

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nuklearmedizin

Posttherapeutische Bildgebung mittels PET/CT und SPECT/CT nach Behandlung mit  $^{90}\text{Y}$ -  
DOTATOC

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Svenja Knubbe  
aus Marl  
2017

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. A. Bockisch  
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. N. Unger

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 2018

## Inhaltsverzeichnis:

|   |    |
|---|----|
| 1. Einleitung .....   | 5  |
| 1.1. Neuroendokrine Neoplasien .....  | 5  |
| 1.2. Nuklearmedizinische Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren .....                       | 6  |
| 1.2.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) .....   | 7  |
| 1.2.2. Bremsstrahlungsszintigraphie und Einzel-Photonen-Computer-Tomographie (SPECT) .....  | 8  |
| 1.3. Nuklearmedizinische Therapie bei neuroendokrinen Tumoren .....                         | 8  |
| 1.4. Fragestellung und Studienziel .....  | 9  |
| 2. Material und Methoden .....  | 10 |
| 2.1. Patienten .....  | 10 |
| 2.2. Bildgebung .....   | 11 |
| 2.3. Bild-Auswertung .....  | 12 |
| 2.4. Statistische Auswertung .....  | 12 |
| 3. Ergebnisse .....   | 12 |
| 3.1. Verteilung der SUVmax-Werte in den einzelnen Verfahren .....                           | 13 |
| 3.2. Detektierte Läsionen in den einzelnen Verfahren in Abhängigkeit der SUVmax-Werte ..... | 14 |
| 3.3. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit von dem größten Durchmesser der Läsionen .....    | 18 |
| 3.4. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit von dem Tumorgrad .....                           | 22 |
| 3.5. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit der Therapieaktivität .....                       | 25 |
| 4. Diskussion .....   | 26 |
| 4.1. Läsionsdetektierbarkeit <sup>90</sup> Y-SPECT vs. <sup>90</sup> Y-PET .....            | 26 |
| 4.2. Detektierbarkeit in Abhängigkeit von der Läsionsanreicherung .....                     | 26 |
| 4.3. Detektierbarkeit in Abhängigkeit von der Läsionsgröße .....                            | 28 |
| 4.4. Detektierbarkeit in Abhängigkeit vom Tumorgrading .....                                | 29 |
| 5. Zusammenfassung .....  | 30 |
| 6. Literaturverzeichnis .....   | 31 |
| 7. Anhang .....   | 35 |
| 7.1. Abkürzungsverzeichnis .....  | 35 |
| 7.2. Tabellenverzeichnis .....  | 36 |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 7.3. Abbildungsverzeichnis..... | 37 |
| 8. Danksagung.....              | 38 |
| 9. Lebenslauf.....              | 39 |

## **1. Einleitung:**

### **1.1. Neuroendokrine Neoplasien:**

Neuroendokrine Neoplasien leiten sich von verschiedenen neuroendokrinen Zellen ab, welche als sog. disseminiertes neuroendokrines System als neuroendokrine Schnittstelle dienen. Sie zeigen sowohl funktionelle als auch morphologische Charakteristika von endokrinem Gewebe und exprimieren gleichzeitig Proteine, die in Nervenzellen vorkommen, wie zum Beispiel Synaptophysin und Chromogranin A. Diese Kombination von Synaptophysin und Chromogranin A wird zur immunzytochemischen Diagnostik verwendet (Herold 2014). Neuroendokrine Zellen finden sich in nahezu allen Geweben und sind u.a. in Lunge, Magen, Pankreas, Darm, Urogenitalsystem und Haut lokalisiert (Komminoth et al. 2008).

Insgesamt machen neuroendokrine Neoplasien (NEN) ca. 2 % aller malignen Tumore aus. Die Inzidenz liegt geschätzt bei 1,25/100.000/Jahr (Müller 2010). Ungefähr 72 % der NEN haben ihren Ursprung im Verdauungstrakt (Herold 2014), ca. 25 % liegen bronchopulmonal (Komminoth et al. 2008) und weniger als 5 % in anderen Lokalisationen (Herold 2014).

NEN zeigen eine große Vielfalt hinsichtlich Tumorlokalisierung, -größe, -ausdehnung, -biologie, Wachstumsverhalten, Beschwerdebild und Prognose. Von zentraler Bedeutung ist die Abgrenzung von gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) einerseits und niedrig differenzierten Neuroendokrinen Karzinomen (NEC) andererseits sowie die Etablierung eines proliferationsbasierten Gratings (G1-3 in Abhängigkeit verschiedener Proliferationsindices). Niedrig differenzierte NEC sind darin durch einen hohen Proliferationsindex gekennzeichnet (G3), gut differenzierte NET durch einen deutlich niedrigeren bis moderaten Index. Dieser beschreibt jeweils den Anteil der Tumorzellen in Mitose. Daran orientiert sich auch die WHO-Klassifikation 2010:

- G1: gut differenzierter neuroendokriner Tumor (NET), Ki-67-(MIB-1-) Index < 2 %
  - G2: mäßig differenzierter neuroendokriner Tumor (NET), Ki-67-(MIB-1-) Index 2-20 %
  - G3: gering differenziertes neuroendokrines Karzinom (NEC), Ki-67-(MIB-1-) Index > 20 %
- (Herold 2014)

NEC und NET unterscheiden sich deutlich hinsichtlich Wachstumsverhalten, Prognose und Therapiemöglichkeiten. Ein weiterer Einflussfaktor auf die vorgenannten Parameter ist die Primärtumorlokalisierung der NEN. Man unterscheidet zudem funktionelle und nicht-funktionelle NEN (Herold 2014), wobei häufiger die Nicht-Funktionellen sind. Nur ungefähr 20 bis 30 % der NET rufen durch Hormonsekretion klinische Symptome hervor. Das klinische Bild der Tumore unterscheidet sich dann in Abhängigkeit von ihrem jeweiligen Sekretionsmuster (z. B.

Karzinoidsyndrom, Zollinger-Ellison-Syndrom u.a.). Nicht-funktionelle Tumoren werden zumeist zufällig oder auf Grund von unspezifischen Symptomen gefunden (Pavel et al. 2012).

Ein Charakteristikum der neuroendokrinen Tumore ist die Überexpression von Somatostatinrezeptoren (Herold 2014) auf der Zelloberfläche. Somatostatin ist ein regulatorisches Polypeptid, welches in Prozesse wie Zellwachstum, Apoptose und Hormonsekretion eingebunden ist. Bisher konnten fünf Somatostatinrezeptor-Subtypen identifiziert werden (sst1-5) (Reisine et al. 1995, Hoyer et al. 1995). Reubi et al. untersuchten die Inzidenz und die Dichte der Somatostatinrezeptor-Subtypen 1 bis 5 auf der Oberfläche von unterschiedlichen neuroendokrinen Tumoren. Dabei stellten sie fest, dass der Somatostatinrezeptor-2, vor allem bei Dünndarmkarzinoiden und Pankreas-NET, am häufigsten und mit der größten Dichte exprimiert wird, gefolgt vom sst1 und sst5 bzw. sst3 (Reubi et al. 2003). Dabei besteht eine Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad/Grading. So ist die Rezeptorexpression grundsätzlich höher je differenzierter ein NEN ist.

## **1.2. Nuklearmedizinische Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren:**

Es konnten verschiedene Somatostatinanaloga synthetisiert werden, welche eine längere Plasmahalbwertszeit als das kurzlebige körpereigene Peptidhormon Somatostatin besitzen. Nach entsprechenden Modifikationen konnten diese cheliiert und mit verschiedenen Radiometallen (z.B. Indium-111, Gallium-68, Yttrium-90, Lutetium-177) markiert werden. Dies schafft die Grundlage für eine nuklearmedizinische Bildgebung (Szintigraphie und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), s.u.) und Therapie (s.u.). Reubi et al. untersuchten die in-vitro-Bindungscharakteristik von verschiedenen radioaktiv-markierten Somatostatinanaloga. Dabei stellten sie eine hohe Affinität für den sst2 fest, gefolgt von sst5, sst3 und sst4. Kein Analogon zeigte eine nennenswerte Affinität zum sst1. Die höchste Affinität zum sst2 zeigten die radioaktiv-markierten Verbindungen [DOTA-Tyr<sup>3</sup>]-Octreotid (DOTATOC) und [DOTA, Tyr<sup>3</sup>, Tyr<sup>8</sup>]-Octreotat (DOTATATE) (Reubi et al. 2000). Die Intensität der Anreicherung der markierten Somatostatinanaloga in der Somatostatinrezeptorbildgebung spiegelt dann den Grad der sst-Überexpression wider. In der Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren ist die Bildgebung mittels radioaktiv-markierter Somatostatinrezeptorliganden anerkannter Standard. Mit ihrer Hilfe können Pathologien schon vor morphologischen Veränderungen detektiert werden. Die spezifische Bindung der Radiopharmaka erlaubt dabei eine Darstellung auch kleinster Läsionen. Die Rezeptorbildgebung mittels Szintigraphie oder PET komplettiert somit die morphologische Bildgebung durch CT, MRT oder Ultraschall. Das PET/CT ist dabei hinsichtlich der Bildqualität der konventionellen Szintigraphie aufgrund überlagerungsfreier Abbildung und höherer Ortsauflösung überlegen (Hofmann et al. 2008).

Die Somatostatinrezeptorbildgebung wird zudem als Indikator für die Therapiefähigkeit vor einer Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) herangezogen, dabei wird die Intensität der Bindung des radioaktiv-markierten Somatostatinrezeptorliganden genutzt (Rufini et al. 2006). Prinzipiell ist eine PRRT ab einer Anreicherungsintensität Grad 2 der sog. Krenning- oder Rotterdam-Skala, welche die Traceraufnahme im planaren  $^{111}\text{In}$ -Octreotid-Szintigramm in fünf Grade einteilt, als erfolgsversprechend anzusehen (Kwekkeboom et al. 2005).

### **1.2.1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET):**

Die Positronenemissionstomographie nutzt die bei der Wechselwirkung von Positronen (Antimaterie) und Elektronen (Materie) entstehende Vernichtungs- oder Annihilationsstrahlung. Dabei wird die Masse des Teilchenpaares in Energie umgesetzt, sodass zwei Photonen der Energie  $E = 0,511 \text{ MeV}$  abgestrahlt werden, die sich exakt in entgegengesetzter Richtung von ihrem Entstehungsort entfernen. Die Detektion der Strahlung erfolgt durch Detektoren, die in mehreren Ringen um den auf einer Liege befindlichen Patienten angeordnet sind. Nur wenn ein sich entsprechendes „Detektorpaar“ ein Ereignis detektiert, wird dieses für die Bildgebung genutzt (sog. Koinzidenzbildgebung). Aus der zeitlichen und räumlichen Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse wird die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körperinneren rekonstruiert und es kann eine Serie von Schnittbildern dargestellt werden. Da die Strahlung bis zu ihrer Registrierung durch die Detektoren eine Schwächung im Körper erfährt, werden weiter im Inneren gelegene Bereiche des Körpers im PET weniger intensiv dargestellt. Um zu einer korrekten Abbildung zu gelangen muss eine sog. Schwächungskorrektur der Daten im Zuge der Bildrekonstruktion vorgenommen werden. Für diese wird in den mittlerweile üblichen Hybrid-PET/CT-Geräten eine Messung der Schwächung mittels einer CT der entsprechenden Körperabschnitte genutzt (s.u.). Dementsprechend erfolgt dann eine Schwächungskorrektur der Intensität der detektierten Strahlung (Schicha et al. 2007).

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Bildqualität ist die „time-of-flight“-PET (TOF-PET). Dabei werden die sich aus der unterschiedlichen Distanz des Vernichtungsortes zu den beiden registrierenden Detektoren ergebenden Flugzeitunterschiede der Vernichtungsquanten gemessen und bei der Rekonstruktion berücksichtigt. Dadurch ist eine Eingrenzung des Vernichtungsortes möglich, sodass ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis erzielt werden kann und Strukturen in der Tiefe besser aufgelöst werden (Conti et al. 2005).

Um einen quantitativen Wert für die Anreicherung eines eingesetzten Radiopharmakons an einem bestimmten Ort im Körper zu ermitteln, berechnet man üblicherweise den „standardised-uptake-value“ (SUV). Er ist definiert durch  $\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration} [\text{Bq/g}] * \text{Körpergewicht} [\text{g}] / \text{apiizierte Aktivität} [\text{Bq}]$  (Schicha et al. 2007).

### **1.2.2. Bremsstrahlungsszintigraphie und Einzel-Photonen-Computer-Tomographie (SPECT):**

Wenn bei einem radioaktiven Zerfall ein Elektron emittiert wird, tritt dieses in Interaktion mit umgebender Materie. Dadurch wird seine Energie abgeschwächt und eine sogenannte Bremsstrahlung wird abgegeben. Diese Bremsstrahlung ist als Photonen-Strahlung mit einer Gammakamera messbar und kann durch sie sichtbar gemacht werden. Die Darstellung erfolgt entweder flächig (planar) oder mittels Einzel-Photonen-Computer-Tomographie (SPECT). Bei der SPECT können durch eine Rotation der Gammakamera um die Längsachse des Patienten planare Szintigramme in vielen Winkelstellungen akquiriert werden (Schicha et al. 2007). Jedes Szintigramm stellt eine zweidimensionale Projektion der dreidimensionalen Nuklidverteilung im Patienten dar. Aus der Gesamtheit dieser Projektionen wird die Nuklidverteilung rekonstruiert, von der Schnittbilder in beliebigen Ebenen angefertigt werden können. Für eine reelle Abbildung benötigt eine Gammakamera einen sog. Kollimator zur Eingrenzung der Strahlrichtung der gemessenen Photonen. Dieser besteht aus einem Abschirmmaterial mit vielen dünnen, geraden Bohrungen. Nur Strahlung, die annähernd parallel in Richtung der Bohrungen verläuft, kann den Kollimator passieren, alle anderen Strahlen werden absorbiert. Daher wird ein Großteil der entstehenden Photonen ausgeblendet, sodass aufgrund der geringeren Ausbeute im Vergleich zur PET eine geringere Empfindlichkeit und räumliche Auflösung resultieren. Zur anatomischen Zuordnung ist eine Bildüberlagerung mit morphologischen Bildern sinnvoll. Dies ist durch Hybridgeräte möglich, überwiegend durch die Kombination mit der CT, dem sog. SPECT/CT (Schicha et al. 2007). Dabei kann auch die Schwächung der Gammastrahlung durch Absorption im Gewebe bestimmt und bei der Bildrekonstruktion berücksichtigt werden (CT-basierte Schwächungskorrektur), womit eine Verbesserung der Bildqualität erzielt werden kann (Schicha et al. 2007).

### **1.3. Nuklearmedizinische Therapie bei neuroendokrinen Tumoren:**

Bei inoperablen neuroendokrinen Tumoren stellt die Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit radioaktiv-markierten Somatostatinanaloga eine etablierte Therapieoption dar. Da neuroendokrine Tumore häufig den Somatostatinrezeptor Subtyp 2 (sst2) überexprimieren (Reubi et al. 2003), eignen sich vor allem Somatostatinrezeptorliganden, die eine hohe Affinität gegenüber dem sst2 haben für eine PRRT. Dies sind vor allem DOTATOC und DOTATATE (Reubi et al. 2000). Üblicherweise sind diese mit einem  $\beta$ -Strahler (besonders Yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ) oder Lutetium-177 ( $^{177}\text{Lu}$ )) markiert. Zur Therapie werden die markierten Somatostatinrezeptorliganden dann injiziert und gelangen über den Blutweg zum Tumor, in dem sie spezifisch an die Rezeptoren der Zelloberflächen binden. Nach ihrer Bindung an den Somatostatinrezeptor werden die agonistischen Liganden in die Zelle internalisiert, in Endosomen überführt und der Ligand vom Rezeptor



getrennt. Der radioaktive Ligand verbleibt zur Degradation überwiegend endosomal, der Rezeptor wird zumeist zurück zur Zelloberfläche transportiert. Der gebundene  $\beta$ -Strahler führt dann über einen längeren Zeitraum zu einer Art inneren Strahlentherapie, wobei die Strahlung auf wenige Millimeter konzentriert ist, sodass die Strahlenwirkung selektiv auf die Tumorzellen wirkt und das gesunde Gewebe weitgehend geschont bleibt. Der dazu eingesetzte  $\beta$ -Strahler  $^{90}\text{Y}$  besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 2,67 Tagen, seine  $\beta$ -Energie beträgt im Mittel 0,934 MeV, wodurch eine mittlere Reichweite von 3,6 mm im Weichteilgewebe resultiert (Poepfel et al. 2015, Schicha et al. 2007). Imhof et al. zeigten, dass die PRRT mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC eine effiziente und sichere Therapie ist (Imhof et al. 2011). Zur Dokumentation der adäquaten Verteilung der radioaktiven Therapiesubstanz ist diese im Anschluss an eine PRRT zu dokumentieren (Poepfel et al. 2015), was im Fall einer PRRT mit  $^{90}\text{Y}$  mittels Bremsstrahlungsbildgebung erfolgt (s.o.).

Vor der Therapie wird zur Feststellung der in-vivo-Rezeptorbindung (Primärstaging) eine Somatostatinrezeptor-Bildgebung durchgeführt. Hier verwendet man üblicherweise das Gallium-68-DOTATOC- oder DOTATATE-PET/CT (s.u.).

#### **1.4. Fragestellung und Studienziel:**

Das in einer PRRT eingesetzte  $^{90}\text{Y}$  ist ein fast reiner  $\beta$ -Strahler. Auf der einen Seite erlaubt diese Eigenschaft eine gezielte Dosisabgabe im Tumor, auf der anderen Seite erschwert es die Bildgebung und Quantifizierung der Anreicherung und Verteilung des Radionuklids im Patienten: Die Bildgebung von  $^{90}\text{Y}$  erfolgt normalerweise durch die Messung von Bremsstrahlung (s.o.), jedoch beträgt der Anteil der Photonen mit Energien, welche keiner starken Schwächung im Gewebe unterliegen und im für eine Gammakamera günstigen Bereich liegen, nur ca. 2 %. Zudem vermindert auch der Anteil hochenergetischer Photonen durch Streuung und Durchdringung des Kollimators die Bildqualität (Walrand et al. 2011). Es besteht allerdings eine Alternative zur Bremsstrahlungsbildgebung: Beim Zerfall von  $^{90}\text{Y}$  kommt es auch zur Positron-Bildung, diese findet dabei jedoch nur in 32 von einer Millionen Zerfällen statt (Greenberg, Deutsch 1956, Selwyn et al. 2007). Dementsprechend ist eine  $^{90}\text{Y}$ -PET-Bildgebung möglich, welche schon bei Patienten nach selektiver intravaskulärer Therapie von Lebertumoren mittels  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären, demonstriert wurde (Lhommel et al. 2009, Gates et al. 2011). Kürzlich wurde auch die Umsetzbarkeit einer intratherapeutischen  $^{90}\text{Y}$ -PET-Dosimetrie gezeigt (Lhommel et al. 2010, Walrand et al. 2010). Die  $^{90}\text{Y}$ -PET könnte somit neben der PET-eigenen höheren Bildauflösung weitere Vorteile gegenüber der herkömmlichen Bremsstrahlung-SPECT bieten. Folglich empfehlen manche Autoren  $^{90}\text{Y}$ -PET als alternative Bildgebung nach SIRT. Bis jetzt fehlt jedoch ein direkter Vergleich von  $^{90}\text{Y}$ -PET und Bremsstrahlung-SPECT nach PRRT.

Das Ziel dieser Studie ist deshalb der direkte Vergleich der  $^{90}\text{Y}$ -PET und Bremsstrahlung-SPECT nach PRRT mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in denselben Patienten.

## 2. Material und Methoden:

### 2.1. Patienten:

Die Studie wurde an der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Essen durchgeführt und von der Ethikkommission genehmigt. Bei 32 Patienten (18 Männer, 14 Frauen; mittleres Alter  $\pm$  Standardabweichung von  $65,6 \pm 9,4$  Jahren; Spannweite 39,9–83,3 Jahre) mit histologisch gesicherten NET-Tumoren (Charakterisierung s. Abb. 1, 2), wurde nach Therapie mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC eine Bildgebung mittels  $^{90}\text{Y}$ -PET und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT durchgeführt. Die Therapieaktivität lag im Mittel  $\pm$  Standardabweichung bei  $4,6 \pm 0,5$  GBq. Die Spannweite reichte von 3,4 GBq bis 5,7 GBq.

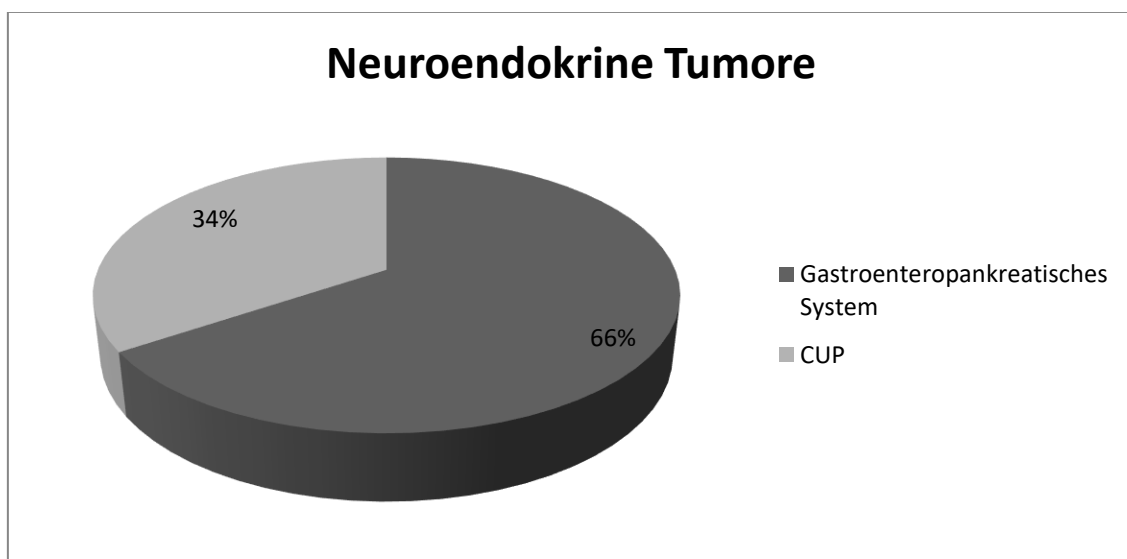


Abbildung 1: Verteilung der neuroendokrinen Tumore

Das Grading nach dem Proliferationsmarker Ki-67 der neuroendokrinen Tumore verteilte sich wie folgt:

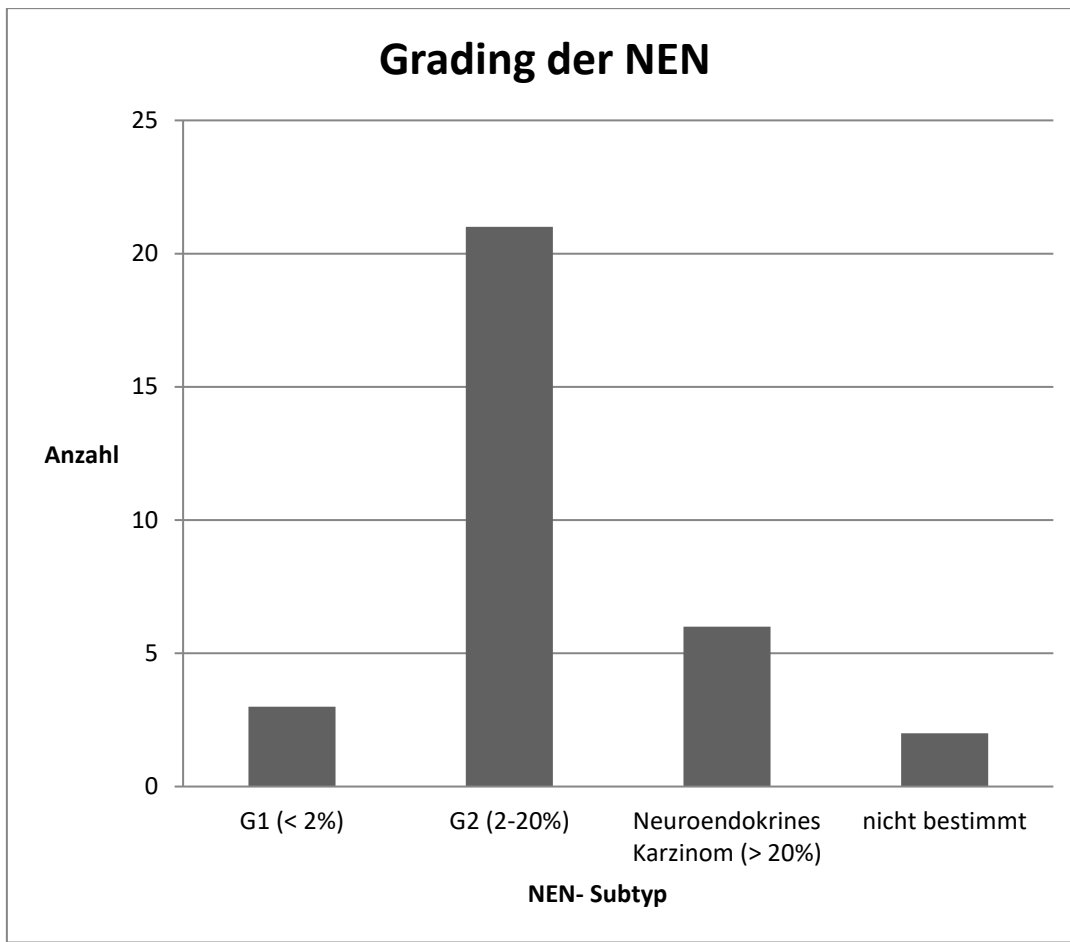


Abbildung 2: Verteilung des Gradings der neuroendokrinen Neoplasien

## 2.2. Bildgebung:

Posttherapeutische  $^{90}\text{Y}$ -PET/CT- und -SPECT/CT-Untersuchungen wurden am selben Tag durchgeführt (mittlere Zeitdifferenz 3 Stunden). Die Zeitdifferenz zwischen prätherapeutischem  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT- und -PET-Bildgebung lag im Mittel bei  $49 \pm$  Standardabweichung von 31 Tagen, bei einer Spannweite von 7 bis 121 Tagen.

Die PET/CT-Aufnahmen erfolgten an einem Siemens mCT (Siemens, Erlangen), die SPECT/CT-Aufnahmen an einem Symbia T2 (Siemens, Erlangen).

$^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT: Ganzkörperaufnahmen von der Schädelbasis bis zum oberen Oberschenkel Drittel (PET: Emissionszeit 4 min pro Bettposition, 6-7 Bettpositionen, iterative Rekonstruktion mit 3D-Attenuation-Weighted-Ordered-Subset-Expectation-Algorithmus, 4 Iterationen/8 Subsets, 256x256 Matrix, 4 mm Gaußfilter, CT: 130 mAs, 130 kV, Schichtdicke 5 mm, Rotationszeit 0,8 s, Tischvorschub 8 mm pro Rotation).

<sup>90</sup>Y-PET/CT: Abdomenaufnahmen (3 Bettpositionen zentriert über der Leber, Emissionszeit 20 min pro Bettposition, s.o., CT: 15 mAs, 120 kV, s.o.). Die Rekonstruktion der Daten erfolgte auf zwei Arten: 1) ohne Einbeziehung von „time-of-flight“- (TOF-) Informationen, 2) mit Einbeziehung von TOF-Informationen (hierbei auch weitere geänderte auflösungserhöhende Rekonstruktionsparameter: 3 Iterationen/21 Subsets).

<sup>90</sup>Y-SPECT/CT: Abdomenaufnahmen (1 Bettposition zentriert über der Leber, Fensterbreite 95 keV bis 170 keV, 64 Views mit einer Messzeit von 25 sec (d.h. Gesamtmessdauer: 27 Min.), iterative Rekonstruktion mit 3D-Attenuation-Weighted-Ordered-Subset-Expectation-Algorithmus, 4 Iterationen/8 Subsets, 128x128 Matrix, 8,4 mm Gaußfilter, CT: 17 mAs, 130 kV, s.o.).

### **2.3. Bild-Auswertung:**

Ausgewertet wurden nur Lebermetastasen. Die Leber wurde dazu von kaudal nach kranial durchgemustert. Die in <sup>90</sup>Y-SPECT und <sup>90</sup>Y-PET gefundenen Läsionen wurden mit den vorthérapeutischen <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT-Aufnahmen (Goldstandard) verglichen. Es wurden nur Läsionen mit einer Mindestgröße von 1 cm im <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT berücksichtigt. Maximal fünf Läsionen wurden in die Auswertung aufgenommen. Der maximale SUV-Wert (SUVmax) und die Ausdehnung der jeweiligen Läsion wurden im vorthérapeutischen <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT bestimmt.

### **2.4. Statistische Auswertung:**

Die statistischen Berechnungen wurden mit Microsoft (USA) Office Excel 2007 und mit SPSS (Version 19, IBM, Armonk, USA) durchgeführt. Die Daten wurden mithilfe des Mittelwertes, der Standardabweichung des Mittelwertes, des Medians und der Spannweite untersucht. Der Wilcoxonrangsummentest und der Monte-Carlo-Test wurden zum Vergleich der einzelnen bildgebenden Verfahren und der Untersuchung des Einflusses der Aktivität auf die Erkennbarkeit der Läsionen genutzt. Die Ergebnisse wurden bei einem p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angesehen (keine Korrektur für multiple Vergleiche).

## **3. Ergebnisse:**

Mit dem Referenzverfahren <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT wurden insgesamt 136 Läsionen bei 32 Patienten gefunden. Davon wurden im <sup>90</sup>Y-SPECT 94 Läsionen detektiert, im <sup>90</sup>Y-PET 67 Läsionen und im <sup>90</sup>Y-PET TOF 92 Läsionen. Damit lag die Sensitivität des <sup>90</sup>Y-SPECT bei 0,69,

die des  $^{90}\text{Y}$ -PET bei 0,49 und die Sensitivität des  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF bei 0,68. Der positive Vorhersagewert des  $^{90}\text{Y}$ -SPECT betrug 0,92, der für das  $^{90}\text{Y}$ -PET 0,81 und der für das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 0,86.

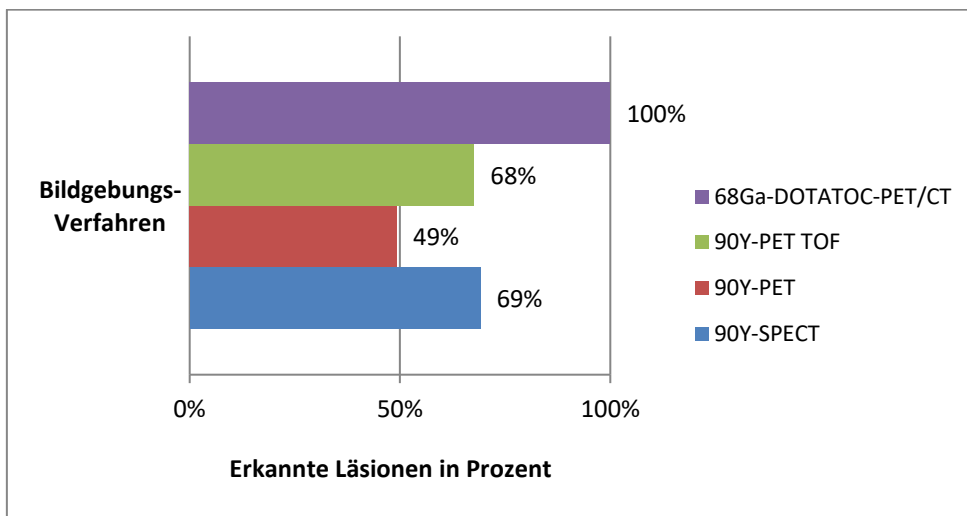


Abbildung 3: Insgesamt erkannte Läsionen in Prozent in Abhängigkeit vom Bildgebungsverfahren

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT,  $^{90}\text{Y}$ -PET und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant weniger Läsionen erkannten als das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT.

Untereinander verglichen zeigte sich, dass sowohl das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT als auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen erkannten als das  $^{90}\text{Y}$ -PET.  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF hingegen lieferten gleichwertige Ergebnisse ( $p = 0,157$ ).

Im Vergleich zum Standardverfahren wurden insgesamt 8 falsch positive Läsionen im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT, im  $^{90}\text{Y}$ -PET 16 falsch positive Läsionen und im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 15 falsch positive Läsionen detektiert. Hier zeigte sich, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT signifikant weniger falsch positive Läsionen detektierte als die beiden  $^{90}\text{Y}$ -PET-Verfahren ( $p < 0,05$ ).

Im Weiteren wurde der Einfluss von sst-Überexpression (i.S. des SUVmax-Wertes), Läsionsgröße und Differenzierungsgrad auf die Detektion untersucht. Außerdem untersuchten wir, ob die Therapieaktivität einen Einfluss auf die Erkennbarkeit von Läsionen oder die Rate falsch-positiver Befunde hat:

### 3.1. Verteilung der SUVmax-Werte in den einzelnen Verfahren:

Es wurde untersucht wie sich die im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT gemessenen SUVmax-Werte auf die Erkennbarkeit der Läsionen in SPECT und PET auswirken. Die Auswertung der Mittelwerte,

Standardabweichung, Median, Spannweite und Varianz der SUVmax-Werte für die einzelnen Verfahren zeigte folgendes Bild:

**Tabelle 1: Verteilung der SUVmax-Werte bei den erkannten Läsionen**

| Erkannte Läsionen       | SUVmax-Wert Mittelwert $\pm$ SD | SUVmax-Wert Median | SUVmax-Wert Spannweite | SUVmax-Wert Varianz |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| <sup>90</sup> Y-SPECT   | 29 $\pm$ 17                     | 28                 | 9-94                   | 302                 |
| <sup>90</sup> Y-PET     | 30 $\pm$ 17                     | 32                 | 8-94                   | 295                 |
| <sup>90</sup> Y-PET TOF | 29 $\pm$ 17                     | 29                 | 12-94                  | 290                 |

**Tabelle 2: Verteilung der SUVmax-Werte bei den nicht erkannten Läsionen**

| Nicht-erkannte Läsionen | SUVmax-Wert Mittelwert $\pm$ SD | SUVmax-Wert Median | SUVmax-Wert Spannweite | SUVmax-Wert Varianz |
|-------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|
| <sup>90</sup> Y-SPECT   | 21 $\pm$ 11                     | 16                 | 6-59                   | 133                 |
| <sup>90</sup> Y-PET     | 21 $\pm$ 12                     | 18                 | 5-56                   | 143                 |
| <sup>90</sup> Y-PET TOF | 19 $\pm$ 11                     | 16                 | 6-52                   | 128                 |

Die Auswertung mittels Wilcoxonrangsummentest ergab, dass die SUVmax-Werte der detektierten Läsionen in allen Verfahren signifikant höher waren als die der nicht detektierten Läsionen ( $p < 0,05$ ). Die SUVmax-Werte der nicht erkannten Läsionen unterscheiden sich nicht signifikant in allen bildgebenden Verfahren.

Im <sup>90</sup>Y-SPECT wiesen mehr als 50 % der erkannten Läsionen einen SUVmax-Wert von mehr als 27 auf, im <sup>90</sup>Y-PET von mehr als 32 und im <sup>90</sup>Y-PET TOF von mehr als 28. Im <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT lag dieser Wert bei 23.

Weiter untersuchten wir, ob sich die SUVmax-Werte der erkannten Läsionen in den bildgebenden Verfahren voneinander unterscheiden:

### **3.2. Detektierte Läsionen in den einzelnen Verfahren in Abhängigkeit der SUVmax-Werte:**

Betrachtet man die erkannten Läsionen in einem Bereich der SUVmax-Werte, der sich aus Mittelwert und Standardabweichung ergibt, zeigte sich folgendes:

Mittelwert  $\pm$  SD liegen bei allen Läsionen bei 27  $\pm$  16, also in einem Bereich von 11 bis 43.

Innerhalb dieses Bereichs lagen 112 der insgesamt 136 Läsionen. Das <sup>90</sup>Y-SPECT erkannte 75 Läsionen, das <sup>90</sup>Y-PET 54 und das <sup>90</sup>Y-PET TOF 78 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das <sup>90</sup>Y-SPECT und das <sup>90</sup>Y-PET TOF gleichwertige Ergebnisse lieferten ( $p > 0,05$ ).

Beide Verfahren erkannten in diesem Bereich signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET ( $p < 0,01$ ).

Vergleicht man jeweils die erkannten Läsionen innerhalb des Bereichs des Mittelwertes und der Standardabweichung für jedes Verfahren ergibt sich folgendes:

Für das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT lagen die SUVmax-Werte zwischen 12 und 46. Innerhalb dieses Bereichs erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 78 Läsionen, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 58 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 80 Läsionen.

Insgesamt lagen 110 Läsionen vor. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF in diesem Bereich der SUVmax-Werte gleichwertige Verfahren sind ( $p > 0,05$ ).  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannten signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET ( $p < 0,01$ ).

Für das  $^{90}\text{Y}$ -PET lag der Bereich zwischen 13 und 47. Es wurden 57 Läsionen erkannt. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannten 77 Läsionen. Insgesamt handelte es sich um 103 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte auch hier, dass sich das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF in diesem Bereich der SUVmax-Werte nicht signifikant unterscheiden.  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannten signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET ( $p < 0,01$ ).

Für das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF lagen die SUVmax-Werte zwischen 13 und 46. Innerhalb dieses Bereichs wurden 78 Läsionen vom  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannt. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT erkannte hier 76 Läsionen und das  $^{90}\text{Y}$ -PET 56 Läsionen. Insgesamt handelte es sich um 105 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte auch hier, dass  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF gleichwertige Verfahren sind ( $p > 0,05$ ). Beide waren signifikant besser als das  $^{90}\text{Y}$ -PET ( $p < 0,01$ ).

In dem Bereich, der festgelegt wurde durch den SUVmax-Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung, erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 78 Läsionen, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 57 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF ebenfalls 78 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte im Vergleich der erkannten Läsionen im jeweiligen Bereich, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF gleichwertige Ergebnisse liefern. Sowohl das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT als auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannten signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET.

Die im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT gemessenen SUVmax-Werte wurden in strukturierte Gruppen eingeteilt, um zu untersuchen, ob es für SPECT und PET einen Grenzwert in der Erkennbarkeit der Läsionen gibt. In Untergruppen aufgeteilt zeigten sich SUVmax-Werte  $> 40$  mit einem durchschnittlichen Wert von  $53 \pm \text{SD } 18$ . Der Median lag bei 46, die Spannweite der Werte lag zwischen 40 und 106. Die Varianz betrug 350. Insgesamt handelte es sich hier um 24 Läsionen. Davon erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 22, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 20 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF ebenfalls 20 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest ergab, dass bei SUVmax-Werten größer 40 das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT keine Unterschiede zeigten ( $p > 0,05$ ). Auch  $^{90}\text{Y}$ -SPECT,  $^{90}\text{Y}$ -PET und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF zeigten gleichwertige Ergebnisse.

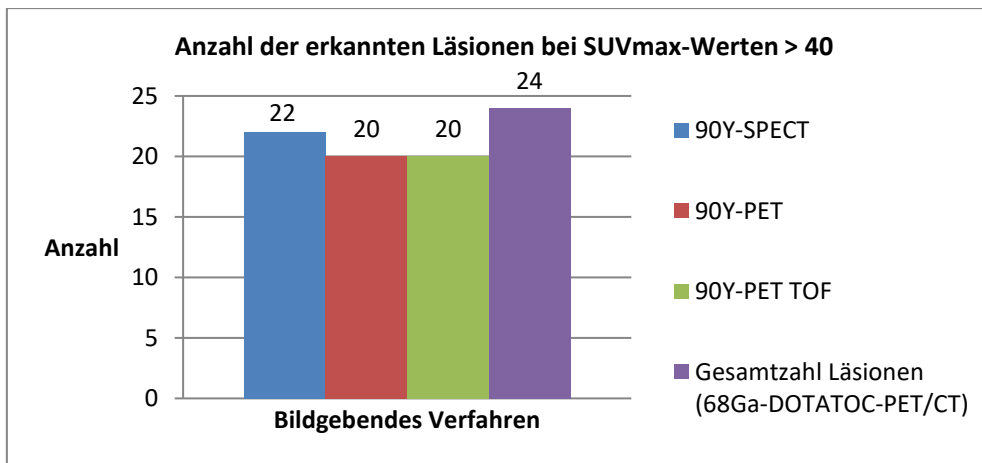


Abbildung 4: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUVmax-Werten > 40

In der Gruppe der SUVmax-Werte zwischen 30 und 40 zeigte sich ein Mittelwert von  $35 \pm$  Standardabweichung 2. Der Median lag bei 35 bei einer Spannweite von 31 bis 39. Die Varianz lag bei 6. Die Gesamtzahl der Läsionen betrug 22. Davon erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 16, das  $^{90}\text{Y}$ -PET ebenfalls 16 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 21.

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF vergleichbare Ergebnisse wie das Referenzverfahren liefert. Untereinander verglichen erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET und das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT,  $^{90}\text{Y}$ -PET und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT lieferten gleichwertige Ergebnisse ( $p > 0,05$ ).

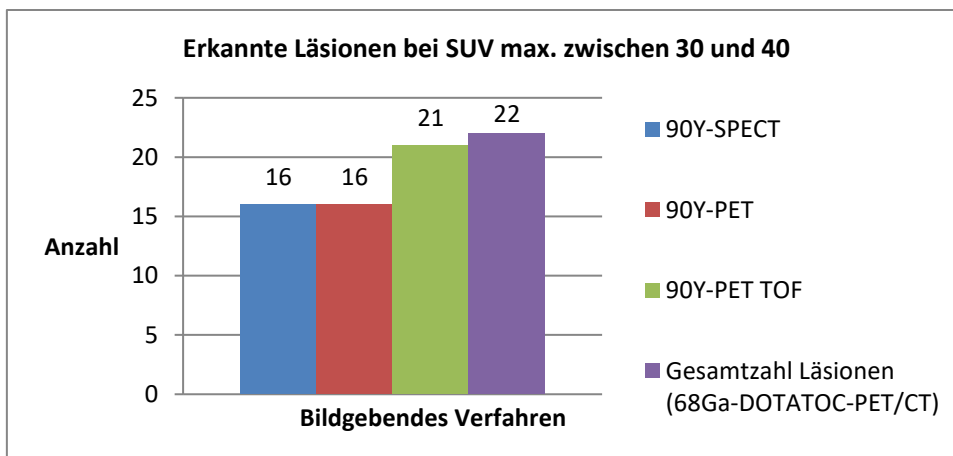


Abbildung 5: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUVmax-Werten zwischen 30 und 40

SUVmax-Werte zwischen 20 und 30 zeigten durchschnittlich einen Wert von  $25 \pm$  SD 3. Der Median lag bei 25. Die Spannweite reichte von 21 bis 30. Die Varianz betrug 8. Insgesamt handelte es sich um 34 Läsionen. Davon erkannte das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 27, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 15 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 24 Läsionen.

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr



Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannten.  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF lieferten gleichwertige Ergebnisse ( $p = 0,083$ ).

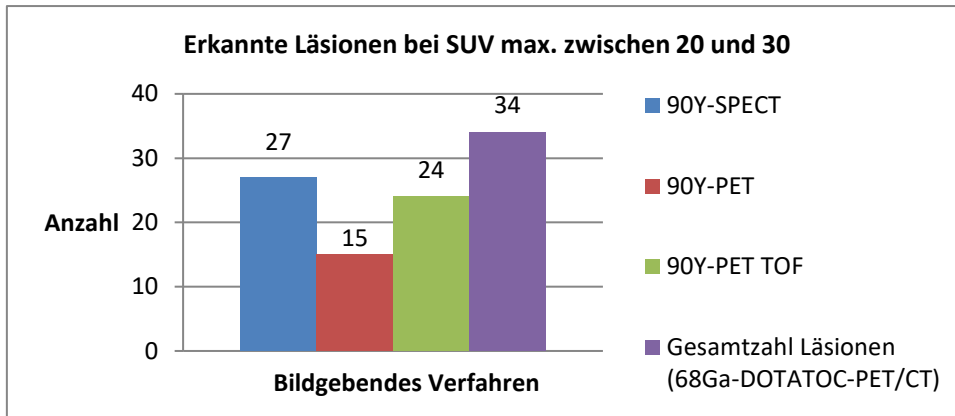


Abbildung 6: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUVmax-Werten zwischen 20 und 30

Bei allen SUVmax-Werten zwischen 10 und 20, zeigte sich ein durchschnittlicher Wert von  $14 \pm \text{SD } 3$  bei einer Gesamtzahl von 49 Läsionen. Der Median lag bei 14, die Spannweite der Werte betrug 10 bis 20. Die Varianz betrug 6. Davon wurden 25 Läsionen im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT erkannt, 15 im  $^{90}\text{Y}$ -PET und ebenfalls 25 im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF.

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte hier, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT als auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannten.  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF hingegen lieferten vergleichbare Ergebnisse ( $p > 0,05$ ).

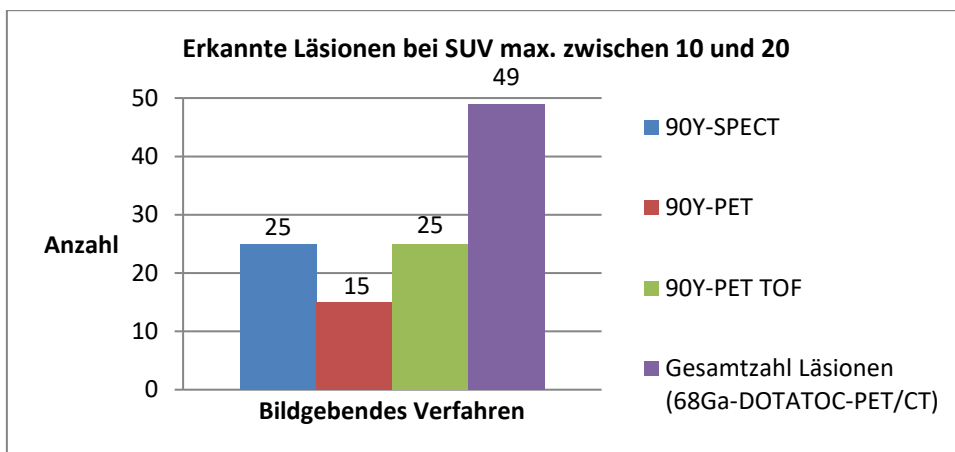


Abbildung 7: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUVmax-Werten zwischen 10 und 20

Weitere 7 Läsionen zeigten einen SUVmax-Wert  $< 10$  bei einem durchschnittlichen Wert von  $8 \pm \text{SD } 1$ . Der Median lag bei 8, bei einer Spannweite von 5 bis 9. Die Varianz lag bei 2. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT erkannte 4 Läsionen, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 1 Läsion und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 2 Läsionen.

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT vergleichbare Ergebnisse wie das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT lieferte ( $p = 0,083$ ). Allerdings weisen auch  $^{90}\text{Y}$ -PET,  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF und  $^{90}\text{Y}$ -

SPECT untereinander keine signifikanten Unterschiede auf ( $p > 0,05$ ). Der Monte-Carlo-Test ist ein weiterer Signifikanztest und wird bei kleinen Stichproben durchgeführt. Er ergab ähnliche Ergebnisse ( $p > 0,05$ ).

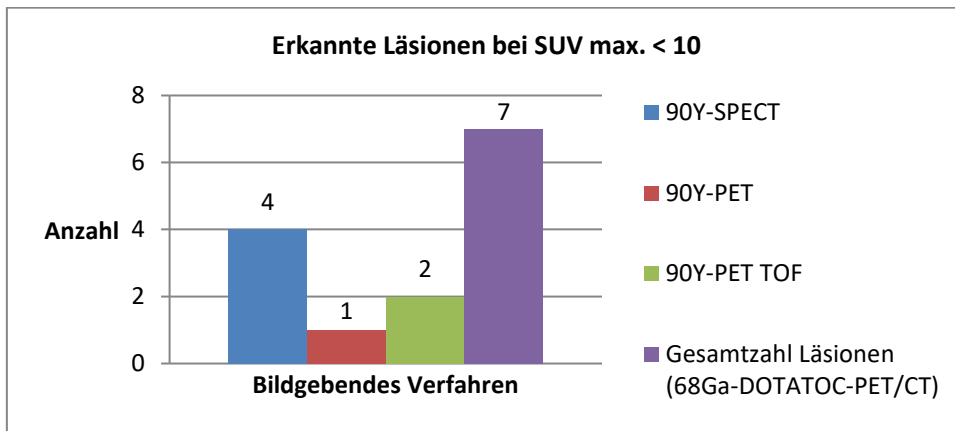


Abbildung 8: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUVmax-Werten < 10

Auch die Betrachtung der SUVmax-Werte in strukturierten Gruppen zeigt, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT bei SUVmax-Werten > 40 dem Referenzverfahren gleichwertige Ergebnisse liefern kann. Bei SUVmax-Werten zwischen 10 und 30 liefern  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und auch  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF bessere Ergebnisse als das  $^{90}\text{Y}$ -PET.

### 3.3. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit von dem größten Durchmesser der Läsionen:

Die Größe der Läsionen wurde jeweils nach dem größten Durchmesser eingeteilt. Hierbei zeigten sich 4 Läsionen mit einem Durchmesser > 80 mm. Im Vergleich zu den anderen Läsionen unterschieden sich die SUVmax-Werte der Läsionen > 80 mm nicht von denen < 80 mm ( $p > 0,05$ ). Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannten diese 4 Läsionen, das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannte lediglich 3 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte hier, dass alle Verfahren gleichwertige Ergebnisse lieferten ( $p > 0,05$ ). Auf Grund der kleinen Anzahl der Läsionen wurde außerdem der Monte-Carlo-Test durchgeführt. Auch dieser zeigte keinen Unterschied der Verfahren auf ( $p > 0,05$ ).

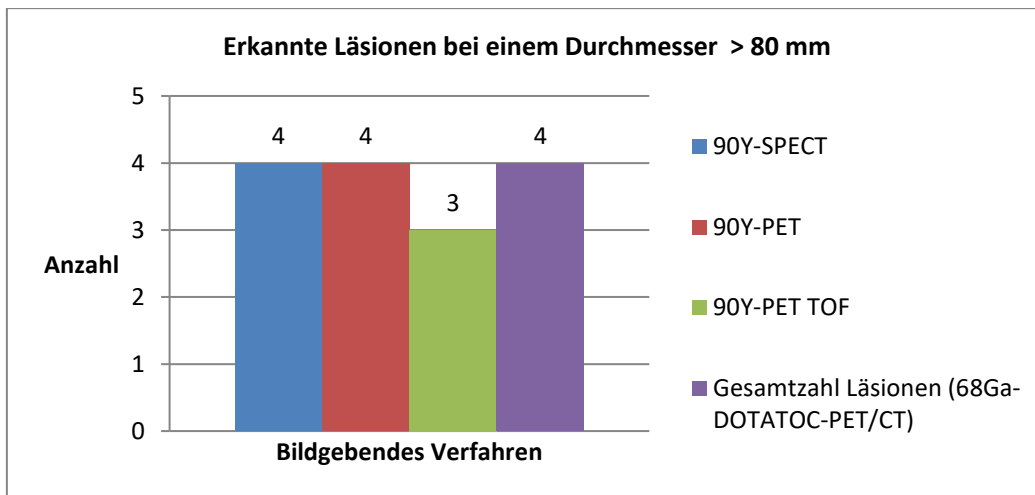


Abbildung 9: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser > 80mm

17 Läsionen zeigten Durchmesser zwischen 50 und 80 mm. Auch hier wiesen die SUVmax-Werte keinen Unterschied zu den anderen Läsionsgrößen auf ( $p > 0,05$ ). Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT erkannte hier 14, das  $^{90}\text{Y}$ -PET 13 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 15 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass die  $^{90}\text{Y}$ -PET-Verfahren und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT gleichwertige Ergebnisse liefern.

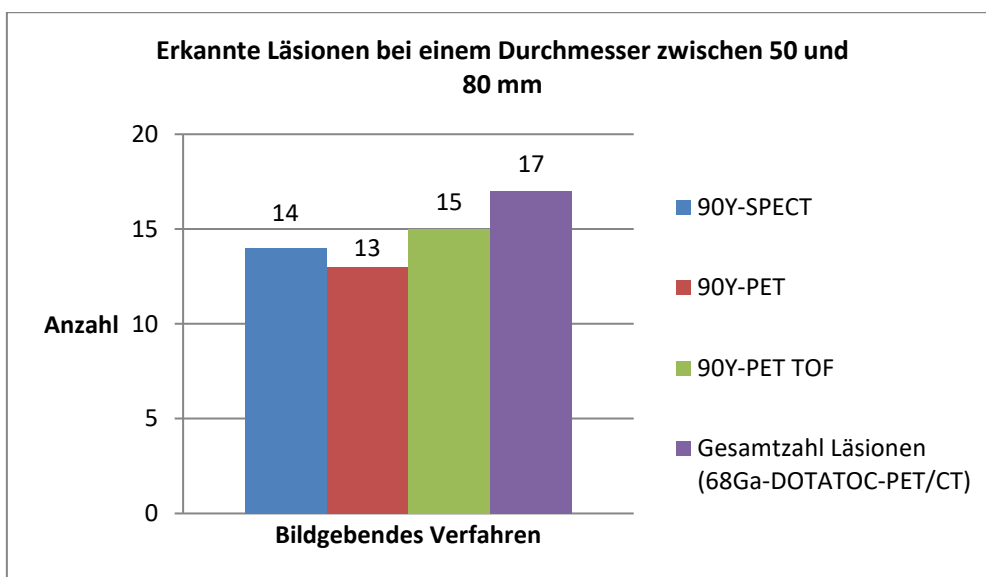


Abbildung 10: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 50 und 80 mm

Einen Durchmesser zwischen 40 und 50 mm wiesen 16 Läsionen auf. Hier waren die SUVmax-Werte signifikant geringer als bei Läsionen zwischen 30 und 40 mm ( $p = 0,023$ ) und bei Läsionen zwischen 20 und 40 mm ( $p = 0,023$ ). Die übrigen Werte unterschieden sich nicht. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF erkannten hier 11 Läsionen, das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannte nur 8 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte hier, dass alle Verfahren keine signifikanten Unterschiede zeigen.

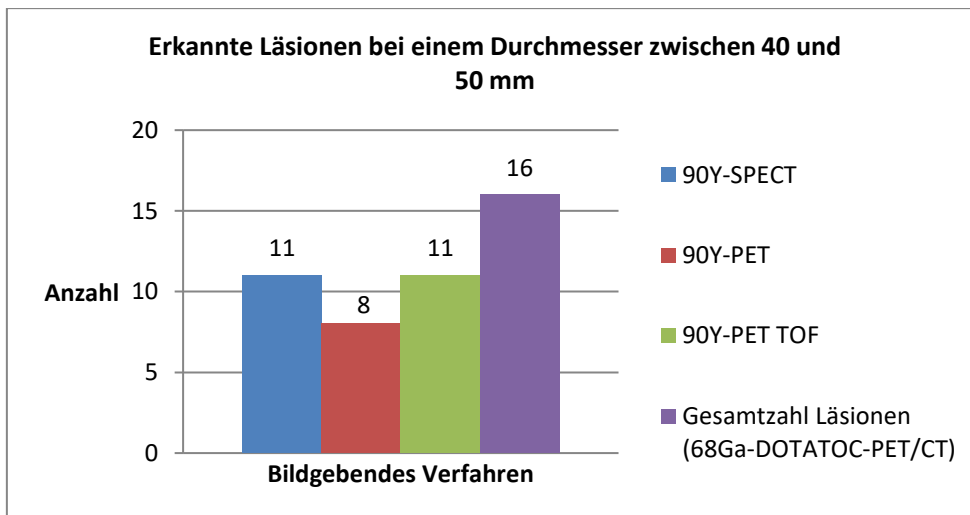


Abbildung 11: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 40 und 50 mm

34 Läsionen zeigten einen maximalen Durchmesser zwischen 30 und 40 mm. Die SUVmax-Werte waren signifikant höher als bei Läsionen zwischen 40 und 50 mm. Die übrigen Werte unterschieden sich nicht. Hier erkannten das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT 28, das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 25 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET 17 Läsionen. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannten.  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF lieferten vergleichbare Ergebnisse.

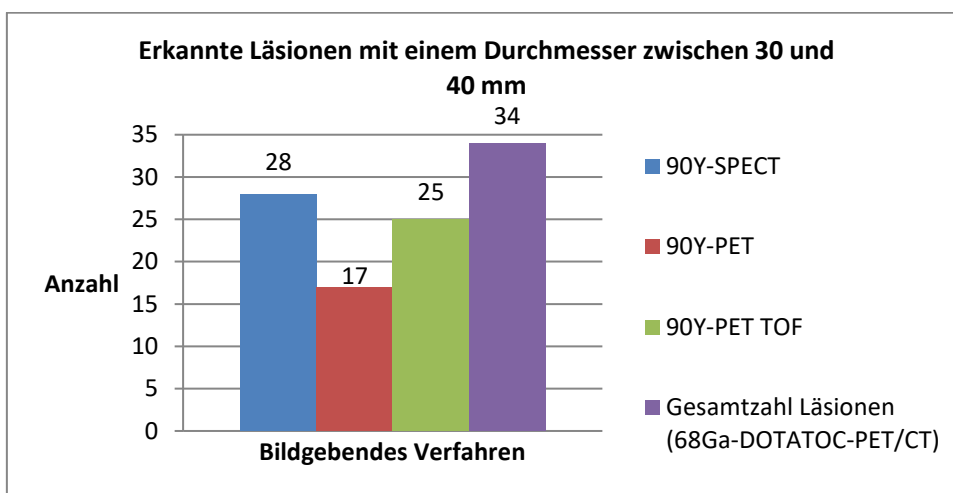


Abbildung 12: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 30 und 40 mm

Ein Durchmesser zwischen 20 und 30 mm zeigte sich bei 43 Läsionen. Die SUVmax-Werte unterschieden sich nicht. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT erkannte 26, das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 24 und das  $^{90}\text{Y}$ -PET 20 Läsionen. Es zeigte sich im Wilcoxonrangsummentest, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET erkannten und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF gleichwertige Ergebnisse lieferten.

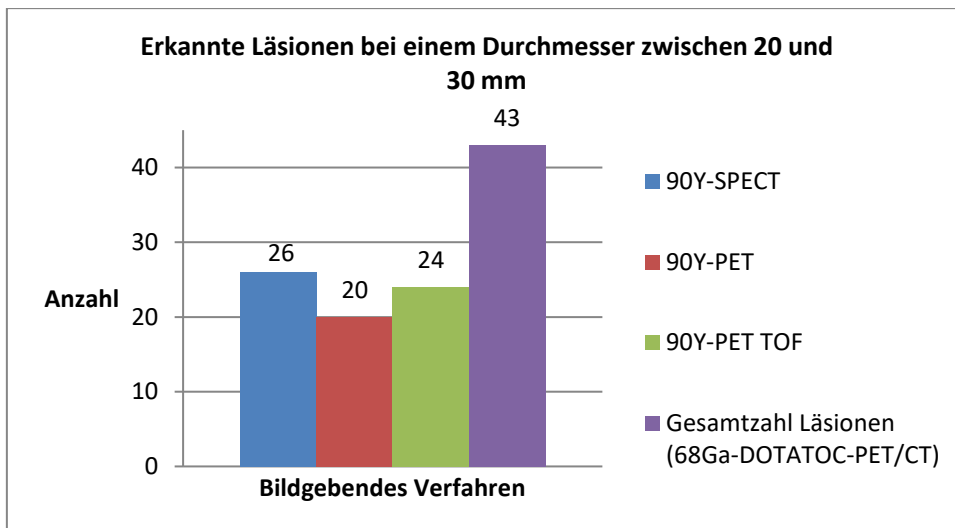


Abbildung 13: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 20 und 30 mm

Fasst man eine größere Gruppe mit einem Durchmesser zwischen 20 und 40 mm zusammen, ergibt sich, dass das <sup>90</sup>Y-SPECT signifikant mehr Läsionen erkennt als das <sup>90</sup>Y-PET TOF. Die übrigen Ergebnisse bleiben denen der Ergebnisse zuvor gleich. Die SUVmax-Werte sind signifikant höher als bei Läsionen zwischen 40 und 50mm ( $p = 0,023$ ).

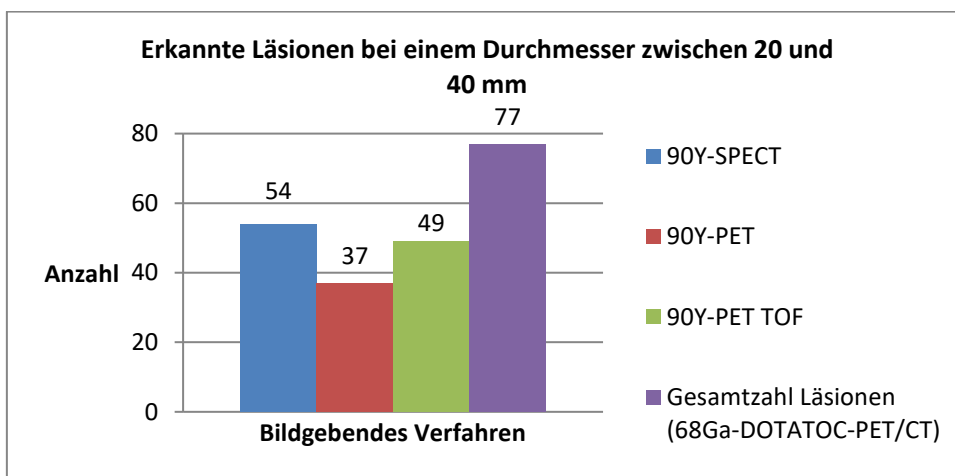


Abbildung 14: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 20 und 40 mm

Bei 22 Läsionen lag der maximale Durchmesser zwischen 10 und 20 mm. Die SUVmax-Werte unterscheiden sich nicht von anderen. Das <sup>90</sup>Y-SPECT erkannte 11 Läsionen, das <sup>90</sup>Y-PET TOF erkannte 14 und das <sup>90</sup>Y-PET 5 Läsionen. Wieder erkannten <sup>90</sup>Y-SPECT und <sup>90</sup>Y-PET TOF signifikant mehr Läsionen als das <sup>90</sup>Y-PET. <sup>90</sup>Y-SPECT und <sup>90</sup>Y-PET TOF lieferten gleichwertige Ergebnisse.

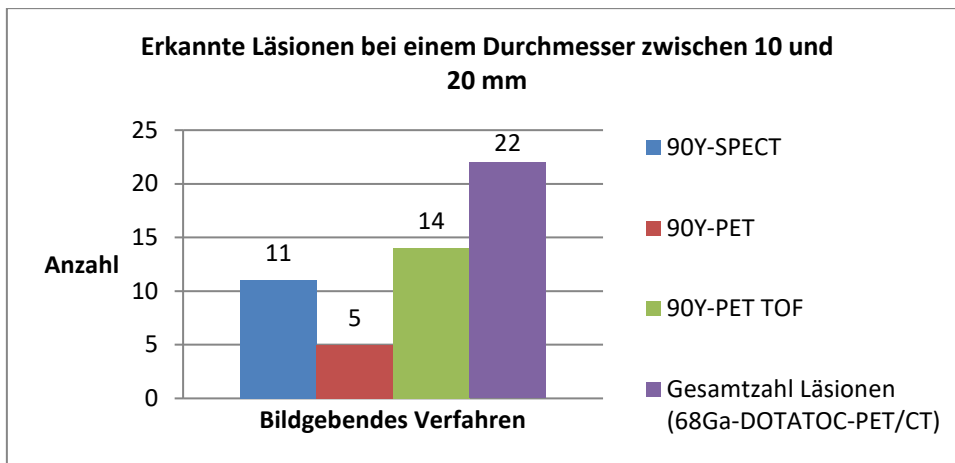


Abbildung 15: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 10 und 20 mm

Bei der Betrachtung der Größe der Läsionen anhand des jeweils größten Durchmessers zeigen sich bei einem Durchmesser  $> 95$  mm in allen Verfahren keine signifikanten Unterschiede. Bei Durchmessern kleiner 80 mm erkennen das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und auch das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET. Wird hier noch eine größere Gruppe zusammengefasst erkennt das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT bei Durchmessern zwischen 20 und 40 mm auch signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF. Der Durchmesser bei dem mehr als 50 % der Läsionen im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT liegen, liegt bei 32 mm. Beim  $^{90}\text{Y}$ -SPECT liegen mehr als 50 % der Läsionen ab einem Durchmesser von mehr als 34 mm. Beim  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF liegt diese Grenze bei 33 mm und für das  $^{90}\text{Y}$ -PET bei 36 mm. Die SUVmax-Werte der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nicht.

### 3.4. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit von dem Tumorgrad:

Bei der Betrachtung des Gradings der neuroendokrinen Tumore, zeigten sich bei G1-Tumoren SUVmax-Werte im Mittel von  $27 \pm 13$  und eine mittlere Aktivität von  $5 \pm \text{SD } 1$  GBq. Der Median der SUVmax-Werte lag bei 24, bei einer Spannweite von 12 bis 48. Die Varianz betrug 173.

Bei G2-Tumoren lag der SUVmax-Wert im Mittel bei  $28 \pm \text{SD } 18$  und einer mittleren Aktivität von  $5 \pm \text{SD } 1$  GBq. Der Median der SUVmax-Werte lag bei 23, bei einer Spannweite von 5 bis 106. Die Varianz betrug 340.

Die neuroendokrinen Karzinome zeigten durchschnittliche SUVmax-Werte von  $26 \pm \text{SD } 10$  und eine mittlere Aktivität von 5 GBq. Der Median der SUVmax-Werte lag bei 26, die Spannweite reichte von 7 bis 40. Die Varianz betrug 111.

**Tabelle 3: Verteilung der SUVmax-Werte in Abhängigkeit des Tumorgradings**

| Grading | SUVmax-Wert<br>Mittelwert ± SD | SUVmax-Wert<br>Median | SUVmax-Wert<br>Spannweite | SUVmax-Wert<br>Varianz |
|---------|--------------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| G1-NET  | 27 ± 13                        | 24                    | 12-48                     | 173                    |
| G2-NET  | 28 ± 18                        | 23                    | 5-106                     | 340                    |
| G3-NEC  | 26 ± 10                        | 26                    | 7-40                      | 111                    |

Der Wilcoxonrangsummentest zeigte keine signifikanten Unterschiede der SUVmax-Werte in den G1-, G2- und G3-Tumoren ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 4: Wilcoxonrangsummentest für die SUVmax-Werte der einzelnen Tumorgradings**

|   | SUVmax G1-<br>SUVmax G2 | SUVmax G1-<br>SUVmax G3 | SUVmax G2-<br>SUVmax G3 |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Z                                       | -,282 <sup>a</sup>      | -,534 <sup>b</sup>      | -,373 <sup>b</sup>      |
| Asymptotische Signifikanz<br>(2-seitig) | ,778                    | ,594                    | ,709                    |
| a. Basiert auf negativen Rängen.        |                         |                         |                         |
| b. Basiert auf positiven Rängen.        |                         |                         |                         |

Der Wilcoxonrangsummentest ergab, dass die Läsionen der G2-Tumore signifikant größer waren als die der G1- und der G3-Tumore ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,000$ ). Die Läsionen der G3- waren jeweils größer als die der G1-Tumore ( $p = 0,001$ ).

Insgesamt lagen 14 Läsionen von G1-Tumoren vor. Davon wurden 9 im <sup>90</sup>Y-PET erkannt, 10 im <sup>90</sup>Y-PET TOF und 10 im <sup>90</sup>Y-SPECT. Der Wilcoxonrangsummentest und der Monte-Carlo-Test zeigten, dass alle Verfahren gleichwertige Ergebnisse lieferten.

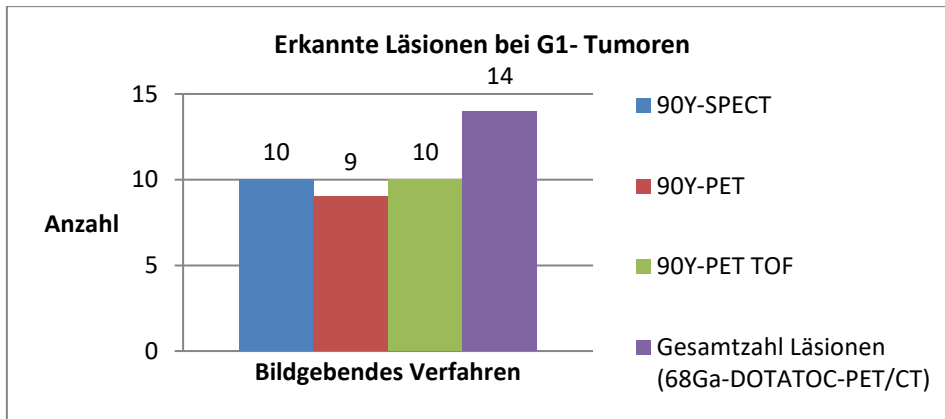


Abbildung 16: Erkannte Läsionen (absolut) bei G1-Tumoren

G2-Tumore wiesen eine Gesamtläsionszahl von 91 auf. Davon wurden 44 im <sup>90</sup>Y-PET gesehen, 59 im <sup>90</sup>Y-PET TOF und 62 im <sup>90</sup>Y-SPECT. Das <sup>90</sup>Y-PET TOF und das <sup>90</sup>Y-SPECT erkannten signifikant mehr Läsionen als das <sup>90</sup>Y-PET. <sup>90</sup>Y-PET TOF und <sup>90</sup>Y-SPECT hingegen lieferten gleichwertige Ergebnisse ( $p = 0,083$ ).

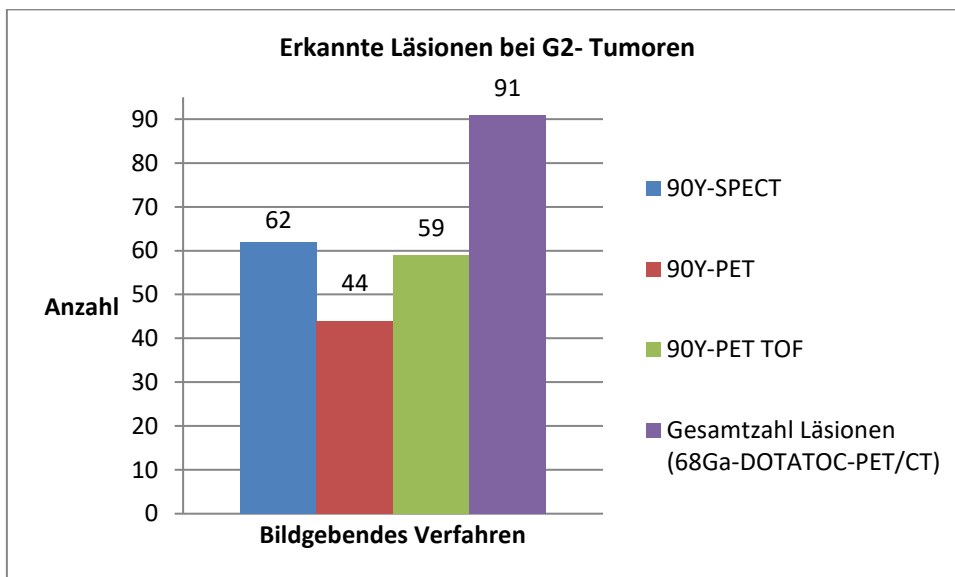


Abbildung 17: Erkannte Läsionen (absolut) bei G2-Tumoren

Bei den neuroendokrinen Karzinomen lagen insgesamt 22 Läsionen vor. Davon erkannte das <sup>90</sup>Y-PET 9, das <sup>90</sup>Y-PET TOF 15 und das <sup>90</sup>Y-SPECT 16. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte die gleichen Ergebnisse wie bei den G2-Tumoren.



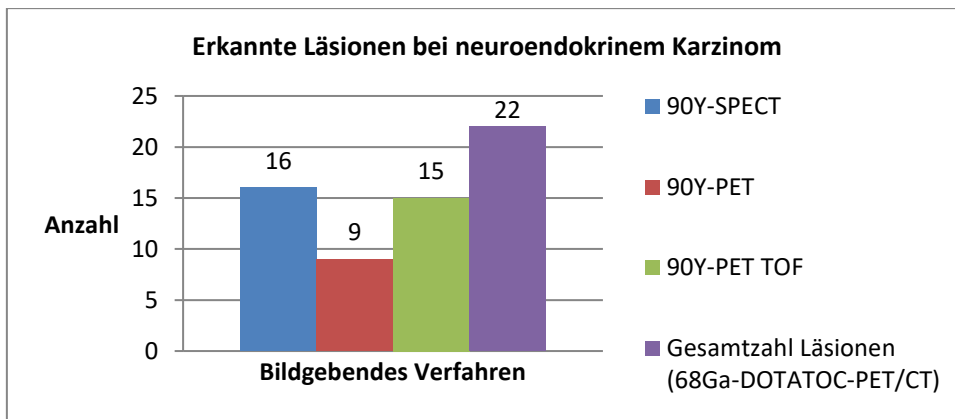


Abbildung 18: Erkannte Läsionen (absolut) bei Neuroendokrinem Karzinom

Bei der Betrachtung des Tumorgradings zeigt sich, dass alle Verfahren bei G1-Tumoren gleichwertige Ergebnisse liefern. Bei den G2-Tumoren und den Karzinomen erkennen  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET.

### 3.5. Detektierte Läsionen in Abhängigkeit der Therapieaktivität:

Nun betrachteten wir noch, ob die Gesamtaktivität einen Einfluss auf die Erkennbarkeit der Läsionen und das Vorhandensein von falsch positiven Befunden hat. Alle im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT richtig erkannten Läsionen zeigten sich nach einer mittleren Therapieaktivität von 5 GBq. Die nicht korrekt erkannten Läsionen wiesen ebenfalls eine mittlere Aktivität von 5 GBq auf. Der Wilcoxonrangsummentest zeigte keine Unterschiede der Werte ( $p = 0,249$ ). Im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF zeigte sich das gleiche Bild ( $p = 0,310$ ). Im  $^{90}\text{Y}$ -PET zeigten die richtig erkannten Läsionen eine mittlere Aktivität von 4,8 GBq und die der nicht richtig erkannten Läsionen von 4,5 GBq. Der Wilcoxonrangsummentest zeigt auch hier keine signifikanten Unterschiede der Werte ( $p = 0,225$ ). Vergleicht man jeweils die Aktivität der erkannten Läsionen in allen Verfahren miteinander, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ). Auch die Aktivität der nicht erkannten Läsionen unterscheidet sich nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

Wo im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT falsch positive Läsionen vorlagen, zeigte sich eine mittlere Aktivität von 4,8 GBq, wo keine falsch positiven Befunde erhoben werden konnten, lag die Aktivität durchschnittlich bei 4,5 GBq. Der Wilcoxonrangsummentest zeigt, dass die Aktivität der falsch positiven Läsionen im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT signifikant höher war als bei den richtig positiven Läsionen ( $p = 0,044$ ). Im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF lag sowohl bei falsch positiven Befunden als auch bei den Patienten ohne falsch positive Befunde die mittlere Aktivität bei 4,6 GBq. Der Wilcoxonrangsummentest zeigt keinen Unterschied der Werte ( $p = 0,906$ ). Im  $^{90}\text{Y}$ -PET lag die mittlere Aktivität der falsch positiven Befunde bei 4,5 GBq und dort, wo es keine falsch positiven Befunde gab, bei 4,6 GBq. Der Wilcoxonrangsummentest ergibt auch hier, dass sich die Werte nicht signifikant voneinander

unterscheiden ( $p = 0,539$ ). Die Aktivität der falsch positiven Läsionen unterscheidet sich in den einzelnen Verfahren jeweils nicht ( $p > 0,05$ ).

#### **4. Diskussion:**

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der  $^{90}\text{Y}$ -PET und -SPECT nach Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mittels  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC von metastasierten neuroendokrinen Tumoren (NET). Zusammenfassend haben wir festgestellt, dass das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET mit „time-of-flight“- (TOF)-Rekonstruktion die am besten geeigneten bildgebenden Verfahren sind, um die  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-Tumoranreicherung nach PRRT darzustellen. Allerdings weist die  $^{90}\text{Y}$ -PET-TOF Einschränkungen auf, da gegenüber dem  $^{90}\text{Y}$ -SPECT signifikant häufiger falsch positive Befunde auftraten (im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF 15, im  $^{90}\text{Y}$ -PET 16 und im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT lediglich 8). Zudem erfordert die PET den Einsatz eines teuren Gerätes ohne jedoch relevant die Untersuchungszeit zu verkürzen (20 min vs. 27 min).

##### **4.1. Läsionsdetektierbarkeit $^{90}\text{Y}$ -SPECT vs. $^{90}\text{Y}$ -PET:**

Es liegen einige Studien vor, die die  $^{90}\text{Y}$ -Bildgebung (jedoch nach SIRT) untersucht haben. Lhommel et al. zeigten in einem Fall einer Patientin mit kolorektalem Karzinom, die ein diagnostisches FDG-PET und dann eine SIRT mit  $^{90}\text{Y}$  bekommen hatte, dass ein zur Kontrolle durchgeführtes  $^{90}\text{Y}$ -TOF PET/CT die eingebrachten  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären besser detektierte als ein ebenfalls durchgeführtes  $^{90}\text{Y}$ -SPECT/CT (Lhommel et al. 2009). Van Elmbt et al. untersuchten in einer Phantomstudie die  $^{90}\text{Y}$ -PET nach SIRT der Leber mit non-TOF- und TOF-PET. Diese Studie zeigt die Überlegenheit der TOF-PET und dass bei non-TOF-PET längere Akquisitionszeiten nötig sind, um den Kontrastverlust auszugleichen (van Elmbt et al. 2011). Elschot et al. verglichen in einer Studie quantitativ PET- und SPECT-Bildgebung von  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären nach Radioembolisation der Leber sowie im Phantomexperiment. Dabei stellten Sie fest, dass die Bildqualität der PET-TOF-Verfahren dem SPECT überlegen ist. Zudem konnte das PET kleinere Aktivitätsakkumulationen detektieren als das SPECT (Elschot et al. 2013). Allerdings stellten sie ebenfalls fest, dass eine Einbeziehung der TOF-Information zwar den Bildkontrast verbesserte, aber auf der anderen Seite auch zu einem höheren Bildrauschen (am ehesten durch die schnellere Konvergenz der PET-Rekonstruktion bedingt) und damit zu falsch positiven Befunden führt. Diese Ergebnisse decken sich mit denen unserer Studie.

##### **4.2. Detektierbarkeit in Abhängigkeit von der Läsionsanreicherung:**

Sucht man nach Literatur, die den Zusammenhang des SUV-Wertes und die Darstellbarkeit von Metastasen in PET- oder SPECT-Bildgebung untersucht, findet man im Wesentlichen indirekte Zusammenhänge. Koukouraki et al. untersuchten die Pharmakokinetik von  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC bei

Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren, die für eine Therapie mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC geplant waren. Sie stellten fest, dass die Rezeptorbindung den größten Einfluss auf den SUV hat, gefolgt vom Blutfluss (Koukouraki et al. 2006). Die Analyse stellt die Wichtigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET zur Therapieplanung und Beurteilung des Ansprechens heraus. Öksüz et al. analysierten retrospektiv den Zusammenhang zwischen prätherapeutischer Anreicherung im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT und Therapieansprechen auf die  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-PRRT. Sie verglichen dafür die prätherapeutischen PET/CT-Aufnahmen der Patienten, die für eine Radiopeptidtherapie in Frage kamen, mit den follow-up-Aufnahmen 3 Monate nach Therapie. Die Studie zeigt, dass sowohl die prätherapeutische  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-Tumoranreicherung als auch die daraus geschätzte Anreicherung des  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC eng mit den Ergebnissen der folgenden PRRT zusammen hängen. Die Tumoranreicherung des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC stellt eine Schätzung der absorbierten Dosis, die bei der PRRT mit  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC erreicht wird, dar (Öksüz et al. 2014). Diese Studien zeigen den deutlichen Zusammenhang zwischen prätherapeutischer und intratherapeutischer Anreicherung, daraus lässt sich schließen, dass in Tumoren mit einer hohen Expression von Somatostatinrezeptoren und bei gut durchbluteten Tumoren, ein hoher SUV und eine hohe intratherapeutische  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC-Anreicherung zu erwarten sind. Nun stellt sich die Frage, ob die Höhe des SUV-Wertes auch einen Einfluss auf die Erkennbarkeit in PET- und SPECT-Verfahren hat. Wir untersuchten die im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT bestimmten SUV<sub>max</sub>-Werte der in der  $^{90}\text{Y}$ -Bildgebung detektierten und der nicht detektierten Läsionen, es zeigte sich, dass die SUV<sub>max</sub>-Werte der erkannten Läsionen signifikant höher waren als die der nicht erkannten Läsionen ( $p < 0,05$ ). Elschot et al. verglichen in einer Studie quantitativ PET- und SPECT-Bildgebung von  $^{90}\text{Y}$ -Mikrosphären nach Radioembolisation der Leber sowie im Phantomexperiment. In ihrer Studie waren alle eingesetzten Aktivitätskonzentrationen detektierbar, was damit zusammen hängen kann, dass es sich dabei um eine SIRT-Studie handelt und bei einer SIRT überwiegend Aktivitäten in der Leber deponiert werden als bei einer PRRT (Elschot et al. 2013).

Wir versuchten herauszufinden, ob es einen Grenzwert für die Erkennbarkeit von Läsionen gibt. Die Verfahren sind bei sehr hohen SUV<sub>max</sub>-Werten  $> 40$  gleichwertig. Das  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF liefert signifikant zuverlässigere Ergebnisse bei SUV<sub>max</sub>-Werten  $< 40$  aber  $> 10$  im Vergleich mit dem  $^{90}\text{Y}$ -PET. Das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT liefert ab einem SUV<sub>max</sub>-Wert von 30 bis  $> 10$  dem  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF gleichwertige Ergebnisse und ist dem  $^{90}\text{Y}$ -PET überlegen. Bei SUV<sub>max</sub>-Werten  $< 10$  sind wiederum alle Verfahren gleich. Im  $^{90}\text{Y}$ -SPECT wiesen mehr als 50 % der erkannten Läsionen einen SUV<sub>max</sub>-Wert von mehr als 27 auf, im  $^{90}\text{Y}$ -PET von mehr als 32 und im  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF von mehr als 28. Im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT lag dieser Wert bei 23. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass SUV<sub>max</sub>-Werte  $> 40$  von allen Verfahren gleich gut dargestellt werden können und dass außerdem der SUV<sub>max</sub>-Wert im prätherapeutischen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT um die 30

liegen sollte, um zuverlässige Ergebnisse bei der posttherapeutischen Bildgebung sowohl im SPECT als auch im PET zu erzielen.

Grundsätzlich lassen sich nicht alle Läsionen des  $^{68}\text{Ga}$ -PET/CT in der  $^{90}\text{Y}$ -Bildgebung wiederfinden. Dies kann auch durch die geringer einzustufende Rezeptorbindungsaffinität des  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC im Vergleich zu der des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC (Reubi et al. 2000) begründet sein, sodass die Anreicherung des  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC als niedriger einzustufen ist als die des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Dies würde den hohen Grenzwert der SUVmax-Werte, der die Detektierbarkeit im  $^{90}\text{Y}$ -PET und  $^{90}\text{Y}$ -SPECT sicherstellt erklären. Es können Unterschiede in der Kinetik beider Radiopharmaka (Veränderung der Tumoranreicherung mit der Zeit, abhängig von der Art des Gewebes) die Übertragung des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-Uptake in die geschätzte Tumoranreicherung des  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC einschränken (Öksüz et al. 2014).

#### **4.3. Detektierbarkeit in Abhängigkeit von der Läsionsgröße:**

Bei der Untersuchung der Detektierbarkeit anhand des größten Durchmessers zeigten alle Verfahren bei großen Durchmessern  $> 80$  mm bis  $> 40$  mm gleichwertige Ergebnisse. Zwischen 10 und 40 mm sind  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF valider als das  $^{90}\text{Y}$ -PET. Zwischen 20 und 40 mm ist das  $^{90}\text{Y}$ -SPECT dem  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF überlegen, sonst liefern diese beiden Verfahren gleichwertige Ergebnisse. Der Durchmesser bei dem mehr als 50 % der Läsionen im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC-PET/CT liegen, liegt bei 31,5 mm. Beim  $^{90}\text{Y}$ -SPECT werden mehr als 50 % der Läsionen ab einem Durchmesser von mehr als 34,1 mm erkannt. Beim  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF liegt diese Grenze bei 33,2 mm und für das  $^{90}\text{Y}$ -PET liegt er bei 36,3 mm. Da die SUVmax-Werte sich nicht signifikant voneinander unterscheiden, lässt das den Schluss zu, dass tatsächlich die Größe in der Erkennbarkeit eine Rolle spielen könnte und nicht abhängig ist von der Tumoranreicherung. Zusammenfassend kann man aus diesen Ergebnissen schließen, dass  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF ab einem Durchmesser von 10 mm gleichwertige Ergebnisse liefern können, beim  $^{90}\text{Y}$ -PET sollte der Durchmesser wenigstens mehr als 36 mm betragen. Hingegen stellten Elschot et al. fest, dass das PET kleinere Aktivitätsakkumulationen detektierte als das SPECT. Für das PET lag der Durchmesser der kleinsten erkannten Läsion bei 13 mm und für das SPECT bei 22 mm (Elschot et al. 2013). Bei diesem Gegensatz können Effekte eines Unterschieds zwischen Phantomstudien und Untersuchungen im Patienten sowie der eingesetzten Aktivität (s.o.) zum Tragen kommen. Werner et al. zeigten, dass auch ein non-TOF PET/CT die Bioverteilung von Yttrium-90 darstellen kann. Sie stellten einen minimalen Durchmesser, ab dem 50 % der Läsionen detektiert werden von 17mm fest (Werner et al. 2010). In unserer Studie lag dieser Wert für das  $^{90}\text{Y}$ -PET bei 36 mm. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der niedrigeren Aktivitätsanreicherung in den Läsionen bei der PRRT liegen. Da das Radiopharmakon, anders als bei der SIRT,

systemisch angereichert wird. Deshalb muss im Umkehrschluss eine größere Läsion vorliegen, damit das  $^{90}\text{Y}$ -PET diese erkennt. Desweiteren zeigte sich, dass die in unserer Studie eingesetzten Gesamtaktivitäten weder die Erkennbarkeit der Läsionen noch das Vorliegen von falsch positiven Befunden entscheidend beeinflusst.

#### **4.4. Detektierbarkeit in Abhängigkeit vom Tumorgrading:**

Es existieren mehrere Studien, welche die Beziehung zwischen NET-Grading und der Anreicherung der Läsionen im Somatostatinrezeptor-PET untersuchen: Kayani et al. verglichen die PET/CT-Bildgebung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE und  $^{18}\text{F}$ -FDG im Bezug auf das Tumorgrading. Sie stellten eine höhere Traceraufnahme des  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE in G1-Tumoren fest als des  $^{18}\text{F}$ -FDG. Umgekehrt verhält es sich bei den G3-Tumoren. Diese reichern das  $^{18}\text{F}$ -FDG stärker an, als das  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (Kayani et al. 2008). Auch Simsek et al. verglichen  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE und  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT bei Patienten mit gastroenteropankreatischen NET und untersuchten die Beziehung zwischen den Ergebnissen der PET/CT und dem histopathologischen Befund. Der mittlere SUVmax-Wert im  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE war signifikant höher zwischen G1- und G2-NET. Auch war die Sensitivität bei G1-NET höher als bei G2-NET (Simsek et al. 2014). Somit liegt ein Zusammenhang zwischen Tumorgrading, Anreicherung der Läsionen und Detektierbarkeit im Somatostatinrezeptor-PET vor. Bei der Betrachtung des Zusammenhanges zwischen Detektierbarkeit in der  $^{90}\text{Y}$ -Bildgebung und des Tumorgradings zeigen alle Verfahren bei G1-Tumoren gleichwertige Ergebnisse. Bei G2- und den G3-Tumoren erkennen  $^{90}\text{Y}$ -SPECT und  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF signifikant mehr Läsionen als das  $^{90}\text{Y}$ -PET. Dies kann in Analogie zu Simsek et al. gesehen werden, welche ebenfalls Unterschiede in der Detektierbarkeit von G1 im Vergleich zu G2-Tumoren zeigten. Allerdings könnten hier weitere Faktoren wie die Größenverteilung der Läsionen einen Einfluss gehabt haben. Hierbei waren jedoch die Läsionen der G2-Tumore signifikant größer als die der G1- und der G3-Tumore. Die Läsionen der G3- waren jeweils größer als die der G1-Tumore. Somit wurden die größeren Tumoren von weniger Verfahren detektiert als die kleineren, was den Durchmesser der Läsionen als Störgröße unwahrscheinlich macht. Zum anderen könnte die unterschiedliche Verteilung der SUV-Werte (niedrigerer SUVmax der G3-Tumoren im Vergleich zu den G1/G2) eine Rolle spielen, deren Einfluss auf die Detektierbarkeit bereits diskutiert wurde.

## **5. Zusammenfassung:**

$^{90}\text{Y}$ -SPECT und das  $^{90}\text{Y}$ -PET mit „time-of-flight“- (TOF) sind gleichwertige bildgebende Verfahren, um die Anreicherung von  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in Tumoren nach PRRT darzustellen. Allerdings gibt es Hinweise auf geräte-, software- und filterabhängige Unterschiede der  $^{90}\text{Y}$ -PET, -PET-TOF und -SPECT-Bilder. Für die untersuchten Parameter weist die  $^{90}\text{Y}$ -PET TOF Einschränkungen auf, da gegenüber dem  $^{90}\text{Y}$ -SPECT signifikant häufiger falsch positive Befunde auftraten. Dies mag unter anderem im höheren räumlichen Auflösungsvermögen des PET gegenüber der SPECT begründet sein. Alles in allem zeigt das PET keinen Vorteil, erfordert aber den Einsatz eines teuren Gerätes. Deshalb erscheint die Durchführung der SPECT angemessen.

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Conti, M., Bendriem, B., Casey, M., Chen, M., Kehren, F., Michel, C., Panin, V. (2005):  
First experimental results of time-of-flight reconstruction on an LSO PET scanner.  
*PhysMedBiol* 50 (2005) 4507- 4526  
Doi:10.1088/0031-9155/50/19/006
2. Elschot, M., Vermolen, B. J., Lam, M. G. E. H., de Keizer, B., van den Bosch, M. A. A. J.,  
de Jong, H. W. A. M. (2013):  
Quantitative Comparison of PET and Bremsstrahlung SPECT for Imaging the In Vivo  
Yttrium-90 Microsphere Distribution after Liver Radioembolization.  
*PLoS ONE* 8(2): e55742.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0055742
3. Gates, V. L., Esmail, A. A. H., Marshall, K., Spies, S., Salem, R. (2011): Internal Pair  
Production of <sup>90</sup>Y Permits Hepatic Localization of Microspheres Using Routine PET: Proof  
of Concept.  
*J Nucl Med.* 2011;52:72-76  
DOI: 10.2967/jnumed.110.080986
4. Greenberg, J.S., Deutsch, M. (1956): Positrons from the decay of <sup>32</sup>P and Y<sup>90</sup>.  
*Phys. Rev.* 102 (2), 415-421
5. Herold, G. (2014):  
Innere Medizin.  
Köln; Gerd Herold; s. bes. S. 506
6. Hofmann, M., Krause, T. (2008): Therapie mit rezeptoraffinen Peptiden. In: Kuwert, T.,  
Grünwald, F., Haberkorn, U., Krause, T. (Hrsg.): *Nuklearmedizin*. 4. Auflage; S. 448-450.  
Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag
7. Hoyer, D., Bell, G. I., Berelowitz, M., Epelbaum, J., Fenuik, W., Humphrey, P. P. A.,  
O'Carroll, A.- M., Patel, Y. C., Schonbrunn, A., Taylor, J. E., Reisine, T. (1995):  
Classification and nomenclature of somatostatin receptors.  
*Trends PharmacolSci* 16: 86-88  
DOI: 10.1016/S0165-6147(00)88988-9

8. Imhof, A., Brunner, P., Marincek, N., Briel, M., Schindler, C., Rasch, H., Mäcke, H. R., Rochlitz, C., Müller-Brand, J., Walter, M. A. (2011):  
Response, Survival, and Long-Term Toxicity After Therapy With the Radiolabeled Somatostatin Analogue [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in Metastasized Neuroendocrine Cancers. *J Clin Oncol* 29:2416-2423. © 2011 by American Society of Clinical Oncology  
DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7873
  
9. Kayani, I., Bomanji, J. B., Groves, A., Conway, G., Gacinovic, S., Win, T., Dickson, J., Caplin, M., Ell, P. J. (2008):  
Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors With Combined PET/CT Using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE (Dota-DPhe<sup>1</sup>, Tyr<sup>3</sup>-octreotate) and <sup>18</sup>F-FDG. *Cancer* 2008; 112: 2447-55  
DOI 10.1002/cncr.23469
  
10. Komminoth, P., Perren, A., Klöppel, G. (2008): Disseminiertes neuroendokrines System. In: Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H. (Hrsg.):  
*Pathologie*. 4. Auflage; s. bes. Kapitel 17.  
München; Elsevier
  
11. Koukouraki, S., Strauss, L. G., Georgoulas, V., Schuhmacher, J., Haberkorn, U., Karkavitsas, N., Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2006):  
Evaluation of the pharmacokinetics of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for <sup>90</sup>Y-DOTATOC therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2006) 33:460-466  
DOI 10.1007/s00259-005-0006-1
  
12. Kwekkeboom, D. J., Teunissen, J. J., Bakker, W. H., Kooij, P. P., de Herder, W. W., Feelders, R. A., van Eijck, C. H., Esser, J.-P., Kam, B. L., Krenning, E. P. (2005):  
Radiolabeled Somatostatin Analog [<sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>] Octreotate in Patients With Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *J Clin Oncol* 23:2754-2762  
DOI: 10.1200/JCO.2005.08.066
  
13. Lhommel, R., Goffette, P., Van den Eynde, M., Jamar, F., Pauwels, S., Bilbao, J. I., Walrand, S. (2009):  
Yttrium-90 TOF PET scan demonstrates high-resolution biodistribution after liver SIRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2009) 36:1696



DOI 10.1007/s00259-009-1210-1

14. Lhommel, R., van Elmbt, L., Goffette, P., Van den Eynde, M., Jamar, F., Pauwels, S., Walrand, S. (2010):  
Feasibility of <sup>90</sup>Y TOF PET-based dosimetry in liver metastasis therapy using SIR-Spheres  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:1654-1662  
DOI 10.1007/s00259-010-1470-9
15. Müller, M. (2010):  
Chirurgie-Für Studium und Praxis. 10. Auflage; s. bes. S. 310  
Breisach am Rhein; Dr. Markus Müller- Medizinische Verlags- und Informationsdienste
16. Öksüz, M. Ö., Winter, L., Pfannenber, C., Reischl, G., Müssig, K., Bares, R., Dittmann, H. (2014):  
Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with <sup>90</sup>Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC?  
DiagnInterv Imaging (2014) 95(3): 289-300  
DOI: 10.1016/j.diii.2013.07.006
17. Pavel, M., Baudin, E., Couvelard, A., Krenning, E., Öberg, K., Steinmüller, T., Anlauf, M., Wiedenmann, B., Salazar, R. (2012):  
ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary.  
Neuroendocrinology 2012; 95:157–176  
DOI: 10.1159/000335597
18. Poeppel, T. D., Boy, C., Bockisch, A., Kotzerke, J., Buchmann, I., Ezziddin, S., Scheidhauer, K., Krause, B. J., Schmidt, D., Amthauer, H., Rösch, F., Nagarajah, J., Führer, D., Lahner, H., Pöpperl, G., Hörsch, D., Walter, M. A., Baum, R. P. (2015):  
Peptide receptor radionuclide therapy for patients with Somatostatin receptor expressing tumours  
German Guideline (S1) (Stand: 12/2013)  
Nuklearmedizin 2015; 54(1):1-11;quiz N2; Schattauer 2015  
PMID: 25683107
19. Reisine, T., Bell, G. I. (1995):

Molecular Biology of Somatostatin Receptors.

EndocrRev16: 427-442

DOI: 10.1210/edrv-16-4-427

20. Reubi, J.C., Schär, J.-C., Waser, B., Wenger, S., Heppeler, A., Schmitt, J. S., Mäcke, H. R. (2000):  
Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use.  
Eur J Nucl Med (2000) 27:273-282  
PMID: 10774879
21. Reubi, J. C., Waser, B. (2003):  
Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2003) 30: 781-793  
DOI: 10.1007/s00259-003-1184-3
22. Rufini, V., Calcagni, M. L., Baum, R. P. (2006):  
Imaging of neuroendocrine tumors.  
SeminNucl Med 36:228-247  
Doi:10.1053/j.semnuclmed.2006.03.007
23. Schicha, H., Schober, O. (2007):  
Nuklearmedizin-Basiswissen und klinische Anwendung. 6. Auflage  
Stuttgart; Schattauer; s. bes. Kapitel 4.6, 4.7, 4.8 und 5.2
24. Selwyn, R.G., Nickles, R.J., Thomadsen, B. R., DeWerd L. A., Micka, J. A. (2007):  
A new internal pair production ratio of <sup>90</sup>Y: The development of a non-destructive assay for <sup>90</sup>Y and <sup>90</sup>Sr.  
Applied Radiation and Isotopes 65 (2007) 318-327  
Doi:10.1016/j.apradiso.2006.08.009
25. Simsek, D. H., Kuyumcu, S., Turkmen, C., Sanli, Y., Aykan, F., Unal, S., Adalet, I. (2014):  
Can Complementary <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Establish the Missing Link Between Histopathology and Therapeutic Approach in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors?  
J Nucl Med 2014; 55: 1811-1817

DOI: 10.2967/jnumed.114.142224

26. Van Elmbt, L., Vandenberghe, S., Walrand, S., Pauwels, S., Jamar, F. (2011):  
Comparison of yttrium-90 quantitative imaging by TOF and non-TOF PET in a phantom of  
liver selective internal radiotherapy.  
Phys. Med. Biol. 56 (2011) 6759-6777.  
Doi: 10.1088/0031-9155/56/21/001
27. Walrand, S., Jamar, F., van Elmbt, L., Lhommel, R., Bekone, E. B., Pauwels, S. (2010):  
4-Step Renal Dosimetry Dependent on Cortex Geometry Applied to <sup>90</sup>Y Peptide Receptor  
Radiotherapy: Evaluation Using a Fillable Kidney Phantom Imaged by <sup>90</sup>Y PET.  
J Nucl Med. 2010; 51:1969-1973  
Doi: 10.2967/jnumed.110.080093
28. Walrand, S., Flux, G. D., Konijnenberg, M. W., Valkema, R., Krenning, E. P., Lhommel,  
R., Pauwels, S., Jamar, F. (2011):  
Dosimetry of yttrium-labeled radiopharmaceuticals for internal therapy: <sup>86</sup>Y or <sup>90</sup>Y  
imaging?  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38 (Suppl 1):S57-S68  
DOI 10.1007/s00259-011-1771-7
29. Werner, M. K., Brechtel, K., Beyer, T., Dittmann, H., Pfannenberger, C., Kupferschläger, J.  
(2010):  
PET/CT for the assessment and quantification of <sup>90</sup>Y biodistribution after selective internal  
radiotherapy (SIRT) of liver metastases.  
Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:407-408  
DOI 10.1007/s00259-009-1317-4

## **7. Anhang:**

### **7.1. Abkürzungsverzeichnis:**

- CT = Computertomographie
- CUP = cancer of unknown primary
- DOTATATE = (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure)-(Tyr<sup>3</sup>-  
Octreotat); ein Somatostatinanalogon

- DOTATOC = (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure)-(D-Phen<sup>1</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotid); ein Somatostatinanalogon
- FDG = Fluordesoxyglucose
- i.S. = im Sinne
- Ki-67-Index = ein Proliferationsmarker, der die Anzahl der Zellen in Mitose beschreibt
- MIB-1-Index = ein Proliferationsmarker, der die Anzahl der Zellen in Mitose beschreibt
- MRT = Magnetresonanztomographie
- NEC = neuroendocrine carcinoma
- NEN = neuroendokrine Neoplasie
- NET = neuroendokriner Tumor
- PET = Positron-Emission-Tomography (Positronenemissionstomographie)
- PRRT = Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie
- s. bes. = siehe besonders
- SD = standard deviation
- SIRT = Selektive Interne Radiotherapie
- s.o. = siehe oben
- sog. = sogenanntes
- SPECT = Single-Photon-Emission-Computed-Tomography (Einzelphotonenemissionscomputertomographie)
- SPSS = Marke der Softwarefirma IBM, Statistik- und Analysesoftware
- sst = Somatostatinrezeptor
- s.u. = siehe unten
- SUV = standardised uptake value
- SUVmax = maximaler SUV-Wert
- TOF = time-of-flight
- u.a. = unter anderem
- vs. = versus
- WHO = World-Health-Organization

## 7.2. Tabellenverzeichnis:

- Tabelle 1: Verteilung der SUVmax-Werte bei den erkannten Läsionen
- Tabelle 2: Verteilung der SUVmax-Werte bei den nicht-erkannten Läsionen
- Tabelle 3: Verteilung der SUVmax-Werte in Abhängigkeit des Tumorgradings
- Tabelle 4: Wilcoxonrangsummentest für die SUVmax-Werte der einzelnen Tumorgradings

### 7.3. Abbildungsverzeichnis:

- Abbildung 1: Verteilung der neuroendokrinen Tumore
- Abbildung 2: Verteilung des Gradings der neuroendokrinen Tumore
- Abbildung 3: Insgesamt erkannte Läsionen in Prozent
- Abbildung 4: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUV<sub>max</sub>-Werten > 40
- Abbildung 5: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUV<sub>max</sub>-Werten zwischen 30 und 40
- Abbildung 6: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUV<sub>max</sub>-Werten zwischen 20 und 30
- Abbildung 7: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUV<sub>max</sub>-Werten zwischen 10 und 20
- Abbildung 8: Erkannte Läsionen (absolut) bei SUV<sub>max</sub>-Werten < 10
- Abbildung 9: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser > 95 mm
- Abbildung 10: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 50 und 80 mm
- Abbildung 11: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 40 und 50 mm
- Abbildung 12: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 30 und 40 mm
- Abbildung 13: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 20 und 30 mm
- Abbildung 14: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 20 und 40 mm
- Abbildung 15: Erkannte Läsionen (absolut) bei einem Durchmesser zwischen 10 und 20 mm
- Abbildung 16: Erkannte Läsionen (absolut) bei G1-Tumoren
- Abbildung 17: Erkannte Läsionen (absolut) bei G2-Tumoren
- Abbildung 18: Erkannte Läsionen (absolut) bei Neuroendokrinem Karzinom

## **8. Danksagung:**

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Bockisch für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung bei der Entstehung dieser Dissertation.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Pöppel, der diese Arbeit erst möglich gemacht hat und mir bei der Bearbeitung stets zur Seite stand. Herrn Dr. Pöppel danke ich für die zahlreichen fachlichen Gespräche und Ratschläge, die mich auf dem Weg zur fertigen Arbeit immer wieder motiviert haben und mir auch weniger bekannte Bereiche dieses Faches näher brachten.

Den Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung und Station danke ich für die unkomplizierte Bereitstellung der Räumlichkeiten und Arbeitsplätze.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie für die unermüdliche Motivation und moralische Unterstützung danken, sowie das stets offene Ohr für meine Gedanken.

## **9. Lebenslauf:**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.