

**Prognostische Stratifizierung metastasierter
gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien mittels
¹⁸F-FDG-PET/CT:
Möglichkeit eines metabolischen Gradings**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Linda Sibylla Adler
aus Bergisch Gladbach

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Biersack
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dominik Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 30. Juni 2015

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	6
1.	Einleitung.....	10
1.1	Die PET/CT	10
1.1.1	Aufbau und Funktionsweise	10
1.1.1.1	Untersuchungsablauf	11
1.1.1.2	Bilddatenakquisition	14
1.1.1.3	Ermittlung des Uptakes	15
1.1.1.4	Strahlenexposition	17
1.1.2	Tracer	17
1.1.2.1	Der Glukose-Metabolismus.....	17
1.1.2.2	FDG	18
1.1.3	Fehlerquellen	22
1.1.3.1	Erhöhte FDG-Anreicherung im Normalgewebe	22
1.1.3.2	Technische Fehlerquellen und Bildartefakte	23
1.2	Neuroendokrine Neoplasien	25
1.2.1	Das neuroendokrine Zellsystem	25
1.2.2	Ätiopathogenese	26
1.2.3	Klinik	26
1.2.4	Klassifikation, Staging und Grading	27
1.2.5	Diagnostik	30
1.2.6	Therapie und Prognose	32
1.2.7	Ethik	36
1.3	Fragestellung der Dissertation	37
2.	Material und Methoden.....	39
2.1	Patientenkollektiv	39
2.2	Ki-67: Histopathologie und Tumorgrading	41
2.3	FDG PET/CT.....	41
2.4	Outcome und statistische Analyse	42
3.	Ergebnisse.....	44
4.	Diskussion.....	53
5.	Zusammenfassung	58
6.	Abbildungsverzeichnis.....	59
7.	Tabellenverzeichnis	61
8.	Literaturverzeichnis	62
9.	Danksagung	75

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
⁹⁰ Y	⁹⁰ Yttrium
¹¹⁷ Lu	¹¹⁷ Lutetium
Abb.	Abbildung
Abd.	Abdomen
As	Amperesekunden
ATP	Adenosintriphosphat
Bq	Bequerel, Einheit der Aktivität
Ca	Cancer, Krebs
CgA	Chromogranin A
cps	Counts per second, Zählrate pro Sekunde
CT	Computertomographie
CUP	Carcinoma of unknown primary, Primärtumor unbekannt
DNES	Diffuses neuroendokrines System
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure, Chelator
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
et al.	Et alii, und andere (Mitarbeiter)
FDG	2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose
fos	FBJ murine osteosarcoma gene, Onkogen (Chromosom 14)
FOV	Field of view, Gesichtsfeld
GEP	Gastro-entero-pankreatisch
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GIST	Gastrointestinale Stromatumore

Gy	Gray, Einheit der Energiedosis
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield-Einheit, CT-Wert eines Gewebes auf der Hounsfield-Skala
HR	Hazard Ratio
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
i.v.	Intravenös
IFN α	Interferon α
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Ki-67-Proliferations-Index
lat.	Lateral, hier: Strahlengang im konventionellen Röntgen
LK	Lymphknoten
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
MEN1	Multiple endokrine Neoplasie 1
mGx	Metabolischer Grad x (mG1 – mG3)
MIB-1	Molecular immunology borstel 1, Antikörper gegen Ki-67
Mol	Einheit der Stoffmenge (1 Mol = 12 Gramm ^{12}C)
MRT	Magnetresonanztomografie
mTOR	Mechanistic target of rapamycin, Ziel des Rapamycins im Säugetier
myc	Myelocytomatose Gen, Onkogen (Chromosom 8)
$\mu\text{g/l}$	Mikrogramm pro Liter
n	Anzahl
NEC	Neuroendokrine Karzinome (G3)
NEN	Neuroendokrine Neoplasien (= NET und NEC, G1-G3)
NET	Neuroendokrine Tumore (G1 und G2)
NSE	Neuronenspezifische Enolase

OSEM	Ordered subset expectation maximization, Algorithmus
p	Signifikanzwert, Wahrscheinlichkeit
p.a.	Posterior – anterior, Strahlengang im konventionellen Röntgen
p53	Tumorsuppressorgen (Chromosom 17)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pGx	Pathologischer Grad x (pG1 – pG3)
PI	Proliferations Index
PRRT	Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie
PT	Primärtumor
r	Korrelationskoeffizient
ras	Rat sarcoma gene, Onkogen (Chromosom 12)
RET	Retinoblastom Gen, Onkogen (Chromosom 10)
RFA	Radiofrequenzablation
ROI	Region of interest, Region von Interesse
sek	Sekunden
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SRS	Somatostatin-Rezeptor Szintigrafie
SSA	Somatostatin-Analoga
SSR	Somatostatin-Rezeptor
SUV	Standardized uptake value, standardisierter Tracer-Aufnahme-Wert
Sv	Sievert, Einheit der Äquivalentdosis
T/L _{SUV} Ratio	Tumor _{SUVmax} /gesundes Lebergewebe _{SUVmax} Ratio
Tab.	Tabelle
TAE	Transarterielle Embolisation
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

TNM	Tumor-Node-Metastasis, Tumor-Lymphknotenbefall-Fernmetastasen
VEGF	Vascular endothelial growth factor, vaskulärer Endothelwachstumsfaktor
VHL	Von-Hippel-Lindau Gen, Tumorsuppressorgen (Chromosom 3)
WHO	World Health Organisation
Z.n.	Zustand nach
z.Zt.	Zum Zeitpunkt

1. Einleitung

1.1 Die PET/CT

1.1.1 Aufbau und Funktionsweise

Die PET/CT kombiniert die anatomische Bildgebung der CT durch Transmissionsmessung mit der funktionellen Bildgebung der PET durch Emissionsmessung (Krause et al., 2007).

Das Prinzip der PET ist es, durch einen, in den zu untersuchenden Stoffwechsel eingebrachten radioaktiven Tracer, die Funktionalität des Organismus in-vivo zu erfassen (Mohnike et al., 2011). Die für die PET-Untersuchung verwendeten β^+ -Strahler zerfallen unter Abgabe eines Positrons, welches sich im Körper wie ein energiereiches Elektron verhält und seine Energie an die Moleküle im Gewebe abgibt, die es beim Abbremsen passiert. Dabei ionisiert es vor allem Wasser unter Ausbildung von Radikalen. Erst, wenn es nach maximal 2,4 mm Wegstrecke seine Ruheenergie erreicht hat, vereinigt sich das Positron mit einem Elektron, wobei zwei Photonen (γ -Quanten) in einem Winkel von nahezu 180° mit einer Vernichtungsenergie von 511 keV abgestrahlt werden. Diese Annihilationsphotonen werden von zwei Koinzidenzdetektoren registriert, wodurch die Gerade, auf der der Zerfall stattgefunden hat, rekonstruiert werden kann (siehe Abb. 1 a). Dies ermöglicht eine Verbesserung von Sensitivität und Auflösung sowie eine Quantifizierung der Bilddaten (Kuwert et al., 2008). Die Koinzidenzmessung und damit die Möglichkeit, das Zerfallsereignis auf eine genau festgelegte Gerade zurück zu rechnen, hat den Vorteil, dass durch die Schwächungskorrektur die wahre Intensität der Tracerverteilung, unabhängig von der Tiefe des Tracers im Gewebe, ermittelt werden kann (Mohnike et al., 2011).

In der CT hingegen wird eine Röntgenröhre als externe Strahlungsquelle verwendet. Ein gegenüberliegender Detektor misst dabei die Abschwächung der Strahlung bei Transmission durch den Körper des Patienten (siehe Abb. 1 a). Die dabei entstehenden, hoch aufgelösten Bilder der anatomischen Verhältnisse, ermöglichen nicht nur die Aufdeckung pathologischer Veränderungen, sondern auch deren exakte Lokalisation und Beurteilung ihrer Ausdehnung (Krause et al., 2007).

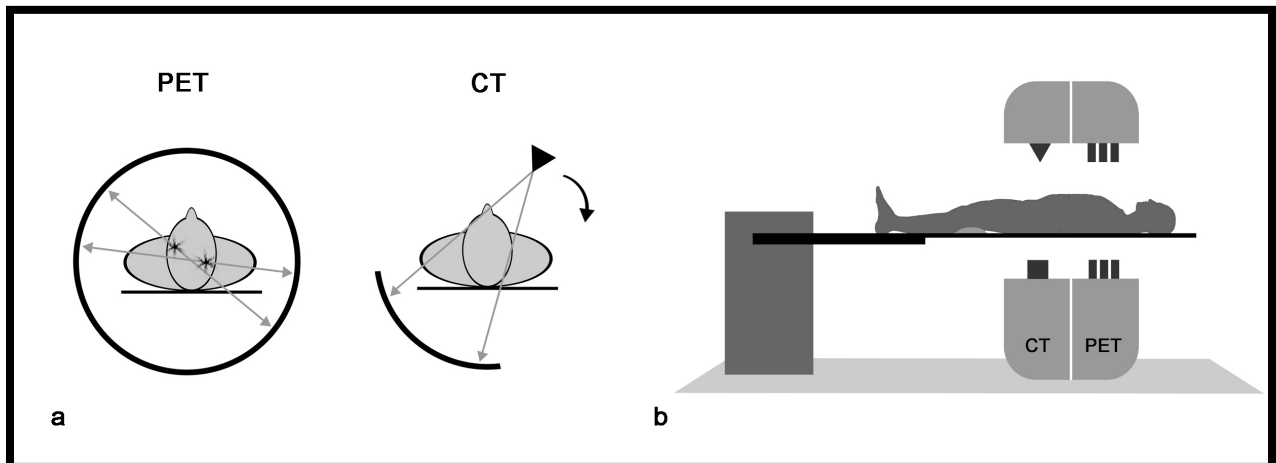


Abb. 1: **a:** Schematische Funktionsweise von Positronenemissionstomografie (PET) und Computertomografie (CT). Während im PET die beiden, in einem Winkel von 180° abgestrahlten Teilchen in einem ringförmigen Detektor registriert und dadurch ihr Ursprung und die Strahlungsintensität rekonstruiert werden können (Kuwert et al., 2008), kreist im CT eine Röntgenröhre als externe Strahlungsquelle um den Patienten, während auf der gegenüber liegenden Seite ein Detektor die Abschwächung der Strahlung durch den Körper des Patienten misst. (Krause et al., 2007) **b:** Schematischer Aufbau eines PET/CT-Scanners. Die heutigen Hybridgeräte enthalten sowohl ein PET als auch ein CT (Mohnike et al., 2011; Abb. modifiziert nach: Mohnike et al., 2011).

Die heutigen PET/CT-Scanner der 4. Generation (seit 2006) sind Hybridgeräte, die sowohl ein PET als auch ein CT enthalten (Mohnike et al., 2011; siehe Abb. 1 b). Dadurch wird die Artefaktentstehung durch nachträgliche Koregistrierung von PET- und CT-Bildern minimiert. Außerdem wird die Untersuchungszeit durch die quasi-simultane Aquirierung der Bilddaten deutlich gesenkt und bringt so logistische Vorteile sowohl für die Kliniker als auch für die Patienten (Mohnike et al., 2011).

1.1.1.1 Untersuchungsablauf

Vor jeder PET/CT-Untersuchung steht die sorgfältige Anamnese und (meist onkologische) Indikationsstellung. Orientiert an dieser wird der passende Tracer ausgewählt und bestellt, sofern er nicht im eigenen Zentrum hergestellt wird. Das klinisch mit Abstand bedeutsamste Radiopharmakon ist dabei die FDG (Mohnike et al., 2011).

In der Anamnese werden neben aktueller Medikation, vorangegangener Bildgebung und Therapie, insbesondere für die PET/CT relevante Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und aktuelle (vor allem entzündliche) Erkrankungen erfragt (Boellaard et al., 2009).

Ein weiterer Fokus liegt auf der Untersuchbarkeit des Patienten. Mangelnde Kooperationsfähigkeit kann bei z.B. Säuglingen, (Klein-) Kindern, an Demenz Erkrankten oder Patienten mit Klaustrophobie eine Sedierung oder sogar eine Narkose zur Durchführung der PET/CT erforderlich machen. Im Idealfall werden die Arme des Patienten während der Untersuchung über dessen Kopf gelagert. Ob diese Bewegung überhaupt möglich ist, sollte im Vorfeld getestet werden. Der Patient darf sechs Stunden vorher keine Nahrung und außer Wasser keine Getränke zu sich nehmen. Eine ausreichende Hydratation des Patienten muss gewährleistet sein, um aus Strahlenschutzgründen eine möglichst niedrige Tracer-Konzentration im Harn und damit in den ableitenden Harnwegen zu gewährleisten. Parenterale Ernährung und Glukose-haltige Infusionen müssen mindestens vier Stunden vor der PET/CT eingestellt werden. Kurz vor Beginn der Untersuchung wird der Blutzuckerspiegel kontrolliert. Dieser muss einen Wert von < 120 mg/dl haben (Boellaard et al., 2009), da bei Hyperglykämie die FDG-Aufnahme in den Tumor vermindert sein kann (Krause et al., 2007).

Soll die CT radiologischen diagnostischen Standards entsprechen, muss sie kontrastmittelverstärkt aufgenommen werden (Kuehl und Antoch, 2005). Vorteile der kontrastierten CT-Aquirierung sind die bessere Abgrenzung der anatomischen Strukturen des Gefäßsystems und des Verdauungstraktes, erhöhte Sensitivität bei der Erkennung pathologischer Läsionen und eine verbesserte Genauigkeit bei der Charakterisierung solcher. Zur oralen Kontrastierung stehen positive (barium- oder iodhaltige) und negative Kontrastmittel (Wasser, Mannit, Luft, CO_2) zur Verfügung (Antoch et al., 2004). Während positive, z.B. durch Filmbildung auf der Darmwand, deutlich die Schleimhaut hervorheben, sorgen negative durch Dehnung des Darms für eine bessere Abgrenzung und Abhebung der Darmschlingen gegeneinander. Dadurch sind diese besser beurteilbar (Schicha und Schober, 2013). Intravenöse Kontrastmittel bestehen meist aus nicht-ionischen, iod-basierten Substanzen (Antoch et al., 2004). Da sie Röntgenstrahlen stark abschwächen, erhöht sich der Kontrast gegenüber dem umliegenden Gewebe (Schicha und Schober, 2013). Vor der Applikation von iodhaltigen Kontrastmitteln muss in jedem Fall eine Iodallergie ausgeschlossen werden (Beyer et al., 2004; Boellaard et al., 2009). Des Weiteren müssen eine eventuell bestehende Hyperthyreose oder Niereninsuffizienz (Antoch et al., 2004) und Medikamente, wie z.B. Metformin, die unter einer Belastung der Niere mit Kontrastmittel akkumulieren können, in der Anamnese sorgfältig eruiert

werden (Krause et al., 2007). Bei Patienten mit Aspirationsgefahr, Darmperforation oder -obstruktion in der Vorgeschichte bzw. bei denen der Verdacht darauf besteht, sollte auf eine orale Kontrastierung mittels Barium verzichtet werden (Antoch et al., 2004).

Sind alle Vorbereitungen getroffen, wird der Tracer 2-Fluoro(18)-2-deoxy-D-Glukose (FDG) appliziert. Die Menge des injizierten FDG beträgt, berechnet anhand des Körpergewichts und der Scandauer pro Bettposition (Boellaard et al., 2009), in Deutschland ungefähr 300-400 MBq (Krause et al., 2007). Bei Patienten > 90 kg sollte zur Verbesserung der Bildqualität besser eine Verlängerung der Scandauer pro Bettposition statt einer weiteren Erhöhung der Dosis erfolgen (Masuda et al., 2009). Bei Kindern orientiert sich die Dosis an der Empfehlung der Association of Nuclear Medicine (EANM; Lassmann et al., 2008).

Um eine möglichst gleichmäßige Tracer-Aufnahme zu gewährleisten und die Entstehung von Artefakten zu minimieren, müssen die Patienten nach der FDG-Injektion, je nach Erkrankung und Fragestellung der Bildgebung, 60-90 Minuten möglichst ruhig und ohne zu sprechen in einem wohltemperierten Raum liegen (Krause et al., 2007). Die Intervallzeit zwischen Injektion und Scan sollte dokumentiert werden, damit im Falle einer Folgebildgebung dieselbe Intervallzeit gewählt werden kann, um so die Vergleichbarkeit der Bilder zu gewährleisten (Boellaard et al., 2009). Vor der PET/CT-Aquirierung sollten die Patienten die Toilette besuchen, um durch eine prall mit Tracer gefüllte Blase entstehende Bildartefakte zu minimieren (Krause et al., 2007). Um die Strahlenexposition der ableitenden Harnwege möglichst gering zu halten, kann neben einer ausreichenden Hydratation auch ein Diuretikum verabreicht werden (z.B. Furosemid; Boellaard et al., 2009). Des Weiteren sollte sicher gestellt sein, dass alle Metallgegenstände, die sich vom Körper entfernen lassen abgelegt wurden, um Metallartefakte zu vermeiden (Beyer et al., 2004).

Der Patient sollte auf der Liege mit den Armen über dem Kopf gelagert werden, um Strahlaufhärungsartefakte im Bereich des Körperstammes sowie Bildartefakte durch transversale Gesichtsfeldüberschreitung zu vermeiden (Boellaard et al., 2009; Krause et al., 2007).

1.1.1.2 Bilddatenakquisition

Die Bilddatenakquisition von CT und PET erfolgt nach optimaler Positionierung des Patienten, je nach Gerät, aufeinander folgend nach Abschluss der jeweiligen Untersuchung oder alternierend nach jeder Bettposition (Mohnike et al., 2011).

In der CT werden die vom Körper je nach Dichte abgeschwächten Röntgenstrahlen detektiert und einem fest definierten Dichtewert in Hounsfield-Einheiten (HE) zugeordnet, die in der Bildgebung bestimmten Graustufen zugeordnet sind. Dabei entspricht die Dichte von Wasser der HE Null, Luft -1000 HE und Knochen 500-1500 HE. Eine positive orale Kontrastierung erreicht in der CT Werte von 300 bis 1000 HE; die intravenöse Kontrastierung mit einem iodhaltigen Mittel 100 bis über 1000 HE (Mohnike et al., 2011).

In der PET erfassen gegenüberliegende Szintillationsdetektoren einzelne Photonen (sog. singles). Werden zwei Photonen einer bestimmten Energie (i.d.R. 400-600 keV) innerhalb eines bestimmten Zeitfensters (Koinzidenzfenster, i.d.R. 4-6 ns) und eines vordefinierten Winkels detektiert, so stellt dies ein gültiges Koinzidenzereignis (sog. prompt) dar. Dies geschieht unter der Annahme, dass sich das Positron auf einer Geraden befand, die durch die Annihilationsphotonen definiert ist und diese Vernichtungsquanten in entgegengesetzter Richtung emittiert werden. Prompts beinhalten allerdings sowohl wahre Koinzidenzen (trues), als auch zufällige Koinzidenzen (randoms) und Streu-Ereignisse (scatter). Die letzteren beiden führen bei der Rekonstruktion der Photonen-Gerade zu einer Fehllokalisierung des Positrons und damit zu einer fehlerhaften Tracerverteilung. Aus diesem Grund sind alle heutigen PET/CT-Geräte mit Korrekturen für randoms und scatter ausgerüstet (Mohnike et al., 2011; siehe Abb. 2).

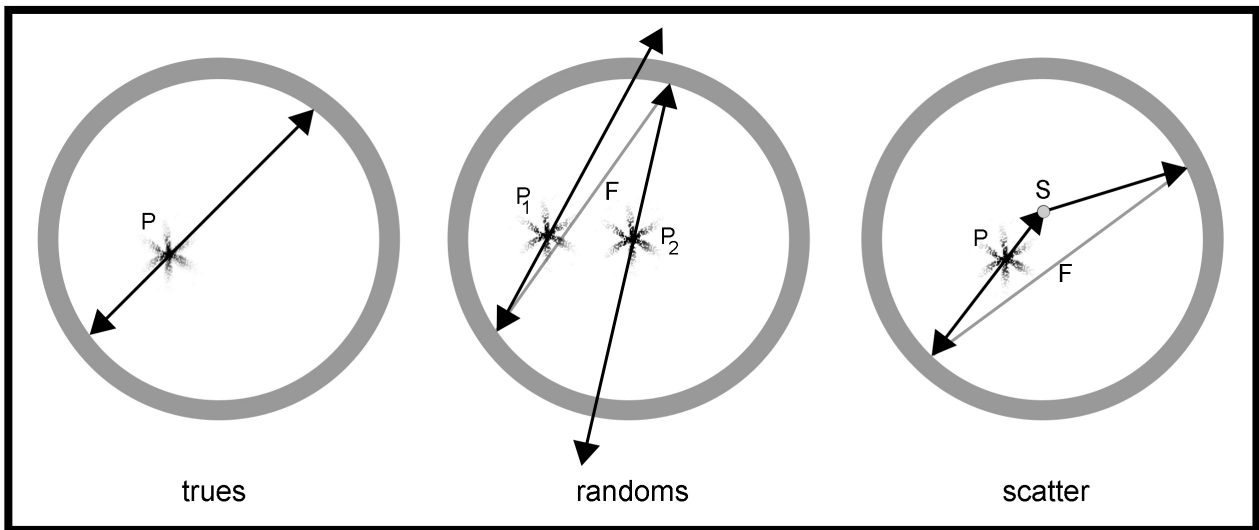


Abb. 2: Unterschiedliche Koinzidenzereignisse (prompts) in der Positronenemissionstomografie (PET) in schematischer Darstellung: **Trues** = wahre Koinzidenzen, d.h. innerhalb eines vorgeschriebenen Zeitfensters werden zwei im 180°-Winkel abgestrahlte Vernichtungsphotonen (Pfeile) desselben Positrons (P) auf einem Detektor (grauer Ring) registriert. Die Zerfallsgerade und somit der Ursprung des Positrons wird korrekt bestimmt. **Randoms** = zufällige Koinzidenzen, d.h. innerhalb des Zeitfenster werden die emittierten Photonen zweier verschiedener Positronen (P_1 und P_2) registriert, wodurch zwischen Photonen unterschiedlichen Ursprungs eine fehlerhafte Gerade (F) berechnet und damit der Ursprung der Emission falsch bestimmt wird. **Scatter** = Streu-Ereignisse, d.h. ein oder sogar beide Photonen werden aus diversen Gründen von ihrer ursprünglichen Gerade abgelenkt (Streuung, S). Auch hier resultiert eine inkorrekte Berechnung der Bahn der Vernichtungsphotonen und damit der Lokalisation des Positrons (Mohnike et al., 2011; Abb. modifiziert nach: Mohnike et al., 2011).

Alle registrierten Ereignisse der PET werden in sog. Sinogrammen aufgezeichnet. Nach der Untersuchung wird mit Hilfe spezieller Algorithmen aus diesen Sinogrammen das Emissionsbild rekonstruiert, welches die Tracerverteilung im Körper des Patienten darstellt. Um quantitativ verwertbare Bilddaten zu erhalten, müssen die dokumentierten Sinogramme davor mittels CT schwächungskorrigiert werden (Mohnike et al., 2011).

1.1.1.3 Ermittlung des Uptakes

Die Kalibrierung des PET-Scanners erlaubt die Umwandlung der Bilddaten in ein Maß der Traceraktivität pro Bild-Pixel (2-dimensional) bzw. Voxel (3-dimensional), den sog. SUV (standardized uptake value). Die Bemessung des SUV basiert dabei auf der Aktivität des injizierten Tracers und dem Körpergewicht des Patienten. Die Bestimmung des

SUV im PET/CT-Bild erfolgt, indem man mittels spezieller Computerprogramme eine ROI (region of interest) über den Bereich des Bildes legt, dessen SUV man ermitteln möchte. Das Programm berechnet dann automatisch den minimalen, mittleren und maximalen SUV der ROI mittels folgender Formel:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Traceraktivität in der ROI [MBq/kg]}}{\text{injizierte Aktivität [MBq]} \times \text{Körpergewicht [kg]}}$$

(Christian und Waterstram-Rich, 2011).

Abbildung 3 zeigt beispielhaft eine solche SUV-Messung:



Abb. 3: Beispielhafte Messung der standardized uptake values (SUV) in der fusionierten Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/Computertomografie (FDG-PET/CT) mittels ROI (region of interest, grüner Kreis) über einer Metastase einer neuroendokrinen Neoplasie in der Leber mittels der Computersoftware OsiriX.

1.1.1.4 Strahlenexposition

Grundsätzlich gilt es bei der PET/CT, wie bei jeder Untersuchung mit ionisierender Strahlung, die Strahlenbelastung des Patienten so gering wie möglich, aber so hoch wie diagnostisch notwendig zu halten (Mohnike et al., 2011).

Die effektive Patientendosis ergibt sich bei einer PET/CT-Untersuchung zum einen aus der Strahlung des Tracers und zum anderen aus der, je nach Zweck sehr variablen, Strahlenexposition durch die CT. Wird die CT nicht als diagnostisches Mittel, sondern nur zur Schwächungskorrektur und zur groben anatomischen Orientierung verwendet, wird ein Niedrigdosis-CT (low-dose CT) mit geringerem Röhrenstrom und evtl. niedrigerer Röhrenspannung gemacht, wodurch die Strahlenbelastung des Patienten deutlich reduziert werden kann. Im Vergleich liegt die Belastung bei einem low-dose CT nur bei 1-3 mSv, bei einer diagnostischen CT jedoch bei 14-18 mSv. Für die PET liegt die Strahlenbelastung bei 6,7 mSv, geht man von einem 70 kg Patienten aus, dem intravenös FDG mit einer Aktivität von 350 MBq injiziert wird (Krause et al., 2011). Zum Vergleich: Die natürliche Strahlenbelastung der Bevölkerung durch kosmische Strahlung und solcher natürlicher radioaktiver Stoffe wie z.B. Radon, beträgt im Mittel 2,4 mSv pro Jahr (Hermann, 2004).

1.1.2 Tracer

Ein Tracer, auch Radiopharmakon genannt, besteht aus zwei Komponenten: Zum einen aus einem Stoff, der spezifisch an ein molekulares Ziel (z.B. einen Rezeptor oder ein Enzym) bindet, wobei die ursprüngliche Funktion unter Teilnahme an Signaltransduktions- oder Stoffwechselwegen erhalten bleibt. So entscheidet dieser Teil über Verteilung und Metabolisierung des Tracers im Körper. Die zweite Komponente, ein radioaktives Isotop, ermöglicht die Detektion des Moleküls im PET (Poeppel et al., 2009).

1.1.2.1 Der Glukose-Metabolismus

Adenosintriphosphat (ATP) dient den Zellen des menschlichen Körpers als Energiequelle. Zur ATP-Gewinnung sind sie dabei größtenteils auf ihren Glukose-Metabolismus angewiesen. Der Zucker wird über den Glukose-Transporter GLUT-1 in die Zellen aufgenommen und anschließend durch das Enzym Hexokinase zu Glucose-6-Phosphat

phosphoryliert, welches in weiteren Schritten zu Pyruvat bzw. Lactat metabolisiert wird. Dieser Vorgang benötigt keinen Sauerstoff und wird als anaerobe Glykolyse bezeichnet. Die folgenden Schritte, die oxydativen Decarboxylierung, der Citratzyklus und die oxydative Phosphorylierung (sog. Atmungskette), generieren einen Großteil des ATPs, benötigen dafür aber Sauerstoff. Die anaerobe Glykolyse generiert pro Molekül Glukose zwei ATP, bei der vollständigen aeroben Oxidation von Glukose zu CO_2 werden dagegen pro Glukose etwa 30 ATP gewonnen (Stryer et al., 2013).

Tumorzellen betreiben vor allem anaerobe Glykolyse, wodurch sie unabhängiger von Sauerstoff sind (Warburg, 1956). Insbesondere aggressive Tumore wachsen schneller als die sie versorgenden Blutgefäße, wodurch eine Hypoxie auftritt. Wären sie für Überleben und Wachstum unbedingt auf Sauerstoff angewiesen, würden die Tumore aufhören zu wachsen, ungefährlich klein bleiben oder absterben. Des Weiteren führt die in der anaeroben Glykolyse gebildete Milchsäure zu einer Ansäuerung des den Tumor umgebenden Gewebes, was nachweislich dessen Invasion fördert und die Bekämpfung der Tumorzellen durch das Immunsystem hemmt (Stryer et al., 2013).

Die anaerobe Glykolyse bringt eine relativ geringe Energieausbeute, weshalb Tumorzellen wesentlich mehr Glukose benötigen als normale Zellen (Koopmanns et al., 2009). Tumorzellen weisen eine vermehrte Expression der Glukosetransporter GLUT-1 (Mu et al., 2007), vermittelt durch den Hypoxie-induzierenden Transkriptionsfaktor HIF-1 (Stryer et al., 2013) und der intrazellulären Hexokinase auf (Tohma et al., 2005). Dieses spezielle Isoenzym der Hexokinase bindet an Mitochondrien, wird dort mit ATP aus der oxidativen Phosphorylierung versorgt und unterliegt dadurch nicht mehr der Regulation durch die Rückkopplungshemmung, die durch das eigene Produkt Glukose-6-Phosphat vermittelt wird (Stryer et al., 2013). Diese Faktoren führen ebenfalls zu einer vermehrten Aufnahme und Umsetzung von Glukose bzw. Glukoseanaloga in Tumorzellen (Bar Shalom et al., 2000).

1.1.2.2 FDG

2-Fluoro(18)-2-deoxy-D-Glukose (FDG) ist ein radiochemisch modifiziertes, positronen-emittierendes Glukose-Analogon. Das dafür benötigte Isotop ^{18}F -Fluorid wird in einem Teilchenbeschleuniger, einem sog. Zyklotron erzeugt. Es wird aus ^{18}O angereichertem

Wasser gewonnen, indem dieses mit hochenergetischen Protonen beschossen wird. Trifft das Proton einen ^{18}O -Atomkern wird so ein angeregter Kern erzeugt, der unter Abgabe eines Neutrons in einen ^{18}F -Kern zerfällt (Schicha, 2013). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von 109,7 Minuten ist die Herstellung des Isotops in unmittelbarer Nähe zur klinischen Anwendung notwendig (Mohnike et al., 2011).

Zur FDG-Synthese (siehe Abb. 4) wird acetylgeschütztes Mannosetriflat (1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluormethan-sulfonyl- β -D-manno-pyranose) mit ^{18}F -Fluorid in einer nukleophilen Substitution umgesetzt. Außerdem wird ein Phasentransferkatalysator (z.B. Kryptofix 2.2.2 oder Tetrabutylammoniumcarbonat) zugesetzt, der das ^{18}F -Fluorid für die Verdrängungsreaktion der Triflat-Gruppe reaktiver macht. Anschließend erfolgt die saure oder alkalische, hydrolytische Abspaltung der Acetylgruppen und eine Reinigung des Endproduktes (Kuwert et al., 2008). Zyklotron und Syntheseinheit sind heute in vollautomatischen ^{18}F FDG-Modulen zusammengefasst (Kuwert et al., 2008).

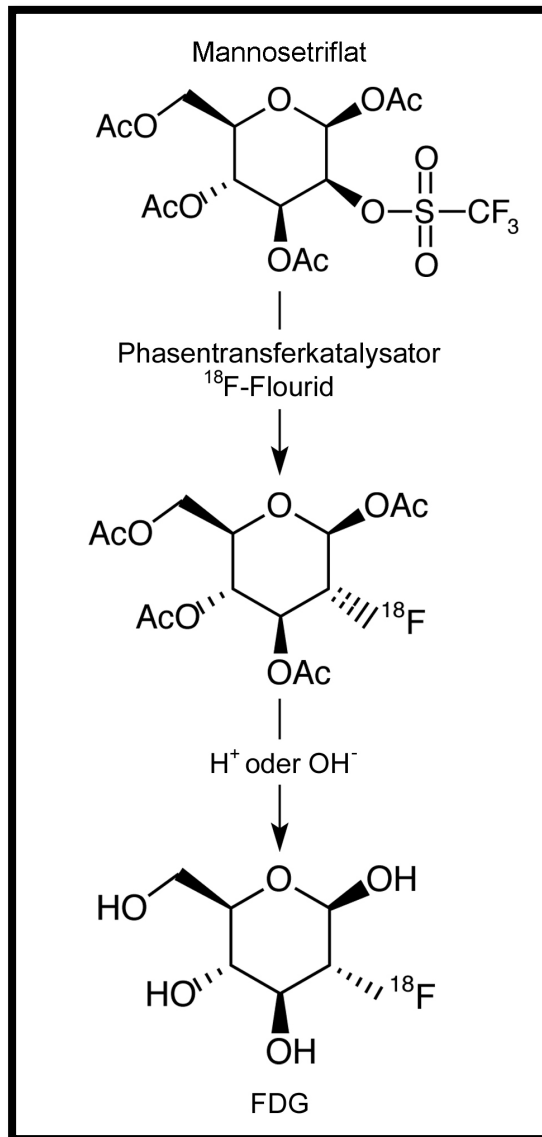


Abb. 4: Fluorodesoxyglukose (FDG) - Synthese: acetylgeschütztes Mannosetriflat wird mit ^{18}F -Fluorid in einer nukleophilen Substitution umgesetzt. Zusätzlich wird ein Phasentransferkatalysator zugesetzt, der das ^{18}F -Fluorid für die Verdrängungsreaktion der Triflat-Gruppe reaktiver macht. Das Endprodukt 2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) entsteht dann durch die saure (H^+) oder alkalische (OH^-) Abspaltung der Acetylgruppen. (Kuwert et al., 2008; Abb. modifiziert nach: Kuwert et al., 2008)

Durch den Transporter GLUT-1 aus dem Plasma in die Zelle transportiert, wird FDG, genau wie Zucker, durch die Hexokinase zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert (Koopmanns et al., 2009; siehe Abb. 5). Da FDG im Gegensatz zur Glucose am Kohlenstoffatom in Position zwei statt einer Hydroxylgruppe ein Fluor-Isotop trägt, kann es nun nicht weiter verstoffwechselt werden und kumuliert in der Zelle. Dazu trägt ebenfalls bei, dass die Dephosphorylierung von FDG-6-Phosphat sowohl im normalen als auch im

Tumorgewebe, mit Ausnahme in der Leber, sehr langsam erfolgt (Nuklearmedizin der Technischen Universitätsklinik München, 2014) und FDG-6-Phosphat aufgrund seiner negativen Ladung kaum membrangängig ist (Koopmanns et al., 2009). Außerdem hemmt FDG-6-Phosphat, im Gegensatz zur Autoinhibition der Glucosephosphorylierung, nicht seine eigene Bildung, wodurch die Anreicherung von FDG-6-Phosphat in den Tumorzellen nicht die Aktivität der Hexokinase vermindert (Kuwert et al., 2008).

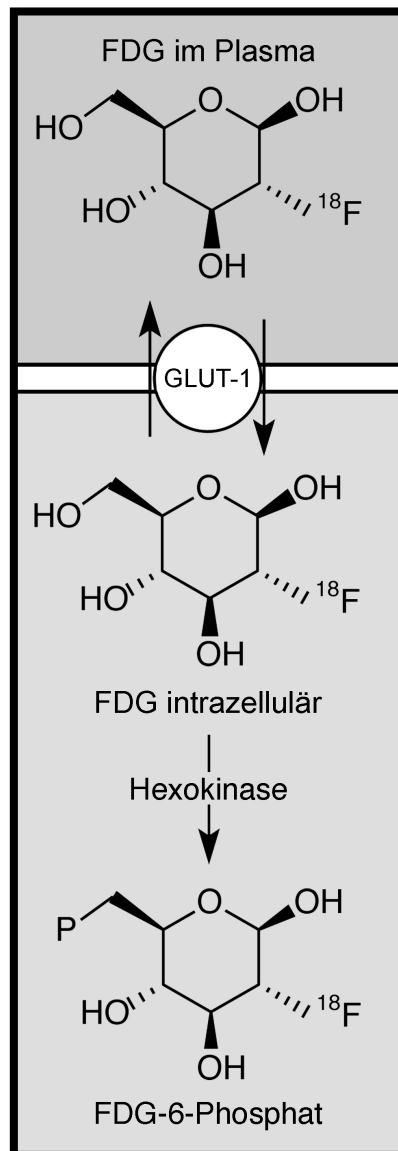


Abb. 5: Metabolisierung der 2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) im Körper: Der Transporter GLUT-1 transportiert die FDG aus dem Blutplasma in die Zelle, wo es wie normale Glukose durch das Enzym Hexokinase zu FDG-6-Phosphat umgesetzt wird. (Koopmanns et al., 2009; Abb. modifiziert nach: Nuklearmedizin der Technischen Universitätsklinik München, 2014)

Der neutronendefiziente β^+ -Strahler ^{18}F zerfällt unter Abgabe eines energiereichen Positrons in ^{18}O , wodurch sich, unter Aufnahme eines freien Wasserstoffatoms aus der Umgebung, wieder normale Glucose bildet. Genau wie bei selbiger erfolgt auch die weitere Metabolisierung (Kuwert et al., 2008).

1.1.3 Fehlerquellen

1.1.3.1 Erhöhte FDG-Anreicherung im Normalgewebe

Ist der Patient nüchtern, sollte nur das Gehirn aufgrund seines hohen Glukosebedarfs ein stark erhöhtes FDG-Uptake aufweisen. Abhängig vom Funktionszustand weist aber jedes vitale Gewebe physiologisch eine stark variable FDG-Anreicherung auf (Krause et al., 2007). Nicht intrazellulär aufgenommenes FDG wird rasch über die Niere ausgeschieden, weil es wie Glukose zwar glomerulär filtriert, aber nicht tubulär rückresorbiert wird, da es kein Substrat für den Natrium-Glukose-Symporter ist (Kuwert et al., 2008). Zum Zeitpunkt der PET-Aufnahme präsentieren sich deshalb sowohl das Gehirn als auch die Nieren und ableitenden Harnwege stark FDG-positiv.

Hohe Insulin- und Blutglukosespiegel, z.B. bei nicht-Einhaltung der Nahrungskarenz vor der Untersuchung, führen zur ungewollten Aufnahme von FDG in Myokard und Skelettmuskulatur. Der Grund dafür ist der Insulin-abhängige Glucose-Transporter GLUT-4, der ausschließlich in den Adipozyten des Fettgewebes sowie in Skelett- und Herzmuskelzellen vorkommt. Er befindet sich sowohl in der Plasmamembran als auch in Vesikeln im Zytosol. Insulin fördert die Fusion der Vesikel mit der Membran, sodass die Zahl der GLUT-4 Transporter deutlich erhöht wird und dadurch mehr Zucker in die Zellen aufgenommen werden kann. Ist die Insulinkonzentration im Serum niedrig, überwiegt die Endozytose, sodass GLUT-4 wieder in die vesikulären Kompartimente ins Zytosol verschoben wird und nur wenige funktionelle Transporter in der Plasmamembran zurück bleiben (Löffler et al., 2007). Bei Muskelaktivität oder auch Zittern infolge zu kalter Umgebungstemperatur, erfolgt ebenfalls eine ungewollte Aufnahme in die Skelettmuskulatur, da aufgrund der Nahrungskarenz das intravenös injizierte Glukoseanalogon die am schnellsten verfügbare Energiequelle darstellt. Besonders häufig ist dabei eine Anreicherung in der paravertebralen Muskulatur zu finden. Bei Patienten, die post injectionem viel geschluckt oder gesprochen haben, kann es außerdem zur vermehrten Anreicherung

nung im Bereich der Kehlkopfmuskulatur kommen. Die vermehrte Aufnahme von FDG ins braune Fettgewebe ist vor allem bei Kindern zu berücksichtigen, da diese noch wesentlich mehr davon besitzen als Erwachsene (Krause et al., 2007). Auch Entzündungen oder Heilungsprozesse haben eine gesteigerte Stoffwechselaktivität und damit einen vermehrten Glukoseumsatz und können deshalb ein erhöhtes FDG-Uptake aufweisen (Krause et al., 2007; Schelbert et al., 1998).

1.1.3.2 Technische Fehlerquellen und Bildartefakte

Wird für die CT zur besseren Abgrenzung von Gastrointestinaltrakt (GIT) und vaskulärem System orales und intravenöses Kontrastmittel verabreicht, kann dies an Orten hoher Kontrastmittelkonzentrationen zu einer fehlerhaften Schwächungskorrektur der PET und damit zu Messungenauigkeiten bei der Aktivitätsbestimmung des Tracers führen (Antoch et al., 2002). Ursache dafür ist, dass in der Schwächungskorrektur keine Skalierung für Gewebe existiert, die iodhaltiges Kontrastmittel enthalten, weshalb diese Stellen als Knochen segmentiert und entsprechend skaliert werden. Für die PET-Quanten ist das iodhaltige Kontrastmittel jedoch nicht von Wasser zu unterscheiden, was, aufgrund des in der CT falsch skalierten Bereichs, zu einer völligen Überschätzung der Aktivität in der korrigierten PET führt (Mohnike et al., 2011). Dieses Artefakt kann zum Teil nachträglich korrigiert werden (Dizendorf et al., 2003), sollte aber auch jedem befundendem Arzt bekannt sein, um falsch-positive Interpretationen der Bilder zu vermeiden (Antoch et al., 2002). Durch Vergleich der schwächungskorrigierten mit den nicht-schwächungskorrigierten Bildern, können diese Artefakte zuverlässig enttarnt werden, da sie nur in den korrigierten Bildern sichtbar sind (Antoch et al., 2004). Durch den Ersatz von positiven (iodhaltigen) durch negative (wasser-, mannit und johannisbrotkernhaltige) Kontrastmittel, kann dieses Artefakt gänzlich vermieden werden (Antoch et al., 2004). Während eine CT meist in Inspirationsstellung in Sekunden akquiriert wird, dauert die PET Minuten, in denen der Patient zwar flach, aber kontinuierlich atmet. Das Resultat ist eine PET-Aufnahme in Atemmittellage (Mohnike et al., 2011). Kombiniert man nun eine CT mit einer solchen PET, kommt es zu Atemartefakten, also einer Diskrepanz zwischen der Anatomie und den Emissionsdaten (Beyer et al., 2003). In einer Studie von Goerres et al. (2002) wird deshalb eine Aufnahme der CT in normaler Expirationsstellung oder sogar gänzlich ohne Atemkommando bei flacher Atmung empfohlen.

In der CT kommt es in Bereichen besonders hoher Schwächung, z.B. bei großem Patientenquerschnitt, Implantaten oder sehr dichten Geweben zu Strahlauhärtungsartefakten. Diese äußern sich im CT-Bild als strahlförmig von ihrem Ursprung ausgehende und sich in die Peripherie ausbreitende Streifen, die nach Fusion die Qualität und Aussagekraft der Untersuchung stark beeinträchtigen können (siehe Abb. 6).

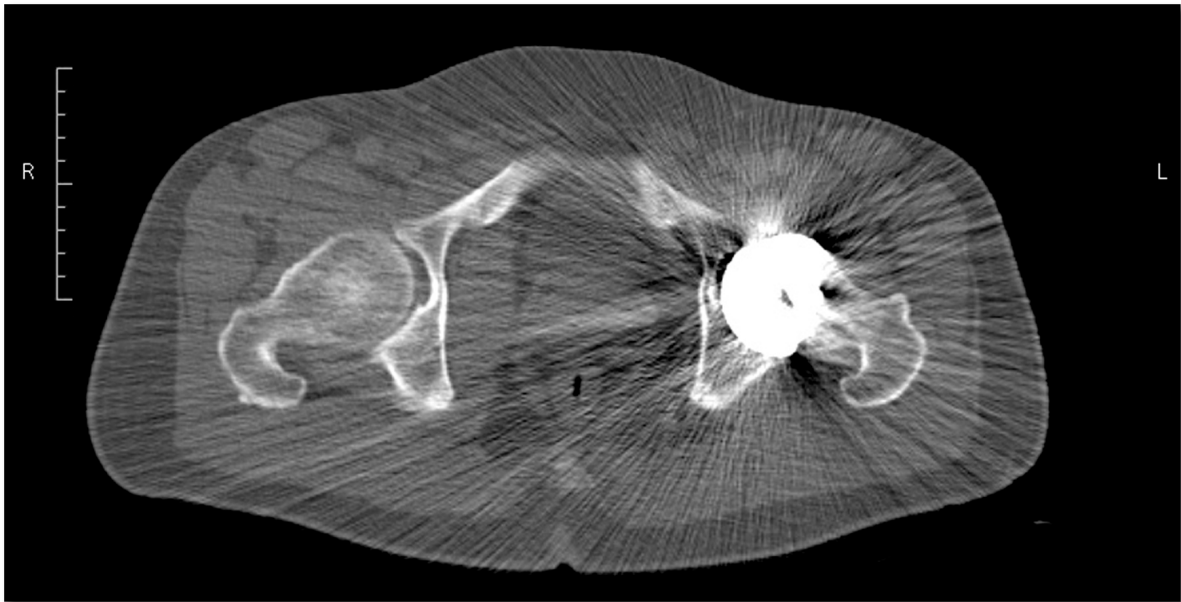


Abb. 6: Strahlauhärtungsartefakte aufgrund einer Hüftgelenksprothese des linken Femurkopfes in der Computertomografie (CT). Diese imponieren als strahlförmig von ihrem Ursprung ausgehende und sich in die Peripherie ausbreitende Streifen.

Ursächlich ist, dass vor allem im niedrig-energetischen Bereich die effektive Strahlenergie des Röntgen-Photonenstrahls durch die Abschwächung hin zu höheren Energien verschoben wird, wodurch die Schwächungswerte verändert werden und in den rekonstruierten Bildern Störungen auftreten können. Wird eine CT mit einem solchen Qualitätsverlust zur Schwächungskorrektur verwendet, kann es zu Fehlinterpretationen der Aktivität im PET kommen (Beyer et al., 2004; Mohnike et al., 2011). Aus diesem Grund werden z.B. die Arme der Patienten während der Untersuchung bevorzugt über dem Kopf gelagert, um diese Artefakte durch am Torso anliegende Arme zu vermeiden (Boellaard et al., 2009). Durch Metallimplantate im Körper des Patienten wie Prothesen, Ports oder Zahnfüllungen, können in der CT ebenfalls erhebliche Strahlauhärtungsartefakte entstehen. Zur Enttarnung solcher Metallartefakte sollte immer auch den unkorrigierten PET-Aufnahmen Beachtung geschenkt werden, falls bei dem Patienten implantiertes Metall bekannt ist (Goerres et al., 2003).

Sind die Patienten sehr groß, stark übergewichtig oder lagern die Arme am Körper, kann der Querschnitt des Patienten das transversale CT-Gesichtsfeld überschreiten. Da das transversale Gesichtsfeld der PET größer ist als das der CT, kommt es in der Schwächungskorrektur in den beschnittenen Arealen zu beachtlichen Bildartefakten, die zu einer Unterschätzung des FDG-Uptakes in den betroffenen Regionen von bis zu 90 % führen können (Beyer et al., 2006). Auf den heutigen PET/CT-Scannern der vierten Generation ist serienmäßig ein Algorithmus zur nachträglichen Korrektur dieser Art von Artefakten verfügbar (Mohnike et al., 2011), mit dem die FDG-Konzentration retrospektiv bis auf mindestens 84 % der Standardaktivität rekonstruiert werden kann (Beyer et al., 2006). Eine sorgfältige Lagerung des Patienten sowie die Lagerung mit den Armen über dem Kopf kann prospektiv ebenfalls dazu beitragen, diese Art von Artefakten zu vermeiden (Boellaard et al., 2009).

1.2 Neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokrine Neoplasien sind mit einem Anteil von 0,49 % an allen Malignomen relativ selten (Modlin et al., 2003). Die Inzidenz liegt bei 2 – 5/100.000 Einwohnern/Jahr (Modlin et al., 2008). Des Weiteren sind sie eine sehr heterogene Gruppe von Neubildungen, zu der z.B. das Insulinom, das kleinzellige Bronchialkarzinom, das Phäochromozytom, das medulläre Schilddrüsenkarzinom und das Neuroblastom zählen (Barakat et al., 2004). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich allerdings ausschließlich mit gastro-entero-pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN), die im Vergleich aller NEN mit einem Anteil von 67,5 % am häufigsten vorkommen (Modlin et al., 2003).

1.2.1 Das neuroendokrine Zellsystem

Nach Langley (1994) werden neuroendokrine Zellen durch folgende Kriterien definiert:

- Produktion eines Neurotransmitters, Neuromodulators oder Neuropeptid-Hormons
- die Anwesenheit von sekretorischen dense-core Vesikeln, aus denen die Hormone durch Exozytose als Antwort auf einen externen Stimulus ausgeschüttet werden
- das Fehlen von Axonen und Synapsen

Die endokrinen Zellen des gastroenteropankreatischen Systems werden dem diffusen neuroendokrinen System (DNES) zugeordnet, welches sich aus mindestens 14 verschiedenen hochspezialisierten, epithelialen Zelltypen zusammensetzt, die allesamt endodermalen Ursprungs sind (Rindi et al., 2004). All diesen endokrinen Zellen gemeinsam ist die Produktion einer Vielzahl von zelltypspezifischen Hormonen, die entweder durch große dense-core Vesikel oder kleine Mikrovesikel, ähnlich denen in Nervenendungen, ins Blut abgegeben werden oder lokal z.B. auf Sekretions- oder Absorptionsvorgänge wirken (Wiedenmann et al., 1998). Der GI-Trakt stellt damit das größte endokrine Organ des Menschen dar (Rehfeld et al., 1998). Die Bezeichnung als „neuroendokrine“ Zellen bringt diesen Zellen, neben ihrer endokrinen Funktion, die Expression einiger unspezifischer Antigene ein, wie sie auch in Neuronen vorkommen. Dazu gehören z.B. Chromogranin (CgA), Neuronen-spezifische-Enolase (NSE) oder Synaptophysin (Bishop et al., 1988).

1.2.2 Ätiopathogenese

Für die genaue Entstehung neuroendokriner Neoplasien gibt es bis heute kein einheitliches Modell. Es sind einige Gene bekannt, die in die Tumorgenese der NEN involviert sind, wie z.B. MEN1, RET und VHL (Calender et al., 2000). Dabei ist die Mutation in MEN1 die am häufigsten auftretende Form der genetischen Prädisposition für NEN. Des Weiteren wird vermutet, dass die Pathogenese ähnlich dem Entstehungsmodell kolorektaler Karzinome ist, wobei eine Serie von multiplen Veränderungen schließlich zu einer Aktivierung von Onkogenen und/oder einer Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen und damit zum Verlust der Apoptose führen (Fearon et al., 1990; Shannon et al., 2001). Allerdings wurde in anderen Studien auch gezeigt, dass GEP-NEN weder übliche Onkogene wie ras, myc, fos, noch Tumorsuppressorgene wie p53 exprimieren (Grabowski et al., 2008; Rindi et al., 2000).

1.2.3 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der NEN ist abhängig von der hormonellen Aktivität des Tumors sowie dessen Ausdehnung und Lokalisation und ist damit ebenso vielfältig wie die zugrunde liegenden Zelltypen. Unterschieden werden funktionelle von non-funktionellen Tumoren. Die Funktionalität spiegelt sich dabei, bei entsprechender vorhan-

dener klinischen Symptomatik, in einer pathologischen Erhöhung eines spezifischen Sekretionsproduktes im Serum wider (Modlin et al., 2008). Einige Beispiele für GEP-NEN, deren Sekretionsprodukte und Klinik, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tumor	Hormon/ Neurotransmitter	Symptome/ Syndrom
Vorderdarm	(Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum, Pankreas)	
Insulinom	Insulin	Hypoglykämie
Gastrinom	Gastrin	Diarrhoe, peptische Ulzera
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus, Exanthem
Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Gallensteine
VIPom	VIP = vasoaktives intestinales Peptid	Wässrige Durchfälle
Mitteldarm	(unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Colon ascendens)	
NEN mit Lebermetastasen	Serotonin Neurotensin B	Karzinoidsyndrom (Diarrhoe, Flush)
Enddarm	(Colon transversum und descendens, Sigma, Rektum)	
Nicht funktionell	verschiedene	Abhängig von Tumorausdehnung

Tab. 1: Beispiele für gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN), deren Sekretionsprodukte und Klinik (Tab. modifiziert nach: Herold et al., 2012)

Nicht funktionelle Tumore fallen klinisch meist erst durch die Größe des Primarius, Metastasen oder durch diese verursachten Symptome auf (Kaltsas et al., 2004; Modlin et al., 2005). Außerdem scheinen sie aggressiver zu sein und zeigen nach Metastasierung eine Tendenz zur Volumenvergrößerung (Tumor bulking; Legaspi und Brennan, 1988).

1.2.4 Klassifikation, Staging und Grading

Im Jahr 1867 war Langhans der Erstbeschreiber eines Karzinoid-Tumors des Darms. Oberndorfer führte 1907 den Begriff „Karzinoid“ ein, um eine Gruppe von sich scheinbar benigne verhaltenden Tumoren des Ileums, von den bis dahin bekannten malignen Adenokarzinomen abzugrenzen. Im Jahre 1914 erkannten Gosset und Masson die endokrine Komponente der Karzinoide. Williams und Sandler unterteilten die Karzinoide im Jahre 1963 anhand ihrer Histologie und Lokalisation in Vorderdarm- (Lunge, Magen, Duodenum, oberes Jejunum und Pankreas), Mitteldarm- (unteres Jejunum, Ileum, Appendix und Colon ascendens) und Enddarntumore (Colon transversum und descendens, Sigma und Rektum). Diese embryogenetische Einteilung erfasst allerdings nicht alle der heute bekannten Tumorentitäten (Klöppel et al., 2007).

1980 erschien die erste WHO-Klassifikation der GEP-NEN, die, aufgrund fortbestehender Ungenauigkeit hinsichtlich der Unterscheidung der einzelnen Tumorentitäten, bis heute zwei Mal revidiert wurde. In die erste Neuauflage von 2000 fand eine durch Capella und Heitz 1995 publizierte Klassifikation Eingang, die neben histopathologischen Kriterien auch Tumorlokalisierung und –größe, Gefäßinvasion, Infiltrationstiefe sowie Funktionalität und klinische Symptomatik berücksichtigte. Wurden in der Version von 1980 nur drei GEP-NEN-Subtypen unterschieden (Karzinoid, gemischtes Karzinoid-Adenokarzinoid und pseudotumoröse Läsionen), waren es 2000 fünf verschiedene: drei nach ihrer Differenzierung gestaffelte neuroendokrine Tumorgrade, gemischt endokrin-exokrine Karzinome und Tumor-ähnliche Läsionen. In der 2010 veröffentlichten, aktuellen Version der WHO-Klassifikation wurden grundlegende Kriterien wie Differenzierung und Proliferationsverhalten beibehalten (siehe Tab. 2), Tumorlokalisierung und –größe sowie –ausbreitung und Angioinvasion wurden in die Tumor-Node-Metastasis-(TNM) Klassifikation verlagert.

Grading	
G1 (Karzinoid)	} Gut differenzierter NET
G2	
G3	Schlecht differenziertes NEC; klein- oder großzellig
	Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom
	Hyper- oder präneoplastische Läsionen

Tab. 2: Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien der World Health Organisation (WHO; 2010). NET = neuroendokriner Tumor, NEC = neuroendokrines Karzinom (Tab. modifiziert nach: Schott et al., 2011)

Die erste TNM-Stadieneinteilung für NEN, die im Jahr 2006 von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) zur besseren Einschätzung der Prognose dieser Tumore entwickelt wurde, beschäftigte sich zunächst aber nur mit Vorderdarm-NEN (Rindi et al., 2006). Das TNM-System solider Tumore der Organe des GI-Trakts diente dabei als Grundlage. Die Neoplasien wurden hinsichtlich ihrer Lokalisation unterteilt, jedoch nicht im Bezug auf Funktionalität, vorherrschenden Tumorzelltyp und genetische Grundlage. Ende 2007 wurde eine entsprechende TNM-Stadieneinteilung für NEN des Mittel- und Enddarms veröffentlicht (Rindi et al., 2007). In Tabelle 3 ist exemplarisch das TNM-System für NEN des Pankreas abgebildet.

T Primärtumor (PT)	
Tx	PT kann nicht bestimmt werden
T0	Kein PT vorhanden
T1	PT auf das Pankreas begrenzt und > 2 cm
T2	PT auf das Pankreas begrenzt und > 2 – 4 cm
T3	PT auf das Pankreas begrenzt und > 4 cm oder Infiltration von Duodenum oder Gallengang
T4	PT infiltriert Nachbarorgane (Magen, Milz, Colon, Nebenniere) oder die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica sup.)
Für jedes T (m) zufügen bei multiplen Tumoren	
N Regionäre Lymphknotenmetastasen	
Nx	Regionäre Lymphknotenmetastasen können nicht bestimmt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Krankheitsstadien	
I	T1 N0 M0
IIa	T2 N0 M0
IIb	T3 N0 M0
IIIa	T4 N0 M0
IIIb	Jedes T N1 M0
IV	Jedes T Jedes N M1

Tab. 3: TNM-Klassifikation für endokrine Neoplasien des Pankreas nach Tumor (T), regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). PT = Primärtumor; Tab. modifiziert nach Rindi et al., 2006)

Zusätzlich zur Stadieneinteilung wurde durch die ENETS auch ein Grading-System vorgestellt, das sich maßgeblich an der WHO-Klassifikation orientiert und die Tumore entsprechend ihres Proliferationsindex Ki-67 in drei Gruppen teilt: Ki 67 < 3 % (G1), 3 – 20 % (G2) und > 20 % (G3; Rindi et al., 2006 und 2007; siehe auch Tab. 7). Als Ki-67 bezeichnet man nach Konsens-Empfehlung den Prozentsatz MIB1-Antikörper positiver Tumor Zellen von 2000 Zellen im Bereich der Probe mit der höchsten Zellkerndichte (Rindi et al., 2006 und 2007). Die Tatsache, dass das Ki 67-Antigen sowohl in den Phasen G₁, S und G₂ des Zellzyklus als auch während der Mitose, allerdings nicht bei

ruhenden Zellen in der G₀ Phase im Zellkern nachweisbar ist (Gerdes et al., 1984), macht es zu einem hervorragenden Proliferationsmarker (Scholzen und Gerdes, 2000).

1.2.5 Diagnostik

Wie bereits erwähnt, können, unter dem Gesichtspunkt der funktionellen vs. non-funktionellen Tumore, erstere laborchemisch durch vermehrte zellspezifische Hormonproduktion und eventuell vorhandene, daraus resultierende Klinik diagnostiziert werden. Bei non-funktionellen Exemplaren ist das nicht möglich. Beide Entitäten exprimieren und sezernieren jedoch, wie unter 1.3.1 beschrieben, unabhängig von dieser zellspezifischen Hormonproduktion auch unspezifische Proteine, wie Synaptophysin, CgA und NSE. Diese sind unabhängig von der Funktionalität bei GEP-NEN erhöht und können somit als generelle Marker für die neuroendokrine Differenzierung genutzt werden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich dabei auf CgA und NSE.

Chromogranin A (CgA) ist ein hydrophiles, saures Glykoprotein mit 439 Aminosäuren, welches in den sekretorischen dense-core Vesikeln der meisten neuroendokrinen Zellen gespeichert (Deftos et al., 1991) und auf Stimulation hin zusammen mit anderen Hormonen ausgeschüttet wird (O'Connor et al., 1986). So wird es ebenfalls von funktionellen und non-funktionellen NEN des GI-Traktes sowie des Pankreas sezerniert und ist heute nach den ENETS-Leitlinien ein anerkannter Serummarker für GEP-NEN (O'Toole et al., 2009). Die Sensitivität diesen Markers für NEN ist gering (Nobels et al., 1997), seine Spezifität ist abhängig von Tumortyp und -last. So beschrieben Nobels et al. 1997 bei 50 % aller NEN-Patienten einen erhöhten CgA-Serumspiegel, wobei z.B. 100 % aller Patienten mit einem Gastrinom, aber nur 10 % der Patienten mit einem Insulinom einen CgA-Anstieg aufwiesen. Des Weiteren zeigten Zatelli et al. im Jahr 2007 für metastasierte im Vergleich zu nicht-metastasierten NEN, eine deutlich erhöhte Spezifität. Weitere Einflussfaktoren auf die Aussagekraft diesen Markers sind das Erhebungsverfahren, die Qualität herangezogener Vergleichsgruppen und die gewählten cutoffs. Des Weiteren muss beachtet werden, dass falsch negative Erhöhungen des CgA-Spiegels unter der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (Sanduleanu et al., 2001) oder Cortison (Rozansky et al., 1994), bei chronisch atrophischer Gastritis (Typ A; O'Toole, 2006), bei eingeschränkter Nierenfunktion (Stridsberg und Husebye, 1997), sowie bei

Parkinson, unbehandelter Hypertonie und während der Schwangerschaft auftreten können (O'Toole et al., 2009).

Bei der **Neuronen-spezifischen-Enolase** (NSE) handelt es sich um das Neuronenspezifische Isomer des Enzyms Enolase, das im Glucose-Stoffwechsel die Reaktion von 2-Phospho-D-Glycerat zu Phosphoenolpyruvat katalysiert (Schmechel et al., 1978). Welche Rolle der NSE-Plasmaspiegel bei NEN spielt, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Einige Studien belegen erhöhte Werte bei diversen neuroendokrinen Tumoren, insbesondere beim kleinzelligen Bronchialkarzinom und beim Merkel-Zell-Tumor (Cunningham et al., 1992; Nobels et al., 1997). Im Vergleich zum CgA sind Spezifität (Nobels et al., 1997) und Sensitivität (Baudin et al., 1998) der NSE aber wesentlich geringer.

Insgesamt werden beide Stoffe als zu unspezifisch für die Diagnose von NEN, aber als gute Marker für die Verlaufskontrolle beschrieben (Schott et al., 2011).

Die Erfassung von Tumorlokalisierung und –ausdehnung sowie eventueller Metastasierung durch bildgebende Verfahren sind für die Therapieplanung von entscheidender Bedeutung. In der Vergangenheit sind eine Vielzahl von Techniken angewandt worden, die sich jedoch hinsichtlich ihrer Wertigkeit je nach Typ und Lokalisation des Primarius unterscheiden (Sundin et al., 2009), z.B. Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS), CT, MRT, DOPA-PET, FDG-PET, MIBG-Szintigrafie usw. Ricke et al. publizierten 2001 Leitlinien für die bildgebende Diagnostik dieser Tumore. Abbildung 7 zeigt beispielhaft die diagnostische Vorgehensweise bei funktionellen und non-funktionellen neuro-endokrinen Neoplasien unbekanntem Ursprungs im GI-Trakt:

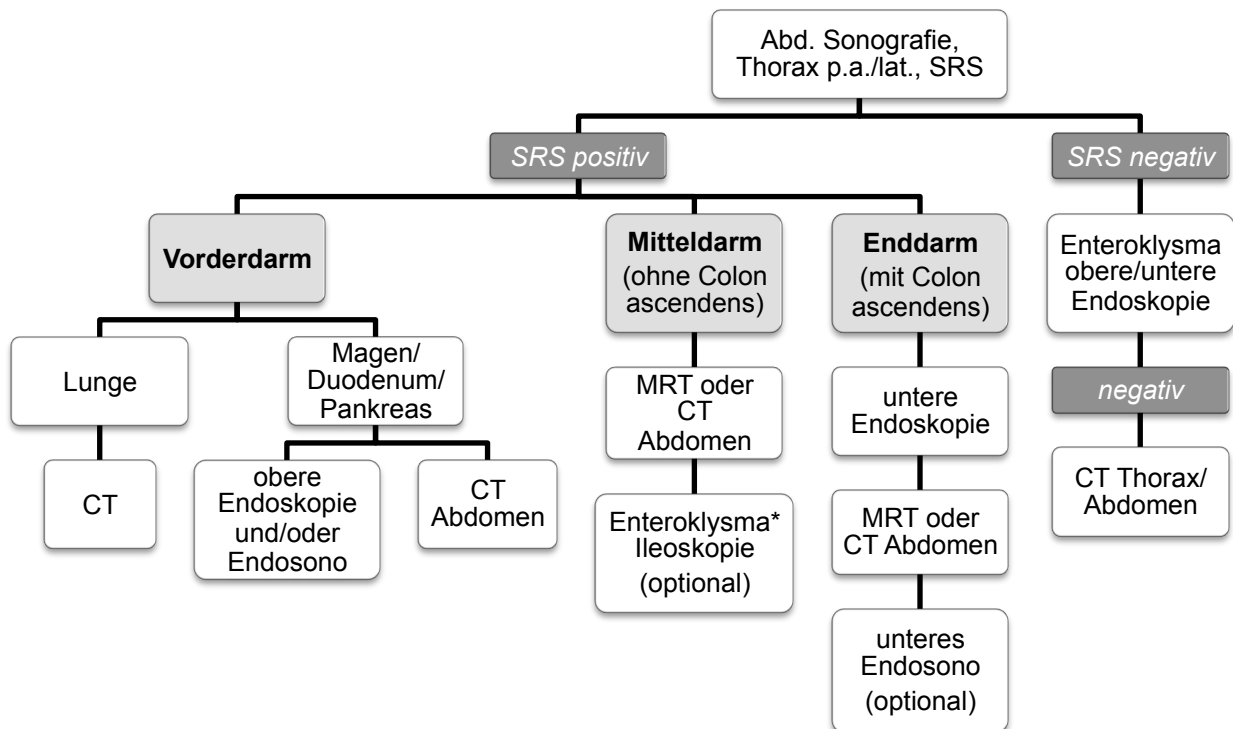


Abb. 7: Diagnostisches Vorgehen bei funktionellen und non-funktionellen neuroendokrinen Neoplasien unbekanntes Ursprungs (CUP) im Gastrointestinaltrakt. * Kombination von CT und Enteroklysm empfohlen; Strahlengang im konventionellen Röntgen: p.a. = posterior - anterior, lat. = lateral; Abd. = Abdomen, SRS = Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie, CT = Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie (Abb. modifiziert nach: Ricke et al., 2001)

Die FDG-PET/CT gehört bislang nicht zu den nach der Leitlinie empfohlenen, diagnostischen Mitteln bei NEN.

1.2.6 Therapie und Prognose

Alle GEP-NEN zusammen genommen, liegt die 10-Jahres-Überlebensrate (10-JÜR) für NEN bei über 90 %, sofern bei Diagnosestellung noch keine Metastasen vorhanden sind. Bei gesicherter Metastasierung sinkt sie auf 50 % (Schott et al., 2011). Dabei ist die Prognose maßgeblich abhängig von der Tumormasse, dem Metastasierungsstatus und dem Proliferationsindex Ki-67 bei Diagnosestellung (Pape et al., 2008).

Grundsätzlich orientieren sich die Behandlungsstrategien individuell anhand der ENETS-Leitlinien auf Grundlage von Wachstumsverhalten, TNM-Stadium und Grading (siehe Tab. 4):

Prognose	Histologischer Typ	Grading	Stadium	Potenzielle Behandlung
Keine Metastasierung				
Sehr geringes Risiko für Metastasen	Gut differenziert	G1	T1	Endoskopische Resektion
Geringes Risiko			T2	OP
Mittleres Risiko		G2	T1	
Hohes Risiko		G1/2	T2	
	Schlecht differenziert	G3	T1/2/3	OP, ZB
Lymphknotenmetastasen				
Langsames Wachstum	Gut differenziert	G1	T1/2/3 N1	OP
Mittleres Wachstum		G2		OP, ZB
Schnelles Wachstum	Schlecht differenziert	G3		
Lymphatische und hämatogene Metastasierung				
Langsames Wachstum	Gut differenziert	G1	Jedes T N1 M1	OP, ZB
Mittleres Wachstum		G2		
Schnelles Wachstum	Schlecht differenziert	G3		Chemotherapie

Tab. 4: Einteilung der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) in drei Behandlungskategorien nach Wachstumsverhalten, TNM-Stadium (Tumor = T, regionäre Lymphknotenmetastasen = N, Fernmetastasen = M) und Grading. ZB = zusätzliche Behandlung, umfasst Biotherapie und/oder Chemotherapie (Tab. modifiziert nach: Klöppel et al., 2008)

Die therapeutischen Möglichkeiten umfassen dabei chirurgische, medikamentöse, radiologische und nuklearmedizinische Verfahren, abhängig davon, ob das Behandlungsziel kurativ oder palliativ ist und ob z.B. eher die Reduktion der Tumorgöße oder die Verbesserung der Symptomatik funktioneller NEN im Vordergrund steht.

Die **chirurgische Therapie** spielt in vielen Stadien des GEP-NEN Managements eine große Rolle. Sie gilt als Goldstandard zur Behandlung sowohl lokaler Tumoreffekte wie Obstruktionen, Blutungen oder Perforation, als auch der Symptome, die durch die sekretorische Aktivität hervorgerufen werden, da durch die Entfernung des Primarius konsekutiv der Spiegel dieser Stoffe sinkt. Des Weiteren stellt sie bis heute die einzige kurative Therapiemöglichkeit dar, wobei eine Heilung auch nur bei kleinem Primarius oder lokal begrenzten Tumoren sicher möglich ist (Modlin et al., 2005). Bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien sollte, insbesondere bei funktionellen NEN, wann immer möglich, eine palliative Tumorteilentfernung zur Symptomreduktion und Verlängerung des Über-

lebens erfolgen. Hierbei wird eine Entfernung von mindestens 90 % des Tumorumfangs empfohlen (Pavel et al., 2012). Das Hauptproblem in der chirurgischen Therapie der GEP-NEN stellen Leber- und Lymphknotenmetastasen dar, die in über 80 % der Fälle meist schon bei Diagnosestellung vorhanden sind (Modlin et al., 2003; Öberg et al., 2005). Zur besseren Symptomkontrolle kann in solchen Fällen der zusätzliche Einsatz von lokalen radiologischen oder nuklearmedizinischen Verfahren von großem Nutzen sein. Bei Versagen der chirurgischen und medikamentösen Therapie, kann in einzelnen Fällen auch eine Lebertransplantation in Betracht gezogen werden (Pavel et al., 2012).

Die **medikamentöse Therapie** der GEP-NEN beinhaltet Biotherapie, systemische Chemotherapie und sich in Studien befindende sog. targeted drugs, die an bestimmte Zielstrukturen binden und auf molekularer Ebene in die Signalübertragung eingreifen. Die Biotherapie umfasst im wesentlichen Somatostatinanaloga (SSA) und Interferon α (IFN α). Hauptindikation für SSA sind klinisch symptomatische, funktionelle NEN jeglichen Ursprungs. Durch Bindung an die Somatostatinrezeptoren (SSR) des Tumors, kann die Freisetzung verschiedener aktiver Stoffe verhindert, die Symptomatik gelindert und die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert werden (Öberg et al., 2009). Die heute verfügbaren lang-wirksamen, intramuskulär injizierten SSA sind gut verträglich und sicher, zeigen kaum Nebenwirkungen und werden von den Patienten gut toleriert (Panzuto et al., 2006). IFN α wird auf Grund seines schlechteren Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu SSA (Faiss et al., 2003) nur als Zweitlinientherapie bei Patienten eingesetzt, die SSA nicht vertragen, deren Symptome des Karzinoid-Syndroms durch SSA alleine nicht kontrollierbar oder deren Tumore SRS-negativ sind (Öberg et al., 2004).

Zum Teil werden SSA und IFN α gemeinsam eingesetzt. Ob und unter welchen Bedingungen diese Kombination effektiver ist als der jeweilige alleinige Einsatz, ist bis heute nicht abschließend geklärt (Arnold et al., 2005; Fazio et al., 2007). Bei schlecht differenzierten NEN und raschem klinischen Progress oder inoperablen pankreatischen NEN, ist eine Chemotherapie die Behandlung der Wahl (Eriksson et al., 2009). Dabei kommen bei schlecht differenzierten NEN Etoposid plus Cisplatin zum Einsatz (Mitry et al., 1999), während Patienten mit P-NEN am meisten von einer Therapie mit Streptozocin plus 5-Fluoruracil oder Doxorubicin profitieren (Kouvaraki et al., 2004). Eine immer größere Rolle spielen sog. targeted-drugs, die auf molekularer Ebene agieren, in die

Signalübertragung eingreifen und dadurch auf Prozesse wie z.B. Angiogenese, Wachstum und Progress des Tumors Einfluss nehmen können. Einige Vertreter sind z.B. Bevacizumab (monoklonaler Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor VEGF; Yao et al., 2005), Sunitinib (Tyrosin-Kinase-Inhibitor der VEGF-Rezeptoren 1-3; Kulke et al., 2005) und Everolimus (Protein-Kinase-Inhibitor von mTOR; Yao et al., 2006).

Lokale Interventionsverfahren werden, sowohl bei funktionellen als auch bei non-funktionellen Tumoren, in Abhängigkeit von Lokalisation, Zahl und Größe der Läsionen eingesetzt, um die hepatischen Tumorlast zu reduzieren. Zu den ablativen Verfahren in der Behandlung von neuroendokrinen Lebermetastasen gehören die Kryoablation, die perkutane Alkohol-Injektion und die Radiofrequenzablation (RFA). Bei der Radiofrequenzablation (RFA) wird die zu behandelnde Läsion perkutan mittels RFA-Katheter für 3-5 Minuten hochfrequentem Wechselstrom (ca. 400 MHz) ausgesetzt. Die dadurch erzeugten ionischen Bewegungen erzeugen Hitze und erwärmen das umliegende Gewebe auf ca. 100 °C, wodurch eine Koagulationsnekrose induziert und der Zelltod des Tumorgewebes herbeigeführt wird (Siperstein et al., 1997). Die RFA wird sowohl allein als auch mit der operativen Therapie kombiniert eingesetzt. Zur Behandlung disseminierter Metastasierung, Läsionen > 5cm oder solchen in der Nähe lebenswichtiger Strukturen, ist die RFA als Therapieverfahren ungeeignet (Pavel et al., 2012). Bei disseminierter Metastasierung bieten sich die transarterielle Embolisation (TAE) und Chemoembolisation (TACE) sowie die selektive interne Radiotherapie (SIRT) an. Da die meisten Lebermetastasen bei GEP-NEN hypervaskularisiert sind, führt die Embolisation der Arteria hepatica communis durch feine Partikel (TAE) oder Mikropartikel plus zytotoxische Agentien (TACE) äußerst erfolgreich zur Nekrose der Läsionen, da dieses Gefäß die Metastasen zu > 90 % mit Blut versorgt. Das normale Leberparenchym hingegen wird geschont, da es nur zu 20-25 % aus der Leberarterie und zu 75-80 % aus der Pfortader versorgt wird (Vogl et al., 2009). Bei der TACE wird als Chemotherapeutikum meist Streptozotocin (Dominguez et al., 2000) oder Doxorubicin (Roche et al., 2003) verwendet. Bei vollständiger Pfortaderthrombose, Leberinsuffizienz oder Z.n. Whipple-Operation ist eine Embolisation kontraindiziert (Modlin et al., 2008). Bei Revascularisierung von Läsionen kann die Embolisation wiederholt werden. Bei der SIRT werden mit dem β -Strahler $^{90}\text{Yttrium}$ (^{90}Y) beladene Mikrosphären genutzt, um die

Metastasen durch Bestrahlung zu schädigen (Lewandowski et al., 2007). Eine Ischämie wird durch die Mikrosphären im Gegensatz zur TAE/TACE nicht verursacht und ist sogar unerwünscht, da für einen maximalen Zelluntergang durch Bestrahlung eine normale Oxygenierung in den Zielzellen vorhanden sein muss (Kennedy et al., 2008).

Die SSR-Expression der GEP-NEN bildet die Grundlage für die nuklearmedizinische **Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie** (PRRT) bei inoperablen oder metastasierten NEN. Dabei wird ein Radionuklid (^{90}Y oder ^{117}Lu [Lutetium ^{117}Lu], β -Strahler) über einen Chelator (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure = DOTA) an ein Somatostatin-Analogon (Tyrosin-Octreotid = DOTA-TOC oder Octreotate = DOTA-TATE) gebunden, welches an die SSR des Tumors bindet (Modlin et al., 2008). Voraussetzung für dieses Therapieverfahren ist deshalb der Nachweis einer hohen Octreotid-Speicherung der Tumore (Kwekkeboom et al., 2009). Die Wirksamkeit dieses Verfahrens wurde in der Vergangenheit in mehreren Studien belegt. So liegt z.B. bei der DOTATOC-Therapie die mediane Zeit bis zur erneuten Progression der Erkrankung bei 30 bis 40 Monaten (Kwekkeboom et al., 2005; Kwekkeboom et al., 2008). Nicht abschließend geklärt ist, ob die PRRT für Tumore jeden Gradings gleichermaßen indiziert ist (Ezziddin et al., 2011; Scheidhauer et al., 2009).

1.2.7 Ethik

Sämtliche für diese Studie durchgeführten Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (2008) und den dementsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt. Des Weiteren gaben die Ethikkommissionen der Universitätskliniken Bonn und Essen ihre Zustimmung für die retrospektive Studie.

1.3 Fragestellung der Dissertation

Mit dem wachsenden Arsenal an Behandlungsoptionen und unterschiedlich aggressiven Vorgehensweisen bei GEP-NEN, insbesondere bei fortgeschrittener Metastasierung, erlangen valide prognostische Faktoren für das Management betroffener Patienten und die Wahl des adäquaten Therapieansatzes immer höhere Relevanz.

In Anlehnung an die aktuellen ENETS Leitlinien (Rindi et al., 2006 und 2007; Klöppel et al., 2009) ist in das Klassifikationssystem neuroendokriner Tumore mittlerweile ein aus dem Proliferationsverhalten des Tumors abgeleitetes Grading-System implementiert. Entsprechend ihres Proliferations-Index (PI) Ki-67 werden NEN dabei in drei Grade eingeteilt, wobei der PI in G1 $< 3\%$, in G2 $3 - 20\%$ und in G3 $> 20\%$ definiert ist. Während die Unterscheidung zwischen G1 und G2 (NET) hilfreich ist, die Tendenz des Tumors zur Metastasierung zu prognostizieren, leitet die Differenzierung zwischen G1-2 und G3 (NEC) grundlegend die Behandlung bei metastasierten Patienten (Falconi et al., 2012; Pape et al., 2012; Pavel et al., 2012).

Die Bestimmung des Ki-67, also die Evaluation des Proliferationsverhaltens eines Tumors, ist durch die Invasivität der Biopsie-Gewinnung limitiert und erschwert in der Praxis die Berücksichtigung multipler Läsionen sowie die wiederholte Bestimmung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf. Ein heterogener oder sich ändernder Proliferationsstatus führt so, je nach Lokalisation und Zeitpunkt der Bestimmung, zu unterschiedlichen PIs. Unter dem Umstand dieser potenziellen Ungenauigkeiten, könnten von der molekularen Bildgebung abgeleitete Grading-Verfahren möglicherweise das histopathologische Grading bei metastasierender Erkrankung ergänzen oder sogar die am besten zu biopsierende Läsion identifizieren, falls die prognostische Relevanz eines bestimmten Fokus in einer solchen Bildgebung bewiesen wurde. Das Tumor-Grading bei multifokaler Metastasierung könnte durch eine solche Ganzkörper-Bildgebung signifikant verbessert werden und würde eine individualisierte Behandlung ermöglichen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der FDG-PET/CT als molekulare Ganzkörper-Bildgebung. Der Tracer FDG ermöglicht mittels PET die Darstellung der glykolytischen Aktivität tumoröser Läsionen. Es wurde gezeigt, dass zwischen der FDG-Avidität und dem biologischen Verhalten eines Tumors, gemessen an der Überlebenszeit der Patienten, ein Zusammenhang besteht und deshalb daraus eine Aussage über das Malignitätspoten-

zial der Neoplasie abgeleitet werden kann. Es wurde bereits für unterschiedliche Tumor-entitäten bewiesen, dass sich das Überleben der Patienten mittels FDG-PET gut prognostizieren lässt (Smyth et al., 2011). Dies gilt insbesondere für Tumore mit variabler FDG-Aufnahme, wie z.B. dem hepatozellulären Karzinom (HCC; Highashi et al., 2010; Kim et al., 2011), Prostata Krebs (Meirelles et al., 2010; Oyama et al., 2002) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST; Otomi et al., 2010; Park et al., 2011). Neuere Studien zeigen diesen Zusammenhang auch für NEN (Binderup et al., 2010; Garin et al., 2009).

Ziel dieser Arbeit ist es, die prognostische Aussagekraft der Kategorisierung inoperabel metastasierter Patienten (TNM IV) mit einem GEP-NEN durch FDG-PET/CT anhand des Gesamtüberlebens der Kohorte zu beurteilen und diese mit anderen konventionellen prognostischen Faktoren, inklusive des Ki-67 Index, zu vergleichen.

2. Material und Methoden

Für diese Studie wurde retrospektiv ein Patientenkollektiv mit histologisch gesichertem GEP-NEN in TNM Stadium IV und inoperabler Metastasierung untersucht, bei dem im Rahmen des Stagings ein FDG PET/CT erfolgt war.

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 118 Patienten aus den Patientenkollektiven der nuklearmedizinischen Institute der Universitätskliniken Bonn (n = 69) und Essen (n = 49) nach folgendem Kriterium für die Studie identifiziert werden: neuroendokrine Neoplasie (NEN) des Pankreas, Gastrointestinal- oder Respirationstrakt in TNM Stadium IV, nach der aktuellen WHO-Klassifikation formal zusammengefasst als gastro-entero-pankreatische (GEP) NEN. Diese Kohorte umfasste 55 Männer und 63 Frauen von 25 bis 83 Jahren mit einem mittleren Alter von 64 Jahren.

Einschlusskriterien für die retrospektive Evaluation waren:

- histologisch gesicherte GEP-NEN, bewiesene Metastasierung (TNM Stadium IV) mit inoperablem Auftreten oder Ausdehnung
- verfügbare Histopathologie und Follow-up Daten
- erfolgtes FDG PET/CT (bei mehrfacher PET/CT-Bildgebung wurden nur die zeitlich zur Erstdiagnose der NEN am nächsten erhobenen Bilddaten ausgewertet)

Nach Erhebung der Follow-Up Daten und der histopathologischen Befunde für die 118 Patienten, mussten 29 Patienten mangels verfügbarer Daten oder Einwilligung zur Verwendung ihrer Daten aus der Population ausgeschlossen werden. Die Charakteristiken der endgültigen Kohorte von n = 89 Patienten sind in Tabelle 5 aufgelistet.

	n	%
Gesamtzahl der Patienten	89	100
männlich	47	53
weiblich	42	47
Patientenalter z.Zt. FDG-PET (Jahre)		
Median	65	
Spannweite	31-83	
Tumorursprung	88	100
GE-NEN	35	41
Vorderdarm	15	17
Mitteldarm	16	18
Enddarm	4	5
P-NEN	31	35
CUP	22	25
Ki67-PI	80	100
G1 (≤ 2 %)	16	20
G2 (3 - 20 %)	46	57,5
G3 (> 20 %)	18	22,5
Karnofskyindex	68	100
> 70	48	71
≤ 70	20	29
Tumorlast (Leber)	85	100
keine	13	15
< 25 %	50	59
25-50 %	13	15
> 50 %	9	11
Knochenbefall	87	100
Ja	38	44
Nein	49	56
Chromogranin A	59	100
$< 600\mu\text{g/l}$	33	56
$\geq 600\mu\text{g/l}$	26	44
NSE	59	100
$< 25\mu\text{g/l}$	35	59
$\geq 25\mu\text{g/l}$	24	41
Vortherapie	86	100
Nein	31	36
Ja	55	64
Operation	33	38
Chemotherapie	21	24
Biotherapie	18	21
Locale Interventionsverfahren	2	2
PRRT	32	37

Tab. 5: Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten z.Zt. der Akquisition der Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/Computertomografie (FDG-PET/CT)

Die Lokalisation des Primarius verteilte sich wie folgt: 31 Patienten hatten eine pankreatische NEN (P-NEN), 35 Patienten eine nicht-pankreatische gastrointestinale NEN (GI-NEN), bei denen es sich bei 15 um eine Vorderdarm-, bei 16 um eine Mitteldarm- und bei vier Patienten um eine Hinterdarm NEN handelte. Bei 11 der 15 Vorderdarm-Tumore fand sich der Primärtumor in der Lunge. 22 Patienten hatten eine GEP-NEN mit unbekanntem Primärtumor (carcinoma of unknown primary, CUP). Die Metastasierung betraf die Leber bei 74 (83 %), Knochen bei 38 (42 %) und andere Organe bei 49 Patienten (55 %). Bereits erfolgte Therapien waren Operation (n = 33, 38 %), Biotherapie (n = 18, 21 %), Chemotherapie (n = 21, 24 %), lokal-ablative Verfahren wie transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder Radiofrequenzablation (RFA, n = 2, 2 %) und Peptidrezeptor-vermittelte Radionuklidtherapie (PRRT, n = 32, 37 %). Bei jedem Patienten wurde die hepatische Tumorlast zum Zeitpunkt des FDG PET/CT erhoben und in eine der folgenden Kategorien eingeteilt: kein Leberbefall, < 25 %, 25-50 % und > 50 % Leberbeteiligung.

2.2 Ki-67: Histopathologie und Tumorigradung

Die Klassifikation der Patienten erfolgte nach dem aktuellen TNM Staging System für NEN (Rindi et al., 2006 und 2007; Rindi 2010). Bei allen Tumoren handelte es sich um neuroendokrine Neoplasien (NEN) mit Fernmetastasen (TNM Stadium IV). Histopathologie und immunohistochemische Analysen beinhalteten die Bestimmung des Ki-67 Proliferations-Index, entweder an Resektions- oder Biopsiematerial.

Das Grading der NEN erfolgte ebenfalls nach der aktuellen ENETS-Leitlinie durch den Ki-67 Index < 3 %, 3 – 20 % und > 20 % entsprechend in G1, G2 und G3 (Rindi et al., 2006 und 2007). Die Zeitspanne zwischen der (aktuellsten) Erhebung des Ki-67 und der PET/CT betrug dabei $8,4 \pm 6,5$ Monate. Diese Kategorien werden im Folgenden als pG1, pG2 und pG3 bezeichnet, um sie von der metabolischen Kategorisierung (mG1, mG2 und mG3) zu unterscheiden, die aus der PET-Bildgebung abgeleitet wird.

2.3 FDG PET/CT

Die PET/CT-Aufnahmen wurden in beiden Kliniken mit dem gleichen Biograph 2 PET/CT (Siemens, Medical Solution Inc., Hoffman Estates, Illinois, USA) erstellt. Diese

waren einheitlich und an geltenden Qualitätsstandards orientiert kalibriert, um sowohl reproduzier- als auch vergleichbare standardized uptake values (SUV) in beiden Kliniken zu sichern. Des Weiteren gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeitspanne von der Tracerapplikation bis zur PET-Aufnahme oder Menge und Aktivität der injizierten FDG. Sowohl eine sechs-stündige Nahrungskarenz als auch ein Blutglukosespiegel von < 150 mg/dl mussten vor Tracer-Injektion in eine Armvene gewährleistet sein. Die Aufnahmen wurden von der Schädelbasis bis zu den Oberschenkeln 60-90 Minuten nach der Applikation von 300-400 MBq FDG erstellt. Zur besseren Abgrenzung bestimmter Strukturen wurden für den Dünndarm 30-60 Minuten vor Beginn 1 Liter orales Kontrastmittel und für Gefäße und Parenchym 140 ml iodiertes Kontrastmittel (Ultravist 300; Schering, Berlin) mittels eines automatischen Injektors (XD 5500; Ulrich Medical Systems, Ulm) mit einer Startverzögerung von 50 sek verabreicht. Der kombinierte PET/CT-Scanner besteht aus einem Zweizeilen-Spiral-CT und einem Vollring-PET mit einem axialen Gesichtsfeld (field of view, FOV) von 16,2 cm (entspricht einer Bettposition) und einem Lutetiumoxyorthosilicat (LSO)-Detektor (6,45 x 6,45 x 25 mm). Die CT wurde dabei zur Schwächungskorrektur und exakten anatomischen Lokalisation mit 60 mAs und 130 kV, 0,8 sek/ Röhrendrehung, 5 mm Schichtdicke und –breite, bei 5-7 Bettpositionen und 8 mm/sek Tischvorschub durchgeführt. Die PET-Daten wurden mit 5 Minuten pro Bettposition akquiriert. Die zeitliche Auflösung der Koinzidenz betrug 500 psek mit einem Koinzidenzfenster von 4,5 nsek. Die Sensitivität betrug 5,7 cps/kBq bei einer Energie von 400 keV. Die schwächungskorrigierten PET-Daten wurden iterativ mit Hilfe eines standardisierten Algorithmus (OSEM = ordered subset expectation maximization, zwei Iterationen mit acht subsets) und einem Gauss'-schen Filter von 5 mm in frontaler, sagittaler und transversaler Ebene rekonstruiert und jeweils von einem Facharzt der Nuklearmedizin und der Radiologie befundet.

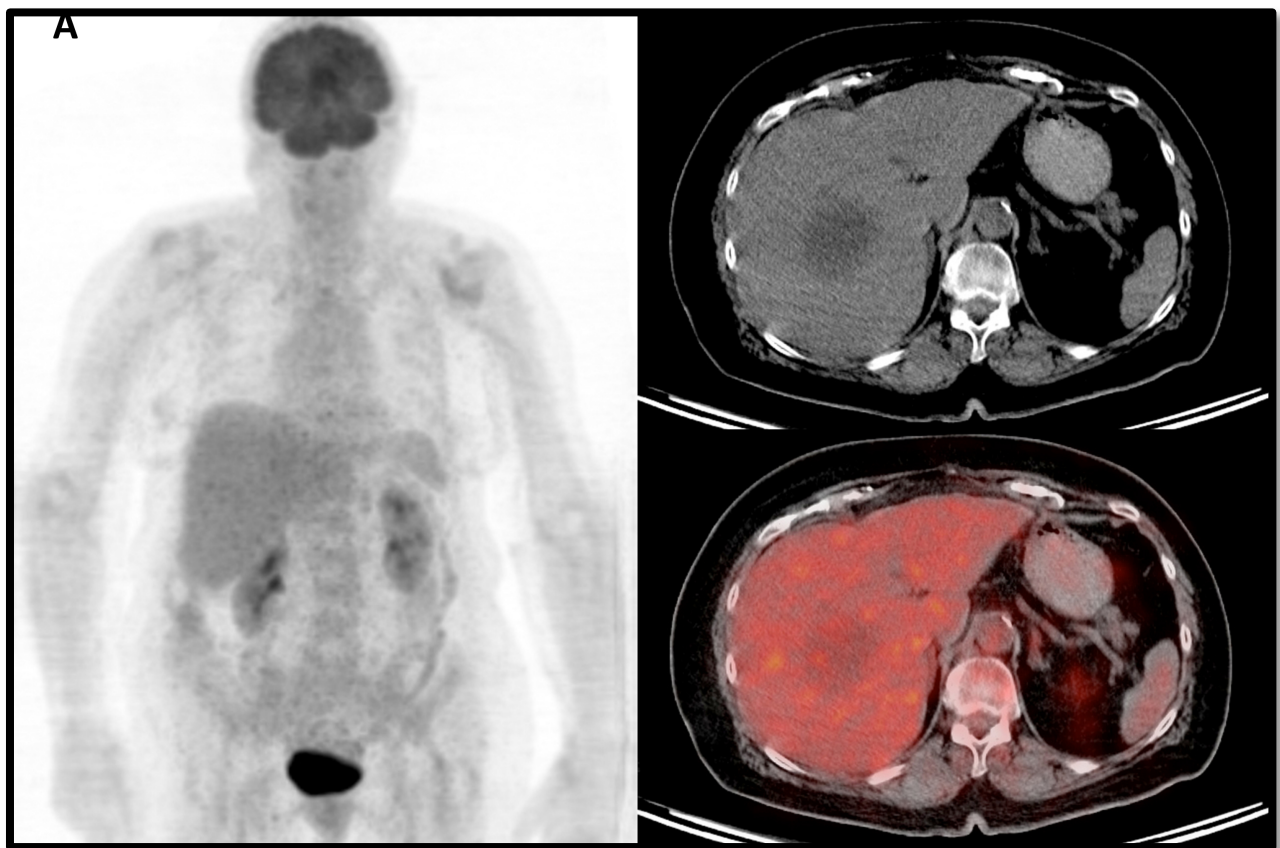
2.4 Outcome und statistische Analyse

Die verschiedenen betrachteten Faktoren der Studienkohorte zum Zeitpunkt PET wurden im Bezug zum Gesamtüberleben analysiert. Jede Variable wurde in zwei oder drei Gruppen geteilt und das Gesamtüberleben mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode untersucht (log-rank Test mit $p < 0,05$). Die multivariate Analyse (Cox-Regression/ proportionale Risikoanalyse) wurde mit dem Modell der schrittweisen rückwärts Elimination an

den Variablen durchgeführt, die sich in der univariaten Analyse (log-rank Test) als signifikant erwiesen hatten. Alle Tests hatten dabei als Grundlage ein zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Zur Analyse der Daten wurde die Statistik-Software SPSS (Version 18.0; SPSS Inc., Chicago/IL, USA) benutzt.

3. Ergebnisse

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate (95 % Konfidenzintervall [KI], 27-49). Das mediane Gesamtüberleben der Population (n = 89) betrug 29 Monate (95 % KI, 21-37). 46 Patienten (51,7 %) waren zum Endzeitpunkt der Studie verstorben. Das metabolische Grading der Tumorläsionen mittels FDG PET/CT (Tumor/Leber Ratio [T/L Ratio] von $SUV_{max} \leq 1$, $> 1 - 2,3$ oder $> 2,3$) identifizierte neun (10,2 %) Patienten mit mG1, 22 (25,0 %) mit mG2 und 57 (64,8 %) mit mG3 Tumoren. Beispiele für die verschiedenen metabolischen Grading Kategorien mit zugehörigen Bild- und Follow-Up Daten zeigen die Abbildungen 8 A bis C.



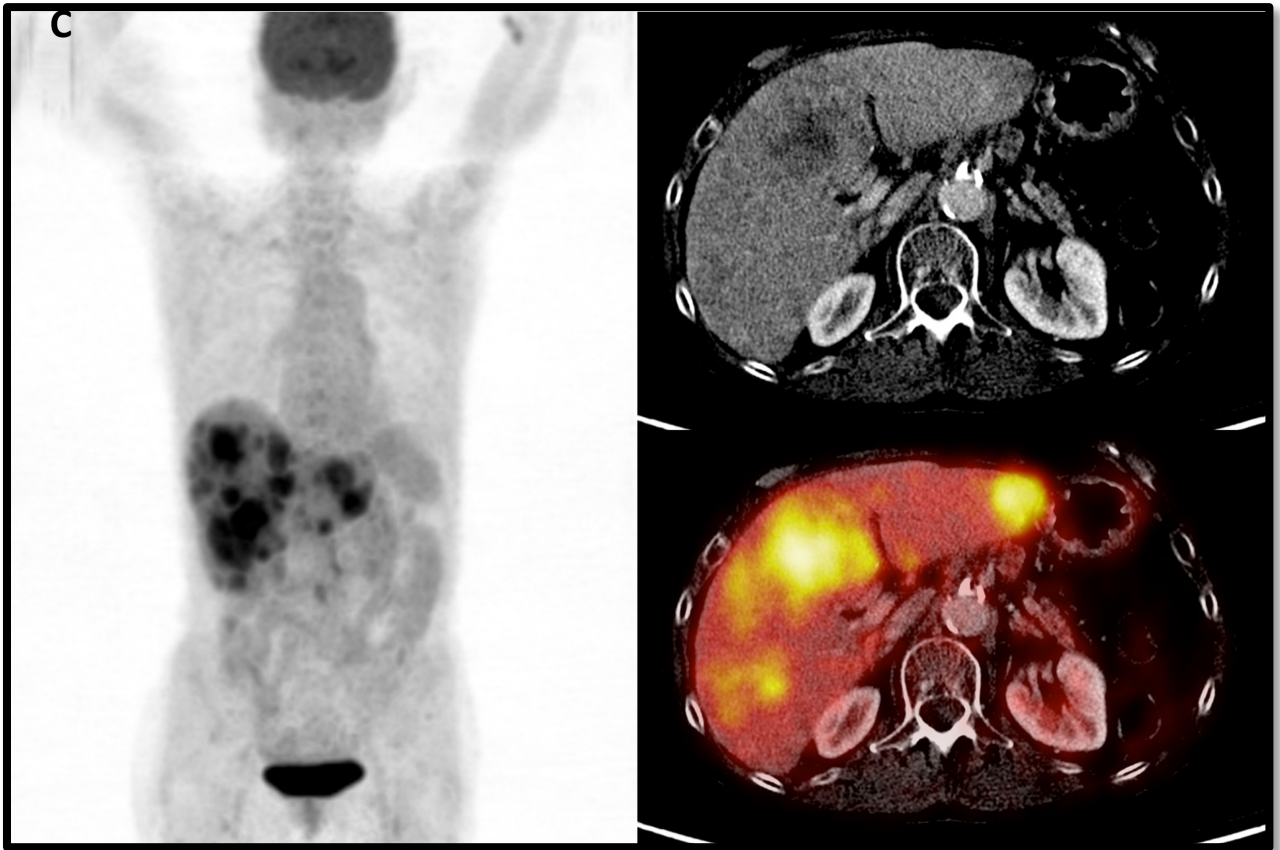
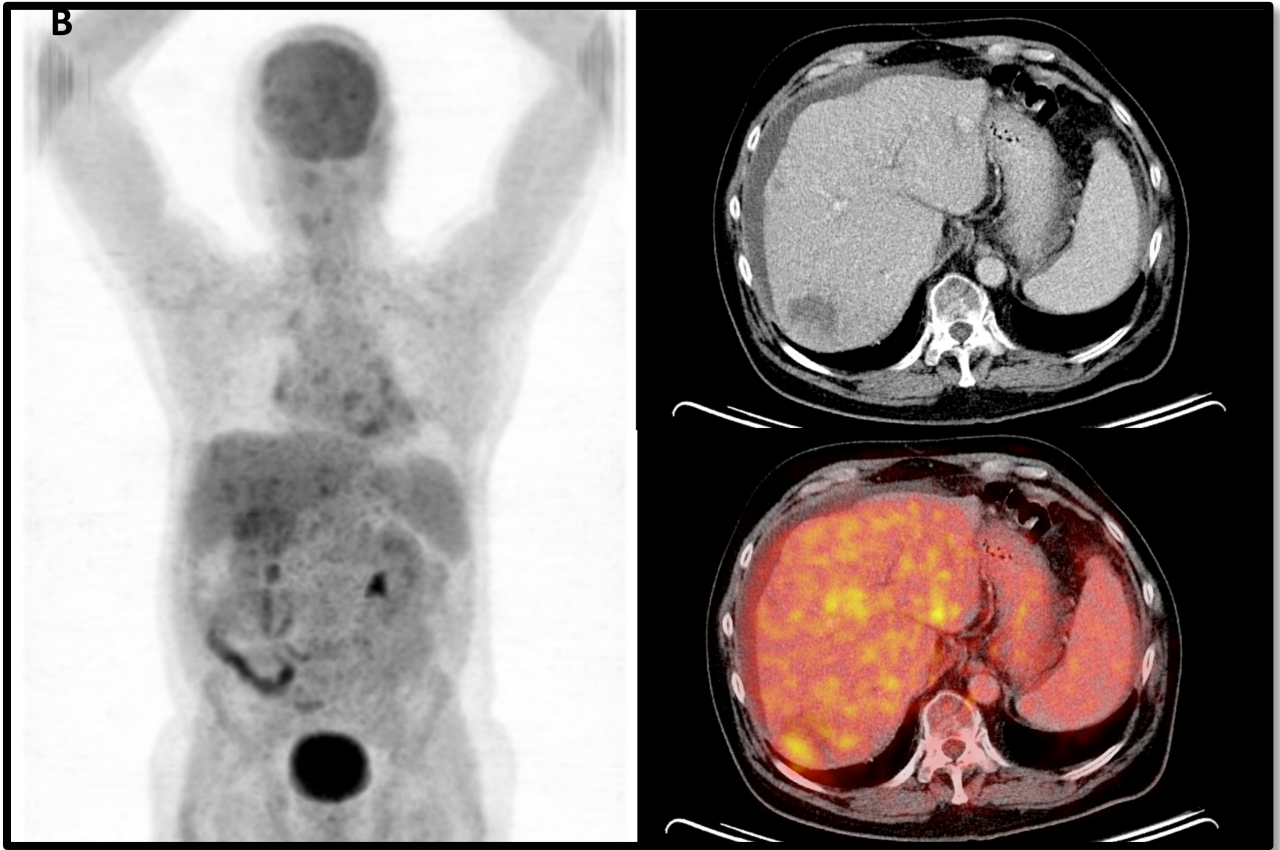


Abb. 8: A: Patient mit einem neuroendokrinen Tumor (NET) unbekanntes Ursprungs (CUP), der histologisch als Grad 2 eingestuft wurde (pG2, Ki-67 10 %); die Lebermetastasen zeigen in der Positronenemissionstomografie (PET) kein Fluorodesoxyglukose (FDG)-Uptake und wurden somit metabolisch als Grad 1 eingestuft (mG1, T/L_{SUV} Ratio 1). Der Patient überlebte 19 Monate und war zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. **B:** Patient mit einem pG1 NET (Ki-67 1 %) pulmonalen Ursprungs; die Lebermetastasen zeigen im PET eine geringe FDG-Aufnahme (mG2, T/L_{SUV} Ratio 2,3). Der Patient überlebte 26 Monate und war zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. **C:** Patient mit einem pG2 NET (Ki-67 20 %) des Pankreas; die Lebermetastasen zeigen im PET eine hohe FDG-Aufnahme (mG3, T/L_{SUV} Ratio 4). Der Patient verstarb nach drei Monaten.

Die Analyse der verschiedenen Faktoren für einen potenziellen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zeigt Tab. 6. Die Variablen, die sich in der univariaten Analyse als das Gesamtüberleben signifikant beeinflussend herausstellten, waren der Chromogranin A- (CgA cutoff 600 µg/l) und Neuronen-spezifische-Enolase-Plasmaspiegel (NSE cutoff 25 µg/l, Abb. 9), die hepatische Tumormasse, der Ki-67 Index (pG1 – 3) und FDG-Aufnahme (mG1 – 3) zum Zeitpunkt der PET/CT. In der multivariaten Analyse bleiben schließlich nur der NSE-Plasmaspiegel ($p = 0,016$) und die FDG-Aufnahme ($p = 0,015$) als unabhängig das Gesamtüberleben beeinflussende Faktoren übrig. Ein Plasma-NSE-Spiegel von ≥ 25 µg/l war dabei assoziiert mit einer Hazard Ratio von 2,9 (95 % KI, 1,2 – 7,0). Beim metabolischen Grading konnte die mG1-Gruppe aufgrund fehlender Ereignisse (kein Patient verstorben) nicht in die multivariate Analyse miteinbezogen werden. Aber sogar bei der alleinigen Betrachtung von mG2 und mG3, bleibt das metabolische Grading-System ein signifikanter unabhängiger Voraussagewert für das Gesamtüberleben (mG3: T/L Ratio $> 2,3$ mit HR = 4,7, 95 % KI, 1,2 – 7,0). Der alternative cutoff von 50 % Leber-Tumormasse erzielte im Gegensatz zum gewählten cutoff 25 % Leber-Tumormasse, trotz univariater Signifikanz ($p < 0,001$), in der multivariaten Analyse keine signifikanten Ergebnisse ($p > 0,3$).

	n (%)	Gesamtüberleben [Monate]		Univariate Analyse p	Multivariate Analyse	
		Median	95 % KI		HR (95 % KI)	p
Alle Patienten	89	29	21 – 37			
Alter						
≤ 65 Jahre	51 (57,3)	31	19 – 43	0,193	-	-
> 65 Jahre	38 (42,6)	25	5 – 45			
Tumorursprung						
P-NEN	31 (35,2)	21	10 – 31	0,144	-	-
GE-NEN	57 (64,8)	31	13 – 49			
Vorderdarm	46 (52,3)	30	9 – 51	0,215	-	-
Mitteldarm	16 (18,2)	NR				
Enddarm	4 (4,5)	8	0 – 41			
CUP	22 (25,0)	14	6 – 22			
Ki67-PI						
pG1 (≤ 2 %)	16 (20,0)	NR		< 0,001	(0,6 – 8,0)	0,252
pG2 (3 – 20 %)	46 (57,5)	28	0 – 62			
pG3 (> 20 %)	18 (22,5)	10	4 – 16			
Karnofskyindex						
> 70	20 (29,4)	13	13 – 49	0,116	-	-
≤ 70	48 (70,6)	31	10 – 16			
Tumorlast (Leber)						
≤ 25 %	63 (74,1)	40	7 – 73	0,002	(0,4 – 4,0)	0,669
> 25 %	22 (25,9)	11	0 – 28			
FDG-Uptake (SUV_{max} Ratio)						
mG1 (≤ 1)	9 (10,2)	NR		< 0,001	(1,3 – 16,1)	0,015
mG2 (> 1 – 2,3)	22 (25,0)	14	27 – 83			
mG3 (> 2,3)	57 (64,8)	4	6 – 20			
Chromogranin A						
< 600µg/l	33 (55,9)	NR		0,011	(0,7 – 3,6)	0,336
≥ 600µg/l	26 (44,1)	22	1 – 43			
NSE						
< 25µg/l	35 (59,3)	56	11 – 101	0,003	(1,2 – 7,0)	0,016
≥ 25µg/l	24 (40,7)	10	6 – 14			

Tab. 6: Analyse verschiedener Faktoren für einen potenziellen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patientenkohorte. NR = not reached, * da in mG1 als Referenzgruppe alle Werte zensiert sind (d.h. keine Ereignisse stattfinden = keine Patienten versterben) können im Kaplan-Meier-Plot keine statistischen Werte generiert werden und die multivariate Analyse wird konsekutiv nur mit mG2 und mG3 durchgeführt

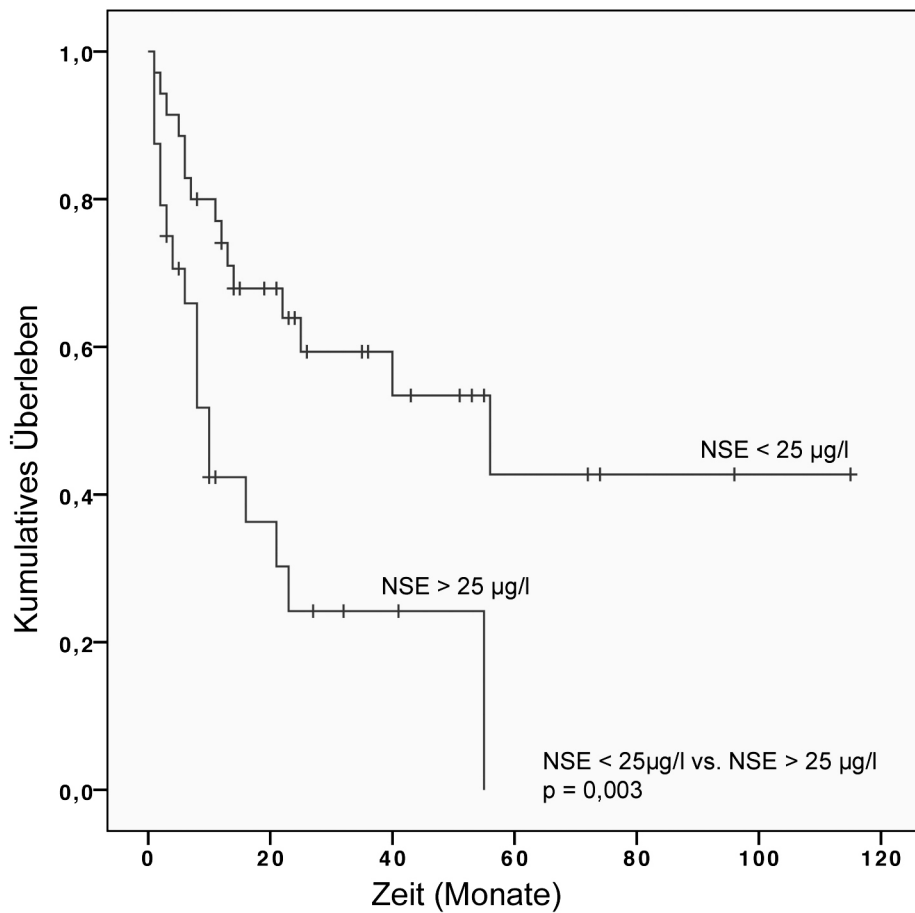


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach dem Plasmaspiegel der Neuronenspezifischen Enolase (NSE; cutoff 25 µg/l) z.Zt. der Akquisition der Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/ Computertomografie (FDG PET/CT): Patienten mit einem deutlich erhöhten NSE-Spiegel von > 25 µg/l zeigten dabei ein wesentlich kürzeres Überleben (median 10 Monate), als die übrigen Patienten (median 56 Monate).

Sowohl das sorgfältig entwickelte G1 bis G3 Grading System mittels Ki-67 (hier mit Bezug auf das histopathologische Grading pG1 bis pG3 genannt) als auch das korrespondierende metabolische Grading in mG1 bis mG3 (Tab. 7) korreliert in den erhobenen Daten mit dem Gesamtüberleben der Population (Tab. 6, Abb. 10 und 11).

Pathologisches Grading ¹		Metabolisches Grading ²	
Grad	Ki-67 Index	Grad	T/L Ratio SUV _{max} *
pG1	≤ 2 %	mG1	≤ 1
pG2	3 – 20 %	mG2	> 1 – 2,3
pG3	> 20 %	mG3	> 2,3

Tab. 7: Definition des pathologischen und metabolischen Gradings. ¹ nach dem TNM-Klassifikationssystem für neuroendokrine Neoplasien (NEN; Rindi et al., 2006 und 2007), ² Vorschlag in Anlehnung an die Fluorodesoxyglukose-Positronen-emissions-/ Computertomografie (FDG-PET/CT; eigene Daten), *Ratio Tumor_{SUVmax}/ gesundes Lebergewebe_{SUVmax}

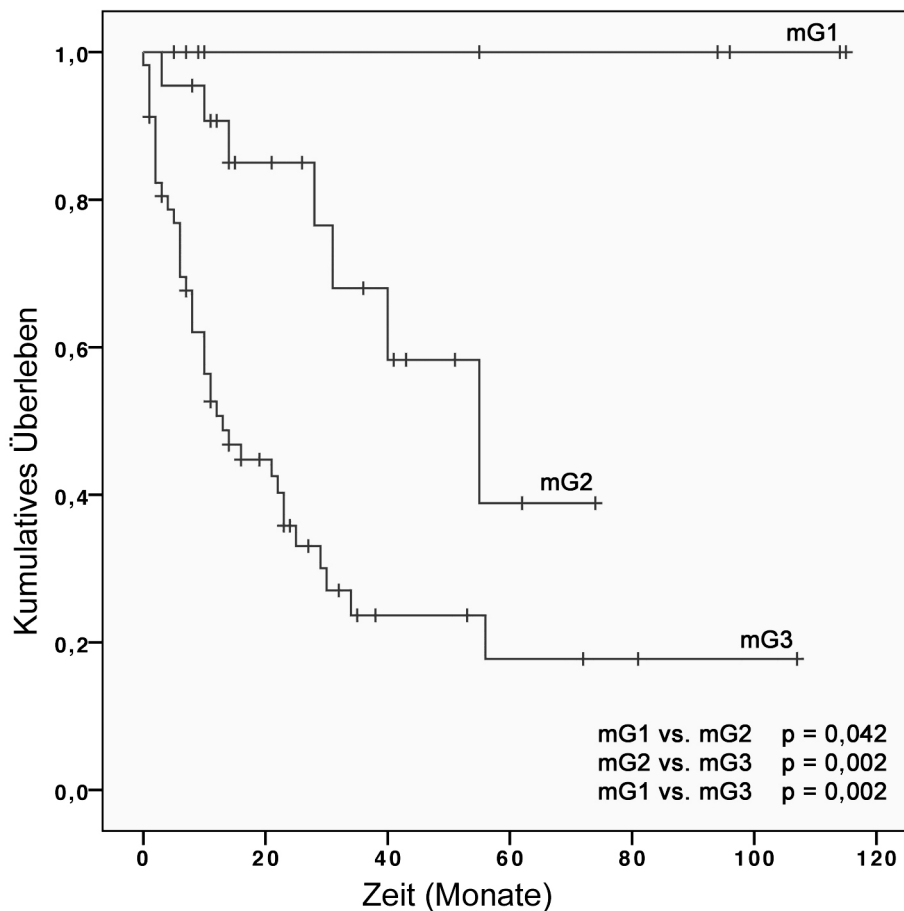


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach metabolischem Grading (Einteilung anhand der T/L_{SUV} Ratio): Patienten mit einer Ratio > 1 – 2,3 (mG2) zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 55 Monaten (95 % KI, 27,2 – 82,9) gegenüber Patienten mit einer Ratio von > 2,3 (mG3) mit einem medianen Gesamtüberleben von 13 Monaten (95 % KI, 6,1 – 19,9). Keiner der Patienten mit einer Ratio von ≤ 1 (mG1) verstarb innerhalb der Nachbeobachtungszeit (114 Monate).

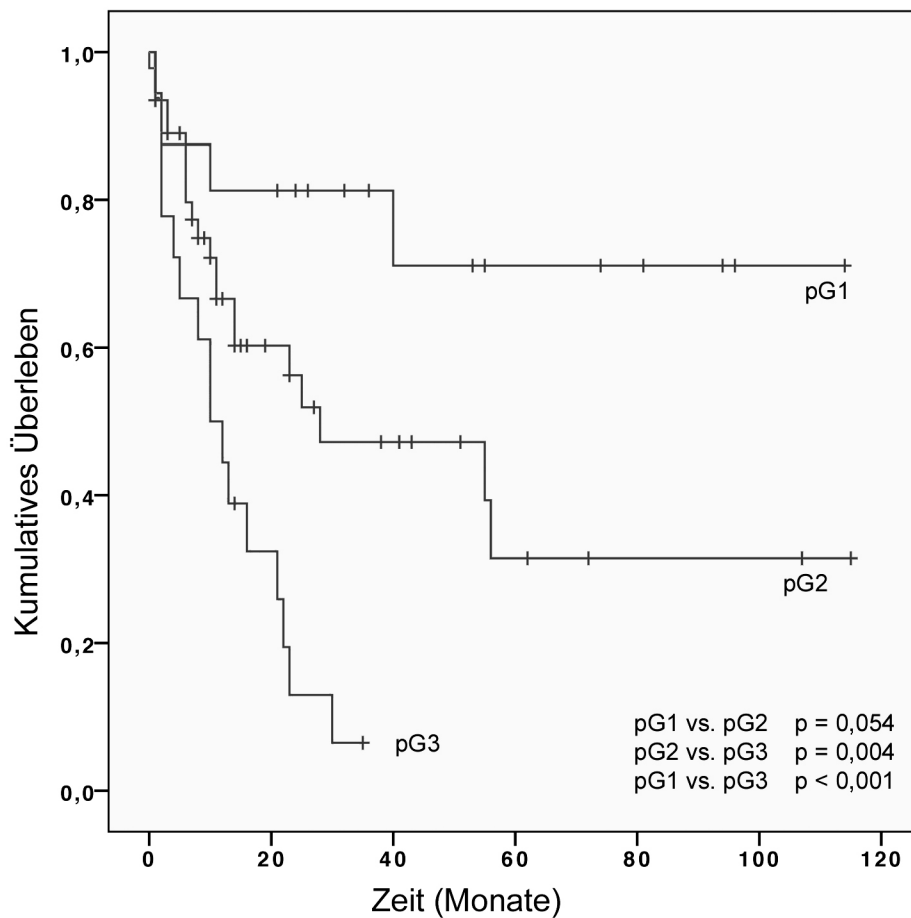
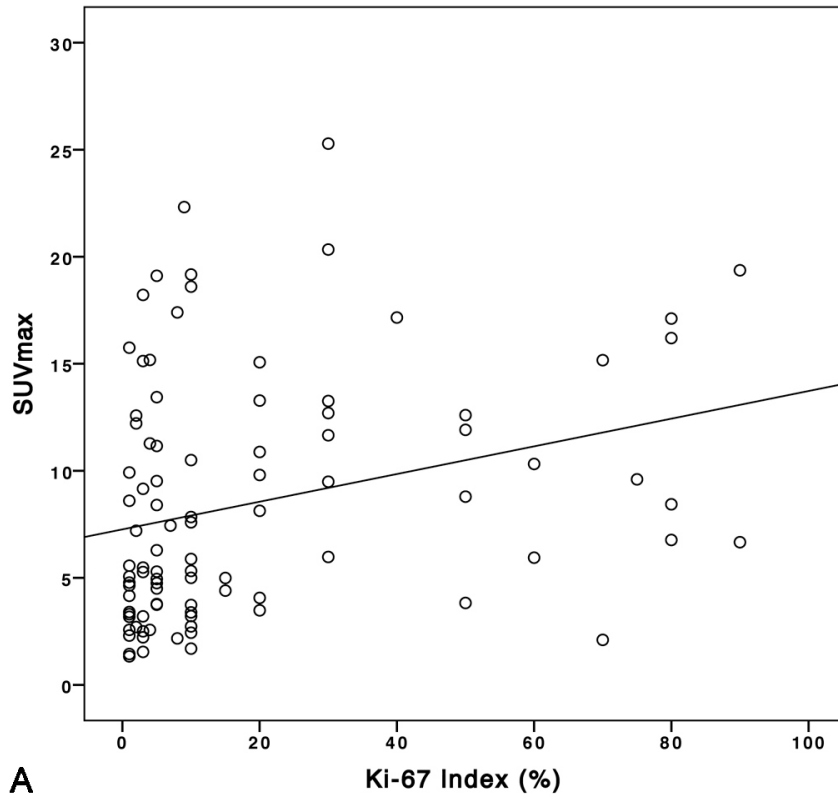


Abb. 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach Ki-67-basiertem histopathologischen Grading: Patienten mit einem Ki67 Index von 3 – 20 % (pG2) zeigten dabei ein medianes Gesamtüberleben von 28 Monaten (95 % KI, 0,0 – 61,9) gegenüber solchen mit einem Ki-67 Index von > 20 % (pG3) mit einem medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten (95 % KI, 4,5 – 15,5). Bei den Patienten der Population mit einem Ki-67 Index von < 3 % (pG1) wurde das mediane Gesamtüberleben in 114 Monaten nicht erreicht.

In Abbildung 12 sieht man zudem die Korrelation vom Ki-67-basierten, pathologischen zum metabolischen Grading:



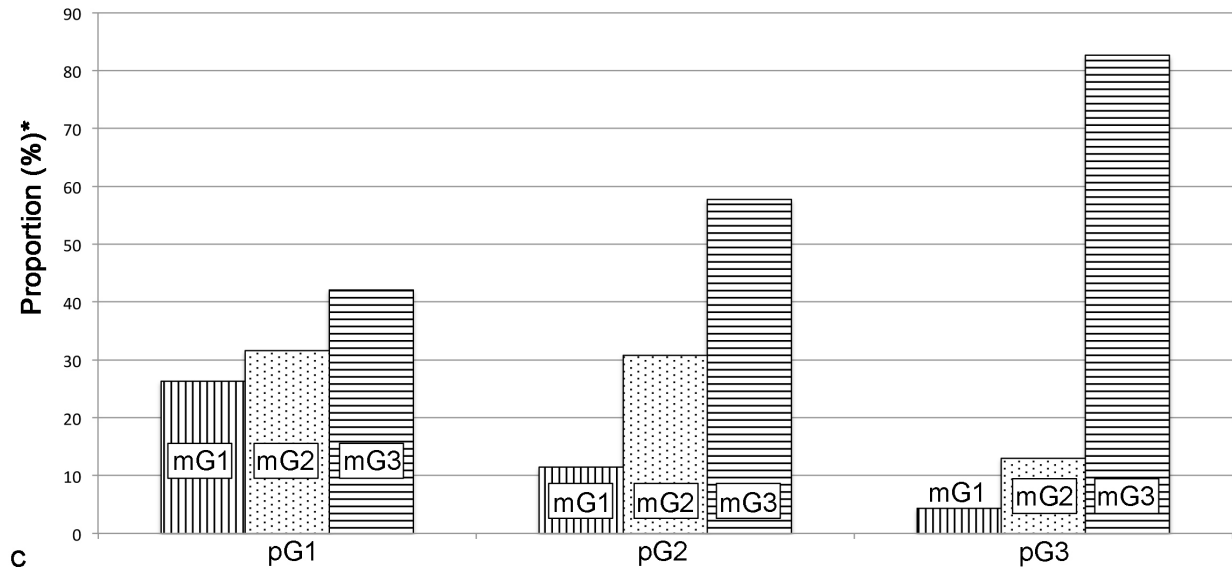


Abb. 12: Zusammenhang von Proliferationsindex (Ki-67) und aus der Ganzkörperbildgebung abgeleiteter metabolischer Aktivität der Metastasen: **A:** Korrelation von Ki-67 Index und SUV_{max} ($p = 0,007$, $r = 0,279$) **B:** Korrelation von Ki-67 Index und T/L Ratio ($p = 0,117$, $r = 0,163$) **C:** Assoziation von pathologischem und metabolischem Grading. * Anteil der metabolischen Grading Klassen (mG1-3) innerhalb jeder Ki-67-basierten, pathologischen Grading Kategorie (pG1-3); $p = 0,004$, $r = 0,294$

Die hier veranschaulichten Daten sollten nicht mit einem Läsions-basierten Vergleich von Ki-67 und Glukose-metabolischer Aktivität verwechselt werden. Das pathologische Grading erfolgte punktuell an einer Läsion, manchmal auch an einem Resektat, während das metabolische Grading nach einer Läsion klassifiziert wurde, die in der Ganzkörperbildgebung die intensivste Glukoseaufnahme zeigte.

Die zusätzliche Analyse der G1-2 Kohorte mit GI-NET im engeren Sinne, wurde unter Ausschluss aller Patienten mit einem G3-NEC und/oder eines pulmonalen Primarius durchgeführt. In dieser Analyse bleibt das metabolische Grading als einziger signifikanter Risikofaktor übrig ($p = 0,042$), während keine der anderen Variablen eine entscheidende prognostische Auswirkung zeigte (hepatische Tumorlast cutoff 25 %, $p = 0,088$; Plasma CgA cutoff 600 $\mu\text{g/l}$, $p = 0,355$; pG1 vs. pG2, $p = 0,306$). Dieselbe Analyse für SUV_{max} anstatt der T/L Ratio ergab multivariat kein signifikantes Ergebnis. Dabei war $p = 0,408$ (SUV als stetige Variable) bzw. $p = 0,501$ (kategorial umgesetzt als mG1-3 mit $SUV_{max} < 2,5$, $2,5 - 6,0$ oder $> 6,0$).

4. Diskussion

Diese retrospektive, bizenrische Studie mit n = 89 Grad IV GEP-NEN Patienten zeigt den prognostischen Wert des FDG PET/CT und die Möglichkeit des non-invasiven metabolischen Gradings in drei Risiko-Gruppen unter Anwendung der vorgestellten Methodik.

Die Ergebnisse zeigen, dass diese von der molekularen Bildgebung abgeleiteten Kategorien (mG1, mG2 und mG3) invers mit dem Gesamtüberleben korrelieren und diese Einteilung der stärkste Vorhersagefaktor für das Überleben der Patienten im palliativen Stadium war. Während die einzigen Studien, die den prognostischen Wert des FDG PET aufzeigen, an gemischten Populationen mit n = 38 (Garin et al., 2009) und n = 85 (Binderup et al., 2010) metastasierten Patienten durchgeführt wurden, befasste sich die in dieser Arbeit vorgestellte Studie nur mit GEP-NEN im TNM Stadium IV mit inoperabler Metastasierung. Dieser Umstand birgt zum einen die größte therapeutische Herausforderung und verspricht zum anderen auch den größten Gewinn durch die metabolische Ganzkörper-Bildgebung und die daraus resultierende Möglichkeit einer individualisierten Behandlung durch Kategorisierung des Tumors und die Entscheidung über die Aggressivität der Therapie.

Das FDG PET erlaubt durch die molekulare Darstellung des Glukose-Metabolismus des Tumors, neben seinem Nutzen für ein exaktes Staging und Monitoring des Therapieansprechens und -verlaufs, eine biologische Tumorcharakterisierung im Hinblick auf Malignität und Vitalität. (Jaini und Dadachova, 2012) Die prognostische Bedeutung konnte in verschiedenen Studien für eine Reihe von Tumorentitäten nachgewiesen werden, z.B. Lungenkrebs, malignes Melanom, kolorektale und Ösophagus-Karzinome (Kwee et al., 2011; Poeppel et al., 2009; Smyth et al., 2010). Bei neuroendokrinen Neoplasien wurde die Verwendung des FDG-PET (/CT) bedingt durch häufig vorhandene FDG-negative Läsionen eingeschränkt und durch Somatostatin-Rezeptor-vermittelte, funktionelle Bildgebung ersetzt. Dennoch existieren Studienergebnisse, die ein schlechtes Outcome, insbesondere ein verkürztes Gesamtüberleben bei NEN mit hohem FDG-Uptake aufzeigen (Binderup et al., 2010; Garin et al., 2009). Besonders attraktiv wird diese Bildgebung durch die non-invasiv ermittelte Ganzkörperinformation, die es erlaubt, die aggressivsten Metastasen zu identifizieren, anhand derer das metabo-

lische Grading erfolgt. Dieses Konzept, prognostische Information aus metabolischen Ziel-Läsionen (FDG-metabolisch aktive Hot-Spots im Körper des Patienten) zu generieren, repräsentiert auf makroskopische Art und Weise das Prinzip des immunhistochemischen Gradings (Ki-67 Index Schätzung), wo nur die proliferativen Hot-Spots in einem Tumor ausgewählt werden, um durch Zählung die proliferative Fraktion abzuschätzen. Vor allem in späteren Stadien der Metastasierung ist die Identifikation der aggressivsten und dementsprechend prognostisch relevantesten Läsionen in einem heterogenen Tumor oder in verschiedenen Tumor Populationen von immer größerer Bedeutung (Basu et al., 2011). Genau deshalb kann die molekulare Ganzkörper-Diagnostik eine Verbesserung hinsichtlich nicht-PET-gesteuerter, Biopsie-basierter Erschließung des Proliferationsverhaltens und damit der Aggressivität des Tumors darstellen (Klaeser et al., 2009 und 2010; Werner et al., 2011). Der Wert des FDG PET bei Patienten mit NEN scheint, wie in dieser Studie untersucht, daher insbesondere bei inoperabler Metastasierung von Interesse zu sein.

In dieser Studien-Kohorte hat sich das vorgestellte metabolische Grading System, in Abhängigkeit von der FDG-Avidität des Tumors, nicht nur prognostisch als äußerst relevant, sondern auch anderen Parametern wie der hepatischen Tumorlast, CgA- und NSE-Plasmaspiegeln und dem sonst üblichen Ki-67-basierten Grading (pG1 – pG3) als überlegen erwiesen. In der multivariaten Analyse (Tab. 6) blieb das PET-basierte metabolische Grading (Tab. 7) als einziger unabhängiger prognostischer Faktor (HR 4,7, $p = 0,015$) neben einem deutlich erhöhten Plasma-NSE (HR 2,9, $p = 0,016$, Abb. 9) übrig. Dies impliziert den starken prädiktiven Charakter für das Überleben der Patienten, assoziiert mit dem Ausmaß der FDG-Avidität in NEN, ungeachtet des Ausmaßes der Metastasierung oder anderen bereits bekannten prognostischen Faktoren. Patienten mit deutlich erhöhtem FDG-Uptake im Tumor im Vergleich zu gesundem Lebergewebe (T/L Ratio $> 2,3$; d.h. mG3), haben ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben als FDG-negative Patienten, das heißt solche ohne erhöhte Tracer-Aufnahme (mG1). Dies könnte für die Selektion der adäquaten systemischen Therapie Konsequenzen haben, beispielsweise bei der Wahl zwischen aggressiver (z.B. Platin basierter) Chemotherapie und weniger aggressiven Optionen (wie z.B. Everolimus).

Betrachtet man die prognostische Bedeutung der untersuchten Variablen in der Kohorte der reinen GI-NET (G1-2), insbesondere nach Ausschluss von G3 NEC und pulmonalen Primärtumoren, so bleibt in der multivariaten Analyse das metabolische Grading als einziger unabhängiger Faktor übrig, der signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten des Kollektivs hat ($p = 0,042$). Diese Analyse zeigt, dass die metabolischen Informationen, die aus der maximalen Glukose-Aktivität in einer Tumorkläsion gewonnen werden, selbst bei den gut differenzierten GI-NET in G1-2, von wichtiger prognostischer Bedeutung sind. Dies ist durchaus beachtenswert, da diese niedriggradigen Tumore bisher aufgrund ihrer reduzierten Tracer-Aufnahme und der daraus resultierenden geringen Sensitivität, als suboptimale Kandidaten für eine FDG-Bildgebung angesehen wurden.

Sowohl die geringe Korrelation zwischen den Ki-67 Indices der Patienten und dem metabolischen Grading (Abb. 12), als auch die oben erwähnte multivariate Analyse unterstreichen den Kern dieser Studie, nämlich den unabhängigen prognostischen Wert des FDG-PET in fortgeschrittenen Stadium IV GI-NEN, insbesondere unabhängig vom immunhistochemischen, Ki-67-basierten Grading. Dabei muss betont werden, dass diese Untersuchung keinerlei Beweis für eine prognostische Überlegenheit der PET gegenüber der Standard Grading-Methode liefert. Sowohl die retrospektiv gewählten cutoffs des metabolischen Gradings (mG1-3) als auch das Zeitintervall zwischen der immunhistochemischen Klassifikation (pathologisches Grading) und der molekularen Bildgebung (molekulares Grading), verbieten jegliche Rückschlüsse in diese Richtung. Das bereits erwähnte Zeitintervall zwischen Erhebung des Ki-67 und der FDG-PET/CT-Aufnahme, welches im Mittel 8,4 Monate betrug, sollte keine deutliche Verzerrung der Ergebnisse bewirkt haben, stellt aber sicherlich einen systematischen Fehler (bias) zugunsten der molekularen Bildgebung dar.

Es gibt zwei wissenschaftliche Arbeiten, die den NSE-Plasmaspiegel zum Ausgangszeitpunkt als potenziellen Risikofaktor für das Überleben bei metastasierten NEN beschreiben (Ezziddin et al., 2012; Yao et al., 2011). Bis dato gibt es keine fundierte Erklärung für dieses Phänomen, aber die inverse Relation zwischen Tumor-Differenzierung und Plasma-NSE-Spiegel bei NEN wurde bereits früher beschrieben (Baudin et al., 1998) und jüngst in einer wesentlich größeren Studien untermauert (Korse et al., 2012). Da sich der deutlich erhöhte NSE-Plasmaspiegel ($>25 \mu\text{g/l}$) in den hier beschriebenen

Studiendaten neben dem metabolischen Grading als einziger unabhängiger prognostischer Faktor (HR 2,9, $p = 0,016$) bei inoperablen Patienten zeigte, sollten weitere Studien zur Evaluierung des Stellenwertes dieses Biomarkers im Management der Tumorpatienten durchgeführt werden. Die hepatische Tumorlast, als weiterer wichtiger Prädiktor, ließ sich in der multivariaten Analyse nicht als bedeutender prognostischer Faktor bestätigen. Der von uns gewählte, häufig verwendete Cutoff von 25 % Leberbefall scheint jedoch nicht der Grund für die fehlende prognostische Bedeutung zu sein. Dieselbe Analyse mit einem cutoff von 50 % ergab – trotz univariater Signifikanz – ähnliche Ergebnisse, was möglicherweise an der geringen Anzahl von Patienten mit Leberbefall > 50 % liegen könnte ($n = 9$).

Der hohe Prozentsatz von Patienten mit FDG-positiven NEN ist vermutlich dem relativ hohen Anteil von hoch-malignen NEN in dieser Studie zuzuschreiben. Dies hängt mit dem, im nächsten Absatz erwähnten, Selektions-Bias zusammen, der durch das Einschlusskriterium einer bereits erfolgten FDG-PET/CT verursacht wird. Der proportional hohe Anteil von hoch-malignen NEN in dieser Studienpopulation spiegelt sich ebenfalls in der ungewöhnlich großen Gruppe der G3 NEC in dieser Kohorte wider.

Diese Studie ist mit einigen Einschränkungen zu betrachten. Dabei muss insbesondere die retrospektive Ermittlung der FDG-Grenzwerte als Hauptpunkt genannt werden. Aufgrund des generellen Mangels verfügbarer prospektiver Studiendaten im Bereich der neuroendokrinen Tumore, wurden die meisten Erkenntnisse bezüglich der Prognostik – den Wert des Ki-67 eingeschlossen – in der Tat aus retrospektiven Studien abgeleitet. Ungeachtet dessen gilt der Ki-67 heute als der zentrale Parameter im Grading System der NEN. Eine weitere Limitierung dieser Studie ist die Ungenauigkeit im Bezug auf den Zeitpunkt und die Lokalisation der Ki-67-Bestimmung. Obwohl diese Tatsache die klinische Realität widerspiegelt und der Marker seinen prognostischen Wert sowohl im Routine Setting als auch in klinischen Studien bewiesen hat, sollte dieser Parameter idealerweise im Verlauf der Krankheit neu bestimmt werden. Dies ist in der Praxis aufgrund des dafür notwendigen invasiven Eingriffs noch keine Routine. Des Weiteren ist die Quantifizierung des FDG-Uptakes selbst Ausgangspunkt für unterschiedlichste Ungenauigkeiten und inter- und intraindividuelle Variationen. In dieser Studie wurden keine Partialvolumeneffekt-Korrektur-Algorithmen in der PET-Bilddaten-Rekonstruktion ver-

wendet, die die Abschätzung des SUV sicherlich genauer und unempfindlicher gegenüber kleiner Tumorumfängen machen würden. Viele das PET betreffende technische Fortschritte, wie z.B. die 4D-Aquisition der Bilddaten mit Atmungs-gesteuerten Algorithmen oder die dynamische PET-Aufnahme zur exakteren Quantifizierung und Charakterisierung des glykolytischen Metabolismus der Tumorerkrankungen sollte helfen, das Konzept des metabolischen Gradings in zukünftigen Studien zu verbessern.

Ein weiterer Aspekt ist die Inkubationszeit nach der FDG-Injektion, die möglicherweise die Aufnahme des Tracers in den Tumor und die SUV-Ratios beeinflusst, was wiederum in einem verzerrten metabolischen Grading resultieren könnte. Diesbezüglich gab es in beiden Kliniken weder systematische Unterschiede noch statistische Abweichungen ($p > 0,2$). Die Verwendung der T/L SUV Ratio statt des reinen SUV_{max} dürfte Vorteile bezüglich der Vergleichbarkeit verschiedener Institutionen bieten, birgt aber auch zusätzliche Fehlerquellen durch Variationen in der hepatischen Tracer-Aufnahme. Die Ratio als robuster Parameter erwies sich als geeignet zur prognostisch relevanten Stratifizierung in dieser Studie und zeigte in der multivariaten Analyse bessere Ergebnisse als der SUV_{max} .

Wir sind uns des Selektionseffektes für die vorliegende Studienpopulation, verursacht durch das Einschlusskriterium der erfolgten FDG-PET/CT, durchaus bewusst. Die Tatsache, dass dieses bildgebende Verfahren insbesondere bei Fällen angewandt wird, bei denen ein potentielles Risiko vermutet wird, beeinflusst die Zusammensetzung der Kohorte sicherlich. Trotzdem untermauern die Ergebnisse der multivariaten Analyse, nach Einbeziehung anderer bekannter Risikofaktoren, den prognostischen Wert dieser Methode, unabhängig des vorhandenen Selektions-Bias. Unklar bleibt, ob und inwieweit die Therapie der Patienten durch die Ergebnisse der PET beeinflusst wurde. Dies stellt eine weitere Bias-Quelle für die Analyse dar. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass die Verschlechterung des Outcome bei steigendem metabolischen Grading ausschließlich durch Unterschiede in der Therapie verursacht wurde.

5. Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Studie zeigt den hohen prognostischen Wert des FDG PET/CT bei inoperabel metastasierten NEN (Grad IV).

Den n = 89 Patienten der Studienpopulation wurde ein radioaktiv markierter Zucker (FDG) injiziert, der sich analog des natürlichen Pendant Glukose im Körper verteilt und abhängig von der metabolischen Aktivität in Metastasen anreichert. Die anschließend mittels Ganzkörper-PET/CT gewonnenen Bilddaten, lassen Rückschlüsse auf die glykolytische Aktivität im Tumor des Patienten zu. Basierend auf der Annahme, dass mit steigender Malignität Tumorerläsionen, aufgrund des höheren Zellumsatzes und konsekutiv höheren Glukoseumsatzes eine zunehmende Tracer-Aufnahme zeigen, wurde anhand der im PET gemessenen FDG-Aktivität eine Einteilung in drei Risiko-Kategorien vorgenommen, hier als metabolisches Grading (mG1, mG2 und mG3) bezeichnet. Diese Einteilung zeigte in der Analyse eine hochsignifikante Vorhersagekraft bezüglich des Gesamtüberlebens der untersuchten Patienten, während andere etablierte Prognosemarker (Ki-67, hepatische Tumormarklast, Serum-Tumormarker usw.) unterlagen.

Eine metabolische Kategorisierung wie die oben beschriebene, ist im Grading-System der NEN bisher nicht inbegriffen. Aufgrund der Studienergebnisse sollte die molekulare Ganzkörper-Bildgebung mittels FDG PET/CT zukünftig als non-invasive, effektive Grading-Methode sowie als Ergänzung zur konventionellen Ki-67 basierten Klassifikation in die Diagnostik und Therapieplanung mit einbezogen werden. So zeigt diese Studie den potenziellen Wert der molekularen Ganzkörperbildgebung für die gesteuerte, Biopsie-basierte Proliferations-Bestimmung bei metastasierender Erkrankung bzw. des metabolischen Gradings für die individuelle Behandlung und gezielte Aggressivität in der systemischen Therapie der NEN.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** **a:** Schematische Funktionsweise von Positronenemissionstomografie (PET) und Computertomografie (CT). Während im PET die beiden, in einem Winkel von 180° abgestrahlten Teilchen in einem ringförmigen Detektor registriert und dadurch ihr Ursprung und die Strahlungsintensität rekonstruiert werden können (Kuwert et al., 2008), kreist im CT eine Röntgenröhre als externe Strahlungsquelle um den Patienten, während auf der gegenüber liegenden Seite ein Detektor die Abschwächung der Strahlung durch den Körper des Patienten misst. (Krause et al., 2007) **b:** Schematischer Aufbau eines PET/CT-Scanners. Die heutigen Hybridgeräte enthalten sowohl ein PET als auch ein CT (Mohnike et al., 2011; Abb. modifiziert nach: Mohnike et al., 2011)..... 11
- Abb. 2:** Unterschiedliche Koinzidenzereignisse (prompts) in der Positronenemissionstomografie (PET) in schematischer Darstellung: **Trues** = wahre Koinzidenzen, d.h. innerhalb eines vorgeschriebenen Zeitfensters werden zwei im 180° -Winkel abgestrahlte Vernichtungsphotonen (Pfeile) desselben Positrons (P) auf einem Detektor (grauer Ring) registriert. Die Zerfallsgerade und somit der Ursprung des Positrons wird korrekt bestimmt. **Randoms** = zufällige Koinzidenzen, d.h. innerhalb des Zeitfenster werden die emittierten Photonen zweier verschiedener Positronen (P_1 und P_2) registriert, wodurch zwischen Photonen unterschiedlichen Ursprungs eine fehlerhafte Gerade (F) berechnet und damit der Ursprung der Emission falsch bestimmt wird. **Scatter** = Streu-Ereignisse, d.h. ein oder sogar beide Photonen werden aus diversen Gründen von ihrer ursprünglichen Gerade abgelenkt (Streuung, S). Auch hier resultiert eine inkorrekte Berechnung der Bahn der Vernichtungsphotonen und damit der Lokalisation des Positrons (Mohnike et al., 2011; Abb. modifiziert nach: Mohnike et al., 2011)..... 15
- Abb. 3:** Beispielhafte Messung der standardized uptake values (SUV) in der fusionierten Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/Computertomografie (FDG-PET/CT) mittels ROI (region of interest, grüner Kreis) über einer Metastase einer neuroendokrinen Neoplasie in der Leber mittels der Computersoftware OsiriX..... 16
- Abb. 4:** Fluorodesoxyglukose (FDG) - Synthese: acetylgeschütztes Mannosetriflat wird mit ^{18}F -Flourid in einer nukleophilen Substitution umgesetzt. Zusätzlich wird ein Phasentransferkatalysator zugesetzt, der das ^{18}F -Flourid für die Verdrängungsreaktion der Triflat-Gruppe reaktiver macht. Das Endprodukt 2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) entsteht dann durch die saure (H^+) oder alkalische (OH^-) Abspaltung der Acetylgruppen. (Kuwert et al., 2008; Abb. modifiziert nach: Kuwert et al., 2008)..... 20
- Abb. 5:** Metabolisierung der 2-Fluoro(18)-2-Desoxy-D-Glukose (FDG) im Körper: Der Transporter GLUT-1 transportiert die FDG aus dem Blutplasma in die Zelle, wo es wie normale Glukose durch das Enzym Hexokinase zu FDG-6-Phosphat umgesetzt wird. (Koopmanns et al., 2009; Abb. modifiziert nach: Nuklearmedizin der Technischen Universitätsklinik München, 2014)..... 21
- Abb. 6:** Strahlaufhärungsartefakte aufgrund einer Hüftgelenksprothese des linken Femurkopfes in der Computertomografie (CT). Diese imponieren als strahlförmig von ihrem Ursprung ausgehende und sich in die Peripherie ausbreitende Streifen..... 24

- Abb. 7:** Diagnostisches Vorgehen bei funktionellen und non-funktionellen neuroendokrinen Neoplasien unbekanntes Ursprungs (CUP) im Gastrointestinaltrakt. * Kombination von CT und Enteroklysma empfohlen; Strahlengang im konventionellen Röntgen: p.a. = posterior - anterior, lat. = lateral; Abd. = Abdomen, SRS = Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie, CT = Computertomografie, MRT = Magnetresonanztomografie (Abb. modifiziert nach: Ricke et al., 2001) 32
- Abb. 8: A:** Patient mit einem neuroendokrinen Tumor (NET) unbekanntes Ursprungs (CUP), der histologisch als Grad 2 eingestuft wurde (pG2, Ki-67 10 %); die Lebermetastasen zeigen in der Positronenemissionstomografie (PET) kein Fluorodesoxyglukose (FDG)-Uptake und wurden somit metabolisch als Grad 1 eingestuft (mG1, T/L_{SUV} Ratio 1). Der Patient überlebte 19 Monate und war zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. **B:** Patient mit einem pG1 NET (Ki-67 1 %) pulmonalen Ursprungs; die Lebermetastasen zeigen im PET eine geringe FDG-Aufnahme (mG2, T/L_{SUV} Ratio 2,3). Der Patient überlebte 26 Monate und war zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. **C:** Patient mit einem pG2 NET (Ki-67 20 %) des Pankreas; die Lebermetastasen zeigen im PET eine hohe FDG-Aufnahme (mG3, T/L_{SUV} Ratio 4). Der Patient verstarb nach drei Monaten. 46
- Abb. 9:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach dem Plasmaspiegel der Neuronenspezifischen Enolase (NSE; cutoff 25 µg/l) z.Zt. der Akquisition der Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/ Computertomografie (FDG PET/CT): Patienten mit einem deutlich erhöhten NSE-Spiegel von > 25 µg/l zeigten dabei ein wesentlich kürzeres Überleben (median 10 Monate), als die übrigen Patienten (median 56 Monate). 48
- Abb. 10:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach metabolischem Grading (Einteilung anhand der T/L_{SUV} Ratio): Patienten mit einer Ratio > 1 – 2,3 (mG2) zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 55 Monaten (95 % KI, 27,2 – 82,9) gegenüber Patienten mit einer Ratio von > 2,3 (mG3) mit einem medianen Gesamtüberleben von 13 Monaten (95 % KI, 6,1 – 19,9). Keiner der Patienten mit einer Ratio von ≤ 1 (mG1) verstarb innerhalb der Nachbeobachtungszeit (114 Monate). 49
- Abb. 11:** Kaplan-Meier-Überlebenskurve der Patienten stratifiziert nach Ki-67-basiertem histopathologischen Grading: Patienten mit einem Ki67 Index von 3 – 20 % (pG2) zeigten dabei ein medianes Gesamtüberleben von 28 Monaten (95 % KI, 0,0 – 61,9) gegenüber solchen mit einem Ki-67 Index von > 20 % (pG3) mit einem medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten (95 % KI, 4,5 – 15,5). Bei den Patienten der Population mit einem Ki-67 Index von < 3 % (pG1) wurde das mediane Gesamtüberleben in 114 Monaten nicht erreicht. 50
- Abb. 12:** Zusammenhang von Proliferationsindex (Ki-67) und aus der Ganzkörper-bildgebung abgeleiteter metabolischer Aktivität der Metastasen: **A:** Korrelation von Ki-67 Index und SUV_{max} (p = 0,007, r = 0,279) **B:** Korrelation von Ki-67 Index und T/L Ratio (p = 0,117, r = 0,163) **C:** Assoziation von pathologischem und metabolischem Grading. * Anteil der metabolischen Grading Klassen (mG1-3) innerhalb jeder Ki-67-basierten, pathologischen Grading Kategorie (pG1-3); p = 0,004, r = 0,294. 52

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Beispiele für gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN), deren Sekretionsprodukte und Klinik (Tab. modifiziert nach: Herold et al., 2012)	27
Tab. 2: Klassifikation gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien der World Health Organisation (WHO; 2010). NET = neuroendokriner Tumor, NEC = neuroendokrines Karzinom (Tab. modifiziert nach: Schott et al., 2011)	28
Tab. 3: TNM-Klassifikation für endokrine Neoplasien des Pankreas nach Tumor (T), regionären Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). PT = Primärtumor; Tab. modifiziert nach Rindi et al., 2006)	29
Tab. 4: Einteilung der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) in drei Behandlungskategorien nach Wachstumsverhalten, TNM-Stadium (Tumor = T, regionäre Lymphknotenmetastasen = N, Fernmetastasen = M) und Grading. ZB = zusätzliche Behandlung, umfasst Biotherapie und/oder Chemotherapie (Tab. modifiziert nach: Klöppel et al., 2008)	33
Tab. 5: Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten z.Zt. der Akquisition der Fluorodesoxyglukose-Positronenemissions-/Computertomografie (FDG-PET/CT)	40
Tab. 6: Analyse verschiedener Faktoren für einen potenziellen Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patientenkohorte. NR = not reached, * da in mG1 als Referenzgruppe alle Werte zensiert sind (d.h. keine Ereignisse stattfinden = keine Patienten versterben) können im Kaplan-Meier-Plot keine statistischen Werte generiert werden und die multivariate Analyse wird konsekutiv nur mit mG2 und mG3 durchgeführt.....	47
Tab. 7: Definition des pathologischen und metabolischen Gradings. ¹ nach dem TNM-Klassifikationssystem für neuroendokrine Neoplasien (NEN; Rindi et al., 2006 und 2007), ² Vorschlag in Anlehnung an die Fluorodesoxyglukose-Positronen-emissions-/Computertomografie (FDG-PET/CT; eigene Daten), *Ratio Tumor _{SUVmax} / gesundes Lebergewebe _{SUVmax}	49

8. Literaturverzeichnis

Antoch G, Freudenberg LS, Beyer T, Bockisch A, Debatin JF. To enhance or not to enhance? 18F-FDG and CT contrast agents in dual-modality 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 56-65

Antoch G, Freudenberg LS, Egelhof T, Stattaus J, Jentzen W, Debatin JF, Bockisch A. Focal tracer uptake: A potential artifact in contrast-enhanced dual-modality PET/CT scans. *J Nucl Med* 2002; 43: 1339-1342

Arnold R, Rinke A, Klose KJ, Müller HH, Wied M, Zamzow K, Schmidt C, Schade-Brittinger C, Barth P, Moll R, Koller M, Unterhalt M, Hiddemann W, Schmidt-Lauber M, Pavel M, Arnold CN. Octreotide versus octreotide plus interferon in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 761-771

Bar Shalom R, Valdivia AY, Blaufox MD. PET Imaging in Oncology. *Semin Nucl Med* 2000; 30: 150-185

Barakat MT, Meeran K, Bloom S. Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11: 1-18

Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 987-991

Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 1998; 78: 1102-1107

Beyer T, Antoch G, Blodgett T, Freudenberg L, Akhurst T, Müller S. Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 588-659

Beyer T, Antoch G, Müller S, Egelhof T, Freudenberg LS, Debatin J, Bockisch A. Acquisition Protocol Considerations for Combined PET/CT Imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 25-35

Beyer T, Bockisch A, Kühl H, Martinez MJ. Whole-body ^{18}F -FDG PET/CT in the presence of truncation artifacts. *J Nucl Med* 2006; 47: 91-99

Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 978-985

Bishop AE, Power RF, Polak JM. Markers for neuroendocrine differentiation. *Pathol Res Pract* 1988; 183: 119-112

Boellard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, Oyen WJ, Kotzerke J, Hoekstra OS, Pruim J, Marsden PK, Tatsch K, Hoekstra CJ, Visser EP, Arends B, Verzijlbergen FJ, Zijlstra JM, Comans EF, Lammertsma AA, Paans AM, Willemsen AT, Beyer T, Bokisch A, Schaefer-Prokop C, Dibeke D, Baum RP, Chiti A, Krause BJ. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 37: 181-200

Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62: 3-18

Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 1995; 425: 547-560

Christian PE, Waterstram-Rich KM. *Nuclear Medicine and PET/CT: Technology and Techniques* (7. Auflage). St. Louis: Elsevier Mosby, 2011

Cunningham R, Johnston C, Irvine G, Buchanan KD. Serum neurone-specific enolase levels in patients with neuroendocrine and carcinoid tumors. *Clin Chim Acta* 1992; 212: 123-131

Deftos LJ. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocr Rev* 1991; 12: 181-187

Dizendorf E, Hany TF, Buck A, von Schulthess GK, Burger C. Cause and magnitude of the error induced by oral CT contrast agent in CT-based attenuation correction of PET emission studies. *J Nucl Med* 2003; 44: 732-738

Dominguez S, Denys A, Madeira I, Hammel P, Vilgrain V, Menu Y, Bernades P, Ruszniewski P. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 141-143

Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mitry E, Pavel M, Platania M, Salazar R, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Chemotherapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 214-219

Ezziddin S, Sabet A, Heinemann F, Yong-Hing CJ, Ahmadzadehfar H, Guhlke S, Höller T, Willinek W, Boy C, Biersack HJ. Response and long-term control of bone metastases after peptide receptor radionuclide therapy with (177)Lu-octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52: 1197-1203

Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, Biermann K, Sabet A, Guhlke S, Brockmann H, Willinek W, Wardelmann E, Biersack HJ, Ahmadzadehfar H. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 459-466

Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing C, Ahmadzadehfar H, Willinek W, Grünwald F, Guhlke S, Biersack HJ, Sabet A. Factors predicting outcome of G1/2 GEP NET after PRRT with Lu177-octreotate. *J Clin Oncol* 2012; 30: abstr e14565

Faiss S, Pape UF, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B, International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689-2696

Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D, Barcelona consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 120-134

Fazio N, de Braud F, Delle Fave G, Öberg K. Interferon-a and somatostatin analog in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma: single agent or combination? *Ann Oncol* 2007; 18: 13-19

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-767

Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, Boucher E, Raoul JL. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 858-864

Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984; 133: 1710-1715

Goerres GW, Kamel E, Heidelberg T-NH, Schwitter MR, Burger C, von Schulthess GK. PET-CT image co-registration in the thorax: influence of respiration. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 351-360

Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, von Schulthess GK, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiol* 2003; 226: 577-584

Gosset A, Masson P. Tumeurs endocrines de l'appendice. *Presse Med* 1914; 25: 237-239

Grabowski P, Schrader J, Wagner J, Hörsch D, Arnold R, Arnold CN, Georgieva I, Stein H, Zeitz M, Daniel PT, Sturm I. Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7378-7384

Hermann HJ. *Nuklearmedizin*, 5. Auflage. München: Elsevier Verlag, 2004

Higashi T, Hatano E, Ikai I, Nishii R, Nakamoto Y, Ishizu K, Suga T, Kawashima H, Togashi K, Seo S, Kitamura K, Takada Y, Uemoto S. FDG PET as a prognostic predictor in the early post-therapeutic evaluation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 468-482

Jaini S, Dadachova E. FDG for therapy of metabolically active tumors. *Semin Nucl Med* 2012; 42: 185-189

Legaspi A, Brennan MF. Management of islet cell carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 1018-1023

Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu Rk, Nemcek AA Jr, Kulik L, Geschwind JF, Murthy R, Rilling W, Liu D, Bester L, Bilbao JI, Kennedy AS, Omary RA, Salem R. Radioembolization with (90)y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30: 571-592

Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004; 25: 458-511

Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D, Palmedo H, Overton C, Jones B, Salem R. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 271-279

Kim BK, Kang WJ, Kim JK, Seong J, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Lee do Y, Lee KH, Lee JD, Han KH. (18) F-fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography as a prognostic predictor in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 4779-4787

Klaeser B, Mueller MD, Schmid RA, Guavera C, Krause T, Wiskirchen J. PET-CT-guided interventions in the management of FDG-positive lesions in patients suffering from solid malignancies: initial experiences. *Eur Radiol* 2009; 19: 1780-1785

Klaeser B, Wiskirchen J, Wartenberg J, Weitzel T, Schmid RA, Mueller MD, Krause T. PET/CT-guided biopsies of metabolically active bone lesions: applications and clinical impact. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2027-2036

Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 162-166

Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007; 451: 9-27

Kuehl H, Antoch G. How much CT do we need for PET/CT? A radiologist's perspective. *Nuklearmedizin* 2005; 44: 24-31

Koopmans KP, Neels ON, Kema IP, Elsinga PH, Links TP, de Vries EG, Jager PL. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: Molecular uptake mechanisms and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 199-213

Korse CM, Taal BG, Vincent A, van Velthuyzen ML, Baas P, Buning-Kager JC, Linders TC, Bonfrer JM. Choice of tumour markers in patients with neuroendocrine tumours is dependent on the histological grade. A marker study of Chromogranin A, Neuron specific enolase, Progastrin-releasing peptide and cytokeratin fragments. *Eur J Cancer* 2012; 48: 662-671

Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, Wolff R, Evans DB, Lozano R, Yao JC. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozotocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4710-4719

Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG PET/CT in oncology – German Guideline. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 291-301

Kulke M, Henz J, Meropolo NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, Bergsland E, Stuart K, Baum CM, Fuchs CS. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 2005; 23: 4008

Kuwert T, Hrsg. *Nuklearmedizin*, 4. Auflage. Stuttgart: Thieme Verlag, 2008

Kwee TC, Basu S, Saboury B, Ambrosini V, Torigian DA, Alavi A. A new dimension of FDG-PET interpretation: assessment of tumor biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1158-1170

Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2124-2130

Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudla B, de Herder WW, Plöckinger U, Mollorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 220-226

Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2754-2762

Langhans T. Ueber einen Drusenpolyp im Ileum. *Virchow Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 1867; 38: 559-560

Langley K. The neuroendocrine concept today. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 733: 1-17

Lassmann M, Biassoni L, Monsieurs M, Franzius C. EANM paediatric dosage card: additional notes with respect to F-18. *Eur J Nucl Mol Imaging* 2008; 35: 1666-1668

Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC (Hrsg.). *Biochemie und Pathobiochemie*, 8. Auflage. Springer Verlag, Heidelberg, 2007

Masuda Y, Kondo C, Matsuo Y, Uetani M, Kusakabe K. Comparison of imaging protocols for 18F-FDG PET/CT in overweight patients: optimizing scan duration versus administered dose. *J Nucl Med* 2009; 50: 844-848

Meirelles GS, Schoder H, Ravizzini GC, Gönen M, Fox JJ, Humm J, Morris MJ, Scher HI, Larson SM. Prognostic value of baseline [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and 99mTc-MDP bone scan in progressing metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6093-6099

Mitry E, Baudin E, Ducreux M, Sabourin JC, Rufié P, Aparicio T, Lasser P, Elias D, Duvillard P, Schlumberger M, Rougier P. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999; 81: 1351-1355

Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 128: 1717-1751

Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-959

Modlin IM, Öberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzniewski P, Sundin A. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 2008; 9: 61-72

Mohnike W, Hör G, Schelbert H. PET/CT-Atlas, 2. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2011

Mu DB, Wang SP, Yang WF, Fu Z, Chen XX, Sun XR, Yu JM. Correlation between FDG PET/CT and the expression of GLUT-1 and Ki67 Antigen in esophageal cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2007; 29: 30-33

Nobels FRE, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the α -subunit of glycoprotein hormones. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2622-2628

Nuklearmedizin der Technischen Universitätsklinik München, 2014: Positronen-Emissions-Tomografie (PET) bei onkologischen Fragestellungen. http://web.archive.org/web/20070929130844/http://www.nuk.med.tu-muenchen.de/fachinfo/pdf/protokoll_pet1.pdf (Zugriffsdatum: 28.04.2014)

O'Connor DT, Deftos LJ. Secretion of chromogranin A by peptide-producing endocrine neoplasms. N Engl J Med 1986; 314: 1145-1151

O'Toole. Current trend: endocrine tumors of the stomach, small bowel, colon and rectum. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30: 276-291

O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape UF, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biochemical markers. Neuroendocrinology 2009; 90: 194-202

Oberndorfer S. Karzenoide tumoren des dünndarms. Frankf Zschr Path 1907; 1: 426-430

Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 753-781

Öberg K, Ferone D, Kaltsas G, Knigge UP, Taal B, Plöckinger U, Mallorca Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biotherapy. Neuroendocrinology 2009; 90: 209-213

Öberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedenmann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-973

Otomi Y, Otsuka H, Morita N, Terazawa K, Furutani K, Harada M, Nishatani H. Relationship between FDG uptake and the pathological risk category in gastrointestinal stromal tumors. *J Med Invest* 2010; 57: 270-274

Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Miwa Y, Tsuka H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K. Prognostic value of 2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol Imaging Biol* 2002; 4: 99-104

Panzuto F, Di Fonzo M, Iannicelli E, Sciuto R, Maini CL, Capurso G, Milione M, Cattarezza MS, Falconi M, David V, Ziparo V, Pederzoli P, Bordi C, Delle Fave G. Long-term clinical outcome of somatostatin analogues for treatment of progressive, metastatic, well-differentiated entero-pancreatic endocrine carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17: 461-466

Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 1083-1097

Pape UF, Perren A, Niederle B, Gross D, Gress T, Costa F, Arnold R, Denecke T, Plöckinger U, Salazar R, Grossman A, Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms. from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 135-156

Park JW, Cho CH, Jeong DS, Chae HD. Role of F-fluoro-2-deoxyglucose Positron Emission Tomography in Gastric GIST: Predicting Malignant Potential Pre-operatively. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 173-179

Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, Anlauf M, Wiedenmann B, Salazar R, Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95: 157-176

Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B, European Neuroendocrine Tumor Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004; 80: 394-424

Poepfel TD, Krause BJ, Heusner TA, Boy C, Bockisch A, Antoch G. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies. *Eur J Radiol* 2009; 70: 382-392

Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 78: 1087-1108

Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori* 2010; 96: 806-809

Rindi G, Klöppel G, Alhman A, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Kröner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B, all others Frascati Consensus Conference participants, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2006; 449: 395-401

Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, Mc Nicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007; 451: 757-762

Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1014: 1-12

Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1: 19-26

Roche A, Girish BV, de Baère T, Baudin E, Boige V, Elias D, Lasser P, Schlumberger M, Ducreux M. Trans-catheter arterial chemoembolization as first line treatment for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Eur Radiol* 2003; 13: 136-140

Rozansky DJ, Wu H, Tang K, Parmer RJ, O'Connor DT. Glucocorticoid activation of chromogranin A gene expression. Identification and characterization of a novel glucocorticoid response element. *J Clin Invest* 1994; 94: 2357-2368

Sanduleanu S, De Bruine A, Stridsberg M, Jonkers D, Biemond I, Hameeteman W, Lundqvist G, Stockbrügger RW. Serum chromogranin A as a screening test for gastric enterochromaffin-like cell hyperplasia during acid-suppressive therapy. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 802-811

Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC. PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren und nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten. *Radiologe* 2009; 49: 217-223

Schelbert HR, Hoh CK, Royal HD, Brown M, Dahlbom MN, Dehdashti F, Wahl RL. Procedure Guideline for Tumor Imaging Using Fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1998; 39: 1302-1305

Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung*; 7. Auflage. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2013

Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neuron-specific enolase is a molecular marker for peripheral, and central neuroendocrine cells. *Nature* 1978; 276: 834-836

Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *J cell Physiol* 2000; 182: 311-322

Schott M, Klöppel G, Raffael A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 305-312

Shannon BA, Iacopetta BJ. Methylation of the hMLH1, p16, and MDR1 genes in colorectal carcinoma: associations with clinicopathological features. *Cancer Letters* 2001; 167: 91-97

Siperstein AE, Rogers SJ, Hansen PD, Gitomirsky A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997; 122: 1147

Smyth EE, Shah MA. Role of (1)(8)F 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography in upper gastrointestinal malignancies. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 5059-5074

Stridsberg M, Husebye ES. Chromogranin A and chromogranin B are sensitive circulating markers for pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 67-73

Stryer L, Berg JM, Tymoczko JL. *Biochemie*, 7. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag, 2013

Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009; 90: 167-183

Thoma T, Okazumi S, Makino H, Cho A, Mochiduki R, Shuto K, Kudo, Matsubara K, Gunji H, Ochiai T. Relationship between Glucose transporter, hexokinase and FDG-PET in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 486-490

Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 517-528

Warburg OH. On the origin of cancer cells. *Science*, 1956; 123: 309-314

Werner MK, Aschoff P, Reimold M, Pfannenber C. FDG-PET/CT-guided biopsy of bone metastases sets a new course in patient management after extensive imaging and multiple futile biopsies. *Br J Radiol* 2011; 84: 65-67

Wiedenmann B, John M, Ahnert-Hilger G, Riecken EO. Molecular and cell biological aspects of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *J Mol Med* 1998; 76: 637-647

Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1963; 1: 238 - 239

Yao JC, Ng C, Hoff PM, Phan AT, Hess K, Chen H, Wang X, Abbruzzese JL, Ajani JA. Improved progression free survival (PFS), and rapid, sustained decrease in tumor perfusion among patients with advanced carcinoid treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4007

Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). *J Clin Oncol Gastro Cancers Symp* 2006; abstr 178

Yao JC, Pavel M, Phan AT, Kulke AT, Hoosen S, St Peter J, Cherfi A, Öberg KE. Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as Prognostic Markers in Patients with Advanced pNET Treated with Everolimus. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3741-3749

9. Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Biersack ganz herzlich für die Überlassung des Themas danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. Samer Ezziddin. Danke für die zuverlässige Betreuung, die Sie mir trotz Ihres immer vollen Terminkalenders und Ihrer vielen Verpflichtungen jederzeit selbstverständlich zukommen ließen und die Möglichkeit, die Studienergebnisse erfolgreich gemeinsam zu veröffentlichen.

Ein ebenfalls ganz besonderer Dank gilt Dr. James Nagarajah für die gute Betreuung im UK Essen. Danke für deine humorvolle, aber sorgfältige Einarbeitung in die Befundung der PET/CTs.

Auch Dr. Amir Sabet möchte ich ganz herzlich dafür danken, dass er mir in Bonn jederzeit sowohl bei Rückfragen als auch zur Aufmunterung zur Seite stand.

Allen anderen ärztlichen und medizinisch-technischen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Nuklearmedizin, danke ich für die jederzeit freundliche und geduldige Unterstützung und Hilfestellung in allen Bereichen. Gesondert erwähnen möchte ich dabei Herrn Schmitz aus dem Studienzimmer, Frau Weller und Herrn Mertens aus dem Archiv und Frau Döbeling aus dem Sekretariat.

Frau Cieslak aus dem Promotionsbüro danke ich herzlich für die tolle Unterstützung bei Form und Gang des Promotionsverfahrens.

Mein größter Dank geht an meine Familie, die mich nicht nur während der Entstehung dieser Arbeit, sondern schon mein ganzes Leben in jeglicher Hinsicht bedingungslos unterstützt und mir Kraft gibt. Ohne euch, euren Rückhalt und eure Liebe wäre ich heute nicht die, die ich bin und nicht dort, wo ich bin. Ich bin unendlich dankbar, dass es euch gibt!