14. Breeman, W.A. and A.M. Verbruggen, *The 68Ge/ 68Ga generator has high potential, but when can we use 68Ga-labelled tracers in clinical routine?* *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2007. **34**(7): p. 978-81.
15. Campana, D. and F. Nori, *Chromogranin A: Is it a useful marker of neuroendocrine tumors?* 2007.
16. Carreras, C., H.R. Kulkarni, and R.P. Baum, *Rare Metastases Detected by (68)Ga-Somatostatin Receptor PET/CT in Patients with Neuroendocrine Tumors*. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 2012. **194**: p. 379-84.

17. Cossetti, R.J., R.O. Bezerra, B. Gumz, A. Telles, and F.P. Costa, *Whole body diffusion for metastatic disease assessment in neuroendocrine carcinomas: comparison with OctreoScan(R) in two cases*. World journal of surgical oncology, 2012. **10**: p. 82.
18. Cronberg, T., M. Rundgren, E. Westhall, E. Englund, R. Siemund, I. Rosen, H. Widner, and H. Friberg, *Neuron-specific enolase correlates with other prognostic markers after cardiac arrest*. Neurology, 2011. **77**(7): p. 623-30.
19. de Herder, W.W., *Biochemistry of neuroendocrine tumours*. Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism, 2007. **21**(1): p. 33-41.
20. De, K., A. Bhowmik, A. Behera, I. Banerjee, M.K. Ghosh, and M. Misra, *Synthesis, radiolabeling, and preclinical evaluation of a new octreotide analog for somatostatin receptor-positive tumor scintigraphy*. Journal of peptide science : an official publication of the European Peptide Society, 2012.
21. Dwivedi, D.K., Snehlata, A.K. Dwivedi, S.P. Lochab, R. Kumar, N. Naswa, P. Sharma, A. Malhotra, G.P. Bandopadhyaya, C. Bal, and G.S. Pant, *Radiation exposure to nuclear medicine personnel handling positron emitters from Ge-68/Ga-68 generator*. Indian journal of nuclear medicine : IJNM : the official journal of the Society of Nuclear Medicine, India, 2011. **26**(2): p. 86-90.
22. Engel, J., Prof., G. Schubert-Fritschle, Dr., and D. Hölzel, Prof., http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/base_hDNETG.pdf. 2011.
23. Eriksson, B. and G. Kloeppe, *Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumors--well-differentiated jejunal-ileal tumorcarcinoma*. 2008.
24. Eriksson, B., K. Öberg, and M. Stridsberg, *Tumor Markers in Neuroendocrine Tumors*. Digestion, 2000.
25. Ezziddin, S., J. Lohmar, C.J. Yong-Hing, A. Sabet, H. Ahmadzadehfar, G. Kukuk, H.J. Biersack, S. Guhlke, and K. Reichmann, *Does the pretherapeutic tumor SUV in 68Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of 177Lu octreotate?* Clinical nuclear medicine, 2012. **37**(6): p. e141-7.
26. Feng, H., X. Fan, and H. Jiang, *[The changes of memory and their correlations to S100beta protein as well as neuron-specific enolase in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]*. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery, 2011. **25**(3): p. 105-8.
27. Ferrone, C.R., L.H. Tang, J. Tomlinson, M. Gonen, S.N. Hochwald, M.F. Brennan, D.S. Klimstra, and P.J. Allen, *Determining prognosis in patients with pancreatic endocrine neoplasms: can the WHO classification system be simplified?* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2007. **25**(35): p. 5609-15.
28. Forrer, F. and R. Vakema, *Peptide receptor radionuclide therapy*. 2007.
29. Froeling, V., F. Elgeti, M.H. Maurer, C. Scheurig-Muenkler, A. Beck, T.J. Kroencke, U.F. Pape, B. Hamm, W. Brenner, and N.F. Schreiter, *Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia*. Annals of nuclear medicine, 2012.
30. Gabriel, M., C. Decristoforo, D. Kendler, G. Dobrozemsky, D. Heute, C. Uprimny, P. Kovacs, E. Von Guggenberg, R. Bale, and I.J. Virgolini, *68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT*. J Nucl Med, 2007. **48**(4): p. 508-18.
31. Gibril, F., J.C. Reynolds, C.C. Chen, F. Yu, S.U. Goebel, J. Serrano, J.L. Doppman, and R.T. Jensen, *Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 1999. **40**(4): p. 539-53.
32. Hassan, M.M., A. Phan, D. Li, C.G. Dagohoy, C. Leary, and J.C. Yao, *Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study*. Int J Cancer, 2008. **123**(4): p. 867-73.
33. Haug, A. and C. Auernhammer, *Intraindividual comparison of 68Ga-DOTA-TATE and 18F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours*. 2009.
34. Haug, A.R., R. Cindea-Drimus, C.J. Auernhammer, M. Reincke, F. Beuschlein, B. Wangler, C. Uebleis, G.P. Schmidt, C. Spitzweg, P. Bartenstein, and M. Hacker, *Neuroendocrine Tumor Recurrence: Diagnosis with 68Ga-DOTATATE PET/CT*. Radiology, 2013.

35. Haug, A.R., R. Cindea-Drimus, C.J. Auernhammer, M. Reincke, B. Wangler, C. Uebleis, G.P. Schmidt, B. Goke, P. Bartenstein, and M. Hacker, *The role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in suspected neuroendocrine tumors*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 2012. **53**(11): p. 1686-92.
36. Helle, K.B., A. Corti, M.H. Metz-Boutigue, and B. Tota, *The endocrine role for chromogranin A: a prohormone for peptides with regulatory properties*. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 2007. **64**(22): p. 2863-86.
37. Herold, G., ed. *Innere Medizin*. 2012. 930.
38. Hirschowitz, B.I., *Clinical aspects of ECL-cell abnormalities*. The Yale journal of biology and medicine, 1998. **71**(3-4): p. 303-10.
39. Hofman, M.S. and R.J. Hicks, *Changing paradigms with molecular imaging of neuroendocrine tumors*. Discovery medicine, 2012. **14**(74): p. 71-81.
40. Hofman, M.S., G. Kong, O.C. Neels, P. Eu, E. Hong, and R.J. Hicks, *High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours*. Journal of medical imaging and radiation oncology, 2012. **56**(1): p. 40-7.
41. Horn, F., M. Armbruster, S. Berghold, and F. Blaesche, *Biochemie des Menschen Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4 ed, ed. F. Horn. 2009, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 643.
42. Jindal, T., A. Kumar, B. Venkitaraman, R. Dutta, and R. Kumar, *Role of (68)Ga-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids*. The Korean journal of internal medicine, 2010. **25**(4): p. 386-91.
43. Kabasakal, L., E. Demirci, M. Ocak, C. Decristoforo, A. Araman, Y. Ozsoy, I. Uslu, and B. Kanmaz, *Comparison of (6)(8)Ga-DOTATATE and (6)(8)Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **39**(8): p. 1271-7.
44. Kaemmerer, D., V. Prasad, W. Daffner, S.P. Haugvik, S. Senftleben, R.P. Baum, and M. Hommann, *Radioguided surgery in neuroendocrine tumors using Ga-68-labeled somatostatin analogs: a pilot study*. Clinical nuclear medicine, 2012. **37**(2): p. 142-7.
45. Kayani, I., B.G. Conry, A.M. Groves, T. Win, J. Dickson, M. Caplin, and J.B. Bomanji, *A Comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in Pulmonary Neuroendocrine Tumors*. J Nucl Med, 2009.
46. Khangembam, B.C., N. Naswa, P. Sharma, C. Bal, A. Malhotra, and R. Kumar, *Isolated cardiac metastasis in a patient with neuroendocrine carcinoma of pancreas discovered on (68)Ga-DOTANOC PET/CT*. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 2012. **19**(5): p. 1078-9.
47. Kloeppe, G., *Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007. **21**(1): p. 15-31.
48. Kumar, R., P. Sharma, P. Garg, S. Karunanithi, N. Naswa, R. Sharma, S. Thulkar, S. Lata, and A. Malhotra, *Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours*. European radiology, 2011. **21**(11): p. 2408-16.
49. Kunikowska, J., L. Krolicki, D. Pawlak, I. Zerizer, and R. Mikolajczak, *Semiquantitative Analysis and Characterization of Physiological Biodistribution of 68Ga-DOTA-TATE PET/CT*. Clinical nuclear medicine, 2012.
50. Kwekkeboom, D.J., W.W. de Herder, B.L. Kam, C.H. van Eijck, M. van Essen, P.P. Kooij, R.A. Feelders, M.O. van Aken, and E.P. Krenning, *Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. **26**(13): p. 2124-30.
51. Kwekkeboom, D.J., B.L. Kam, M. van Essen, J.J. Teunissen, C.H. van Eijck, R. Valkema, M. de Jong, W.W. de Herder, and E.P. Krenning, *Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Endocrine-related cancer, 2010. **17**(1): p. R53-73.

52. Lapinska, G., M. Bryszewska, A. Fijolek-Warszewska, I. Kozlowicz-Gudzinska, P. Ochman, and A. Sackiewicz-Slaby, *The diagnostic role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in the detection of neuroendocrine tumours*. Nuclear medicine review. Central & Eastern Europe, 2011. **14**(1): p. 16-20.
53. Lichtenauer-Kaligis, E.G., P.M. van Hagen, S.W. Lamberts, and L.J. Hofland, *Somatostatin receptor subtypes in human immune cells*. European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies, 2000. **143 Suppl 1**: p. S21-5.
54. Lucignani, G. and E. Bombardieri, *Progress and challenges in neuroendocrine and neural crest tumours molecular imaging and therapy*. 2009.
55. Maecke, H.R. and J.P. Andre, *68Ga-PET radiopharmacy: A generator-based alternative to 18F-radiopharmacy*. Ernst Schering Research Foundation workshop, 2007(62): p. 215-42.
56. Maurice, J.B., R. Troke, Z. Win, R. Ramachandran, A. Al-Nahhas, M. Naji, W. Dhillon, K. Meeran, A.P. Goldstone, N.M. Martin, J.F. Todd, F. Palazzo, and T. Tan, *A comparison of the performance of (6)(8)Ga-DOTATATE PET/CT and (1)(2)(3)I-MIBG SPECT in the diagnosis and follow-up of pheochromocytoma and paraganglioma*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **39**(8): p. 1266-70.
57. Modlin, I.M., S.F. Moss, B.I. Gustafsson, B. Lawrence, S. Schimmack, and M. Kidd, *The archaic distinction between functioning and nonfunctioning neuroendocrine neoplasms is no longer clinically relevant*. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie, 2011. **396**(8): p. 1145-56.
58. Modlin, I.M., M. Pavel, M. Kidd, and B.I. Gustafsson, *Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours*. Alimentary pharmacology & therapeutics, 2010. **31**(2): p. 169-88.
59. Namwongprom, S. and F. Wong, *Correlation of chromogranin A levels and somatostatin receptor scintigraphy findings in the evaluation of metastases in carcinoid tumors*. 2007.
60. Naswa, N., C.J. Das, P. Sharma, S. Karunanithi, C. Bal, and R. Kumar, *Ectopic pituitary adenoma with empty sella in the setting of MEN-1 syndrome: detection with 68Ga-DOTANOC PET/CT*. Japanese journal of radiology, 2012. **30**(9): p. 783-6.
61. Naswa, N., P. Sharma, A. Kumar, A.H. Nazar, R. Kumar, S. Chumber, and C. Bal, *Gallium-68-DOTA-NOC PET/CT of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective single-center study*. AJR. American journal of roentgenology, 2011. **197**(5): p. 1221-8.
62. Naswa, N., P. Sharma, A. Kumar, R. Soundararajan, R. Kumar, A. Malhotra, A.C. Ammini, and C. Bal, *(6)(8)Ga-DOTANOC PET/CT in patients with carcinoma of unknown primary of neuroendocrine origin*. Clinical nuclear medicine, 2012. **37**(3): p. 245-51.
63. Naswa, N., P. Sharma, A.H. Nazar, K.K. Agarwal, R. Kumar, A.C. Ammini, A. Malhotra, and C. Bal, *Prospective evaluation of (6)(8)Ga-DOTA-NOC PET-CT in pheochromocytoma and paraganglioma: preliminary results from a single centre study*. European radiology, 2012. **22**(3): p. 710-9.
64. Naswa, N., P. Sharma, R. Soundararajan, S. Karunanithi, A.H. Nazar, R. Kumar, A. Malhotra, and C. Bal, *Diagnostic performance of somatostatin receptor PET/CT using (68)Ga-DOTANOC in gastrinoma patients with negative or equivocal CT findings*. Abdominal imaging, 2012.
65. Oberg, K., *Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review*. Digestion, 2000. **62 Suppl 1**: p. 92-7.
66. Oberg, K., U. Knigge, D. Kwekkeboom, and A. Perren, *Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2012. **23 Suppl 7**: p. vii124-30.
67. Oberg, K., L. Kvols, M. Caplin, G. Delle Fave, W. de Herder, G. Rindi, P. Ruszniewski, E.A. Woltering, and B. Wiedenmann, *Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system*. Annals of

- oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 2004. **15**(6): p. 966-73.
68. Papotti, M., M. Bongiovanni, M. Volante, E. Allia, S. Landolfi, L. Helboe, M. Schindler, S.L. Cole, and G. Bussolati, *Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis*. Virchows Archiv : an international journal of pathology, 2002. **440**(5): p. 461-75.
 69. Patel, Y.C., M. Greenwood, R. Panetta, N. Hukovic, S. Grigorakis, L.A. Robertson, and C.B. Srikant, *Molecular biology of somatostatin receptor subtypes*. Metabolism: clinical and experimental, 1996. **45**(8 Suppl 1): p. 31-8.
 70. Pavel, M.E., J.D. Hainsworth, E. Baudin, M. Peeters, D. Horsch, R.E. Winkler, J. Klimovsky, D. Lebowitz, V. Jehl, E.M. Wolin, K. Oberg, E. Van Cutsem, and J.C. Yao, *Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet, 2011. **378**(9808): p. 2005-12.
 71. Petersen, A.L., T. Binderup, R.I. Jolck, P. Rasmussen, J.R. Henriksen, A.K. Pfeifer, A. Kjaer, and T.L. Andresen, *Positron emission tomography evaluation of somatostatin receptor targeted ⁶⁴Cu-TATE-liposomes in a human neuroendocrine carcinoma mouse model*. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 2012. **160**(2): p. 254-63.
 72. Poeppel, T.D., I. Binse, S. Petersenn, H. Lahner, M. Schott, G. Antoch, W. Brandau, A. Bockisch, and C. Boy, *Differential Uptake of (68)Ga-DOTATOC and (68)Ga-DOTATATE in PET/CT of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer, 2012. **194**: p. 353-71.
 73. Pregun, I., L. Herszenyi, M. Juhasz, P. Miheller, I. Hritz, A. Patocs, K. Racz, and Z. Tulassay, *Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level*. Digestion, 2011. **84**(1): p. 22-8.
 74. Putzer, D., A. Kroiss, D. Waitz, M. Gabriel, T. Traub-Weidinger, C. Uprimny, E. von Guggenberg, C. Decristoforo, B. Warwitz, G. Widmann, and I.J. Virgolini, *Somatostatin receptor PET in neuroendocrine tumours: (68)Ga-DOTA (0),Tyr (3)-octreotide versus (68)Ga-DOTA (0)-lanreotide*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012.
 75. Raymond, E., L. Dahan, J.L. Raoul, Y.J. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. Valle, P. Metrakos, D. Smith, A. Vinik, J.S. Chen, D. Horsch, P. Hammel, B. Wiedenmann, E. Van Cutsem, S. Patyna, D.R. Lu, C. Blanckmeister, R. Chao, and P. Ruzsiewicz, *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. The New England journal of medicine, 2011. **364**(6): p. 501-13.
 76. Reubi, J.C., *Somatostatin receptors in schwannomas*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 1997. **38**(5): p. 827.
 77. Reubi, J.C., A. Kappeler, B. Waser, A. Schonbrunn, and J. Laissue, *Immunohistochemical localization of somatostatin receptor sst2A in human pancreatic islets*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1998. **83**(10): p. 3746-9.
 78. Reubi, J.C., J.A. Laissue, B. Waser, D.L. Steffen, R.W. Hipkin, and A. Schonbrunn, *Immunohistochemical detection of somatostatin sst2a receptors in the lymphatic, smooth muscular, and peripheral nervous systems of the human gastrointestinal tract: facts and artifacts*. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 1999. **84**(8): p. 2942-50.
 79. Reubi, J.C., L. Mazzucchelli, and J.A. Laissue, *Intestinal vessels express a high density of somatostatin receptors in human inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 1994. **106**(4): p. 951-9.
 80. Reubi, J.C., J.C. Schaer, J.A. Laissue, and B. Waser, *Somatostatin receptors and their subtypes in human tumors and in peritumoral vessels*. Metabolism: clinical and experimental, 1996. **45**(8 Suppl 1): p. 39-41.

81. Reubi, J.C., J.C. Schaer, R. Markwalder, B. Waser, U. Horisberger, and J. Laissue, *Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance*. The Yale journal of biology and medicine, 1997. **70**(5-6): p. 471-9.
82. Reubi, J.C., J.C. Schar, B. Waser, S. Wenger, A. Heppeler, J.S. Schmitt, and H.R. Macke, *Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use*. Eur J Nucl Med, 2000. **27**(3): p. 273-82.
83. Reubi, J.C., B. Waser, H.M. Markusse, E.P. Krenning, M. VanHagen, and J.A. Laissue, *Vascular somatostatin receptors in synovium from patients with rheumatoid arthritis*. European journal of pharmacology, 1994. **271**(2-3): p. 371-8.
84. Reubi, J.C., B. Waser, J.C. Schaer, and J.A. Laissue, *Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands*. European journal of nuclear medicine, 2001. **28**(7): p. 836-46.
85. Rindi, G. and G. Kloppel, *TNM staging of foregut neuroendocrine tumors a consensus proposal including a grading system*. Virchows Archiv, 2006.
86. Rindi, G., G. Kloppel, A. Couvelard, P. Komminoth, M. Korner, J.M. Lopes, A.M. McNicol, O. Nilsson, A. Perren, A. Scarpa, J.Y. Scoazec, and B. Wiedenmann, *TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. Virchows Archiv : an international journal of pathology, 2007. **451**(4): p. 757-62.
87. Rinke, A., H.H. Muller, C. Schade-Brittinger, K.J. Klose, P. Barth, M. Wied, C. Mayer, B. Aminossadati, U.F. Pape, M. Blaker, J. Harder, C. Arnold, T. Gress, and R. Arnold, *Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group*. J Clin Oncol, 2009. **27**(28): p. 4656-63.
88. Ruf, J., F. Heuck, J. Schiefer, T. Denecke, F. Elgeti, A. Pascher, M. Pavel, L. Stelter, S. Kropf, B. Wiedenmann, and H. Amthauer, *Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors*. Neuroendocrinology, 2010. **91**(1): p. 101-9.
89. Ruf, J., J. Schiefer, C. Furth, O. Kosiak, S. Kropf, F. Heuck, T. Denecke, M. Pavel, A. Pascher, B. Wiedenmann, and H. Amthauer, *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): p. 697-704.
90. Rufini, V., R.P. Baum, P. Castaldi, G. Treglia, A.M. De Gaetano, C. Carreras, D. Kaemmerer, M. Hommann, D. Horsch, L. Bonomo, and A. Giordano, *Role of PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors*. Abdominal imaging, 2012.
91. Saw, M.M., *Early Experience with (68)Ga-DOTATATE Preparation*. Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer, 2012. **194**: p. 177-88.
92. Scarpa, M. and D. Prando, *A systematic review of diagnostic procedures to detect midgut neuroendocrine tumors*. 2010.
93. Schreiter, N.F., W. Brenner, M. Nogami, R. Buchert, A. Huppertz, U.F. Pape, V. Prasad, B. Hamm, and M.H. Maurer, *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): p. 72-82.
94. Shaverdian, N., S.N. Pinchot, B. Zarebczan, H.C. Gillis, A. Schiro, and H. Chen, *Utility of (111)Indium-pentetreotide Scintigraphy in Patients with Neuroendocrine Tumors*. Annals of surgical oncology, 2012.
95. Sowa-Staszczak, A., R. Chrzan, D. Pach, A. Stefanska, M. Tomaszuk, M. Buziak-Bereza, M. Kolodziej, E. Przybylik-Mazurek, and A. Hubalewska-Dydejczyk, *Are RECIST criteria sufficient to assess response to therapy in neuroendocrine tumors?* Clinical imaging, 2012. **36**(4): p. 360-4.
96. Srirajakanthan, R., A. Ahmed, A. Prachialias, P. Srinivasan, N. Heaton, N. Jervis, A. Quaglia, G. Vivian, and J.K. Ramage, *ENETS TNM Staging Predicts Prognosis in Small Bowel Neuroendocrine Tumours*. ISRN oncology, 2013. **2013**: p. 420795.

97. Srirajaskanthan, R. and I. Kayani, *The Role of 68Ga-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on 111In-DTPA-Octreotide Scintigraphy*. 2010.
98. Starke, A., Prof. and P.E. Goretzki, Prof. www.gep-net.com. 2008 [cited 2012].
99. Sundin, A. and A. Rockall, *Therapeutic Monitoring of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: The Challenges Ahead*. Neuroendocrinology, 2012.
100. Treglia, G., P. Castaldi, G. Rindi, A. Giordano, and V. Rufini, *Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis*. Endocrine, 2012. **42**(1): p. 80-7.
101. Tumorzentrum Ludwig Heilmeyer, C.C.C.F., *Neuroendokriner Tumor des Gastrointestinaltraktes*, in *Klinisches Krebsregister, Kodierhilfe*. 2007, Gump, VeraHenß, Hartmut Dr.: Freiburg. p. 4.
102. Vanhagen, P.M., H.M. Markusse, S.W. Lamberts, D.J. Kwekkeboom, J.C. Reubi, and E.P. Krenning, *Somatostatin receptor imaging. The presence of somatostatin receptors in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(10): p. 1521-7.
103. Velikyan, I., H. Xu, M. Nair, and H. Hall, *Robust labeling and comparative preclinical characterization of DOTA-TOC and DOTA-TATE*. Nuclear medicine and biology, 2012. **39**(5): p. 628-39.
104. Vlasveld, L.T., J. van 't Wout, and A. Castel, *False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors*. The Netherlands journal of medicine, 2011. **69**(4): p. 207.
105. Wang, X., M. Fani, S. Schulz, J. Rivier, J.C. Reubi, and H.R. Maecke, *Comprehensive evaluation of a somatostatin-based radiolabelled antagonist for diagnostic imaging and radionuclide therapy*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2012. **39**(12): p. 1876-85.
106. Welsch, U., *Lehrbuch der Histologie*. 2 ed. 2006, München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag. 676.
107. Wilmanns, W., D. Huhn, and K. Wilms, *Internistische Onkologie*. 1994, New York: Georg Thieme Verlag Stuttgart.
108. Win, Z., A. Al-Nahas, D. Towey, J.F. Todd, D. Rubello, V. Lewington, and P. Gishen, *68Ga-DOTATATE PET in neuroectodermal tumours: first experience*. Nucl Med Commun, 2007. **28**(5): p. 359-63.
109. Yao, J.C., *Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma*. 2007.
110. Yao, J.C., M. Hassan, A. Phan, C. Dagohoy, C. Leary, J.E. Mares, E.K. Abdalla, J.B. Fleming, J.N. Vauthey, A. Rashid, and D.B. Evans, *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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. **26**(18): p. 3063-72.
111. Yao, J.C., M.H. Shah, T. Ito, C.L. Bohas, E.M. Wolin, E. Van Cutsem, T.J. Hobday, T. Okusaka, J. Capdevila, E.G. de Vries, P. Tomassetti, M.E. Pavel, S. Hoosen, T. Haas, J. Lincy, D. Lebwohl, and K. Oberg, *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. The New England journal of medicine, 2011. **364**(6): p. 514-23.
112. Zatelli, M.C., M. Torta, A. Leon, M.R. Ambrosio, M. Gion, P. Tomassetti, F. De Braud, G. Delle Fave, L. Dogliotti, and E.C. degli Uberti, *Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study*. Endocrine-related cancer, 2007. **14**(2): p. 473-82.
113. Zhou, J.J., Y. Xie, Y. Zhao, and Z.X. Li, *[Neuron specific enolase gene silencing suppresses proliferation and promotes apoptosis of lung cancer cells in vitro]*. Nan fang yi ke da xue xue bao = Journal of Southern Medical University, 2011. **31**(8): p. 1336-40.

Eidesstattliche Versicherung

Cindea-Drimus, Ramona-Veronica

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

*Bedeutung der ^{68}Ga – DOTATATE PET/CT in der Primär – und
Rezidivdiagnostik neuroendokriner Tumoren*

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als
solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

Singen, den 18.03.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Eidesstattliche Versicherung

Stand: 31.01.2013