

Christoph Krauth

Dr. med

## **[<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC- und [<sup>18</sup>F]-FDG-Kinetik in Patienten mit metastasierten neuroendokrinen Tumoren (NET)**

Geboren am 14.01.1978 in Heilbronn

Staatsexamen am 18. November 2009 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: DKFZ (Deutsches Krebsforschungszentrum)

Doktorvater: Prof. Dr. med. Antonia Dimitrakopoulou-Strauss

Neuroendokrine Tumoren stellen wegen ihrer Seltenheit, ihrer unterschiedlichen klinischen Symptomatik, und vor allem aufgrund ihrer biologischen Vielfalt eine große Herausforderung, sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapie dar. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, bei Patienten mit fortgeschrittenen und metastasierten Tumoren des disseminierten, neuroendokrinen Zellsystems und mit der Option einer eventuell bevorstehenden Radiotherapie mit [<sup>90</sup>Y]-DOTATOC, die Pharmakokinetik von [<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC, ein Radiotracer, der die Expression der Somatostatinrezeptoren wiedergibt und [<sup>18</sup>F]-FDG, ein Radiotracer, der besonders die Tumoraktivität und –aggressivität widerspiegelt, qualitativ und vor allem quantitativ zu analysieren und miteinander zu vergleichen.

Aus diesem Grunde wurden 23 Patienten (90 Läsionen) zwischen 38 und 75 Jahren bezüglich der Somatostatinrezeptorexpression (SSR-Expression) und der Tumorvitalität ihrer Erkrankung untersucht. Bei 11 Patienten stellte sich vor Untersuchungsbeginn die Primärlokalisierung des NET als unbekannt dar. Bei 12 weiteren Patienten handelte es sich um unterschiedliche diagnostisch gesicherte Primärlokalisationen.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungsabläufe konnten bei 13 von 14 Patienten und in 38 von 50 Läsionen gesteigerte [<sup>18</sup>F]-FDG-Anreicherungen beobachtet werden. Erhöhte Werte für [<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC und somit eine gesteigerte Somatostatinrezeptorexpression waren dagegen in 22 von 23 Patienten und in 71 von 90 Läsionen vorhanden.

Die ermittelten [<sup>18</sup>F]-FDG SUV-Werte lagen in einem Bereich von 1.3 – 73.8 SUV (Median = 5.7). Im Vergleich dazu waren die [<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC-SUV-Werte mit einem Median von 7.9 meist etwas höher.

Basierend auf diesen Ergebnissen konnte für 8 Patienten eindeutig die Indikation zur Durchführung einer Radiotherapie mit [<sup>90</sup>Y]-DOTATOC gestellt werden. Erfolgversprechend ist diese peptidrezeptorvermittelte Therapiemethode, bei der die Niere das dosislimitierende Organ darstellt, allerdings nur dann, wenn globale SUV-Werte größer 5 vorliegen. Während bei 9 Patienten keine eindeutige Aussage gemacht werden konnte, wurde bei 6 eindeutig von einer [<sup>90</sup>Y]-DOTATOC-Therapie abgeraten.

Außerdem führten weitere quantitative Analysen und Auswertungen zu den folgenden Erkenntnissen:

Bei [<sup>18</sup>F]-FDG hängt der mediane SUV (55-60 min. p.i.) primär von der Höhe der Phosphorylierungsrate (k<sub>3</sub>) und dann von der Höhe des Distributionsvolumens (VB) ab). Für [<sup>68</sup>Ga]-DOTATOC hingegen ist der uptake (55-60 min. p.i.) hauptsächlich von der Rezeptorbindung (K<sub>1</sub>) und dann vom Ausmaß der Internalisierung (k<sub>3</sub>) abhängig. Weiterhin konnte eine signifikante lineare Abhängigkeit beim Vergleich der Messwerte beider Tracer ausschließlich für VB nachgewiesen werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich die Werte der Fraktalen Dimension (FD) ermittelt. FD stellt ein Maß für die Heterogenität der Tracerkinetik dar. Der höchste Wert und somit eine eher chaotische Tracerverteilung (was einer gesteigerten Malignität entspricht), wurde ermittelt bei einem Patienten mit hereditärem medullärem Schilddrüsenkarzinom.