

Ga-68-DOTATOC-PET/CT – ein neuer Standard zur Diagnostik von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren

Ole Christopher Maas, Flavio Forrer



Zusammenfassung

Zuverlässiges Staging neuroendokriner Tumoren (NET) ist essentieller Bestandteil zur Wahl einer stadiengerechten Therapie. Seit der Einführung in den achtziger Jahren war die Somatostatinrezeptor-(sst-)Szintigraphie mittels In-111-Octreotid, bekannt als Octreoscan®, die bildgebende Methode der Wahl. Auch beim Staging anderer sst-positiver Tumorentitäten kann die In-111-Octreotid-Szintigraphie wertvoller Teil der Diagnostik sein. Schwächen der In-111-Octreotid-Szintigraphie liegen, selbst bei einer Bildakquisition mittels SPECT/CT, in der Auflösung und limitierten Affinität der Octreotids zum sst. Seit einigen Jahren kann eine Ga-68-DOTATOC-PET/CT durchgeführt werden. Eine Zusammenfassung unserer Erfahrungen bestätigt den Trend, dass die Ga-68-DOTATOC-PET/CT bei geringerer Strahlenbelastung eine höhere Zuverlässigkeit als die In-111-Octreotid-Szintigraphie bei der Diagnostik sst-positiver Tumoren liefert.

Hintergrund

Neuroendokrine Tumoren (NETs, Tab. 1) sind zwar eine seltene Gruppe maligner Erkrankungen, spielen aber aufgrund ihrer vielfältigen Symptomatik bei differentialdiagnostischen Überlegungen häufig eine Rolle. Erhärtet eine initiale Labordiagnostik den Verdacht auf einen NET, ist eine bildgebende Diagnostik zur Lokalisation des Primarius und zum Staging essentiell. Die Prognose der Erkrankung variiert je nach Lokalisation des Primarius. NETs des vorderen Verdauungstrakts und Pankreas (*foregut*) haben eine schlechtere Prognose als jene des Rektums oder der Appendix.

Ein Rückschluss auf die Lokalisation aufgrund der Klinik ist schwierig. Auch mit dem Wissen, dass sich 75% aller NETs im Intestinaltrakt finden, reicht die Lokalisation durch konventionell-radiologische Verfahren (CT, MRI oder Ultraschall) oft nicht aus. Seit den achtziger Jahren galt die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie als Goldstandard zur Bildgebung der NETs. Die nun zur Verfügung stehende PET/CT mit Ga-68-DOTATOC setzt jedoch einen neuen Standard.

Weitere Tumoren mit Überexpression des Somatostatinrezeptors sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Somatostatinrezeptor-Szintigraphie

Grundlage der nuklearmedizinischen Verfahren zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren ist die Überexpression des sst. Das körpereigene Wachstumshormon Somatostatin bindet an fünf verschiedene Rezeptor-Subtypen (Subtyp 1–5). Besonders der Subtyp 2 wird auf Tumoren häufig überexprimiert und ist somit ein interessantes Target. In den achtziger Jahren wurden Peptidanaloga entwickelt, welche selektiv an die Somatostatinrezeptoren binden und mit Radionuklidmarkiert werden können. Durchgesetzt hat sich die Szintigraphie mit Indium-111-Octreotid (Octreoscan®). Seit die *Single-Photon-Emission Tomography* mit integrierter Computertomographie (SPECT/CT) eine dreidimensionale Rekonstruktion ermöglicht, konnte eine

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin,
Abteilung für endokrine Diagnostik und Radionuklidtherapien,
Universitätsspital Basel



Ole Christopher Maas

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Tabelle 1. Klassifizierung neuroendokriner Tumoren nach Hypersekretionssyndrom. Die Symptomatik variiert je nach Ursprungsgewebe und entsprechender neuroendokriner Aktivität.

| Entität | Sezerner Botenstoff | Symptomatik |
|---------------------------------------|---------------------------------------|--|
| Karzinoidsyndrom | Serotonin | Flush, sekretorische Diarrhoe, Endokardfibrose, Bronchuskonstriktion |
| Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom) | Gastrin | Rez. Ulzera, sekretorische Diarrhoe, Maldigestion |
| VIPom (Verner-Morrison-Syndrom) | VIP (vasoaktives intestinales Peptid) | Wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie |
| Insulinom | Insulin | Hypoglykämien, Neuroglykopenie |
| Glukagonom | Glukagon | Diabetes mellitus, Anämie, Erythema necrolyticum migrans |
| GRHom | GRH (Growth-Hormon-releasing Hormon) | Akromegalie, verminderte Glukosetoleranz |
| ACTHom | ACTH (Adrenokortikotropes Hormon) | Cushing-Syndrom |
| Somatostatinom | Somatostatin | Diarrhoe/Steatorrhoe, Cholelithiasis, Diabetes mellitus |

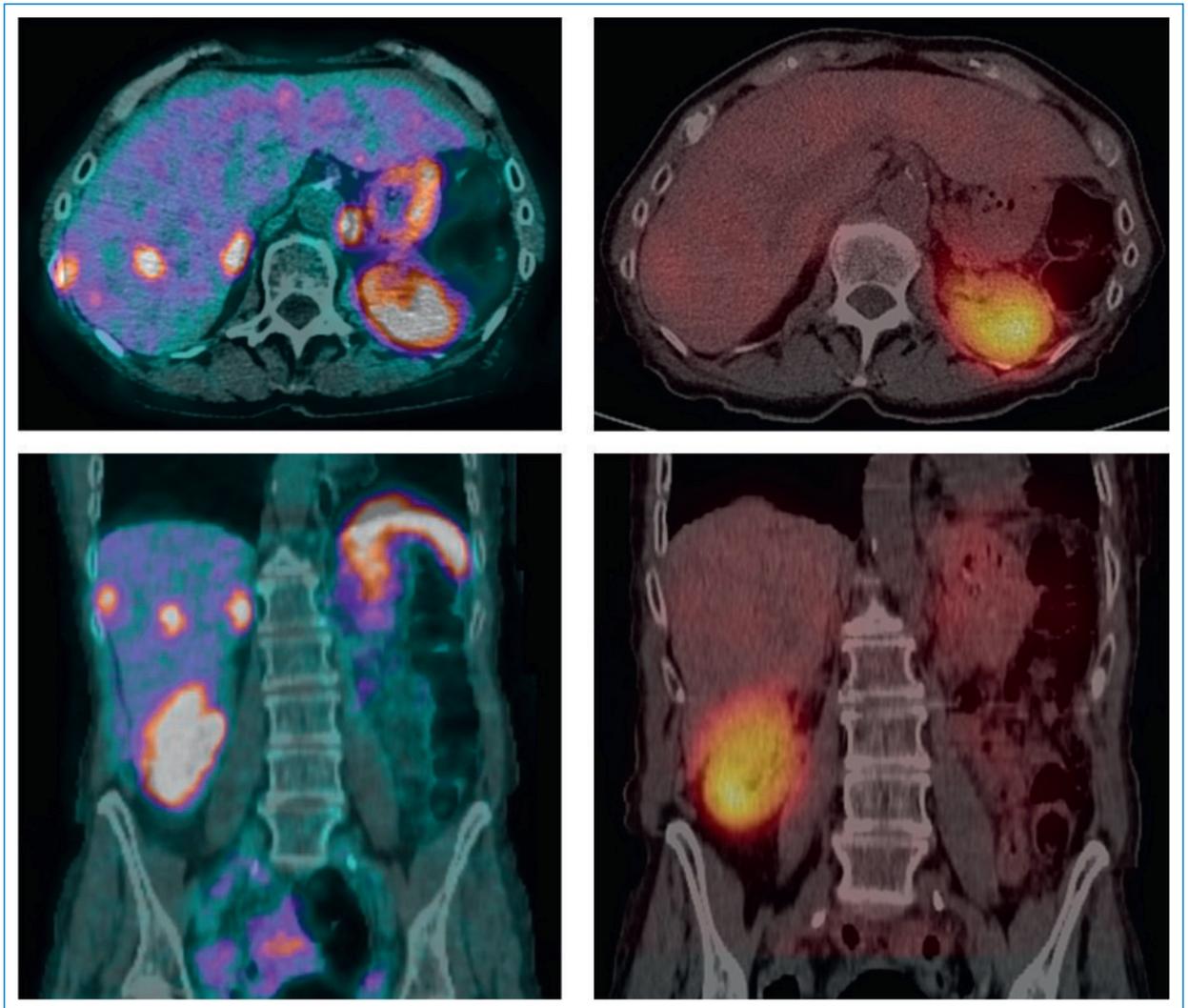


Abbildung 1

Ga-68-DOTATOC-PET/CT (**links**) und Octreotid-SPECT/CT (**rechts**) einer Patientin mit neuroendokrinem Karzinom des Dünndarms. Die Aufnahme der PET/CT erfolgte nur 24 Std. nach der SPECT/CT-Akquisition. In der PET/CT zeigt sich eine deutliche Anreicherung des Ga-68-DOTATOC in den Lebermetastasen. In der SPECT-Aufnahme entgehen die Lebermetastasen der Diagnostik, da sie keine signifikante Mehranreicherung gegenüber der physiologischen Speicherung des Lebergrundgewebes zeigen.

gute anatomische Zuordnung positiver Läsionen erfolgen. Dennoch hat die In-111-Octreotid-Szintigraphie Limitationen. Vor allem die Leber zeigt eine hohe physiologische Anreicherung. Beim Staging ist aber eine genaue Beurteilung der Leber als primäres Abstromgebiet des Intestinaltrakts von grosser Bedeutung. Auch mit dreidimensionaler Rekonstruktion beträgt die maximale Auflösung der SPECT/CT nur etwa 8 mm – für ein akkurates Staging häufig nicht ausreichend. Die beschränkte Sensitivität der SPECT bei der Suche kleiner Läsionen unter 1 cm bestätigt dies.

Ga-68-DOTATOC-PET

Eine gezielte Lokalisation sst-positiver Läsionen mittels Positronenemissionstomographie und integrierter CT (PET/CT) ist nun umgesetzt worden. Bei der PET/CT werden Positronenemitter verwendet. Diese sind räum-

Tabelle 2. Weitere Tumoren mit nachgewiesener Überexpression des Somatostatinrezeptors.

| Entität |
|---------------------------------|
| Phäochromozytom/Paragangliome |
| Schilddrüsenkarzinome |
| Meninge/Astrozytome |
| Glomustumoren |
| Neuroblastome |
| Merkelzelltumoren |
| Mammakarzinom |
| Non-Hodgkin-Lymphome |
| Hodgkin-Lymphome |
| Thymome |
| Hepatozelluläres Karzinom |
| Kleinzellige Bronchialkarzinome |

lich besser zu detektieren und realisieren eine höhere Auflösung des Bildes. Die PET/CT mit Fluor-18-Deoxyglukose (FDG) hat sich bei Suche und Staging vieler maligner Prozesse bewährt. Pathophysiologische Voraussetzung zur FDG-PET/CT ist eine erhöhte metabolische Aktivität und damit ein erhöhter Glukosestoffwechsel des Tumors: eine Eigenschaft, die den NETs häufig fehlt.

DOTATOC ist ein Peptidanalogen des Somatostatins, welches gezielt an den sst bindet. Es wird in Verbindung mit Yttrium-90 und Lutetium-177 seit 1996 zur Therapie der NETs eingesetzt. Mittlerweile ist es in Verbindung mit Gallium-68, einem Positronenstrahler, verfügbar, und somit steht ein PET-tauglicher, sst-affiner Tracer zur Verfügung. Ein wichtiger Vorteil des Ga-68-DOTATOC gegenüber In-111-Octreotid ist die geringere Strahlenbelastung des Patienten. Die Dosis einer Octreotid-Szintigraphie beträgt ca. 12 mSv. Bei einer Ga-DOTATOC-PET hingegen ergibt sich eine Belastung von rund 3,45 mSv. Gerade bei jüngeren Patienten ohne gesicherte Diagnose ist die Reduktion der Strahlenbelastung um den Faktor 3 ein Argument für die PET/CT.

Das Affinitätsprofil der beiden verwendeten Peptide DOTATOC und Octreotid zu den sst-Subtypen unterscheidet sich. Reubi et al. zeigten, dass Ga-DOTATOC eine 9fach höhere Affinität als In-Octreotid zum Rezeptorsubtyp 2 aufweist. Dies ergibt ein signifikant besseres Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis (Abb. 1 .

Klinische Erfahrung

In der Schweiz wurden mittlerweile 110 Untersuchungen mit Ga-68-DOTATOC-PET/CT durchgeführt. In einer retrospektiven Analyse der Untersuchungen lagen

uns bei 37 der 91 Patienten Ergebnisse einer Octreotid-Szintigraphie vor. In 6 Fällen war die zeitliche Latenz beider Untersuchungen unter 50 Tagen.

In 5 dieser 6 Fälle zeigte sich mindestens eine zusätzliche Läsion in der Ga-68-DOTATOC-PET/CT, welche in der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie nicht anreichte. In keinem Fall wurde in der In-111-Octreotid-Szintigraphie eine Läsion detektiert, welche in der Ga-68-DOTATOC-PET/CT nicht gesehen wurde.

Diese Tendenz deckt sich mit den publizierten Erfahrungen zur Ga-68-DOTATOC-PET/CT anderer Zentren. Gabriel et al. konnten in einer prospektiv angelegten Studie die Überlegenheit der Ga-68-PET/CT gegenüber etablierten Methoden zeigen. In ihrem Patientengut ermittelten sie eine Sensitivität von 97% bei einer Spezifität von 92%. Wie erwartet, liegen die zusätzlich diagnostizierten Läsionen in den Bereichen, die sich der SPECT/CT oft entziehen, z.B. der Leber.

Ausblick

Auch wenn man aus der Anzahl von Patienten, die bisher mittels Ga-68-DOTATOC-PET/CT in der Schweiz untersucht wurden, keine statistisch signifikanten Aussagen ableiten kann, können wir feststellen, dass sie den bisherigen Standard, die In-111-Octreotid-Szintigraphie, deutlich übertrifft.

Korrespondenz:

PD Dr. Dr. Flavio Forrer
Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
CH-4031 Basel
fforrer@uhbs.ch

Literatur

Literaturangaben sind beim Korrespondenzautor erhältlich.