

Aus der Nuklearmedizinischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller

**Existieren physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd
am Pankreaskopf/Processus uncinatus und wie häufig sind sie?**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Andre Zitz

2018

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. N. Klöcker

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr.med. BA (open) H.-W. Müller

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. A. Krieg

Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore überexprimieren häufig den Somatostatinrezeptor Subtyp-2 (SSTR-2). Der klassische SPECT-Ligand zur SSTR2-Szintigraphie ist In-111 Octreotid (OctreoScan®). Seit 2008 ist auch das Tc-99m-HYNIC-TOC (Tektrotyd) zugelassen. Bisher wurden für SSTR2-SPECT-Tracer keine physiologischen Pankreaskopf/ Proc. uncinatus-Anreicherungen methodisch beschrieben. Anders verhält es sich bei PET-Tracern wie dem Ga-DOTATOC/DOTATATE und DOTANOC. Physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf wurden für diese Tracer mit einer Häufigkeit zwischen 8-70% beschrieben. Da in der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf auch im klinischen Einsatz von Tc-99m Tektrotyd häufig unklare Anreicherungen am Pankreaskopf beobachtet wurden, soll diese Arbeit der Frage nachgehen, ob bzw. mit welcher Häufigkeit physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf dargestellt werden.

In die Auswertung eingeschlossen wurden 119 Patienten mit insgesamt 130 Tektrotyd-Untersuchungen. Bei allen Patienten lag mindestens ein Befund morphologischer Bildgebungen unter Einschluss des Pankreas und/oder OP-Berichte + Histologie vor. Die Szintigramme wurden geblindet bzgl. Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf beurteilt. Dabei wurde die Intensität der Anreicherungen mittels eines Score-Systems eingestuft. Anreicherungen am Pankreaskopf in typischer Lokalisation ohne ein patho-morphologisches Korrelat zum Zeitpunkt der SPECT-Bildgebung oder im weiteren Verlauf wurden als physiologisch bewertet. Fehlende Befunde zum Verlauf wurden, soweit möglich, durch Hausarztrecherchen mittels Fragebögen ergänzt.

Insgesamt sahen wir bei 43 Patienten von 119 Patienten (36%) Anreicherungen am Pankreaskopf. Bei neun Patienten wurden Tumore am Pankreaskopf als Korrelat der Tektrotyd-Anreicherung festgestellt. Bei 34 der 43 Patienten (79%) fand sich kein Hinweis auf eine Raumforderung am Pankreaskopf, weshalb diese Anreicherungen als physiologisch bewertet wurden.

Beim Einsatz von Tc-99m Tektrotyd für eine Somatostatin-Szintigraphie kann demnach in ähnlichen Häufigkeiten wie bei SSTR-2-PET-Bildgebung eine physiologische Anreicherung des Tracers am Pankreaskopf beobachtet werden. Dies muss bei der Beurteilung der Bilddaten berücksichtigt werden, um falsch positive Befunde oder sogar unnötige Operationen am Pankreaskopf zu vermeiden. In jedem Einzelfall muss kritisch hinterfragt werden, wie eine Anreicherung am Pankreaskopf im Gesamtbild zu deuten ist und bei V.a. eine pathologische Anreicherung sollte zunächst eine weitere (bild)morphologische Sicherung angestrebt werden.

Summary

Neuroendocrine tumors tend to overexpress somatostatin subtype-2 receptors (SSTR-2). The SPECT radioligand most commonly applied for SSTR2 scintigraphy is In-111-octreotide (*OctreoScan*[®]). Since 2008, also Tc-99m-HYNIC-TOC (Tc-99m-tektrotyd) is admitted for clinical use. However, until now, systematic reports on the physiological accumulation of SSTR2-SPECT-tracers in the pancreatic head/proc. uncinatus are lacking. In contrast, for the PET tracers Ga-DOTATOC/DOTATATE and DOTANOC, accumulations have been observed with frequencies between 8 and 70%. In our hospital ambiguous accumulations in the region of the pancreatic head have often been observed during clinical routine. Therefore, the aim of the present retrospective study was to assess systematically, whether and how frequently physiological accumulations of tectrotyd may be observed in the head of the pancreas/proc. uncinatus. 119 patients were enrolled in our study, for whom at least one tectrotyd scintigraphy, morphological imaging (CT-scan, US, MRI) and/or post-operative histological reports were available. Missing information about patients was gathered from their general practitioners using a self-developed questionnaire. Tektrotyd scintigraphies were screened blindly for accumulations in the pancreatic head. Intensities of accumulation were rated using a self-developed intensity score.

Overall, 43 of 119 patients (36%) showed tectrotyd accumulations in the pancreatic head. Nine of them had a tumor in this localisation. In 34 of 43 patients (79%), no tumor was found in the pancreatic head; hence, the observed accumulations could be rated as physiological.

Taken together, physiological accumulations occur with a frequency similar to SSTR-2-PET, when Tc-99m-tektrotyd is employed for SSTR-2 scintigraphy. This must be taken into account for the evaluation of imaging data in order to avoid false-positive reports or even unnecessary surgery. In each individual case, an accumulation in the pancreatic head must be interpreted carefully within the given context. If an accumulation is suspected to be of pathological origin, findings should be ascertained with the help of morphological imaging.

Abkürzungsverzeichnis

abd.	Abdominal
ACTH	Adrenocorticotropin
APUD	Amine Precursor Uptake Decarboxylation
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Karzinom
Cerv.	Cervical
CgA/ Chrom.A	Chromogranin A
CT	Computertomographie
CUP	Cancer of unknown primary
Diabetes M.	Diabetes Mellitus
DNES	Disseminiertes Neuroendokrines System
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
Ga	Gallium
GBq	Gigabecquerel
Gep	Gastro-entero-pankreatisch
ggf.	Gegebenenfalls
HCG	Humanes Choriogonadotropin
HCL	Chlorwasserstoff
HCV	Hepatitis-C Virus
Hep.	Hepatisch
5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure
Hist.	Histologisch
In	Indium
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
LK	Lymphknoten
li.	Links
M.	Morbus
MBq	Megabecquerel
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
mm	Millimeter
Mo-99	Molybdän-99

MRT	Magnetresonanztomographie
MSv	Millisievert
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokriner Tumor
Nf-pNET	nicht-funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore
NF-1	Neurofibromatose 1
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NSE	Neuronenspezifische Enolase
N.v.	Nicht vorhanden
O.g.	Oben genannt
oss.	Ossär
Pap.	Papillär
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P.i.	Post injection
PP	Pankreatische Polypeptid
PPCH	Pancreatic polypeptide cell hyperplasia
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionucleotid-Therapie
Pulm.	Pulmologisch
RAS	Rat Sarcoma
RF	Raumforderung
SD	Schilddrüse
Sono	Sonografie
SSR	Somatostatinrezeptor
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SUV	Standardized uptake value
Tc-99m	Technetium
Term.	Terminal
TSC	Tuberöse Sklerose
UMB1	Anti-Somatostatin Receptor 2 Antibody
UKD	Uniklinik Düsseldorf
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	Vasoaktives Intestinalpeptid
VIPom	Verner-Morrison-Syndrom
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Neuroendokrine Neoplasien (NEN).....	1
1.1.1 Tumorzellen.....	2
1.1.2 Symptome.....	3
1.1.3 Diagnostik.....	3
1.1.4 Therapie.....	4
1.1.5 Pankreatische Neuroendokrine Tumoren (pNET).....	5
1.1.6 Genetische Erkrankungen im Zusammenhang mit NEN.....	6
1.2 Nuklearmedizinische Bildgebung von NEN.....	6
1.2.1 Grundlagen.....	6
1.2.2 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie: SPECT Tracer.....	7
1.2.3 Physiologische Anreicherungen von Tracern am Pankreaskopf nach Angaben aus bereits publizierten Arbeiten/Case-Reports.....	11
1.2.4 PET-CT.....	12
1.2.5 Affinität von PET-Tracern zu Somatostatinrezeptoren.....	14
1.3 Ziele der Arbeit.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Studiendesign.....	15
2.2 Patienten.....	16
2.3 Tektrotyd-Szintigraphie.....	17
2.3.1 Durchführung.....	17
2.3.2 SPECT bzw. SPECT/CT.....	18
2.4 Befundung.....	18
2.4.1 Durchführung.....	18

2.4.2 Score-System	20
2.5 Statistische Auswertung.....	21
2.6 Hausarzt/Facharzt-Fragebögen	21
2.7 Immunhistochemische Darstellung von Somatostatinrezeptoren.....	21
2.8 Bildmaterial von Patienten.....	22
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf, patientenbasiert	27
3.2 Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf, untersuchungsbasiert	29
3.3 Score-Ergebnisse	30
3.4 Ergebnisse für Patienten mit mehr als einer Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd	33
3.5 Hausarzt/ Facharzt-Fragebögen und Follow-up Zeiträume	35
3.6 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf.....	36
4 Diskussion	37
4.1 Arbeiten über physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf/ Processus uncinatus	38
4.2 Ergebnisse anderer Arbeiten bezüglich physiologischer Tracer-Anreicherungen am Pankreaskopf im Vergleich zu unserer Arbeit	41
4.2.1 Bezugsgrößen der Datenerhebung	41
4.2.2 Vergleich der Studienergebnisse	42
4.2.3 Vergleich des Studiendesigns	43
4.2.4 Reproduzierbarkeit der Anreicherung von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf über die Zeit	44
4.3 Ursachen für physiologische Anreicherungen von SSR-Liganden am Pankreaskopf.....	45
4.4 Schwachpunkte dieser Arbeit	48

4.5 Schlussfolgerung.....	51
5 Literaturverzeichnis.....	52
6 Tabellen-, Abbildungs- und Diagrammverzeichnis.....	55
7 Anhang.....	56
7.1 Hausarzt/Facharztfragebogen	56
7.2 Gesamttabelle.....	57

1 Einleitung

Häufiges Merkmal Neuroendokriner Neoplasien (NEN) ist die Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren Subtyp 2 (SSR2). Der klassische SPECT-Ligand zur SSR2-Szintigraphie ist In-111 Octreotid. Seit 2008 ist auch ^{99m}Tc-HYNIC-TOC (Tc-99m Tektrotyd) zugelassen. Außerdem werden zur Somatostatinrezeptor-Bildgebung PET-Tracer eingesetzt. Für die PET-Tracer Ga-68 DOTATOC (1-3), Ga-68 DOTATATE (4) und Ga-68 DOTANOC (5) sind physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf/Processus uncinatus in einer Häufigkeit zwischen 8-70% beschrieben. Bisher wurden für SSR2-SPECT-Tracer keine physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf methodisch beobachtet. Diese Arbeit soll überprüfen, ob und mit welcher Häufigkeit physiologische Anreicherungen in der Tc-99m Tektrotyd SPECT zu sehen sind.

1.1 Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

Die Definition von NEN unterlag in der Vergangenheit einem mehrfachen Wandel. 1907 prägte Siegfried Oberndorfer den Begriff „Karzinoid“ für die Beschreibung der heute definierten NEN. Diese Karzinoide wurden von Oberndorfer initial im Dünndarm entdeckt (6). Karzinoide sind Tumoren endodermalen Ursprungs, die Ähnlichkeiten zu Nervenzellen aufweisen, endokrine Botenstoffe sezernieren und ein karzinomatöses Wachstum vorweisen können (7).

Bereits durch die neue WHO Klassifikation von 2000 wurde versucht, Abstand von dem veralteten Begriff „Karzinoid“ zu nehmen. Die Tumoren wurden in neuroendokrine Tumoren (benigne) und neuroendokrine Karzinome (maligne) eingeteilt. Seit 2010 existiert eine neue WHO Klassifikation, die anhand einer immunhistochemischen Methode, mittels Proliferationsmarker Ki-67 die NEN in drei Risikogruppen einteilt (8).

Dabei gibt es zum einen die low-grade Tumoren (Ki-67 <3%), die intermediate-grade Tumoren (Ki-67 = 3-20%) und die high-grade Tumoren/Karzinome (Ki-67 >20%) (7). Zu den NEN gehören die hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET) (G1 oder G2) und die gering differenzierten neuroendokrinen Karzinome (G3) (kleinzellig oder großzellig). Alle NEN können maligne entarten und werden je nach Tumorlokalisierung, Größe und Infiltrationsgrad unterschiedlich spät diagnostiziert (9). NEN kommen am häufigsten, zu 75-85%, im Magen-Darm-Trakt vor. NEN in dieser Lokalisation werden gastro-entero-pankreatische NEN genannt (gep-NEN) (10). NEN können in allen Altersklassen in Erscheinung treten, kommen aber am häufigsten nach dem fünften Lebensjahrzehnt vor.

Die Inzidenz der gep-NEN ist in den letzten Jahrzehnten angestiegen. Derzeit liegt sie bei ca. 2,5-5/100.000 Personen pro Jahr. Die höchste Inzidenz liegt im Alter zwischen 50 und 70 Jahren. Die Prävalenz liegt bei 35/100.000 (7).

Neben den gep-NEN existieren auch NEN der Lunge, der Haut und des Urogenitalsystems. Die Ätiologie der meisten NEN ist ungeklärt. Jedoch sind Zigarettenrauch, langjährige Hypergastrinämien und genetische Faktoren als Risikofaktoren für NEN bekannt (10).

Ca. 95 Prozent der NEN entstehen sporadisch und fünf Prozent weisen familiäre Häufungen vor oder sind mit speziellen Syndromen assoziiert, die in Kapitel 1.1.6 näher erläutert sind (11).

1.1.1 Tumorzellen

Die Tumorzellen von NEN stammen aus dem disseminierten neuroendokrinen System (DNES) und werden auch Zellen des APUD Systems (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) genannt. Zurzeit sind 13 Zelltypen bekannt, die in unterschiedlichem Ausmaß in allen Organen vorkommen. Beispiele für Hormone, die durch gep-NEN produziert werden können, sind Gastrin, Somatostatin oder Serotonin.

Bei der Sezernierung von Hormonen aus neuroendokrinen Zellen spielt das Chromogranin-A als Regulatormechanismus eine wichtige Rolle und kann deshalb als Diagnostik- und Verlaufsmarker eingesetzt werden (6). Der molekulare Entstehungsmechanismus von NEN ist Grundlage aktueller Forschung. Eine Assoziation mit dem PI3K-mTOR-Pathway wurde zwar als Auslöser beschrieben, stellt aber nicht den Hauptgrund für die Entartung dar (12).

1.1.2 Symptome

Klinische Symptome von gep-NEN hängen davon ab, ob sich ein Tumor hormonell aktiv oder inaktiv präsentiert. Die meisten gep-NEN sind hormonell inaktiv und werden häufig erst spät durch Masseneffekte oder Metastasen entdeckt. Hormonell inaktiv bedeutet, dass diese Tumoren keine funktionellen Hormone sezernieren (z.B. Insulin oder Glucagon), die bei Patienten zu Beschwerden führen (6, 11).

Ein typisches Syndrom einer hormonell aktiven, funktionellen gep-NEN ist das Karzinoid-Syndrom.

Dieses Syndrom ist durch wässrige Diarrhoen, Flush-Symptomatik, abdominelle Schmerzen, kardiale Symptomatik (Tachykardie) und Bronchuskonstriktion gekennzeichnet (11). Allerdings wird das Karzinoid-Syndrom erst klinisch manifest, wenn z.B. eine Lebermetastasierung stattgefunden hat, da die gesunde Leber die vermehrt sezernierten Hormone der Tumorzellen noch abbauen kann (10).

1.1.3 Diagnostik

Für die Diagnostik von gep-NEN bieten sich viele interdisziplinäre Möglichkeiten. Neben Anamnese und klinischen Befunden, zytologischen, histologischen, immunhistochemischen und molekularbiologischen Methoden spielen auch bildgebende Verfahren für die Diagnosefindung eine Rolle. Hierbei wird vor allem folgenden bildgebenden Verfahren eine große Rolle zugesprochen: Sonographie, CT, MRT und nuklearmedizinische Verfahren wie die Szintigraphie oder das PET-CT (13). Im Bereich der Serum-Marker hat die Bestimmung des Chromogranin A/B, Pancreastatin (7) und Synaptophysin die größte Bedeutung, da deren Sensitivität für eine Tumordetektierung im Vergleich zu anderen Markern am höchsten ist (6). Des Weiteren stellt die Urindiagnostik im Sinne eines 24h Sammelurins mit der Bestimmung von 5-Hydroxyindolylessigsäure (5-HIAA) eine weitere wichtige Methode dar. Somit kann eine indirekte Aussage über den Serotoninstoffwechsel getroffen werden, welcher bei Patienten mit NEN häufig über der Norm erhöht ist (7).

1.1.4 Therapie

Häufig werden gep-NEN erst spät entdeckt, sodass bereits Metastasen vorliegen. Eine kurative Behandlung ist dann nicht mehr möglich. Nichtsdestotrotz sollte bei palliativen Umstand ein multimodales Therapiekonzept erarbeitet werden, wobei auch eine chirurgische Resektion des Tumors oder isolierter Metastasen in Betracht kommt (7). Wird eine gep-NEN jedoch vor Metastasierung entdeckt, stellt eine kurative operative Behandlung die Therapie der Wahl dar.

Neben chirurgischer Resektion des Tumors wurden in den letzten Jahrzehnten palliative Methoden entwickelt, um Patienten die Lebensqualität zu verbessern und die Überlebensdauer zu verlängern. Für die Entscheidung, welche Therapieform für den jeweiligen Patienten geeignet ist, wird die Tumorart und -expansion untersucht. Auch das klinische Erscheinungsbild der Patienten bildet einen wichtigen Part für die Therapiewahl (7).

Im Bereich der Chemotherapie werden Stoffe wie Fluoruracil, Doxorubizin, Streptomycin und Decarbazin verwendet. Eine Kombinationstherapie hat sich gegenüber einer Monotherapie durchgesetzt. Die Tatsache, dass gep-NEN häufig Somatostatinrezeptoren exprimieren, wird durch einen Einsatz von Somatostatin-Analoga ausgenutzt. Eine wichtige Substanz ist hierbei das Octreotid. Es hat eine Plasmahalbwertszeit von über zwei Stunden und kann so therapeutisch benutzt werden, das Tumorstadium zu bremsen und die Hormonausschüttung zu verringern, muss aber mehrmals täglich injiziert werden. Zur Dauertherapie wurden langwirksame Depotpräparate entwickelt, die nur einmal monatlich gegeben werden müssen. Neben einer Monotherapie mit Octreotid kann auch eine Kombinationstherapie mit Interferon durchgeführt werden. Vor allen bei Patienten mit funktionellen NEN, die eine geringe Proliferationsrate besitzen, wird diese Kombination eingesetzt.

Ein weiteres Feld bietet die „Targeted Therapie“ (gezielte Therapie). Hierbei werden z.B. Proteinkinaseinhibitoren wie Everolimus oder Sunitinib eingesetzt, um das Tumorstadium zu begrenzen. Auch die Nuklearmedizin liefert wesentliche Beiträge zur Therapie von NEN.

Die Tumorzellen können mit Hilfe von radioaktiven Substanzen bestrahlt werden, die an die überexprimierten Somatostatinrezeptoren binden (Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie). Mit Hilfe von Beta-Strahlern wie Yttrium-90 oder Lutetium-177, die eine kurze Reichweite besitzen, können Tumorzellen gezielt destruiert werden. Als Trägerprotein werden Somatostatin-Analoga wie DOTATOC oder DOTANOC verwendet (14).

1.1.5 Pankreatische Neuroendokrine Tumoren (pNET)

Grundsätzlich werden, wie bei anderen NEN, funktionelle von nicht-funktionellen pNET unterschieden. Während funktionelle pNET Symptome durch eine erhöhte Hormonausschüttung erzeugen, bleiben nicht-funktionelle pNET (nf-pNET) in dieser Hinsicht symptomlos.

Bei den funktionellen pNET werden vier Gruppen unterschieden: Insulinome, Gastrinome, Glukagonome und VIPome (15).

Insulinome sind meist benigne Neoplasien der Inselzellen im Pankreas (16). Typische Symptome werden durch die Whipple-Trias zusammengefasst: Hypoglykämie, neurologische Symptomatik und Besserung durch Glukosegabe. Gastrinome sind häufig maligne Neoplasien des Pankreas, die vermehrt Gastrin produzieren (6). Durch eine Hypergastrinämie kann es zur Ausprägung des Zollinger-Ellison-Syndrom kommen, wobei typischerweise durch eine vermehrte Magensäureproduktion Ulzerationen im Gastrointestinaltrakt eine Rolle spielen. Beim Glukagonom wird vermehrt Glukagon vom Pankreas sezerniert, was zu folgenden Symptomen führt: Erythema necrolyticum migrans, Diabetes Mellitus, tiefe Venenthrombosen und Depressionen (17). Beim VIPom (Verner-Morrison-Syndrom) wird in der Regel eine erhöhte Sekretion von VIP (Vasoaktives Intestinalpeptid) gesehen, die mit wässrigen Diarrhoen, Hypokaliämien und einer Achlorhydrie (verminderte HCL-Sekretion) einhergeht (10). Nf-pNET machen 30% der pNET aus, wobei Insulinome und Gastrinome 60% der pNET ausmachen (10). Nf-pNET sezernieren anstatt den oben genannten Hormonen häufig das pankreatische Polypeptid (PP) (16). Die Symptome sind eher unspezifisch und die Tumoren werden deshalb eher später entdeckt als bei funktionellen pNET.

1.1.6 Genetische Erkrankungen im Zusammenhang mit NEN

Drei genetische Erkrankungen wurden mit der Entstehung von NEN in Verbindung gebracht und beschrieben: MEN-Syndrome, besonders MEN-1, Von-Hippel-Lindau-Syndrom und Neurofibromatose 1.

Das MEN-1-Syndrom steht im Zusammenhang mit folgenden Erkrankungen: primärer Hyperparathyreoidismus, funktionelle pankreatische NEN (Insulinom und Gastrinom) und Hypophysenadenome (18).

Beim MEN-1-Syndrom verliert das MEN-1 Gen seine Funktion als Tumorsuppressorgen und kann so die Entstehung von Neoplasien nicht mehr blockieren.

Beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), einer autosomal-dominanten Erkrankung, entstehen durch Genmutationen im VHL-Tumorsuppressorgen vor allem Neoplasien in Form von: kapillären retinalen Hämangiomen (Netzhaut-Gefäßtumoren), Hämangioblastomen im ZNS, Nieren-Zell-Karzinom, NEN des Pankreas, Phäochromozytome, Paragangliome und Pankreaszysten. (19)

Bei der Neurofibromatose 1 als autosomal-dominante Erkrankung kommt es zu einer Mutation im NF1-Gen, was zu einer Fehlregulation im RAS/MAPK Pathway führt. Somit wird die Entstehung von Neoplasien vor allem an der Haut und an peripheren Nerven (Neurofibrome) gefördert. Neben den typischen o.g. Lokalisationen der Tumorausprägung wurden Mutationen im NF1-Gens auch bei Patienten mit Phäochromozytomen und gastrointestinalen Stromatumoren beobachtet (20).

1.2 Nuklearmedizinische Bildgebung von NEN

1.2.1 Grundlagen

Die nuklearmedizinische Bildgebung macht sich zu Nutze, dass NEN häufig vermehrt Somatostatinrezeptoren (SSR) exprimieren. Fünf Subtypen dieser Rezeptoren sind bekannt (SSR1,(2a,2b),3,4,5) (21).

NEN bilden mit einer unterschiedlichen Dichte und Variabilität SSR auf ihrer Oberfläche aus. In 80% von gep-NEN und pankreatischen NEN wurden SSR2 gefunden. Der SSR2 bildet also ein wichtiges Target für die Detektion von NEN in der Nuklearmedizin. Für die gängigen Tracer in der nuklearmedizinischen Bildgebung wird

das Somatostatinanalogon Octreotid benutzt. Das Octreotid bindet mit der höchsten Affinität an den SSR2. Eine etwas schwächere Affinität besteht bezüglich SSR3. Für die SSR1, 4 und 5 besteht eine sehr schwache Affinität bezüglich Octreotid (22). Da Somatostatinrezeptoren sowohl im Tumorgewebe als auch im physiologischen Gewebe vorkommen, werden während einer Bildgebung mit einer Fragestellung nach einer vermehrten Expression von SSR auch physiologische Anreicherungen in Organen und Geweben dargestellt. Zu diesen Organen mit physiologischer SSR-Expression gehören unter anderem: Hypophyse, Schilddrüse, Speicheldrüsen, Leber, Nieren, Nebennieren und Milz (23). Bei der Interpretation der Bilder muss sowohl auf die physiologische Anreicherung als auch auf die Ausscheidung der Somatostatinanaloga geachtet werden. Durch hepatobiliäre -und renale Elimination der Substanzen werden die Ausscheidungsorgane mit dargestellt (24).

Nach i.v.-Injektion von Somatostatinanaloga gekoppelt an Radionukleotide wie In-111 Octreotid, Tc-99m Tektrotyd, Ga-68 DOTATATE, Ga-68 DOTATOC oder Ga-68 DOTANOC werden gezielt Bilder von spezifischen Regionen oder des ganzen Körpers angefertigt. Die Verteilung der o.g. Tracer kann so auf die jeweilige Fragestellung hin ausgewertet werden.

Die Tracer In-111 Octreotid und Tc-99m Tektrotyd gehören zu den Einzelphotonen emittierenden Gammastrahlern und werden mit Hilfe einer SPECT- oder SPECT/CT-Kamera dargestellt. Ga-68 ist ein Positronenstrahler, deshalb müssen Aufnahmen der Ga-68 –markierten Somatostatinrezeptorliganden DOTA-TATE, DOTA-TOC und DOTA-NOC mit einem Positronen-Emissions-Tomographen, also einer PET- oder PET/CT-Kamera erfolgen.

1.2.2 Somatostatinrezeptor-Szintigraphie: SPECT Tracer

Als Tracer für die Somatostatinrezeptor (SSR)-Szintigraphie ist das In-111 Octreotid weit verbreitet. Es war für lange Zeit der einzige kommerziell verfügbare Somatostatinrezeptor-Radioligand. Indikationen für den Tracer sind: Lokalisierung von NEN, Staging, Therapiekontrolle/Reevaluation und Patientenselektion für eine Peptid-Rezeptor-Radionucleotid-Therapie (PRRT) (24).

Neben dem In-111 Octreotid existiert seit einigen Jahren das Tektrotyd (Tc-99m HYNIC-Octreotid). Tektrotyd bindet mit hoher Affinität an die SSR-Subtypen 2 und 5. Für die Untersuchungen werden zu verschiedenen Zeitpunkten Ganzkörper-

Szintigraphien und Teilkörper-Szintigramme in SPECT- oder SPECT/CT-Technik angefertigt. NEN mit Expression von SSR weisen einen im Zeitverlauf zunehmenden Tumor/Hintergrund Kontrast vor. Vorteile des Tc-99m- Tektrotyds gegenüber In-111 Octreotids sind folgende:

1. **Kostengünstiger:** In-111 Octreotid hat einen höheren Preis (25).
2. **Tektrotyd ist einfacher kurzfristig verfügbar:** Im Gegensatz zum In-111 Octreotid ist der radioaktive Bestandteil des Tc-99m Tektrotyd, das Tc-99m Pertechnetat, in jeder nuklearmedizinischen Abteilung aus dem Molybdän-Technetium-Generator jederzeit verfügbar und der nicht radioaktive Bestandteil kann als kommerziell erhältlicher Kit bevorratet werden. Deshalb ist es möglich, „spontane“ Untersuchungen mit Tektrotyd durchzuführen. In-111 Octreotid hingegen muss mit einigen Tagen Vorlauf bestellt werden und macht somit spontane Untersuchungen unmöglich.
3. **Bessere physikalische Eigenschaften:** In-111 Octreotid besitzt eine Gammastrahlung im mittlereenergetischen Bereich mit einem hochenergetischen Peak, was den Einsatz von Mittelenergie-Kollimatoren erfordert und eine schlechtere Bildqualität bedingt (26). Zudem ermöglicht die geringere Strahlenbelastung durch den Tc-99m markierten Tracer die Injektion einer größeren Gesamtaktivität (s. 4.), was über eine Verbesserung der Zählstatistik ebenfalls zu einer Verbesserung der Bildqualität beiträgt.
4. **Geringere Strahlenbelastung für den Patienten:** Die effektive Dosis für einen 70kg schweren Patienten nach Verabreichung von Tc-99m Tektrotyd beträgt 0,0050 MSv/MBq, bei der maximalen empfohlenen Dosis von 740 MBq sind dies 3,7 mSv.

Bei einer In-111 Octreotid Szintigraphie bedingen die physikalischen Eigenschaften des In-111 und die langsamere Kinetik des Tracers eine deutlich höhere effektive Dosis von 0,054 mSv/MBq. Deshalb werden, um die Strahlenbelastung der Patienten möglichst gering zu halten, nur 222 MBq für die Injektion beim Erwachsenen empfohlen. Daraus resultiert eine effektive Dosis von 12,0 mSv. (27).

5. **Fertigstellung der Tektrotyd-Untersuchung innerhalb eines Tages:**

Tektrotyd zeichnet sich durch seine gute Hintergrund-Clearance aus. Ein optimaler Tumor-zu-Background-Kontrast lässt sich mit Tektrotyd schneller erzielen als mit Octreotid, so dass die Untersuchung innerhalb eines Tages abzuschließen ist. Bei Untersuchungen mit In-111 Octreotid sollten hingegen Bilder auch nach 24 h und ggf. nach 48 h angefertigt werden.

Die Affinität von In-111 Octreotid und Tc-99m Tektrotyd zum SSR- Subtyp 2 und 5 ist vergleichbar (28). Folgende Studien beschreiben Werte für Sensitivität/Spezifität von Tc-99m Tektrotyd in Bezug auf unterschiedliche Fragestellungen.

Gabriel et al., 2005 (28) untersuchte die Sensitivität und Spezifität von Tc-99m Tektrotyd bei einer Szintigraphie/SPECT Untersuchung in Hinblick auf Staging und Follow-up von gep-NEN bei 88 Patienten. Folgende Bedingungen wurden für diese Studie beschrieben:

- Es handelte sich nur um NEN des gep-Traktes.
- Jedem Patienten wurde eine gleiche Aktivität von 400 MBq i.v. injiziert.
- Es wurden durchgeführt: 4h p.i. Ganzkörper-Szintigraphie, 2h p.i. planare Aufnahmen des Abdomens und SPECT Aufnahmen des Abdomens
- Als Referenz/Goldstandard für die Beurteilung des Szintigraphie-Ergebnisses (richtig positiv/falsch positiv) wurden verschiedene Verfahren angeführt: „Andere bildgebende Verfahren“ (keine näheren Angaben), „Histopathologie“ und „Follow-up Informationen“. Angaben zu Häufigkeiten wie oft welche Referenz-Methoden angewandt wurden, waren nicht angegeben.

Die Sensitivität für Tektrotyd lag in dieser Studie bei 80% und die Spezifität bei 94,4%. Artico et al., 2012 (29) untersuchte in einer Studie mit 30 Patienten mit unterschiedlichen gep-NEN die Sensitivität und Spezifität der SSR-Szintigraphie/ggf. in Kombination mit SPECT mit Tc-99m Tektrotyd für die Detektierung dieser Tumoren. Folgende Bedingungen wurden für diese Studie beschrieben:

- Es handelte sich nur um NEN des gep-Traktes.
- Jedem Patient wurde eine gleiche Aktivität von 750 MBq i.v. injiziert.
Es wurden durchgeführt: 2h p.i. Ganzkörper-Szintigraphie, (ggf. 10 min p.i. und 24 h p.i.) und SPECT- Aufnahmen bei unklaren Befunden.

- Als Referenz/Goldstandard für die Beurteilung des Szintigraphie-Ergebnisses (richtig positiv/falsch positiv) wurden verschiedene Verfahren angeführt: „Unterschiedliche Bildgebungen (Sono, MRI, CT, Szintigraphie mit: Tc-99m DMSA, I-131MIBG, Tc-99m MDP, In-111 DTPA-Octreotid, Tc-99m Sn colloid)“; „Laborwerte“ und „Operationen im Follow-up“. Angaben zu Häufigkeiten wie oft diese Referenz Methoden angewandt wurden, waren nicht angegeben.

Die Sensitivität für Tektrotyd lag in dieser Studie bei 87% und die Spezifität bei 86%. Artico et al., 2016 (30) präsentierte in einem Review die Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität von Tc-99m Tektrotyd bei 495 Patienten, die in vergangenen Jahren eine SRS mit Tektrotyd erhielten.

Folgende Bedingungen wurden für diese Studie beschrieben:

- Es handelte sich um unterschiedliche NEN
- Folgende Aktivität wurde für die Bildgebungen benutzt: 740 MBq
- Es wurden durchgeführt: 2h p.i. und 24h p.i. Ganzkörper Szintigraphie und ggf. eine SPECT von Arealen mit speziellem Interesse.
- Als Referenz/Goldstandard für die Beurteilung des Szintigraphie-Ergebnisses (richtig positiv/falsch positiv) wurden verschiedene Verfahren angeführt: „Bildgebungen (Sono, MRI, CT, Szintigraphie mit: Tc-99m DMSA, I-131MIBG, Tc-99m MDP, In-111 DTPA-Octreotid, Tc-99m Sn colloid) und „Laborwerte“. Angaben zu Häufigkeiten wie oft diese Referenz Methoden angewandt wurden, waren nicht angegeben.

Die Sensitivität für Tektrotyd lag in dieser Studie bei 80% und die Spezifität bei 92%. Etchebere et al., 2014 (31) verglich die Sensitivität und Spezifität einer Tc-99m Tektrotyd SSRS/SPECT-CT Untersuchung mit einer Ga-68 DOTATATE PET-CT Untersuchung.

Bei 19 Patienten mit bekannten gep-NEN Läsionen und Verdacht auf ein Tumorrezidiv wurden im Rahmen des Stagings die Sensitivität und Spezifität beider Verfahren berechnet.

Folgende Bedingungen wurden für diese Studie beschrieben:

- Es handelte sich um NEN in verschiedenen Organsystemen
- Die NEN wurden bereits histologisch gesichert
- Bei allen Patienten bestand ein Verdacht auf ein Tumorrezidiv
- Folgende Aktivitäten wurden für die Bildgebungen benutzt: 111-185 MBq i.v. für die SPECT-CT, 185 MBq i.v. für die PET-CT.
- Es wurden durchgeführt: 4h p.i. Ganzkörper SPECT-CT und 45 min p.i. Ganzkörper PET-CT.
- Als Referenz/Goldstandard für die Beurteilung des Szintigraphie-Ergebnisses (richtig positiv/falsch positiv) wurde angegeben: Falls möglich Biopsie der verdächtigen Läsion. Angaben zu den Ergebnissen der Biopsien konnten aus der Studie nicht entnommen werden.

Die Sensitivität für die Detektierung von NEN in unterschiedlichen Organsystemen in dieser Studie lag bei DOTATATE bei 96% und bei Tektrotyd bei 60%.

Die Spezifität von DOTATATE lag bei 97% und von Tektrotyd bei 99%.

Die Sensitivität von Tc-99m Tektrotyd für die Detektierung von NEN ist in Studien unterschiedlich angegeben und liegt zwischen 60%-87% (28-31).

Die Sensitivität für die Detektierung von NEN mit In-111 Octreotid im Rahmen einer SSRS/SPECT-CT Untersuchung wird ebenfalls in Studien unterschiedlich angegeben. Sie liegt zwischen 54%- 87% (32, 33).

1.2.3 Physiologische Anreicherungen von Tracern am Pankreaskopf nach Angaben aus bereits publizierten Arbeiten/Case-Reports

Physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf wurden bereits mit den PET-Tracern (Ga-68 DOTATOC, DOTANOC und DOTATATE (1-5) beschrieben. Bei den PET-Tracern lag die prozentuale Häufigkeit von physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf in verschiedenen Arbeiten zwischen 8-70%.

In zwei Case-Reports unter Verwendung von In-111 Octreotid aus den Jahren 2007 bzw. 2014 wurden zwei Einzelfälle näher beschrieben (34, 35), bei denen initial ein Verdacht auf eine p-NEN bestand, die sich postoperativ nicht bestätigte. Hierbei wurde

ein Verdacht auf physiologische Anreicherungen mit In-111 Octreotid am Pankreaskopf geäußert.

Auch für den Tracer Tc-99m Tektrotyd wurde in einer retrospektiven Studie aus Ungarn von Garai et al., 2016 (36) eine Prozentzahl von 1-2 Prozent für Anreicherungen am Proc. uncinatus des Pankreaskopfes angegeben. Seit 2013 wurden dort 310 Patienten mit einer Tc-99m Tektrotyd SRS untersucht. Bei 1-2 Prozent konnten Anreicherungen am Pankreaskopf nicht sicher als maligne oder benigne eingestuft werden.

Studienstandards:

- Eine Aktivität von 500-600 MBq wurde bei allen Patienten gewählt
- Folgende Aufnahmen wurden durchgeführt: 1h p.i. und 4h p.i. Ganzkörper SRS und 4h p.i. SPECT-CT Aufnahmen der Lokalisation mit besonderem Interesse

Informationen über die Bedeutung dieser Anreicherungen waren der Studie nicht zu entnehmen. Es geht aus der Arbeit nicht hervor, ob der Pankreaskopf in den SPECT-Rekonstruktionen in allen Fällen gezielt dargestellt war oder ob die Anreicherungen in erster Linie auf Grund der planaren Ganzkörperszintigraphie beschrieben wurden.

1.2.4 PET-CT

In der klinischen Onkologie ist die PET-CT-Bildgebung mittels Tracer F-18 FDG essentieller Bestandteil der Diagnostik und der Verlaufskontrolle von Tumoren. Im Rahmen der NEN-Diagnostik ist dieser Tracer jedoch nicht die erste Wahl, da die meisten NEN eine sehr langsame Proliferation (G1 und G2) aufweisen (29).

Bei G3 Tumoren (neuroendokrine Karzinome) steigt die Sensitivität von F-18 FDG deutlich an, da diese Tumoren schnell wachsen und somit viel Glukose aufnehmen.

Die an Somatostatinrezeptoren bindenden PET-CT Tracer (Ga-68 DOTATOC, DOTANOC und DOTATATE) gehören ebenfalls zu den Positronenstrahlern. Sie sind ein wichtiger Bestandteil in der Bildgebung von NEN. Wie auch bei den SSR/SPECT-Tracern liegt die Indikation bei den PET-Tracern nicht nur in der Detektierung von NEN. Sie sind weiterhin wichtig für das Re-Staging sowie für die Beurteilung eines Therapieerfolges. Außerdem kann der SSR-Status einer Läsion festgestellt werden, welcher eine Prognose für den Therapieerfolg mit Octreotid oder auch für therapeutische Anwendung radioaktiv markierter SSR-Liganden für Patienten liefert. Die Tracer (Ga-68 DOTATOC, DOTANOC und DOTATATE) unterscheiden sich lediglich im Chelator für die Proteinbindung an das Ga-68.

Die verschiedenen Rezeptoraffinitäten der jeweiligen Tracer zu Somatostatinrezeptoren sind in Kapitel 1.2.5 beschrieben.

Ein Vergleich der Sensitivität für die Detektierung von gep-NEN zwischen PET-Tracern mit In-111 Octreotid wurde in mehreren Studien vorgenommen. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Sensitivität für PET-Tracer (16, 33).

Außerdem ist eine höhere Affinität von Ga-68 DOTATOC bezüglich der SSR 2 und 5 bekannt als jene von In-111 Octreotid (13).

Vorteile einer PET-CT Bildgebung mit z.B. DOTATATE im Rahmen einer NEN Diagnostik im Vergleich zur SSRS/SPECT im Allgemeinen sind:

1. Durch die PET-CT werden Läsionen besser detektiert, die in Organen mit hoher physiologischer Anreicherung (hoher SSR-Dichte) lokalisiert sind (13).
2. Die bessere räumliche Auflösung der PET-CT liefert einen Vorteil in der Detektierung kleiner Läsionen (<1,5 cm) (13). Die räumliche Auflösung für PET-CT Scanner liegt zwischen 6-8 mm (12).
3. Durch die koregistrierte Akquisition von PET und CT (häufig als CT in diagnostischer Bildqualität mit Gabe von i.v.-KM) ist eine einfachere anatomische Zuordnung von Traceranreicherungen möglich. Dies vereinfacht und verbessert die Differenzierung von physiologischen und pathologischen Anreicherungen.

1.2.5 Affinität von PET-Tracern zu Somatostatinrezeptoren

Die einzelnen PET-Tracer verhalten sich unterschiedlich bzgl. der Rezeptoraffinitäten zu den verschiedenen SSR-Subtypen. Da der SSR 2 am häufigsten in Zellen von NEN exprimiert wird, ist ein wichtiges Ziel in der Herstellung dieser Tracer, eine hohe SSR 2-Affinität zu generieren. Bezüglich des SSR 2 besitzt Ga-68 DOTATATE eine ca. 10-fach höhere Affinität als Ga-68 DOTATOC und Ga-68 DOTANOC.

Ga-68 DOTANOC hat gleichzeitig die höchste Affinität zum SSR 3 und 5. Weiterhin besitzt Ga-68 DOTATOC die geringste Affinität zum SSR 2 und 4 (23).

Für weitere Informationen siehe Tabelle 1.

Peptide	sstr1	sstr2	sstr3	sstr4	sstr5
DOTATOC	>10,000	14 ± 2.6	880 ± 324	>1,000	393 ± 84
DOTATATE	>10,000	1.5 ± 0.4	>1,000	453 ± 176	547 ± 160
DOTALAN	>10,000	26 ± 3.4	771 ± 229	>10,000	73 ± 12
Ga-DOTATOC	>10,000	2.5 ± 0.5	613 ± 140	>1,000	73 ± 21
Ga-DOTATATE	>10,000	0.2 ± 0.04	>1,000	300 ± 140	377 ± 18
Ga-DOTANOC	>10,000	1.9 ± 0.4	40.0 ± 5.8	260 ± 74	7.2 ± 1.6
Y-DOTATOC	>10,000	11 ± 1.7	389 ± 135	>10,000	114 ± 29
Y-DOTATATE	>10,000	1.6 ± 0.4	>1,000	523 ± 239	187 ± 50
Y-DOTANOC	>1,000	3.3 ± 0.2	26 ± 1.9	>1,000	10.4 ± 1.6
Y-DOTALAN	>10,000	22.8 ± 4.9	290 ± 105	>10,000	16.3 ± 3.4

Tabelle 1: Angaben zur Affinität von PET-Tracern zu verschiedenen SSR-Subtypen, entnommen aus Virgolini et al., 2016 (23)

Angegeben sind die IC₅₀-Werte einzelner Tracer für einzelne Subtypen. Der IC₅₀-Wert zeigt die Konzentration (nmol/L) eines Tracers an, die nötig ist, um 50% der SSR zu besetzen.

1.3 Ziele der Arbeit

Das erste Ziel dieser Arbeit besteht darin herauszufinden, ob es physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf gibt. Dieses Phänomen wurde in unserer nuklearmedizinischen Klinik bereits beobachtet und soll hier systematisch erfasst werden. Das zweite Ziel besteht darin zu untersuchen, wie häufig diese Anreicherungen vorkommen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Düsseldorf. Um festzustellen, in welcher Häufigkeit physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf vorkommen, wurden die in der Zeit von 2009 bis 2014 in der Klinik für Nuklearmedizin durchgeführten Tektrotyd-Szintigraphien retrospektiv geblendet ausgewertet. Ausgeschlossen wurden diejenigen Fälle, bei denen kein ausreichendes Bildmaterial vorlag und alle Untersuchungen von Patienten, die zum Zeitpunkt der Szintigraphie keinen Pankreaskopf mehr besaßen. Von den Patienten wurden die Bilddaten der Tektrotyd-Szintigraphien in Form von Papierausdrucken sowie alle verfügbaren Daten zur morphologischen Bildgebung des Oberbauchs, zu Operationen und ggf. histologischen Befunden zusammengetragen. Diese Daten wurden durch eine Befragung von Hausärzten/ behandelnden Fachärzten mittels eines Fragebogens ergänzt. Tektrotyd-Anreicherungen im Pankreaskopf wurden als pathologisch gewertet, wenn ihnen ein morphologisches -und/oder ein histologisches Korrelat zuzuordnen war. Diese Arbeit bediente sich an personenbezogenen Daten, sodass hierfür ein Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität eingeholt wurde (Nummer:5084).

2.2 Patienten

Durch Patientendatenbanken wurden zunächst alle Patienten ermittelt, welche in der Zeit von 2009 bis 2014 in der Klinik für Nuklearmedizin mindestens eine Szintigraphie mit Tc-99m Tektrotyd bekommen haben. Für die Auswahl spielten das Alter, das Geschlecht, die Untersuchungs-Indikationen und die Diagnosen keine Rolle. Es wurden 144 Patienten mit insgesamt 158 Untersuchungen identifiziert, die zwischen 2009 und 2014 eine Tektrotyd-Szintigraphie erhalten haben.

Eine Voraussetzung für einen Einschluss in die Studie war ein vollständiges Bildmaterial in der Akte oder auf CD. Die Befundung des Bildmaterials erfolgte an Hand von Papierausdrucken, da diese für die genannte Zeit die typische Untersuchungsdocumentation darstellten. Folgendes Bildmaterial musste zwingend vorliegen:

Ganzkörper-Szintigramm ca. 1 h p.i. und 4-6 h p.i., optional zusätzlich 24 h p.i. und mindestens eine SPECT- oder SPECT/CT- Rekonstruktion mit Darstellung in schwarz-weiß-Farbskala, auf der der Oberbauch in allen drei Ebenen in konsekutiven Schichten abgebildet ist.

Waren die Bildausdrucke der Szintigramme in einzelnen Patientenakten nur unvollständig vorhanden, so wurden fehlende Bilder aus dem elektronischen Archiv neu ausgedruckt. Falls erforderlich (wenn keine Save Screens von SPECT-Rekonstruktionen archiviert waren oder wenn die archivierten Rekonstruktionen die Pankreasregion nicht in allen drei Schnittebenen darstellten), wurden SPECT-Daten dafür an der Auswerte-Workstation erneut rekonstruiert und die Rekonstruktionen zur Befundung ausgedruckt. Bei 44 Patienten war dies erforderlich. Für 17 Patienten lag weder in der Akte noch im Bildarchiv vollständiges Bildmaterial bezüglich des Oberbauchs vor (durch Fehler der Archivierung oder in Folge der speziellen Fragestellung der Untersuchung, z.B. Frage nach lokaler Ausdehnung bei zervikalem Paragangliom), was einen Ausschluss aus der Studie mit sich brachte. Acht Patienten wiesen keinen Pankreaskopf zum Zeitpunkt der Szintigraphie mehr auf, diese wurden ebenfalls aus der Studien ausgeschlossen. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien blieben 119 Patienten mit insgesamt 130 Untersuchungen übrig.

Von diesen 119 Patienten mit ausreichendem Bildmaterial waren 62 weiblich und 57 männlich. Der Altersdurchschnitt lag bei 58,63 Jahren und der Median bei 61 Jahren. Die Altersspanne reichte von 20 bis 87 Jahren. Sieben Patienten hatten mehr als eine

Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd erhalten. Insgesamt lagen 130 Untersuchungen mit Tc-99m Tektrotyd zur Befundung vor.

Informationen über Krankheitsverläufe und Diagnosen von Patienten sowie Bildmaterial der morphologischen Bildgebung wurden aus folgenden Quellen entnommen:

- Patientenakten aus dem Zentralarchiv der MNR Klinik
- Software:
 - Citrix Receiver:
 - Medico WMC WINOP MED
 - Medico WPO MED
 - PACS UKD- Liteview
- Hausarztbefragung: s. 2.6

2.3 Tektrotyd-Szintigraphie

2.3.1 Durchführung

Das [HYNIC-Tyr³-Octreotide TFA] (Handelsname Tektrotyd®) wurde am Morgen des ersten Untersuchungstages, den Anweisungen des Herstellers entsprechend, mit sterilem und oxidantienfreiem Eluat aus einem Mo-99/Tc-99m Generator radioaktiv markiert.

Die Zubereitung erfolgte mit einer maximalen Aktivität von 2,2 GBq. Für einen Erwachsenen wird eine Dosis von 740 bis 925 MBq empfohlen, so dass aus einer Zubereitung zwei Patienten untersucht werden können. Nach Abschluss der Zubereitung wurde das Tc-99m Tektrotyd intravenös injiziert. In der Regel wurden Aufnahmen 1 h p.i. und 4-6 h p.i. angefertigt. Zum Teil wurden diese Aufnahmen durch Frühaufnahmen und/ oder Aufnahmen 24 h p.i. ergänzt. Zu den Untersuchungszeitpunkten 1 h und 4-6 h p.i. wurden Ganzkörperaufnahmen der Patienten gemacht. Zudem wurden 4-6 h p.i. SPECT oder SPECT/CT Aufnahmen von Regionen mit speziellem Interesse angefertigt, in der Regel auch vom Oberbauch. Eventuell wurden zusätzliche SPECT oder SPECT/CT Aufnahmen 24 h p.i. angefertigt.

2.3.2 SPECT bzw. SPECT/CT

Da die Daten für die vorliegende Studie über einen Zeitraum von sechs Jahren erhoben wurden, und zwischenzeitlich die Kameraausstattung der Klinik für Nuklearmedizin modernisiert wurde, konnten nicht alle Patienten an der gleichen Gammakamera untersucht werden. Im Zeitraum bis Dezember 2010 erfolgten die Untersuchungen an einer Zweikopf-SPECT-Kamera (Prism 2000 XP, Fa. Philips), die im Jahr 2012 außer Betrieb genommen wurde, ab Anfang 2011 an einer SPECT/CT- Kamera der „Symbia-T2- Serie“ von Siemens. In den Jahren 2011 und 2012 bestand eine Übergangsphase, in der noch einzelne Untersuchungen an der Prism 2000 durchgeführt wurden.

Beide Kameratypen erlauben planare, Ganzkörper- und SPECT-Bildgebung, die SPECT/CT-Kamera zusätzlich die Aufnahme von low-dose-CT zur Schwächungskorrektur und besseren anatomischen Zuordnung der SPECT-Daten. Zur Darstellung und Auswertung der Bilddaten der Prism 2000 wurde die Philips-Odyssey-Software, für die Bilddaten der Symbia T2 die syngo MI Applications-Software benutzt.

2.4 Befundung

2.4.1 Durchführung

Um einen Bias der Befunder durch klinische Vorinformationen auszuschließen und um sicherzustellen, dass alle Szintigramme mit gleicher Genauigkeit bezüglich Anreicherungen am Pankreaskopf befundet werden, war es nötig, diese Szintigramme geblindet und in randomisierter Reihenfolge erneut visuell zu analysieren.

Da für die älteren Untersuchungen die Bilddokumentation nur in Form von Papierausdrucken verfügbar war, wurde diese Form für alle Untersuchungen gewählt, um vergleichbare Bedingungen zu gewährleisten. Die Papier-Bildausdrucke der Szintigramme aller Patienten wurden dafür aus den Akten entnommen und so präpariert, dass nur noch das eigentliche Bild ohne weitere Informationen über den Patienten zu sehen war. Fehlten Bildausdrucke in den Akten, so wurden diese vor der Bildpräsentation durch erneuten Ausdruck des elektronisch archivierten Bildmaterials ergänzt. Bei 44 Patienten mussten zuvor einzelne Szintigramme und/oder SPECT-Bilder neu gedruckt und ggf. neu rekonstruiert werden, da die Bilder nicht mehr in den Akten vorlagen.

Die Untersuchungen wurden in randomisierter Reihenfolge nummeriert und anschließend in numerischer Reihenfolge zwei Fachärzten der Nuklearmedizin präsentiert, wobei das zu einer Untersuchung gehörende Bildmaterial immer zusammenhängend präsentiert wurde. Das Vorhandensein und die Intensität von Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf wurden semiquantitativ mit Hilfe eines Scores (siehe Tabelle 2) erfasst. In Fällen, in denen 2 Befunder keine übereinstimmende Beurteilung abgeben konnten, war eine Konsens-Bildung mit einem dritten Beurteiler vorgesehen.

Unabhängig davon wurden für alle Patienten die verfügbaren Befunde von morphologisch-strukturellen Bildgebungen sowie OP-Ergebnissen und Histologie-Befunden erhoben. Diese wurden mit Hilfe von Hausarzt-/Facharzt-Recherchen mit selbst angefertigten Fragebögen (Anhang) ergänzt und aktualisiert, um so eine längere Nachbeobachtungszeit zu überblicken und um fehlende Befunde vervollständigen zu können. Nach Abschluss der Befundung und Datenerhebung erfolgt die „Entblindung“ der Szintigraphie-Daten und die patientenbezogene Zuordnung der verblindet durchgeführten Befundung zu den übrigen Befunden.

Bei zwei Patienten (Nr.118/Nr.119) die jeweils mehr als eine Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd erhielten, fiel nach Entblindung auf, dass für die verschiedenen Untersuchungen unterschiedliche Scores vergeben worden sind. Diese geblindet vergebenen Scores wurden für die weitere Auswertung der Studie verwendet. Zusätzlich wurde nach Gesamt- Score-Vergabe das dazugehörige SPECT/CT-Bildmaterial der fraglichen Untersuchungen an der Work-Station mit Fokussierung auf den Pankreaskopf neu rekonstruiert. Im Anschluss wurden, außerhalb der eigentlichen Studien-Auswertung, die Scores für diese Untersuchungen anhand des neu rekonstruierten Bildmaterials überprüft (siehe Kapitel 3.4).

2.4.2 Score-System

Die Szintigramm-Analysen wurden mit einem selbst dafür entwickelten Score-System durchgeführt.

Das Score-System ist von 0-4 gestaffelt und dient der Quantifizierung der optisch festgestellten Anreicherung am Pankreaskopf in den ausgedruckten Szintigrammen der Patienten. Außerdem sollte mit Hilfe des Scores unterschieden werden, ob die detektierten Anreicherungen dem Pankreaskopf zugeschrieben werden konnten (fokal), oder ob diese Anreicherungen eher in der Umgebung zu sehen waren (diffus). Befunde mit einem Score von ≥ 2 wurden als positiv bzgl. Anreicherung am Pankreaskopf und Befunde mit einem Score ≤ 1 wurden als negativ gewertet.

Score	Definition
0	keine Anreicherung am Pankreaskopf oder Umgebung (negativ)
1	multifokale/diffuse Anreicherung im Oberbauch, nicht dem Pankreaskopf zuzuordnen (negativ)
2	umschriebene Anreicherung am Pankreaskopf <Leberniveau (positiv)
3	umschriebene Anreicherung am Pankreaskopf =Leberniveau (positiv)
4	umschriebene Anreicherung am Pankreaskopf >Leberniveau (positiv)

Tabelle 2: Score-System

Dargestellt ist die Definition der vergebenen Scores. Für Informationen über Durchführung und Bedeutung der Scores siehe Kapitel 2.4.2.

Fazit:

Wurden Anreicherungen am Pankreaskopf gesehen, konnten diese durch das Score-System semiquantitativ eingeteilt werden. Auch fokale und diffuse Anreicherungen von Tektrotyd (Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf (fokal) / Patienten ohne Anreicherungen am Pankreaskopf (diffus)) konnten durch die Scores unterschieden werden.

2.5 Statistische Auswertung

Für die Darstellung der deskriptiven Statistik wurde das Programm Excel von Microsoft Office 2013 benutzt.

Demgegenüber wurde für die vergleichende Statistik das Programm SigmaStat Version 3.5, Copyright 2006 Systat Software Inc. verwendet. Das Signifikanzniveau lag bei jeder Analyse bei $P < 5\%/0,05$.

2.6 Hausarzt/Facharzt-Fragebögen

Da Patienten auch außerhalb des Universitätsklinikums Düsseldorf bildgebende Untersuchungen bzw. Operationen erhielten, wurden gezielt die Hausärzte/ Fachärzte der Patienten angeschrieben. Der Kontakt erfolgte durch einen Fragebogen (Anhang) an die Ärzte. Dieser Fragebogen sollte zum einen fehlende Untersuchungen ergänzen und zum anderen den Nachbeobachtungszeitraum/Follow-up erweitern. Mit Nachbeobachtungszeitraum/Follow-up ist der Zeitraum gemeint, der zwischen der Tektrotyd-Szintigraphie und dem letzten uns vorliegenden Staging liegt. Angegeben wurde der Beobachtungszeitraum/Follow-up in dieser Studie in Monaten.

2.7 Immunhistochemische Darstellung von Somatostatinrezeptoren

Für die Darstellung von Somatostatinrezeptoren (SSR) auf Gewebeproben im pathologischen Institut im UKD werden im Rahmen der Immunhistochemie die polyklonalen Anti-Somatostatin Rezeptor 2-Antikörper (UMB-1) verwendet. Das Verhältnis der immunhistochemisch gefärbten Tumorzellen wird in Prozent in Bezug auf die gesamten Tumorzellen angegeben. Die Färbeintensität der Tumorzellen wird semiquantitativ mithilfe eines Score-Systems beurteilt. Je nach Dichte der SSR im Tumorgewebe wird ein Score von 0-3+ vergeben (37).

2.8 Bildmaterial von Patienten

Im Folgenden werden repräsentative Bildbeispiele für das in dieser Studie verwendete Score System gezeigt. Dargestellt sind 3D-Displays der SPECT/CT-Untersuchung 4-6 h p.i., die die Region des Pankreaskopfes in allen 3 Schnittebenen darstellen.

Die obere Bildreihe zeigt jeweils die fusionierten SPECT/CT-Bilder mit Darstellung der SPECT in Spektrum-Farbskala, die mittlere Bildreihe die SPECT-Rekonstruktionen in einer Grauwert-Farbskala und die untere Bildreihe die entsprechenden Rekonstruktionen des low-Dose CT.

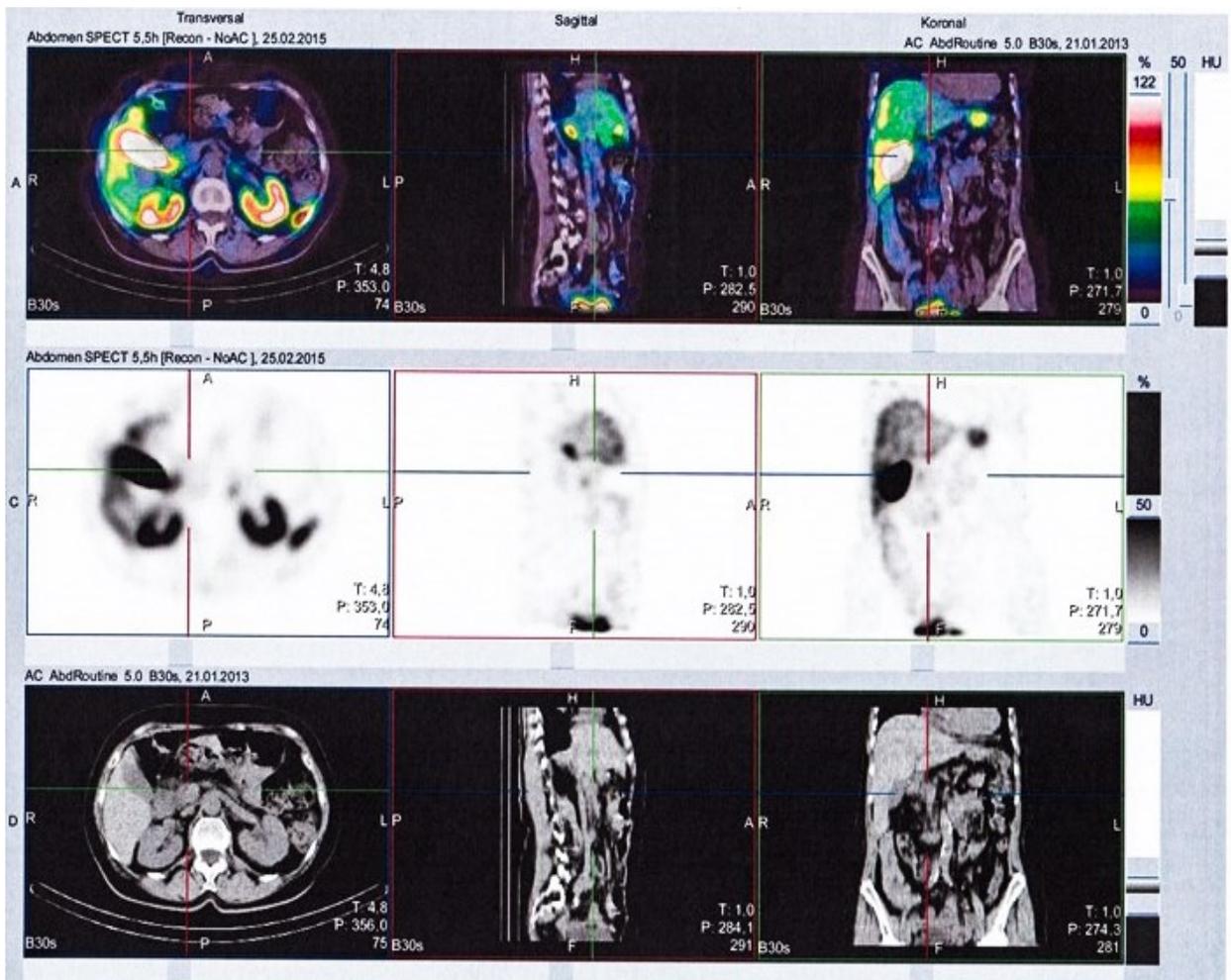


Abbildung 1: Bildmaterial mit einem Score von null

Ganzkörperzintigraphie nach i.v.-Gabe von 750 MBq Tc-99m-Tectrotyd und SPECT/CT von einer 74-jährigen Patientin mit einem Paragangliom hochcervical links. Frage nach weiteren Paragangliomen/Metastasen. Bei dieser Patientin wurde keine Anreicherung am Pankreaskopf gesehen, weshalb ein Score von null vergeben wurde.

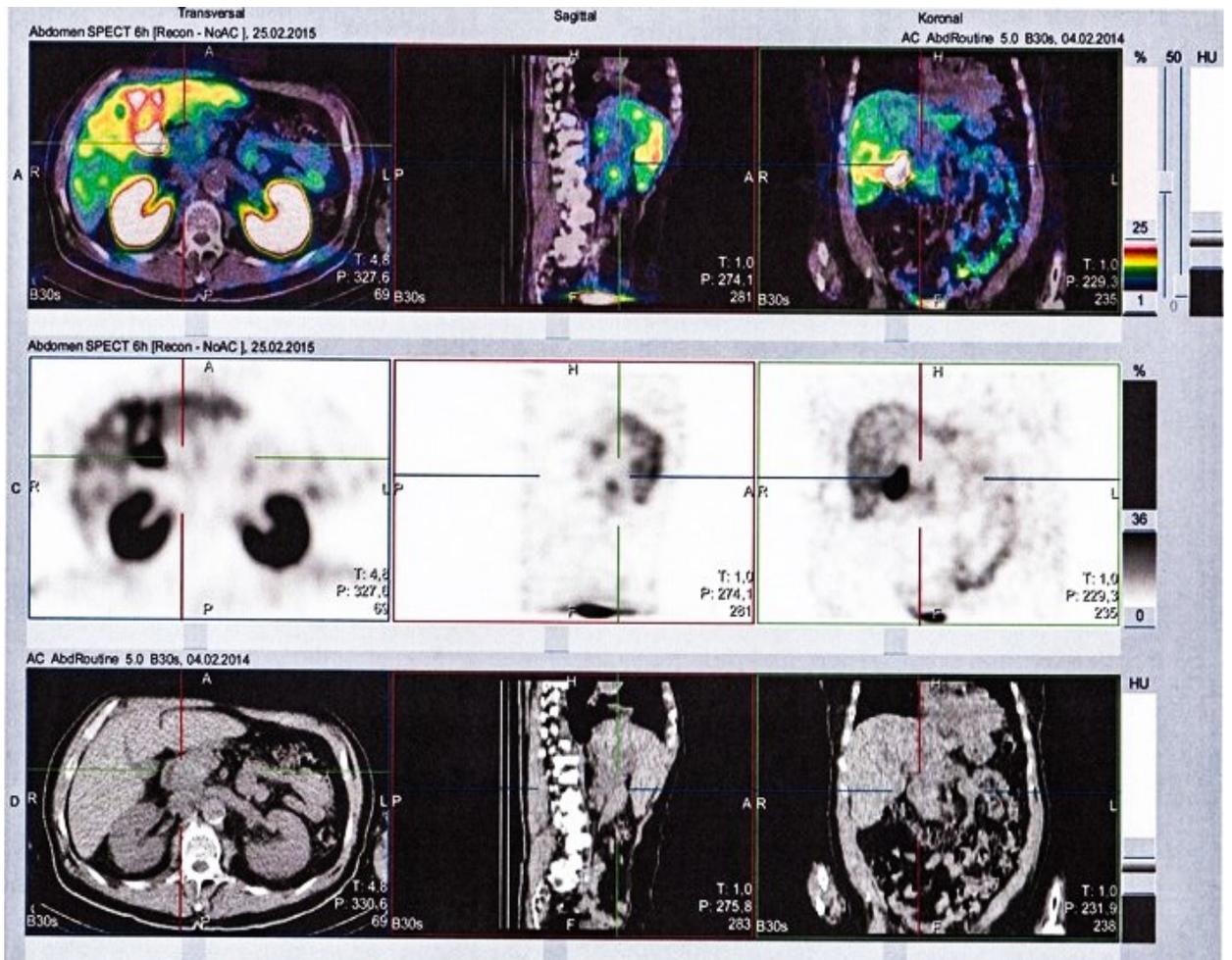


Abbildung 2: Bildmaterial mit einem Score von eins

Ganzkörperzintigraphie nach i.v.-Gabe von 765 MBq Tc-99m-Tektrotyd sowie SPECT/CT von einem 55-jährigen Patienten mit einem kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom der Tonsille links mit cervicalen, mediastinalen, abdominalen und inguinalen Metastasen. Frage nach Anreicherung von Tektrotyd in den Metastasen.

Hier ist ein Beispiel für eine diffuse Anreicherung in der Lokalisation des Pankreaskopfes mit einem Score von eins dargestellt. Die Anreicherungen sind wahrscheinlich dem Dünndarm zuzuordnen.

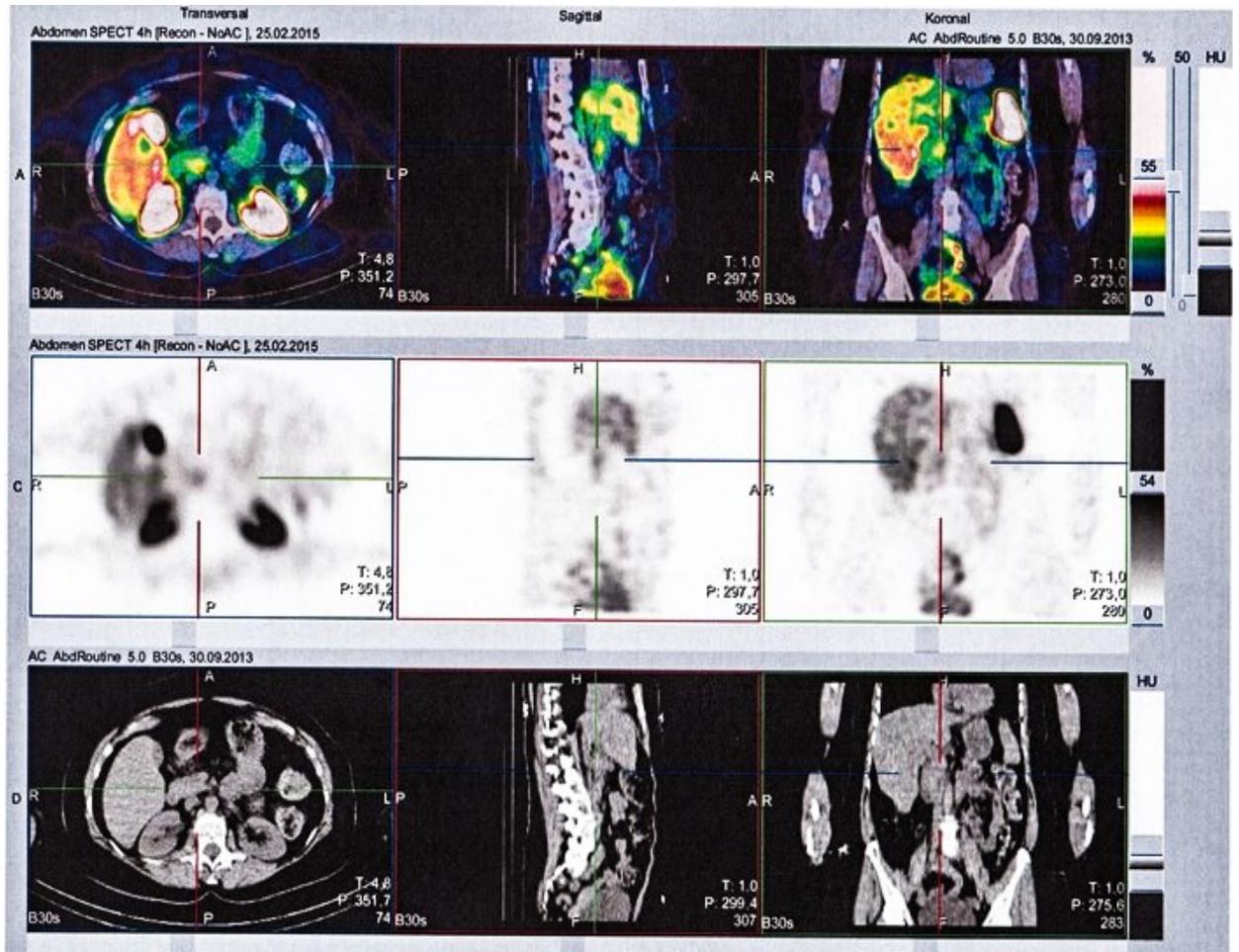


Abbildung 3: Bildmaterial mit einem Score von zwei

Ganzkörperszintigraphie nach i.v.-Gabe von 830 MBq Tc-99m-Tetrotyd sowie SPECT/CT von einer 51 jährigen Patientin mit einem cervicalen Paragangliom mit Infiltration der Trachea und Wachstum nach endoluminal. Tetrotyd-Szintigraphie zur Ausbreitungsdiagnostik und Frage nach weiteren Paragangliomen / Metastasen.

Hier ist ein Beispiel für einen Score von zwei dargestellt. Die Intensität der Anreicherung am Pankreaskopf liegt unterhalb des Leberniveaus.

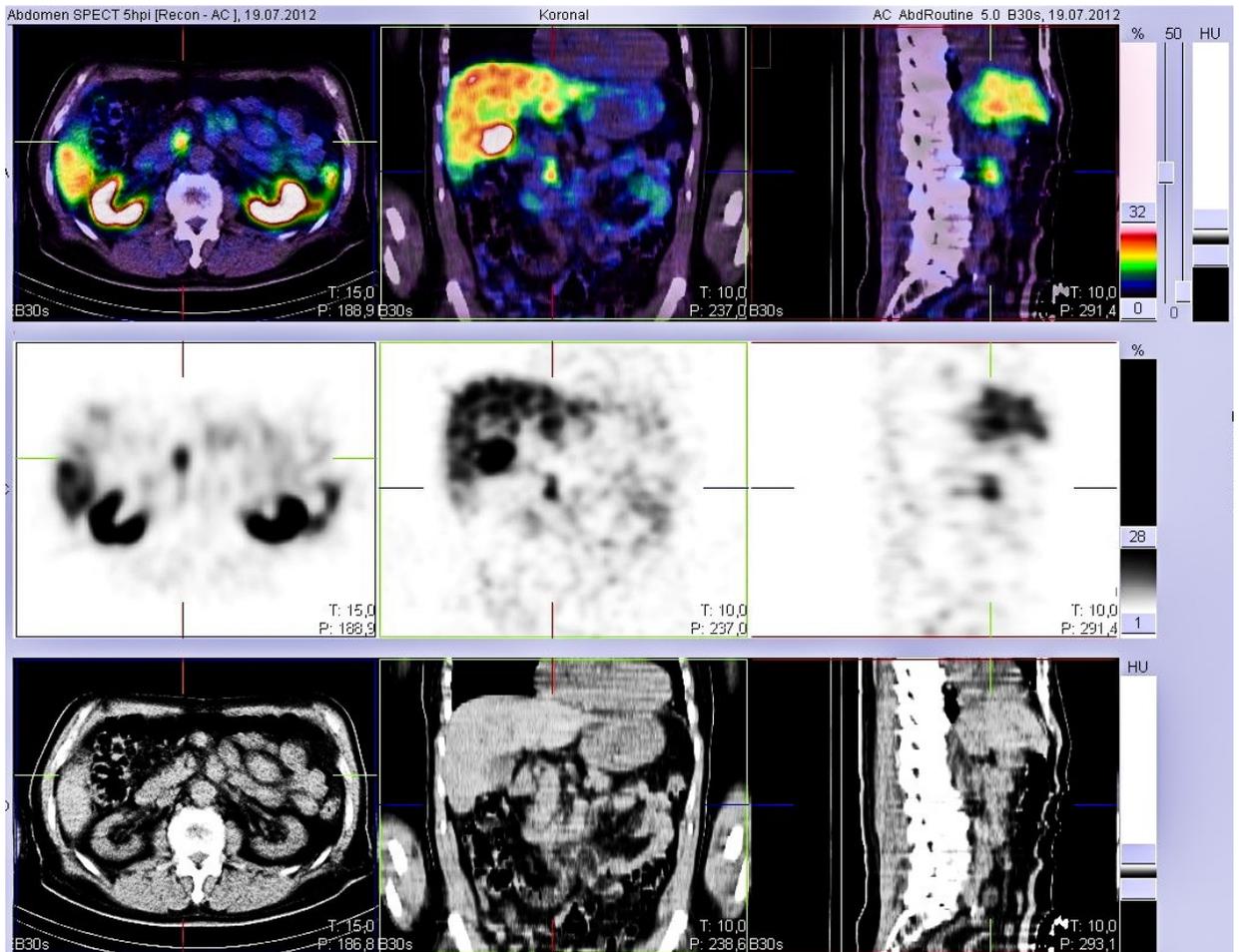


Abbildung 4: Bildmaterial mit einem Score von drei

Ganzkörperszintigraphie nach i.v.-Gabe von 780 MBq Tc-99m-Tectrotyd sowie SPECT/CT von einem 73-jährigen Patienten mit unklarer Hypertonie und unklarer Diarrhoe-Neigung. V.a. ein Karzinoid.

Hier ist ein Beispiel für einen Score von drei dargestellt. Die Intensität der Anreicherung am Pankreaskopf liegt im Leberniveau.

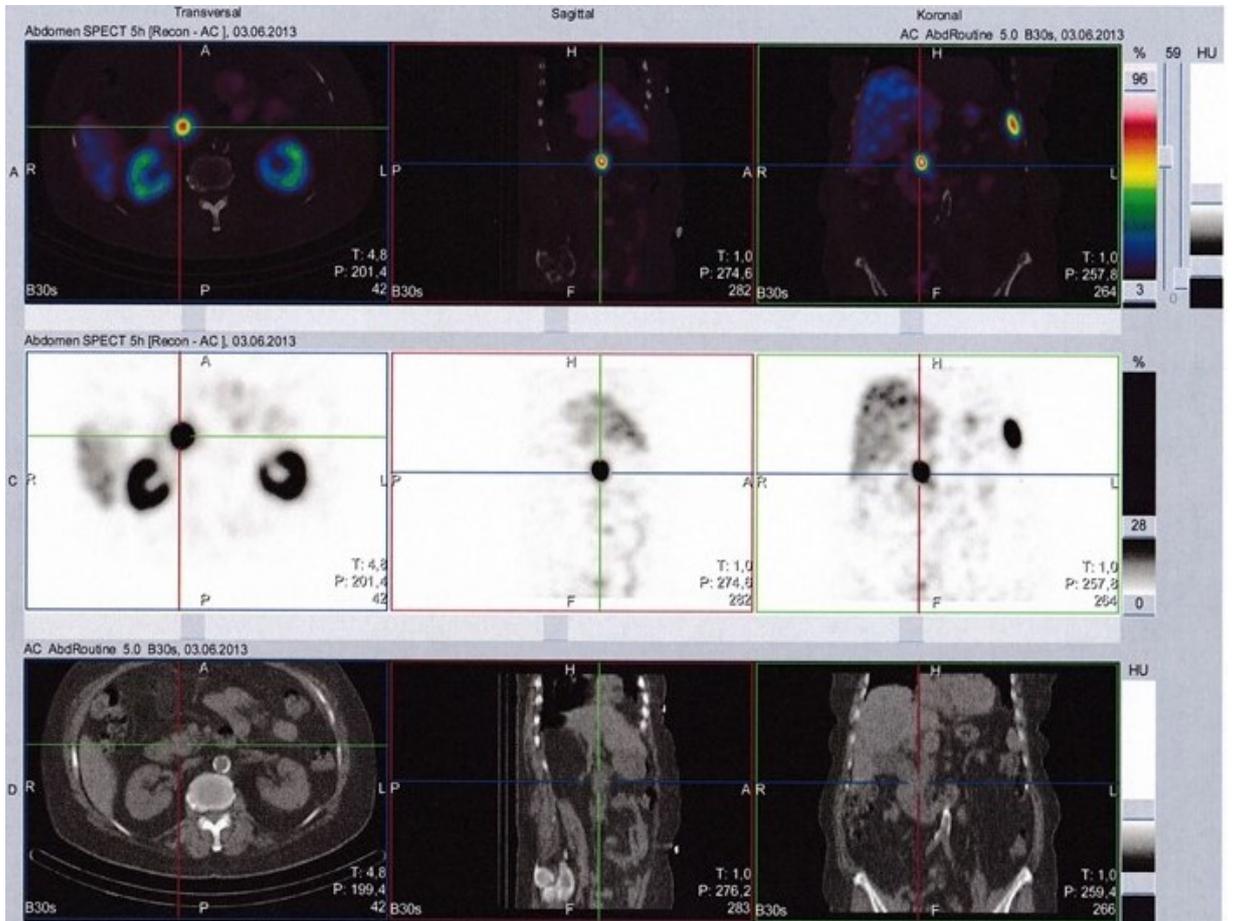


Abbildung 5: Bildmaterial mit einem Score von vier

Ganzkörperszintigraphie nach i.v.-Gabe von 790 MBq Tc-99m-Tectrotyd sowie SPECT/CT von einer 74-jährigen Patientin mit einer langsam größenprogredienten Raumforderung des Pankreaskopfes bei Z.n. Thyreoidektomie wegen pap. Schilddrüsen-Ca. V.a. NEN des Pankreas. Hier ist ein Beispiel für einen Score von vier dargestellt. Die Anreicherung am Pankreaskopf liegt deutlich über Leberniveau.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel wird die Häufigkeit von Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf patienten- und untersuchungsbasiert dargestellt. Patientenbasiert bedeutet hier, dass die Darstellung auf die absolute Patientenzahl von 119 bezogen ist. Patienten, die mehrere Untersuchungen erhalten haben, werden nur einmal gezählt. Haben Patienten mehrere Untersuchungen mit mehreren Scores (z.B. Score 1,1,1), dann wird der Mittelwert (hier also Score von 1) für die statistische Berechnung herangezogen. Nur bei zwei Patienten (Nr.118/119) gibt es uneinheitliche Scores (Nr.118: Score 3,1/ Nr. 119: Score 2,2,1,1,3). Auch hier wird ein Mittelwert berechnet (Nr. 118 Score: 2/Nr. 119 Score: 2). Die Gesamt-Score-Verteilung dieser Arbeit besteht also zum einen aus Score-Mittelwerten bei Vorliegen von Mehrfachuntersuchungen und zum anderen aus Score-Angaben bei Einzeluntersuchungen.

Untersuchungsbasiert bedeutet, dass alle Szintigraphie-Untersuchungen der Patienten als Beobachtungs-Grundlage herangezogen wurden, bei Patienten, die mehrere Untersuchungen erhalten haben, gehen diese Untersuchungen unabhängig voneinander in die Auswertung ein. Neben der Score-Verteilung dieser Arbeit geht dieses Kapitel auch auf die Ergebnisse der Hausarzt –und Facharztrecherchen ein. Außerdem wurden in einem anderen Kapitel (3.6) mögliche Einflussfaktoren auf die Score-Verteilung bzw. auf physiologische Anreicherungen untersucht.

3.1 Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf, patientenbasiert

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien auf alle Untersuchungen wurden 119 Patienten mit insgesamt 130 Untersuchungen in die Studie eingeschlossen.

43 von 119 Patienten (36%) hatten in dieser Studie Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf. Bei 9 der 43 Patienten (21%) wurden pathologische Korrelate zur Tektrotyd-Anreicherung gefunden.

Bei 34 der 43 Patienten (79%) wurden keine pathologischen Korrelate zur Tektrotyd-Anreicherung gesehen. Bezogen auf das Gesamtkollektiv bedeutet das, dass bei 34 von 119 Patienten (29%) Anreicherungen von Tc-99 Tektrotyd am Pankreaskopf ohne ein pathologisches Korrelat und ohne Hinweis auf einen Tumor am Pankreaskopf in der

Nachbeobachtungsphase gesehen wurden. Diese Fälle wurden in dieser Studie als physiologische Anreicherungen gewertet.

Bei den verbleibenden 76 von 119 Patienten (64%) wurden keine Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf gesehen.

Vier der 76 Patienten ohne Tektrotyd-Anreicherung am Pankreaskopf (5%) wiesen bildmorphologisch und histopathologisch Tumore am Pankreaskopf auf.

Nr.	Tumor	Grading	SSR-Score	SSR-Marker
1	NET	G1	1+	UMB1
2	Adeno-Ca	keine Angabe	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
3	NET	G2	3+	UMB1
4	Papillen-Ca	G3	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
5	NET	G2	3+	UMB1
6	NET	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
7	Insulinom	G1	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
8	Insulinom	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben
9	NET	Keine Angaben	Keine Angaben	Keine Angaben

Tabelle 3: Histopathologische Korrelate fokaler Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf

Patienten mit Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf, bei welchen jedoch ein Tumor am Pankreaskopf diagnostiziert wurde. Bei drei histopathologischen Präparaten wurde keine SSR-Suche mittels UMB1-Marker durchgeführt. Bei vier Patienten waren in den zur Verfügung stehenden Unterlagen keine weiteren Informationen über histopathologische Befunde zu finden. Im UKD (Uniklinikum Düsseldorf) wurde der Marker UMB1 (Anti-Somatostatin Receptor 2 Antibody) für die Suche von SSR an Gewebeproben benutzt. Je nach Dichte der Rezeptoren wurden SSR-Scores verteilt.

Nr.	Tumor	Grading	SSR-Score	SSR-Marker
1	neuroendokrines Karzinom	G2	0	UMB1
2	Adeno-Ca	G2	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt
3	NET	G2	0	UMB1
4	Insulinom	keine Angabe	nicht durchgeführt	nicht durchgeführt

Tabelle 4: Histopathologische Befunde am Pankreaskopf

In der vorliegenden Tabelle sind alle vier Patienten ohne Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf aufgelistet, bei welchen ein maligner Tumor am Pankreaskopf diagnostiziert wurde. Bei zwei Patienten wurden keine SSR mittels UMB1-Marker in der Immunhistochemie gesucht. Bei einem der Patienten lagen keine weiteren Informationen über das Grading des Tumors vor.

3.2 Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf, untersuchungsbasiert

46 von 130 Untersuchungen (35%) zeigten in dieser Studie Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf. Bei 9 von 46 Untersuchungen wurden pathologische Korrelate zur Tektrotyd-Anreicherung gesehen. Die pathologischen Korrelate sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Es wurden also bezogen auf alle Untersuchungen in 37 von 130 Untersuchungen (28%) physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf gesehen.

Bei 84 von 130 Untersuchungen (65%) wurden keine Anreicherungen vom Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf gesehen.

Vier von 84 Untersuchungen ohne Tektrotyd-Anreicherung am Pankreaskopf (5%) wiesen histopathologisch Tumore am Pankreaskopf auf. Die histopathologischen Befunde sind in Tabelle 4 aufgeführt.

3.3 Score-Ergebnisse

Dargestellt sind hier Diagramme der Score-Vergaben unserer Studie. Neben der Gesamt-Score-Verteilung wurden Score-Verteilungen bei Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf graphisch dargestellt.

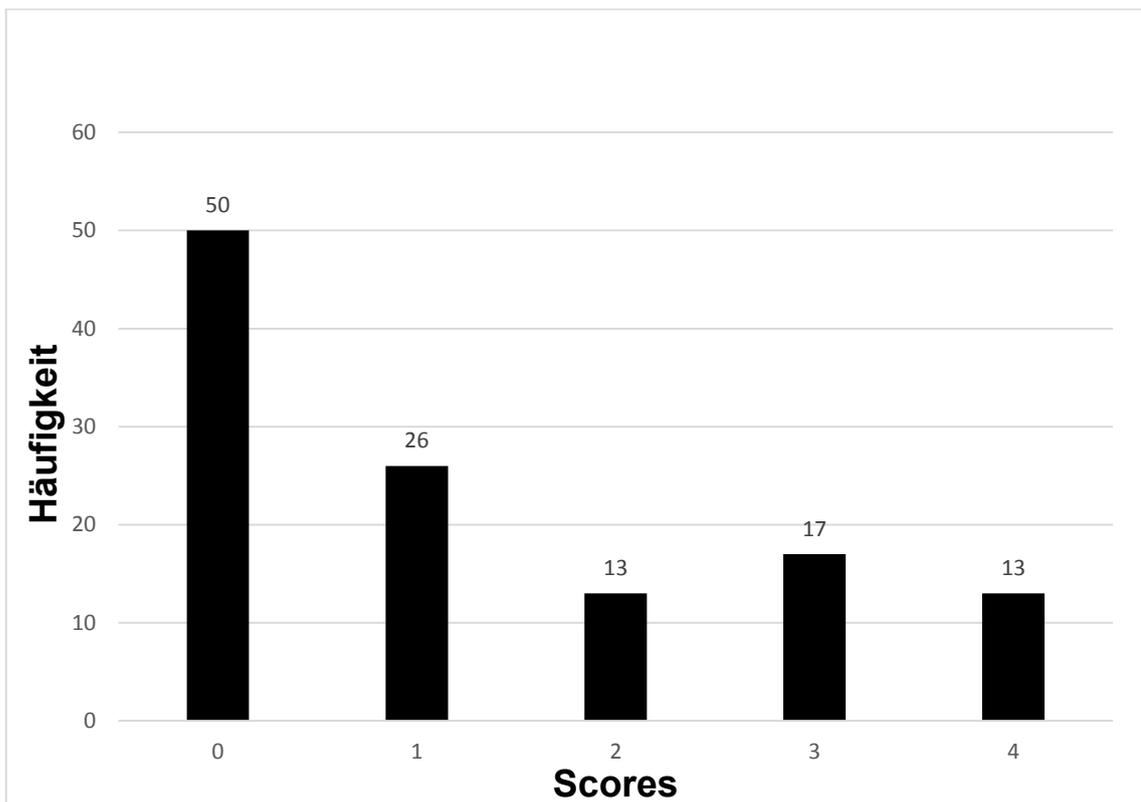


Diagramm 1: Score Verteilung aller 119 Patienten

Werden alle Patienten betrachtet, kommt ein Score von null (n=50) mit 42% am häufigsten vor. Ein Score von eins (n=26) kommt an zweiter Stelle mit 22% vor. Ein Score von drei (n=17) wurde zu 14% an dritter Stelle gesehen. Ein Score von zwei und vier (n=13) wurde jeweils zu 11% gleichermaßen häufig gesehen.

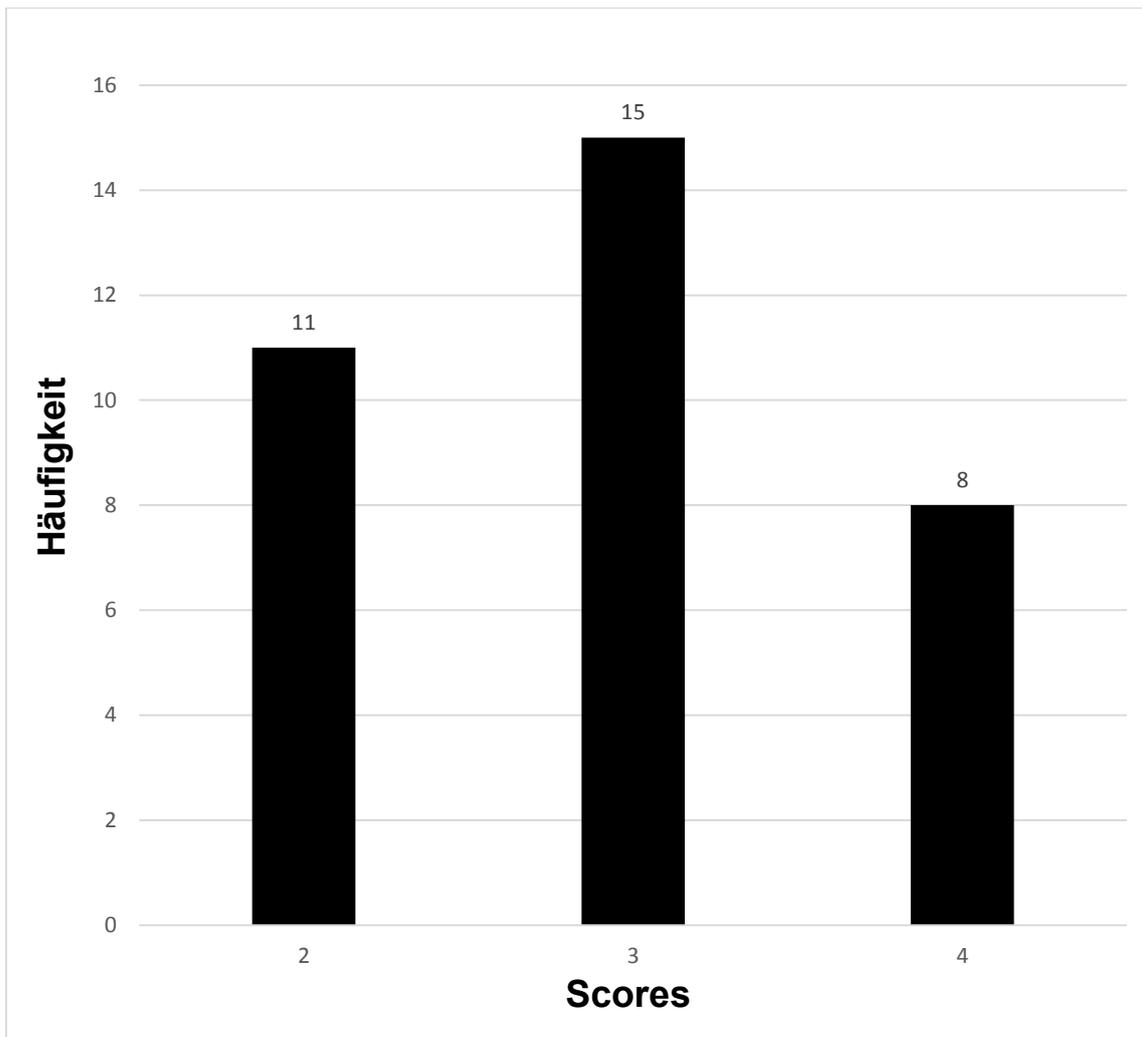


Diagramm 2: Score Verteilung bei allen 34 Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf ohne pathologisches Korrelat (physiologische Anreicherungen)

Physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf waren in allen drei Intensitäten vorhanden. Ein Score von zwei wurde 11-mal (32%), ein Score von drei 15-mal (44%) und ein Score von vier 8-mal (24%) vergeben. Bei Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf (n=34) lag der Median bei einem Score von 3.

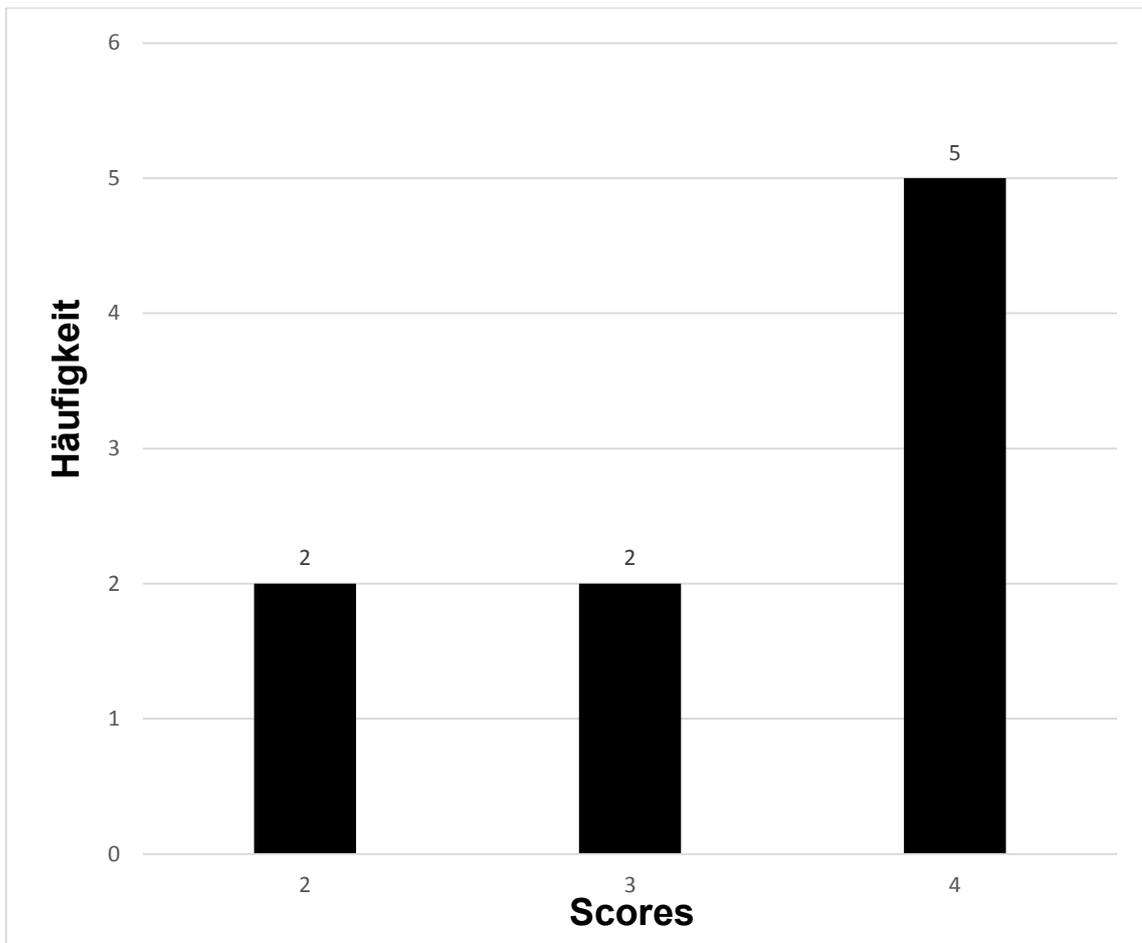


Diagramm 3: Score Verteilung der 9 Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf und pathologischem Korrelat

Bei diesen Patienten wurde in der morphologischen Bildgebung und histopathologisch ein Tumor am Pankreaskopf nachgewiesen (siehe Kapitel 3.1 Tabelle 3).

Ein Score von zwei wurde 2-mal (22%), ein Score von drei 2-mal (22%) und ein Score von vier 5-mal (56%) vergeben. Bei Patienten mit pathologischen Anreicherungen am Pankreaskopf (n=9) lag der Median der Score-Verteilung bei 4

3.4 Ergebnisse für Patienten mit mehr als einer Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd

Nr.	Score
77	0, 0
84	1, 1, 1
93	0, 0
94	2, 2
95	1, 1
118	3, 1
119	2, 2, 1, 1, 3

Tabelle 5: Patienten mit mehr als einer Tc-99m Tektrotyd-Untersuchung und vergebene Scores

Insgesamt hatten sieben Patienten aus unserer Arbeit mehr als eine Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd. Außer bei Patient Nr.118/119 waren die Scores für den gleichen Patienten bei wiederholten Untersuchungen reproduzierbar

Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, wurde für die zwei Patienten (Nr. 118/119), für die bei wiederholten Untersuchungen in der verblindeten Auswertung unterschiedliche Scores vergeben wurden, im Anschluss die SPECT/CT-Daten erneut mit Fokus auf den Pankreaskopf hin rekonstruiert. Damit sollte der Frage nachgegangen werden, ob die wechselnden Scores Ausdruck einer von Untersuchung zu Untersuchung variierenden Anreicherung von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf sind, oder ob sie eher auf eine nicht immer auf die Darstellung des Pankreaskopfes optimierte Bilddarstellung zurückzuführen sind, wodurch vorhandene Anreicherungen ggf. nicht korrekt erfasst werden.

Nach erneuter Bildrekonstruktion und -Darstellung wurden neue Scores vergeben. Wie in Tabelle 5 zu sehen, wurden bei Patient Nr.119 nach Pankreas-optimierter Darstellung der Bilddaten alle Untersuchungen mit einem Score von 3 beurteilt, obwohl sie vorher sehr unterschiedlich eingeschätzt wurden. Für 2 von 5 Untersuchungen resultierte

daraus eine Änderung der Klassifizierung von „negativ“ auf „positiv“.

Bei Patient Nr.118 waren auch nach Rekonstruktion zwei verschiedene Scores vorhanden, die aber, im Gegensatz zu den Ergebnissen der geblindeten Auswertung, beide als „positiv“ einzustufen waren.

Kapitel 4.2.4 geht genauer auf die Bedeutung dieser Ergebnisse für unsere Studie ein.

Nr.	Diagnosen	Scores vor Re- konstruktion	Scores nach Re- konstruktion
118	Multiple neuroendokrine Karzinome des Dünndarms mit zwei mesenterialen Lymphknotenmetastasen	1	2
		3	3
119	Karzinoid des li. Lungenoberlappens mit multiplen oss. Metastasen	2	3
		2	3
		1	3
		1	3
		3	3

Tabelle 6: Score-Veränderungen zweier Patienten nach Rekonstruktion der SPECT-CT Daten

Dargestellt sind die Scores vor und nach pankreas-optimierter Rekonstruktion von SPECT/CT Daten zweier Patienten.

3.5 Hausarzt/ Facharzt-Fragebögen und Follow-up Zeiträume

Wie in Kapitel 2 beschrieben wurden Fragebögen konstruiert, um zusätzliche bildgebende/histopathologische Befunde über mögliche Pankreopathologien der Patienten zu erhalten. Dies erfolgte, um den Follow-up Zeitraum der Patienten zu vervollständigen oder zu verlängern.

Für die insgesamt 144 Patienten zu Beginn der Studie wurden insgesamt 113 Fragebögen abgeschickt (Für die restlichen 31 Patienten gab es von Seiten der Praxen keine Zustimmung für einen Versand dieser Bögen). Von diesen 113 Fragebögen sind 53 vollständig ausgefüllt wieder an uns zurückgesendet worden. Dies entspricht 47%. Ergebnis der Fragenbogen-Recherche: Der Follow-up Zeitraum zwischen Tekrotyd-Szintigraphie und letztem Staging verlängerte sich bei zehn Patienten im Mittel um 24 Monate. Für die restlichen Patienten lieferten die Fragebögen weder neue Follow-up Untersuchungen noch neue Informationen bzgl. einer Pankreopathologie. Bei keinem Patienten wurde durch die Ausdehnung des Follow-up eine vorher unbekannte Pankreas-Raumforderung neu diagnostiziert. Die genauen Follow-up Zeiträume sind in der Gesamttabelle im Kapitel 7.2 ersichtlich. Insgesamt lagen uns für 80 Patienten Befunde zum weiteren Follow-Up vor. Der Mittelwert der Follow-up Zeiträume der 119 Patienten lag bei 10 Monaten, der Median bei 5 Monaten. Werden nur die 80 Patienten mit weiteren Befunden zum Follow-up betrachtet, liegt dort der Mittelwert bei 15,5 Monaten und der Median bei 10 Monaten.

3.6 Analyse möglicher Einflussfaktoren auf physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf

1. Gibt es einen signifikanten Unterschied zwischen der Altersverteilung in der Gruppe der Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf und der Restgruppe der Patienten?

Der Median in der Altersverteilung lag bei beiden Gruppen bei 61 Jahren. Ein Mann-Whitney Rank Sum Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen. (P-Wert: 0,751)

2. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung bei Patienten mit unterschiedlichen Scores?

Der Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks Test zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Altersverteilung bei Patienten mit unterschiedlichen Scores. Es wurde jedoch eine Tendenz sichtbar, dass Patienten mit einem Score von 4 die älteste Gruppe darstellten. (P-Wert: 0,067)

Score	Mediane (Alter)
0	60
1	59
2	53
3	58
4	74

Tabelle 7: Mediane in Abhängigkeit der Scores

Verteilungen der Mediane des Alters der Patienten mit unterschiedlichen Scores aus unserer Studie. Einen signifikanten Unterschied konnte nicht berechnet werden. Die angegebene Tendenz, dass Patienten mit einem Score von vier die älteste Gruppe darstellen, ist hier sichtbar (Score 4 = Median 74 Jahren).

3. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Score-Verteilung bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus?

Der Median der Scores bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus lag bei 1. Der Mann-Whitney Rank Sum Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Score-Verteilung bei Patienten mit und ohne Diabetes Mellitus. (P-Wert: 0,867)

4. Gibt es einen signifikanten Unterschied in der Score-Verteilung bei männlichen und weiblichen Patienten?

Der Median bei männlichen/weiblichen Patienten lag bei 1. Der Mann-Whitney Rank Sum Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Score-Verteilung und unterschiedlichem Geschlecht. (P-Wert: 0,209)

4 Diskussion

Diese Studie beschäftigt sich mit der Frage, ob bzw. in welcher Häufigkeit physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf existieren. Hinweise dafür präsentierte Garai et al., 2016 (36) in einer retrospektiven Studie mit 310 Patienten, die eine Diagnostik mit Tc-99m Tektrotyd ab 2013 erhielten. Dort wurden Anreicherungen am Processus uncinatus bei 1-2% der untersuchten Patienten gesehen. Jedoch wurden diese Anreicherungen nicht weiter untersucht. Eine Bedeutung der Anreicherungen kann aus dieser Studie nicht entnommen werden.

Die Erfahrungen der Klinik für Nuklearmedizin an den Universitätskliniken Düsseldorf, die bisher aber nicht systematisch ausgewertet wurden, lassen ein wesentlich häufigeres in Erscheinung treten solcher physiologischen Anreicherungen vermuten.

Für den SPECT-Tracer In-111 Octreotid, der international bereits wesentlich länger auf dem Markt etabliert ist, konnten wir hingegen in der Literatur nur zwei Case-Reports finden, die über Einzelfälle mit physiologisch vermehrter Anreicherung des Tracers am Pankreaskopf/Processus uncinatus berichten (34, 35).

In unserer Studie wurden bei 34 von 119 Patienten (29%) physiologische Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf gesehen.

Die Ergebnisse unserer Studie sind vergleichbar mit bereits bestehenden Daten aus Studien mit PET-Tracern, die physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf mit einer Häufigkeit von 8-70% zeigten (1-5).

Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse einer Szintigraphie mit Tc-99m Tektrotyd mit jenen der Somatostatinrezeptor-affinen PET-Tracer lässt auch die Studie von Madrzak et al., 2016 (38) vermuten. 24 Patienten bekamen jeweils eine PET-CT und SPECT-CT Untersuchung. 3 Gruppen wurden gebildet: 1. Neudiagnose, 2. Staging bei bekanntem Tumor, 3. Follow-up nach Therapie. Angaben zu Tumorlokalisationen wurden nicht gemacht. Die PET-CT Untersuchung bildete hier den Goldstandard. Bezogen auf diesen Standard wurden die SPECT-CT Ergebnisse auf ihre Treffsicherheit ausgewertet.

Wichtig war in dieser Studie, ob die PET-CT Untersuchung eine Therapieänderung bei einem Patienten bewirkte. War dies der Fall und war es nicht möglich mit einer SPECT-CT Untersuchung diese Therapieänderung gleichermaßen zu bewirken, wurden diese Ergebnisse bezüglich der SPECT-CT als falsch negativ bewertet.

Als Ergebnis wird eine Treffsicherheit (accuracy) von 91,6% bei einer SPECT-CT Untersuchung mit Tektrotyd angegeben. Zu 91,6% lieferte also eine SPECT-CT Untersuchung mit Tc-99m Tektrotyd die gleichen Ergebnisse wie eine PET-CT Untersuchung mit Ga-68 DOTATATE oder DOTANOC bezüglich einer Therapie-Konsequenz. Eine Zusatzuntersuchung mit einer PET-CT mit Ga-68 DOTATATE oder DOTANOC brachte nur bei 2 von 24 Patienten eine relevante Änderung im Therapie-Vorgehen.

4.1 Arbeiten über physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf/ Processus uncinatus

Gabriel et al., 2007 prüften in einer prospektiven Studie mit 84 Patienten mit unterschiedlichen NEN, ob es einen Unterschied in der Detektierung, im Staging und im Follow-up von NEN zwischen PET-Tracern (hier Ga-68 DOTATOC) und SPECT-Tracern (hier Tektrotyd und Octreotid) gibt. Ausschlusskriterien wurden nicht genannt. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 58 Jahren (28-79 Jahren). Es waren 48 männliche und 36 weibliche Patienten eingeschlossen.

Diese Studie zeigte bei 57 von 84 Patienten (67,8%) einen vermehrten Uptake von Ga-68 DOTATOC im Pankreaskopf. Bei diesen Patienten war kein Tumor an dieser Lokalisation bekannt. Follow-up Informationen über die Bedeutung dieser Anreicherungen der 57 Patienten sind dieser Studie nicht zu entnehmen. Die Autoren äußern sich in der Arbeit nicht zu der Häufigkeit entsprechender Anreicherungen bei den SPECT-Tracern. (3).

Al-Ibraheem et al., 2011 untersuchten in einer Studie an 43 Patienten mit unterschiedlichen NEN die Bedeutung von Anreicherungen mit Ga-68 DOTATOC am Pankreaskopf.

Ausschlusskriterien waren: Vorangegangene Operation/Strahlentherapie am Pankreaskopf, ein Follow-up Zeitraum unter 6 Monate, nicht vollständiges Follow-up Material und bekannte Lebermetastasen. Das durchschnittliche Alter lag bei 64 Jahren (28-81 Jahre).

Dabei wurden bei 20 von 23 Patienten (87%) mit Anreicherungen am Pankreaskopf, physiologische Anreicherungen gesehen. Es wurden also bei 20 von 43 Patienten (46%) physiologische Anreicherungen gesehen. Diese Anreicherungen am Pankreaskopf (mean SUVmax 9,3 +/- 3,1) ohne pathologisches Korrelat hatten zudem ähnlich starke Intensitäten wie die hepatischen Anreicherungen (mean SUVmax 7,8 +/- 2,2). Anders war dies bei Patienten mit malignen Tumoren (mean SUVmax 51,6 +/- 15,7) am Pankreaskopf. Hierbei war die Anreicherungsintensität am Pankreaskopf deutlich intensiver als die physiologische Anreicherung in der Leber (mean SUVmax 8,5 +/- 1,8) (1). Jacobsson et al., 2012 zeigten, dass bei 35 von 50 Patienten (70%), die ein PET-CT mit Ga-68 DOTATOC erhielten, intensive Anreicherungen des Tracers am Processus uncinatus gesehen wurden (mean SUVmax 9,2 +/- 2,9). Alle Patienten in dieser Studie haben ein Vergleichs-CT erhalten. Diese Vergleichs-Bildgebungen zeigten bei allen Patienten ein normales Pankreasparenchym. Ausschlusskriterien waren:

Vorangegangene Operation am Pankreaskopf, bekannter Pankreaskopftumor und ein bekannter Diabetes Mellitus.

Das durchschnittliche Alter dieser Patienten lag bei 59 Jahren (14-88 Jahre), davon waren 26 weiblich und 24 männlich (2).

Kunikowska et al., 2012 führten eine prospektive klinische Studie mit 250 Patienten durch, in der das physiologische Verteilungsmuster von Ga-68 DOTATATE im PET-CT untersucht wurde. Klinische Daten/ Befunde der Patienten wurden zuvor zur Kenntnis genommen. Ausschlusskriterien wurden nicht genannt.

Von den 250 Patienten waren 90 männlich und 160 weiblich, mit einem durchschnittlichen Alter von 55 Jahren. Nach einer PET-CT Untersuchung bekamen alle Patienten ein Sono/CT/MRT-Follow-up, um pathologische von physiologischen Anreicherungen zu unterscheiden. Auffällig war, dass bei 40 von 250 Patienten (16%) der Processus uncinatus des Pankreas eine höhere Tracer-Anreicherung (mean SUVmax 9,2 +/- 3,3) zeigte als der Rest des Organs. Dabei zeigte die Leber ein mean SUVmax von 6,5 +/- 2,2.

Ein Follow-up mit o.g. Bildgebung zeigte bei allen 40 Patienten keine Tumore am Processus uncinatus (4).

Castellucci et al., 2011 untersuchten in einer retrospektiven Studie die Bedeutung und die Reproduzierbarkeit eines vermehrten Uptakes von Ga-68 DOTANOC am Pankreaskopf bei 100 Patienten mit extrapancreatischen NEN.

Ausschlusskriterien waren: bestehender maligner Tumor am Pankreaskopf und weniger als zwei Scans einer PET-CT Untersuchung mit DOTANOC eines Patienten.

Von den 100 Patienten waren 60 männlich und 40 weiblich. Ein Altersdurchschnitt wurde nicht angegeben. Während der Bildmaterialanalyse wurden zwei Arten von Anreicherungen am Pankreaskopf gesehen. Eine Art war eine diffuse Anreicherung am Pankreaskopf und am Processus uncinatus (23 Patienten). Die andere Art war eine fokale Anreicherung am Processus uncinatus (8 Patienten). Insgesamt wurden bei 31 von 100 Patienten (31%) vermehrte Anreicherungen am Processus uncinatus/Pankreaskopf gesehen, wobei im Follow-up an dieser Lokalisation keine Tumore festgestellt wurden.

Die diffusen Anreicherungen (mean SUVmax 5,0 +/- 1,6) zeigten eine ähnliche Anreicherungsintensität wie die Leberanreicherung (mean SUVmax 6,3 +/- 2,1). Bei den fokalen Anreicherungen (mean SUVmax 12,6 +/- 2,2) war die Anreicherungsintensität intensiver als die hepatischen Anreicherungen (mean SUVmax 6,4 +/- 1,5).

Ein Follow-up dieser 31 Patienten mit physiologischen Anreicherungen zeigte, dass sich die Anreicherungsmuster (diffus/fokal) über einen Zeitraum von 6-24 Monate nicht änderten. Auch bei Patienten ohne Anreicherungen am Pankreaskopf zeigten die Follow-up Untersuchungen keine neu aufgetretenen Läsionen am Pankreaskopf (5).

4.2 Ergebnisse anderer Arbeiten bezüglich physiologischer Tracer-Anreicherungen am Pankreaskopf im Vergleich zu unserer Arbeit

In diesem Abschnitt geht es darum, die im Kapitel 4.1 erwähnten Studien in einen Vergleich mit dieser Arbeit zu bringen. Hierbei wurden Gemeinsamkeiten und Unterschiede bezüglich Studiendesign und Ergebnissen durchleuchtet.

4.2.1 Bezugsgrößen der Datenerhebung

Um die Ergebnisse der o.g. Studien mit denen unserer Studie zu vergleichen, war es zunächst nötig, die Sichtweise der angegebenen Prozentzahlen in den jeweiligen Studien darzustellen. Dabei wurden zwei Möglichkeiten zur Darstellung der Prozentzahlen genutzt. Zum einen wurde die Anzahl der Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf auf die Gesamtanzahl der Studienteilnehmer bezogen. Zum anderen wurde die Anzahl der Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf auf die Gesamtanzahl der Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf bezogen.

Beide Werte werden allerdings deutlich beeinflusst von der Anzahl bzw. dem Anteil an Patienten mit pathologischen Anreicherungen am Pankreaskopf, die in die jeweilige Studie eingeschlossen sind. Sie sind damit nicht nur von den Eigenschaften der Tracer abhängig, sondern auch von der Patientenselektion (Ein- und Ausschlusskriterien der Studie) und von der Zusammensetzung des zur Verfügung stehenden Patientenkollektivs, die von Zentrum zu Zentrum variieren kann (nicht zuletzt abhängig vom Zuweisungsverhalten).

Werden diese zwei Möglichkeiten in unserer Studie angewandt, entstehen folgende Prozentangaben:

Möglichkeit 1: Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf geteilt durch die Gesamtpatientenzahl: $34/119=29\%$

Möglichkeit 2: Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf geteilt durch die Gesamtpatientenzahl der Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf: $34/43=79\%$

4.2.2 Vergleich der Studienergebnisse

Wurden die Prozentangaben aus der Möglichkeit 1 betrachtet, war unsere Studie (29%) am ehesten mit den Ergebnissen von Castellucci et al., 2011(5) (31%) vergleichbar. Kunikowska et al., 2012 (4) lag mit einer Anzahl von 16% unter und Al-Ibraheem et al., 2011(1) mit einer Anzahl von 46% über unserer Prozentangabe von 29%.

Wurden die Prozentangaben in den Studien jedoch mit der zweiten Möglichkeit angegeben, lag das Ergebnis von Al-Ibraheem et al., 2011 (1) mit 87% nahe bei unserem mit 79%.

Bei Gabriel et al., 2007 (3) wurden 68% und bei Jacobsson et al., 2012 (2) 70% der Anreicherungen am Pankreaskopf als physiologisch gewertet.

Für beide Betrachtungsweisen liegen unsere Ergebnisse im mittleren Bereich der in den anderen Arbeiten erzielten Werte und fügen sich somit sehr gut in die Beobachtungen der anderen Autoren ein.

In unserer Studie zeigten 15 von 34 Patienten (44%) mit physiologischen Anreicherungen eine Anreicherung am Pankreaskopf in der Intensität gleich dem Leberniveau. 11 von 34 Patienten (32%) zeigten Intensitäten unterhalb und 8 von 34 Patienten (24%) zeigten Intensitäten oberhalb des Leberniveaus. Die Mehrheit der Patienten unserer Studie hatte also physiologische Anreicherungen im Leberniveau. Auch Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit Ergebnissen aktueller Literatur. Al-Ibraheem et al., 2011 (1), Kunikowska et al., 2012 (4) und Castellucci et al., 2011 (5) führten in ihren Arbeiten an, dass die mean SUVmax Werte der physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf vergleichbar mit denen der hepatischen Anreicherungen waren.

4.2.3 Vergleich des Studiendesigns

Für einen Vergleich des Studiendesigns der in Kapitel 4.1 genannten Studien mit unserer Studie wurden demographischen Angaben wie Altersverteilung und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien herangezogen.

Das Durchschnittsalter (DA=59 Jahre) und die Altersverteilung (AV=20-87 Jahre) unserer Studie sind mit 4 von 5 in Kapitel 4.1 angegebenen Studien vergleichbar:

Al-Ibraheem et al., 2011(1) (DA=64 Jahre), (AV=28-81 Jahre),

Kunikowska et al., 2012(4) (DA=55,5 Jahre), (AV nicht angegeben),

Gabriel et al., 2007(3) (DA=58 Jahre), (AV=28-79 Jahre),

Jacobsson et al., 2012(2) (DA=59 Jahre), (AV=14-88 Jahre).

Zudem haben wir in unserer Auswertung keine Altersabhängigkeit der Anreicherungen gefunden (siehe 3.6).

Die Ausschlusskriterien unserer Studie waren zum einen das Vorliegen eines unvollständigen Bildmaterials und zum anderen ein bereits entfernter Pankreaskopf. Raumforderungen oder andere pathologische Befunde am Pankreaskopf wurden in unserer Studie nach einer retrospektiven verblindeten Bildanalyse der nuklearmedizinischen Bilddaten aufgedeckt und in dieser Arbeit beschrieben.

Jacobsson et al, 2012 (2) hatte die gleichen Ausschlusskriterien wie in unserer Studie bis auf den Ausschluss von Patienten mit Diabetes Mellitus. Auch Patienten mit Diabetes Mellitus wurden in unserer Studie aufgenommen. In unserer Auswertung (siehe 3.6) unterschieden sich Patienten mit DM in Intensität der Anreicherungen am Pankreaskopf nicht von Patienten ohne DM. In unserer Studie war bei 4 von 34 (12%) Patienten mit physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf ein DM bekannt (Drei Patienten mit DM2 und ein Patient mit Steroiddiabetes).

Auf Grund der kleinen Bezugsgruppe (n=34) ist keine signifikante Aussage über eine Einflussgröße vom DM auf physiologische Anreicherungen möglich.

Einen Studien-Ausschluss von Patienten eines hohen Alters oder mit einem DM wurde von uns nicht durchgeführt. Zum einen war es so möglich näher an reale Bedingungen der klinischen Praxis zu gelangen, da im klinischen Alltag mit Tc-99m Tektrotyd auch Patienten in unterschiedlichsten Altersgruppen oder mit diversen Vorerkrankungen untersucht werden. Zum anderen konnten wir so mögliche Einflussfaktoren auf physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf untersuchen (siehe 3.6).

4.2.4 Reproduzierbarkeit der Anreicherung von Tc-99m

Tektrotyd am Pankreaskopf über die Zeit

Castellucci et al., 2011 (5) zeigten in ihrer Studie, dass die physiologischen Anreicherungen von Ga-68 DOTANOC am Pankreaskopf bei 31 Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 6-24 Monaten konstant blieben.

Eine ähnliche Beobachtung wurde auch in unserer Studie gemacht. Von insgesamt sieben Patienten mit mehreren Tektrotyd Untersuchungen zeigten initial fünf Patienten (Beobachtungszeitraum 0-39 Monate) keine Veränderungen in der Anreicherungsintensität am Pankreaskopf. Bei zwei Patienten (Nr.118 und119) wurden in der geblindeten Auswertung wiederholter Untersuchungen unterschiedliche Scores vergeben, sodass beide Patienten teils als „positiv“ und teils als „negativ“ bzgl. Anreicherungen am Pankreaskopf beurteilt wurden. Um den Ursachen dieser Diskrepanz auf den Grund zu gehen wurden sämtliche SPECT-Daten beider Patienten erneut und unabhängig von der geblindeten Studienauswertung an der work-station des SPECT-CTs mit Fokus auf den Pankreaskopf neu rekonstruiert und dargestellt. Im Anschluss wurden erneut Scores vergeben. (siehe Kapitel 3.4). In dieser erneuten Beurteilung wurden alle Untersuchungen beider Patienten als „positiv“ bzgl. Anreicherungen am Pankreaskopf eingestuft. Bei Patient Nr. 119 (ursprüngliche Einstufung: Scores 2, 2, 1, 1, 3) wurde für alle Untersuchungen ein Score von drei vergeben. Somit waren diese Anreicherungen über die mehrfachen Untersuchungen hinweg einheitlich. Die in der initialen geblindeten Auswertung gesehenen Unterschiede sind am ehesten darauf zurückzuführen, dass die Fragestellungen zur Tektrotydszintigraphie dieser fünf Untersuchungen des Patienten Nr. 119 nicht auf den Pankreaskopf bezogen waren.

(Indikation 1: Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei NET li. Lungenoberlappen.

Indikation 2: V.a. oss. Metastasen des NET.

Indikation 3: Verlaufskontrolle, V.a. hep. Metastasen des NET.

Indikation 4: Verlaufskontrolle.

Indikation 5: Unklare Diarrhoen, Verlaufskontrolle).

Bei Patient Nr. 118 (ursprüngliche Einstufung: Scores 3,1) wurde in der pankreas-orientierten Befundung ein Score von zwei und drei vergeben. Auch bei diesem

Patienten wurden initial keine Fragestellungen zur Tektrotydszintigraphie bzgl. des Pankreaskopfs geäußert.

(Indikation 1: V.a. NET Dünndarm.

Indikation 2: Frage nach Rezidiv bei Z.n. NET Dünndarm).

Hierbei waren also die Intensitäten beider Anreicherungen weiterhin gering unterschiedlich, die Wertung als „positiv“ jetzt aber gleichbleibend.

Insgesamt blieb also auch in unserer Studie bei den Patienten, die mehr als eine Untersuchung erhielten, das Vorhandensein oder die Abwesenheit von physiologischen Anreicherungen am Pankreaskopf über die Zeit unverändert.

4.3 Ursachen für physiologische Anreicherungen von SSR-Liganden am Pankreaskopf

In der aktuellen Literatur werden mehrere Gründe für physiologische Anreicherungen von Somatostatinanaloga am Pankreaskopf genannt.

Im Pankreas sind endokrinen Zellen in Form von Langerhans-Inseln verteilt. Im gesamten Pankreas kommen diese Langerhans-Inseln in absteigender Häufigkeit in Corpus, Cauda und Caput vor (39).

In den Langerhans-Inseln bilden die β -Zellen die Hauptzellart. Diese β -Zellen bilden am häufigsten die SSR 1,2 und 5 aus. Generell exprimieren alle in den Langerhans-Inseln vorkommende Zellen (α -Zellen, β -Zellen, δ -zellen und PP-Zellen) SSR mit unterschiedlicher Dichte (40).

Castellucci et al., 2011 (5) sahen zum einen fokale und zum anderen diffuse Anreicherungen mit Ga-68 DOTANOC in Lokalisation des Pankreaskopfes. Sie gingen davon aus, dass eine Variabilität in der Verteilung der SSR-Subtypen im Pankreas selbst dazu führt, dass der Pankreaskopf intensiver anreichert als der Rest des Organs.

Ein Argument dagegen wäre, dass Langerhans-Inseln am häufigsten im Pankreas-Corpus vorkommen. Somit wäre eher eine Mehranreicherung im Corpus-Bereich zu erwarten. Ein weiterer Grund für eine physiologische Anreicherung kann die anatomische Nähe zum Duodenum bzw. zum hepatobiliären Ausscheidungsprozess sein (1).

Jedoch werden Anreicherungen im Pankreaskopf schon sehr früh nach Injektion mit einem Tracer gesehen, wenn noch keine biliäre Exkretion zu erwarten ist (2).

Jacobsson et al., 2012 (2) führten einen embryologischen Grund für einen erhöhten Uptake am Processus uncinatus an. Der Processus uncinatus entsteht aus der ventralen Pankreasanlage und gelangt durch die Darmdrehung nach posterior caudal. Der andere Teil des Pankreas entsteht aus der dorsalen Pankreasanlage. Durch die unterschiedliche embryologische Entstehung der Anteile sind die Zellen im Pankreasgewebe auch unterschiedlich verteilt. Im Processus uncinatus herrschen vor allem die PP-bildenden Zellen vor. Diese Zellen exprimieren auch SSR. Hier stellt sich die Frage, ob die beschriebenen physiologischen Anreicherungen dem caudalen Teil (Processus uncinatus) oder dem cranialen Teil des Pankreaskopfes (stammt aus der dorsalen Pankreasanlage) zugerechnet werden können.

Dies ist mit den vorliegenden Arbeiten nicht zu beantworten, denn fünf Arbeiten beschrieben physiologische Anreicherungen am gesamten Processus uncinatus und zwei allgemein am Pankreaskopf.

In unserer Studie wurde nicht zwischen Pankreaskopf (gesamt) und Processus uncinatus unterschieden, da dies eine differenzierte Darstellung der Pankreasregion in Fusion mit morphologischer Bildgebung erfordert hätte und anhand des ausgedruckten Bildmaterials nicht möglich war. Deshalb kann auch mit unserer Arbeit nicht geklärt werden, ob physiologische Anreicherungen nur dem Processus uncinatus oder dem gesamten Pankreaskopf zugeschrieben werden können.

Albers et al., 2014 (35) beschrieben einen Fall eines 74-jährigen Patienten mit gesteigertem Uptake von In-111 Octreotid in der Szintigraphie am Processus uncinatus. Kontroll-CT und -MRT zeigten keine Läsionen. Eine anschließende histopathologische Untersuchung des Gewebes zeigte eine Hyperplasie von Zellen, die vermehrt das Pankreatische Polypeptid (PP) bilden. Durch die embryologische Entwicklung des Processus uncinatus aus den ventralen Anteilen der Pankreasanlage existieren andere biochemische Gegebenheiten bezogen auf die SSR-Expression als in den anderen Abschnitten des Pankreas.

Bunning et al., 2007 (34) zeigten ähnlich wie Albers et al., 2014 in einem Case-Report ein „neuen“ Pitfall in der Bildgebung mit In-111 Octreotid auf. Ein 71-jähriger Patient hatte ein falsch positives Ergebnis in der SSR-Szintigraphie. Es wurde eine Mehranreicherung am Pankreaskopf gesehen, welche anschließend, bei V.a. einen Tumor, durch eine Whipple-OP entfernt und histopathologisch untersucht wurde.

Im histopathologischen Befund wurden keine malignen Läsionen gesehen. Es wurden hyperplastische Inselzell-Regionen (pancreatic polypeptide cell hyperplasia (PPCH)) mit allen Zellreihen des Pankreas gesehen. Vor allem Pankreatisches Polypeptid (PP) bildende Zellen wurden mit einer Häufigkeit von 50 -80% im posterioren Teil des Pankreaskopfes identifiziert. Diese Zellen reagierten stark mit SSR-2A Antikörpern im durchgeführten Test. Die Lokalisation der PPCH entsprach nach genauer Prüfung der Region mit vermehrtem Uptake von In-111 Octreotid.

Es gibt derzeit nur wenige Arbeiten, die über PPCH berichten. Ouyang et al., (41) sprechen von derzeit acht veröffentlichten Arbeiten über PPCH. Da es sich bei den beiden Case-Reports nur um Einzelfälle handelt, ist derzeit keine Verallgemeinerung über diese Beobachtung möglich.

Serrano-Vicente et al., 2017 (42) führten ein Case-Report an, in dem es um vermehrte Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreasschwanz eines 70-jährigen Mannes mit linksseitigen abdominellen Schmerzen geht.

Eine 4h p.i. Ganzkörper Tektrotyd-SRS mit 740MBq plus SPECT-CT zeigte eine schwache Mehranreicherung im Bereich des Pankreasschwanzes.

Nachdem eine Sonographie im Abdomen kein Ergebnis lieferte, wurde mittels einer CT und MRT Untersuchung eine 20mm im Durchmesser große noduläre Raumforderung am Pankreasschwanz gesehen. Mit dem Verdacht auf ein NEN wurde anschließend operiert.

Den Grund der vermehrten Anreicherung lieferte nach durchgeführter Hemipankreatektomie und Splenektomie die pathologische Untersuchung. Es wurde eine akzessorische Milz intrapankreatisch im Schwanz gefunden.

Das Vorhandensein einer „intrapancreatic accessory splen“ (IPAS) wurde durch Osher et al., 2016 (43) in einem Review analysiert. Dort wird von derzeit 46 Fällen mit IPAS berichtet von denen 29 als pankreatische NEN fehlgedeutet wurden.

Eventuell können solche IPAS auch in anderen Bereichen des Pankreas vorkommen, wie z.B. im Pankreaskopf. Dies würde eine Mehranreicherung von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf erklären. Die oben genannten 46 beschriebenen Fälle zeigten jedoch, dass fast ausschließlich alle IPAS im Pankreasschwanz vorhanden waren (43). Dies könnte an der engen Nachbarschaft zur Milz liegen.

Kim et al., 2008 (44) führten Lokalisationen an, wo eine akzessorische Milz häufig gesehen wurde:

Milzhilum, Pankreasschwanz, Omentum majus, Mesenterium, Wand des Dünndarms, Adnexen und Scrotum (44). Anders als bei einer IPAS, kommt eine akzessorische Milz nicht intrapankreatisch vor. Das Vorkommen einer akzessorischen Milz in anderer Lokalisation als das Pankreas selbst aber in der Nähe zum Pankreaskopf könnte eventuell zu Fehlinterpretationen bzgl. einer NEN am Pankreaskopf führen.

In der aktuellen Literatur konnten wir bisher keinen Fall mit IPAS am Pankreaskopf und fehlgedeuteten Anreicherungen mit Somatostatinanaloga finden.

Eine Klärung der Ursachen für physiologische Anreicherungen am Pankreaskopf kann auch durch unsere Arbeit nicht geleistet werden, dies entsprach auch nicht unserer Zielsetzung.

Derzeit bleibt dieses Phänomen in seiner Ursache noch unklar, aber unsere Arbeit kann helfen, es in seiner Häufigkeit richtig einzuschätzen.

4.4 Schwachpunkte dieser Arbeit

Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf wurden in unserer Studie als physiologisch gewertet, wenn in der aktuellen morphologischen Bildgebung und im weiteren Follow-up kein Hinweis auf einen pathologischen Befund am Pankreaskopf gefunden wurde. Jedoch waren die Follow-up Zeiträume der Patienten in unserer Studie unterschiedlich lang. Mindest- Follow-up- Zeiträume als Ausschlusskriterium wie bei Al Ibraheem et al., 2011 (1) wurden in unserer Studie nicht benutzt. Bei 80 Patienten in unserer Studie lagen Befunde zu weiteren Follow-up Untersuchungen vor, hier betrug der mittlere Follow-up Zeitraum 15,5 Monate, was etwas länger ist, als jener von Al Ibraheem et al., 2011(1) mit einem mittleren Follow-up Zeitraum von 14 Monaten. Für die genauen Follow-up Angaben siehe Kapitel 3.5 und Kapitel 7.2.

Es ist also nicht völlig auszuschließen, dass Patienten aus unserer Studie zu einem späteren Zeitpunkt einen pathologischen Befund an der Lokalisation der als physiologisch bewerteten Anreicherungen entwickelt haben könnten. Allerdings hat sich in dem hier betrachteten Patientenkollektiv in keinem Fall eine Raumforderung am Pankreas erst im Verlauf der Nachbeobachtung entwickelt. Alle pathologischen Befunde am Pankreaskopf bestanden bereits zum Zeitpunkt des primären Staging. Eine methodische Beschränkung dieser Arbeit bildet die Einschätzung der Scores auf der Grundlage von Papierausdrucken der ursprünglichen Bilddokumentation (siehe Kapitel 2.4). Da während der Betrachtung dieser Ausdrücke in Papierform die Funktion

der dynamischen Bildaussteuerung/Schnittführung der Originaldaten durch den Betrachter am Auswertungsmonitor nicht mehr gegeben ist, muss mit Einschränkungen der Bewertungs-Genauigkeit gerechnet werden. Die höchste Genauigkeit wäre durch die Befundung von SPECT/CT-Daten am Befundungsmonitor gegeben. Die Papierausdrucke dienen im klinischen Alltag nur einer Befunddokumentation und sind zur eigentlichen Befunderstellung nicht zugelassen.

Für diese Arbeit musste auf die in den Patientenakten vorliegende Bilddokumentation zurückgegriffen werden, um die Bilder für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten in möglichst vergleichbarer Form präsentieren zu können. Durch einen zwischenzeitlichen Gerätewechsel im Jahr 2012, verbunden mit grundsätzlichen Änderungen des Betriebssystems und der Datenformate war für alle Untersuchungen aus den Jahren 2009 und 2010 und für einige Untersuchungen aus den Jahren 2011 und 2012 zum Zeitpunkt der Durchführung unserer Studie keine Betrachtung der Bilddaten am Befundungsmonitor möglich. Für diese Untersuchungen stellen die archivierten Papierausdrucke die einzige Möglichkeit einer retrospektiven Bildbetrachtung dar. Der Nachteil einer Score-Erhebung anhand der Papierausdrucke kommt besonders bei den Untersuchungen zum Tragen, bei denen die Pankreasregion für die ursprüngliche Indikation zur Tektrotyd-Szintigraphie von untergeordnetem Interesse war. So wurde z.B. bei Patienten mit Paragangliomen am Hals oder mit einem neuroendokrinen Tumor der Lunge der Pankreaskopf für die Befunddarstellung häufig nicht gezielt eingestellt und ausgedruckt. Das bedeutet, dass die Pankreasregion in z.T. nicht optimaler Bildaussteuerung (für unsere aktuelle Fragestellung), in relativ großer Schichtdicke oder eher am Bildrand gelegen dargestellt sein kann.

Dementsprechend lagen während der verblindeten Score-Analyse teilweise keine perfekten Bedingungen zur detaillierten Beurteilung des Pankreaskopfes vor. Diese etwas eingeschränkten Beurteilungs-Bedingungen können dazu führen, dass Tektrotyd-Anreicherungen am Pankreaskopf in ihrer Intensität unterschätzt werden, wenn sie auf Grund der Schichtdicke oder der Schnittführung nicht optimal erfasst sind. Ein Beispiel dafür liefert Patient 119 (siehe 4.2.4). Die Überschätzung einer eigentlich schwächeren Anreicherung ist hierdurch nicht wahrscheinlich. Durch die retrospektive Score-Erhebung an Hand von Papierausdrucken kann also die Zahl von Patienten mit Tektrotyd-Anreicherung am Pankreaskopf in unserer Studie unterschätzt, aber nicht überschätzt worden sein.

Diese Aussage wird untermauert durch die in Kapitel 3.4 und 4.2.4 näher erläuterten 2 Fälle, für die wir nach erneuter SPECT/CT-Rekonstruktion und für die Pankreasregion optimierte Bilddarstellung die Scores neu erhoben haben, weil sich bei wiederholten Untersuchungen differente Scores ergeben haben. Hier kam es bei 7 neu rekonstruierten SPECT-Datensätzen in 5 Fällen zum Hochsetzen des Scores und dadurch in 3 Fällen zu einer Änderung von „negativ“ zu „positiv“. In keinem Fall kam es zu einem Herabsetzen des Scores.

Eine deutlich übersteuerte Darstellung der ausgedruckten Bilder (z.B. zur Darstellung schwach anreichernder Befunde) kann die Beurteilung erschweren, ob eine positive Tektrotyd-Anreicherung im Pankreaskopf im oder über dem Niveau der hepatischen Speicherung liegt. Dieses Hemmnis war bei der Score-Erhebung im Rahmen unserer Studie von untergeordneter Bedeutung, weil immer Ganzkörper-Szintigramme in unterschiedlichen Aussteuerungen zur weiteren Einschätzung vorlagen und weil in den meisten Fällen auch die SPECT-Rekonstruktionen in unterschiedlichen Aussteuerungen ausgedruckt waren.

In dieser Arbeit wurde zudem versucht Einflussfaktoren auf physiologische Anreicherungen herauszuarbeiten. Diese Analyse ist in Kapitel 3.6 dargestellt. Da die Größe der Bezugsgruppen (Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf n=43) und (Patienten mit physiologischen Anreicherungen n=34) auf die sich die Analyse der Einflussfaktoren bezieht relativ klein sind, muss auch hier bei weiterer Unterteilung in Subgruppen mit Einbußen der statistischen Genauigkeit und -Bedeutung gerechnet werden.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammengefasst wurden in dieser Arbeit physiologische Anreicherungen von Tektrotyd am Pankreaskopf in ähnlicher Häufigkeit gesehen, wie sie für PET-Tracer beschrieben sind. Der genaue Grund für solche Anreicherungen ist noch nicht geklärt. In unserer Auswertung hat sich in einem unselektionierten Patientenkollektiv kein Zusammenhang zwischen Intensität oder Häufigkeit des Auftretens dieser Anreicherungen und Alter der Patienten, Geschlecht oder Vorhandensein eines Diabetes mellitus herausgestellt. Eine Aufklärung der kausalen Zusammenhänge wird auch in Zukunft schwierig sein, weil sich eine systematische histologische Aufarbeitung bei physiologischen Befunden verbietet. Das Wissen um diese Anreicherungen kann aber dazu beitragen, falsch positive Befunde oder sogar unnötige Operationen am Pankreaskopf zu vermeiden.

5 Literaturverzeichnis

1. Al-Ibraheem A, Bundschuh RA, Notni J, Buck A, Winter A, Wester HJ, et al. Focal uptake of ⁶⁸Ga-DOTATOC in the pancreas: pathological or physiological correlate in patients with neuroendocrine tumours? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(11):2005-13.
2. Jacobsson H, Larsson P, Jonsson C, Jussing E, Gryback P. Normal uptake of ⁶⁸Ga-DOTA-TOC by the pancreas uncinata process mimicking malignancy at somatostatin receptor PET. *Clin Nucl Med*. 2012;37(4):362-5.
3. Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48(4):508-18.
4. Kunikowska J, Krolicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikolajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2012;37(11):1052-7.
5. Castellucci P, Pou Ucha J, Fuccio C, Rubello D, Ambrosini V, Montini GC, et al. Incidence of increased ⁶⁸Ga-DOTANOC uptake in the pancreatic head in a large series of extrapancreatic NET patients studied with sequential PET/CT. *J Nucl Med*. 2011;52(6):886-90.
6. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9(1):61-72.
7. Cingam SR, Karanchi H. *Cancer, Carcinoid*. StatPearls. Treasure Island FL: StatPearls Publishing LLC.; 2017.
8. Schmitt AM, Blank A, Marinoni I, Komminoth P, Perren A. Histopathology of NET: Current concepts and new developments. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(1):33-43.
9. W. Böcker HD, Ph. U. Heitz, G. Höfler, H. Kreipe, H. Moch. *Pathologie*. München: Elsevier GmbH; 2012.
10. Komminoth P, Perren A. Disseminiertes neuroendokrines System. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, Höfler G, Kreipe H, Moch H, editors. *Pathologie*. 5te Aufl. München: Elsevier GmbH 2012. p. 343-50.
11. Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(3):273-98.
12. Oberg K, Krenning E, Sundin A, Bodei L, Kidd M, Tesselaar M, et al. A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016;5(5):174-87.
13. Grimaldi F, Fazio N, Attanasio R, Frasoldati A, Papini E, Angelini F, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) position statement: a stepwise clinical approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(9):875-909.
14. Oberg KE. The management of neuroendocrine tumours: current and future medical therapy options. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(4):282-93.
15. Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A tale of two tumors: treating pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine tumors. *Annu Rev Med*. 2015;66:1-16.
16. Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kusnierz K, Lampe P, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management

- guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2013;64(6):459-79.
17. Vinik AI, Gonzales MR. New and emerging syndromes due to neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(1):19-63, vii.
 18. Falchetti A. Genetics of multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: what's new and what's old. *F1000Res.* 2017;6.
 19. Varshney N, Kebede AA, Owusu-Dapaah H, Lather J, Kaushik M, Bhullar JS. A Review of Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Kidney Cancer VHL.* 2017;4(3):20-9.
 20. Philpott C, Tovell H, Frayling IM, Cooper DN, Upadhyaya M. The NF1 somatic mutational landscape in sporadic human cancers. *Hum Genomics.* 2017;11(1):13.
 21. Hasegawa K, Kudoh S, Ito T. Somatostatin receptor staining in FFPE sections using a ligand derivative dye as an alternative to immunostaining. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172030.
 22. de Herder WW, Hofland LJ, van der Lely AJ, Lamberts SW. Somatostatin receptors in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10(4):451-8.
 23. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, von Guggenberg E, Prommegger R, Warwitz B, et al. Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(11):2072-83.
 24. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology.* 2009;90(2):184-9.
 25. Storch D, Behe M, Walter MA, Chen J, Powell P, Mikolajczak R, et al. Evaluation of [99mTc/EDDA/HYNIC]octreotide derivatives compared with [111In-DOTA0,Tyr3, Thr8]octreotide and [111In-DTPA0]octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization? *J Nucl Med.* 2005;46(9):1561-9.
 26. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, Ulmer H, Watfah Rychlinski C, Mather SJ, et al. An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 2003;44(5):708-16.
 27. Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, Shcherbinin S, Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, et al. Patient-specific radiation dosimetry of 99mTc-HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52(9):1474-81.
 28. Gabriel M, Muehllechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommegger R, et al. 99mTc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49(3):237-44.
 29. Artiko V, Sobic-Saranovic D, Pavlovic S, Petrovic M, Zuvela M, Antic A, et al. The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (99m)Tc-HYNIC-TOC. *J BUON.* 2012;17(3):537-42.
 30. Artiko V, Afgan A, Petrovic J, Radovic B, Petrovic N, Vlajkovic M, et al. Evaluation of neuroendocrine tumors with 99mTc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2016;19(2):99-103.
 31. Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, Vicente A, Hoff PG, Corradi G, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT, 99mTc-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J Nucl Med.* 2014;55(10):1598-604.

32. Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, et al. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71(3):199-213.
33. Lee I, Paeng JC, Lee SJ, Shin CS, Jang JY, Cheon GJ, et al. Comparison of Diagnostic Sensitivity and Quantitative Indices Between (68)Ga-DOTATOC PET/CT and (111)In-Pentetreotide SPECT/CT in Neuroendocrine Tumors: a Preliminary Report. *Nucl Med Mol Imaging*. 2015;49(4):284-90.
34. Bunning J, Merchant SH, Crooks LA, Hartshorne MF. Indium-111 pentetreotide uptake by pancreatic polypeptide cell hyperplasia: potential pitfall in somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas*. 2007;35(4):372-5.
35. Albers MB, Maurer E, Kloppel G, Bartsch DK. Pancreatic polypeptide-rich islets in the posterior portion of the pancreatic head--a tumor mimic in somatostatin receptor scintigraphy. *Pancreas*. 2014;43(4):648-50.
36. Garai I, Barna S, Nagy G, Forgacs A. Limitations and pitfalls of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):93-8.
37. Korner M, Waser B, Schonbrunn A, Perren A, Reubi JC. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(2):242-52.
38. Madrzak D, Mikolajczak R, Kaminski G. Influence of PET/CT 68Ga somatostatin receptor imaging on proceeding with patients, who were previously diagnosed with 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC SPECT. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2016;19(2):88-92.
39. Ionescu-Tirgoviste C, Gagniuc PA, Gubceac E, Mardare L, Popescu I, Dima S, et al. A 3D map of the islet routes throughout the healthy human pancreas. *Sci Rep*. 2015;5:14634.
40. Kumar U, Sasi R, Suresh S, Patel A, Thangaraju M, Metrakos P, et al. Subtype-selective expression of the five somatostatin receptors (hSSTR1-5) in human pancreatic islet cells: a quantitative double-label immunohistochemical analysis. *Diabetes*. 1999;48(1):77-85.
41. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. *World J Gastroenterol*. 2011;17(2):137-43.
42. Serrano-Vicente J, Infante-Torre JR, Garcia-Bernardo L, Moreno-Caballero M, Martinez-Esteve A, Rayo-Madrid JI. Pancreatic accessory spleen. False positive with (99m)Tc-Octreotide. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2017;36(1):53-5.
43. Osher E, Scapa E, Klausner J, Greenman Y, Tordjman K, Melhem A, et al. PANCREATIC INCIDENTALOMA: DIFFERENTIATING NONFUNCTIONING PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS FROM INTRAPANCREATIC ACCESSORY SPLEEN. *Endocr Pract*. 2016;22(7):773-9.
44. Kim SH, Lee JM, Han JK, Lee JY, Kim KW, Cho KC, et al. Intrapancreatic accessory spleen: findings on MR Imaging, CT, US and scintigraphy, and the pathologic analysis. *Korean J Radiol*. 2008;9(2):162-74.

6 Tabellen-, Abbildungs- und Diagrammverzeichnis

Tabelle 1: Angaben zur Affinität von PET-Tracern zu verschiedenen SSR-Subtypen, entnommen aus Virgolini et al., 2016 (23)	14
Tabelle 2: Score-System	20
Tabelle 3: Histopathologische Korrelate fokaler Anreicherungen von Tc-99m Tektrotyd am Pankreaskopf.....	28
Tabelle 4: Histopathologische Befunde am Pankreaskopf	29
Tabelle 5: Patienten mit mehr als einer Tc-99m Tektrotyd-Untersuchung und vergebene Scores.....	33
Tabelle 6: Score-Veränderungen zweier Patienten nach Rekonstruktion der SPECT-CT Daten.....	34
Tabelle 7: Mittelwerte in Abhängigkeit der Scores	36
Abbildung 1: Bildmaterial mit einem Score von null.....	22
Abbildung 2: Bildmaterial mit einem Score von zwei	23
Abbildung 3: Bildmaterial mit einem Score von zwei	24
Abbildung 4: Bildmaterial mit einem Score von drei.....	25
Abbildung 5: Bildmaterial mit einem Score von vier.....	26
Diagramm 1: Score Verteilung aller 119 Patienten	30
Diagramm 2: Score Verteilung bei allen 34 Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf ohne pathologisches Korrelat/ physiologische Anreicherungen.....	31
Diagramm 3: Score Verteilung der 9 Patienten mit Anreicherungen am Pankreaskopf und pathologischem Korrelat.....	32

7 Anhang

7.1 Hausarzt/Facharztfragebogen

Universitätsklinikum Düsseldorf



Universitätsklinikum Düsseldorf – Postfach 101007 – D- 40001 Düsseldorf

Ansprechpartner: Durchwahl: ID-Patient Datum:
 Prof. Dr. med. H.-W. Müller/rth 0211/81-18540

Fragebogen UKD

Name Patientin/ Patient:
 Geburtsdatum:
 Datum der Tektrotyd-Untersuchung in Düsseldorf:

Zutreffendes bitte ankreuzen:

Bildgebung	Datum	pathologischer Befund am Pan-kreaskopf	unauffälliger Befund am Pan-kreaskopf	keine Befund vorhanden
1. Sonographie				
2. CT				
3. MRT				
4. Operation				

Mit freundlichen Grüßen

Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H. W. Müller
 Direktor der Klinik

Nuklearmedizinische Klinik

Direktor der Klinik
 Hr. Univ.-Prof. Dr. med. H. W. Müller
muk@uni-duesseldorf.de

Stellvertretende Direktorin
 Fr. Dr. med. C. Antke [christina](mailto:christina.antke@med.uni-duesseldorf.de)
na.antke@med.uni-duesseldorf.de

Chefsekretariat:
 Fr. A.-K. Thellmann
 Tel.: (0211) 81-18540
 Fax: (0211) 81-17041
thellmann@med.uni-duesseldorf.de

Oberärzte
 Fr. Dr. med. C. Antke
 Tel.: (0211) 81-17043
 Fax: (0211) 81-17041

Fr. Dr. med. K. Mattes-György
 Tel.: (0211) 81-16628
 Fax: (0211) 81-17041
katalin.mattes@med.uni-duesseldorf.de

Nuklearmedizinische Station
NU 01 (in Planung)
NU 21 (FZ Jülich)
 Tel.: (02461) 61-5763
 Fax: (02461) 61-8716

Nuklearmedizinische Diagnostik
 Leitstelle: (0211) 81-18554
 Tel.: (0211) 81-17037 (Terminvergabe)
 Fax: (0211) 81-19552

PET/CT (Terminvergabe)
 Tel.: (0211) 81-18540
 Fax: (0211) 81-17041

Strahlenschutz
 Leitung: Fr. Dipl.-Phys. S. Gaspers
 Medizinphysikexpertin
 Tel.: (0211) 81-08772
 Fax: (0211) 81-18776
susanne.gaspers@med.uni-duesseldorf.de

Hr. F. Steup
 Tel.: (0211) 81-17053
 Fax: (0211) 81-18776
frank.steup@med.uni-duesseldorf.de

Webseiten der Klinik
www.nuklearmedizin.uni-duesseldorf.de



7.2 Gesamttabelle

Tabellenüberschriften	Bedeutung
Ind. Tek.-Szinti	Indikation zur Tektrotyd-Szintigraphie
Erg. Tek.-Szinti + ED	Ergebnisse der Tektrotydszintigraphie und Entlassungsdiagnosen
Auff. Pank.	Auffälligkeit am Pankreas
DM	Diabetes Mellitus
Fok.Pank.Path.	Nachweis fokaler Pankreopathologie
ND bzgl. NET	Nebendiagnosen bzgl. des NET
S	Score (ggf. für mehrere Untersuchungen, dann in der zeitlichen Reihenfolge der Untersuchungen)
p./n.	Positiv/Negativ bzgl. der Anreicherung am Pankreaskopf
T	Follow-up Zeitraum in Monaten
A	Alter zum SPECT- Untersuchungszeitpunkt, (ggf. Mehrfachangaben, dann in der zeitlichen Reihenfolge der Untersuchungen)
G	Geschlecht

Tabelleninhalt	Bedeutung
+	Positiv
-	Negativ
J	Ja
N	Nein
Fett markiert	physiologische Fälle
W/M	Weiblich/ Männlich

Nr.	Ind. Tek.-Szinti	Erg. Tek.-Szinti + ED	Auff. Pank	DM	Fok. Pank Path.	ND bzgl. NET	S	p./n.	CT	MRT	Sono	OP	T	A	G
1	Staging bei Z.n. NET term. Ileum	Keine tektrotydspeichernde n Läsionen, Z.n. Resektion NET term. Ileum	Sono: Lipomatose	N	N	N	4	+	-	N.v.	-	N.v.	0	52	M
2	V.a. NET Lunge bei bipulmonalen und hep. Metastasen	NET Lunge	DM2	DM2	N	Hep.- und pulm. Metastasen des NET	3	+	-	N.v.	-	N.v.	7	69	M
3	V.a. NET Pankreas corpus bei unklarer RF im CT	RF Pankreas corpus (DD:NET, Karzinom) bei HCV-assoziiierter Leberzirrhose	Sono: Lipomatose CT: RF Pankreas corpus	N	N	N	3	+	-	N.v.	-	-	3	69	M
4	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/ Metastasen bei CUP-Syndrom	CUP-Syndrom mit pulm.-und oss. Metastasen mit neuroendokriner Differenzierung	N	N	N	Pulm.- und oss. Metastasen eines NET	1	-	-	N.v.	-	N.v.	0	40	W
5	V.a. NET Pankreas bei RF li. suprarenal pankreatischen Ursprungs	NET Pankreas cauda	NET Pankreas cauda	N	J	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	11	22	W
6	V.a. NET Pankreas cauda bei RF im CT	V.a. NET Pankreas cauda	CT/ Sono: RF	N	J	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	11	56	M

			Pankreascaud a Sono: Lipomatose													
7	V.a. hep. Metastasen durch Leberbiopsie bei Z.n. NET term. Ileum	Z.n. Resektion NET term. Ileum, neue hep. Metastasierung	N	N	N	Hep. Metastasen des NET	1	-	-	-	-	N.v.	3	50	W	
8	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/ Metastasen bei NET Magen	NET Magen, keine tektrotydspeichernden Läsionen	N	N	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	42	71	M	
9	Unklare Diarrhoen, unklare Hypertonie, V.a. Karzinoid bei RF re. Niere und Leber	Klarzelliges Nierenzellkarzinom rechts	N	N	N	N	2	+	-	N.v.	-	-	2	75	M	
10	RF re. Nebenniere, Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen	CUP-Syndrom mit multiplen Metastasen	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	71	M	
11	Frage nach Metastasierung bzw. Residuen bei Z.n. Ovarial-Ca mit neuroendokriner Komponente	Z.n. Ovarial-Ca mit neuroendokriner Komponente, keine tektrotydspeichernden Läsionen	N	N	N	N	3	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	12	51	W	
12	V.a. NET Pankreascorpus	V.a. NET Pankreascorpus bei unklarer RF Pankreascorpus	CT/ Sono: RF Pankre	N	J	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	71	M	

			ascorp us												
13	V.a. Pankreas-Ca mit hep. Metastasen	NET Pankreascauda mit hep. Metastasen	Sono: RF Pankre ascaud a NET Pankre ascaud a	N	J	Hep. Metastas en des NET	1	-	-	N.v.	-	-	24	61	M
14	Frage nach tektrotydspeichernd en Läsionen/ Metastasen	Z.n Pankreascaudaresektio n bei NET Pankreascauda (Gastrinom), neue multiple hep. Metastasen	Z.n NET Pankre ascaud a (Gastri nom) Sono: Lipoma tose	N	N	Multiple hep. Metastas en des NET	0	-	-	-	-	-	7	72	W
15	Tumornachsorge bei Z.n. NET Pankreaskorpus	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Pankreassegmentresek tion bei NET Pankreaskorpus	Z.n. NET Pankre askorp us	N	N	N	1	-	-	N.v.	-	-	36	44	M
16	Frage nach tektrotydspeichernd en Läsionen/ Metastasen	Malignes Insulinom mit multipler hep. Metastasierung	Maligne s Insulino m CT: Lipoma tose, Zysten Pankre	N	J	Multiple hep. Metastas en des NET	0	-	-	-	N.v.	N.v.	3	66	W

			ascaput und- corpus												
17	V.a. NET bei unklaren Diarrhoen und erhöhtem Chromogranin A	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, V.a. NET	DM2	DM2	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	0	28	M
18	V.a. Uterus-Ca, Frage nach oss. Metastasen	Uterus-Ca mit oss. Metastasen, keine tektrotydspeichernden Läsionen	N	N	N	N	1	-	-	N.v.	-	N.v.	3	36	W
19	Frage nach Metastasierung eines NET Uterus	NET Uterus mit pulm. Metastasierung, keine weiteren tektrotydspeichernden Läsionen	Sono: Lipoma tose	N	N	Pulm. Metastase n des NET	1	-	-	-	-	N.v.	45	54	W
20	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/Metastasen	NET Magen und gastroösophagealer Übergang	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	8	46	M
21	V.a. NET bei erhöhtem Chromogranin A und Gewebeplus an der Mesenterialwurzel	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, V.a. sklerosierende Mesenteritis	CT/Sono: Zyste Pankreas corp us Sono: Lipoma tose	DM2	N	N	1	-	-	N.v.	-	N.v.	36	77	W
22	V.a. ektopes ACTH-Syndrom bei Hypercortisolismus	Ektope ACTH-Produktion, keine tektrotydspeichernden Läsionen	Steroidinduzierter DM	DM	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	3	42	M

23	Primariussuche bei hep. metastasiertem NET	Hep.metastasierter NET Ileum	N	N	N	Hep. Metastasen des NET	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	76	W
24	Tumor li. Oberbauch, histopathologischer V.a. NET	NET li. Oberbauch mit hep. Metastasen	N	N	N	Hep. Metastasen des NET	0	-	N.v.	N.v.	N.v.	-	0	71	W
25	ÖGD gesicherter NET Duodenum, Frage nach Tektrotyd-Speicherung	Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor im Bulbus duodeni	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	36	67	M
26	Bronchial-Ca mit neuroendokriner Differenzierung, V.a. Metastasen	Cerebrale Filiae sowie multiple LK-Metastasen bei Bronchial-Ca mit neuroendokriner Differenzierung	N	N	N	LK-Metastasen des NET	0	-	-	N.v.	-	N.v.	5	59	M
27	Primariussuche bei CUP-Syndrom mit pulm. Metastasen	CUP-Syndrom mit pulm. Metastasen, Nebennierenadenom li.	N	N	N	pulm. Metastasen eines NET	3	+	-	-	-	N.v.	6	74	W
28	V.a. NET Zökum	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, follikuläres B-Zell-NHL	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	20	71	W
29	V.a. Paragangliom paraaortal retroperitoneal li. bei Z.n. Glomustumor cervical bds., Z.n. SD-Ca.	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, unklare paraaortale retroperitoneale RF bei Z.n. Glomustumor cervical bds. und SD-Ca.	Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	-	-	-	N.v.	20	39	W

30	V.a. NET bei Flush-Symptomatik und erhöhtem Chromogranin A	V.a. NET Pankreasaput	DM2	DM2	N	N	3	+	-	N.v.	-	N.v.	1	69	M
31	V.a. NET Pankreasaput bei RF CT	neuroendokrines Karzinom Pankreasaput bei Von-Hippel-Lindau Syndrom	CT/ Sono: RF Pankreasaput	N	J	N	1	-	+	N.v.	+	+	12	31	M
32	V.a. NET Pankreasaput	Pankreasaput-Ca	Pankreasaput -Ca	N	J	N	2	+	-	N.v.	N.v.	+	0	67	M
33	Primariussuche bei oss. Metastasen eines NET im BWS Bereich	Oss. Metastasen im BWS Bereich bei V.a. Paragangliom		N	N	N	0	-	-	-	N.v.	N.v.	1	61	M
34	V.a. NET Magen	Gering differenziertes, großzelliges, neuroendokrines Karzinom des Magens	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	57	M
35	V.a. Rezidiv bei Z.n. NET Dünndarm	Hep. Metastasen bei Z.n. NET Dünndarm	Sono: Lipomatose	N	N	NET	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	75	W
36	V.a. auf NET Pankreas bei unklaren Diarrhoen und Flush-Symptomatik	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Cushing-Syndrom	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	18	32	W
37	V.a. Gastrinom bei Hypergastrinämie	keine tektrotydspeichernden Läsionen, chronische Antrumgastritis mit Hypergastrinämie		N	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	0	38	W

38	V.a. NET bei erhöhtem Chrom. A	Hist. gesichertes neuroendokrines Karzinom der li. Mamma mit axillärer LK-Metastase	DM2	DM2	N	LK-Metastase des NET	3	+	-	N.v.	-	N.v.	3	70	W
39	Primariussuche bei hep. metastasiertem NET	Hep. metastasierter NET des term. Ileums	N	N	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	37	56	W
40	Primariussuche bei CUP-Syndrom	Multiple Lebermetastasen bei neuroendokrinem Karzinom + oss. Metastasen bei CUP-Syndrom	N	N	N	oss. -und hep. Metastasen eines NET	0	-	-	N.v.	-	N.v.	8	51	M
41	V.a. ektopes ACTH-Syndrom und V.a. kleinzelliges Bronchial-Ca	Keine tektrotydspeichernde n Läsionen, metastasiertes, kleinzelliges Bronchial-Ca mit ektopen ACTH-Syndrom und Cushing-Syndrom	Steroid induzierter DM	steroidinduzierter DM	N	N	2	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	7	53	M
42	Staging bei NET Magencorpus	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor Magencorpus	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	3	75	W
43	V.a. Insulinom bei rez. hypoglykämischen Episoden	Insulinom Pankreasaput	Insulinom Pankreasaput	N	J	N	1	-	-	-	-	+	24	37	W

44	V.a. NET bei erhöhtem Chrom. A	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Cushing-Syndrom	Sono: Lipomatose	DM1	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	12	61	W
45	Primariussuche bei hep. metastasiertem NET	Multiple hep. Metastasen bei NET Appendix	Sono: Lipomatose	N	N	Multiple hep. Metastasen des NET	0	-	-	N.v.	-	N.v.	10	69	W
46	V.a. Insulinom bei rez. hypoglykämischen Episoden	Unklare hypoglykämische Episoden bei V.a. Insulinom, keine tektrotydspeichernden Läsionen		N	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	0	53	W
47	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/ Metastasen bei hep. Metastasen eines NET mit unklarem Primarius	Multiple hep. Metastasen bei NET Ileum	Sono: Lipomatose	N	N	Multiple hep. Metastasen des NET	1	-	-	N.v.	-	N.v.	9	74	M
48	V.a. NET Pankreascauda	NET Pankreascauda	Sono: Zyste Pankreascauda CT: RF Pankreascauda	N	J	N	3	+	+	N.v.	+	+	0	58	M
49	V.a. Rezidiv bei Z.n. NET Rektum	Oss. Metastasen bei Z.n. NET Rektum	Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	N.v.	N.v.	-	N.v.	20	45	M
50	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/	NET Rektum, V.a. NET Pankreascauda	Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	-	N.v.	-	N.v.	32		

	Metastasen bei NET Rektum														56	M
51	Frage nach Rezidiv/Metastasen bei Z.n. NET terminale Ileum	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Hemicolectomie re. bei Z.n. NET term. Ileum	MRT: Zysten im Pankreas corpus Sono: Lipomatose und Zysten im Pankreas caput	N	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	24	64	W	
52	V.a. Insulinom bei rez. Hypoglykämien, erhöhtem C-Peptid und abdominale Schmerzen	Keine tektrotydspeichernde n Läsionen, V.a. Insulinom bei unklaren abdominellen Schmerzen und unklaren Hypoglykämien		N	N	N	N	3	+	N.v.	-	-	N.v.	0	48	W
53	Frage nach Rezidiv/Metastasen bei Z.n. Resektion Karzinoid re. Lunge	Keine tektrotydspeichernden Läsionen bei Z.n. Resektion Karzinoid re. Lunge	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	20	47	W	
54	V.a. NET Pankreas bei unklarer RF Pankreas und erhöhtem Chrom.A	Adeno-Ca Pankreas caput, V.a. Lungenmetastasen	Adeno-Ca Pankreas caput	DM1	J	N	1	-	+	+	-	-	10	59	W	
55	V.a. NET bei unklaren Diarrhoen	Keine tektrotydspeichernden		N	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	0			

	und erhöhtem Chrom.A	Läsionen, Typ-A Gastritis												32	W
56	Staging bei NET Lunge	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom re. mit neuroendokriner Komponente, diffuse oss. Metastasen	N	N	N	Oss. Metastasen des NET	0	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	61	W
57	V.a. LK-Metastase im Leberhilus bei Z.n. Resektion eines GIST und NET des Magens	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Resektion NET und GIST des Magens bei Typ-A Gastritis	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	50	M
58	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei Z.n. NET Lunge	Cervikales Paragangliom, V.a. oss. Metastase Keilbeinflügel re. des NET Lunge	N	N	N	V.a. oss. Metastase Keilbeinflügel re. des NET	4	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	52	M
59	V.a. NET bei unklaren Diarrhoen und erhöhtem Chrom.A	Keine tektrotydspeichernden Läsionen bei unklaren Diarrhoen	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	16	56	W
60	V.a. NET bei unklaren Diarrhoen und Wandverdickung des term. Ileums	NET term. Ileum	Sono: Lipomatose	DM2	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	0	83	W
61	Frage nach Metastasen bei Papillen-Ca	Papillen-Ca Pankreas, z.T. neuroendokrin (Adeno-Ca Ampulla Vateri)	Papillen-Ca Pankreas, z.T. neuroendokrin (Adeno-Ca -Ca	N	J	N	3	+	N.v.	+	N.v.	+	0		

			Ampulla Vateri)											82	M
62	V.a. NET bei erhöhtem Chrom.A	keine tektrotydspeichernden Läsionen, V.a. NET	Sono: Lipomatose	Steroidinduzierter DM	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	57	M
63	V.a. Schilddrüsen-Ca Rezidiv	Schilddrüsen-Ca Rezidiv	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	51	W
64	Primariussuche bei CUP-Syndrom	CUP-Syndrom mit hep. -und pulm. Metastasen eines NET	N	N	N	Hep. - und pulm. Metastasen eines NET	3	+	-	N.v.	-	N.v.	1	53	W
65	V.a. Rezidiv Schilddrüsen-Ca und Phäochromozytom bds.	Rezidiv Phäochromozytom bds. bei MEN-2a-Syndrom	N	N	N	MEN-2a-Syndrom	0	-	-	-	-	N.v.	0	38	M
66	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei NET Dünndarm	NET Duodenum, multiple hep. Metastasen und paravertebrale LK-Metastasen	N	N	N	multiple hep. Metastasen und paravertebrale LK-Metastasen des NET	0	-	-	-	-	-	26	37	M
67	V.a. NET bei unklaren Diarrhoen und	Keine tektrotydspeichernde	Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	-	-	-	N.v.	23		

	erhöhtem Chrom.A	n Läsionen, V.a. M.Chron													41	W
68	V.a. NET bei erhöhtem Chrom.A	NET Leber	N	N	N	N	0	-	N.v.	-	-	N.v.	3	59	W	
69	Neuroendokrines Mamma-Ca, V.a. hep. Metastase	oss., hep. -und pulm. metastasiertes neuroendokrines Karzinom Mamma bds.	N	N	N	Oss., hep. - und pulm. Metastasen des NET	2	+	-	N.v.	-	N.v.	12	59	W	
70	V.a. hep. -und LK-Metastasen bei MEN-2a-Syndrom	Hep. -und LK-Metastasen li. cervical bei MEN-2a-Syndrom und C-Zell-Ca	CT: Lipomatose	N	N	MEN-2a-Syndrom	0	-	-	-	-	N.v.	0	71	M	
71	V.a. hep. Metastasen bei Z.n. NET Dünndarm	Z.n. NET Dünndarm mit unklaren hep. Filiae	Z.n. Pankreasresektion Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	-	N.v.	-	N.v.	22	76	W	
72	V.a. NET Pankreas bei MEN-1-Syndrom	NET Pankreas bei MEN-1 -Syndrom	CT: zystische RF Pankreas caput/corpus/cauda. Sono: echoarme RF Pankreas	N	J	MEN-1-Syndrom	0	-	+	+	+	N.v.	10	20	W	

			caput/ corpus/ cauda													
73	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei neuroendokrinem Karzinom rektosigmoid	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Rektosigmoid-Resektion	N	N	N	N	2	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	28	78	W	
74	V.a. NET Duodenum/ Metastase bei Z.n. Rektum-Ca bei RF im CT	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Rektum-Ca	Endosono: Lipomatose	DM2	N	N	0	-	-	-	-	N.v.	3	70	M	
75	Frage nach Metastasen bei Z.n. NET li. Lunge	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. NET li. Lunge	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	40	W	
76	Kontrolluntersuchung bei Z.n. NET Zökum	Z.n. Hemicolektomie re. bei NET Zökum	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	36	59	M	
77	Mehrfachuntersuchungen: <u>Indikation 1:</u> Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/Metastasen an Leberresektionsfläche <u>Indikation 2:</u> Frage nach tektrotydspeichernden	NET term. Ileum mit diffuser Lebermetastasierung sowie Ovarial- und Tubenmetastasierung	N	N	N	Hep., ovarial- und Tubenmetastasierung des NET	0, 0	-	-	-	N.v.	N.v.	28	62 63	W	

	Läsionen/Metastasen bei Oberbauchschmerzen															
78	V.a. NET Pankreas	NET Pankreas corpus	CT: Raumforderung Pankreas a. Sono: Lipomatose	DM2	J	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	11	87	M	
79	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei Z.n. nach Teilresektion eines Hypophysenadenoms	Morbus Cushing bei Hypophysenmakroadenom, Z.n. nach Teilresektion des Hypophysenadenoms					2	+	-	N.v.	-	N.v.	8	22	M	
80	Frage nach Metastasen bei Z.n. NET Rektum	Z.n. Abtragung NET Rektum	Sono: Lipomatose	N	N	N	0	-	-	N.v.	-	N.v.	0	68	W	
81	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/ Metastasen	NET term. Ileum		N	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	-	0	61	W	
82	V.a. NET bei B-Symptomatik und Flush-Symptomatik	Unklare B-Symptomatik, keine tektrotydspeichernden Läsionen		N	N	N	0	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	11	41	W	

83	V.a. NET li. cervical mit unbekanntem Primarius, V.a. NET Pankreasaput, V.a. hep. RF	V.a. NET Pankreasaput mit LK-Metastase li. cervical, V.a. hep. Metastasen	Sono/C T: RF Pankreasaput	N	j	LK-Metastasen li. cervical des NET	2	+	+	N.v.	+	N.v.	1	47	M
84	Mehrfachuntersuchungen: Indikation 1: Frage nach tektrotydpositiven Läsionen bei Erstdiagnose eines NET Indikation 2: Primariussuche bei NET Indikation 3: V.a. Primarius Dünndarm bei CUP-Syndrom	NET Dünndarm mit Lebermetastasierung	N	N	N	hep. Metastasen des NET	1, 1, 1	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	39	40 40 41	W
85	V.a. Paragangliom li. cervical	Paragangliom li. Felsenbein	Sono: Lipomatose	DM2	N	N	1	-	N.v.	N.v.	-	N.v.	0	71	W
86	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei NET Tonsille li.	Nicht-kleinzelliges, metastasiertes, neuroendokrines Bronchial-Ca, NET Tonsille li., multiple Metastasierung des NET	Sono: Lipomatose	DM2	N	Multiple Metastasierung des NET	1	-	-	N.v.	-	N.v.	0	55	M
87	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei cervicalem Paragangliom	Cervicales Paragangliom, V.a. LK-Metastasen cervical li., Z.n. follikulär-	N	N	N	V.a. LK-Metastasen li. cervical des NET	2	+	N.v.	N.v.	-	N.v.	20		

		anaplastischem SD-Ca												48	W
88	Frage nach Metastasen bei NET Lunge	Gut differenzierter neuroendokriner Tumor Lunge, V.a. oss. Metastasen	N	N	N	V.a.oss. Metastasen	1	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	78	W
89	Ausschluss von Metastasen/Rezidiv bei Z.n. Magenkarzinoid	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. Magenkarzinoid	N	N	N	N	1	-	-	-	N.v.	N.v.	15	60	M
90	Frage nach Tektrotydspeicherung bei hist. gesichertem NET Magen	Gut differenzierter neuroendokriner Tumor Magen	N	N	N	N	3	+	N.v.	-	-	N.v.	5	20	M
91	V.a. NET term. Ileum bei LK-Metastasen eines NET	NET bei unbekanntem Primarius mit multiplen Metastasen	Sono: Lipomatose	N	N	Oss., hep. - und lymphatische (mesenterial, präaortal, parailiakal) Metastasen eines NET	4	+	-	N.v.	-	N.v.	18	65	M
92	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei bekanntem	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Paragangliom li. cervical	N	N	N	N	0	-	-	N.v.	N.v.	N.v.	0		

	Paragangliom li. cervical													71	W
93	Mehrfachuntersuchungen: <u>Indikation 1:</u> Frage nach tektrotydspeichernden Metastasen bei NET Duodenum <u>Indikation 2:</u> V.a. Rezidiv NET Duodenum	Keine tektrotydspeichernden Läsionen/ Metastasen bei NET Duodenum	N	N	N	N	0,0	-	-	N.v.	N.v.	-	10	63 64	M
94	Mehrfachuntersuchungen: <u>Indikation 1:</u> Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen/Metastasen bei Z.n. NET term. Ileum <u>Indikation 2:</u> V.a. Metastasen bei Z.n. NET term. Ileum	Keine tektrotydspeichernden Läsionen bei Z.n. NET term. Ileum, Z.n. Hemicolektomie re.	Sono: Lipomatose	N	N	N	2,2	+	-	N.v.	-	N.v.	6	49 49	M
95	Mehrfachuntersuchungen: <u>Indikation 1:</u> V.a. Insulinom bei rez. hypoglykämischen Episoden <u>Indikation 2:</u> V.a. Insulinom bei rez. hypoglykämischen Episoden	Endogener Hyperinsulinismus mit rezidivierenden Hypoglykämien	Endogener Hyperinsulinismus	N	N	N	1,1	-	-	N.v.	-	N.v.	0	46 47	W

96	V.a. NET Pankreascauda bei RF im Sono	NET Pankreascauda, Z.n. Rektum-Ca	Sono/CT: RF Pankreascauda	N	N	N	4	+	-	N.v.	-	-	1	82	M
97	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei Z.n. Magenkarzinoid	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Adeno-Ca Magen, Z.n. Magenkarzinoid	Sono: Lipomatose	N	N	N	3	+	-	N.v.	-	-	1	72	W
98	Staging bei hist. gesichertem NET Duodenum	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. NET Duodenum	Sono: Lipomatose	N	N	N	1	-	-	N.v.	-	N.v.	31	74	W
99	V.a. NET Pankreas bei erhöhtem Chrom.A und Z.n. Pankreascauda-Ca	NET Pankreas corpus	Z.n Pankreasasschwanzrezektion bei Pankreascauda-Ca, NET Pankreas corpus	N	N	N	1	-	-	N.v.	N.v.	-	4	78	M
100	V.a. NET Leber bei RF im MRT	HCC Segment V	DM2	DM2	N	N	1	-	-	-	-	N.v.	17	71	M
101	V.a. Rezidiv bei Z.n. Paragangliom cerv. und abd.	Z.n. Paragangliom cerv. und abd.	N	N	N	N	2	+	-	N.v.	-	N.v.	11	46	M
102	V.a. Insulinom bei RF Pankreas caput im Sono	V.a. Insulinom Pankreas caput	V.a. Insulinom	N	J	N	4	+	-	-	+	+	14		

			Pankreas ascaput												74	W
103	V.a. NET Duodenum/Jejunum	V.a. NET Duodenum/ Jejunum	N	N	N	N	4	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	78	M	
104	V.a. NET bei erhöhtem Chrom.A	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, akute myeloische Leukämie	N	N	N	N	1	-	-	N.v.	-	N.v.	0	66	W	
105	V.a. Rezidiv/Metastasen bei Z.n. Paragangliom li. cervical	Keine tektrotydspeichernden Läsionen, Z.n. OP Paragangliom li. cervical	N	N	N	N	1	-	N.v.	-	N.v.	N.v.	0	28	W	
106	Staging bei neuroendokrinem Mamma-Ca	Primär pulm.- und oss. metastasiertes Mamma-Ca bds.	CT: Zyste Pankre ascapu t, intradu ktale papillä re muzinö se Neoplasie	N	N	pulm.- und oss. Metastas en des NET	2	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	36	68	W	
107	V.a. LK-Metastase paracardial re. bei Z.n. Dünndarmkarzinoid	Multiorganmetastasieru ng bei Z.n. Dünndarmkarzinoid	Sono: Atrophe Pankre as	N	N	Multiple Metastasi erung des NET	1	-	-	N.v.	-	N.v.	27	69	M	
108	Frage nach tektrotydspeichernd en Läsionen bei Z.n. NET Colon	Z.n. subtotaler Kolektomie bei wenig differenzierten neuroendokrinem	Sono: Lipoma tose	N	N	Peritonea l- und hep. Metastas	1	-	-	N.v.	-	N.v.	4			

		Karzinom Colon, peritoneal- und hep. Metastasen				en des NET									66	W
109	V.a. Rezidiv/Metastase n bei Z.n. NET Parotis li.	Keine tektrotydspeichernde n Läsionen, Z.n. NET Parotis li.	N	N	N	N	4	+	-	-	-	N.v.	3	83	M	
110	Frage nach Metastasen bei NET Ileum/Jejunum	V.a. MEN-1-Syndrom bei NET Jejunum/Ileum mit multiplen hep. und pulm. Metastasen, NET Duodenum	N	N	N	V.a. MEN-1- Syndrom mit multiplen hep. Und pulm. Metastas en des NET	1	-	-	-	N.v.	N.v.	54	30	W	
111	Staging bei hist. gesichertem NET	hep., oss.- und lymphatische Metastasierung, NET mit V.a. Primarius Ileum	Sono: Lipoma tose	DM1	N	Hep., oss.- und lymphatis che Metastasi erung eines NET	1	-	-	N.v.	-	N.v.	0	76	M	
112	V.a. NET Pankreasaput	NET Pankreasaput, hep. Metastasen	CT/Son o: RF Pankre asaput	N	J	Hep. Metastas en des NET	4	+	+	N.v.	+	+	32	83	W	
113	V.a. NET Pankreasaput	NET Pankreasaput	NET Pankre asaput	DM2	J	N	4	+	+	N.v.	N.v.	+	1	75	W	

114	Therapieplanung	Insulinom mit hep., oss.- und pulm. Metastasen bei MEN-1-Syndrom	Sono/CT: RF Pankreas caput	V.a. Chemotherapie assoziiert DM	J	hep., pulm.- und oss. Metastasen des NET, MEN-1-Syndrom	4	+	+	N.v.	+	N.v.	17	50	W
115	Tektrotyd-Speicherverhalten der hep. Metastasen bei NET Lunge	NET Lunge mit hep. Metastasen	N	N	N	Hep. Metastasen des NET	4	+	-	N.v.	N.v.	N.v.	0	68	M
116	Frage nach Metastasen bei NET Duodenum	V.a. LK-Metastase bei NET Duodenum	N	N	N	V.a. LK-Metastase des NET	4	+	-	N.v.	-	N.v.	0	72	M
117	Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei NET Pankreas corpus/caput	lymphogen- und hep.metastasierter NET Pankreas corpus/caput	NET Pankreas corpus/caput	N	J	Hep.- und LK-Metastasen des NET	4	+	+	N.v.	N.v.	N.v.	0	77	M
118	Mehrfachuntersuchungen: Indikation 1: V.a. NET Dünndarm Indikation 2: Frage nach Rezidiv bei Z.n. NET Dünndarm	Z.n. Dünndarmsegmentresektion bei multiplen neuroendokrinen Karzinomen	Sono: Lipomatose	N	N	N	3, 1	+	-	N.v.	-	-	7	53 53	M

	Mehrfachuntersuchungen: <u>Indikation 1:</u> Frage nach tektrotydspeichernden Läsionen bei NET li. Lungenoberlappen <u>Indikation 2:</u> V.a. oss. Metastasen des NET <u>Indikation 3:</u> Verlaufskontrolle, V.a. hep. Metastasen des NET <u>Indikation 4:</u> Verlaufskontrolle <u>Indikation 5:</u> Unklare Diarrhoen, Verlaufskontrolle														
119	Verlaufskontrolle	Karzinoid li. Lungenoberlappen, multiple oss. Metastasen des NET	CT: Pankreasatrophie	N	N	Multiple oss. Metastasen des NET	2, 2, 1, 1, 3	+	-	N.v.	-	N.v.	34	61 61 62 63 63	M

Danksagung

Ich danke sowohl Frau Dr. Antke für ihre Mühe und Geduld als Betreuerin als auch Herrn Beu für seine nützlichen Ratschläge im Bereich der statistischen Ausarbeitung.

Weiterhin danke ich Univ.-Prof. Dr. med. BA (open) H.-W. Müller, dass er mir die Möglichkeit gab meine Dissertation in seinem renommierten Institut zu erstellen.

Einen großen Dank möchte ich auch an meine Mutter (Frau Dr. Monika Zitz) richten, die mir wertvolle Ratschläge im Umgang mit diesem Projekt nahelegte.