

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. U. BOGDHORN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Klinische Wertigkeit der PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei Thymom und Thymuskarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Nathalie Sander

aus München

2015

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NEUROLOGIE
PROF. DR. MED. U. BOGDHORN
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Klinische Wertigkeit der PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei Thymom und Thymuskarzinom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Nathalie Sander

aus München

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Berthold Schalke
2. Berichterstatter:	PD Dr. Jörg Marienhagen
Tag der mündlichen Prüfung:	20.11.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1 Thymome und Thymuskarzinome	1
1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie.....	1
1.1.2 Klinik	2
1.1.3 Assoziation mit Myasthenia gravis	2
1.1.4 Klassifikation.....	2
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Therapie	8
1.1.7 Nachsorge und Prognose	10
1.2 Thymusdrüse und Somatostatinrezeptoren	11
1.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie	12
1.3.1 SPECT und Radionuklide	13
1.3.1.1 ¹¹¹ In-DTPA-OC.....	13
1.3.1.2 ^{99m} Tc-HYNIC-TOC	14
1.3.2 PET und Radionuklide	15
1.3.2.1 [¹⁸ F]FDG	16
1.3.2.2 ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC.....	17
1.3.3 Vor- und Nachteile von ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC.....	18
2. Ziel dieser Arbeit.....	23
3. Methodik	24
3.1 Studiendesign.....	24
3.2 Patientengut.....	24
3.2.1 Ausschlusskriterien	24
3.2.2 Patientenkollektiv und Vorbefunde.....	24
3.2.3 Dokumentation der Patientendaten	25
3.2.4 Analyse der Patientendaten	25
3.3 Material und Methoden	26
3.3.1 ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga-Generator und Herstellung von ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC.....	26
3.3.2 Untersuchungsablauf und PET/CT	26

3.3.3	Thymomspezifische Bildanalyse des PET/CT-Scans	27
3.3.4	Statistische Auswertung und verwendete Software.....	28
3.3.5	Ermittlung der diagnostischen Sensitivität der ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC-PET/CT ..	28
4.	Ergebnisse.....	29
4.1	Allgemeine Patientendaten.....	29
4.2	Tumorklassifikationen nach WHO und nach Masaoka	30
4.3	Sensitivität und Spezifität.....	35
4.4	Erstdiagnosen und Rezidivdiagnosen	36
4.5	Herdlokalisationen	40
4.6	Applizierte Aktivität, SUV und TBR.....	42
4.7	Folgebehandlungen nach richtig positiver ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC-PET.....	43
4.8	Kasuistiken	44
5.	Diskussion.....	47
5.1	Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostische Wert einer ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC-PET/CT?	47
5.2	Ist eine frühzeitige Tumordiagnostik mit ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC-PET/CT bei suspektem Thymustumor oder dessen Metastasen möglich?	49
5.3	Sind ein besseres Staging und Follow-up eines Thymustumors oder dessen Metastasen durch ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC-PET/CT möglich?	50
5.4	Ausblick	52
6.	Zusammenfassung	54
	Abkürzungsverzeichnis	56
	Abbildungsverzeichnis	58
	Literaturverzeichnis	59
	Erklärung.....	65
	Danksagung.....	66

1. Einleitung

1.1 Thymome und Thymuskarzinome

1.1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Thymome und Thymuskarzinome sind epitheliale Thymustumoren und weisen ein meist langsames Wachstum auf. Mit ca. 90 % wird die überwiegende Mehrzahl dieser Tumoren durch organoide Thymome gebildet, die aufgrund ihrer Fähigkeit zur T-Zell-Reifung oft mit einer Vielzahl paraneoplastischer Syndrome oder Autoimmunerkrankungen assoziiert sind. Dazu zählen beispielsweise die Hypogammaglobulinämie, die Erythrozytenaplasie oder der Lupus erythematoses. Die mit Abstand häufigste Paraneoplasie (10-50 %) ist jedoch die Myasthenia gravis (Schmoll u. a. 2006; Marx u. a. 2010).

Die übrigen 10 % werden durch nicht-organoide Thymuskarzinome repräsentiert, zu denen zum Beispiel die Plattenepithelzellkarzinome gehören. Sie weisen allerdings weder morphologische Thymus-Charakteristika auf, noch enthalten sie unreife T-Zellen. Obgleich bei dieser Tumorentität paraneoplastische Autoimmunerkrankungen auftreten können, kommt hier typischerweise die Myasthenia gravis nicht vor (Huber 2011).

Die epithelialen Thymustumoren treten mit einer Inzidenz von etwa 0.1 / 100 000 Einwohner auf und bilden ca. 0.2 bis 1.5 % aller Malignitäten (Highley u. a. 1999). Sie machen fast 20 % aller Mediastinaltumoren aus, während sie im vorderen oberen Mediastinum mit bis zu 30 % sogar die häufigste Tumorentität bei Erwachsenen darstellen. Die Erkrankung zeigt keine Geschlechterpräferenz und manifestiert sich meist zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr, wobei Frauen durchschnittlich eine Dekade früher erkranken als Männer (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006).

Von den Thymustumoren abzugrenzen sind einerseits nicht-neoplastische Thymushyperplasien und andererseits Karzinoide. Die Thymushyperplasien entstehen durch eine intrathymische Proliferation von Lymphozyten und gehen ebenfalls gehäuft mit Begleiterkrankungen, beispielsweise einer Myasthenia gravis oder eines Graves´Disesase (auch: Morbus Basedow), einher. Dagegen bilden Karzinoide des Thymus eine seltene heterogene Tumorart mit Abstammung von der Neuralleiste (Schmoll u. a. 2006) und liegen zu 10 % bei allen Neuroendokrinen Tumoren (NET) vor. Häufiger betreffen NET jedoch den Gastrointestinaltrakt, das Pankreas und die Lunge. Eine Gemeinsamkeit von epithelialen Thymustumoren und NET des Thymus ist die Überexpression von Somatostatin-Rezeptoren an der Oberfläche der Tumorzellen (Gabriel u. a. 2007).

1.1.2 Klinik

Aufgrund des langsamen und indolenten Wachstums, insbesondere maligner Thymome, wird die Diagnose bei mindestens 40 % der Patienten als Zufallsbefund innerhalb einer routinemäßig durchgeführten Röntgen-Untersuchung oder einer Computertomographie des Thorax gestellt (Huber 2011).

Neben eher unspezifischen Symptomen wie einem retrosternalen Druckgefühl, Brustschmerzen und Husten kann ein Thymom auch zu Kompressionen, Verdrängung oder zu Infiltration von Nachbarstrukturen führen. Dabei können sich vor allem Heiserkeit, Dyspnoe oder ein Vena-cava-superior-Syndrom manifestieren. Seltener treten Zwerchfellparesen, Herzfunktionsstörungen oder ein Horner-Syndrom auf (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006).

Bei über 50 % der Thymompatienten ist das Auftreten mindestens eines paraneoplastischen Syndroms besonders typisch, insbesondere wenn maligne Thymome vorliegen (Schmoll u. a. 2006). Nahezu 30 % aller Thymompatienten entwickeln im Verlauf eine Myasthenia gravis, während ein Thymom lediglich bei 15 % der Patienten mit Myasthenia gravis nachweisbar ist. Hämatologische Syndrome wie aplastische Anämie, Hypogammaglobulinämie oder andere Autoimmunphänomene werden bei weniger als 5 % der Thymompatienten beobachtet (Otto 1998).

1.1.3 Assoziation mit Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist mit 30 % die häufigste Paraneoplasie bei Thymomen, bei der Autoantikörper gegen die Strukturen der Acetylcholinrezeptoren und gegen die Skelettmuskulatur gebildet werden. Es resultiert eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die typischerweise im Tagesverlauf zunimmt und in frühen Stadien als okuläre Myasthenie mit Ptosis und Diplopie manifest wird (Vincent u. a. 2001).

Bei etwa 75 % aller Myasthenie-Patienten liegen Thymuserkrankungen vor, wobei die Mehrzahl aus Thymushyperplasien (85 %) und lediglich 15 % aus Thymomen bestehen (Schmoll u. a. 2006).

1.1.4 Klassifikation

Die Grundlage der Klassifikationsschemata von epithelialen Thymustumoren bilden die Histologie des Tumors, der Ausbreitungsgrad im Mediastinum sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. In der Literatur werden zahlreiche Klassifikationssysteme angeführt, unter anderem auch eine TNM-Klassifikation (Tumor-/Nodus-/Metastase-System). Da jedoch eine Metastasierung nicht so häufig wie bei anderen Tumoren auftritt

und sie initial eher Perikard, Pleura und Lungenparenchym betrifft, hat sich das TNM-System nicht durchgesetzt. Im Wesentlichen werden die Klassifikation nach Masaoka und die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) angewendet, da sie über Therapie und Prognose der Erkrankung entscheiden (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006).

Das WHO-System ist die häufigste verwendete histologische Klassifikation (siehe Tabelle 1.1), die auf dem mutmaßlichen Ursprung der kortikalen und medullären Thymomzellen basiert. Sie teilt die Tumoren in steigender Reihenfolge der Malignität in sechs histologische Subtypen (Stadium A, AB, B1, B2, B3 und C) ein, die mit Invasivität, krankheitsfreiem Überleben und Rezidivraten korrelieren. Dabei werden organoide Thymome nach morphologischen Kriterien in Typ A-Thymome (gutartig „medullär“), B-Thymome (böartig „kortikal“) mit den Subtypen B1- („prädominant kortikal“), B2- („kortikal“) und B3- („gut differenziertes Thymuskarzinom“), sowie AB-Thymome („Mischtyp“) unterteilt. Ferner gibt es die Gruppe heterogener, nicht-organoider Thymuskarzinome, sog. C-Thymome („schlecht differenziertes Thymuskarzinom“), die zytologische Malignitätskriterien aufweisen (Schmoll u. a. 2006). Es setzt sich jedoch zunehmend die Erkenntnis durch, dass alle Thymome böartig sein können.

Dignität	Typ	Beschreibung	Prognose (5-JÜR)
Benigne Thymome	A	Medulläres Thymom, Spindelzellthymom	100 %
	AB	Thymom vom Mischtyp	93 %
Maligne Thymome	B1	organotypisch, prädominant kortikal	89 %
	B2	organotypisch, kortikal	82 %
	B3	organotypisch, gut differenziertes Thymuskarzinom	71 %
	C	nicht-organotypisch, heterogenes Thymuskarzinom	23 %

Tabelle 1.1: Histologische Klassifikation der epithelialen Thymustumoren der WHO (2004) (Huber 2011; Suk Park u. a. 2004; Schmid & Stockhausen 2005).

5-JÜR: 5-Jahres Überlebensrate

Die Klassifikation nach Masaoka hat sich aus zahlreichen Systemen zur klinischen Stadieneinteilung von Thymomen und Thymuskarzinomen durchgesetzt und gilt heute als Standard. Sie stellt vier histologische Stadien (I-IV) auf, welche die lokoregionäre

Invasivität, die Tumorausdehnung und das Vorhandensein von Fernmetastasen berücksichtigen und dadurch wesentliche Aussagen über Prognose und Überlebenschancen des Patienten treffen können (Huber 2011). Insbesondere kortikale Thymome weisen einen Durchbruch der Kapsel mit lokaler Invasivität in umgebende Gewebe und metastatische Absiedelungen auf, die wichtige prognostische Faktoren darstellen (Marienhagen u. a. 1999). Die Mehrzahl der Thymustumoren entsprechen einem niedrigen Masaoka-Stadium, da sie nicht nur langsam progredient und nicht expansiv wachsen, sondern auch von einer Kapsel umgeben und daher gut resezierbar sind. Sie haben einen günstigeren Verlauf im Gegensatz zu den epithelial prädominanten Tumoren, die ein invasives Wachstum und einen aggressiveren Verlauf aufweisen (Schmoll u. a. 2006).

Masaoka-Stadium	Ausmaß der Tumorinvasion	Häufigkeit	Prognose (5-JÜR)
I	Tumorkapsel makroskopisch vollständig, mikroskopisch keine Invasion	48 %	100 %
II	Kapseldurchbruch mit Invasion von Thymus oder Fettgewebe bis hin zur mediastinalen Pleura IIa: makroskopische Invasion IIb: mikroskopische Invasion	23 %	98 %
III	Durchbruch der mediastinalen Pleura oder des Perikards oder makroskopische Invasion in benachbarte Organe (Lunge, große Gefäße)	19 %	89 %
IV	Ausgedehntes Wachstum in Pleura oder Perikard IVa: pleurale und/oder perikardiale Tumoraussaat IVb: lymphogene und/oder hämatogene Tumorausbreitung	7 % 3 %	71 % 53 %

Tabelle 1.2: Stadieneinteilung der epithelialen Thymustumoren nach Masaoka (1981) (Huber 2011; Kondo & Monden 2003).

5-JÜR: 5-Jahres Überlebensrate

1.1.5 Diagnostik

Für die Diagnostik mediastinaler Tumoren können sich erste Hinweise aus Anamnese und körperlicher Untersuchung ergeben. Da jedoch über ein Drittel der Patienten mit Thymustumoren asymptomatisch ist, handelt es sich bei fast der Hälfte der Patienten um einen Zufallsbefund im Rahmen eines Röntgenthorax (Huber 2011) oder einer Computertomographie (CT).

Historisch wurde als erste Bildgebung bei Verdacht auf einen Thymustumor eine Röntgenthorax-Übersichtsaufnahme in zwei Ebenen gemacht, wodurch bereits in 45-80 % der Fälle eine Raumforderung im vorderen Mediastinum zu erkennen war. Bei einem Röntgenthorax ist das Augenmerk insbesondere auf folgende Bereiche zu legen: auf Hilusbereich, Herz- und Mediastinalkonturen sowie auf Retrosternalraum, aortopulmonales Fenster, Paratrachealstreifen, azygoösophagealen Rezessus und die rechte paraspinale Linie. In der Regel sind Thymome glatt, rundlich und polyzyklisch konfiguriert mit einer Größe von durchschnittlich 5-10 cm im Durchmesser. Dabei ist auch auf Pleurametastasen oder den seltener auftretenden Lungenmetastasen zu achten. Sehr wertvoll sind in diesem Zusammenhang Vergleiche mit Voraufnahmen, um beispielsweise Größenzunahmen zu bestimmen.

Während lange Zeit die Röntgen-Thoraxaufnahme im Wesentlichen zur Primärdiagnostik und zur groben Verlaufskontrolle diente, wurde sie bereits vor mehreren Jahren durch die Computertomographie ersetzt. Heute sollte bereits bei Verdacht auf ein Thymom immer primär eine Computertomographie des Thorax durchgeführt werden, um die Lage und Ausdehnung des Tumors zu erfassen (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006). Die Computertomographie wird ohne Kontrastmittel und zusätzlich bei Ausschluss von Kontraindikationen mit Kontrastmittel durchgeführt. Sie erstellt überlagerungsfreie Bilder mit präziser Lokalisation des Fokus, weist die Beziehung zu Nachbarstrukturen (Ausdehnung und Invasivität) auf und bestimmt die Dichte der Läsion (zystisch, vaskulär, lipomatös, weichteildicht oder verkalkend) wodurch erste Rückschlüsse auf die Tumorentität möglich werden (Huber 2011). Thymustumoren imponieren als gut begrenzte Weichteilmasse vor dem Herzen und vor den thorakalen Gefäßen. Infiltrationen der Gefäße sowie Absiedelungen in Pleura und Diaphragma sprechen für ein malignes Prozess. In weniger als 10 % treten extrathorakale Metastasen in Leber, Nieren, Knochen und Gehirn auf (Schmoll u. a. 2006).

Zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Mediastinaltumoren, vor allem zur Beurteilung von Gefäß- oder Myokardinfiltrationen, gewinnt die Magnetresonanztomographie (MRT). Trotz eingeschränkter Beurteilung der Morphologie aufgrund der langen Aufnahmezeiten und der Bewegungen gegenüber dem Herzen, ermöglicht sie eine

bessere Aussagekraft zur Invasivität des Tumors (in Pleura, Lunge, Perikard, Ösophagus oder Halsweichteile) und ist gleichzeitig frei von ionisierender Strahlung. Nicht nur im Hinblick auf die Beurteilung der Grenzflächen, sondern auch auf die Klärung der Operabilität ist die MRT eindeutig überlegen und sollte daher als wertvolle Ergänzung zur CT genutzt werden. Darüber hinaus kann über eine Magnetresonanz-Angiographie im Vergleich zur CT die Gefäßversorgung des Tumors auch ohne Gabe von jodhaltigem Kontrastmittel dargestellt werden (Huber 2011).

Diese konventionellen diagnostischen Mittel (CT und MRT) können jedoch nicht immer zwischen Thymushyperplasie und Thymom oder gut differenziertem Thymuskarzinom unterscheiden (Lastoria u. a. 1998). Darüber hinaus erlauben sie keine Unterscheidung zwischen Narben- und Tumorgewebe. Auch die Charakterisierung der mediastinalen Raumforderung eines malignen invasiven Thymoms ist in den Nachuntersuchungen nach einer Operation oder einer Strahlentherapie erschwert (Marienhagen u. a. 1999). In dieser Hinsicht gewinnt die nukleare Bildgebung an Bedeutung, da sie bestimmte biochemische bzw. funktionelle Eigenschaften des Zielgewebes *in vivo* mittels hochauflösenden Bildgebungstechniken darstellen kann (Marienhagen u. a. 1999). Durch den hohen Besatz an Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) können Thymustumoren und NET (neuroendokrine Tumoren) des Thymus durch Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie dargestellt werden, wobei die Bindung radioaktiv markierter Substanzen an SSTR genutzt wird (Schillaci 2007). Ein wesentlicher Vorteil gegenüber der CT oder MRT ist die Abgrenzung eines Thymustumors gegenüber entzündlich veränderten oder nicht-neoplastischen Thymi (wie Thymushyperplasie oder Thymolipom), da Thymome und deren Metastasen eine kräftige Anreicherung zeigen (Schmoll u. a. 2006). Die anfängliche Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit Octreotid wird seit mehreren Jahren zunehmend durch neuere radioaktiv markierte Peptide ersetzt, die in der sensitiveren Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum Einsatz kommen. Dadurch wird nicht nur die Diagnostik von Fernmetastasen oder Rezidiven ermöglicht, sondern auch die Differenzierung der Invasivität maligner Thymome (Schmoll u. a. 2006). Verschiedene bislang applizierte Radionuklide zeigen zum Teil deutliche Unterschiede bezüglich der Sensitivität und Spezifität. Diese Parameter werden im Wesentlichen von der Rezeptoraffinität und Internalisierungsrate des Tracers bestimmt sowie von weiteren Faktoren beeinflusst, die in Tabelle 1.3 aufgeführt sind. Ein Vergleich der wichtigsten nuklearmedizinischen Verfahren zur Detektion von Thymustumoren wird gesondert im Kapitel 1.3 behandelt.

Thymuskarzinome sind gelegentlich schwer von Metastasen anderer solider Tumoren zu unterscheiden. In jedem Fall sollten ein Bronchialkarzinom, ein primärer Keimzelltumor oder ein Lymphom ausgeschlossen werden (Schmoll u. a. 2006). Daher sind invasive Verfahren zur histologischen Sicherung grundsätzlich unerlässlich. Bei Bronchialkarzinomen oder

Lymphomen erfolgt die Diagnosesicherung mittels Bildgebung und Biopsie, bei einem Keimzelltumor mittels Biopsie und Suche nach den Tumormarkern Alpha-Feto-Protein (AFP) und Humanem Choriongonadotropin (HCG). Nachdem epitheliale Thymustumoren

- Stabilität des Radioliganden
- Dichte der SSTR-Expression des Tumors
- Typ der exprimierten SSTR
- Affinität des Radioliganden für die SSTR-Subtypen
- Effektivität der SSTR-vermittelten Tracer-Aufnahme und dessen Eliminierung
- Retention des Radioisotops in den Tumorzellen
- Menge und Aktivität des injizierten Radiopeptids

Tabelle 1.3: Einflussfaktoren in der funktionellen Bildgebung (PET/SPECT) auf Sensitivität und Spezifität, modifiziert nach (Kaltsas u. a. 2005).

mit etwa 30 % jedoch weniger als die Hälfte aller Tumoren des vorderen Mediastinums repräsentieren und die Therapie der übrigen mediastinalen Raumforderungen sehr gegensätzlich ist, wird die Notwendigkeit einer histologischen Sicherung vor Therapiebeginn auch wieder in Frage gestellt. Während maligne Lymphome und Lymphknotenmetastasen in der Regel durch eine Radio-Chemotherapie behandelt werden, ist bei den übrigen Tumoren prinzipiell die chirurgische Resektion indiziert. Eine CT-gesteuerte transkutane Feinnadelpunktion birgt dahingehend nicht nur die Gefahr einer Verschleppung von Tumorzellen in den Stichkanal, sondern auch eine Kapselläsion des Tumors, der dadurch in ein höheres und prognostisch ungünstigeres Stadium nach Masaoka überführt werden könnte (Bölükbas u. a. 2011).

Während bei nicht resektablen Tumoren oder bei Verdacht auf Metastasen lediglich eine histologische Probeentnahme vorzunehmen ist, wird bei den meisten lokalen und funktionell operablen Mediastinaltumoren die primäre Tumorresektion angestrebt. Um eine vollständige Resektion des Tumors und seiner Ausläufer sowie eine Resektion möglicherweise beteiligter Lymphknoten zu erreichen, ist eine Mediastinotomie unerlässlich (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006).

Zusätzlich können bei Verdacht auf einen Mediastinaltumor laborchemische Untersuchungen Begleiterkrankungen und Paraneoplastische Syndrome aufdecken oder Differentialdiagnosen ausschließen. Hierzu werden Differentialblutbild, Elektrolyte, Antikörper (zum Beispiel gegen nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren) oder quantitative Immunglobulinmessungen eingesetzt.

1.1.6 Therapie

Eine sorgfältige Bildgebung ist unerlässlich für die Therapieplanung von Thymomen, denn bei eingekapselten Thymomen wird in der Regel operiert, während bei fortgeschrittenen malignen Thymomen eher eine multimodale Therapie indiziert ist (Marienhagen u. a. 1999).

Bei Vorliegen eines Thymoms besteht aufgrund einer im weiteren Verlauf möglichen malignen Entartung eine absolute Operationsindikation. Der Goldstandard bei der Therapie aller resektablen Thymome und Thymuskarzinome ist die radikale primäre operative Resektion im Rahmen eines diagnostisch-therapeutischen Eingriffes. Er bietet die höchste kurative Chance, wobei für die Prognose aus onkologischer Sicht die komplette Entfernung des Tumors im Gesunden (R0-Resektion) entscheidend ist. Für ein präzises Staging sollte neben der kompletten En-bloc-Resektion des Tumors (sog. Thymomektomie) und des gesunden Restthymus (sog. Thymektomie) versucht werden, das Fett- und Bindegewebe im vorderen Mediastinum sowie alle vergrößerten und erreichbaren mediastinalen Lymphknoten zu entfernen. Jedoch ist eine radikale Lymphknotendisektion nur bei Thymuskarzinomen (WHO-Typ C) zwingend erforderlich und verbessert in diesem Fall entscheidend das Überleben des Patienten (Regnard u. a. 1996).

Je nach Tumorausdehnung und Tumorgöße stehen bei der Operation des Thymus unterschiedliche Zugangswege zur Auswahl. Der Standardzugang ist die mediane Sternotomie, da sie nicht nur die beste Sicht, sondern auch den kürzesten und direkten Zugang zu Thymus und befallenen Gewebe einschließlich der Lymphknoten bietet. Nur in Einzelfällen, in denen der Tumor vorwiegend in einer Thoraxhälfte lokalisiert ist, oder bei sehr kleinen Thymomen (< 4 cm Durchmesser) ist auch eine Thymektomie über eine laterale Thorakotomie mittels videoassistierter Operation möglich. In der Thymomchirurgie hat die kollare Mediastinotomie mit thorakoskopischer Thymektomie inzwischen nur noch einen historischen Stellenwert, denn sie birgt die Gefahr, dass Tumorausläufer nicht mitentfernt und Tumorzellen in die Pleurahöhle verschleppt werden (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006). Die endoskopische Resektion an sich ist jedoch ein nach wie vor sehr umstrittenes Verfahren, da die Gefahr der Zell- und Gewebeverschleppung nie ausgeschlossen werden kann. Aus diesem Grund stellt die offene Resektion mittels Sternotomie zur kompletten Resektion des Tumors in No-Touch-Technik den effektivsten Therapieansatz dar und verbessert entscheidend die Langzeitüberlebensprognose.

Die Bedeutung der Strahlentherapie ist bei Thymustumoren unbestritten, wobei deren Indikation bei Thymuskarzinomen früher gestellt wird als bei frühen Thymomstadien. In der Regel sind Thymome gut strahlensensibel, wobei die lymphatischen Anteile eine höhere Radiosensibilität als epitheliale Teile aufweisen. Deshalb sind adjuvante Dosen von 45-55 Gy ausreichend. Eine Gesamtdosis von mehr als 60 Gy ist lediglich notwendig bei

makroskopischen Resttumoren oder bei primärer, alleiniger Radiatio zum Beispiel im Falle einer Kontraindikation gegen eine chirurgische Intervention oder gegen eine Chemotherapie. Bei Patienten im Masaoka Stadium I ist keine adjuvante Strahlentherapie notwendig, da die Rate an Lokalrezidiven mit 5 % sehr gering ist. Im Gegensatz dazu sollte bei Patienten im Stadium II trotz einer R0-Resektion sowie bei Patienten im Stadium III eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt werden, da die Rate an Lokalrezidiven deutlich gesenkt werden kann. Auch können Lokalrezidive oder operative Resektionen von Thymomen mit mikroskopisch vorhandenem Resttumor (R1-Resektion) durch die Strahlentherapie gut erfasst werden. Eine primäre Strahlentherapie ist nur indiziert, wenn eine primäre Chemotherapie nicht durchführbar ist (Huber 2011; Schmoll u. a. 2006).

Im Allgemeinen reagieren Thymome auch sensibel auf Chemotherapeutika. Die Indikation für eine primäre Chemotherapie besteht bei Inoperabilität, bei R1/R2-Resektion oder bei einem Thymuskarzinom, auch wenn dieses weniger chemosensibel ist. Kombinationstherapien, insbesondere mit Platin, zeigen höhere Ansprechraten als Monotherapien. Eine alleinige Chemotherapie ist nur sinnvoll bei invasiven oder metastasierten Thymomen, wenn Operation oder Strahlentherapie primär unmöglich sind. In fortgeschrittenen Thymomstadien und bei Thymuskarzinomen ist eine multimodale Therapie mit Chemo- und Strahlentherapie indiziert (Schmoll u. a. 2006). Bei Begleiterkrankungen einer Myasthenia gravis ist Prednison sehr wirksam und kann auch als Prednison-Kombinationstherapie in Zusammenhang mit einer Chemotherapie eingeleitet werden (Schmoll u. a. 2006).

In den letzten Jahren werden zunehmend alternative Therapieansätze mit sog. Somatostatin-Analoga wissenschaftlich erprobt. Insbesondere bei Tumoren, die in der Octreotid-Szintigraphie eine Speicherung in den Tumorherden zeigen und die aufgrund ihrer Größe, ihrer Gefäßbeziehungen oder dem ausbleibenden Erfolg durch Chemo- und Strahlentherapie nicht resezierbar sind, kann eine Therapie mit dem Somatostatin-Analoga Octreotid indiziert sein. Verschiedene Studien zeigten, dass Somatostatin-Analoga durch die Hemmung von Wachstumshormonen sowohl antiproliferative und antiangiogenetische als auch inhibitorische Effekte in Thymustumoren und NET des Thymus haben und somit zur Reduktion des Tumolvolumens beitragen (Schillaci 2007). Bei strahlen- oder chemotherapeutisch therapierten Patienten, die einen Rückfall erlitten, bewirkte Octreotid in der Vergangenheit bei täglich dreimaliger intramuskulärer Gabe von 0,5 mg alleine in 10,5 % der Fälle eine Remission. In Kombination mit Steroiden kam es jedoch zu einer Remissionsrate von 32 %. Dagegen konnten Remissionen nur bei Thymomen, nicht aber bei Thymuskarzinomen oder Thymuskarzinoiden erzielt werden (Huber 2011). Bei einem primär inoperablen Thymom wird auch Sandostatin LAR® plus Prednisolon, eine neoadjuvante Therapie zur effektiven zur Reduktion der Tumorgröße bis

hin zur Operabilität, erfolgreich eingesetzt. Das Sandostatin LAR® selbst ist eine langsam auflösende Form des Octreotids, das als Monatsdepot mit einer Dosierung von 10 bis 30 mg intramuskulär nur alle zwei Wochen verabreicht werden muss, wodurch zusätzlich die Patientencompliance verbessert werden kann (Palmieri u. a. 1997a). Diesbezüglich belegen Studien in Einzelfällen sogar eine Reduktion des Tumervolumens von über 80 %, wodurch anschließend eine vollständige operative Resektion im Gesunden möglich wurde (Schalke u. a. 2007). Zusammenfassend ist in den fortgeschrittenen Stadien immer ein multimodaler Therapieansatz von entscheidender Bedeutung, mit dem primären Ziel insbesondere die Langzeitprognose zu verbessern (Huber 2011).

1.1.7 Nachsorge und Prognose

Heute gelten alle Thymome als bösartig, deshalb ist eine Nachsorge immer zu empfehlen. Statistisch weisen Thymome in einem Zeitraum von bis zu 10 Jahren mit 3-11 % eine relativ hohe Lokalrezidivrate auf, selbst nach einer operativen Entfernung. Dabei muss auch auf das Auftreten von so genannten Folgetumoren (Zweitkarzinomen) wie Non-Hodgkin-Lymphom und Weichteilsarkom geachtet werden. Um frühzeitig Rezidive oder Metastasen aufzuspüren und besser intervenieren zu können sind teilweise lebenslange Kontrolluntersuchungen notwendig (Schmoll u. a. 2006).

In den ersten zwei Jahren werden engmaschige Kontrollen empfohlen, z.B. alle drei Monate, und danach reichen bis zum fünften Jahr Befundkontrollen, z.B. alle sechs Monate, wobei bildgebende Verfahren und Blutuntersuchungen im Vordergrund stehen. Zusätzlich sollte alle zwölf Monate ein CT-Thorax durchgeführt werden, um Lokalrezidive frühzeitig zu erkennen. Denn insbesondere Thymome tendieren zur Metastasierung per continuitatem, während Thymuskarzinome auch hämatogen und lymphogen metastasieren und beispielsweise eine zusätzliche Abdomensonographie sinnvoll machen. Bei einer nachgewiesenen Myasthenie sollte eine regelmäßige Vorstellung des Patienten bei einem Neurologen erfolgen (Berger u. a. 2011).

Für die Prognose sind zwar histologische Kriterien bedeutsam, entscheidend sind jedoch das biologische Wachstumsverhalten und das Ausmaß der Invasion. Daneben korrelieren Metastasierung, Größe des Primärtumors (> 10 cm), Kompression von Trachea oder Gefäßen sowie das Patientenalter (< 30 Jahre) indirekt proportional zur Lebenserwartung. Das Vorliegen einer Myasthenia gravis wird als prognostischer Faktor kontrovers diskutiert.

Prognostisch verhalten sich Thymome des Typs A und AB wie benigne Tumoren, jedoch Typ B1 wie ein niedrig maligner Tumor. Ein Thymom Typ B2 verhält sich bereits wie ein höhergradig maligner Tumor, während Typ B3 im fortgeschrittenen Stadium eine ähnlich schlechte Prognose wie ein Thymuskarzinom aufweist. Das Thymuskarzinom Typ C teilt

sich in mehrere Subtypen auf, von denen die Plattenepithelkarzinome, die basaloiden und mukoepidermoiden Karzinome eine günstigere Prognose aufweisen als andere histologische Unterformen (Schmoll u. a. 2006). Bei Thymuskarzinomen finden sich schon zum Diagnosezeitpunkt hämatogene Metastasen. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt im gegebenen Fall auf durchschnittlich 35 % (Wilkins u. a. 1999).

1.2 Thymusdrüse und Somatostatinrezeptoren

Der Thymus liegt im vorderen Mediastinum oberhalb des Herzens und gehört zu den primär lymphatischen Organen. Er ist verantwortlich für die primäre Reifung und Differenzierung der T- Zellen, die eine zentrale Rolle in der zellulären und humoralen Immunabwehr spielen. Durch seinen Aufbau aus einem weitmaschigen Netz verzweigter epithelialer Zellen mit dichter Besiedelung von T-Lymphozyten, wird er auch als lymphoepitheliales Organ bezeichnet (Savino 2006). Seine größte Ausdehnung erreicht der Thymus im Kleinkindesalter mit einer maximalen Masse von 35 g. Nach der Pubertät beginnt die physiologische Rückbildung (sog. Thymusinvolution) in einen kleinen retrosternalen Fettgewebkörper von durchschnittlich 18 g. Dieser enthält bis ins hohe Alter wenige residuale Thymuszellen mit lymphopoetischer Restaktivität, die bei pathogenen Noxen oder autoimmunen Prozessen funktionell reaktiviert werden können (Schmoll u. a. 2006; Schünke u. a. 2012). Verschiedene thymogene Hormone und Zytokine spielen eine bedeutende Rolle in der Proliferation, Differenzierung und Selektion von Vorläuferzellen der T-Zelllinie. Allerdings beteiligen sich auch andere lokal produzierte Hormone und Neuropeptide an der autokrinen und parakrinen Funktion des Thymus, wie zum Beispiel das Somatostatin (Ferone u. a. 1999).

Das Somatostatin (SST), auch bekannt als Somatotropin-Release-Inhibiting-Factor (SRIF) oder Growth-Hormone-Inhibiting-Hormone (GHIH), ist ein regulatorisches Peptidhormon, das von Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems gebildet wird und seine Wirkung endo-, para- und autokrin vermittelt. Auf verschiedene äußere Stimuli, wie etwa entzündliche Prozesse, kann SST jedoch auch von Zellen des Immunsystems, unter anderem von Lymphozyten, oder sogar von Tumorzellen gebildet werden (Patel 1999). Somatostatin hemmt die Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin, aber auch die Freisetzung anderer Peptidhormone wie Insulin, Glukagon, Gastrin und Sekretin, wodurch dieses Hormon auch an der physiologischen Regulation des Metabolismus beteiligt ist. Darüber hinaus wirkt es im zentralen Nervensystem als Neurotransmitter zur Steuerung kognitiver Funktionen sowie der motorischen Aktivität und reguliert die Zellproliferation in

normalen, aber auch in neoplastischen Geweben wie beispielsweise bei Thymustumoren (Guillermet-Guibert u. a. 2005; Csaba u. a. 2012).

Die biologischen Effekte von Somatostatin werden durch sog. Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) vermittelt, die in fünf G-Protein-gekoppelte Rezeptor-Subtypen (SSTR-1, SSTR-2A und -2B, SSTR-3, SSTR-4 und SSTR-5) mit sieben Transmembrandomänen eingeteilt werden (Patel 1999). Diese Rezeptoren werden in vielen normalen Geweben exprimiert, darunter auch im Nervensystem, im Gastrointestinaltrakt, im Neuroendokrinen System (u.a. Schilddrüse) sowie im Lymphatischen System wie beispielsweise der Milz und dem Thymus. Obwohl sie auch bei zahlreichen Tumoren exprimiert werden, sind sie kein typisches Zeichen für Malignität (Reubi u. a. 1997).

Häufig existieren mehrere Rezeptor-Subtypen gleichzeitig in derselben Zelle. Die Somatostatin-Rezeptoren befinden sich entweder in der Plasmamembran oder sind im Zytoplasma verankert (Patel 1999). Die Rezeptor-Subtypen SSTR-2A, -3 und -5 liegen sowohl im normalen Thymus als auch in Thymomen und Thymuskarzinomen überwiegend zytoplasmatisch vor. Membranständige Rezeptoren kommen hingegen lediglich bei Thymomen und Thymuskarzinomen vor und betreffen mit einer Häufigkeit von etwa 5 % die Subtypen SSTR-2A und -3, während SSTR-5 in der Plasmamembran nicht vorgefunden wird (Jung S. 2006).

Alle fünf Somatostatin-Rezeptor-Subtypen binden die physiologischen humanen Somatostatin-Peptide (SST-14 und SST-28) mit ähnlicher Affinität, wobei SSTR-5 eine zwölffach höhere Affinität zu SST-28 zeigt (Panetta u. a. 1994). Eine allerdings weitaus höhere Bindungsaffinität an die Rezeptor-Subtypen 2, 3 und 5 kann durch kurze synthetische Somatostatin-Analoga (wie Octreotid, Lantreotid, [Tyr³]-Octreotid oder [Tyr³]-Octreotat) erreicht werden, deren diagnostische und therapeutische Anwendung bei Thymomen und Thymuskarzinomen seit vielen Jahren eine große Bedeutung hat (Reubi u. a. 1997; Patel 1999).

1.3 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie

Die Anfänge der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) gehen auf die frühen 1990er Jahre zurück, als die ersten synthetisierten und radiomarkierten Somatostatin-Analoga *in vivo* getestet wurden. Da selbst bei negativer morphologischer Bildgebung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) die Mehrzahl der Somatostatin-Rezeptor(SSTR)-überexprimierenden Tumoren nachgewiesen werden konnte, wurde die SRS im Laufe der Jahre zum wichtigsten funktionellen bildgebenden

Verfahren zur Evaluation von Thymustumoren, neuroendokrinen Tumoren und deren Metastasen. Zu den typischen Indikationen gehören die primäre Diagnostik und Nachbeobachtung (Follow-up), die Größenausdehnung (Staging), der Nachweis des SST-Rezeptorstatus und damit die Selektion von Patienten mit inoperablen und/oder metastasierten Tumoren für eine mögliche Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) (Kwekkeboom u. a. 2010; Schillaci 2007). Je nach Einsatzgebiet können SST-Analoga mit verschiedenen Radionukliden markiert werden. Diagnostisch werden in der SPECT Gamma-Emitter wie $^{111}\text{Indium}$ und in der PET Positronen-Emitter wie $^{68}\text{Gallium}$ oder $^{18}\text{Fluor}$ eingesetzt. In der Therapie kommen Beta-Emitter wie $^{90}\text{Yttrium}$ und $^{177}\text{Lutetium}$ zum Einsatz (Reubi 2003).

1.3.1 SPECT und Radionuklide

Ein Vorteil der Szintigraphie liegt in der Möglichkeit nicht nur planare Ganzkörperaufnahmen, sondern auch Schichtbilder mittels SPECT (single photon emission computed tomography) anzufertigen. Dadurch wird die Sensitivität zur Detektion SSTR-positiver Gewebe erhöht und anatomische Grenzen werden schärfer, wodurch bereits kleine Primärtumoren und Metastasen ab etwa einer Größe von einem Zentimeter dargestellt werden können, die in der CT leichter übersehen werden oder noch nicht suspekt erscheinen (Kwekkeboom u. a. 2010). Durch die systematische Kombination funktioneller Bildgebung anhand von SPECT und morphologischer Bildgebung mittels CT in einem Gerät, dem sog. SPECT/CT, wurde die Sensitivität weiter verbessert. Kleine Läsionen lassen sich dadurch exakt den anatomischen Strukturen zuordnen, wodurch die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung weiter zunimmt (Perri u. a. 2008; Castaldi u. a. 2008). In der Routine wurden in den vergangenen Jahren ^{111}In -DTPA-OC (OctreoScan®) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (Tektrotyd®) verwendet, zwei kommerziell erhältliche, künstliche radioaktiv markierte Substanzen (sog. Tracer), die spezifisch an SSTR-2 und -5 binden (Kwekkeboom u. a. 2010; Reubi u. a. 1997).

1.3.1.1 ^{111}In -DTPA-OC

Die Szintigraphie mit dem Gamma-emittierenden Radionuklid $^{111}\text{Indium}$ (^{111}In) wurde 1989 eingeführt unter Verwendung von ^{111}In -DTPA-OC (^{111}In -DTPA-[D-Phe¹]-Octreotid, ^{111}In -Pentreotid, OctreoScan®), das auch Octreotid-Szintigraphie (kurz Octreotid-Scan) genannt wird. Octreotid ist ein synthetisches Analogon des natürlichen humanen Hormons Somatostatin 14 ($t_{1/2} = 3 \text{ min}$) mit gleichartigen pharmakologischen Wirkungen, jedoch mit einer wesentlich längeren und klinisch nutzbaren Halbwertszeit ($t_{1/2} = 2 \text{ h}$).

Aufgrund der Anreicherung (sog. Uptake) speziell an SSTR-2 wurde die Octreotid-Szintigraphie zum meist angewandten radiomarkierten SST-Analogon in Diagnostik und

Staging neuroendokriner Tumoren (NET) und Thymustumoren (Gabriel u. a. 2007; Treglia u. a. 2007; Schillaci 2007). Auch therapeutisch werden SST-Analoga wie Octreotid (Sandostatin[®], als Monatsdepot Sandostatin[®]LAR[®]) erfolgreich bei primär nicht operablen SSTR-exprimierenden Tumoren eingesetzt und stellen somit eine gute Behandlungsoption zur Tumorverkleinerung und Erreichung der Operabilität mit Verbesserung des Rezeptorstatus dar (Schalke u. a. 2007). In Kombination mit einem Glucocorticoid (Sandostatin[®] LAR[®] plus Prednisolon) kann die Ansprechrate inoperabler Thymustumoren insgesamt verbessert werden, allerdings ist dies mit einer erhöhten Toxizität verbunden (Palmieri u. a. 1997b; Loehrer u. a. 2004).

Der Octreotid-Scan führt bei Thymomen zu einem hohen Tracer-Uptake, zeigt jedoch in verschiedenen Studien eine sehr variable Sensitivität von 67 bis 100 % (Treglia u. a. 2007; Loehrer u. a. 2004; Buchmann u. a. 2007). Größere Nachteile bereiten die begrenzte räumliche Auflösung, speziell tiefer im Körperinneren liegender Tumoren, und die geringere Rezeptoraffinität des Radiopeptids. Darüber hinaus gibt es keine Möglichkeit zur Quantifizierung der SSTR-Dichte und demnach keine Entscheidungshilfe für das weitere Therapiemanagement (Kowalski u. a. 2003). Weitere Einbußen entstehen durch die längere physikalische Halbwertszeit ($t_{1/2} = 2.8$ Tage) und die ungünstigere mittlere Gammaenergie (173 und 247 keV), die eine relativ hohe Strahlenbelastung für den Patienten zur Folge hat (Goodwin u. a. 1970). Ferner basiert die Untersuchung auf einem standardisierten Zweitageprotokoll (4 h und 24 h nach Injektion), die für die Patienten und die Klinik einen größeren zeitlichen und finanziellen Aufwand darstellt (Gabriel u. a. 2007). Neben einer überwiegend renalen Clearance unterliegt ¹¹¹In-DTPA-OC auch einer hepatobiliären Clearance im Darm, weshalb im Verlauf der Untersuchung Laxativa benötigt werden, um die Interpretation abdominalen Bilder zu erleichtern (Gabriel u. a. 2007; Kwekkeboom u. a. 2010). Zusätzlich ist ¹¹¹Indium im Vergleich zu neueren Radiotracer mit relativ hohen Kosten verbunden, da zu seiner Herstellung ein hausinternes Zyklotron erforderlich ist (Gabriel u. a. 2007). Die Radionuklidproduktion durch ein Zyklotron vor Ort hat den Nachteil hoher Investitions- und Betriebskosten, wodurch es meist größeren Behandlungszentren wie beispielsweise Universitätskliniken vorbehalten bleibt (Notni 2012).

1.3.1.2 ^{99m}Tc-HYNIC-TOC

Zur Verbesserung sowohl der Bildqualität der SRS als auch zur Reduktion der Strahlenbelastung und günstigeren Tracer-Verfügbarkeit wurden vor etwa zehn Jahren SST-Analoga mit metastabilem ^{99m}Technetium (^{99m}Tc) markiert. Zu diesen Tracern zählt beispielsweise ^{99m}Tc-HYNIC-TOC ([^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³]-Octreotid, Tektrotyd[®]), das sich im Vergleich zu ¹¹¹In-DTPA-OC durch eine hohe Affinität zu SSTR-2 auszeichnet, mit gleichzeitig geringerer Affinität zu SSTR-3 und -5, wodurch eine bessere Bildqualität bei

NET und Thymustumoren erreicht wird (Gabriel u. a. 2007). Weitere Vorteile stellen eine kürzere physikalische Halbwertszeit ($t_{1/2} = 6 \text{ h}$) und günstigere Strahlenenergie (140 keV) dar, wodurch niedrigere Dosierungen appliziert werden können. Im Vergleich zur Octreotid-Szintigraphie erreicht $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC eine signifikant höhere Sensitivität und bessere Bildqualität (Gabriel u. a. 2007). Darüber hinaus fallen bei dem Generator-Radionuklid $^{99\text{m}}\text{Tc}$ geringere Kosten an und die Untersuchungszeit kann anhand des Eintagesprotokolls (Bildaufnahme nach einer und nach vier Stunden) erheblich verkürzt werden (Bangard u. a. 2000; Decristoforo u. a. 2000; Kwekkeboom u. a. 2010; Reubi u. a. 1997). Allerdings hat $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC den Nachteil, dass es häufiger zu falsch-positiven Befunden insbesondere im Darmtrakt führt. Diese können jedoch durch einen zusätzlichen Scan ein bis zwei Stunden nach Injektion vermieden werden (Gabriel u. a. 2007).

Ein anderes kommerziell erhältliches, radioaktiv markiertes SST-Analogon ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Depreotid (NeoTect®, NeoSpect®), das zur Identifikation SSTR-exprimierender Tumoren in der Lunge entwickelt wurde. Obwohl der Tracer bevorzugt an SSTR-2, -3 und -5 bindet, ist seine Affinität zu SSTR-2 im Vergleich zu ^{111}In -DTPA-OC geringer. Infolgedessen sinken einerseits die Detektionsraten bei Patienten mit Thymomen oder NET, andererseits kommt es zu einer signifikant höheren unspezifischen Aufnahme in Lunge, Leber und Knochenmark (Gabriel u. a. 2007).

Überdies ist die Versorgung mit $^{99\text{m}}\text{Technetium}$, das als Generatorprodukt aus dem Mutternuklid $^{99}\text{Molybdän}$ gewonnen wird, zunehmend durch ungelöste technische Probleme der lediglich fünf weltweit existierenden Reaktoren zur Herstellung von $^{99}\text{Molybdän}$ eingeschränkt.

1.3.2 PET und Radionuklide

Trotz der relativ hohen Sensitivität und Spezifität der SRS mittels SPECT ist die Detektion von Tumoren auf eine Größe von einem Zentimeter beschränkt. Ein deutlich präziseres Verfahren ist dagegen die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die im Vergleich zur Szintigraphie (SPECT) mehr Informationen durch eine zwei- bis dreifach größere Raumauflösung (3-6 mm versus 10-15 mm) liefert. Aufgrund der lokalen Strahlungsabsorption im Gewebe ermöglicht die PET eine genaue Quantifizierung der pathologischen Traceranreicherung, was in der SPECT ausgeschlossen ist. Hiermit bietet die Somatostatinrezeptor-PET und PET/CT neben Vorteilen im Staging sowie im Follow-up erstmalig die Möglichkeit der Evaluierung einer Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) und die Möglichkeit eines Therapiemonitorings (Baum u. a. 2008).

Kombinierte PET/CT-Geräte verbinden in synergistischer Weise hochauflösende, funktionelle Bilder aus der PET mit morphologischen Informationen aus der CT, die eine

präzise Zuordnung und Interpretation bezüglich der Dignität ermöglichen und somit die diagnostische Aussagekraft erhöhen. Die PET/CT ist auch hilfreich zur Detektion von Lymphknotenmetastasen, die aufgrund ihrer geringen Größe in der CT nicht identifiziert werden (Treglia u. a. 2007).

Über die letzten zehn Jahre wurden fortlaufend neue PET-Tracer für SRS entwickelt, deren Überlegenheit sowohl in der Bildqualität als auch in der Tumordetektion gezeigt werden konnte (Kwekkeboom u. a. 2010). Bei Thymustumoren wurden anfangs viele Erfahrungen mit [^{18}F]FDG und später überwiegend mit ^{68}Ga -DOTA-TOC gesammelt.

1.3.2.1 [^{18}F]FDG

Lange Zeit war der einzig wirklich verfügbare PET-Tracer das Glukose-Analogon [^{18}F]FDG (^{18}F -2-Fluorodeoxyglukose), welches nicht den Rezeptorstatus erhebt, sondern die metabolische Aktivität von Geweben darstellt (Schillaci 2007). In vielen Bereichen der Onkologie spielt die [^{18}F]FDG-PET durch ihre hohe räumliche Auflösung eine wichtige Rolle. Noch vor mehreren Jahren vertraten einige Forschungsgruppen (Kowalski u. a. 2003; Gabriel u. a. 2007) die Meinung, dass diese Methode aufgrund ihrer geringen Sensitivität für Neoplasien mit niedriger metabolischer Aktivität oder langsamen Wachstum wie bei NET oder Thymomen nicht ausreichend sei und sich lediglich zur Detektion von schnell wachsenden, eher schlecht differenzierten Tumoren sowie von Fernmetastasen und Rezidiven eigne (Sung u. a. 2006; Treglia u. a. 2007). Auch erschwerte ein erhöhter [^{18}F]FDG-Umsatz des gesunden Thymus die klare Abgrenzung von Thymusmalignitäten (Ferdinand u. a. 2004; Treglia u. a. 2007; Schillaci 2007).

Neuere Studien zeigen hingegen durchaus sinnvolle Einsatzmöglichkeiten der [^{18}F]FDG-PET/CT bei Thymustumoren. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse der italienischen Arbeitsgruppe von Treglia (Treglia u. a. 2014) untersuchte elf Studien der vergangenen Jahre bezüglich der Vorhersagekraft des Malignitätsgrades von Thymustumoren durch eine [^{18}F]FDG-PET/CT. Das Resultat zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied der SUV_{max} zwischen den verschiedenen WHO-Stadien der Thymustumoren, wodurch eine klare Abgrenzung zwischen niedrig-malignen, hoch-malignen Thymomen und Thymuskarzinomen möglich war. Dagegen sprechen allerdings die Veröffentlichungen eines japanischer Forscherteams. In einem Review (Kaira u. a. 2011) fassten sie alle relevanten Publikationen zu [^{18}F]FDG und Thymustumoren zusammen und stellten eine gute Differenzierbarkeit zwischen Thymomen und Thymuskarzinomen fest. Jedoch konnte nicht zuverlässig zwischen niedrig- und hochmalignen Thymomen unterschieden werden, da die [^{18}F]FDG-Akkumulation in niedrigmalignen Formen höher war als bei hochmalignen Thymomen. Andere Publikationen, basierend auf 58 Patienten (Fukumoto u. a. 2012) und auf 51 Patienten mit Thymustumoren (Benveniste u. a. 2013), erkannten ebenfalls, dass

eine Differenzierung in niedrig- und hochmaligne Thymome nicht sicher möglich war. Über die allgemeine Malignitätsbeurteilung hinaus hat die [^{18}F]FDG-PET jedoch auch eine wichtige Rolle in der Vorhersage der Therapieantwort und Prognose von Thymustumoren (Kaira u. a. 2011; Seki u. a. 2014).

1.3.2.2 ^{68}Ga -DOTA-TOC

In den letzten Jahren wurden neue, vielversprechende radiomarkierte Somatostatin-Analoga mit besseren Eigenschaften für die PET/CT sowie höherer Affinität zu SSTR entwickelt und stehen im Fokus intensiver Forschung. ^{68}Ga -DOTA-TOC ist das erste ^{68}Ga -markierte Somatostatin-Analogon, das erstmals in Studien eingesetzt wurde (Yang u. a. 2013). Bei diesem Radiopeptid handelt es sich um einen der besten diagnostischen PET-Tracer neben seinen aktuellen Konkurrenten ^{68}Ga -DOTA-TATE ([^{68}Ga -DOTA,Tyr³]-Octreotat) und ^{68}Ga -DOTA-NOC ([^{68}Ga -DOTA,1-Nal³]-Octreotid) (Kwekkeboom u. a. 2010). Aufgrund seiner hervorragenden pharmakokinetischen Eigenschaften ist ^{68}Ga -DOTA-TOC (siehe Abbildung 1.1) zu einem der häufigsten radioaktiv markierten SST-Analoga in der PET-Bildgebung neuroendokriner Tumoren und Thymustumoren geworden (Notni 2012; Ruf u. a. 2010).

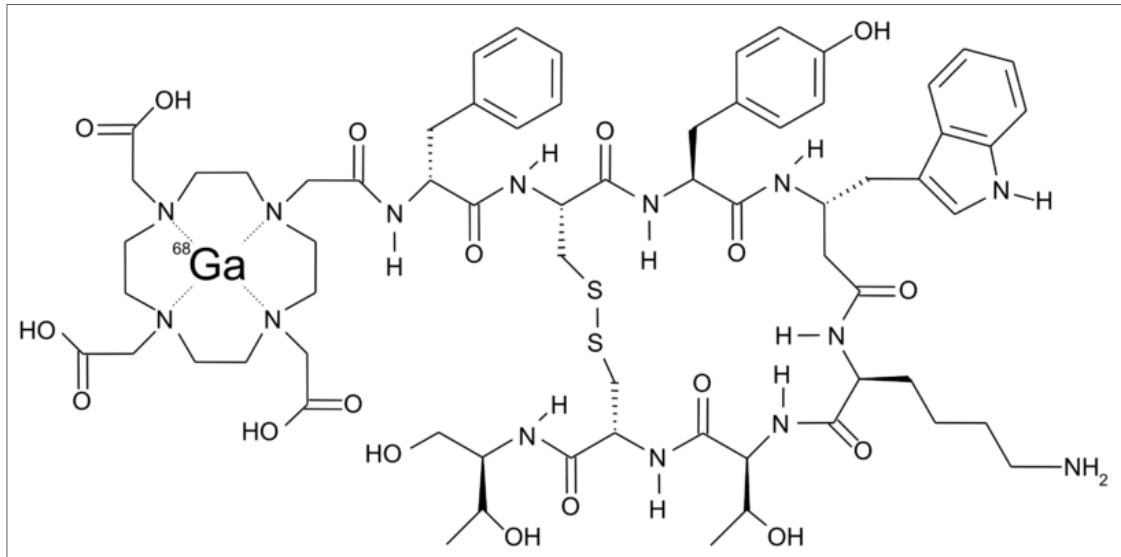


Abbildung 1.1: Chemische Struktur von ^{68}Ga -DOTA-TOC

Sein Bindungspartner DOTA-TOC ist eine chemische Verbindung aus dem hydrophilen, bifunktionalen Komplexbildner DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-*N,N',N'',N'''*-tetraessigsäure) und dem Oktapeptid TOC (auch Tyr³-Octreotid). Dieses Peptid ist ein Derivat des ersten synthetisch hergestellten SST-Analogons Octreotid und unterscheidet sich strukturell von diesem durch den Austausch der Aminosäure Phenylalanin durch

Tyrosin an Position drei (Maecke u. a. 2005). Zahlreiche Vorteile von ^{68}Ga -DOTA-TOC gegenüber früheren Radionukliden in der Diagnostik von NET und Thymustumoren werden im folgenden Unterkapitel näher dargelegt.

1.3.3 Vor- und Nachteile von ^{68}Ga -DOTA-TOC

Die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT ist zurzeit das sensitivste bildgebende Verfahren zur Darstellung von NET und anderen SSTR überexprimierenden Tumoren wie Thymustumoren (Peter u. a. 2014).

Im Vergleich zur konventionellen SRS, des Octreotid-Scans, sind die räumliche Auflösung und die Sensitivität von ^{68}Ga -DOTA-TOC signifikant höher. Beispielsweise identifizierte ^{68}Ga -DOTA-TOC im Gegensatz zu ^{111}In -DTPA-OC in einer Studie (Hofmann u. a. 2001) alle vorher bekannten Läsionen (100 % versus 85 %) und erkannte in 30 % der Fälle zusätzlich kleine Läsionen. Das Tumor/Nicht-Tumor-Verhältnis lag für ^{68}Ga -DOTA-TOC bei 3:1 und für ^{111}In -DTPA-OC bei 1.5:1 (Hofmann u. a. 2001). ^{68}Ga -DOTA-TOC zeigt seine Überlegenheit über ^{111}In -DTPA-OC insbesondere in der Detektion kleiner Läsionen mit nur geringer SSTR-Dichte (Kowalski u. a. 2003). Selbst äußerst kleine Tumoren oder Metastasen mit einem mittleren Durchmesser von 5 mm können durch die ausgezeichnete Bildgebung mit ^{68}Ga -DOTA-TOC nachgewiesen und deren exakte Lokalisation anhand der PET/CT-Hybridtechnik bestimmt werden (Henze u. a. 2004).

Der PET-Tracer ^{68}Ga -DOTA-TOC zeigt eine sehr hohe Affinität zu SSTR-2 und -5, wobei die Bindungsaffinität zu SSTR-2, die besonders häufig bei Thymustumoren exprimiert werden, zehnmal höher ist als bei ^{111}In -DTPA-OC (Buchmann u. a. 2007; Kowalski u. a. 2003; Rufini u. a. 2006). Darüber hinaus war im Mausmodell auch der Tumoruptake von ^{68}Ga -DOTA-TOC um den Faktor 2.5 höher (Maecke & André 2007). In der Detektion neuroendokriner Tumore, insbesondere in Lunge, Lymphknoten, Skelett, Leber und Gehirn, ist das ^{68}Ga -markierte Radiopeptid gegenüber ^{111}In -DTPA-OC nicht nur deutlich sensitiver, sondern auch spezifischer (Buchmann u. a. 2007; Henze u. a. 2004). In einem Abstract von Aschoff (Aschoff u. a. 2005) zeigte ^{68}Ga -DOTA-TOC gegenüber ^{111}In -DTPA-OC in 64 % zusätzliche Tumormanifestationen (siehe Abbildung 1.2). Darüber hinaus war in 94 % der Fälle die Identifizierung aller Läsionen und die definitive Diagnose bereits 10 min nach der Injektion des Tracers möglich (siehe Abbildung 1.3) (Aschoff u. a. 2005).

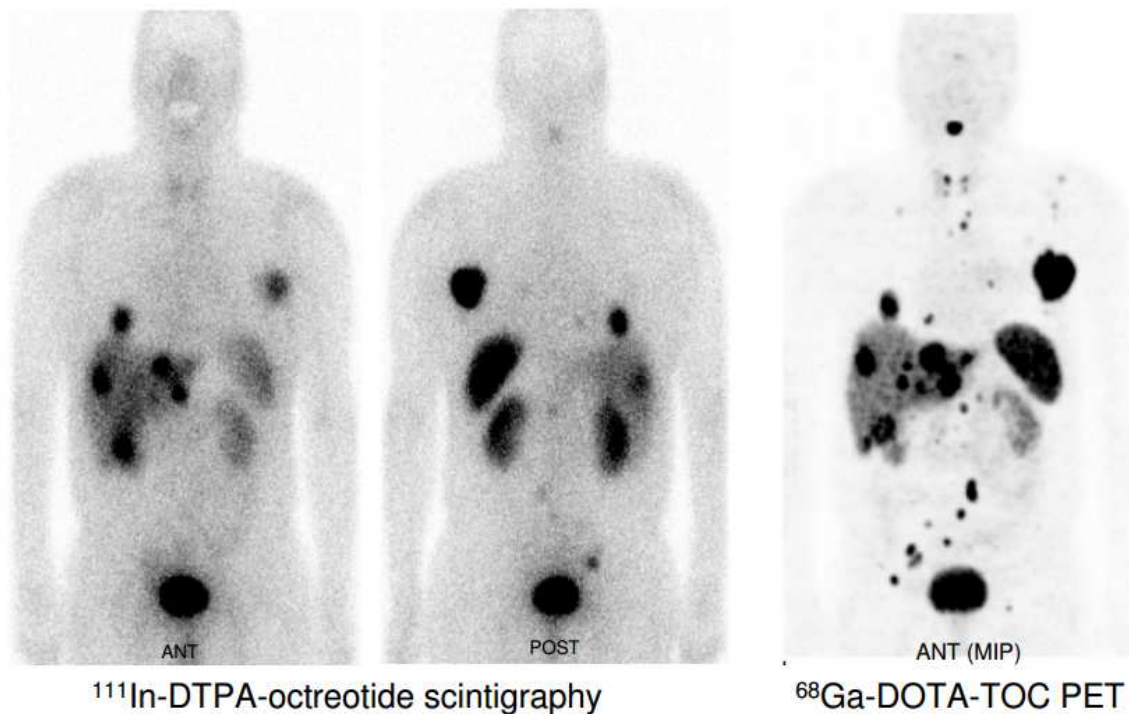


Abbildung 1.2: Vergleich von ^{111}In -DTPA-OC und ^{68}Ga -DOTA-TOC im gleichen Tumorpatienten mit NET der Lunge (Fani u. a. 2008).

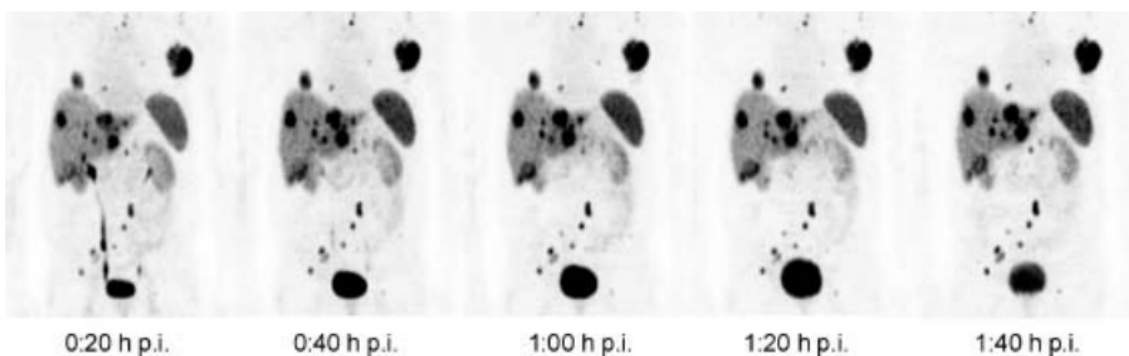


Abbildung 1.3: Pharmakokinetik von ^{68}Ga -DOTA-TOC in einem Patienten mit NET der Lunge (Fani u. a. 2008).

Im Weiteren erzielt ^{68}Ga -DOTA-TOC binnen 30 min über 80 % der maximalen Tumorkonzentration. Der höchste Tumor-zu-Nichttumor Kontrast mit hoher Zählrate kann 30 bis 40 min nach der Injektion verzeichnet werden (Hofmann u. a. 2001). Im Vergleich zu anderen Tracern überzeugt ^{68}Ga -DOTA-TOC nicht nur durch die erheblich frühere Anreicherung im Tumorgewebe, sondern auch durch die zuverlässigere Abgrenzung von gesundem Gewebe mit einer Fehlerrate von weniger als 5 % (Velikyan u. a. 2010; Kowalski u. a. 2003; Schillaci 2007).

Der Komplex DOTA-TOC erreicht *in vivo* eine höhere Stabilität und begünstigt im Vergleich zu ^{111}In -DTPA-OC eine um den Faktor zwei bis sechs höhere spezifische Aufnahme (sog. Internalisierungsrate) in SSTR-exprimierendes Gewebe (Kowalski u. a. 2003; Buchmann u. a. 2007; Rufini u. a. 2006). Aufgrund seines relativ geringen Molekulargewichts unterliegt DOTA-TOC einer schnelleren Clearance aus dem Blut und aus Normalgeweben mit einer konsekutiv geringeren Hintergrundstrahlung, wodurch die Bildauflösung verbessert wird (Reubi 2003; Maecke u. a. 2005). Darüber hinaus erleichtert der hydrophile Komplex die renale Elimination, unterliegt einer geringeren renalen Rückresorption und führt dadurch zu einer insgesamt niedrigeren Nierenakkumulation (Hofmann u. a. 2001; Maecke u. a. 2005; Kwekkeboom u. a. 2010).

Ein weiterer Vorteil der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET ist die Möglichkeit die Tracerverteilung im Untersuchungsgewebe zu quantifizieren, wodurch die genaue therapeutische Dosis - im Sinne einer sog. prätherapeutischen Dosimetrie - leicht ermittelt werden kann. Folglich kann auch die Effektivität einer Therapie bei inoperablen oder metastasierten NET und Thymustumoren vorausgesagt werden, wodurch die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT in der Therapieentscheidung eine maßgebliche Rolle einnimmt (Gabriel u. a. 2003; Kwekkeboom u. a. 2010).

Weitere Vorteile ergeben sich auch aus der kurzen physikalischen Halbwertszeit des Radioisotops von etwa 68 min, wodurch ^{68}Ga sehr gut zur Pharmakokinetik vieler Peptide passt. Als dreiwertiges Metallion kann es außerdem relativ schnell und einfach an den starken Chelator DOTA gebunden werden (Wester 2011).

Ein zusätzlich positiver Aspekt des Radioisotops ^{68}Ga ist seine schnellere Zerfallsrate, die eine Applikation relativ höherer Aktivitäten erlaubt, wodurch die Bildqualität weiter zunimmt (Maecke u. a. 2005; Bohuslavizki 2001). Dabei ist die Strahlenexposition durch ^{68}Ga -DOTA-TOC (0.023 mSv/MBq) im Vergleich zu ^{111}In -DTPA-OC (0.08 mSv/MBq) insgesamt geringer (Hartmann u. a. 2009) und die effektive Dosis pro MBq annähernd 3 bis 5-fach niedriger als für ^{111}In -DTPA-OC (Sollini u. a. 2014).

Darüber hinaus sind bislang weder Nebenwirkungen noch Organtoxizität nach intravenöser Applikation von ^{68}Ga beobachtet worden. Dagegen führten höhere Dosierungen von ^{111}In -DTPA-OC nicht nur zu Veränderungen im Blutbild, sondern steigerten auch die Nieren- und Knochentoxizität (Gabriel u. a. 2003; Tiensuu Janson u. a. 1999).

Aufgrund der guten Komplexierungseigenschaften von DOTA mit verschiedenen Radionukliden kann der Ligand DOTA-TOC sowohl in der Diagnostik (mit ^{68}Ga oder ^{111}In) als auch in der Radionuklid-Therapie (PRRT) verwendet werden und ermöglicht so eine bessere Therapieplanung. Bei ausreichend hoher SSTR-Dichte erfolgt die Behandlung

durch Kopplung von DOTA-TOC an den therapeutisch wirksamen radioaktiven Beta-Strahler $^{90}\text{Yttrium}$ ($^{90}\text{Y-DOTA-TOC}$). Die PRRT trägt nicht nur entscheidend zur Tumorstagnation und -regression bei, wodurch die Überlebenszeit um mehrere Jahre verlängert werden kann, sondern verbessert auch die Symptomatik und steigert die subjektiv eingeschätzte Lebensqualität (Kwekkeboom u. a. 2010).

Einer der Hauptvorteile von $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC}$ für den klinischen Alltag ist seine Herstellbarkeit vor Ort über einen $^{68}\text{Germanium}/^{68}\text{Gallium}$ -Generator. Dieser Generator kann aufgrund der langen Halbwertszeit von $^{68}\text{Germanium}$ ($t_{1/2} = 270.8$ Tage) über ein Jahr genutzt werden und macht damit $^{68}\text{Gallium}$ in nuklearmedizinischen Zentren ohne Zyklotron jederzeit verfügbar. Darüber hinaus erlaubt die kurze Halbwertszeit von 68 min alle 2 bis 3 Stunden und somit mehrmals täglich eine Generatorelution (Maecke u. a. 2005). Dies garantiert eine hohe Flexibilität und gute Verfügbarkeit für die klinische Routine als Alternative zu anderen Tracern, die ein kostenträchtiges Zyklotron oder einen zeitintensiveren mehrstufigen Herstellungsprozess voraussetzen (Gabriel u. a. 2003).

Im Vergleich zum zweitägigen Protokoll der $^{111}\text{In-DTPA-OC-SPECT/CT}$ bietet die $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC-PET/CT}$ den weiteren großen Vorteil einer erheblich kürzeren Untersuchungsdauer mit einem lediglich zweistündigen Protokoll nach Injektion des Radiopeptids (erste Bildaufnahmen nach 20 bis 30 min und weitere nach 60 min, maximale Scandauer von insgesamt 30 min). Dadurch ist die $^{68}\text{Ga-PET}$ im klinischen Alltag auch bezüglich des zeitlichen patientenbezogenen Aufwands allen anderen Tracern gegenüber weit überlegen (Henze u. a. 2004; Buchmann u. a. 2007; Aschoff u. a. 2005).

In der Zwischenzeit wurde auch $^{111}\text{Indium}$ an DOTA-TOC komplexiert, um dessen vorteilhaftere Eigenschaften zu nutzen. Eine Studie (Gabriel u. a. 2003) verglich die drei SPECT-Tracer $^{111}\text{In-DTPA-OC}$ und $^{99\text{m}}\text{Tc-HYNIC-TOC}$ mit $^{111}\text{In-DOTA-TOC}$ und konnte keine signifikanten Unterschiede in der Sensitivität aufzeigen. Demzufolge ist die höher auflösende Technik der PET die zweifellos beste Screeningmethode für Tumorerkrankungen wie Thymustumoren (Gabriel u. a. 2003). Ebenso verglichen mit der ^{18}F FDG-PET erzielt die $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC-PET}$ mit einer Detektionsrate von 90 % versus 68 % bei NET überragende Ergebnisse (Buchmann u. a. 2007; Henze u. a. 2004).

Allerdings ist die Bildgebung mit $^{68}\text{Gallium}$ nicht ganz frei von Nachteilen. Die sehr spezifische Akkumulation von $^{68}\text{Ga-DOTA-TOC}$ kann zu einer Überinterpretation führen, daher sollte die Befundung in Organen mit physiologischem Uptake (beispielsweise Milz, Nieren, Nebennieren und Leber) eher vorsichtig erfolgen (Gabriel u. a. 2007).

Des Weiteren beeinträchtigt die hohe Positronenenergie von ^{68}Ga (max. 3.2 und 4.2 MeV) mit einer mittleren Positronenreichweite von zwei bis drei Millimetern bis zum Ort der

Annihilation die Bildqualität (Kowalski u. a. 2003; Disselhorst u. a. 2010). Dieses Problem kann jedoch durch die synergistischen Effekte der Fusionstechnik PET/CT behoben werden, sodass die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zur präzisen Bildgebung für SSTR-überexprimierende Tumorerkrankungen wie den Thymustumoren und NET wird. Beispielsweise konnten zum einen Lebermetastasen, die in der PET negativ waren, in der CT detektiert werden und zum anderen wurden falsch-positive Ergebnisse der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET durch eine negative CT in Organen mit physiologischem Uptake vermieden (Gabriel u. a. 2003; Schillaci 2007). In Zahlen ausgedrückt erzielte eine Studie an 69 Patienten (Gabriel u. a. 2007) mit ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET eine Sensitivität von 97 %, eine Spezifität von 92 % und damit eine Exaktheit von 96 %. Darüber hinaus brachte die Kombination von PET und CT die insgesamt höchste Genauigkeit in der Bildgebung.

Nachteilhaft ist allerdings der ^{68}Ge -Germanium-Durchbruch des Generators, der im Rahmen ^{68}Ga -Gewinnung entsteht, sein saurer pH-Wert sowie andere Verunreinigungen (mit stabilem Zn-II, Ti-IV und Fe-III), die bei der Synthese anfallen können und die Markierung mit dreiwertigem Gallium erschweren. In den letzten Jahren konnte jedoch der Herstellungsprozess durch verschiedene Strategien optimiert und so diese ungünstigen Effekte reduzieren werden (Zhernosekov u. a. 2007). Die Möglichkeiten reichen von automatisierten Modulen über zusätzlichen Einsatz von Mikrowellen oder Infrarotwärme (Velikyan u. a. 2004; Azhdarinia u. a. 2007). Aber bereits durch Kationenaustauscher kann eine sehr gute radiochemische und -nuklidische Reinheit von über 98 % bis 99.99 % sowie eine Elimination von über 95 % der metallischen Verunreinigungen erreicht werden (Asti u. a. 2008). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{68}Ga muss es vor Ort mit einem hausinternen Generatorsystem hergestellt werden und ist nicht fertig lieferbar. Zudem erfordert die Bindung des Radioisotops an den Liganden Zeit, daher kann das Peptid erst kurz vor einer Untersuchung hergestellt werden. Allerdings können Fertigsätze des Chelator-gebundenen SST-Analogons DOTA-TOC zur Markierung mit ^{68}Ga erworben, und so die gesamte Produktionsdauer des PET-Tracers auf weniger als 30 min begrenzt werden. Dadurch ist ^{68}Ga -DOTA-TOC sehr flexibel einsetzbar und aufgrund seiner Zyklotron-unabhängigen Herstellung sogar wesentlich kosteneffektiver (Kowalski u. a. 2003; Buchmann u. a. 2007).

Zusammenfassend zeichnet sich die PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC durch eine hohe Spezifität und signifikant höhere Sensitivität aus, die nicht nur akkurate Diagnostik ermöglicht. Sie ist auch durch die quantitativen Aussagen für die Radionuklidtherapie und das Staging unerlässlich geworden. Insbesondere die schnellere Durchführbarkeit und die beachtlichen Bildeigenschaften machen die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zur bislang bestmöglichen Methode zur Evaluierung von Thymustumoren, NET und ihrer Metastasen (Kowalski u. a. 2003; Schillaci 2007).

2. Ziel dieser Arbeit

Nach wie vor wird ein Drittel der Thymome und Thymuskarzinome erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Daher ist die Suche nach sensitiveren diagnostischen Verfahren, insbesondere bei den Radiopharmaka in der Nuklearmedizin, von wachsendem Interesse für die Onkologie.

Obwohl das Radiopeptid ^{68}Ga -DOTA-TOC bislang noch Gegenstand der klinischen Forschung ist und noch keine Zulassung als Radiopharmakon erhalten hat, konnten in bisherigen PET-Studien mit ^{68}Ga -markiertem DOTA-TOC vielversprechende präklinische und pharmakologische Ergebnisse erzielt werden, insbesondere an Somatostatin-2-exprimierenden Zellen der Thymustumoren (Wester 2011).

Ziel dieser Arbeit war es, Daten von Patienten zur Evaluation der klinischen Wertigkeit des vielversprechenden Radiopeptids ^{68}Ga -DOTA-TOC in der PET/CT zu erheben, die von dem seltenen Krankheitsbild eines Thymoms oder Thymuskarzinoms fraglich oder bekannt betroffen waren. Die Studie beinhaltet zudem Vergleiche zwischen CT-, SPECT- und PET-Bildgebung sowie der bisher bei Thymustumoren erfolgreich applizierten Radiopharmaka. Die statistische Erhebung und Auswertung der Patientendaten beabsichtigt den Zugewinn durch den Radiotracer ^{68}Ga -DOTA-TOC hinsichtlich Diagnostik, Staging, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Thymom und Thymuskarzinom zu untersuchen.

Folgende Aspekte werden in dieser Arbeit behandelt:

1. Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostische Wert einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT?
2. Ist eine frühzeitige Tumordiagnostik mit ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei suspektem Thymustumor oder dessen Metastasen möglich?
3. Sind ein besseres Staging und Follow-up eines Thymustumors oder dessen Metastasen durch ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT möglich?

3. Methodik

3.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Studie zur Untersuchung der klinischen Wertigkeit der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei Patienten mit Thymom und Thymuskarzinom in Zusammenarbeit mit dem Myasthenie-Zentrum am Lehrstuhl für Neurologie an der Klinik und Poliklinik der Universität Regensburg im Bezirksklinikum (Prof. Dr. med. Berthold Schalke) und der Abteilung für Nuklearmedizin (PD Dr. med. Jörg Marienhagen) der Universität Regensburg.

3.2 Patientengut

In einem Zeitraum von sechs Jahren (von Januar 2006 bis Dezember 2011) wurden 54 Untersuchungen mittels ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT an insgesamt 43 Patienten mit bekanntem oder suspektem Thymustumor durchgeführt.

3.2.1 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien dieser Studie zählten fehlerhafte Untersuchungsdaten, von denen insgesamt drei Patienten betroffen waren. Bei einer Patientin waren die PET-Daten nicht mehr im digitalen Bildformat auffindbar und bei zwei weiteren Patienten waren die Daten nur unvollständig gespeichert.

3.2.2 Patientenkollektiv und Vorbefunde

Insgesamt bilden 40 Patienten das Kollektiv für die statistische Analyse dieser Arbeit. Unter ihnen wurden sieben Patienten im Verlauf zweifach und eine Patientin über eine Dauer von drei Jahren fünfmal mittels ^{68}Ga -PET/CT untersucht.

Vor Beginn der statistischen Auswertung wurde aus den Mehrfach-Scans einiger Patienten gezielt selektiert, um jeden Patienten lediglich einmal in die Studie aufzunehmen. Ausgewählt wurde hierzu der erste PET-Scan jedes Patienten, bei dem maximal drei Monate zuvor mittels Computer- oder Magnetresonanztomographie eine Raumforderung diagnostiziert worden war. Dieser eng gewählte Zeitraum ermöglichte zudem einen Vergleich der radiologischen Vorbefunde (CT/MRT) mit den Befunden aus der Nuklearmedizin (^{68}Ga -PET/CT).

3.2.3 Dokumentation der Patientendaten

Die Patientendaten wurden aus den Krankenakten der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Regensburg und der Abteilung für Neurologie des Bezirkskrankenhauses Regensburg erhoben und anschließend in einer Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2010) zusammengestellt.

Folgende Patienteninformationen wurden in die Datenbank übernommen:

- Patientenalter
- Geschlecht
- Erstdiagnose
- Symptome
- Befund aus CT oder MRT
- Vorbefunde
- Stadieneinteilung des histologischen Befunds (nach WHO und nach Masaoka)
- Indikation zur ^{68}Ga -PET/CT-Untersuchung
- Befund des ^{68}Ga -PET/CT-Scans
- Diagnose: Erstdiagnose, Rezidiv
- Verlauf nach ^{68}Ga -PET/CT-Untersuchung:
 - Operation (Thymom- und/oder Thymektomie)
 - Therapie mit Somatostatin-Analoga
 - Chemo- und/oder Strahlentherapie

3.2.4 Analyse der Patientendaten

Zur statistischen Analyse der Patientendaten wurde das Office Programm Excel (Microsoft Office Excel 2010) angewendet. Folgende Parameter wurden anhand der deskriptiven Statistik erfasst: Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Spannweite.

3.3 Material und Methoden

3.3.1 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator und Herstellung von ^{68}Ga -DOTA-TOC

Die Herstellung des Radionuklids ^{68}Ga erfolgte mit einem kommerziell erworbenen $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklid-Generator (50 mCi / 1.85 GBq, IDB Holland). Bei einem neuen Generator beträgt die Ausgangsaktivität von ^{68}Ga 1.85 GBq.

Im Generator entsteht aus ^{68}Ge ($t_{1/2} = 270.8$ Tage) unter Elektroneneinfang das kurzlebige ^{68}Ga ($t_{1/2} = 68$ min), das zu 89 % durch Aussendung eines Positrons (max. 1.92 MeV) und zu 11 % durch Elektroneneinfang zerfällt (Maecke u. a. 2005).

^{68}Ga wurde fraktioniert mit 5 ml einer 0.6 M Salzsäurelösung vom Generator eluiert. Vorlauf und Nachlauf wurden abgetrennt und die mittlere Fraktion von 1.3 ml wurde zur Markierung von DOTA-TOC verwendet. In einem Reaktionsgefäß wurde die Mittelfraktion mit HEPES auf einen pH von 3.5 bis 4 eingestellt und 50 µg DOTA-TOC zugegeben. Die Reaktion fand bei 92-95°C statt. Nach 4 min wurde die Reaktion beendet und das Produkt auf eine Sep-Pak-C18-Kartusche geladen. ^{68}Ga -DOTA-TOC wurde in der Kartusche mit 1 ml 100 %igem Ethanol eluiert und mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Die radiochemische Reinheit wurde mittels Dünnschichtchromatographie (≥ 96 %) und mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, ≥ 95 %) bestimmt. Weiterhin wurden der pH-Wert und die Sterilität bestimmt, der Endotoxintest durchgeführt und der ^{68}Ge -Durchbruch gemessen. Die intravenös applizierte Aktivität des Radiotracers ^{68}Ga -DOTA-TOC betrug im Mittel 130 MBq (min. 66 MBq, max. 192 MBq) und entspricht bei einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von ca. 0.023 mSv / MBq annähernd 3.0 mSv. Die Schwächungskorrekturen durch die CT liefert eine zusätzliche Strahlenexposition von bis zu 1 mSv (Hartmann u. a. 2009).

3.3.2 Untersuchungsablauf und PET/CT

Die PET/CT-Scans wurden in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universitätsklinik Regensburg mit einem "biograph Sensation 16" der Firma SIEMENS durchgeführt (siehe Abbildung 3.1).

Dieses Hybridgerät besteht aus einem hochauflösenden HI-REZ PET-Scanner mit einem 16-Zeilen Multi-Detektor CT. Dadurch ermöglicht es eine höhere Messausbeute gegenüber herkömmlichen PET-Scannern und einer höheren räumlichen Auflösung mit bis zu weniger als einem Millimeter.

Die statischen Ganzkörperaufnahmen erfolgten als Frühaufnahme nach Ablauf einer 20 bis 30 minütigen Uptake-Zeit und nach einer 60 minütigen Uptake-Zeit als Spätaufnahme. Bei jedem Patienten wurden circa fünf bis sieben Bettpositionen durchgeführt mit einer Aufnahmezeit von ungefähr drei bis vier Minuten.



Abbildung 3.1: Biograph Sensation 16 (SIEMENS) der nuklearmedizinischen Abteilung

Die gewonnen PET-Datensätze wurden einer CT-basierten Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur unterzogen und iterativ mithilfe eines Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) Algorithmus auf einer Syngo-Workstation (Version VD 20K; Siemens Medical Solutions) rekonstruiert.

3.3.3 Thymomspezifische Bildanalyse des PET/CT-Scans

Die Thymomspezifische Bildanalyse der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT-Scans erfolgte über MultiModality Workplace und HERMES Medical Solutions Plattform.

Zur Bestimmung der maximalen Anreicherung des Radiotracers im Thymusgewebe wurde der standard uptake value (SUV) erhoben. Der SUV ist ein semiquantitativer Parameter zur Beschreibung der gemessenen Radioaktivität im Zielgebiet (region of interest, ROI) bezogen auf die injizierte Aktivität und das Körpergewicht des Patienten. Dieser relative

Parameter gibt die Verteilung des Radiopharmakons im Körper im Sinne einer Mehr- bzw. Minderverteilung oder Gleichverteilung an.

Die ROI wurde manuell um den Punkt des höchsten Signalanstiegs über den coronalen Schichtbildern unter Mithilfe der korrespondierenden CT-Schichtebenen positioniert. Die Berechnung des SUV erfolgte durch das Programm. Im Gegenzug wurde im umliegenden Lungengewebe der unspezifische Hintergrund-Uptake mithilfe der ROI am Ort seiner niedrigsten Anreicherung ermittelt. Der Uptake sowohl im Thymusgewebe als auch im Lungengewebe wurde jeweils als SUV-Wert für die Frühaufnahme nach 20 bis 30 min (SUV früh) und für die Spätaufnahme nach 60 min (SUV spät) dokumentiert. Die jeweiligen Maximalwerte wurden mit zwei Dezimalstellen nach dem Komma berücksichtigt.

Aus diesen Daten wurde das Thymom-zu-Lungen-Verhältnis (bzw. Fokus-zu-Hintergrund-Verhältnis), die sog. target-to-background ratio (TBR), jeweils für die Früh- (Ratio früh) als auch für die Spätaufnahmen (Ratio spät) ermittelt. Die TBR wurde als Quotient aus dem Thymus-Uptake und dem Lungen-Uptake berechnet.

Weiterhin wurden quantitative Analysen basierend auf der Berechnung von Mean und Maximum der TBR durchgeführt.

3.3.4 Statistische Auswertung und verwendete Software

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch Berechnung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Range, Minimum und Maximum mithilfe von Microsoft Excel.

Zur deskriptiven Statistik der ermittelten Patientendaten wurden Tabellen, Balken- und Säulendiagramme verwendet.

3.3.5 Ermittlung der diagnostischen Sensitivität der ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET/CT

Die Ermittlung der diagnostischen Sensitivität der ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET/CT-Scans erfolgte durch systematischen Vergleich der nuklearmedizinischen PET-Befunde mit den histologisch erhobenen Befunden (aus Probebiopsien oder aus dem Operationsresektat) durch das Pathologische Institut der Universität Würzburg. Sowohl auffällige als auch unauffällige PET/CT-Befunde wurden auf eine Übereinstimmung hin überprüft. PET-Bilder, die eine hohe Traceranreicherung in Geweben ohne physiologischem Uptake aufwiesen, wie beispielsweise in der direkten Umgebung des vorderen und oberen Mediastinums, wurden als positive Befunde bewertet.

4. Ergebnisse

An dieser Stelle werden die 40 Studienteilnehmer der vorliegenden Arbeit vorgestellt.

4.1 Allgemeine Patientendaten

Unter den Patienten befanden sich 22 Frauen (55,0 %) und 18 Männer (45,0 %). Die Altersverteilung belief sich auf 18 bis 83 Jahre mit einem Mittelwert von 51 Jahren und einem Median von 49 Jahren (siehe Tabelle 4.1). Die Standardabweichung betrug 17 Jahre und die Spannweite 65 Jahre. Bei den Frauen stellte der Mittelwert 51 Jahre, der Median 47 Jahre und die Standardabweichung 19 Jahre dar. Bei den Männern ergab sich ein Mittelwert von 51 Jahren, ein Median 49 Jahren und eine Standardabweichung 15 Jahren.

Tabelle 4.1: Geschlechtsspezifische statistische Werte zum Alter des Patientenkollektivs

	<i>Gesamt</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>
Mittelwert	51	51	51
Median	49	47	49
Standardabweichung	17	19	15
Minimum	18	18	31
Maximum	83	83	71
Spannweite	65	65	40

Die grafische Darstellung der Altersverteilung (siehe Abbildung 4.1) verdeutlicht die geschlechtsspezifischen Unterschiede. Es wird ein größerer Frauenanteil erkennbar, insbesondere zwischen 11 und 40 Jahren sowie zwischen 61 und 70 Jahren. Während im mittleren Lebensalter zwischen 51 und 60 Jahren ein Einbruch der Patientenzahlen zu verzeichnen ist, wird die Altersgruppe von 21 bis 30 Jahren von keinem Patienten vertreten. Im Wesentlichen ergeben sich zwei Häufigkeitsgipfel der Patientenuntersuchungen zwischen 31 bis 40 Jahren und zwischen 61 bis 70 Jahren.

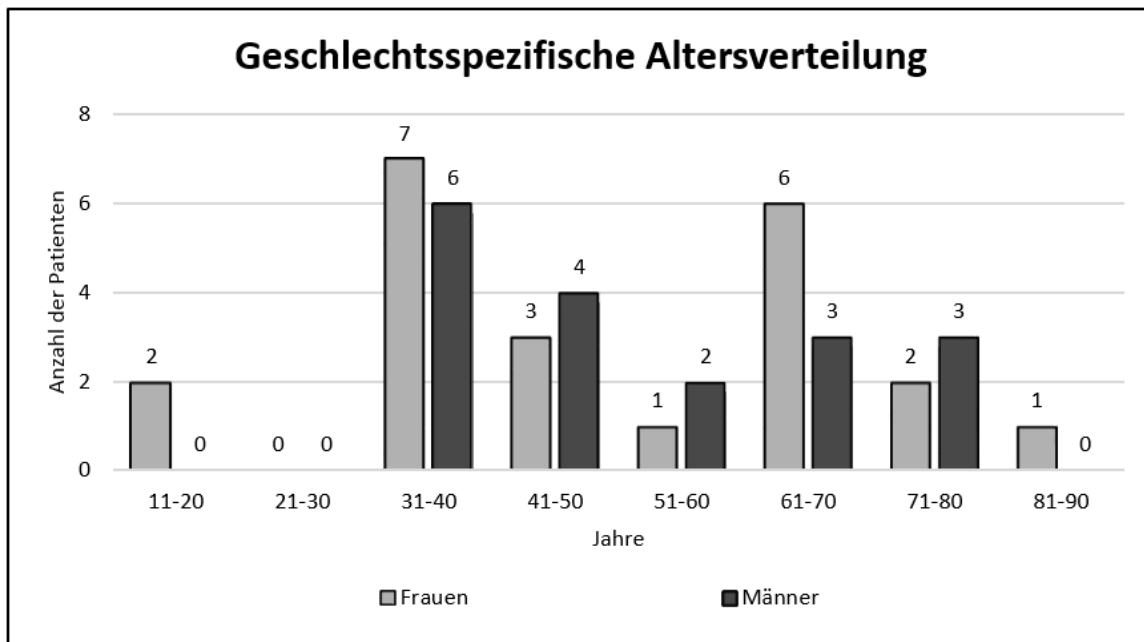


Abbildung 4.1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung des Patientenkollektivs

4.2 Tumorklassifikationen nach WHO und nach Masaoka

Der überwiegende Anteil der Studienteilnehmer hat ein histologisch gesichertes Thymom in der Vorgeschichte entweder aus operativen Resektaten oder aus bioptischen Voruntersuchungen (siehe Tabelle 4.2). Die Prävalenz der Thymome im Patientenkollektiv ist bei beiden Geschlechtern gleich hoch, jedoch tritt bei den Frauen häufiger das Stadium B3 nach WHO (45 %) auf, während die Männer am häufigsten ein Thymom vom Typ B2 (64 %) aufweisen.

Die eindeutig vorherrschenden Thymom-Subtypen dieser Studie sind mit 77 % die Stadien B2 und B3 nach WHO (siehe Abbildung 4.2). Während die Stadien B1 und C mit einem weitaus geringeren Anteil von 23 % vertreten sind, kommen die Thymom-Stadien A und AB gar nicht vor.

Tabelle 4.2: Geschlechtsspezifische Häufigkeiten der Thymom-Stadien nach WHO aus den Vorbefunden des Patientenkollektivs

Thymom-Stadium nach WHO	Frauen	Männer	Gesamt
Thymom A	0	0	0
Thymom AB	0	0	0
Thymom B1	2	0	2
Thymom B2	2	7	9
Thymom B3	5	3	8
Thymom C	2	1	3
Gesamt	11	11	22

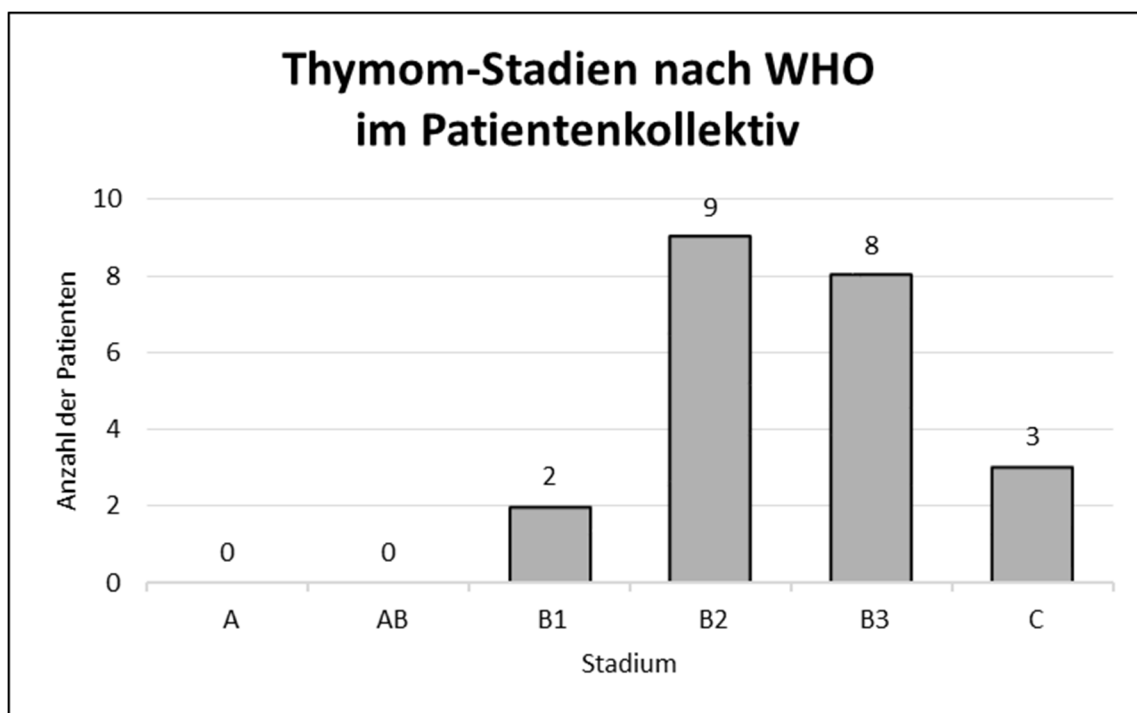


Abbildung 4.2: Thymom-Stadien nach WHO im Patientenkollektiv

Zur Berücksichtigung der hohen Komorbidität einer Myasthenia gravis bei Thymompatienten wurden die Pathologien der Studienpartizipanten in folgender Tabelle näher differenziert (siehe Tabelle 4.3). Die Einteilung der Patienten erfolgte geschlechtsspezifisch nach möglichen Konstellationen mit Vorliegen einer, beider oder keiner Pathologie, woraus drei Gruppen aufgestellt wurden. Die erste Gruppe besteht aus den insgesamt 22 Thymompatienten, von denen exakt die Hälfte (11/22) an einer

Myasthenia gravis erkrankt war. Knapp zwei Drittel (7/11, 64 %) der Patienten mit Myasthenie und gleichzeitig vorliegendem Thymom waren Frauen, während wiederum 64 % (7/11) der Thymustumorpatienten ohne begleitende Myasthenie von Männern repräsentiert wurden. Auffallend war das häufige Auftreten einer Myasthenia gravis in den Thymom-Stadien B2 und B3 mit 59 % (10/17). Die zweite Gruppe stellt etwa ein Fünftel des Kollektivs (7/40, 17.5 %) dar und war bislang lediglich an einer Myasthenie erkrankt. Unter ihnen befand sich ein Frauenanteil von über 71 % (5/7). Ein gutes Viertel der Studienteilnehmer (11/40, 27.5 %) bildete die dritte Gruppe, bei der bislang weder ein Thymustumor noch eine Myasthenie diagnostiziert wurde. Hier war die Geschlechterverteilung ausgeglichen.

Tabelle 4.3: Geschlechtsspezifische Häufigkeiten der Thymom-Stadien nach WHO aus den Vorbefunden des Patientenkollektivs. Differenzierung der Patienten mit Thymom ohne begleitende Myasthenie, der Patienten mit Thymom und Myasthenie, der Patienten mit Myasthenie ohne Thymom und diesbezüglich gesunde Patienten (weder Thymom noch Myasthenie).

Befund	Frauen	Männer	Gesamt
Thymom	11	11	22
WHO B1	2	0	2
WHO B2	2	7	9
WHO B3	5	3	8
WHO C	2	1	3
- Thymom ohne Myasthenie	4	7	11
WHO B1	1	0	1
WHO B2	0	3	3
WHO B3	1	3	4
WHO C	2	1	3
- Thymom mit Myasthenie	7	4	11
WHO B1	1	0	1
WHO B2	2	4	6
WHO B3	4	0	4
WHO C	0	0	0
Myasthenie ohne Thymom	5	2	7
Weder Myasthenie noch Thymom	6	5	11
Gesamt	22	18	40

In den 40 nuklearmedizinischen Untersuchungen mit ^{68}Ga -DOTA-TOC waren zum jeweiligen Zeitpunkt insgesamt 15 Patienten an einem Thymom erkrankt. Diese wurden im Folgenden gesondert aufgelistet (siehe Tabelle 4.4) und nach Thymom-Typ, nach Geschlecht und begleitender Myasthenie eingeteilt. Als neuer Aspekt wurde der Altersdurchschnitt bei Diagnose hinzugezogen. Aufgrund der geringen Fallzahlen ist jedoch der Altersdurchschnitt bei Diagnose des jeweiligen Tumor-Subtyps nicht aussagekräftig und beläuft sich in diesem Kollektiv annähernd auf die sechste Dekade.

Tabelle 4.4: Häufigkeiten der Thymom-Subtypen nach WHO der 15 Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung mit ^{68}Ga -DOTAOC an einem Thymom erkrankt waren. Einteilung nach Geschlecht, Begleiterkrankung einer Myasthenia gravis und Altersdurchschnitt bei Diagnose.

<i>Thymom-Typ nach WHO</i>	<i>Anzahl der Befunde</i>	<i>Frauen</i>	<i>Männer</i>	<i>Zusätzlich MG</i>	<i>Altersdurchschnitt bei Diagnose</i>
B1	1	1	0	0	83
B2	5	2	3	3	47
B3	6	4	2	3	58
C	3	2	1	0	50
Gesamt	15	9	6	6	54

MG: Myasthenia gravis

Die Thymustumoren des gesamten Patientenkollektivs wurden auch anhand der Klassifikation nach Masaoka (siehe Kapitel 1.1.5) eingeteilt und dokumentiert (siehe Tabelle 4.5). Am häufigsten lag der Subtyp III mit 45.5 % vor. Gleich häufig vertreten waren die Subtypen II und IVa nach Masaoka mit 18.2 %. Das Stadium I lag mit 13.6 % der Fälle vor dem seltensten Stadium IVb mit nur einem Fall und einer Häufigkeit von 4.5 %. Eine begleitende Myasthenia gravis betraf alle Stadien nach Masaoka zwischen 30 % und 100 % und lag durchschnittlich bei 50 %.

Tabelle 4.5: Geschlechtsspezifische Häufigkeiten der Thymom-Stadien nach Masaoka aus den Vorbefunden des Patientenkollektivs

Thymom-Stadium nach Masaoka	Frauen	Männer	Gesamt	Summe in %	MG Fälle	MG in %
I	2	1	3	13.6	3	100
II	2	2	4	18.2	2	50
III	4	6	10	45.5	3	30
IVa	2	2	4	18.2	2	50
IVb	1	0	1	4.5	1	100
Gesamt	11	11	22	100	11	50

MG: Myasthenia gravis

Zur Ansicht wurde die Verteilung der Stadien nach Masaoka im Patientenkollektiv auch grafisch dargestellt (siehe Abbildung 4.3).

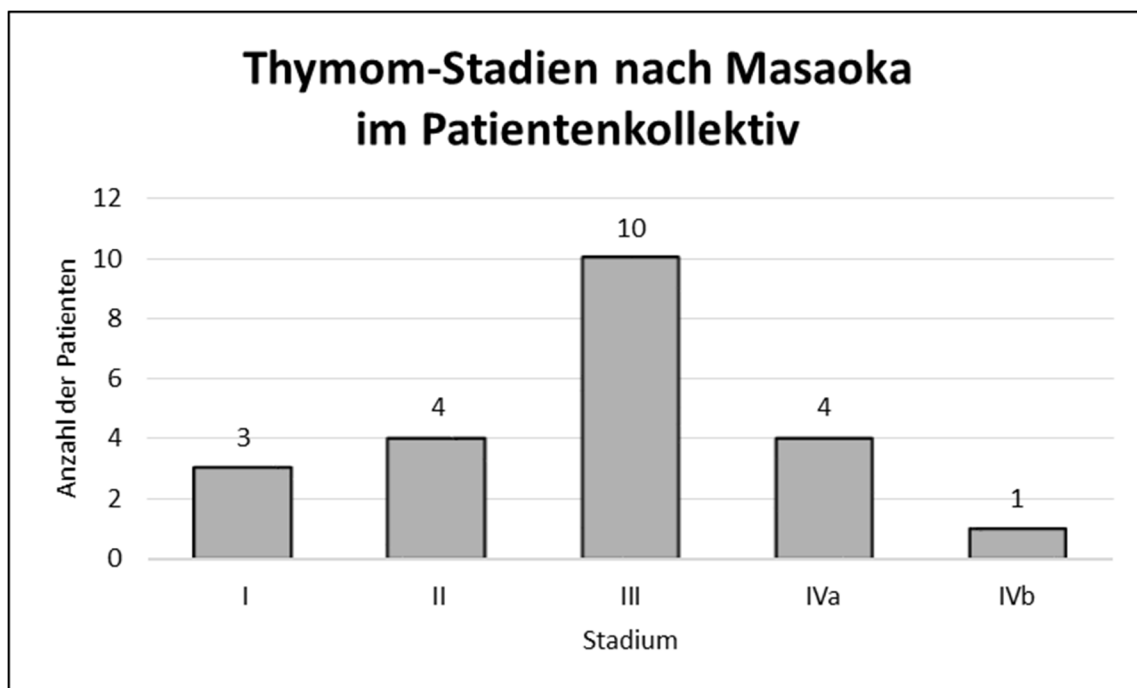


Abbildung 4.3: Thymom-Stadien nach Masaoka im Patientenkollektiv

4.3 Sensitivität und Spezifität

Die Befunde aus den insgesamt 40 PET/CT-Scans mit ^{68}Ga -DOTA-TOC wurden zusammengetragen und ausgewertet. Bei 14 Patienten kam es zu einem Radionuklid-Uptake und somit zu einer positiven ^{68}Ga -PET/CT-Befundung. In den übrigen 26 Untersuchungen zeigten sich keine Anreicherungen, daher wurden sie als negativer ^{68}Ga -PET/CT-Befund gewertet. Im weiteren Verlauf stellte sich bei zwei Patienten ein falsch positiver Befund und bei drei Patienten ein falsch negativer Befund heraus. Aus den Befunden wurde eine Kreuztabelle angelegt (siehe Tabelle 4.6). Auf Grundlage der richtigen und falschen Befunde wurde die Sensitivität und Spezifität der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT berechnet durch Anwendung folgender Formeln:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{richtig positiv}}{\text{richtig positiv} + \text{falsch negativ}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{richtig negativ}}{\text{richtig negativ} + \text{falsch positiv}}$$

Tabelle 4.6: Übersicht der positiven und negativen ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT-Untersuchungen

	Positiver Befund (nachweislicher Tumorbefall)	Negativer Befund (nachweisliche Tumorfreiheit)	Gesamt
^{68}Ga-PET/CT positiv	12 richtig positiv	2 falsch positiv	14
^{68}Ga-PET/CT negativ	3 falsch negativ	23 richtig negativ	26
Gesamt	15	25	40

Resultat: zwölf richtig und zwei falsch positive Befunde; 23 richtig und drei falsch negative Befunde;

Die insgesamt 40 PET/CT-Scans dieser Studie mit ^{68}Ga -DOTA-TOC ergaben eine Sensitivität von 80.0 % und eine Spezifität von 92.0 %.

Zur Nachvollziehbarkeit der falsch positiven sowie falsch negativen Befunde wurde im Folgenden eine kurze Katamnese dieser Fälle unternommen. Der erste falsch positive Befund betrifft eine 39-jährige Patientin mit seit längerem anhaltender permanenter Müdigkeit und ausgeprägter muskulärer Schwäche. Die neurologische Abklärung im Hinblick auf eine Myasthenia gravis war klinisch und laborchemisch unauffällig. In einer

Computertomographie war eine Verdichtung im vorderen Mediastinum mit Verdacht auf Thymom (DD Thymushyperplasie) aufgefallen. Nach vier Wochen unterzog sich die Patientin einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei der eine mäßige aber deutliche Expression von SST-Rezeptoren im Thymusbereich diagnostiziert wurde. Zwei Monate später erfolgte eine Thymom- und Thymektomie. In der histologischen Beurteilung des Resektats gab es jedoch keinen Anhalt für ein Thymom und der Thymus wurde als altersentsprechend unauffällig eingestuft.

Der zweite Fall eines falsch positiven Befundes betraf eine Patientin im Alter von 31 Jahren mit einer seronegativen Myasthenia gravis und lediglich okulärer Symptomatik. Eine CT-Untersuchung wies eine Raumforderung im vorderen oberen Mediastinum nach, die in der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT einen diskreten Uptake aufwies. Das Resektat aus der anschließenden Thymektomie zeigte eine Thymitis Grad 2 mit mäßiger Thymushyperplasie und keinem Hinweis auf Malignität.

Der erste Patient mit einem falsch negativen Befund war 32 Jahre alt und kam zur diagnostischen Abklärung von epileptischen Anfällen. In einer CT kam es zum Zufallsbefund einer unklaren mediastinalen Raumforderung mit Verdacht auf ein Thymom. Eine zeitnahe PET/CT-Untersuchung mit ^{68}Ga -DOTA-TOC zeigte keine pathologische Nuklidaufnahme, trotz anschließender Thymektomie mit histologischem Nachweis eines WHO B2-Thymoms (Masaoka-Stadium II).

Bei der zweiten Patientin (39 Jahre) und der dritten Patientin (67 Jahre) kam es nach einer Thymomektomie in der Vorgeschichte zu einem Rezidiv. Im Gegensatz zur beschwerdefreien jüngeren Patientin klagte die 67-jährige Patientin über zunehmende Druckgefühle und Schmerzen im Thorax. Obwohl die Vorbefunde aus der CT bei beiden Patientinnen eine suspekte Raumforderung zeigten, kam es in der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zu keiner Anreicherung. Die histologische Untersuchung nach Reoperation ergab ein Thymomrezidiv B3 nach WHO (Masaoka III und IVa).

4.4 Erstdiagnosen und Rezidivdiagnosen

Die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT-Befunde dieser Studie wurden zur Übersicht in zwei Schautafeln hinsichtlich zweier verschiedener Kriterien dargestellt. In der ersten Tafel wurden lediglich die Ergebnisse aus der Somatostatin-Untersuchung in Zusammenhang mit den Vorbefunden (siehe Tabelle 4.7) berücksichtigt. Die zweite Tafel erfolgte unter zusätzlicher Einbeziehung der histologischen Befunde aus operativen Resektaten, die zeitlich nach der ^{68}Ga -Untersuchung durchgeführt wurden (siehe Tabelle 4.8). Alle Befunde

wurden in vier Kategorien subsummiert. Dazu zählten zum einen die sog. Thymomfreiheit bei negativer Abklärung eines erstbeschriebenen Thymomverdachts und die Erstdiagnose eines Thymoms bei positiver Abklärung eines Thymomverdachts. Zum anderen wurden die Thymomfreiheit im Verlauf als negative Rezidivkontrolle und das Rezidiv als positive Rezidivkontrolle beziehungsweise als nicht rückläufiges Thymom trotz thymomspezifischer Therapie angeführt.

Die Diagnosen aus der ^{68}Ga -PET/CT beinhalten, wie im Kapitel 3.3 (Sensitivität und Spezifität) bereits aufgezeigt wurde, auch falsche Befunde. Zwei eigentlich „thymomgesunde“ Patienten wurden falsch positiv und drei weitere Patienten, darunter eine Erstdiagnose und zwei Rezidive, falsch negativ befundet. In der zweiten Schautafel (siehe Tabelle 4.8) wurden die tatsächlichen Diagnosen nach histologischer Beurteilung eingetragen.

Der direkte Vergleich zwischen beiden Befunden, einmal aus ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT allein und einmal kombiniert mit den histologischen Befunden, wird in unten stehender Grafik veranschaulicht (siehe Abbildung 4.4).

Tabelle 4.7: Primär- und Rezidivdiagnostik aus den Befunden der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT

<i>Diagnosen aus ^{68}Ga-DOTA-TOC-PET/CT-Befunden</i>	<i>Fälle</i>	<i>Fälle in %</i>	<i>MG Fälle</i>	<i>MG in %</i>
Thymomfreiheit	17	42.5	6	35.3
Erstdiagnose eines Thymoms	6	15.0	3	50.0
Thymomfreiheit im Verlauf bzw. negative Rezidivkontrolle	9	22.5	6	67.7
Rezidiv bzw. nicht rückläufiges Thymom trotz Therapie	8	20.0	3	37.5
Gesamt	40	100.0	18	45.0

MG: Myasthenia gravis; Thymomfreiheit: negativer Befund bei einer Thymomabklärung; Erstdiagnose eines Thymoms: positiver Befund bei Thymomabklärung; Thymomfreiheit im Verlauf bzw. negative Rezidivkontrolle: negativer Befund bei Verlaufskontrolle; Rezidiv im Verlauf bzw. nicht rückläufiges Thymom trotz Therapie: positiver Befund in der Verlaufskontrolle;

Tabelle 4.8: Primär- und Rezidivdiagnostik aus der kombinierten Befundung von der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT und anschließender histologischer Beurteilung nach operativer Resektion

<i>Diagnosen aus ^{68}Ga-DOTA-TOC-PET/CT-Befunden und histologischem Befund</i>	<i>Fälle</i>	<i>Fälle in %</i>	<i>MG Fälle</i>	<i>MG in %</i>
Thymomfreiheit	18	45.0	7	38.9
Erstdiagnose eines Thymoms	5	12.5	2	40.0
Thymomfreiheit im Verlauf bzw. negative Rezidivkontrolle	7	17.5	5	71.4
Rezidiv bzw. nicht rückläufiges Thymom trotz Therapie	10	25.0	4	40.0
Gesamt	40	100.0	18	45.0

MG: Myasthenia gravis; Thymomfreiheit: negativer Befund bei einer Thymomabklärung; Erstdiagnose eines Thymoms: positiver Befund bei Thymomabklärung; Thymomfreiheit im Verlauf bzw. negative Rezidivkontrolle: negativer Befund bei Verlaufskontrolle; Rezidiv im Verlauf bzw. nicht rückläufiges Thymom trotz Therapie: positiver Befund in der Verlaufskontrolle;

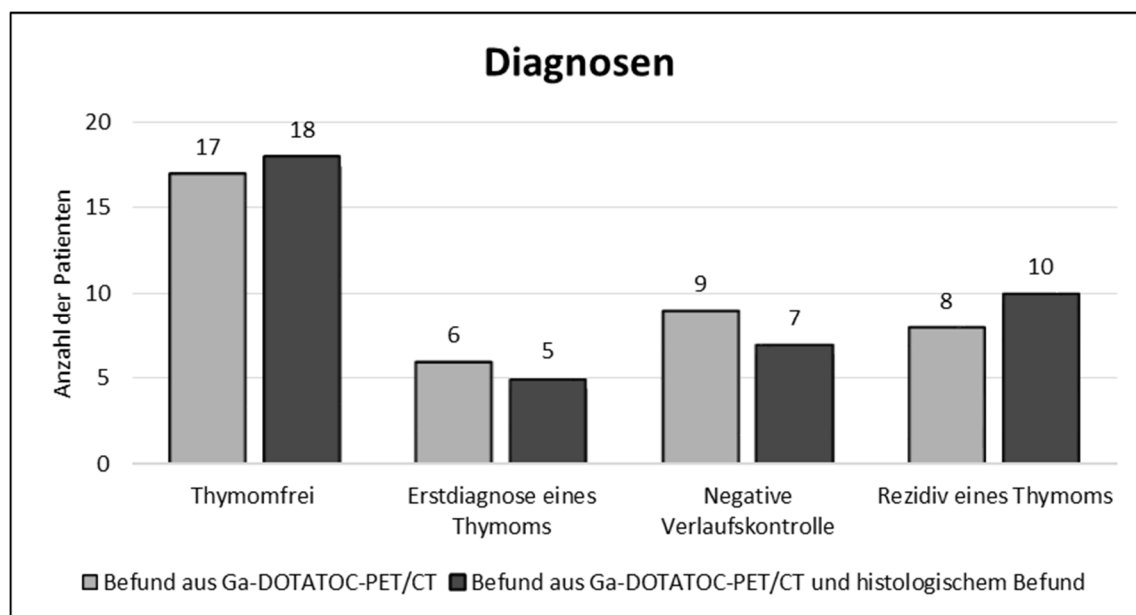


Abbildung 4.4: Vergleich zwischen den Diagnosen aus den ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT-Befunden und den Diagnosen aus ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT-Befunden und histologischer Beurteilung

Im Patientenkollektiv wurden zusammenfassend fünf Erstdiagnosen und zehn Rezidive eines Thymoms nach einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT und weiterer histologischer

Befundung festgestellt. Diese wurden nun entsprechend der WHO-Klassifikation gesondert tabellarisch (siehe Tabelle 4.9) und grafisch (siehe Abbildung 4.5) dargestellt.

Tabelle 4.9: Stadium nach WHO bei Erstdiagnose und Rezidivdiagnose eines Thymoms

<i>Tumor-Subtyp nach WHO</i>	<i>Erstdiagnose</i>	<i>Rezidiv</i>
B1	1	0
B2	3	2
B3	1	5
C	0	3
Gesamt	5	10

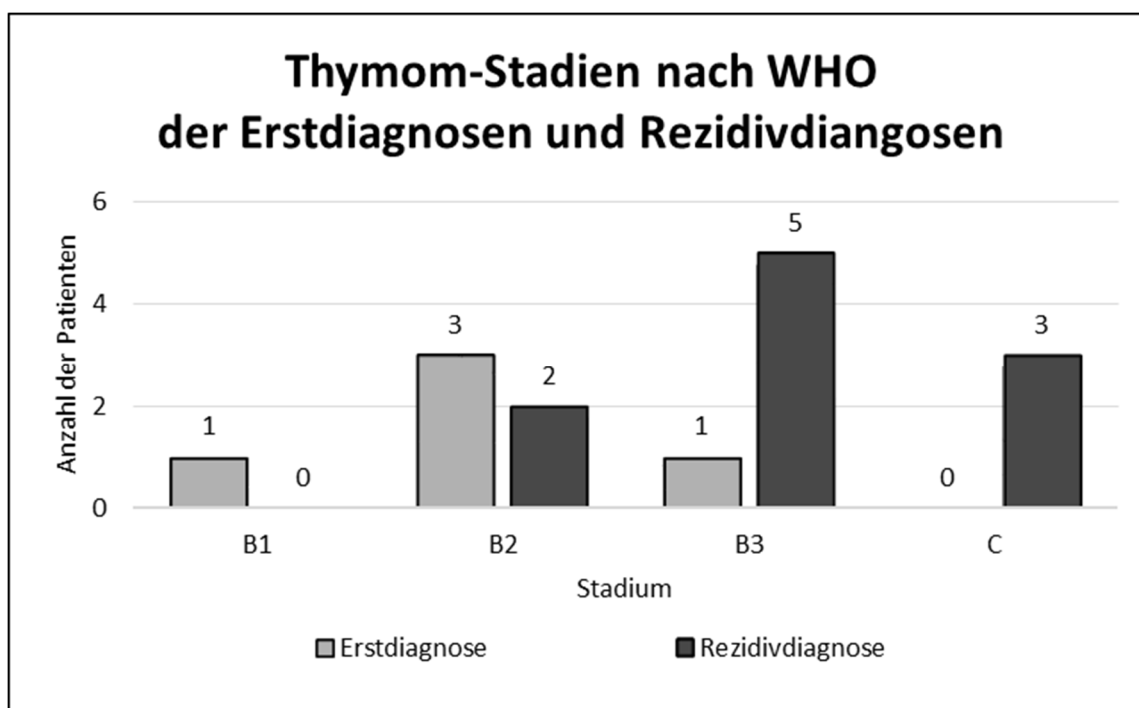


Abbildung 4.5: Stadium nach WHO bei Erstdiagnose und Rezidivdiagnose eines Thymoms nach ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT und weiterer histologischer Befundung

Unter den Erstdiagnosen befinden sich überwiegend Thymome vom Typ B2 nach WHO und unter den Rezidivdiagnosen vornehmlich Thymome vom Typ B3 sowie Thymuskarzinome (WHO Typ C).

4.5 Herdlokalisationen

Die Anreicherung des radioaktiven Galliums wurde durch Messung des SUV-Wertes (standard uptake value, siehe Kapitel 2.3.4) in Thymusloge und Lungengewebe ermittelt. Während es zu einem physiologischen Uptake von ^{68}Ga -DOTA-TOC in spezifischen Organen wie der Milz, Niere und Leber kommen kann (siehe Tabelle 4.10), ist die direkte Umgebung des vorderen und oberen Mediastinums davon nicht betroffen.

Tabelle 4.10: „Mittelwerte der physiologischen ^{68}Ga -DOTA-TOC-Speicherung in spezifischen Organen“ (Argast 2012)

<i>Physiologischer Uptake von ^{68}Ga-DOTA-TOC in spezifischen Organen</i>	<i>SUV-Mittelwert</i>
Milz	14,9
Niere	7,3
Nebenniere	5,4
Leber	4,9
Processus uncinatus	3,7
Hypophyse	1,9
Knochenmark	1,1
Lunge	0,6

In den zwölf richtig positiv befundenen ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CTs wurde die Anzahl der Herde bestimmt. Die Hälfte der Patienten wies hierbei eine solitäre Läsion auf, ein Viertel hatte multiple (zwei bis drei Läsionen) und ein weiteres Viertel diffuse Läsionen (siehe Tabelle 4.11). Die solitären Anreicherungen befanden sich primär im vorderen Mediastinum bzw. in der Thymusloge, seltener im oberen Mediastinum oder paraaortal. Multiple Läsionen traten meist hilär, subpleural, pleural oder vertebral auf, während diffuse Herdlokalisationen zusätzlich die Knochen und die Leber befielen. Diffuse Herde im Sinne einer Metastasierung wurden nicht gesondert vermessen.

Tabelle 4.11: Läsionen mit ^{68}Ga -DOTA-TOC-Uptake bei den zwölf richtig positiven PET-Befunden

<i>Läsionen</i>	<i>Fälle</i>	<i>Anteil in %</i>
solitär	6	50.0
multipel	3	25.0
diffus	3	25.0

solitär: eine Läsion; multipel: 2-3 Läsionen; diffus: > 3 Läsionen;

Im Anschluss werden Thymommetastasen beispielhaft in einigen PET/CT- Schnittbildern mit ^{68}Ga -DOTA-TOC demonstriert. In der Abbildung 4.6 kennzeichnen weiße Pfeile eine Knochenmetastasierung in den ersten drei lumbalen Wirbelkörpern, wobei letzterer am stärksten betroffen ist. Auch Lebermetastasen wurden nahe der Wirbelsäule gefunden. Pleurale Absiedelungen sowie eine kräftige Anreicherung basal der thorakalen Aorta sind in der Abbildung 4.7 zu sehen.

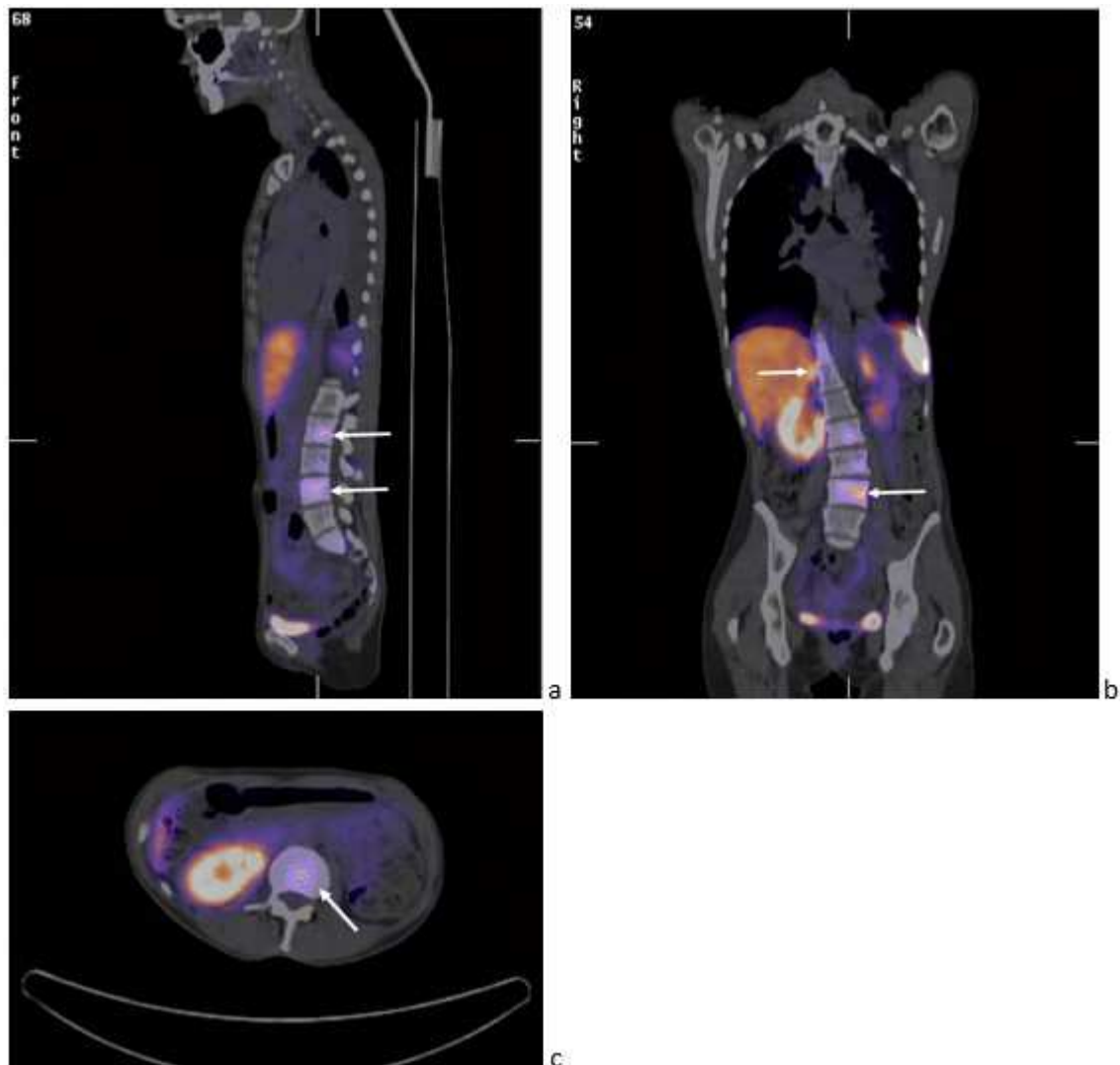


Abbildung 4.6: Beispiel einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei einem Patienten mit fernmetastasiertem Thymustumor. Die weißen Pfeile deuten auf eine Knochenmetastasierung in den ersten drei lumbalen Wirbelkörpern (a, b und c), wobei letzterer am stärksten betroffen ist (b). Auch Lebermetastasen wurden nahe der Wirbelsäule gefunden (b).

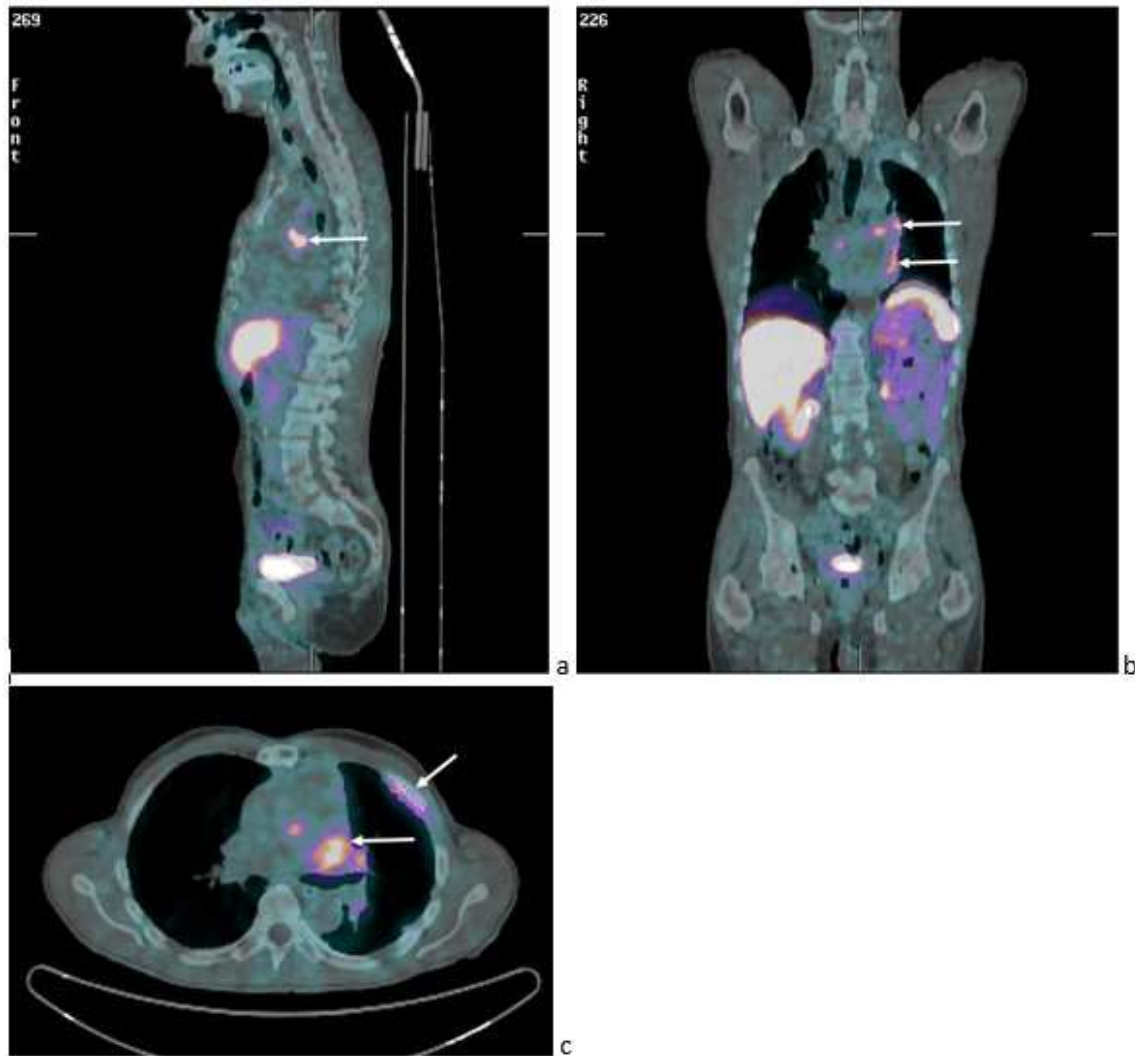


Abbildung 4.7: Beispiel einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei einem Patienten mit lokal invasivem Thymustumor. Bei diesem Patienten wurden mehrere hiläre und pleurale Absiedelungen gefunden (b und c). Eine kräftige Anreicherung basal der thorakalen Aorta ist auf allen drei Schnittbildern erkennbar (a, b und c).

4.6 Applizierte Aktivität, SUV und TBR

Die applizierte Aktivitätsmenge von ^{68}Ga -DOTA-TOC lag im Patientenkollektiv zwischen 66 und 192 MBq und zeigt einen Mittelwert von 130.9 MBq. Die Spannweite betrug 126 MBq, die Standardabweichung lag bei 30.9 MBq.

Die SUV-Werte im Thymusgewebe sowie im umliegenden Lungengewebe wurden aus den Frühaufnahmen nach 20 bis 30 min und aus den Spätaufnahmen nach etwa 60 min bestimmt. Aus beiden Werten wurde die target-to-background ratio (TBR) der Früh- und Spätaufnahmen berechnet. Bei richtig negativen und falsch negativen Befunden ergaben sich Werte um 1.0, während die positiven Befunde deutlich darüber lagen. In folgender Tabelle werden der Mittelwert und der Median der TBR-Werte aus den richtig positiven

PET-Befunden zusammengestellt (siehe Tabelle 4.12). Ziel war es einen möglichen Zusammenhang zwischen der TBR und dem Thymom-Stadium nach WHO zu überprüfen. Jedoch ist anhand dieser Zahlen kein Zusammenhang erkennbar und zudem wäre eine Aussage aufgrund der geringen Patientenzahl auch nicht sinnvoll.

Tabelle 4.12: Mittelwerte und Median der TBR in Abhängigkeit der Thymom-Typen nach WHO

WHO	MW TBR früh	Median TBR früh	MW TBR spät	Median TBR spät
Thymom B1	3.55	3.55	4.44	4.44
Thymom B2	4.24	4.62	6.41	5.86
Thymom B3	4.39	3.88	5.67	6.21
Thymom C	8.1	3.76	9.74	2.87

TBR: target-to-background ratio; MW: Mittelwert; TBR früh: TBR in den Frühaufnahmen (circa 20 min nach Injektion); TBR spät: TBR in den Spätaufnahmen (circa 60 min nach Injektion des Radiotracers)

Eine weitere Frage stellte sich bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen der applizierten Aktivität und den falsch negativen Befunden. In den drei betreffenden Fällen wurden Aktivitäten in Höhe von 147, 158 und 92 MBq injiziert. Während die ersten zwei Applikationen den Mittelwert in Höhe von 130.9 MBq deutlich übersteigen und daher als ausreichend betrachtet werden dürfen, ist bei dem letzten Patienten die Aktivität niedriger ausgefallen. Dennoch lag diese weit über der Mindestaktivität von 66 MBq, die bei einem anderen Patienten zu einem richtig positiven Befund geführt hat.

4.7 Folgebehandlungen nach richtig positiver ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET

Die Folgebehandlungen der zwölf Patienten mit richtig positivem Befund in der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT sind in unten stehender Übersicht knapp aufgelistet (siehe Tabelle 4.13).

Tabelle 4.13: Folgebehandlungen der zwölf Patienten mit richtig positiver ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT

Therapie	Fälle	Anteil in %
Somatostatin-Therapie	5	41.7
OP (Thymomektomie und/oder Thymektomie)	7	58.3
Chemotherapie und/oder Strahlentherapie	3	25.0

OP: Operation;

Sieben Patienten wurden operativ mit einer Thymom- und Thymektomie behandelt. Ein weiterer Patient und zwei operierte Patienten unterzogen sich einer Chemotherapie, darunter einmal auch in Kombination mit einer Strahlentherapie. Insgesamt fünf Patienten wurden mit einer Somatostatin-Therapie, z.B. mit Sandostatin® LAR® behandelt.

4.8 Kasuistiken

Ausgehend von typischen klinischen Grundsituationen werden im Folgenden zwei Fallbeispiele mit Schnittbildern der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT vorgestellt.

Fall 1

Im Mai 2007 stellte sich eine 44-jährige Patientin mit B-Symptomatik vor, die in der weiteren Abklärung eine Raumforderung im vorderen Mediastinum aufwies mit Verdacht auf Metastasierung in hiläre Lymphknoten, linke Axilla und die Brustwirbelkörper 10 bis 12. Die neurologische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine paraneoplastische Myasthenia gravis. Eine Biopsie sicherte die Diagnose eines Thymuskarzinoms (WHO C, MASAOKA III). Daraufhin unterzog sich die Patientin einer Chemo- und Strahlentherapie. Zehn Monate nach Erstdiagnose zeigten sich in einer SRS mit CT-Scan multiple fokale ^{68}Ga -DOTA-TOC-Uptakes (siehe Abbildung 4.8) supraklavikulär beidseits sowie auf Carinahöhe im vorderen oberen und mittleren Mediastinum mit einer Lymphknotenmetastasierung. Eine kürzlich vorausgegangene CT-Kontrolluntersuchung konnte eine nur geringe Größenregredienz des Tumors nachweisen. Es wurde eine palliative Therapie mit Sandostatin eingeleitet.

Fall 2

Im Juli 2010 stellte sich ein 66-jähriger Patient mit Dyspnoe und ungewolltem Gewichtsverlust von 8 kg in 3 Monaten vor. In der körperlichen Untersuchung waren Zeichen einer oberen Einflusstauung und eine Orthopnoe aufgefallen. Eine Computertomographie des Thorax ergab eine unklare mediastinale Raumforderung mit Infiltration der Vena cava inferior und einen Tumorzapfen im rechten Vorhof (DD Thrombus). Die biopsische Sicherung führte zur Erstdiagnose eines Thymoms im Stadium WHO B3 (MASAOKA III). Zum initialen Staging und zur Klärung des Rezeptorstatus wurde eine ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT (siehe Abbildung 4.9) durchgeführt, die eindeutig ein großes Thymom mit dem vorbeschriebenen Tumorzapfen bestätigte und keinen Hinweis auf eine Fernmetastasierung ergab. Eine neurologische Abklärung schloss eine begleitende Myasthenia gravis aus. Im Anschluss erfolgten eine Thymom- und Thymektomie.

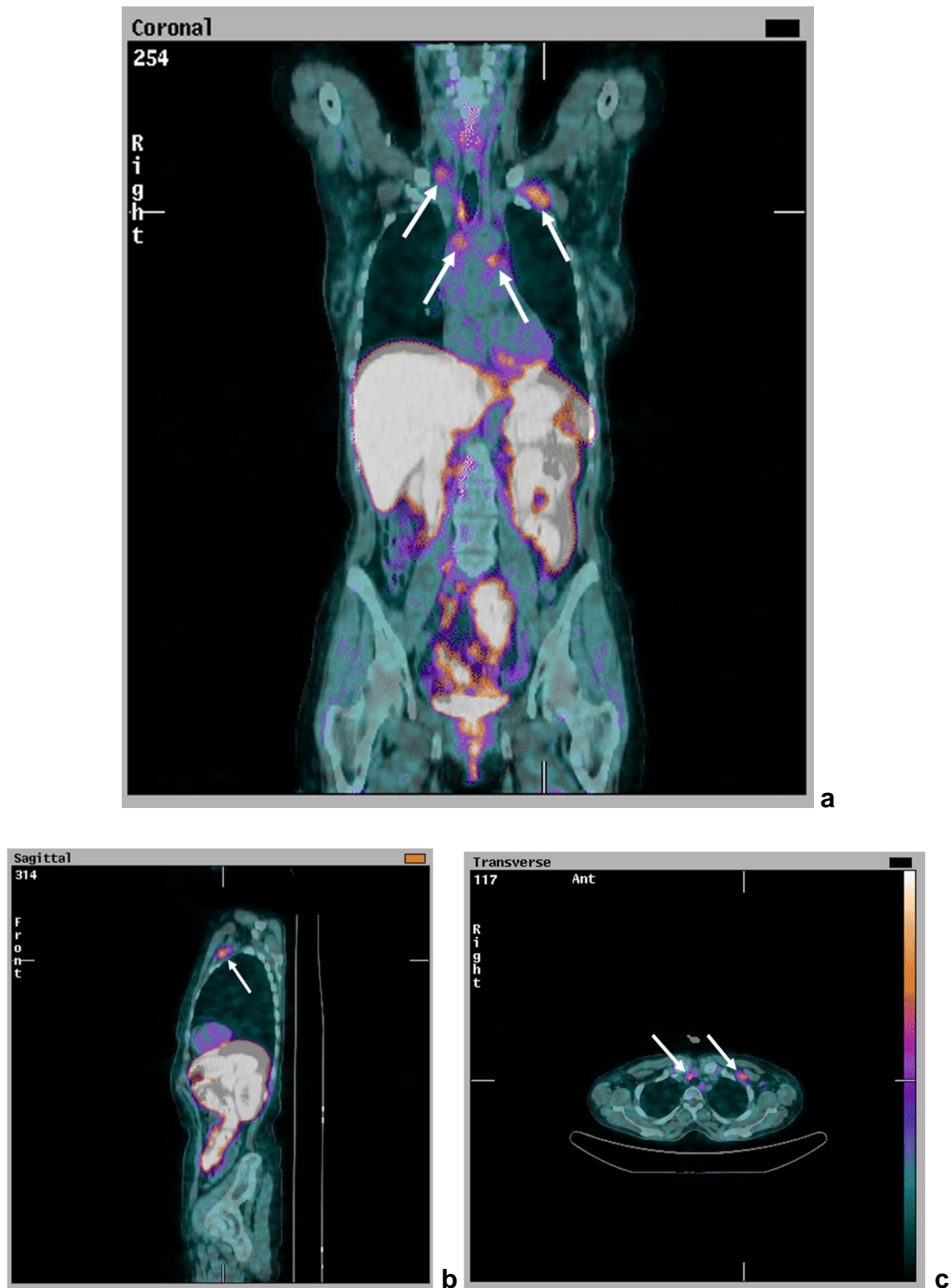


Abbildung 4.8: Fall 1: Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei malignem, nicht rückläufigem Thymom (WHO C, Masaoka III). Die Fusionsbilder aus PET und CT in dreidimensionaler (coronal = a, sagittal = b und transversal = c) Projektion. Die weißen Pfeile zeigen auf multiple pathologische Anreicherungen im Sternoklavikulargelenk beidseits, auf Carinahöhe und in einem hilären Lymphknoten. Die übrigen Uptakes wie beispielsweise in Milz, Niere, Nebenniere und Leber sind physiologischer Natur.

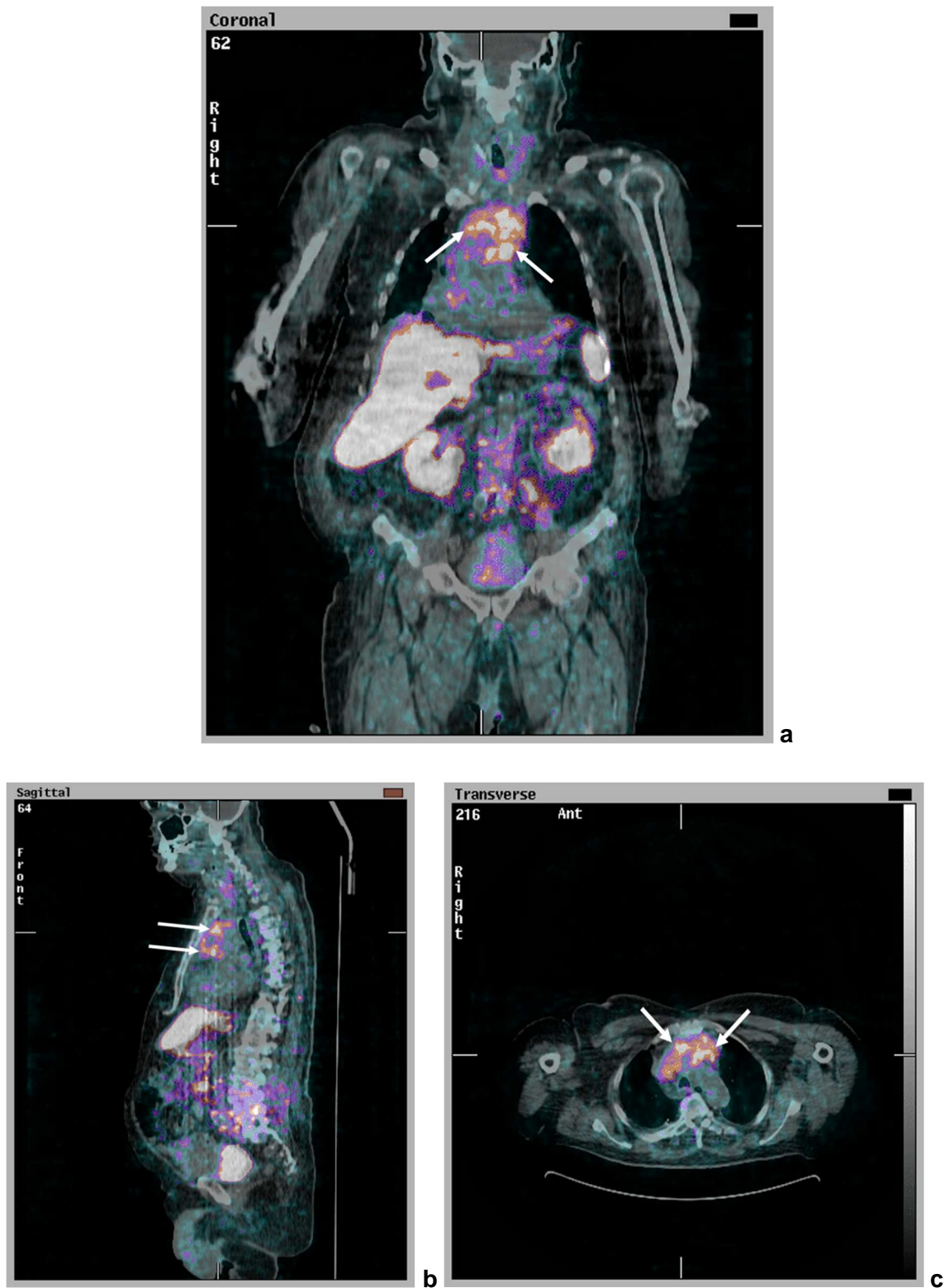


Abbildung 4.9: Fall 2: Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei Thymom WHO B3 (Masaoka III). Dreidimensionale Projektion der PET/CT-Fusionsbilder (coronal = a, sagittal = b und transversal = c). Die Pfeile deuten auf den intensiven pathologischen Uptake im vorderen Mediastinum mit Tumorzapfen im rechten Vorhof hin, der besonders im coronalen und transversalen Schnittbild (a und b) imponiert.

5. Diskussion

Mit der statistischen Erhebung und Auswertung der Patientendaten wird der Zugewinn durch den Radiotracer ^{68}Ga -DOTA-TOC hinsichtlich Diagnostik, Staging, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Thymom und Thymuskarzinom in dieser Arbeit dargelegt und diskutiert.

Hierbei wird zudem die klinische Wertigkeit der PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei Thymom und Thymuskarzinom mit den alternativen bildgebenden Verfahren wie CT-, SPECT-Bildgebung und anderen PET-Tracern verglichen und unter Beachtung folgender drei Aspekte bewertet:

1. Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostische Wert einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT?
2. Ist eine frühzeitige Tumordiagnostik mit ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei suspektem Thymustumor oder dessen Metastasen möglich?
3. Sind ein besseres Staging und Follow-up eines Thymustumors oder dessen Metastasen durch ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT möglich?

5.1 Wie hoch sind die Sensitivität und Spezifität sowie der diagnostische Wert einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT?

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit liefern für die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT eine Sensitivität von 80.0 % und eine Spezifität von 92.0 %. Die Spezifität hat mit 92 % einen deutlich höheren Wert erreicht als die Sensitivität, wodurch irrtümlich diagnostizierte Tumoren (sog. falsch positive Befunde) bei einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-Untersuchung viel unwahrscheinlicher werden. Die niedrigere Sensitivität könnte aber dazu führen, dass ein Tumor oder dessen Metastasen leichter übersehen werden.

Bisherige Publikationen ergeben jedoch sehr heterogene statistische Daten zur Sensitivität und Spezifität der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT. Beispielsweise zeigt eine Übersicht einer italienischen Forschungsgruppe (Treglia u. a. 2012) eine Sensitivität von 100.0 % in drei verschiedenen Studien an insgesamt 87 Patienten (Hofmann u. a. 2001; Buchmann u. a. 2007; Frilling u. a. 2010). Aus einer neueren Metaanalyse zu sämtlichen Veröffentlichungen über PET/CT-Scans mit ^{68}Ga -DOTA-TOC (Yang u. a. 2013) geht eine durchschnittliche Sensitivität von 93 % und eine Spezifität von 85 % hervor. Allerdings schätzen die Autoren die Aussagekraft dieser Zahlen eher gering ein, da häufig nur kleine Stichproben vorlagen und gelegentlich ausschließlich eine PET anstelle einer PET/CT durchgeführt wurde.

Dadurch fehlten die synergistischen Effekte dieser Hybridtechnik und die Ergebnisse hinsichtlich der Größen Sensitivität und Spezifität fielen ungünstiger aus (Yang u. a. 2013).

Es ist offenkundig, dass falsche Befunde die Statistik in kleinen Stichproben erheblich beeinflussen. So führte auch in dieser Studie eine Thymitis zu einer Fehlinterpretation und senkte dadurch die Spezifität von 96 % auf 92 %. In der Literatur werden akute oder chronische lokale Entzündungsprozesse zu den Hauptursachen für falsch positive Befunde gezählt, da aktivierte Entzündungszellen (Lymphozyten, Makrophagen und Fibroblasten) ebenfalls SSTR-2, die Zielstruktur dieses untersuchten Radionuklids, exprimieren können (Jensen u. a. 1997; Kwekkeboom u. a. 2000; Virgolini u. a. 2010; Treglia u. a. 2012). Andere Gründe für falsch positive Ergebnisse können durch Fehlinterpretationen physiologisch SSTR exprimierender oder endokrin aktiver Organe wie zum Beispiel der Niere entstehen (Banerjee & Pomper 2013), selten aber auch durch akzessorische oder wandernde Milzen (Lips u. a. 2011). Ebenso sind postoperative oder postradiogene Veränderungen in der Lage, die SSTR-Expression lokal zu vermehren (Scheidhauer u. a. 2009). Dahingegen können falsch negative Befunde durch eine geringere SSTR-2-Dichte aufgrund zunehmender tumoröser Entdifferenzierung mit Rezeptorverlust (Downregulation) oder aber durch funktionelle Veränderungen am Rezeptor (wie Desensibilisierung der Rezeptoren) nach einer Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie entstehen (Oksüz u. a. 2009).

Darüber hinaus muss in der vorliegenden Studie auf eine mögliche negative Verzerrung der Daten durch einen hohen Präselektionsdruck hingewiesen werden. Denn mehrere Patienten wurden unter dem Aspekt einer vorbekannten Myasthenia gravis oder einer suspekten mediastinalen Raumforderung zur nuklearmedizinischen Diagnostik zugewiesen. Der übrige Anteil der Patienten, der möglicherweise auch positive Resultate hervorgebracht hätte, bleibt demnach in dieser retrospektiven Untersuchung unberücksichtigt. Eine möglicherweise größere Anzahl positiver Befunde mit entsprechend zunehmender Sensitivität und Spezifität bleibt in diesem Fall Gegenstand von Spekulationen. Da diese Patientengruppe nun ein eher hochselektives Kollektiv darstellt, sind die exakten Auswirkungen nur schwer einschätzbar und der diagnostische Wert der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT wird hier allenfalls unterschätzt.

Die Streubreite der bisherigen Forschungsergebnisse zeigt letztlich, dass es weiterer Studien mit größeren Patientenzahlen bedarf, um die statistische Aussagekraft zu konkretisieren. Dennoch kann die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT als eine aktuell sehr präzise Methode mit hoher Sensitivität und Spezifität zur Diagnostik von SSTR-2 überexprimierenden Tumoren, wie Thymustumoren, betrachtet werden, die bislang in der medizinischen Bildgebung unübertroffen geblieben ist (Yang u. a. 2013).

5.2 Ist eine frühzeitige Tumordiagnostik mit ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT bei suspektem Thymustumor oder dessen Metastasen möglich?

Der Schlüssel für eine erfolgreiche Behandlung und Verbesserung der Langzeitprognose von Patienten mit Thymustumoren ist die frühzeitige und präzise Diagnose. Doch aufgrund des langsamen und indolenten Wachstums sowie der oftmals fehlenden Beschwerden im Anfangsstadium, werden nach wie vor etwa 40 % der Thymome als Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung durch ein Röntgen-Thorax oder ein CT-Thorax gestellt (Huber 2011). Hinzu kommen erschwerend die unspezifischen Beschwerden wie Schmerzen, Husten, Heiserkeit oder Dyspnoe bei rund 30 % der Patienten sowie die Seltenheit der Thymome mit einer Inzidenz von 0.1 / 100 000 Einwohner pro Jahr. Daher werden viele Thymome erst in klinisch fortgeschrittenen Stadien manifest. Anders verhält es sich bei Patienten mit Abklärung eines paraneoplastischen Syndroms, wie beispielsweise einer Myasthenia gravis. Denn die Diagnose einer Myasthenia gravis kann sogar einen Überlebensvorteil darstellen, da in diesem Fall eine frühzeitige Thoraxdiagnostik zur thymogenen Tumorsuche durchgeführt wird und bei positivem Befund eine gezielt eingeleitete Therapie die Prognose entscheidend beeinflussen kann.

Aktuell gibt es weltweit noch keine einheitlichen Standards in der Diagnostik von Thymustumoren. Eine Studie (Marom 2013) berichtet, dass teilweise lediglich eine CT durchgeführt wird, obwohl diese sehr kleine Tumorkläsionen nicht detektieren kann. Demgegenüber wird seit Jahren in vielen medizinischen Zentren bereits bei Verdacht einer vorderen mediastinalen Raumforderung in einer CT die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie erfolgreich eingesetzt. Hierbei hat die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT im Vergleich zur konventionellen SRS (OctreoScan®), der CT und MRT die bislang höchsten Detektionsraten gezeigt (Gabriel u. a. 2007; Frilling u. a. 2010; Banerjee & Pomper 2013).

In der vorliegenden Arbeit lieferte die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT in 30.0 % (12/40) der Fälle einen richtig positiven Befund. Weitere 7.5 % (3/40) der tatsächlich positiven Patienten, darunter eine Erstdiagnose mit einem Thymom B2 nach WHO und zwei Rezidive mit B3 nach WHO, wurden bereits in der CT erkannt und durch eine anschließende histologische Befundung bestätigt, da es in der PET zu keiner Traceranreicherung kam. Insgesamt lagen in dieser Studie vornehmlich Rezidive vom Thymom-Typ B3 und C nach WHO vor, während bei den Erstdiagnosen eindeutig die B2-Thymome nach WHO überwogen. Diese Zahlen entsprechen den Verhältnissen in der Literatur, wonach in der primären Abklärung die Subtypen AB- sowie B2-Thymome dominieren, während die Rezidive vornehmlich mit B3-Thymomen assoziiert sind (Okumura u. a. 2001). Auch die Typ C Thymome bzw. Thymuskarzinome repräsentieren in dieser Studie 20 % und entsprechenden Zahlen anderer Quellen mit 10 bis 25 % (Okumura u. a. 2001). Die Abwesenheit des Subtyps AB

in diesem Patientenkollektiv ist vielmehr der kleinen Probandenzahl geschuldet und kann nicht auf eine mangelnde Sensitivität dieser Untersuchungsmethode zurückgeführt werden. Überzeugende Resultate veröffentlichte schon im Jahr 2005 die Forschergruppe von Aschoff, in denen die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT nicht nur 20 min nach i.v.-Applikation des Radiotracers aussagekräftige Bilder lieferte, sondern auch bereits innerhalb der ersten 10 min in 94 % der Fälle alle Läsionen korrekt identifizierte (Aschoff u. a. 2005). Darüber hinaus ist die maximale Traceranreicherung (SUV_{max}) des ^{68}Ga -DOTA-TOC unabhängig von Alter oder Geschlecht der Patienten und somit ein fester Parameter (Boy u. a. 2011).

Letztendlich kann festgehalten werden, dass eine frühe Detektion von Thymuspathologien in der Primärdiagnostik durch eine ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zweifellos möglich und mit diesem Verfahren sogar sehr erfolgreich ist. Mit Recht postulieren viele Wissenschaftler dieses Radiopeptid als das zurzeit sensitivste bildgebende Verfahren zur Darstellung von SSTR-2 überexprimierenden Tumoren (Banerjee & Pomper 2013; Peter u. a. 2014).

5.3 Sind ein besseres Staging und Follow-up eines Thymustumors oder dessen Metastasen durch ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT möglich?

Das Staging ist von erheblicher Bedeutung für die Therapieplanung und das Langzeitüberleben der Patienten. Häufig liegen in fortgeschrittenen Thymomstadien Metastasen in Lunge oder Pleura, in Knochen, Leber, Nieren oder im Gehirn vor, wobei Fernmetastasen wie ossäre Filiae immer für ein Thymom vom Typ C, einem Thymuskarzinom, sprechen. In dieser retrospektiven Untersuchung traten Fernmetastasen, insbesondere in Leber und Knochen auf, von denen insgesamt drei der 15 positiv diagnostizierten Patienten betroffen waren.

Einige Forschungsgruppen konnten nachweisen, dass die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT im Primärstaging und Restaging früher und zuverlässiger Metastasen in Lymphknoten, Knochen und anderen Organen detektieren kann als die alleinige CT oder die konventionelle Knochenszintigraphie (Gabriel u. a. 2007; Putzer u. a. 2009). Mehrere Studien berichten zudem von der Überlegenheit des ^{68}Ga -DOTA-TOC in der Detektion von Lungen- und Knochenmetastasen im Vergleich zur konventionellen SRS mit ^{111}In -DTPA-OC (Kowalski u. a. 2003; Buchmann u. a. 2007).

Im Gegensatz dazu hebt sich die CT in der Darstellung von Lungenmetastasen ab. Grund hierfür sind die physikalisch-technischen Probleme der PET bezüglich partieller Volumeneffekte (van Dalen u. a. 2007) und die Zwerchfellbewegungen während der längeren funktionellen Bildgebung (Goerres u. a. 2003). Nichtsdestotrotz konnte in einer

Studie von Ruf (Ruf u. a. 2010) die PET zwei kleine Lungenmetastasen (3 und 4 mm) aufgrund einer Traceranreicherung erkennen, die in der CT unauffällig waren. Auch liegen Studien vor, die der Kontrastmittelverstärkten CT signifikant bessere Detektionseigenschaften gegenüber der PET zuschreiben. Demzufolge wäre ein optimiertes multiphasen CT-Protokoll (mit früh-arterieller, portal-venöser und venöser Phase) in Kombination mit einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET nicht nur sinnvoll, sondern sogar unerlässlich, um einen bestmöglichen Informationsgewinn zu erzielen (Ruf u. a. 2010; Ruf u. a. 2011).

Auch neuere Untersuchungen befürworten die SSTR-fokussierte PET/CT zur Detektion von Primärtumoren sowie möglicher Metastasen (Staging) und zur langfristigen Nachuntersuchung (Follow-up) (Banerjee & Pomper 2013). Allerdings kann die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT auch zu falschen Befunden in der Metastasensuche führen. Beispielsweise zeigte sie einen moderat erhöhten Uptake bei einem Patienten mit massiven osteophytären Anbauten entlang der Wirbelsäule und zahlreichen lokalen Entzündungsreaktionen. Ein falsch negativer Befund lag bei einem Patienten mit einer Lungenmetastase vor, die jedoch aufgrund einer erhöhten anaeroben Glykolyse durch eine weitere Untersuchung mit ^{18}F FDG-PET aufgedeckt werden konnte. Der Grund für den fehlenden Tracer-Uptake könnte die geringe Expression von SSTR-2 sein. Andere Forscher (Froio u. a. 2013) haben ebenfalls vergleichende Studien zwischen diesen beiden PET-Tracern durchgeführt und im Restaging bei den divergierenden Ergebnissen in 20/39 Fällen eine ^{18}F FDG-Positivität und nur in 2/39 Fällen eine Positivität des ^{68}Ga -Peptids festgestellt. Die ^{68}Ga -PET war meist in Thymomstadien nach WHO AB, B1, B3 und C positiv, während die ^{18}F FDG-PET Läsionen in den übrigen Stadien detektierte. Die Autoren führten dies auf einen relativen Verlust der SSTR-2 Expression während der Tumorprogression zurück und empfehlen daher eine ergänzende Untersuchung mit ^{18}F FDG-PET für eine bestmögliche Metastasensuche (Koukouraki u. a. 2006; Putzer u. a. 2009; Froio u. a. 2013).

Insgesamt schneidet die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT in bisherigen Studien lediglich in der Detektion von Lebermetastasen schlechter ab. Während andere bildgebende Verfahren wie Ultraschall bei 19 % der Patienten, CT bei 38 %, MRT bei 45 % und Angiographie bei 40 % der Patienten Leberfiliae aufdeckten, konnte die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie sowohl mit ^{68}Ga -DOTA-TOC als auch mit ^{111}In -DTPA-OC immerhin bei 70 % der Patienten Metastasen in der Leber identifizieren (Kowalski u. a. 2003a; Buchmann u. a. 2007). In der Zwischenzeit wurden erste Untersuchungen mit einer neuen Hybridtechnik, bestehend aus PET und Magnetresonanztomographie (MRT), durchgeführt, wodurch Lebermetastasen mit dem gleichen Radiopeptid ^{68}Ga -DOTA-TOC besser dargestellt werden konnten als in bisherigen PET/CT-Untersuchungen (Velikyan 2013). Möglicherweise könnte die PET/MRT eine hilfreiche Ergänzung in fortgeschrittenen Thymom-Stadien darstellen, jedoch liegen hierzu bislang zu wenige Studiendaten vor.

Follow-ups drei Monate nach einer PRRT bei Patienten mit NET haben in anderen Nachforschungen für die alleinige CT und die PET überwiegend gleichwertige Resultate gezeigt. Divergierende Befunde zugunsten der CT traten in 25 % der Fälle auf und könnten beispielsweise auf funktionellen Veränderungen des Rezeptors nach einer Radionuklidtherapie (PRRT) beruhen. Im Gegensatz zur morphologischen Bildgebung (CT) kann die funktionelle Bildgebung (PET) jedoch viel früher kleine Tumorprogressionen erkennen (Oksüz u. a. 2009). Demzufolge bietet die detaillierte Befundung beider Methoden im Rahmen einer Hybriduntersuchung und die Synthese dieser Befunde die mit Abstand höchste Aussagekraft und größte Sicherheit zur Erhebung nahezu aller SSTR-2 exprimierenden Tumorerkrankungen.

Aufgrund der mangelnden Datenlage der vorliegenden Studie mit lediglich drei Fällen, in denen ein Thymustumor metastasierte, kann ein direkter Vergleich mit anderen Forschungsergebnissen nicht sinnvoll durchgeführt werden. Bisherige Daten zum Einsatz der PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC belegen jedoch durchaus gute Resultate sowohl im Staging als auch im Follow-up. Demzufolge ist die Bildgebung mit einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT auch im Staging und Follow-up sehr gut einsetzbar. Dennoch sind zusätzliche Forschungsarbeiten notwendig, um diese Frage umfassender beantworten zu können.

5.4 Ausblick

In den letzten Jahren haben die klinischen Studien über ^{68}Ga -markierte Peptide weltweit einen sprunghaften Zuwachs erfahren (Banerjee & Pomper 2013). Die hohe diagnostische Exaktheit im Vergleich zu anderen Tracern in der Nuklearmedizin und der erfolgreiche Einsatz in Primärdiagnostik, Staging und Follow-up beschleunigten seine Verbreitung in der Forschungswelt. Aufgrund der Korrelation der prätherapeutischen Tumoranreicherung von ^{68}Ga -DOTA-TOC mit dem zu erwartenden Uptake des therapeutisch applizierten ^{90}Y -DOTA-TOC, ist zudem eine Abschätzung des zu erwartenden Resultats einer Peptidradiorrezeptortherapie (PRRT) mit ^{90}Y -DOTA-TOC möglich (Oksüz u. a. 2009). In einer kürzlich publizierten Studie konnten die Therapieergebnisse nach vorausgegangener Diagnostik durch ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT in über 94 % richtig vorausgesagt und erstmals die therapeutisch relevante Dosis individuell quantifiziert werden (Oksüz u. a. 2014).

Auch machen stetige Verbesserungen im Herstellungs- und Reinigungsprozess ^{68}Ga -DOTA-TOC zum meistverwendeten ^{68}Ga -basierten Radionuklid in der PET (Prata 2012). Aufgrund seiner guten Verfügbarkeit über kommerziell erhältliche Generatorsysteme sowie der schnellen und relativ einfachen Herstellung unabhängig von einem

kostenträchtigen Zyklotron, hat ^{68}Ga Gallium das Potential, in Zukunft einen gleichwertigen Stellenwert wie das bisher etablierte $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Technetium zu erlangen (Banerjee & Pomper 2013).

Trotz der hohen Effizienz in zahlreichen Studien wurde bis heute kein ^{68}Ga Gallium-markiertes Pharmakon durch die FDA (Amerikanische Food and Drug Association) oder die EMA (European Medicines Agency) zugelassen (Ambrosini u. a. 2011). Dennoch haben einer Berechnung zufolge bis Anfang 2012 mehr als 40 PET-Zentren in Europa im Rahmen präklinischer und begrenzt klinischer Studien ^{68}Ga -PET-Scans angeboten (Prata 2012). Zur Verbesserung der Patientenversorgung wäre es allerdings wünschenswert, dass ein radiomarkiertes SST-Analogon zum neuen Standard für die PET-Bildgebung wird. Eine baldige Zulassung könnte die ^{68}Ga -PET-Untersuchung an mehreren Standorten auch außerhalb großer Zentren ermöglichen und so möglichst vielen potentiellen oder bekannten Thymompatienten angeboten werden, um im gegebenen Fall frühzeitig die richtigen therapeutischen Schritte einleiten zu können. Ein bedeutender Aspekt der positiven PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC ist die anschließend gezieltere Therapiemöglichkeit mit Somatostatin-Analoga wie Octreotid, da Thymome anderweitig medikamentös nicht so gut behandelbar sind.

Obwohl weitere breit angelegte Multicenterstudien erforderlich sind, um die diagnostische Exaktheit der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zu belegen, hat das Radiopeptid ^{68}Ga -DOTA-TOC sehr großes Potential, sich als universeller Standard-PET-Tracer in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie zur Detektion SSTR-2 exprimierender Tumoren wie den Thymustumoren zu etablieren (Kwekkeboom u. a. 2010).

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die klinische Wertigkeit der PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC bei Thymomen und Thymuskarzinomen zu evaluieren. Diese Tumoren exprimieren typischerweise den Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2 (SSTR-2). In der Nuklearmedizin ermöglicht das Radiopeptid ^{68}Ga -DOTA-TOC über die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) die Darstellung der SSTR-2-Expression *in vivo*. In Verbindung mit der Computertomographie (CT) als Fusionstechnik (PET/CT) ist eine präzise anatomische Zuordnung möglich. Welchen Zugewinn hinsichtlich Diagnostik, Staging, Therapieplanung und Verlaufskontrolle von Thymustumoren liefert dieser in bisherigen Forschungen vielversprechende, aber bislang noch nicht zugelassene neue Radio-Tracer?

Die Daten von insgesamt 40 Patienten mit suspektem oder bekanntem Thymustumor, die sich im Zeitraum von Januar 2006 bis Dezember 2011 einem PET/CT-Scan mit ^{68}Ga -DOTA-TOC unterzogen, wurden retrospektiv ausgewertet. Der Ort der maximalen Anreicherung des Radiopeptids (SUV_{max}) in der PET und die Vergleiche mit parallel erstellten CT-Bildern der Hybridtechnik bildeten die Grundlage dieser Analyse. Zur Definition richtig positiver, richtig negativer, falsch positiver und falsch negativer Befunde wurde in dieser Studie ein Standard festgelegt, der aus den Ergebnissen der höchstens drei Monate zuvor durchgeführten CT, aus den Resultaten des ersten PET-Befundes und aus den Ergebnissen der weiteren Nachfolgeuntersuchungen wie der Histologie (nach der WHO-Klassifikation) bestand.

Die Spezifität der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT in dieser Studie ist mit 92 % um 7 % höher als in bisherigen Veröffentlichungen, während die Sensitivität mit 80 % den internationalen Durchschnitt von 92 % deutlich unterschreitet. Grund hierfür waren drei nicht anreichernde Thymome infolge mangelnder SSTR-2-Expression, die jedoch in der CT detektiert und durch histologische Befundung bestätigt werden konnten. Eine der zwei falsch positiven Befunde war auf eine Thymitis zurück zu führen und reduzierte die Spezifität in diesem kleinen Patientenkollektiv von 96 % auf 92 %. Dennoch kann anhand der hohen Spezifität dieser Untersuchung bei einem positiven PET-Befund ein Thymustumor mit relativ hoher Wahrscheinlichkeit bestätigt werden. Die im Vergleich niedrigere Sensitivität kann ein Übersehen von Thymomen begünstigen, liegt jedoch unter anderem an der Rezeptorabnahme in höheren Tumorstadien begründet.

Die vorliegende Arbeit konnte trotz kleiner Fallzahlen die in bisherigen Forschungen nachgewiesene Fähigkeit der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT zur frühzeitigen Diagnostik von Thymustumoren sehr wohl bekräftigen. Auch wenn quantitative Aussagen bezüglich Staging und Follow-up anhand begrenzter Studiendaten nicht möglich waren, so erreichte

diese Methode aufgrund der guten Sensitivität und der sehr guten Spezifität eine Exaktheit von 87.5 %.

Eine diagnostische Ergänzung könnte in Zukunft die PET/MRT, ein neues hybrid-bildgebendes Verfahren, mittels ^{68}Ga -DOTA-TOC darstellen. Zur bestmöglichen Metastasensuche kann in Einzelfällen bei fortgeschrittenen Thymomstadien auch eine ergänzende Untersuchung mittels ^{18}F FDG-PET hilfreich sein. Jedoch ist einzig durch die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT erstmals eine quantitative therapeutische Dosisermittlung möglich, die nicht nur zu einer besseren Therapieplanung einer PRRT führt, sondern auch die Therapieergebnisse klar voraussagen kann.

Aufgrund seiner bisher unübertroffenen Präzision und Spezifität in der Darstellung von SSTR-2-exprimierenden Tumoren wie Thymustumoren, der hohen Effizienz durch hervorragende pharmakokinetische Eigenschaften, stetiger Verbesserungen im Herstellungsprozess und der Kosten- sowie Zeitersparnis im klinischen Ablauf bei gleichzeitiger geringerer Strahlenexposition für die Patienten, hat die PET/CT mit ^{68}Ga -DOTA-TOC als bimodale Bildgebung ein hohes Potential, zum neuen Goldstandard in der Patientengruppe von Thymomen und Thymuskarzinomen zu werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DD	Differentialdiagnose
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure
[¹⁸ F]FDG	¹⁸ F-2-Fluorodeoxyglukose
Fe-III	dreiwertiges Eisen
Follow-up	Nachbeobachtung
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium
⁶⁸ Ga-DOTA-NOC	[⁶⁸ Ga-DOTA,1-Nal ³]-Octreotid
⁶⁸ Ga-DOTA-TOC	[⁶⁸ Ga-DOTA,Tyr ³]-Octreotid
⁶⁸ Ga-DOTA-TATE	[⁶⁸ Ga-DOTA,Tyr ³]-Octreotat
⁶⁸ Ge	⁶⁸ Germanium
Gy	Gray
¹¹¹ In-DTPA-OC	¹¹¹ In-DTPA-Octreotid, ¹¹¹ In-Pentreotid, OctreoScan®
i.v.	intravenös
5-JÜR	5-Jahres Überlebensrate
¹⁷⁷ Lu	¹⁷⁷ Lutetium
M	molar, molare (Stoffmengen-)Konzentration (1 mol/l = 1 M)
max.	maximal
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm

MG	Myasthenia gravis
min	Minuten
ml	Milliliter
mSv	Millisievert
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	neuroendokriner Tumor
ROI	region of interest
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie
sog.	so genannt(e,er,es)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SST	Somatostatin
SSTR	Somatostatin-Rezeptoren
Staging	Größenausdehnung
SUV	standard uptake value
SUV _{max}	maximales standard uptake value
t $\frac{1}{2}$	Halbwertszeit
TBR	target-to-background ratio
^{99m}Tc	$^{99}\text{Technetium}$
^{99m}Tc -HYNIC-TOC	[^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr ³]-Octreotid, Tektrotyd®
Ti-IV	vierwertiges Titan
TOC	Tyr ³ -Octreotid
^{90}Y	$^{90}\text{Yttrium}$
Zn-II	zweiwertiges Zink

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Chemische Struktur von ^{68}Ga -DOTA-TOC.....	17
Abbildung 2: Vergleich von ^{111}In -DTPA-OC und ^{68}Ga -DOTA-TOC	19
Abbildung 3: Pharmakokinetik von ^{68}Ga -DOTA-TOC.....	19
Abbildung 3.1: Biograph Sensation 16 (SIEMENS)	27
Abbildung 4.1: Geschlechtsspezifische Altersverteilung des Patientenkollektivs	30
Abbildung 4.2: Thymom-Stadien nach WHO im Patientenkollektiv.....	31
Abbildung 4.3: Thymom-Stadien nach Masaoka im Patientenkollektiv	34
Abbildung 4.4: Vergleich ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT und mit histologischer Beurteilung ..	38
Abbildung 4.5: Stadium nach WHO bei Erst- und Rezidivdiagnose	39
Abbildung 4.6: Beispiel einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT mit Fernmetastasen	41
Abbildung 4.7: Beispiel einer ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET/CT mit lokaler Invasivität.....	42
Abbildung 4.8: Kasuistik Fall 1	45
Abbildung 4.9: Kasuistik Fall 2	46

Literaturverzeichnis

- Ambrosini, V. u. a., 2011.** PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: an overview. *European journal of radiology*, 80(2), S.e116–119.
- Argast, F.P., 2012.** *Dissertation: Der diagnostische Nutzen von DOTATOC bei Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren.* Medizinische Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen.
- Aschoff, P. u. a., 2005.** Diagnostik Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumoren: Ga-68-DOTATOC-PET/CT im Vergleich zur In-111-DTPAOC-SPECT/CT. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 177(S 01).
- Asti, M. u. a., 2008.** Validation of (68)Ge/(68)Ga generator processing by chemical purification for routine clinical application of (68)Ga-DOTATOC. *Nuclear medicine and biology*, 35(6), S.721–724.
- Azhdarinia, A. u. a., 2007.** Infrared-based module for the synthesis of 68Ga-labeled radiotracers. *Nuclear medicine and biology*, 34(1), S.121–127.
- Banerjee, S.R. & Pomper, M.G., 2013.** Clinical applications of Gallium-68. *Applied radiation and isotopes: including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*, 76, S.2–13.
- Bangard, M. u. a., 2000.** Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new 99mTc-tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with 111In-DTPA-D-Phe1-octreotide. *European journal of nuclear medicine*, 27(6), S.628–637.
- Baum, R.P. u. a., 2008.** Receptor PET/CT imaging of neuroendocrine tumors. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer*, 170, S.225–242.
- Berger, Rupert & Mertelsmann, 2011.** *Das Rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie* 4. Auflage., Ecomed.
- Bohuslavizki, K.H., 2001.** Somatostatin Receptor Imaging: Current Status and Future Perspectives. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(7), S.1057–1058.
- Bölükbas, S. u. a., 2011.** Diagnostik und Therapie im vorderen Mediastinum: Ein Up-Date. *Hessisches Ärzteblatt*, (5), S.289–292.
- Boy, C. u. a., 2011.** 68Ga-DOTATOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38(7), S.1224–1236.
- Buchmann, I. u. a., 2007.** Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 34(10), S.1617–1626.
- Castaldi, P. u. a., 2008.** Impact of 111In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *La Radiologia medica*, 113(7), S.1056–1067.

- Csaba, Z., Peineau, S. & Dournaud, P., 2012.** Molecular mechanisms of somatostatin receptor trafficking. *Journal of molecular endocrinology*, 48(1), S.R1–12.
- Van Dalen, J.A. u. a., 2007.** Impact of Ge-68/Ga-68-based versus CT-based attenuation correction on PET. *Medical physics*, 34(3), S.889–897.
- Decristoforo, C. u. a., 2000.** 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with 111In-octreotide. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(6), S.1114–1119.
- Disselhorst, J.A. u. a., 2010.** Image-Quality Assessment for Several Positron Emitters Using the NEMA NU 4-2008 Standards in the Siemens Inveon Small-Animal PET Scanner. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(4), S.610–617.
- Fani, M., André, J.P. & Maecke, H.R., 2008.** 68Ga-PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals. *Contrast media & molecular imaging*, 3(2), S.67–77.
- Ferdinand, B., Gupta, P. & Kramer, E.L., 2004.** Spectrum of thymic uptake at 18F-FDG PET. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 24(6), S.1611–1616.
- Ferone, D. u. a., 1999.** Somatostatin receptors in the thymus. *Annals of medicine*, 31 Suppl 2, S.28–33.
- Frilling, A. u. a., 2010.** The impact of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Annals of surgery*, 252(5), S.850–856.
- Froio, A. u. a., 2013.** Thymic neoplasms evaluation: Role of 68Ga-peptide and [18F]FDG PET/CT. *Society of Nuclear Medicine Annual Meeting Abstracts*, 54(Supplement 2), S.1632.
- Gabriel, M. u. a., 2007.** 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(4), S.508–518.
- Gabriel, M. u. a., 2003.** An inpatient comparison of 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC with 111In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 44(5), S.708–716.
- Goerres, G.W. u. a., 2003.** Respiration-induced attenuation artifact at PET/CT: technical considerations. *Radiology*, 226(3), S.906–910.
- Goodwin, D.A., Menzimer, D. & DelCastilho, R., 1970.** A dual-spectrometer system for high-efficiency imaging of multi-gamma-emitting nuclides with the Anger gamma camera. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 11(5), S.221–223.
- Guillermet-Guibert, J. u. a., 2005.** Physiology of somatostatin receptors. *Journal of endocrinological investigation*, 28(11 Suppl International), S.5–9.
- Hartmann, H. u. a., 2009.** [Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations]. *Nuklearmedizin. Nuclear medicine*, 48(5), S.201–207.

- Henze, M. u. a., 2004.** Exceptional increase in somatostatin receptor expression in pancreatic neuroendocrine tumour, visualised with 68Ga-DOTATOC PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 31(3), S.466–466.
- Highley, M.S. u. a., 1999.** Treatment of Invasive Thymoma With Single-Agent Ifosfamide. *Journal of Clinical Oncology*, 17(9), S.2737–2737.
- Hofmann, M. u. a., 2001.** Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (68)Ga-DOTATOC: preliminary data. *European journal of nuclear medicine*, 28(12), S.1751–1757.
- Huber, R., 2011.** *Tumoren der Lunge und des Mediastinums. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge* 9., überarb. A., Zuckschwerdt.
- Jensen, R.T., Gibril, F. & Termanini, B., 1997.** Definition of the role of somatostatin receptor scintigraphy in gastrointestinal neuroendocrine tumor localization. *The Yale journal of biology and medicine*, 70(5-6), S.481–500.
- Jung S., 2006.** *Somatostatinrezeptoren auf Thymomen und Thymuskarzinomen.* Bayrisches Julius-Maximilians-Universität Würzburg.
- Kaltsas, G.A. u. a., 2005.** Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-related cancer*, 12(4), S.683–699.
- Kirchner, T. u. a., 1992.** Well-differentiated thymic carcinoma. An organotypical low-grade carcinoma with relationship to cortical thymoma. *The American journal of surgical pathology*, 16(12), S.1153–1169.
- Kondo, K. & Monden, Y., 2003.** Therapy for thymic epithelial tumors: a clinical study of 1,320 patients from Japan. *The Annals of Thoracic Surgery*, 76(3), S.878–884.
- Koukouraki, S. u. a., 2006.** Comparison of the pharmacokinetics of 68Ga-DOTATOC and [18F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 33(10), S.1115–1122.
- Kowalski, J. u. a., 2003.** Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Molecular imaging and biology: MIB: the official publication of the Academy of Molecular Imaging*, 5(1), S.42–48.
- Kwekkeboom, D., Krenning, E.P. & de Jong, M., 2000.** Peptide receptor imaging and therapy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 41(10), S.1704–1713.
- Kwekkeboom, D.J. u. a., 2010.** Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-related cancer*, 17(1), S.R53–73.
- Lastoria, S. u. a., 1998.** In vivo detection of malignant thymic masses by indium-111-DTPA-D-Phe1-octreotide scintigraphy. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 39(4), S.634–639.
- Lips, N. u. a., 2011.** Wandering spleen on a 68Ga-DOTATOC-PET/CT scan. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 38(5), S.982.

- Loehrer, P.J., Sr u. a., 2004.** Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(2), S.293–299.
- Maecke, H.R. & André, J.P., 2007.** 68Ga-PET Radiopharmacy: A Generator-Based Alternative to 18F-Radiopharmacy. In P. A. Schubiger, L. Lehmann, & M. Friebe, hrsg. *PET Chemistry*. Ernst Schering Research Foundation Workshop. Springer Berlin Heidelberg, S. 215–242.
- Maecke, H.R., Hofmann, M. & Haberkorn, U., 2005.** (68)Ga-labeled peptides in tumor imaging. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 46 Suppl 1, S.172S–8S.
- Marienhagen, J. u. a., 1999.** Somatostatin receptor scintigraphy in thymoma imaging method and clinical application. *Pathology, research and practice*, 195(8), S.575–581.
- Marom, E.M., 2013.** Advances in Thymoma Imaging: *Journal of Thoracic Imaging*, 28(2), S.69–83.
- Marx, A. u. a., 2010.** The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 5(10 Suppl 4), S.S266–272.
- Notni, J., 2012.** Mit Gallium-68 in ein neues Zeitalter? *Nachrichten aus der Chemie*, 60(6), S.645–649.
- Oksüz, M.Ö. u. a., 2014.** Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: Is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagnostic and interventional imaging*, 95(3), S.289–300.
- Oksüz, M.Ö. u. a., 2009.** Therapiekontrolle einer Radiopeptidtherapie mit Ga-68 DOTATOC-PET/CT. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 181(S 01).
- Okumura, M. u. a., 2001.** Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: a study of 146 consecutive tumors. *The American journal of surgical pathology*, 25(1), S.103–110.
- Otto, H.F., 1998.** *Pathologie des Thymus 2.*, völlig Neubearb. Aufl., Springer.
- Palmieri, G. u. a., 1997.** Successful Treatment of a Patient with a Thymoma and Pure Red-Cell Aplasia with Octreotide and Prednisone. *New England Journal of Medicine*, 336(4), S.263–265.
- Panetta, R. u. a., 1994.** Molecular cloning, functional characterization, and chromosomal localization of a human somatostatin receptor (somatostatin receptor type 5) with preferential affinity for somatostatin-28. *Molecular pharmacology*, 45(3), S.417–427.
- Patel, Y.C., 1999.** Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in neuroendocrinology*, 20(3), S.157–198.
- Perri, M. u. a., 2008.** Octreo-SPECT/CT imaging for accurate detection and localization of suspected neuroendocrine tumors. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and]*

Section of the Society of Radiopharmaceutical Chemistry and Biology, 52(4), S.323–333.

- Peter, L. u. a., 2014.** Molecular Imaging of Late Somatostatin Receptor-Positive Metastases of Renal Cell Carcinoma in the Pancreas by 68Ga DOTATOC PET/CT: A Rare Differential Diagnosis to Multiple Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clinical nuclear medicine*.
- Prata, M.I.M., 2012.** Gallium-68: a new trend in PET radiopharmacy. *Current radiopharmaceuticals*, 5(2), S.142–149.
- Putzer, D. u. a., 2009.** Bone Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumor: 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Comparison to CT and Bone Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*, 50(8), S.1214–1221.
- Regnard, J.F. u. a., 1996.** Prognostic factors and long-term results after thymoma resection: a series of 307 patients. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 112(2), S.376–384.
- Reubi, J.C. u. a., 1997.** Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 70(5-6), S.471–479.
- Reubi, J.C., 2003.** Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine reviews*, 24(4), S.389–427.
- Ruf, J. u. a., 2011.** 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 52(5), S.697–704.
- Ruf, J. u. a., 2010.** Impact of Multiphase 68Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 91(1), S.101–109.
- Rufini, V., Calcagni, M.L. & Baum, R.P., 2006.** Imaging of neuroendocrine tumors. *Seminars in nuclear medicine*, 36(3), S.228–247.
- Savino, W., 2006.** The Thymus Is a Common Target Organ in Infectious Diseases. *PLoS Pathogens*, 2(6).
- Schalke, B. u. a., 2007.** Untersuchung zur neoadjuvanten Therapy mit Sandostatin®-LAR® plus Prednisolon von primär nicht operablen Thymomen bei Patienten mit und ohne Paraneoplastischer Myasthenie. *Aktuelle Neurologie*, 34(S 2).
- Scheidhauer, K., Miederer, M. & Gaertner, F.C., 2009.** PET-CT bei neuroendokrinen Tumoren und nuklearmedizinische Therapiemöglichkeiten. *Der Radiologe*, 49(3), S.217–223.
- Schillaci, O., 2007.** Somatostatin Receptor Imaging in Patients with Neuroendocrine Tumors: Not Only SPECT? *Journal of Nuclear Medicine*, 48(4), S.498–500.
- Schmid, C. & Stockhausen, D., 2005.** *Leitfaden Thoraxchirurgie*, Springer DE.
- Schmoll, H.-J., Höffken, K. & Possinger, K., 2006.** *Kompendium Internistische Onkologie*, Springer Verlag.

- Schünke, Schulte & Schumacher, 2012.** *Prometheus Innere Organe: LernAtlas Anatomie* 3. Auflage.
- Sollini, M. u. a., 2014.** PET and PET/CT with ⁶⁸Gallium-Labeled Somatostatin Analogues in Non GEP-NETs Tumors. *The Scientific World Journal*, 2014.
- Suk Park, M. u. a., 2004.** Prognosis of thymic epithelial tumors according to the new World Health Organization histologic classification. *The Annals of Thoracic Surgery*, 78(3), S.992–997.
- Sung, Y.M. u. a., 2006.** 18F-FDG PET/CT of thymic epithelial tumors: usefulness for distinguishing and staging tumor subgroups. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*, 47(10), S.1628–1634.
- Tiensuu Janson, E. u. a., 1999.** Treatment with high dose [(111)In-DTPA-D-PHE1]-octreotide in patients with neuroendocrine tumors--evaluation of therapeutic and toxic effects. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 38(3), S.373–377.
- Treglia, G. u. a., 2012.** Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*, 42(1), S.80–87.
- Treglia, G. u. a., 2007.** The role of nuclear medicine in the management of thymomas. *Annali italiani di chirurgia*, 78(5), S.371–374.
- Velikyan, I. u. a., 2010.** In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours — impact of peptide mass. *Nuclear Medicine and Biology*, 37(3), S.265–275.
- Velikyan, I., 2013.** Prospective of ⁶⁸Ga-radiopharmaceutical development. *Theranostics*, 4(1), S.47–80.
- Velikyan, I., Beyer, G.J. & Långström, B., 2004.** Microwave-supported preparation of (68)Ga bioconjugates with high specific radioactivity. *Bioconjugate chemistry*, 15(3), S.554–560.
- Vincent, A., Palace, J. & Hilton-Jones, D., 2001.** Myasthenia gravis. *Lancet*, 357(9274), S.2122–2128.
- Wester, H.-J., 2011.** *Munich Molecular Imaging Handbook Series Pharmaceutical Radiochemistry (I): Volume 1*, Scintomics.
- Wilkins, K.B. u. a., 1999.** Clinical and Pathologic Predictors of Survival in Patients With Thymoma. *Annals of Surgery*, 230(4), S.562.
- Yang, J. u. a., 2013.** Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*.
- Zhernosekov, K.P. u. a., 2007.** Processing of Generator-Produced ⁶⁸Ga for Medical Application. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(10), S.1741–1748.

Die Dissertation wurde durch Prof. Dr. med. Berthold Schalke und PD Dr. med. Marienhagen angeregt und ihre Ausarbeitung wurde durch beide Betreuer überwacht.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne zulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Person) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Name

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während dieser Arbeit begleitet und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt zunächst Prof. Dr. med. Berthold Schalke, der es mir ermöglicht hat, als wissenschaftliche Mitarbeiterin an seinem Institut zu promovieren. Ich verdanke ihm darüber hinaus jede hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen, in denen ich mich stets professionell, aber auch menschlich und warmherzig begleitet fühlte.

Ich bedanke mich auch sehr herzlich bei PD Dr. med. Jörg Marienhagen, der mir jederzeit mit seinem Fachwissen zur Seite stand, viele seiner freien Abende für mich opferte und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug. Mit seinen Anregungen in zahlreichen konstruktiven Gesprächen - auch auf persönlicher Ebene - fühlte ich mich stets sehr unterstützt.

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. med. Gerhard Schuierer (Leiter des Zentrums für Neuroradiologie) für die freundliche Unterstützung bei der Aquirierung der digitalen Bilder der computertomographischen Voruntersuchungen der Patienten in dieser Arbeit danken.

Weiterhin danke ich Herrn Peter Männer (Beauftragter für Medizinphysik, EDV und Strahlenschutz) für dessen wertvolle Beratung und Unterstützung in allen technischen Fragen. Im diesem Zusammenhang möchte ich auch Dr. rer. nat. Jutta Moosbauer (Beauftragte für Radiochemie und Strahlenschutz) meinen herzlichen Dank aussprechen. Sie stand mir mit ihrer geduldigen und immer freundlichen Art in laborchemischen sowie methodischen Fragen zur Seite und unterstützte diese Arbeit mit vielen hilfreichen Tipps. Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Ernst Fuchs (Leitender technisch-radiologischer Assistent) und Dr. med. Jirka Grosse für ihre Einführung in die Nuklearmedizin in den Anfangsphasen dieser Arbeit.

Allen meinen lieben Freunden danke ich für ihre immerwährende moralische Unterstützung. Insbesondere meiner Studienkollegin und engen Freundin Julia Höller danke ich aus ganzem Herzen für ihren kräftigen Beistand und ihre zahllosen Aufmunterungen in diesen Jahren.

Ein besonderer Dank geht an meine Mutter und an meine Familie, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit moralisch wie materiell zur Seite standen. Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt mein Mann Dr. rer. nat. Paul Sander ein. Ich danke ihm unendlich für sein Verständnis und für seine unermüdliche Geduld in allen Phasen dieses Werkes, in denen er mich stets liebevoll und fürsorglich begleitete. Seine finanzielle Unterstützung während der Niederschrift und vor Antritt meiner ersten Anstellung als Assistenzärztin und seine Bereitschaft, mir als hochkompetenter Diskussionspartner bei methodischen Überlegungen sowie als Lektor zur Seite zu stehen, gaben mir letztlich die Zeit und die Kraft, diese Arbeit abzuschließen.