

Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Die nuklearmedizinische Diagnostik diente seit ihren Anfängen vor über einem halben Jahrhundert der Messung von Organfunktionen und der bildlichen Darstellung physiologischer und pathophysiologischer Veränderungen in vivo. Grundlage der Rezeptorzintigraphie als molekulares Bild gebendes Verfahren (*molecular imaging*), ist die Erkenntnis, dass eine Reihe von Zellmembranrezeptoren, die autoradiographisch nachweisbar sind auch mittels Gammastrahlen emittierender Radionuklide wie ¹²³Iod, ¹¹¹Indium, ⁶⁷Gallium und ^{99m}Technetium und neuerdings mittels Positronenstrahlern (⁶⁸Gallium, ⁸⁶Yttrium) nicht invasiv detektiert werden können.

Peptidsynthese, Markierungstechnik und Pharmakokinetik

Molekularbiologische Verfahren ermöglichten vor mehr als 25 Jahren erstmals die Darstellung von Tumorantigenen („Immunszintigraphie“) und etwa 10 Jahre später die szintigraphische Diagnostik der Rezeptorexpression von neuroendokrinen Tumoren („Rezeptorzintigraphie“) mittels radioaktiv markierter Peptide. Die grundlegenden Prinzipien dieses spezifischen Targetings konzipierte Paul Ehrlich bereits Ende des 19. Jahrhunderts mit seiner berühmten „Seitenkettentheorie“ [9].

Die meisten zur nuklearmedizinischen Diagnostik verwendeten Peptide enthalten weniger als 30 Aminosäu-

ren. Im Gegensatz zu größeren Proteinen (monoklonale Antikörper) können Peptide chemisch relativ einfach synthetisiert und stabilisiert werden. Zur Herstellung werden heute meist Festphasenmethoden verwendet, da die notwendige Koppelung von Chelatormolekülen, die dazu dienen, die Radionuklide (meist ¹¹¹Indium oder Technetium-99m) fest an das Peptid zu binden, gleichzeitig erfolgen kann. ¹¹¹Indium ist ein reiner Gammastrahler (173 und 247 keV) mit einer physikalischen Halbwertszeit von 2,8 Tagen, der über DTPA als Chelator einfach und stabil an Peptide gebunden werden kann. Die Herstellung von ¹¹¹Indium mittels Zyklotron ist allerdings teuer, auch ist die Halbwertszeit für diagnostische Zwecke relativ lang und bedingt eine höhere Strahlenexposition des Patienten als bei Verwendung von ^{99m}Technetium (▣ Tabelle 1).

Aufgrund seiner günstigen physikalischen Eigenschaften (reiner Gammaemitter, 140 keV, physikalische Halbwertszeit 6 h), der geringen Strahlenexposition des Patienten und der niedrigen Herstellungskosten (Generator-Radionuklid), ist ^{99m}Technetium das am häufigsten eingesetzte und am weitesten verbreitete Radioisotop für nuklearmedizinische Untersuchungen. Allerdings ist die direkte Markierung von kleinen Peptiden und Antikörpern mit ^{99m}Technetium nicht ganz einfach. Zur Anwendung kommen entweder bifunktionelle Chelatbildner oder die Präkonjugation eines Liganden wie HYNIC [6, 23].

Verglichen mit größeren Proteinen, wie z. B. monoklonalen Antikörpern, werden Peptide aufgrund ihrer geringen Größe und der hohen Affinität sehr rasch an Peptidrezeptoren gebunden und weisen eine schnelle Blutclearance auf, wobei die Ausscheidung nahezu ausschließlich renal erfolgt (▣ Tabelle 2). Hierdurch werden innerhalb weniger Minuten bis Stunden Tumoren und Metastasen szintigraphisch mit hohem Kontrast darstellbar.

Rezeptorzintigraphie – Vergleich mit Röntgen-CT, MRT und Sonographie

Während die Darstellung von Tumoren oder Metastasen mittels radiologischer Verfahren überwiegend auf morphologischen Kriterien und Dichteunterschieden im Vergleich zum umgebenden Gewebe beruht, ist das Prinzip der szintigraphischen Diagnostik die spezifische Bindung des Radioisotopen-markierten Peptids an den Rezeptor [17]. Vorteile hierbei sind v. a. die höhere Sensitivität (Nachweisempfindlichkeit), aber auch eine deutlich höhere Spezifität (Nachweisgenauigkeit und Abgrenzung zu gutartigen und entzündlichen Veränderungen). Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Rezeptorzintigraphie ist die Ganzkörperdiagnostik (▣ Abb. 1), die es ermöglicht – anders als die zumeist regional durchgeführten radiologische Verfahren – unterschiedliche Regionen in einem Untersuchungsgang darzustellen.

Praktische Durchführung

Vorbereitung des Patienten

Eine spezielle Vorbereitung des Patienten ist nicht notwendig, insbesondere muss keine Nahrungskarenz eingehalten werden. Eine Therapie mit Somatostatin (SMS)-Derivaten (auch mit Depotpräparaten wie Sandostatin LAR) kann fortgeführt werden, da für diagnostische Zwecke genügend Rezeptoren auf den Tumoren/Metastasen zur Verfügung stehen und eine Sättigung durch eine Somatostatintherapie nicht erreicht wird [8], sodass sich Lebermetastasen gelegentlich sogar besser nachweisen lassen. Obgleich weniger als 2% der verabreichten Aktivität hepatobiliär ausgeschieden wird, kann zu späteren Szintigraphiezeitpunkten die im Darm vorhandene Aktivität kleinere abdominale Tumoren oder Metastasen maskieren, so dass evtl. die orale Applikation von milden Laxanzien notwendig ist. Bei Verwendung ^{99m}Tc-markierter Somatostatinanaloga ist die Gabe von Laxanzien nicht notwendig.

Der Patient sollte nach Erhebung der onkologischen Anamnese vom Nuklearmediziner gründlich über den Ablauf der Untersuchung informiert werden.

Szintigraphie mit ¹¹¹Indium-markierten Peptiden

Synthetische Analoga wie das Octreotidacetat, das mit ¹¹¹Indium markiert als Pentetreotide (OctreoScan) bezeichnet wird, zeigen eine besonders hohe Affinität zum Somatostatinsubrezeptortyp (SSTR) 2 und 5 [27]. Die Anwendung ¹¹¹Indium-markierter Somatostatinanaloga stellte vor 10 Jahren einen Durchbruch in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren dar. Die wesentlichen Vorarbeiten hierzu erfolgten durch die Arbeitsgruppe von E.P. Krenning aus Rotterdam, die – basierend auf den autoradiographischen Untersuchungen von Reubi und Maurer [26] sowie Patel et al. [25] – zunächst mit Iod-123 markierten Somatostatinanaloga und später mittels ¹¹¹Indium-Octreotid bei über 1000 untersuchten Patienten [18] zeigten, dass eine Reihe neuroendokriner und anderer Tumoren mit hoher diagnostischer Sensi-

Onkologie 2004 · 10:598–610
DOI 10.1007/s00761-004-0716-1
© Springer-Verlag 2004

R. P. Baum · M. Hofmann

Nuklearmedizinische Diagnostik neuroendokriner Tumoren

Zusammenfassung

Die Somatostatinrezeptorszintigraphie (SMRS) dient dem spezifischen Nachweis neuroendokriner Tumoren (NET) sowie Rezeptor-positiver Metastasen mit hoher Sensitivität (80–>95%) und ermöglicht eine Ganzkörperdiagnostik in einem Untersuchungsgang. Auch kleine Primärtumoren und Metastasen, die mit CT, MRT und Sonographie nicht oder nur schwer nachweisbar sind, können bei hoher Rezeptorexpression szintigraphisch detektiert werden. Die SMRS sollte bei substanziellem Verdacht auf einen GEP-Tumor oder nach dem immunhistochemischen Nachweis eines NET als primäres diagnostisches Verfahren vor CT und MRT zum Staging eingesetzt werden. Weitere Indikationen sind Verlaufskontrolle nach Operation, Rezidivdiagnostik bei Tumormarkeran-

stieg, Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie oder biologische Therapie sowie die Differenzialdiagnose NET vs. nicht endokriner Tumor bei Nachweis einer Raumforderung, sofern eine biopsische Klärung nicht möglich ist. Letztlich ist die SMRS für die Indikationsstellung zur Radiorezeptortherapie (Intensität der Rezeptorexpression) sowie zur Verlaufskontrolle von essenzieller Bedeutung.

Schlüsselwörter

Neuroendokrine Tumoren/Karzinome · Carcinoid · GEP-Tumoren · Somatostatinrezeptorszintigraphie · Nuklearmedizinische Diagnostik

Nuclear medicine diagnosis of neuroendocrine tumors

Abstract

Somatostatin receptor scintigraphy (SMRS) specifically detects neuroendocrine tumors (NET) and receptor-positive metastases with high sensitivity (80 to >95%) and allows whole body diagnosis with one scintigraphic examination. Even small primary tumors and metastases, which are difficult to diagnose with CT, MRI, or sonography, can be detected if the receptor density is high. If there is strong suspicion of a GEP tumor, or if a NET has been proven by immunohistochemistry, SMRS should be the *first* diagnostic procedure for staging (before CT and MRI). Further indications are follow-up after operation and diagnosis of recurrences in cases of increasing specific tumor markers, evaluation of the therapeutic respon-

se after chemotherapy or biotherapy, and differential diagnosis of neuroendocrine tumor vs neuroendocrine tumor in cases of a space-occupying mass if a final diagnosis cannot be obtained by biopsy or operation. Finally, there is an essential role for somatostatin receptor scintigraphy in the pretherapeutic evaluation (receptor density) before peptide receptor radiotherapy and in the follow-up after treatment.

Keywords

Neuroendocrine tumors/Carcinomas · Carcinoid · GEP tumors · Somatostatin receptor scintigraphy · Nuclear medicine diagnosis

Tabelle 1

Radionuklide und Methoden zur Peptid-Markierung

Radionuklid	Markierungsmethode
¹²³ Iod	Direkte Markierung mittels Tyrosinrest Indirekte Markierung (Bolton-Hunter-Methode)
¹¹¹ Indium	Via DTPA oder ähnliche metallische Chelatoren
^{99m} Technetium	Direkte Markierung (S-S-Bindung) Via Chelator (Post-Synthese-Konjugation eines metallischen Chelators) Inkorporation metallischer Chelatoren während der Synthese

Tabelle 2

Vorteile von Peptiden für die szintigraphische Diagnostik

Schnelle Pharmakokinetik
Modifizierung der Ausscheidung
Keine biologische Wirkung („Tracerprinzip“)
Keine Immunreaktion, keine Antikörperbildung
Hohe Rezeptorbindungsaffinität
Hohe Spezifität und Sensitivität
Niedrige Produktionskosten (im Vergleich zu monoklonalen Antikörpern)

Tabelle 3

Diagnostische Sensitivität der Somatostatinrezeptorszintigraphie bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren (nach [15])

Tumor	Nachweisrate [%]
Gastrinome	91–100
Karzinome	73–97
Insulinome	50–62
Glukagonome	98–100
Funktionell nicht aktive Tumoren	64–80

tivität und Spezifität nachgewiesen werden können.

Szintigraphische Aufnahmen werden als Ganzkörperszintigramme üblicherweise 4–6 h sowie 20–26 h und 44–50 h und evtl. 72–120 h nach Injektion angefertigt. Eine Emissionscomputertomographie (ECT oder SPECT) der Leber, des Beckens oder des Thorax wird meist 24 h post injectionem durchgeführt. Die Rekonstruktion der SPECT-Bilder sollte wenn möglich iterativ erfolgen, die Dokumentation (schwarz-weiß sowie evtl. Farbdarstellung) kann auf Röntgenfilm oder auf Papier erfolgen. Hinsichtlich der nuklearmedizinisch-technischen Details wird auf die kürzlich erschienene „Procedure Guideline“ der EANM verwiesen [5].

Rezeptorszintigraphie mit ^{99m}Technetium-markierten Somatostatinanaloga

Um die Nachteile von ¹¹¹Indium (hohe Kosten, nicht optimale physikalische Eigenschaften) zu überwinden, wurden Verfahren zur stabilen ^{99m}Technetium-Markierung von Somatostatinanaloga entwickelt. Mit Depreotide, einem synthetischen, 10 Aminosäure langen Peptid mit Affinität zum humanen Somatostatinrezeptor (hSSTR) 2, 3 und 5, existiert ein zugelassenes Radiopharmazeutikum zur Diagnostik von singulären pulmonalen Rundherden [4].

Die Markierung von HYNIC-Octreotid mit ^{99m}Technetium (TETOC) – von Mäcke et al. entwickelt [23] und von Cristoforo publiziert – [6] hat sich, wie

auch eigene Erfahrungen bei mehreren hundert untersuchten Patienten bestätigen, der Diagnostik mit ¹¹¹Indium-Octreotid als überlegen erwiesen [3]. Wesentliche Vorteile ^{99m}Technetium-markierter SMS-Analoga sind die kürzere Untersuchungszeit – üblicherweise erfolgen Ganzkörper-Szintigramme (Abb. 2a) 1 h und 4 h nach Injektion (Ein-Tages-Protokoll) – und die deutlich verbesserte Bildqualität, besonders der SPECT-Aufnahmen.

Strahlenexposition des Patienten

Der Patient sollte vor der Untersuchung etwa 1 l Flüssigkeit zu sich nehmen, da eine rasche renale Ausscheidung und die frühzeitige Blasenentleerung die Strahlenexposition wesentlich reduzieren können. Die sog. effektive Dosis, die deutlich unter der Strahlenbelastung einer Ganzkörper-CT liegt, beträgt beim Erwachsenen 0,054 mSv/MBq, wobei die Milz (Bindung an Somatostatinrezeptoren auf aktivierten Lymphozyten) mit 0,57 mGy/MBq gefolgt von den Nieren (0,41) und der Harnblase (0,20) die höchsten Dosen erhalten. Die Strahlenexposition des Patienten ist bei Verwendung von ^{99m}Technetium-markierten SMS-Analoga erheblich geringer, als bei Verwendung von Pentetreotide (OctreoScan).

Bildinterpretation und Befundung

Zu einer adäquaten Beurteilung der Szintigramme und Erstellung eines Befunds sollten möglichst umfassende Informationen zu Patientenvorgeschichte, insbesondere zur Immunohistochemie und Histologie, Operationen sowie vorherigen sonographischen bzw. CT-/MRT-Untersuchungen vorliegen. Die Auswertung der Bilder muss durch einen mit der Methode vertrauten Nuklearmediziner erfolgen, der genaue Kenntnisse über die physiologische Distribution und Biokinetik des applizierten Radiopharmazeutikums hat. Neben der meist sehr diskreten Darstellung von SMS-Rezeptoren in Normalgewebe wie der Hypophyse, dem Nasopharynx (lymphatisches Gewebe, aktivierte Lymphozyten?) und der Schilddrüse stellen sich szintigraphisch physiologischerweise die Leber (mit geringer

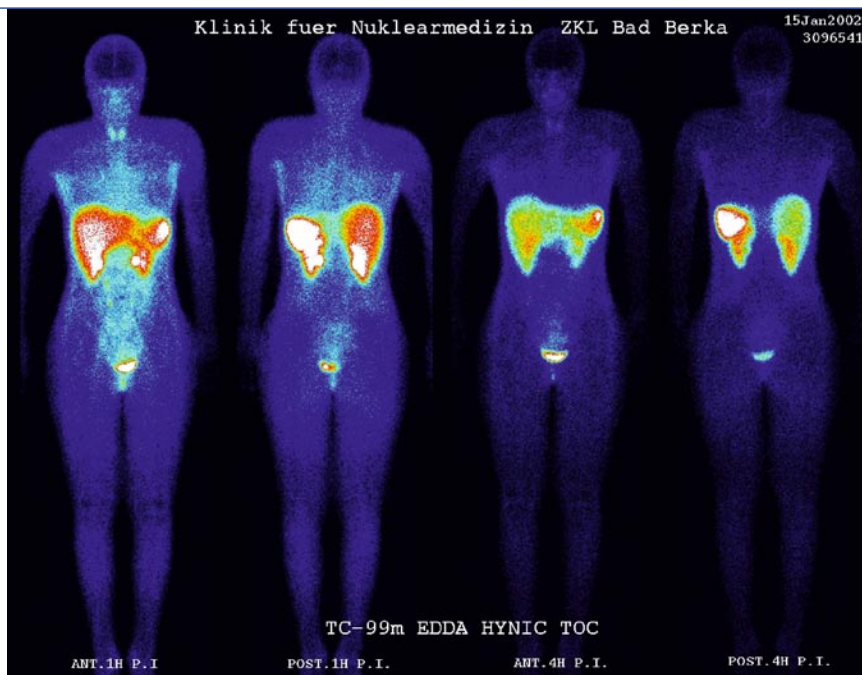


Abb. 1 ▲ Ganzkörperszintigraphie (Anterior- und Posterior-Aufnahme 1 h und 4 h p.i.) mit ^{99m}Tc -EDDA HYNIC TOC (TETOC): Normalbefund nach operativer Entfernung eines GEP-Tumors. Physiologische SMS-Rezeptorexpression im Nasopharynx, in der Schilddrüse und der Milz sowie hepatische und renale Elimination des Radiopharmazeutikums

bis deutlicher Intensität) sowie die Milz und die Nieren (mit hoher Intensität) dar (▣ Abb. 1).

Bei der Befundung sollte eine exakte Beschreibung der verwendeten szintigraphischen Technik, die genaue Lokalisation der Läsionen (ggf. einschließlich Bildfusion, ▣ Abb. 4) und Angaben zur Intensität der Rezeptoranreicherung erfolgen. Eine Korrelation mit morphologischen Verfahren (insbesondere CT/MRT, die bevorzugt *nach* der Receptorszintigraphie gezielt durchgeführt werden sollten) ist wünschenswert. Zusammenfassend kann so eine eindeutige diagnostische Aussage gemacht werden. Putride Infektionen (insbesondere Abszesse), aber auch chronisch-granulomatöse Entzündungen (z. B. Sarkoidose) und heilende Wunden nach chirurgischen Eingriffen ebenso wie postradiogene Veränderungen (Strahlenpneumonitis, Pleuritis) können zu einer vermehrten Somatostatinrezeptorexpression (meist auf aktivierten Granulozyten/Monozyten) und damit szintigraphisch zu einer vermehrten Radionuklidanreicherung führen. Die Therapie mit Sandostatin (besonders mit Depot-Präparaten) führt zu einer Reduktion der Anreicherung in der Milz. Die physiologische hepatische Aufnahme kann

eine Maskierung von Metastasen bedingen; die Anwendung der Singlephotonemissionscomputertomographie (SPECT) ist daher zum Nachweis kleiner Metastasen unbedingt erforderlich (▣ Abb. 3).

Die Anwendung von Gammasonden zur sog. „Sentinel-node-Biopsie“ ist inzwischen etabliert. In ähnlicher Weise kann nach Applikation von ^{111}In - oder ^{99m}Tc -markierten Peptiden eine intraoperative Lokalisation von Tumoren (hier insbesondere von unbekanntem Primärtumoren im Dünndarmbereich), Lymphknotenmetastasen oder kleinen hepatischen Filiae erfolgen [1, 2]. Eine enge interdisziplinäre Kooperation zwischen Chirurgen und Nuklearmedizinern ist hierzu grundlegende Voraussetzung.

Somatostatinrezeptorzintigraphie – klinische Indikationen bei GEP-Tumoren

Die Sensitivität der SMS-Rezeptorzintigraphie mit ^{111}In -Octreotid bei *neuroendokrinen Tumoren des Darms* ist hoch: So wurden bei Patienten mit einem histologisch gesicherten *Karzinoid* 86% der Metastasen nachgewiesen (dies v. a. durch die Möglichkeit der Ganzkörperdiagnostik), wobei vielfach peritoneale, extraabdominelle und Lymphknoten-

filiae szintigraphisch detektiert wurden, die anderen Schnittbildverfahren entgingen [1, 13, 15, 19, 21].

Andere neuroendokrine Tumoren wie *Gastrinome* (93% Sensitivität), *Glukagonome* und andere *GEP-Tumoren* (aber auch nichtneuroendokrine Tumoren wie Lungenkarzinome, Meningeome, Neuroblastome und Lymphome, die SMS-Rezeptoren exprimieren) können mit sehr hoher Sensitivität (meist >90%) nachgewiesen werden (▣ Tabelle 3).

Insulinome zeigen in vitro eine geringere SMS-Rezeptorexpression und lassen sich daher szintigraphisch in lediglich 40–50% der Fälle nachweisen.

Die überwiegende Mehrzahl neuroendokriner Tumoren (NET) kann mittels der Somatostatinrezeptorzintigraphie nachgewiesen werden, insbesondere auch dann, wenn Ultraschalldiagnostik, CT und MRT unauffällig sind. Die Ganzkörper-SMS-Rezeptorzintigraphie stellt daher heute das *primäre* Verfahren in der bildgebenden Diagnostik neuroendokriner Tumoren dar und sollte bei substantiellem Verdacht auf das Vorliegen eines NET möglichst als *erstes* bildgebendes Verfahren nach der Ultraschalluntersuchung des Abdomens zum Einsatz gelangen.

Peptidhormon produzierende endokrine Tumoren stammen überwiegend von den Inselzellen des Pankreas ab (*endokrine Pankreastumoren*), sie können jedoch auch in anderen Organen wie dem Magen, dem Duodenum, Ileum oder Kolon vorkommen. Die chirurgische Exstirpation stellt die primäre Maßnahme dar, jedoch ist die Lokalisation des Primärtumors und metastatischer Absiedlungen mit konventionellen bildgebenden Verfahren häufig schwierig und z. T. nicht möglich. Die überwiegende Mehrzahl endokriner Pankreastumoren kann mittels SMS-Szintigraphie nachgewiesen werden, insbesondere auch dann, wenn Ultraschalldiagnostik, CT und MRT unauffällig sind. Die Ganzkörper-SMS-Rezeptorzintigraphie stellt daher heute das *primäre* Verfahren in der bildgebenden Diagnostik neuroendokriner Tumoren dar und sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines neuroendokrinen Tumors, z. B. bei erhöhten Tumormarkern wie Chromogra-

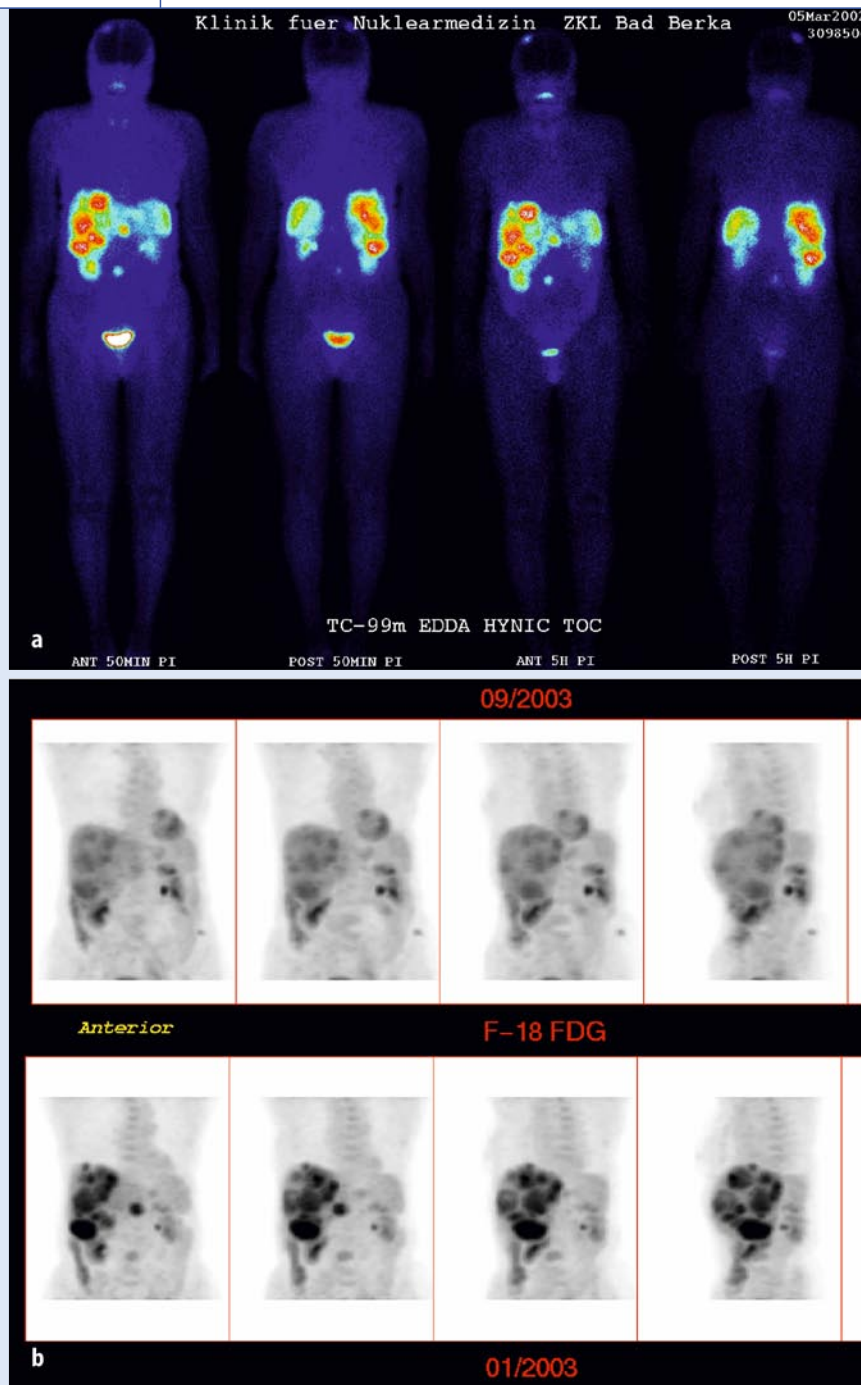


Abb.2 ▶ a Ganzkörperszintigraphie mit ^{99m}Techne-
tium-EDDA HYNIC TOC
(TETOC 50 min und 5 h
p.i.) eines ausgedehnt he-
patisch metastasierten
Ileumkarzinoids vor Radio-
rezeptortherapie – intensive
SMS-Rezeptorexpression
der multiplen Leberfiliae.
b Positronenemissionstomo-
graphie mit ¹⁸F-FDG
vor und nach Radiorezeptor-
therapie mit ⁹⁰Yttrium-
DOTA-TATE: Deutliche Ab-
nahme des Glukosestoff-
wechsels der vor Therapie
intensiv hypermetabolen
Lebermetastasen (metaboli-
scher Therapiereponse)

nin, Serotonin oder Urinabbauprodukten wie 5-HIES, dem Nachweis erhöhter Hormonkonzentrationen oder typischer klinischer Symptome (Flush, Diarrhö) möglichst als *erstes* bildgebendes Verfahren nach der Ultraschalluntersuchung des Abdomens zum Einsatz gelangen. Die noch vielfach geübte Praxis, zunächst aufwändige, z. T. invasive Verfahren wie die Angiographie oder vielfache MRT- oder CT-Untersuchungen zur Lokalisation des Primärtumors oder von

Metastasen durchzuführen, ist unökonomisch und medizinisch nicht effizient.

Exokrine Pankreas-Adenokarzinome zeigen keine Expression von SMS-Rezeptoren und stellen sich somit szintigraphisch nicht dar. Auf die nuklearmedizinische Diagnostik von Non-GEP-Tumoren wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen, jedoch können prinzipiell alle SMS-Rezeptor exprimierenden Tumoren (z. B. Lungenkarzinoid, Paragangliome, Phäochromozytome, medulläre

Schilddrüsenkarzinome u. v. a. m.) szintigraphisch nachgewiesen werden.

Ergänzende nuklearmedizinische Standardverfahren

Der Einsatz in Verbindung mit der Octreotidszintigraphie dient insbesondere zum Primärstaging

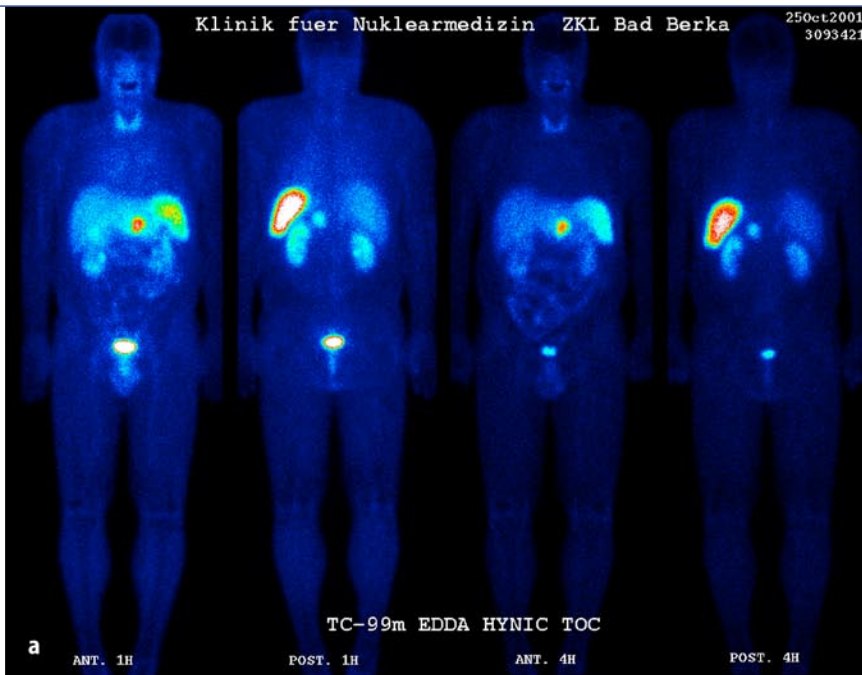
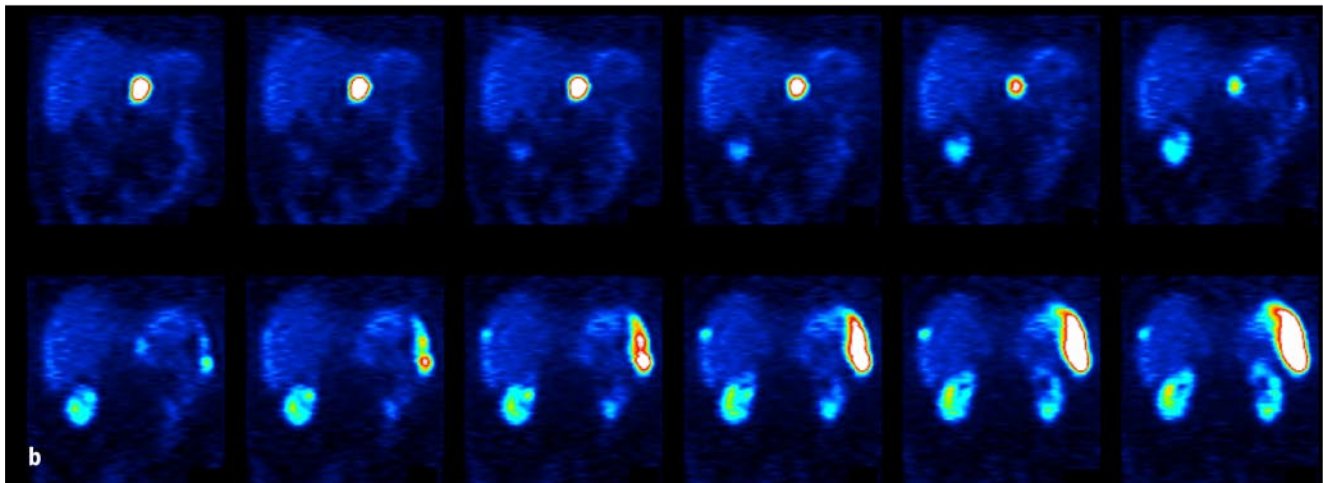


Abb.3 ◀ a Ganzkörperszintigraphie (Anterior- und Posterior-Aufnahme 1 h und 4 h p.i.) mit ^{99m}Tc EDDA HYNIC TOC (TETOC): CUP-Syndrom (sonographisch gezielte FNP mit Nachweis eines NET in einem abdominalen Lymphknoten) mit Lokalisation des Primärtumor im Pankreas. b Emissionscomputertomographie (SPECT, koronale Schnitte): außer dem Primärtumor Nachweis einer 8 mm großen Lebermetastase (operativ/histologisch gesichert und mittels Gammasonde intraoperativ lokalisiert). Die Röntgen-CT-Untersuchung des Patienten war zuvor hinsichtlich der Leberfilia unauffällig



Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie besitzt zum Nachweis ossärer Metastasen eine deutlich höhere Sensitivität (90% gegenüber 70%) als die Octreotidszintigraphie [24]. Bei sequenziellem Einsatz beider Verfahren kann die Nachweiswahrscheinlichkeit ossärer Läsionen bei nahezu 95% liegen [30].

MIBG-Szintigraphie

MIBG (^{123}I -Metaiodbenzylguanidin) wird durch die vesikulären Monoaminttransporter in neuroendokrinen Zellen aufgenommen, wobei die Anreicherung meist nur mäßig ausgeprägt ist (geringer Tumorkontrast, Nachweis

kleiner Läsionen nicht immer möglich). Vergleichsdaten von MIBG- und Octreotidszintigraphie für die Charakterisierung von Lebermetastasen und von Karzinoiden [29] zeigten für die MIBG-Szintigraphie eine deutlich geringere Sensitivität (<70% vs. 95%), weshalb die MIBG-Szintigraphie nur bei negativer Octreotidszintigraphie zur Anwendung kommt.

Optionelle Verfahren

Positronenemissionstomographie mit ^{18}F -FDG

Der Nachweis von Tumoren mittels der ^{18}F -2-Deoxy-2-Fluor-D-Glukose (FDG)-

PET (■ Abb.2b) basiert auf der Aufnahme in die Zelle durch Glukosetransporter und der anschließenden Fixierung in der Zelle durch die Hexokinase-Reaktion (*metabolic trapping*). Deshalb ist der Nachweis neuroendokriner Tumoren mittels der FDG-PET nur möglich, wenn diese einen ausreichend hohen Glukoseumsatz zeigen, was in der Regel an eine erhöhte Proliferations- und Wachstumstendenz gekoppelt ist (35–65% der Karzinoide) [10]. Eine höhere Treffsicherheit zeigte die FDG-PET beim Nachweis entdifferenzierter neuroendokriner Karzinoide (>75%), wobei im Einzelfall verschiedene Anreicherungsintensitäten (*mixed pattern*) den Differenzierungsgrad einzelner Tumorzellklone mit un-

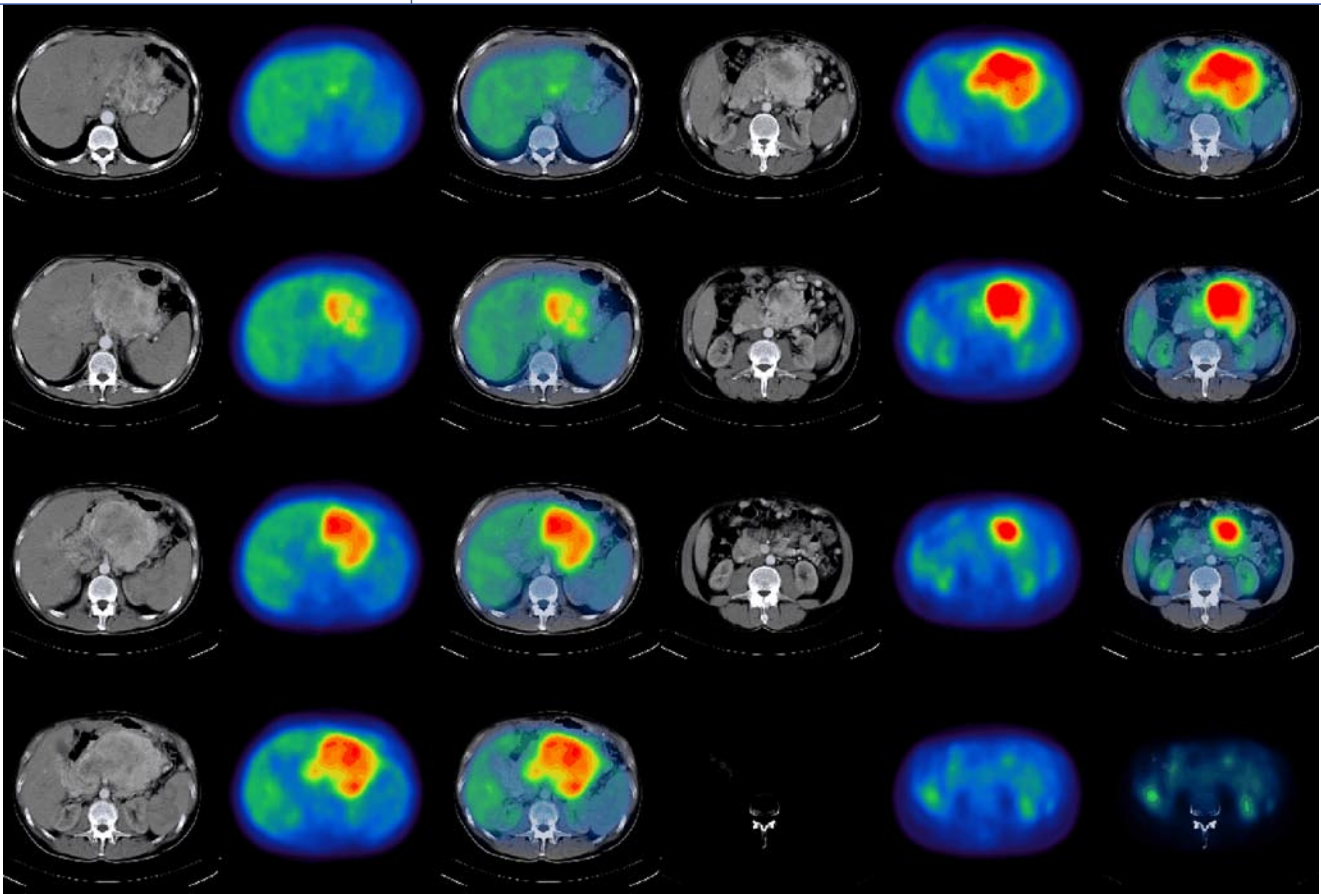


Abb.4 ▲ Bildfusion (anato-molecular image fusion) einer ^{99m}Tc -TETOC Rezeptor-SPECT-Studie und einer Röntgen-CT des Abdomens: ausgedehnter, die Gefäße infiltrierender GEP-Tumor

terschiedlicher Stoffwechselaktivität widerspiegeln.

Indikation: insbesondere bei entdifferenzierten Tumoren mit hoher Wachstumstendenz und negativer Octreotidszintigraphie

^{11}C -5-Hydroxytryptophan-PET (5-HTP-PET)

Zur nuklearmedizinischen Diagnostik neuroendokriner Tumore können prinzipiell auch Amine wie ^{11}C -5-Hydroxytryptophan (5-htp) [10] oder ^{18}F -DOPA [11] angewendet werden, die über die Monoaminotransporter in die Zellen aufgenommen und dort retiniert werden. ^{11}C -5-htp, das an einigen wenigen Zentren eingehend untersucht wurde, hat ein ähnliches Nachweisspektrum wie ^{111}In -Octreotid, allerdings resultiert durch die ^{11}C -5-HTP-PET eine höhere Sensitivität. ^{18}F -DOPA scheint eine etwas geringere Sensitivität als die 5-HTP-PET aufzuweisen [11].

Indikation: Nur im Rahmen klinischer Studien an spezialisierten Zentren verfügbar.

Somatostatinrezeptor-PET (SMS-R-PET)

Die ^{68}Ga -DOTATOC PET [12] ist derzeit aufgrund der sehr hohen Empfindlichkeit und des extrem hohen Tumorkontrasts (vorzügliche Bildqualität bereits 30 min p.i.) das sensitivste bildgebende Verfahren zum Nachweis neuroendokriner Tumoren. Die Untersuchungszeit (Ganzkörper-PET) beträgt somit maximal 3 h, während die Octreotidszintigraphie sich über 2 Tage erstreckt. Mit der SMS-R-PET ist die Detektion von Tumoren <1 cm möglich, während die ^{111}In -Octreotidszintigraphie für den Nachweis von Tumoren $<1,5$ cm weniger geeignet ist [16]. Weitere Vorteile sind die Möglichkeit der Quantifizierung und die erheblich geringere Strahlenexposition im Vergleich zur Octreotidszintigraphie, weshalb sich das PET-Verfahren beson-

ders auch für die Verlaufskontrollen unter Therapie eignet.

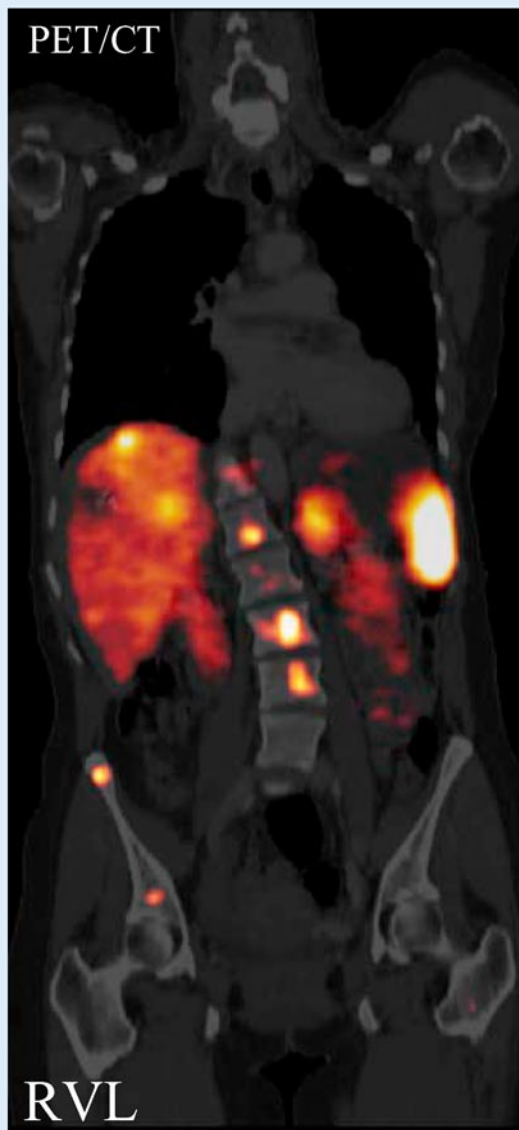
Die ^{68}Ga -DOTATOC-PET wird mit wachsender Bedeutung der Radionuklidtherapie neuroendokriner Tumoren künftig auch für die prätherapeutische Dosimetrie eingesetzt werden. Neben ^{68}Ga -DOTATOC sind derzeit weitere Somatostatinanaloga, markiert mit ^{68}Ga oder mit ^{18}F in Entwicklung.

Aufgrund der hohen Selektivität der Radiopeptidliganden ist eine exakte anatomische Zuordnung der mit der PET identifizierten Läsionen häufig nicht möglich, weshalb PET/CT-Kombinationsgeräte (Abb. 5) sich besonders für die Rezeptor-PET eignen.

Indikation: Derzeit nur an spezialisierten Zentren verfügbar.

Fazit für die Praxis

Die Somatostatinrezeptorzintigraphie ist eine sehr sensitive Methode mit hoher diagnostischer Genauigkeit (Spezifität) zum Nachweis Rezeptor-positiver gastroenteropankrea-



+

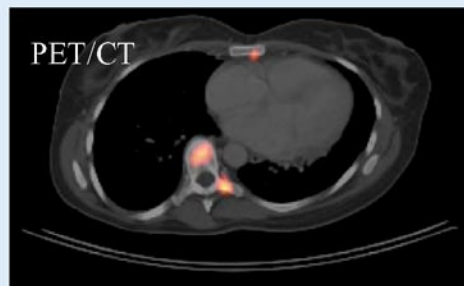
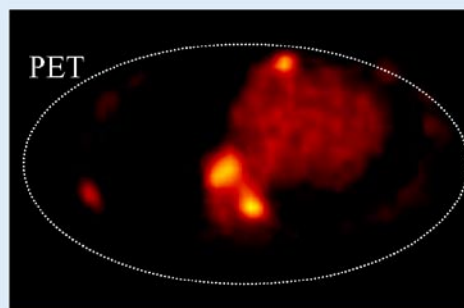


Abb. 5 ◀ Somatostatinrezeptor-PET/CT mit ^{68}Ga -DOTATOC. 55-jährige Patientin mit metastasiertem Karzinoid, Suche extrahepatischer Manifestationen vor Lebertransplantation. Zusätzlich zur bekannten Lebermetastasierung Nachweis multipler, bisher nicht bekannter ossärer Metastasen, daher keine Lebertransplantation. Aufgrund der intensiven Speicherung ergibt sich die Indikation zur Radiopetidotherapie (Hofmann/Bockisch; Hannover/Essen)

tischer Tumoren oder deren Metastasen. Die Szintigraphie ermöglicht eine Ganzkörperdiagnostik des Patienten in einem Untersuchungsgang. Auch sehr kleine Primärtumoren oder unter 1 cm große Metastasen, die mit morphologischen bildgebenden Verfahren wie CT und MRT nicht oder nur schwer nachweisbar sind, können szintigraphisch detektiert werden, falls eine ausreichende Intensität der Rezeptorexpression vorliegt. Sinnvollerweise wird die Somatostatinrezeptorszintigraphie bei substantiellem Verdacht auf einen neuroendokrinen Tumor oder nach dem histologisch-immunohistochemischen Nachweis eines NET als primäres Verfahren zur Ganzkörperdiagnostik eingesetzt. Röntgen-CT und MRT sollten hiernach gezielt als ergänzende Methoden, insbesondere zur Operationsplanung

(Bildfusion, ■ Abb. 4) oder vor einer Biopsie zum Einsatz kommen. Als wesentliche Indikationen für die Somatostatinszintigraphie gelten:

- die Lokalisation von neuroendokrinen Primärtumoren und deren Metastasen,
- die Verlaufskontrolle nach Operation und Rezidivdiagnostik bei Anstieg spezifischer Tumormarker (z. B. Chromogranin A, Serotonin, Glukagon u. a.),
- eine Therapiekontrolle unter Behandlung mit Somatostatinanaloga (Sandostatin) sowie Beurteilung des Ansprechens auf eine Chemotherapie oder biologische Therapie,
- die Differenzialdiagnose neuroendokriner Tumor vs. nichtendokriner Tumor bei Nachweis einer Raumforderung mit anderen bildgebenden Verfahren,

sofern eine biopsische Klärung nicht möglich ist,

- die Indikationsstellung zur Durchführung einer Radiorezeptorthherapie (Intensität der Rezeptorexpression und prätherapeutische Dosimetrie) und die Verlaufskontrolle nach Behandlung.

Mehr Informationen zum Thema Somatostatinrezeptorszintigraphie

Internetlinks und Kontaktadressen:

<http://www.net-shg.de/Beirat/Baum.htm>

<http://www.zentralklinik-bad-berka.de>

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. R. P. Baum

Klinik für Nuklearmedizin/PET-Zentrum,
Zentralklinik Bad Berka GmbH,
99437 Bad Berka
E-Mail: info@rpbaum.de

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. Adams S, Baum RP, Adams M et al. (1997) Zur klinischen Wertigkeit der Somatostatinrezeptorszintigraphie. *Med Klin* 92:138–143
2. Adams S, Baum RP, Hertel A (1998) Intraoperative Gamma Probe Detection of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 39:1155–1160
3. Bangard M, Behe M, Guhlke S et al. (2000) Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new ^{99m}Tc-tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide. *Eur J Nucl Med* 27:628–637
4. Blum JE, Handmaker H, Lister-James J et al. (2000) A multicenter trial with a somatostatin analog ^{99m}Tc depreotide in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Chest* 117:1232–1238
5. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP et al. (2003) ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumor imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:BP140-BP147
6. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W et al. (2000) ^{99m}Tc-tricine-HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumors; first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 27:1318–1325
7. Decristoforo C, Melendet-Alafort L, Sosabowski JK et al. (2000) ^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with ¹¹¹In-octreotide. *J Nucl Med* 41:1113–1119
8. Dörr U, Räh U, Sautter-Bihl ML et al. (1993) Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 20:431–433
9. Ehrlich P (1900). Croonian Lecture – on Immunity. *Proc R Soc London* 66:424
10. Eriksson B, Bergstrom M, Sundin A, Juhlin C, Orlefors H, Oberg K, Langstrom B (2002) The role of PET in localization of neuroendocrine and adrenocortical tumors. *Ann NY Acad Sci* 970:159–169
11. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Koehler G, Waller CF, Scheruebl H, Moser E, Nitzsche E. Whole-body F-18 DOPA PET for detection of gastrointestinal carcinoid tumors (2001). *Radiology* 220:373–380
12. Hofmann M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schöffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H (2001) Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand Ga-68 DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 28:1751–1757
13. Ivancevic V, Nauck C, Sandrock D et al. (1992) Somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide in gastroenteropancreatic endocrine tumors (GEP). *Eur J Nucl Med* 19:736

14. Jamar F, Barone R, Mathieu I, Walrand S, Labar D, Carlier P, de Camps J, Schran H, Chen T, Smith MC, Bouterfa H, Valkema R, Krenning EP, Kvols LK, Pauwels S (2003) Y-86 DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide (SMT487)-a phase 1 clinical study: pharmacokinetics, biodistribution and renal protective effect of different regimens of amino acid co-infusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:510–518
15. Joseph K, Stapp J, Reinecke J et al. (1992) Rezeptorszintigraphie bei endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren. *Dtsch Med Wochenschr* 117:1025–1028
16. Kowalski J, Henze M, Schuhmacher J, Macke HR, Hofmann M, Haberkorn U (2003). Evaluation of positron emission tomography imaging using Ga-68 DOTA-D Phe1(1)-Tyr3(3)-Octreotide in comparison to In-111-DT-PAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 5:42–48
17. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WAP et al. (1989) Localisation of endocrine related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* I: 242–245
18. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WAP, Kooji PPM, Oei HY, van Hagen M, Postema PTE, de Jong M, Reubi JC, Visser TJ, Reijts AEM, Hofland LJ, Koper JW, Lamberts SWJ (1993). Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1]- and [¹²³I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 20:716–731
19. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY et al. (1994) Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann NY Acad Sci* 733:416–424
20. Kwekkeboom DJ, Krenning EP (1996) Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors. *World J Surg* 20:157–161
21. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Somatostatin receptor imaging (2002) *Semin Nucl Med* 32:84–91
22. Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC et al. (1990) Somatostatin receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 323:1246–1249
23. Maecke HR, Behe M (1996). New octreotide derivatives labelled with technetium-99m [abstract]. *J Nucl Med* 37:1144
24. Meijer WG, van der Veer E, Jager PL, van der Jagt EJ, Piers BA, Kema IP, de Vries EG, Willemse PH (2003) Bone metastases in carcinoid tumors: clinical features, imaging characteristics, and markers of bone metabolism. *J Nucl Med* 44:184–191
25. Patel YC, Amherdt M, Orci L (1982) Quantitative electron microscopic autoradiography of insulin, glucagon and somatostatin binding sites on islets. *Science* 217:1155–1156
26. Reubi JC, Maurer R (1985) Autoradiographic mapping of somatostatin receptors in the rat CNS and pituitary. *Neuroscience* 15:1183–1193
27. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Maecke H (2000) Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1, SST5 of somatostatin tracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 27:273–282
28. Signore A, Annovazzi A, Chianelli M et al. (2001) Peptide radiopharmaceuticals for diagnosis and therapy. *Eur J Nucl Med* 28:1555–1565
29. Taal BG, Hoefnagel CA, Valdes Olmos RA, Boot H (1996) Combined diagnostic imaging with I-131 metaiodobenzylguanidine and In-111 pentetreotide in carcinoid tumors. *Eur J Cancer* 32A:1924–1932
30. Zuetenhorst JM, Hoefnagel CA, Boot H, Valdes Olmos RA, Taal BG (2002) Evaluation of In-111 pentetreotide, I-131 MIBG and bone scintigraphy in the detection and clinical management of bone metastases in carcinoid disease. *Nucl Med Commun* 23:735–741

Patiententag 2004

Am 25. September 2004 findet im Institut für Anorganische Chemie, Im Neuenheimer Feld 252, Heidelberg, der diesjährige Patiententag statt. Motto: „Leben mit Krebs - Antworten auf neues Wissen“.

Themen:

- Eröffnung (10 Uhr)
- Erbllichkeit und Umwelt bei Krebs (10.15 Uhr)
- Krebs und Ernährung (10.45 Uhr)
- Fortschritt durch klinische Studien (11.15 Uhr)
- Alternative und intuitive Therapien (12.30 Uhr)
- Tumorschmerz (12.50 Uhr)
- Comprehensive Cancer Center (13.10 Uhr)
- Podiumsdiskussion: Leben mit Krebs (14-15.30 Uhr)
- Mit Experten im Gespräch (15.45-17.30 Uhr)

Alle interessierten Patienten und auch Ärzte sind herzlich eingeladen.

Prof. Dr. Dr. h. c. M. W. Büchler
Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg