

Somatostatinrezeptor-PET/CT

Stand: 3/2017 – AWMF-Registernummer: 031–046

C. Boy^{1,2}; T. Poeppel¹; J. Kotzerke³; B. J. Krause⁴; H. Amthauer⁵; R. P. Baum⁶; I. Buchmann⁷; S. Ezziddin⁸; D. Führer⁹; M. Gabriel^{10,11}; T. Kuwert¹²; H. Lahner⁹; T. Lauenstein¹³; H. R. Maecke¹⁴; J. Nagarajah^{1,15}; F. Rösch¹⁶; K. Scheidhauer¹⁷; M. Schmidt¹⁸; M. A. Walter¹⁹; A. Bockisch¹

¹Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen; ²Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum; ³Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Dresden; ⁴Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock; ⁵Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Magdeburg, A.ö.R.; ⁶Klinik für Molekulare Radiotherapie, Zentrum für Molekulare Bildgebung, ENETS Center of Excellence, Zentralklinik Bad Berka; ⁷Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Campus Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein; ⁸Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; ⁹Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, ENETS Center of Excellence, Universitätsklinikum Essen; ¹⁰Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; ¹¹Institut für Nuklearmedizin & Endokrinologie, Johannes Kepler Universität Linz, Österreich; ¹²Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Erlangen; ¹³Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen; ¹⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Freiburg; ¹⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA; ¹⁶Institut für Kernchemie, Johannes Gutenberg Universität Mainz; ¹⁷Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München; ¹⁸Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinik Köln; ¹⁹Klinik für Nuklearmedizin, Inselspital, Universitätsspital Bern

Schlüsselwörter

Leitlinie, DOTATOC, DOTATATE, PET/CT, Onkologie

Zusammenfassung

Die vorliegende Handlungsempfehlung dient als Grundlage zur Qualitätssicherung der Somatostatinrezeptor (SSTR-) PET/CT bei onkologischen Patienten. Die Leitlinie wurde interdisziplinär erarbeitet und enthält neben der Definition und Zielsetzung einen Konsens hinsichtlich der erforderlichen klinischen Hintergrundinformationen, Indikationsstellung, Durchführung, Auswertung, Dokumentation und Befunderstellung. Dabei werden die beiden gebräuchlichsten Radiotracer der SSTR-

PET/CT (68Ga-DOTATOC und 68Ga-DOTATATE) vertieft dargestellt.

Die SSTR-PET/CT erfordert eine enge Interaktion zwischen den zuweisenden und ausführenden Fachdisziplinen unter Berücksichtigung bereits vorhandener Leitlinien und Handlungsempfehlungen europäischer und deutscher Fachgesellschaften, namentlich der European Association of Nuclear Medicine (EANM), der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und Deutschen Röntgengesellschaft (DRG).

Keywords

Somatostatin receptor PET/CT (SSTR-PET/CT)

Summary

The present guideline is focused on quality assurance of somatostatin receptor PET/CT (SSTR-PET/CT) in oncology patients. The document has been developed by a multidisciplinary board of specialists providing consensus of definitions, prerequisites, methodology, operating procedures, assessment, and standardized reporting. In particular, imaging procedures for the two most commonly used radioligands of human SSTR, i. e. 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE are presented.

Overall, SSTR-PET/CT requires close interdisciplinary communication and cooperation of referring and executing medical disciplines, taking into account existing guidelines and recommendations of the European and German medical societies, including the European Association of Nuclear Medicine (EANM), German Society for Endocrinology (DGE), German Society for Nuclear Medicine (DGN) and German Society for Radiology (DRG).

Korrespondenzadresse

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29, 37073 Göttingen
Tel.: +49 (0)551 48857-401
Fax: +49 (0)551 48857-401
E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Somatostatinrezeptor PET/CT (SSTR-PET/CT) Nuklearmedizin 2018; 57: 4–17

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
European Association of Nuclear Medicine (EANM)

I. Zielsetzung

Das Ziel dieser Leitlinie ist, ärztliches und medizinisches Fachpersonal bei Indikationsstellung, Durchführung, Befundinterpretation, Dokumentation und Qualitätssicherung der SSTR-PET/CT bei onkologischen Patienten zu unterstützen. Dabei werden die beiden gebräuchlichsten Tracer, ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE im Kontext weiterer nuklearmedizinischer, radiologischer und klinischer Untersuchungsverfahren dargestellt.

II. Grundlagen und allgemeine Voraussetzungen der SSTR-PET/CT

A. Somatostatinrezeptoren

Die SSTR-PET/CT ist ein bildgebendes Verfahren zur Lokalisation und quantitativen Darstellung von Somatostatinrezeptoren (SSTR). Somatostatin ist der endogene Ligand der SSTR-Familie und bezeichnet ein zyklisches, aus 14 (bzw. 28) Aminosäuren bestehendes Peptid, dem beim Menschen eine physiologische Rolle als Neurotransmitter und Gewebshormon zukommt. Bislang sind fünf SSTR-Subtypen bekannt (d. h. SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 und SSTR5), die zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Bei humanen SSTR werden hinsichtlich der Aminosäuresequenz zwei Subklassen unterschieden, welche sich in ihren pharmakologischen Eigenschaften unterscheiden (1, 2):

- Die höchste Sequenzhomologie (57%) wird zwischen SSTR1 und SSTR4 beschrieben. Die durch diese Rezeptoren gebildete erste Subklasse zeigt keine pharmakologisch relevante Affinität hinsichtlich des diagnostisch bzw. therapeutisch nutzbaren synthetischen SSTR-Agonisten Octreotid (► Tab. 1).
- Die zweite Subklasse beinhaltet Rezeptorsubtypen mit einer hohen (SSTR2, SSTR5) bzw. niedrigeren (SSTR3) Affinität zu Octreotid (1, 2) (► Tab. 1).

Der Phänotyp SSTR lässt sich auf der Zellmembran sowie im Zytoplasma nachweisen. Dabei ist für die einzelne Zelle eine relevante variable Co-Expression und Inter-

Beispiele

Tumorentitäten mit vermehrter Expression von SSTR

- Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (mit oder ohne sekretorischer Aktivität).
- Tumore autonomer Ganglien.
- Tumore der Lunge (neuroendokrine und nicht neuroendokrine).
- Schilddrüsenkarzinome.
- Merkelzellkarzinome.
- Meningeome.
- Mammakarzinome.
- Lymphome.
- Prostatakarzinome.
- Sarkome.
- Nierenzellkarzinome.

aktion verschiedener SSTR-Subtypen möglich. SSTR sind für den Menschen hinsichtlich ihrer Expression und zellulären Effektormechanismen im Normalgewebe und bei verschiedenen malignen und nicht malignen Erkrankungen charakterisiert worden (3–6). Notwendige Voraussetzung für die Rezeptor-Ligand-Bindung des endogenen Agonisten Somatostatin wie auch die Bindung und Wechselwirkung verschiedener diagnostisch oder therapeutisch genutzter Somatostatinanaloga ist das Vorhandensein bestimmter SSTR-Subtypen auf der Zellmembran. Im Verlauf der Rezeptor-Ligand-Interaktion kommt es zur meist temporären Internalisierung der Rezeptoren. Internalisierte, d. h. im Zytoplasma membrangebundene, SSTR stehen als Bindungspartner für radioaktiv markierte Somatostatinanaloga nicht zur Verfügung (7).

Tab. 1 Affinitätsprofile (IC₅₀±SEM, nM) der beiden in der PET/CT gebräuchlichsten Somatostatinrezeptorliganden Ga-DOTATOC und Ga-DOTATATE [28] (mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags)

Peptid	SSTR1	SSTR2	SSTR3	SSTR4	SSTR5
Somatostatin (SS-28-Peptid)	5,2±0,3	2,7±0,3	7,7±0,9	5,6±0,4	4,0±0,3
Octreotid	>10 000	2,0±0,7	187±55	>1 000	22±6
Ga-DOTATOC	>10 000	2,5±0,5	613±140	>1 000	73±21
Ga-DOTATATE	>10 000	0,2±0,04	>1 000	300±140	377±18

SSTR werden bei verschiedenen Tumorerkrankungen vermehrt exprimiert (8) (► Kasten). Eine pathophysiologische Bedeutung der SSTR (insbesondere des SSTR2) für Tumorpheriferation, invasives Wachstum und Angiogenese ist bekannt. Es liegen jedoch auch Daten für die tumorassoziert vermehrte Expression der anderen Subtypen vor (insbesondere SSTR1, SSTR3 und SSTR5).

Das Ausmaß tumorbedingt vermehrter Expression der SSTR-Phänotypen kann dabei auf zellulärer Ebene bzw. regional variieren (zum Beispiel innerhalb einer Tumormanifestation oder im Vergleich verschiedener Manifestationen). Zudem sind dynamische Änderungen der SSTR-Expression möglich (beispielsweise nach Therapie bzw. im Spontanverlauf).

B. Somatostatinrezeptorliganden für die PET/CT

Die physiologische Halbwertszeit von Somatostatin liegt im Gewebe bei ca. drei Minuten. Somatostatinanaloga besitzen eine längere Halbwertszeit im Blut und unterschiedliche Affinitäten für agonistische Bindungsstellen der SSTR-Subtypen. Die beiden häufigsten in Deutschland zur PET/CT verwendeten radioaktiv markierten Somatostatinrezeptorliganden sind ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE, entsprechend [⁶⁸Ga-DOTA⁰, Tyr³]-Octreotid bzw. [⁶⁸Ga-DOTA⁰, Tyr³, Thr⁸]-Octreotid (5, 9–27). Sie werden in der Diagnostik vermehrt SSTR exprimierender Tumore zunehmend eingesetzt. Dabei stellt ⁶⁸Ga-DOTATATE eine jüngere Modifikation des Octreotid-Analogons ⁶⁸Ga-DOTATOC dar. Beide Liganden sind Somatostatinrezeptoragonisten. ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE zeigen ein ähnliches Bindungsprofil für die Subty-



pen des Somatostatinrezeptors, jedoch besitzt DOTATATE eine fast zehnfach höhere Affinität zum Subtyp-2 (SSTR2) und keine relevante Affinität zum Subtyp-5 (SSTR5). Die nach Daten der Gruppe von Reubi et al. (28) erstellte Tabelle zeigt die mittlere inhibitorische Konzentration (IC50 in nM) dieser beiden zur PET/CT gebräuchlichsten Somatostatinrezeptorliganden im Vergleich zu Somatostatin (SS-28) bzw. zu Octreotid (►Tab. 1). Es ist jedoch zu bedenken, dass sich die Bindungsprofile G-Protein-gekoppelter Rezeptoren wie SSTR in-vitro und in vivo unterscheiden können, sodass in klinisch-diagnostischer Perspektive auch das jeweilige Bindungsverhalten in-vivo berücksichtigt werden muss (29). In diesem Zusammenhang stehen den in-vitro erhobenen Befunden in-vivo Untersuchungen zur Distribution und Bindung von ⁶⁸Ga-DOTATOC bzw. ⁶⁸Ga-DOTATATE im Normalgewebe und bei verschiedenen Tumormanifestationen im Vergleich zur Verfügung (5, 9–11, 19–21, 27). Die in-vivo gemessene Aufnahme von ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE zeigt im Normalgewebe sowie in Tumoren eine dominierende Bindung an SSTR2. Somit kann mittels der Liganden ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE in der PET/CT in erster Linie lediglich eine Bildgebung des Subtypes-2 (SSTR2) gewährleistet werden. Die in Tabelle 1 aufgelisteten Tumorentitäten müssen somit als notwendige Voraussetzung für eine diagnostische Nutzbarkeit von ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE eine signifikante Expression des Subtyps SSTR2 besitzen. Im direkten Vergleich der regionalen Aufnahme von ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE zeigen diese ein weitgehend vergleichbares Bindungsverhalten (17, 27). Hinsichtlich der Wahl des Radiodiagnostikums ⁶⁸Ga-DOTATOC bzw. ⁶⁸Ga-DOTATATE zur SSTR-PET/CT zur diagnostischen SSTR-Bildgebung und zur Evaluierung der individuellen Therapieoptionen vor Radiopeptidtherapie (23, 30–33) wird seitens der Leitlinienautoren keine Präferenz gegeben. Es gilt jedoch die grundsätzliche Empfehlung, dass vor einer geplanten Radiopeptidtherapie, die Aufnahme des diagnostischen Radioliganden ⁶⁸Ga-DOTATOC bzw. ⁶⁸Ga-DOTATATE in den Tumor und seine Absiedlungen nachgewiesen werden soll.

In klinischen Untersuchungen zeigte sich bereits die SSTR-PET gegenüber der alleinigen Rezeptorszintigraphie bzw. der CT überlegen in der Detektion SSTR-positiver Tumore und Metastasen. Daher konnte die SSTR-PET/CT nach ihrer Einführung sich rasch in der bildgebenden Routine etablieren. Hierbei ermöglicht die gerätetechnische Kombination von PET und CT die sequenzielle, nahezu gleichzeitige, Erfassung und Koregistrierung von rezeptorszintigraphischer Bildinformation (PET-Anteil) und Morphologie (CT-Anteil). Mittels der PET/CT wird letztlich die Radioaktivitätskonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem definierten Zielvolumen bestimmt. Die Zielgröße der regionalen Radioaktivitätskonzentration bei der SSTR-PET/CT korreliert bei beiden Radioliganden in-vivo mit der regionalen Expression affiner membrangebundener Somatostatinrezeptoren auf der Zelloberfläche, der Bildung von Ligand-Rezeptor-Komplexen und deren Internalisierung, wovon insbesondere der SSTR2 betroffen ist. Physikalisch beruht die PET-Information der Rezeptorliganden ⁶⁸Ga-DOTATOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE auf dem Prinzip der Koinzidenzmessung von Vernichtungsstrahlen bei Zerfall des ⁶⁸Gallium (Generatorkern, Halbwertszeit: 67,6 min; Positronenzerfall: 89%, Emax: 1899 keV).

Der Somatostatinrezeptorligand ⁶⁸Ga-DOTANOC ist in dem Zusammenhang als alternatives Radiopeptid mit einem differentiellen Bindungsprofil mit hohen Affinitäten zu den Subtypen 2, 3 und 5 dargestellt worden (Affinitätsprofil, für SSTR1 / SSTR2 / SSTR3 / SSTR4 / SSTR5, IC50±SEM [nM]: >10 000 / 1,9±0,4 / 40±5,8 / 260±74 / 7,2±1,6 [4]), welches in Europa zudem hinsichtlich des Patentschutzes frei verfügbar ist.

C. Bildgebung, die nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie ist

1. SSTR-PET/MRT

Die dargestellten Ausführungen zum PET/CT lassen sich sinngemäß auf die PET/MRT übertragen. Allerdings unterliegt die PET/MRT nur der Strahlenschutzverordnung und nicht der Röntgenverordnung. Da erst wenige PET/MRT-Systeme weltweit in der klinischen Erprobung sind, lässt

sich heute noch nicht beurteilen, ob die methodischen Unterschiede der MRT (wie z. B. der höhere Weichteilkontrast im Vergleich zur CT) in Kombination mit SSTR-PET einen klinisch relevanten Vorteil bieten.

2. Weitere SSTR-Liganden der Nuklearmedizin

Es gibt zudem weitere Radiopeptide, bei denen in unterschiedlichem Maße eine Szintigraphie der SSTR-Expression möglich ist. Bei diesen Liganden beruht die nuklearmedizinische Bildgebung auf dem Prinzip des Positronenzerfalls, der Emission von Einzelphotonen oder komplexen Zerfallsprozessen (⁶⁸Ga, ¹⁸F, ⁶⁴Cu, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y). Diese Radiopeptide sind nicht Gegenstand der aktuellen Leitlinie. Hinsichtlich der Anwendung des gebräuchlichen und in der klinischen Routine ¹¹¹In-Pentetreotid (entsprechend ¹¹¹In-DTPA-[D-Phe1]-Octreotid) wird zudem auf die entsprechenden Handlungsanweisungen der EANM verwiesen (34). Gegenstand aktueller Forschung (15, 22, 35) sind einerseits SSTR-Radioliganden als unmittelbare Modifikationen der Leitmoleküle DOTATOC und DOTATATE, welche bei vergleichbarem Bindungsverhalten hinsichtlich der SSTR-Subtypen in-vivo, die Nutzung und Verfügbarkeit hochaffiner PET-Radiopharmaka zur SSTR-PET/CT verbessern sollen. Daneben werden SSTR-Liganden mit differentiellen Bindungsprofilen sowie SSTR-Antagonisten evaluiert. Die vorliegende Leitlinie wird daher in regelmäßigen Abständen hinsichtlich klinisch relevanter validierter SSTR-Liganden zur PET/CT aktualisiert.

III. Definitionen der SSTR-PET/CT

Die PET/CT ist ein multimodales bildgebendes Verfahren, bei welchem in einem Gerät der auf einer Liege positionierte Patient sequenziell sowohl mittels Positronenemissionstomographie (PET) als auch mittels Computertomographie (CT) untersucht wird.

Hinsichtlich der allgemeinen Definitionen zum Verfahren der PET/CT, sowie der

PET und der CT wird Bezug genommen auf publizierte Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, AWMF (www.awmf.org), bzw. der nationalen und internationalen Institutionen, Kontrollorgane und Fachgesellschaften. Im Besonderen wird verwiesen auf:

- „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (36) der DGN.
- „FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 2.0“ (32).
- „Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie“ (www.bundesaerztekammer.de).
- Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“, AWMF-Registernummer 031–030 in der aktuellen Fassung.
- Publikationen des Bundesamtes für Strahlenschutz, insbesondere Bekanntmachung der aktuellen diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen vom 28. Juli 2010 sowie für nuklearmedizinische Untersuchungen vom 19. Oktober 2012 (www.bfs.de).
- Empfehlungen der Strahlenschutzkommission, insbesondere die „Orientierungshilfe für bildgebende Untersuchungen“ in der aktualisierten Version vom 16./17. September 2010 (www.ssk.de).

Während der SSTR-PET/CT werden verschiedene Arten von Bilddatensätzen generiert:

- Morphologische Bilddatensätze („CT-Anteil“) mit einem durch die Untersuchungsparameter vorgegebenen diagnostischen Anteil und der Option zur Schwächungskorrektur. Im PET/CT-Tomographen erfolgten Streu- und Schwächungskorrektur der Emissionsdaten unter Verwendung der CT-Transmissionsdaten.
- Molekulare Bilddatensätze („PET-Anteil“), die mit der regionalen Radioaktivitätskonzentration korrelieren, der in diesem Falle dem der regionalen Expression von Somatostatinrezeptorsubtypen entspricht. PET-Bilddatensätze können in „nicht-schwächungskorrigierter“ Form oder „schwächungskorrigiert“ zur Beurteilung vorliegen.

- CT- und PET-Datensätze sind in der Regel koregistriert, wenn die betreffenden CT-Daten zur Schwächungskorrektur verwendet werden.
- PET/CT-Fusionsdatensätze: Diese beinhalten die gleichzeitige Darstellung koregistrierter molekulare (PET) und morphologischer (CT) Bildinformation.
- CT-Untersuchungen, welche der Korrektur der Streustrahlung bzw. der Schwächungskorrektur bei Erhalt anatomisch orientierender Bildinformation dienen, werden als „Niedrigdosis-CT“ („low-dose CT“) definiert. Ein Niedrigdosis-CT erfolgt mit reduziertem Röhrenstrom bzw. reduzierter Röhrenspannung.
- Die SSTR-PET/CT kann ein diagnostisches CT-Protokoll beinhalten (diagnostische CT nativ bzw. mit Kontrastmittel) bei entsprechender rechtfertigender Indikation. Dabei kann die SSTR-PET/CT eine separate diagnostische CT ersetzen. In diesem Falle müssen CT- und PET-Protokolle aufeinander abgestimmt werden.

Die SSTR-PET/CT kann den ganzen Körper oder Teilbereiche umfassen:

- „SSTR-PET/CT des erweiterten Ganzkörpers“: Diese Untersuchung umfasst den gesamten Körper von der Schädelkalotte bis zu den Füßen.
- „SSTR-PET/CT des Ganzkörpers“: Diese erstreckt sich von der Schädelbasis bis zur proximalen Femurdiaphyse.
- „Teilbereichs-SSTR-PET/CT“: Diese beinhaltet ein in axialer Ausdehnung vordefiniertes Untersuchungsfeld, welches z. B. einer einzelnen Bettposition der PET oder Körperregion des Patienten entspricht.
- Auch bei primär lokoregionären SSTR exprimierenden Tumoren (z. B. Meningeom) kann eine szintigraphische Untersuchung des Körperstamms sinnvoll sein (auch zur vergleichenden Evaluation des Normalgewebes in Relation zum Tumorgeschehen).

IV. Indikation, Klinische Anwendung der SSTR-PET/CT

A. Rechtsgrundlagen der SSTR-PET/CT

Im Rahmen der SSTR-PET/CT werden sowohl radioaktive Stoffe als auch Röntgenstrahlung angewendet. Somit sind bei der SSTR-PET/CT mittels ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE sowohl die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) als auch der Röntgenverordnung (RöV) sowie ferner andere Rechtsvorschriften, insbesondere das Arzneimittelgesetz (AMG), das Medizinproduktegesetz (MPG) und aufgrund dieser Gesetze erlassene Verordnungen zu beachten. Die Anwendung von ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE in der Diagnostik ist unter Bezugnahme auf § 2 Abs. 1 Satz 3 der Verordnung zur Änderung der AMRadV vom 22.12.2006 möglich. Es sind ferner bestimmte Anwendungen der Radiopharmaka bezeichnet, bei denen Synthese und Applikation in Anwesenheit des behandelnden Facharztes gemäß §13.2b des AMG erfolgen kann. Eine Herstellererlaubnis ist dabei nicht erforderlich. Es besteht allerdings eine Anzeigepflicht gemäß §67 AMG.

B. SSTR-PET/CT in der Onkologie

Das Management von Patienten mit vermehrt SSTR exprimierenden Tumoren erfolgt sinnvollerweise in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit. Im Kontext klinischer, pathologischer, laborchemischer, radiologischer, onkologischer und nuklearmedizinischer (Vor-)Befunde ist die SSTR-PET/CT indiziert für Diagnostik, Therapieplanung und Verlaufskontrolle des Tumorleidens. Gebräuchliche Indikationen der SSTR-PET/CT sind im ►Kasten zusammengefasst, wobei es nicht das Ziel dieser Leitlinie ist bzw. zum gegenwärtigen Zeitpunkt sein kann, den Evidenzgrad einzelner Indikationen abschließend zu bewerten.

C. Forschungsaspekte

Die Anwendung der SSTR-PET/CT bei nicht-onkologischen Fragestellungen ist



Indikation der SSTR-PET/CT

Onkologische Primärdiagnostik, Differenzialdiagnose und Staging

- Lokalisation und Staging vermehrt SSTR-exprimierender Tumore.
- Selektion einer geeigneten Stelle für eine Biopsie des Tumors oder seiner Absiedlungen.
- Suche nach einem unbekanntem Primärtumor mit vermehrter SSTR-Expression (z. B. im Falle einer Metastasierung als erste Tumormanifestation, oder bei hochgradigem klinischem Verdacht).
- In-vivo-Differenzierung neuer oder vorbekannter tumorsuspекter Läsionen anhand des SSTR-Phänotyps.
- Differenzialdiagnostische Abgrenzung der physiologischen SSTR-Expression von benignen bzw. malignen Pathologien.

Therapieplanung und Patientenmanagement bei Tumoren mit vermehrter SSTR-Expression

- In-vivo-Nachweis relevanter SSTR-Expression einer Tumormanifestation vor dem Hintergrund der diagnostischen oder therapeutischen Nutzbarkeit radioaktiv markierter Somatostatinanloga.

- Operationsplanung anhand des aktuellen Stagings oder Re-Stagings.
- Objektivierung des Operationsergebnisses. Beurteilung des Vorliegens residueller oder rezidivierender Tumormanifestationen. Differenzialdiagnostische Abgrenzung von Tumor versus Narbengewebe.
- Planung und Verlaufskontrolle internistisch-onkologischer Therapie (z. B. Chemotherapie, Prüfung des Rezeptorstatus vor Therapie mit nicht radioaktiven Somatostatinanloga).
- Planung und Verlaufskontrolle einer Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) unter Verwendung ^{90}Y - oder ^{177}Lu -markierter Radiopeptide (AWMF-Leitlinien-Register 031–045 [23]).
- Planung und Verlaufskontrolle radiologischer oder radiologisch-nuklearmedizinischer Interventionen (z. B. Biopsie, Radiofrequenzablation, Chemoembolisation, Selektive Intraarterielle Radiotherapie – SIRT).
- Planung und Verlaufskontrolle einer Strahlentherapie (z. B. Lokalisationsdiagnostik und Bestrahlungsplanung bei Meningeomen).

Gegenstand aktueller klinischer und experimenteller Forschung. Die Daten zur physiologischen Expression von SSTR im gesunden Gewebe und bei nicht malignen Krankheitsprozessen (z. B. Entzündung) haben jedoch maßgeblich zu einer besseren Differenzialdiagnose möglicher Störfaktoren der SSTR-PET/CT beigetragen, die zu einer Einschränkung der Spezifität des Untersuchungsverfahrens hinsichtlich der Tumordetektion führen können. Hinsichtlich der rechtfertigenden Indikation der diagnostischen CT wird verwiesen auf bereits publizierte Leitlinien der bezeichneten Fachgesellschaften (s. o.).

V. Herstellung der ^{68}Ga -DOTA-konjugierten Peptide ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE

Hinsichtlich der verwendeten $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren bzw. der DOTA-konjugierten Präkursoren und Peptide müssen die einschlägigen nationalen und europäischen Vorschriften einschließlich der Richtlinien „Guidance on current good radiopharmacy practice“ (cGRPP, s. u.) beachtet werden. ^{68}Ga -DOTATOC ist seit 2011 als ^{68}Ga -Edotreotide im europäischen Arzneibuch verzeichnet. ^{68}Ga -DOTATATE ist als Tracer noch nicht zugelassen. Die Lizenz für Gallium-DOTATATE befindet sich bei der Industrie. Zudem wird eine GMP-konforme Herstellung und -entsprechende Erlaubnis gefordert, die dann auch Studien

ermöglichen (Ausnahme, vergleiche §13.2b. AMG). Derzeit sind verschiedene $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren in Gebrauch, die ^{68}Ga im sauren Milieu bereitstellen (0,05–1 N HCl). Für radioaktive Markierungen der DOTA-konjugierten Peptide sind verschiedene Techniken publiziert worden (in der Regel als halb- oder vollautomatisierte Systeme). Die Konzentration des Eluats erfolgt dabei mittels Anionen- oder Kationenaustausch-Technik, oder unter direkter Verwendung des Eluates für die Radiomarkierung. Nach Reinigungsschritten geschieht die aseptische Formulierung und Qualitätskontrolle gemäß den Veröffentlichungen der Europäischen Arzneibuch-Kommission und den Empfehlungen der DGN.

VI. Durchführung der SSTR-PET/CT-Untersuchung

A. (Kontra-) Indikationsprüfung

Ziel ist die Prüfung der rechtfertigenden Indikation und Evaluierung hinsichtlich des Vorliegens relativer oder absoluter Kontraindikationen. Im Fall von Schwangerschaft und Stillzeit wird verwiesen auf die Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“, AWMF-Registernummer 031–030 (s. o.).

B. Pausieren therapeutischer, nicht radioaktiv markierter Somatostatinanloga

Vor der Durchführung der SSTR-PET/CT Untersuchung wird in der Regel in interdisziplinärer Absprache die laufende therapeutische Einnahme nicht radioaktiv markierter Somatostatinanloga nach Möglichkeit pausiert. Dies ist aus klinischen Erwägungen (Symptomatologie, z. B. bei endokrin aktiven Tumoren) nicht immer durchführbar. Im jedem Falle erfolgt eine genaue Dokumentation der entsprechenden Medikation und deren letzter Einnahme. Der Einfluss therapeutisch verabreichter Somatostatinanloga auf die SSTR-PET/CT ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und daher nicht abschließend zu bewerten. Experimentelle und klinische Daten zeigten einen signifikanten Einfluss nicht radioaktiv markierter Somatostatin-

agonisten auf die Anzahl der zur Ligand-Rezeptor-Bindung zur Verfügung stehenden Bindungsstellen auf der Zelloberfläche, insbesondere durch Rezeptorinternalisierung (7, 37). Bedingt durch die Präsenz nicht radioaktiver Somatostatinanaloga wurde im Gewebe die Zahl der zur Verfügung stehenden Bindungsstellen reduziert.

C. Vorgehensweise

- Wenn ein Sistieren der Medikation mit nicht radioaktiven Somatostatinanaloga medizinisch vertretbar erscheint, werden Depot-Präparate über 4 Wochen, Präparate mit kurzer Wirksamkeit über 24 Stunden sistiert. Im Falle der Verwendung eines Depot-Präparates wird der Untersuchungszeitpunkt der SSTR-PET/CT möglichst unmittelbar vor dessen erneuter Verabreichung gewählt.
- Ist eine Unterbrechung der Therapie mit Somatostatinanaloga nicht möglich bzw. sind die Medikationspausen kürzer als vorgegeben, so sollte das Intervall bis zur SSTR-PET/CT so lange wie klinisch vertretbar gewählt werden.
- Eine Dokumentation der bisherigen Therapie mit nicht radioaktiven Somatostatinanaloga ist in jedem Falle wichtig und sollte bei Indikationsstellung zur SSTR-PET/CT vorliegen. Sie beinhaltet bisherige aktuelle Gaben nicht radioaktiver Somatostatinanaloga sowie das Sistieren der Therapie (Präparat, Art der Verabreichung, Datum und Uhrzeit der letzten Gabe).
- Die therapeutische Gabe nicht radioaktiver Somatostatinanaloga kann unmittelbar nach Beendigung der SSTR-PET/CT wiederaufgenommen werden.

D. Patientenvorbereitung vor SSTR-PET/CT

Zur Durchführung der SSTR-PET/CT müssen die Patienten nicht nüchtern sein. Zur pharmakologischen Interaktion von Nikotin und der Bindung von Somatostatinrezeptorliganden an den Rezeptor liegen bislang keine ausreichenden Daten vor, wobei Interaktionen von Nikotin und G-Protein gekoppelten Rezeptoren für verschiedene Zielgewebe beschrieben sind. Ebenfalls liegen bislang keine entsprechen-

den ausreichenden Daten zur Wirkung von Sedativa oder Rezeptor-wirksamer Herzkreislaufmedikation vor. Es wird daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine genaue Dokumentation der Medikation (ggf. auch von Noxen) empfohlen. Eine ausreichende Hydrierung der Patienten ist sinnvoll. Der Parameter der Rezeptorbindung wird durch den Blutzuckerspiegel nicht beeinflusst.

Nach Injektion der Somatostatinrezeptorliganden ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE sind während der Wartezeit bis zur Messung auf der PET/CT-Kamera keine speziellen Maßnahmen erforderlich. In der klinischen Routine orientiert sich der Verfahrensablauf weitgehend an dem der FDG-PET/CT:

- Zur allgemeinen Vorbereitung des Patienten zur CT wird verwiesen auf pu-

Notwendige Vorinformation der SSTR-PET/CT

- Bildgebende radiologische und nuklearmedizinische Voruntersuchungen möglichst in digitaler (DICOM Format) und schriftlicher Form.
- Spezifische Untersuchungsverfahren und Laborparameter(-Verlauf), insbesondere bei sekretorisch aktiven Tumoren.
- Behandlungen vor der aktuellen SSTR-PET/CT.
- Operationen/Biopsien.
- Histologie, molekulare Marker, Rezeptorexpression, Proliferationsrate (Ki-67/MIB-1).
- Radiologische Interventionen, Strahlentherapie, Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), Selektive Intraarterielle Radiotherapie (SIRT).
- Chemotherapie.
- Therapeutische Gabe nicht radioaktiver Somatostatinanaloga.
- Weitere Medikation.
- Weitere akute und chronische Erkrankungen.
- Aktuelle Infektionen und Entzündungsherde.
- Fähigkeit des Patienten, für die Dauer der Untersuchung still zu liegen, Vorliegen einer Klaustrophobie.

blizierte Leitlinien der FDG-PET/CT (s. o.) (32, 36).

- Bei rechtfertigender Indikation zur diagnostischen CT mit jodhaltigem Kontrastmittel müssen entsprechende geltende Kontraindikationen und Einschränkungen berücksichtigt werden, insbesondere eine mögliche oder vorbestehend bekannte Überempfindlichkeit gegen jodhaltige Kontrastmittel, relevante Komorbiditäten einschließlich Diabetes mellitus, Hypertonie und Nierenerkrankungen sowie der Medikamentenanamnese (inklusive Einnahme nephrotoxischer Substanzen, früherer Kontrastmittelgaben und oraler Antidiabetika).
- Die Indikation zur Gabe intravenöser jodhaltiger Kontrastmittel sollte bei entsprechendem Risikoprofil gemäß hausinterner Richtlinie (Standard Operating Procedure, SOP) und geltenden Handlungsempfehlungen (www.esur.org) abgewogen werden. Es sollten, falls erforderlich, prophylaktische Maßnahmen zur Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ergriffen werden.
- Im Falle von vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen (Anamnese, TSH, ggf. fT3, fT4) sollten geeignete Maßnahmen zur Vermeidung unerwünschter jodinduzierter Nebenwirkungen ergriffen werden.
- Zudem sollte im Falle der Notwendigkeit eines intraluminalen Kontrastmittels ein negatives Kontrastmittel für gastrointestinale Untersuchungen verabreicht werden.

E. Notwendige Patientinformationen

Im Vorfeld der SSTR-PET/CT-Untersuchung sollte die auf die Fragestellung fokussierte Krankengeschichte erhoben werden wie Erstdiagnose, Art und Lokalisation der Tumormanifestation(en), Art der Diagnosesicherung und bisherige Therapiemaßnahmen. Die notwendigen Patientinformationen sind im ►Kasten festgehalten.



F. Vorsichtsmaßnahmen

Vergleiche auch hierzu die Leitlinie „Nuklearmedizinische Bildgebung“, AWMF-Registernummer 031–030 (s. o.).

G. Strahlenexposition

Es wird vergleichend hingewiesen auf die oben erwähnten publizierten Leitlinien der DGN und EANM. Die SSTR-PET/CT-Untersuchung ist für den Patienten mit einer Strahlenexposition verbunden, so dass sie einer sorgfältigen Rechtfertigung und Optimierung bedürfen. Unnötige Wiederholungsuntersuchungen und vermeidbar hohe Strahlenexpositionen sind zu vermeiden. In Abhängigkeit von klinischer Fragestellung, rechtfertigender Indikation und Begleiterkrankungen und Konstitution wird für jeden Einzelfall das Untersuchungsprotokoll gemeinsam durch fachkundige Ärztinnen und Ärzte der Nuklearmedizin und der Radiologie festgelegt.

Bei der SSTR-PET/CT ergibt sich die Strahlenexposition des Patienten aus der Summe der Strahlenexpositionen des PET-Radiopharmazeutikums und der CT. Gemäß den Vorgaben des Bundesamtes für Strahlenschutz, den Empfehlungen der Strahlenschutzkommission, der Strahlenschutzverordnung und Röntgenverordnung sind Maßnahmen zur Begrenzung der mit der CT- bzw. der PET-Untersuchung verknüpften Strahlenexposition so weit wie möglich zu vorzunehmen.

Nach Injektion von 100 MBq des Radiopharmakons ^{68}Ga -DOTATOC (bzw. ^{68}Ga -DOTATATE) ergibt sich für den Erwachsenen nach aktuellen dosimetrischen Untersuchungen eine effektive Dosis von 2,1 mSv (bzw. 2,1 mSv) (26).

Für eine applizierte typische Referenzaktivität von 100–200 MBq ergibt sich somit für ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE eine effektive Dosis von $\leq 4,2$ mSv.

Initiale Untersuchungen hatten vergleichbare Ergebnisse pro Injektion von jeweils 100 MBq des Radiopharmakons ergeben mit einer effektiven Dosis von 2,3 mSv (^{68}Ga -DOTATOC; 11) bzw. 2,6 mSv (^{68}Ga -DOTATATE; 38) (► Tab. 2).

H. Applikation von ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE

1. Applizierte Aktivität

Es werden je nach Gerätespezifikation für eine PET/CT-Untersuchung mit ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE **Aktivitäten von 100–200 MBq** intravenös appliziert.

Aktuell liegen seitens der Strahlenschutzkommission bzw. der deutschen Genehmigungsbehörden hinsichtlich der zu applizierenden Aktivitäten von ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE keine verbindlichen Maßgaben vor. Es werden in der gegenwärtigen Leitlinie der EANM (39) applizierte Aktivitäten von 100–200 MBq dieser Liganden bei erwachsenen Patienten empfohlen. Da die Aussagekraft der SSTR-PET/CT letztlich von der präzisen Koregistrierung beider Untersuchungsteile abhängt und die PET-Untersuchung nicht unnötig durch die Applikation geringer Aktivitätsmengen verlängert werden sollte, ist bei normalgewichtigen Erwachsenen eine applizierte Aktivität von 80 MBq nicht zu unterschreiten.

2. Effektive Dosis resultierend aus dem CT-Anteil der Untersuchung

Die Strahlenexposition infolge CT im Rahmen der SSTR-PET/CT ist vom Untersuchungsprotokoll abhängig:

- Niedrigdosis-CT (geringer Röhrenstrom und ggf. niedrige Röhrenspannung).
- Diagnostische CT (Röhrenstrom bzw. Röhrenspannung sind für die jeweilige Untersuchung optimiert).
- Die aus dem CT-Protokoll resultierende Strahlenexposition ergibt sich aus der Summe der einzelnen CT-Untersuchungen während der SSTR-PET/CT. Es tragen hierzu bei:
 - Topogramm(e).
 - Zur Schwächungskorrektur verwendete CT-Untersuchung(en).
 - Weitere CT-Untersuchungen bei Mehrphasenuntersuchungen (z. B. Leber, Abdomen, HNO Bereich), bei Zusatzaufnahmen (z. B. bei Bewegung des Patienten) sowie ggf. bei Spezialaufnahmen (z. B. dynamische oder statische Aufnahmen eines Teil-

bereiches bzw. Untersuchung im „List-Mode“, Atemprotokolle, getriggerte Aufnahmen, Planungs-CT vor Radiatio).

- Die effektive Dosis des CT-Anteils liegt nach Multicenter-Untersuchungen im Bereich von 1–3 mSv (Niedrigdosis-CT) bzw. 14–18 mSv (diagnostisches CT), kann aber in Ausnahmefällen auch höher liegen (36).
- Die Strahlenexposition durch die individuellen CT-Protokolle ist individuell zu ermitteln. Dabei werden die dosimetrischen Kenndaten der CT-Protokolle in der Regel automatisch dokumentiert.
- Zur Optimierung von PET/CT-Untersuchungen sollten sowohl allgemeine und gerätespezifische Dosisreduktionstechniken eingesetzt werden.

I. Datenakquisition, Betrieb von PET und CT

1. PET-Anteil, Richtlinien

Die Bildakquisition erfolgt analog den allgemeinen Standards der für die FDG-PET/CT geltenden Richt- und Leitlinien (32, 36). Darüber hinaus kann die Leitlinie „Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ^{68}Ga -DOTA conjugated peptides: ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE“ der EANM zu Rate gezogen werden (39).

2. CT-Anteil, Richtlinien

Bei der Bildakquisition für die CT sind die für Deutschland geltenden Richt- und Leitlinien zu beachten. Für Bildakquisition und Bildqualität der CT maßgebend sind die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über „Kriterien zur Qualitätssicherung in der radiologischen Diagnostik gemäß § 136 SGB V“ in der Fassung vom 17. Juni 1992, zuletzt geändert am 17. Dezember 1996, außerdem die „Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie (gem. Beschluss des Vorstandes der Bundesärztekammer vom 23. November 2007)“ (s. o.).

J. Patientenlagerung

Der Patient sollte geeignete Kleidung tragen. Metallgegenstände sind zu entfernen. Der Patient wird instruiert, für die Dauer der PET/CT-Akquisition ruhig zu liegen. Durch Eigenbewegung des Patienten bedingte Artefakte werden durch eine entsprechende Lagerung, ggf. durch Vorbehandlung und ein adaptiertes Akquisitionsprotokoll minimiert (s. u.). Grundsätzlich sind dabei Aufhärungsartefakte im Bereich des Körperstamms wie auch Bildartefakte durch transversale Gesichtsfeldüberschreitungen zu vermeiden. Es empfiehlt sich die Lagerung mit den Armen über dem Kopf, wenn dies seitens des Patienten toleriert wird. Werden die SSTR-PET/CT-Bilddaten zur Bestrahlungsplanung genutzt, sollte die Untersuchung in individueller Bestrahlungslagerung durchgeführt werden (spezielle Lagerungshilfen).

K. Protokoll der CT-Bildgebung

Verwendung finden grundsätzlich computertomographische Aufnahmeprotokolle, die entsprechend der dosimetrischen Kenndaten unterteilt werden:

- Niedrigdosis-CT.
- Diagnostische CT.

Dabei handelt es sich um verschiedene etablierte, in den lokalen gerätebezogenen Handlungsanweisungen (Standard Operating Procedures) definierte sowie auf den gesetzlichen Vorgaben und Handlungsempfehlungen (s. u.) basierende Untersuchungsprotokolle ohne bzw. unter Verwendung intravenöser und intrakavitärer Kontrastmittel (32, 36).

Das CT-Untersuchungsprotokoll ist individuell für den Patienten festzulegen und wird bei der SSTR-PET/CT maßgeblich bestimmt durch:

- Fragestellung.
- Vorbefunde (frühere PET/CT, CT oder MRT, nativ bzw. mit Kontrastmittel; weitere nuklearmedizinische oder radiologische Befunde).
- Komorbiditäten wie Diabetes, Einschränkung der Nierenfunktion sowie Funktionsstörungen der Schilddrüse, Kontrastmittelunverträglichkeiten welche relative oder absolute Kontraindikationen

zur Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bedingen können (siehe Vorbereitung des Patienten).

- Tumorart, Histologie, Genotyp (bekannt oder vermutet), Körperregion, Lokalisation des Primärtumors bzw. Ausbreitung der Tumormanifestationen (bekannt oder vermutet).
- Geplantes Auswerteverfahren, insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen.

Die Wahl des Untersuchungsprotokolls der SSTR-PET/CT und die Koordination von PET- und CT-Protokoll erfordert die enge Kooperation der bildgebenden Fachdisziplinen. Dabei sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Dosisoptimierung: Dosis-minimierende Aspekte müssen berücksichtigt werden.
- Reproduzierbarkeit der Untersuchungsmethoden: Bei der SSTR-PET/CT erlauben die Bilddaten der diagnostischen CT (und häufig auch der Niedrigdosis-CT) eine Nutzung morphologischer Informationen, um die Lokalisation und die Ausdehnung maligner Erkrankungen mit maximaler räumlicher Auflösung zu charakterisieren. Damit ist eine reproduzierbare Auswertung der morphologischen Verlaufskontrolle (z. B. nach RECIST Kriterien möglich (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)).
- Artefaktminimierung: PET- und CT-Protokolle müssen so aneinander angepasst sein, dass aus der Kombination resultierende Artefakte minimiert werden können (z. B. Artefakte bei der Schwächungskorrektur durch positive intravenöse oder intrakavitäre Kontrastmittel sowie Atem- oder Bewegungsartefakte des Patienten).
 - Entsprechend sind positive Kontrastmittel zur gastrointestinalen Kontrastierung möglichst zu vermeiden.
 - Dagegen sollte ggf. negativen intraluminalen Kontrastmitteln der Vorzug gegeben werden (z. B. 2,5 g Mannit auf einen Liter Wasser, orale Gabe).
 - Die Nutzung von innerhalb der arteriellen Kontrastmittelpphase erhobenen CT-Bilddaten zur Schwächungskorrektur der Emissionsdaten ist zu vermeiden.

- Bei Nutzung innerhalb der venösen Kontrastmittelpphase erhobener CT-Daten zur Schwächungskorrektur der Emissionsdaten sind ggf. resultierende Fehler hinsichtlich der berechneten regionalen Traceraufnahme im Normalgewebe bzw. in den Tumormanifestationen zu bedenken (32).
- Es ist dabei anzumerken, dass Verfahren der retrospektiven Co-Registrierung von PET- und CT-Bildern in der vorliegenden Leitlinie nicht behandelt werden, da sie nicht mehr dem Stand der Technik entsprechen und heute bei der PET/CT lediglich in Einzelfällen Anwendung finden, z. B. zur Korrektur bei Fehlregistrierung von PET- und CT-Anteil.
- Es werden schließlich bei entsprechender Möglichkeit spezielle Atemprotokolle empfohlen.
- Eine zusätzliche wichtige Entscheidungshilfe zur Wahl der CT-Protokolle ergibt sich analog zur CT-Anwendung im Rahmen der onkologischen FDG-PET/CT gemäß aktueller EANM-Leitlinie (32).

L. Protokoll der PET-Bildgebung

SSTR-PET-Bilder sollten zu einem festen Zeitpunkt nach i. v. Applikation des Radiopharmazeutikums akquiriert werden. Die Aufnahmezeit (Uptakezeit) ist dabei durch Zeit zwischen Tracerinjektion und Daten-Akquisition definiert und sollte dokumentiert werden.

M. Empfohlener Aufnahmezeitpunkt (Uptakezeit) der SSTR-PET/CT

Beginn der Datenakquisition 60 min (Spanne: 45–75 min p. i.) nach Injektion des Radiopharmazeutikums (^{68}Ga -DOTA-TOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE). Aktuelle Untersuchungen einer größeren Zahl von mit ^{68}Ga -DOTATOC untersuchten Patienten zeigten für das Intervall von 30 bis 90 Minuten p. i. keinen Einfluss der Uptakezeit auf den Aufnahmeparameter im Normalgewebe (5). Die Uptakezeit sollte dennoch in der lokalen standardisierten Arbeitsanweisung (SOP) der SSTR-PET/CT



fest definiert sein und individuell dokumentiert werden, insbesondere dann, wenn (semi-)quantitative Bindungsparameter erhoben bzw. im Verlauf beurteilt werden sollen.

Je nach Toleranz des Patienten, applizierter Aktivität, Körpergewicht und Geräteparametern variiert die Akquisitionszeit für Emissionsbilder in der Regel von 2–5 Minuten pro Bettposition. Die durchschnittliche Akquisitionszeit für eine Körperstamm SSTR-PET/CT beträgt derzeit ca. 15 Minuten in Abhängigkeit vom PET/CT Gerät. Die Akquisitionszeit kann bei Bedarf angepasst werden.

Die gebräuchliche Quantifizierung der Traceraufnahme (Uptake) unter Verwendung des definierten Aufnahme-Wertes (Standardized uptake value, SUV) wird in der Leitlinie „FDG-PET/CT in der Onkologie“ (36) bzw. der umfangreichen methodischen Literatur diskutiert. Bei Ermittlung (semi-) quantitativer Parameter der Traceraufnahme sind methodische Fehler zu vermeiden. Die Genauigkeit der Bestimmung der regionalen Traceraufnahme einer Tumoraläsion hängt neben der räumlichen Ausdehnung und Abgrenzbarkeit der Läsion (mittels PET oder CT) von Auflösung und Kalibrierung des Positronenemissionstomographen ab. Gegebenenfalls ist mit Partialvolumeneffekten zu rechnen, welche z. B. bei kleinen Strukturen wie Lymphknoten zu einer Unterschätzung der wahren Traceraufnahme führen (5). Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Datenauswertung (vgl. VII.) werden zudem, abgesehen vom Patienten, von gerätetechnischen Parametern bzw. den Untersuchungs- und Auswertungsprotokollen beeinflusst. Von Bedeutung sind dabei insbesondere Patientenbewegungen (Atmung, Herzaktion, Eigenbewegung, Compliance) sowie die Qualität der Schwächungskorrektur und Rekonstruktion. Zur letzterer ist festzuhalten, dass zur reproduzierbaren quantitativen Bestimmung der Traceraufnahme in Verlaufsuntersuchungen ein geeignetes und validiertes Rekonstruktionsverfahren gewählt werden sollte. Ein entsprechendes („konservatives“) Rekonstruktionsverfahren sollte verwendet werden, da der quantitative Aspekt der PET, d. h. beispielsweise Betrag und Reproduzierbarkeit des Bindungsparameters SUV, bei Anwendung ite-

rativer auf maximale Ortsauflösung abzielender Rekonstruktionsverfahren beeinträchtigt werden kann.

N. Interventionen vor bzw. während der Untersuchung

Die ausreichende Hydrierung des Patienten wird empfohlen. Durch den aktuellen Gesundheitszustand bzw. subjektive Befindlichkeit und Willensäußerung des Patienten sind Änderungen im Untersuchungsprotokoll bzw. der Abbruch der Untersuchung jederzeit möglich. Ein entsprechendes leitliniengerechtes und zudem auf den Patienten in der speziellen Untersuchungssituation adaptiertes Patientenmanagement ist vorausgesetzt und in den lokalen SOPs dokumentiert.

VII. Datenauswertung und Befund

Zur Befundung der SSTR-PET/CT sind grundsätzliche Prinzipien der strukturierten und standardisierten Befunderstellung des nuklearmedizinischen bzw. des radiologischen Befundberichtes vorzusetzen, die in den Handlungsanweisungen der Fachgesellschaften bzw. den lokalen Handlungsanweisungen dokumentiert sind. Besonders empfehlenswert ist zudem die aktuelle Publikation „Good practice for radiological reporting. Guidelines from the European Society of Radiology“ (40).

A. CT-Daten-Rekonstruktion

Das Vorgehen erfolgt analog zur onkologischen FDG-PET/CT (vgl. auch aktuelle Leitlinien der DGN und EANM (32, 36) unter Rekonstruktion der während der PET/CT-Untersuchung durchgeführten CT-Transmissionsmessungen und weiterer separater CTs mittels gefilterter Rückprojektion (möglichst isotrope Voxel zur optimierten Bilddarstellungen in koronarer bzw. sagittaler Schnittführung).

B. PET-Daten-Rekonstruktion

Vergleiche auch Leitlinien der DGN und EANM (s. o.). Es sollten quantitativ auswertbare konservative sowie auf maximale

Ortsauflösung zielende iterative Rekonstruktionsverfahren zur Anwendung kommen.

Die Rekonstruktion der Bilddaten erfolgt sowohl mit als auch ohne Schwächungskorrektur, da beide Bilddatensätze zur Befundung genutzt werden. Zudem lassen sich somit potenzielle Rekonstruktionsartefakte bedingt durch die CT-basierte Schwächungskorrektur erkennen.

C. Bilddatendarstellung

Zur Befundung wird der jeweilige rekonstruierte PET-Bilddatensatz (3D-Volumendaten, mit bzw. ohne Schwächungskorrektur) in Schichten (transaxial, koronar, sagittal) sowie als Maximum-Intensitäts-Projektionen (MIPS) dargestellt.

Die den PET/CT-Systemen angebotenen Befundungs-, Dokumentations- und Archivierungs-Softwarepakete ermöglichen die Darstellung der aktuellen PET- und CT-Bilddaten in Koregistrierung, als Fusionsbilder in drei Hauptachsen (ggf. in zusätzlichen Schnittführungen bzw. nach Reorientierung).

Zudem ist die Erstellung von Maximum-Intensitäts-Projektionen angezeigt. Sinnvoll sind ferner befundrelevante Einzelbilder und ggf. dynamische Bildserien. Im Falle von Voraufnahmen (z. B. SSTR-PET/CT oder sonstige relevante Bildgebung) ist eine methodisch vergleichbare Darstellung koregistrierter Bilddaten im Verlauf bzw. im Kontext angezeigt.

D. Analysemethoden zur Befunderstellung der PET-Daten

Analyse der PET-Bilddaten und Befunderstellung erfolgen methodisch analog zum Vorgehen bei der FDG-PET/CT (32, 36). Bei der SSTR-PET/CT ist dabei die genaue Kenntnis der physiologischen SSTR-Expression, des SSTR-vermittelten Uptakes und der unspezifischen Aufnahme der Radiopeptide ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE im Normalgewebe bzw. der vermuteten Tumorentitäten vorzusetzen (5, 13, 19–21). Notwendige Angaben des Befundberichtes und Dokumentation der SSTR-PET/CT sind im ►Kasten zusammengefasst.

Tab. 2 Effektive Dosis des PET-Anteils gemäß bei Patienten erhobener dosimetrischer Daten [26]

Radiopharmakon	Applizierte Aktivität (MBq)	Kritisches Organ (mGy/MBq)	Effektive Dosis (mSv/MBq)
⁶⁸ Ga-DOTATOC	100–200	Harnblase (0,119)	0,021
⁶⁸ Ga-DOTATATE	100–200	Milz (0,109)	0,021

Visuelle Analyse: Die qualitative Bewertung der SSTR-Expression erfolgt durch visuelle Beurteilung der regionalen Traceraufnahme im Seitenvergleich (bei paarigen Organen), im Vergleich zu einem nicht erkrankten Referenzorgan (z. B. Leber, Milz), zu einer rezeptorfreen bzw. rezeptorarmen Referenzregion (z. B. Skelettmuskel, Blutpool) oder zur tumorfreien Umgebung als Referenzregion. Es können dabei visuelle „Tumorscores“ gebildet werden, welche die regionale tumorbezogene Traceraufnahme in Beziehung setzt zu einem Referenzniveau. Demnach wäre als gebräuchliches Beispiel die Traceraufnahme im Tumorgewebe eines Patienten zu klassifizieren als „niedriger“, „gleich“ bzw. „oberhalb“ des Leberniveaus. Ferner können bestimmte, in der Regel auch prognostisch relevante Verteilungsmuster der Tumormanifestationen identifiziert werden als „solitär“, „multipel“ oder bestimmte Organsysteme einbeziehend („Leberbefall“, „Knochenbefall“). Anzahl bzw. anatomische Lage vermehrt SSTR exprimierender (rezeptorpositiver) Manifestationen sollten dokumentiert werden.

Quantitative Analyse: Als quantitativer Parameter der Traceraufnahme und als Maß der SSTR-Distribution im Gewebe sind maximaler (bzw. mittlerer) SUV etabliert:

- SUV_{max}, SUV_{mean}.

Für die SSTR-PET/CT sind derzeit noch keine Referenzwerte zur Verlaufsbeurteilung verfügbar. Es sollte aber zur Verlaufsbeurteilung auf Vergleichbarkeit bzw. Unterschiede der Untersuchungsbedingungen geachtet werden (Beachtung von begleitender medikamentöser Therapie, Untersuchungsprotokollen, Rekonstruktions- und Analyseverfahren der Voruntersuchung). Normalwerte des SUV_{max} im gesunden Gewebe sind für Somatostatinrezeptorliganden sowohl für ⁶⁸Ga-DOTATOC und

⁶⁸Ga-DOTATATE vorbeschrieben (5, 13, 19–219).

In Analogie zu den o. g. visuellen „Tumorscores“ können zusätzlich auch Aufnahme-Quotienten durch Normalisierung der regionalen Traceraufnahme auf ein tumorfreies Referenzorgan (oder Referenzgewebe) berechnet werden. Quantitativ entspricht die hierbei ermittelte dimensionslose Größe des Aufnahme-Quotienten den auf eine vorgegebene tumorfreie Referenz bezogenen relativen Uptake der untersuchten Läsion (SUVR):

- $UVR = SUV \text{ der Läsion} / SUV \text{ der Referenz}$.

Wird als Referenzregion eine tumorfreie Umgebung der Läsion definiert, so kann der berechnete Quotient auch als „Target-to-Background-Ratio“ (TBR) bezeichnet werden. SUV_R und TBR reflektieren jeweils das Verhältnis der Radioaktivitätskonzentrationen einer Läsion versus Referenz unabhängig von der applizierten Aktivität oder dem Körpergewicht des Patienten. Quantitativ werden SUV_R und TBR maßgeblich bedingt durch die patientenbezogene Definitionen der Quotienten (z. B. SUV_{max} der Läsion / SUV_{mean} der Leber). Eine Referenzregion muss dabei unter Berücksichtigung der SSTR-Expression im Normalgewebe nicht notwendigerweise rezeptorfrei oder rezeptorarm sein. Zudem ist beispielsweise im Falle einer neu aufgetretenen Lebermetastasierung eine Normalisierung der Traceraufnahme auf das Referenzorgan Leber im Verlauf nicht möglich.

Bei der standardisierten Befunderhebung und Wertung der SSTR-PET/CT ist eine klare und reproduzierbare Beschreibung der verwendeten quantitativen Parameter erforderlich.

E. Analysemethoden zur Befunderstellung der CT Daten

Analyse und Befundung der CT-Bilddaten erfolgen gemäß der „Leitlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in der Computertomographie“. Bei Verlaufsuntersuchungen ist eine reproduzierbare Auswertung der Morphologie z. B. nach RECIST-Kriterien („Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“) in aktueller Version möglich.

F. Dokumentation der PET/CT

Siehe ► Kasten.

G. Befundbericht der PET/CT

Siehe ► Kasten.

H. Besonderheiten der SSTR-PET/CT zur Bestrahlungsplanung

Die Verwendung von SSTR-PET/CT-Datensätzen kann in speziellen Fragestellungen ein geeignetes Verfahren der Bestrahlungsplanung darstellen, z. B. bei Meningeomen. Ansonsten haben strahlentherapeutische Maßnahmen bei der Therapie hochdifferenzierter SSTR-positiver Tumore eher einen geringen Stellenwert. Die Einbeziehung der SSTR-PET/CT setzt grundsätzlich eine enge Kooperation von Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Radiologie voraus. Das beinhaltet insbesondere die zeitliche und methodische Abstimmung der Untersuchungsprotokolle und die Verwendung gemeinsamer Lagerungshilfen.

VIII. Qualitätskontrolle

Vgl. auch oben benannte Leitlinien.

A. Radiopharmazeutika

Hinsichtlich der Qualitätskontrolle verwendeter Radiopharmazeutika wird auf die aktuelle Fassung der europäischen Leitlinie „Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals“ verwiesen (41, 42).

Befundbericht der SSTR-PET/CT

Dokumentation, Beurteilung und Procedere

Dokumentation

- Klinische Informationen (rechtfertigende Indikation für die Untersuchung, untersuchungsrelevante Anamnese, abrechnungsrelevante Informationen, Identifikationsdaten).
- Radiopharmazeutikum mit applizierter Aktivität, Injektionsart, ggf. Lokalisationsangabe der Injektion, Aufnahmezeitpunkt der Untersuchung p. i. (Uptakezeit), Körpergewicht und Größe des Patienten.
- Untersuchungsablauf und Bildgebungsprotokoll: CT-Protokoll, Kontrastmittelgaben, PET-Protokoll (dynamisch bzw. statisch, Art der Rekonstruktion, Gesichtsfeld und Patientenpositionierung: Ganzkörper-, Körperstamm- oder Teilbereich SSTR-PET/CT).
- Angabe von Medikamenten, die am Untersuchungstag zusätzlich verabreicht wurden (ggf. Dokumentation des Zustands des Patienten unter bzw. zum Ende der PET/CT).
- Bereitgestellte Bilddokumentation: Dem Patienten bzw. dem Zuweiser sollten die originalen SSTR-PET/CT-Bilddaten auf mobilem Datenträger im DICOM-Format (optional mit geeigneter Visualisierungssoftware) zur Verfügung gestellt werden.

Beurteilung, Procedere

- Lokalisation, Ausdehnung und Intensität pathologischer Mehr- oder Minder-Anreicherungen sowie Beschreibung der Morphologie und ggf. des Kontrastmittelverhaltens ebendort.

- Die Traceraufnahme kann dabei als „umschrieben“, „inhomogen“ oder „diffus“ verändert erscheinen. Der Grad der Mehr- oder Minderaufnahme kann relativ beschreibend als „schwach“, „mäßig“ oder „deutlich“ bewertet werden.
- Ein Vergleich zur Umgebung bzw. zu einem definierten Referenzgewebe des Patienten bzw. eines Vergleichskollektives (z. B. Leberparenchym, Milz, Skelettmuskel) ist dabei in der Regel sinnvoll.
- Die Bestimmung des maximalen bzw. des mittleren SUV im (Herd-) Befund mit Dokumentation der jeweiligen Zielregion (bzw. des Zielvolumens) sollte erfolgen sowie ggf. ein quantitativer Vergleich mit dem Referenzgewebe des Patienten (z. B. Seitenvergleich) bzw. der Abweichung vom „Normalbefund“ eines Vergleichskollektives.
- Unabhängig vom szintigraphischen Befund sollten der Bericht alle im CT-Teil der Untersuchung diagnostizierten Befunde beinhalten, sofern CT-Protokoll und Bildqualität eine ausreichende Bildgebung hinsichtlich der Fragestellung gewährleisten. Es ist anzumerken, dass für bestimmte Fragestellungen bzw. Regionen bereits im Niedrigdosis-CT ggf. eine diagnostisch ausreichende Bildqualität erreicht werden kann (z. B. Skelettsystem, Lunge).
- Faktoren, die die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung beeinflussen, sollten angegeben werden (z. B. kleine Läsionen, entzündliche oder postinterventionelle Veränderungen in der Nähe der jeweiligen Läsion oder topographische Nähe zu einer Region hoher physiologischer Rezeptorexpression sowie mögliche Interaktion mit nicht radioaktiven Somatostatinanaloge).

- Die technische Qualität der Studie sollte bewertet werden (z. B. Limitationen durch Bewegungsartefakte, Traceranreicherung im NBKS, Kontaminationen, CT-Artefakte oder hohes Patientengewicht).
- Beantwortung der klinischen Fragestellung: Diagnosen im Sinne der Fragestellung.
- Weitere Diagnosen, Normvarianten.
- Cave: Eindeutige Diagnosen wo immer möglich (ggf. mit Evidenzgrad und relevanten Differenzialdiagnosen).
- Der morphologische und ggf. szintigraphische Vergleich mit vorangegangenen Untersuchungen (insbesondere SSTR-PET/CT bzw. weitere Schnittbildgebung) sollte Teil des Befundberichtes sein.
- Wenn angemessen oder zur weiteren Differenzialdiagnose erforderlich, sollten Verlaufs- und/oder zusätzliche Untersuchungen empfohlen werden.
- Wertung und Einbindung des Befundes in das Gesamtprozedere (z. B. weitere therapeutische Maßnahmen, ggf. voraussichtliche Daten für Verlaufskontrollen, Tumorkonferenzen, etc.).
- Sollte sich durch die Befundlage der aktuellen SSTR-PET/CT ein akuter Handlungsbedarf aus neu aufgetretenen Diagnosen ergeben (z. B. Pneumonie, Abszess, Frakturgefahr) wird der Zuweiser bzw. der weiterbehandelnde Arzt in üblicher Weise direkt kontaktiert.

B. Instrumentierung

1. PET

Es werden Geräte mit einer allgemeinen Bauartzulassung verwendet.

2. CT

Es werden Geräte mit einer allgemeinen Bauartzulassung verwendet und die Inbetriebnahme erfolgt im Anzeigeverfahren gemäß RöV.

C. Notfallmaßnahmen

Eine Handlungsanweisung für die Erkennung und Behandlung von Notfällen ist allgemein zugänglich im Bereich der PET/CT-Untersuchungseinheit vorzuhalten. Dies gilt bei der Somatostatin-PET/CT z. B. für Unverträglichkeiten oder anaphylaktische Reaktionen auf jodhaltiges Röntgenkontrastmittel. Das Personal muss regelmäßig geschult werden. Die notwendigen

Medikamente und Geräte müssen vorhanden sein und sind regelmäßig zu überprüfen.

D. Fehlerquellen

Zur Vermeidung von falsch positiven Befunden (► Tab. 3) muss die physiologische Aufnahme der Radiotracer ⁶⁸Ga-DOTA-TOC und ⁶⁸Ga-DOTATATE in normalem Gewebe dem Befunder bekannt sein. Ent-

Tab. 3 Fehlerquellen der SSTR-PET/CT („fp“: kann zu falsch positiven Befunden führen, „fn“: kann zu falsch negativen Befunden führen)

Fehlerquelle	falsch positiv (fp)	falsch negativ (fn)	Fehlerquelle	falsch positiv (fp)	falsch negativ (fn)
Physiologische Aufnahme von ⁶⁸ Ga-DOTATOC und ⁶⁸ Ga-DOTATATE im Normalgewebe als Ausdruck spezifischer Bindung an SSTR (ggf. auch als Korrelat nicht Rezeptor-vermittelter regionaler oder unspezifischer Anreicherung).	fp		Benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien und Remodellierungsvorgänge verschiedener Organsysteme (z. B. Hypophysenadenom, Nebennierenadenom, Schilddrüsenadenom, Knotenstruma, Knochenmarkshyperplasie, Fibrose Dysplasie, Morbus Paget).	fp	
Die physiologische spezifische oder nicht spezifische Aufnahme von ⁶⁸ Ga-DOTATOC und ⁶⁸ Ga-DOTATATE kann in Geweben mit hoher Rezeptorexpression mit entsprechend hohem Traceruptake oder bei hoher unspezifischer Traceraufnahme der Umgebung SSTR-positive Tumormanifestationen maskieren (Beispiel Leberfiliae).		fn	Regressive Veränderungen in parenchymatösen Organen, Zysten.	fp	fn
Kleine Läsionen können hinsichtlich der Traceraufnahme unterschätzt werden. Eine methodische quantitative Unterschätzung des SUV von ⁶⁸ Ga-DOTATOC und ⁶⁸ Ga-DOTATATE ergibt sich etwa bei Läsionsdurchmessern unterhalb der vierfachen auf ⁶⁸ Ga bezogenen Auflösung des PET-Systems, wichtig z. B. bei Untersuchung von Lymphknoten (5).		fn	Anatomische Varianten der Milz (angeboren: Nebennierenmilz; erworben: posttraumatisch).	fp	
Aktivität in Niere (NBKS) und Harnwegen im Rahmen der Ausscheidung.	fp		Anatomische Varianten des Pankreas (fokal akzentuierte Anreicherung im Processus uncinatus).	fp	
Kontamination.	fp		Hernien.	fp	
Entzündung.			Zerebrale Ischämie.	fp	
• Atemwegserkrankungen (z. B. Nasennebenhöhleninfekt, Bronchitis, Pneumonie).	fp		SSTR-positives Zweitmalignom (z. B. bei genetisch determinierten Tumorsyndromen, MEN oder inzidentell, Meningeom).	fp	
• Postaktivität (z. B. Strahlenpneumonitis).	fp		Bewegungsartefakte.	fp	fn
• Thyreoiditiden.	fp		Fehlerhafte Überlagerung der PET- und CT-Daten.	fp	fn
• Ösophagitis.	fp		Metall, Fremdmaterial (z. B. Implantate).	fp	
• Gastritis.	fp		Stomata, Drainageschläuche, Injektionsstellen, Portsysteme.	fp	fn
• Entzündliche Darmerkrankungen.	fp		Regional hochdosierte CT-Kontrastmittelkonzentrationen, die zu Fehlern in der Schwächungskorrekturmatrik führen.	fp	
• Ostitis, Osteomyelitis, Frakturen.	fp		Präsenz von nicht radioaktiven Liganden bzw. Somatostatinanaloga:		
• Lymphadenitis.	fp		• Endogener Ligand Somatostatin (physiologisch bzw. bei Somatostatin produzierenden Tumoren).		fn
• Granulomatöse Erkrankungen.	fp		• Therapie mit Somatostatinanaloga.		fn
• Artherosklerose.	fp		Variable bzw. heterogene Somatostatinrezeptorexpression im Tumor bzw. seinen Absiedlungen.		fn
• Entzündliche Weichteilveränderungen, Narbengewebe, entzündlich-reaktive Prozesse nach chirurgischen Eingriffen und Interventionen.	fp				

sprechende Differenzialdiagnosen im Sinne „falsch-positiver Befunde“ sind in ► Tabelle 3 aufgeführt.

Falsch negative Befunde (► Tab. 3) können im Allgemeinen bei sehr kleinen Tumoren, unzureichender applizierter Aktivität, Bewegung des Patienten, pharmakologischer Interaktion nicht radioaktiver Somatostatinanaloga oder bei Befunden in

Bezirken hoher physiologischer Anreicherung (Leber, Milz) bzw. im Rahmen nicht maligner Prozesse mit vermehrter SSTR-Expression auftreten.

E. Qualifikation des Personals (ärztliches und technisches Personal, Medizinphysik-Experte)

Die Benutzung eines PET/CT-Gerätes erfolgt entsprechend den Regelungen der StrlSchV und RöV, wobei die verantwortlichen Personen entweder über beide Fachkunden (gemäß der aktuellen Richtlinien



„Strahlenschutz in der Medizin“ bzw. „Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz bei dem Betrieb von Röntgeneinrichtungen in der Heilkunde oder Zahnheilkunde vom 22. Dezember 2005“) verfügen oder entsprechend fachkundige Betreibergruppen bilden (36). Es muss für die Durchführung von PET/CT-Untersuchungen ein Medizinphysik-Experte verfügbar sein gemäß der Richtlinie 97/43 EUROATOM, Artikel 6(3), der StrlSchV §9 Abs. 3. Nr. 2 und der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ Abschnitt 3.1.1.3 (36).

F. Behördliche Entscheidungen zum Betrieb einer PET/CT-Einrichtung

Voraussetzungen für den Betrieb eines PET/CT-Gerätes sind das Vorliegen einer Umgangsgenehmigung für das Radionuklid Gallium-68 nach § 7 StrlSchV sowie die Zulassung des Betriebs der Röntgenkomponente des gemäß RöV jeweils erteilt durch die länderspezifischen Aufsichtsbehörden (36).

IX. Vorbehaltserklärung

Die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin gibt Leitlinien heraus, um Qualitätsstandards in der Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren in der Nuklearmedizin zu formulieren. Diese Art von Empfehlungen gilt nicht für alle Gegebenheiten in der Praxis. Die Leitlinien erheben nicht den Anspruch, dass sie alle in Frage kommenden Verfahren enthielten oder dass sie Methoden, die zum gleichen Ergebnis führen, ausschließen würden. Ob ein Verfahren angemessen ist, hängt zum Teil von der Prävalenz der Erkrankung in der Patientenpopulation ab. Außerdem können sich die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten in verschiedenen medizinischen Einrichtungen unterscheiden. Aus diesen Gründen dürfen Leitlinien nicht starr angewendet werden.

Fortschritte in der Medizin vollziehen sich schnell. Deshalb muss bei der Benutzung einer Leitlinie auf ihr Entstehungsdatum geachtet werden.

Literatur

- Hoyer D, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Fenwick W, Humphrey PP, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 86–8.
- Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 157–198.
- Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology* 2004; 80 Suppl 1: 51–56.
- Wild D, Mäcke HR, Waser B, Reubi JC, Ginj M, Rasch H, Müller-Brand J, Hofmann M. 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 724.
- Boy C, Heusner TA, Poeppel TD, Redmann-Bischofs A, Unger N, Jentzen W, Brandau W, Mann K, Antoch G, Bockisch A, Petersenn S. 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and somatostatin receptor (sst1-sst5) expression in normal human tissue: correlation of sst2 mRNA and SUVmax. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1224–1236.
- Reubi JC, Schonbrunn A. Illuminating somatostatin analog action at neuroendocrine tumor receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34: 676–688.
- Reubi JC, Waser B, Cescato R, Gloor B, Stettler C, Christ E. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of Octreotid-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2343–2350.
- Reubi JC, Waser B, Schaefer JC, Laissus JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836–846.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kandler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Gugenberg E, Bale R, Virgolini IJ. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotid PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007; 48: 508–518.
- Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kandler D, Uprimny C, Kovacs P, Bale R, Virgolini IJ. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotid PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1427–1434.
- Hartmann H, Zophel K, Freudenberg R, Oehme L, Andreff M, Wunderlich G, Eisenhofer G, Kotzerke J. Radiation exposure of patients during 68Ga-DOTATOC PET/CT examinations. *Nuklearmedizin* 2009; 48: 201–7.
- Oberg KE, Reubi JC, Kwakkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 2010; 139: 742–753, 753.e1.
- Shayr M, Kayani I, Wild D, Caplin M, Visvikis D, Gacinovic S, Reubi JC, Bomanji JB. Distribution pattern of 68Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun* 2010; 31: 1025–32.
- Velikyan I, Sundin A, Eriksson B, Lundqvist H, Sorensen J, Bergstrom M, Langstrom B. In vivo binding of [68Ga]-DOTATOC to somatostatin receptors in neuroendocrine tumours – impact of peptide mass. *Nucl Med Biol* 2010; 37: 265–275.
- Breeman WA, de Blois E, Sze Chan H, Konijnenberg M, Kwakkeboom DJ, Krenning EP. (68)Ga-labeled DOTA-peptides and (68)Ga-labeled radiopharmaceuticals for positron emission tomography: current status of research, clinical applications, and future perspectives. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 314–321.
- Maecke HR, Reubi JC. Somatostatin receptors as targets for nuclear medicine imaging and radionuclide treatment. *J Nucl Med* 2011; 52: 841–844.
- Poeppel TD, Binsse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C. 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011; 52: 1864–1870.
- Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine* 2012; 42: 80–87.
- Kunikowska J, Krolicki L, Pawlak D, Zerizer I, Mikolajczak R. Semiquantitative analysis and characterization of physiological biodistribution of (68)Ga-DOTA-TATE PET/CT. *Clin Nucl Med* 2012; 37: 1052–1057.
- Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, Uprimny C, Warwitz B, Nilica B, Gabriel M, Kandler D, Waitz D, Widmann G, Virgolini IJ. 68Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 514–523.
- Kuyumcu S, Ozkan ZG, Sanli Y, Yilmaz E, Mudun A, Adalet I, Unal S. Physiological and tumoral uptake of (68)Ga-DOTATATE: standardized uptake values and challenges in interpretation. *Ann Nucl Med* 2013; 27: 538–545.
- Johnbeck CB, Knigge U, Kjaer A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 2014; 10: 2259–2277.
- Poeppel TD, Boy C, Bockisch A, Kotzerke J, Buchmann I, Ezziddin S, Scheidhauer K, Krause BJ, Schmidt D, Amthauer H, Rosch F, Nagarajah J, Fuhrer D, Lahner H, Popperl G, Horsch D, Walter MA, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy for patients with somatostatin receptor expressing tumours. German Guideline (S1). *Nuklearmedizin* 2015; 54: 1–11.
- Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: from signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol* 2013; 34: 228–252.
- Ruf J, Schiefer J, Kropf S, Furth C, Ulrich G, Kosiek O, Denecke T, Pavel M, Pascher A, Wiedenmann B, Amthauer H. Quantification in Ga-DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3)-Octreotid positron emission tomography/computed tomography: can we be impartial about partial volume effects?. *Neuroendocrinology* 2013; 97: 369–374.
- Sandstrom M, Velikyan I, Garske-Roman U, Sorensen J, Eriksson B, Granberg D, Lundqvist H, Sundin A, Lubberink M. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2013; 54: 1755–1759.
- Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, Lubberink M, Sandstrom M, Garske-Roman U, Lundqvist H, Granberg D, Eriksson B. Quantitative and quali-

- tative intrapatient comparison of 68Ga-DOTA-TOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med* 2014; 55: 204–210.
28. Reubi JC, Schar JC, Waser B, Wenger S, Heppeler A, Schmitt JS, Macke HR. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273–282.
 29. Eckelman WC. The application of receptor theory to receptor-binding and enzyme-binding oncologic radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 1994; 21: 759–769.
 30. Baum RP, Kulkarni HR. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy – The Bad Berka Experience. *Theranostics* 2012; 2: 437–447.
 31. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, Pavel ME, Horsch D, O'Doriso MS, O'Doriso TM, Howe JR, Cremonesi M, Kwakkeboom DJ, Zaknun JJ. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 800–816.
 32. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJ, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ. FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 328–354.
 33. Radojewski P1, Dumont R, Marincek N, Brunner P, Mäcke HR, Müller-Brand J, Briel M, Walter MA. Towards tailored radiopeptide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015; 42: 1231–1237.
 34. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Del Vecchio S, Maffioli L, Mortelmans L, Oyen W, Pepe G, Chiti A. Oncology Committee of the EANM. 111In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1441–1448.
 35. Brogsitter C, Zophel K, Hartmann H, Schottelius M, Wester HJ, Kotzerke J. Twins in spirit part II: DOTATATE and high-affinity DOTATATE--the clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1158–1165.
 36. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in oncology. German Guideline. *Nuklearmedizin* 2007; 46: 291–301.
 37. Waser B, Tamma ML, Cascato R, Maecke HR, Reubi JC. Highly efficient in vivo agonist-induced internalization of sst2 receptors in somatostatin target tissues. *J Nucl Med* 2009; 50: 936–941.
 38. Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of 68Ga-DOTATATE. *J Nucl Med* 2013; 54: 855–860.
 39. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, Baum RP, Fanti S, Gabriel M, Papathanasiou ND, Pepe G, Oyen W, De Cristoforo C, Chiti A. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with 68Ga-DOTA-conjugated peptides: 68Ga-DOTA-TOC, 68Ga-DOTA-NOC, 68Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 2004–2010.
 40. European Society of Radiology (ESR). Good practice for radiological reporting. Guidelines from the European Society of Radiology (ESR). *Insights Imaging* 2011; 2: 93–96.
 41. Elsinga P, Todde S, Penuelas I, Meyer G, Farstad B, Faivre-Chauvet A, Mikolajczak R, Westera G, Gmeiner-Stopar T, Decristoforo C. Radiopharmacy Committee of the EANM. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1049–1062.
 42. Aerts J, Ballinger JR, Behe M, Decristoforo C, Elsinga PH, Faivre-Chauvet A, Mindt TL, Kolenc Peitl P, Todde SC, Koziorowski J. Guidance on current good radiopharmacy practice for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals using automated modules: a European perspective. *J Labelled Comp Radiopharm* 2014; 57: 615–620.

Zertifizierte Fortbildung



in Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer

Fragen zum Thema „Somatostatinrezeptor-PET/CT“

1. Welche Aussage zur SSTR-PET/CT trifft **nicht** zu?

 - a) Die SSTR-PET/CT ist ein bildgebendes Verfahren zur Lokalisation und quantitativen Darstellung von Somatostatinrezeptoren (SSTR).
 - b) Somatostatin ist der endogene Ligand der SSTR-Familie und bezeichnet ein zyklisches, aus 14 (bzw. 28) Aminosäuren bestehendes Peptid, dem beim Menschen eine physiologische Rolle als Neurotransmitter und Gewebshormon zukommt.
 - c) Die primäre Lokalisation des Phänotyps SSTR ist der Zellkern.
 - d) Bislang sind fünf SSTR-Subtypen bekannt (d. h. SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 und SSTR5), die zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören.
 - e) Der Phänotyp SSTR lässt sich auf der Zellmembran sowie im Zytoplasma nachweisen.
2. Bei der SSTR-PET/CT zeigen ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE im Normalgewebe sowie in verschiedenen Tumoren eine dominierende Bindung an welchen Somatostatin-Rezeptorsubtyp?

 - a) SSTR1
 - b) SSTR2
 - c) SSTR3
 - d) SSTR4
 - e) SSTR5
3. Die beim radioaktiven Zerfall von Gallium-68 zu beobachtende physikalische Halbwertszeit beträgt etwa:

 - a) 68 Minuten
 - b) 3 Minuten
 - c) 127 Minuten
 - d) 8 Tage
 - e) 30 Tage
4. Es werden bei erwachsenen Patienten folgende applizierte Aktivitäten der Liganden ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE empfohlen.

 - a) 1–2 MBq
 - b) 100–200 kBq
 - c) 1–2 Bq
 - d) 10–20 kBq
 - e) 100–200 MBq
5. Für ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE beträgt die effektive Dosis bei erwachsenen Menschen:

 - a) 0,021 mSv / MBq
 - b) 0,21 mSv / MBq
 - c) 2,1 mSv / MBq
 - d) 21 mSv / MBq
 - e) 210 mSv / MBq
6. Die Zeit zwischen der Injektion von ^{68}Ga -DOTATOC bzw. ^{68}Ga -DOTATATE und dem Beginn der PET-Daten-Akquisition sollte im Untersuchungsprotokoll vorzugsweise wie folgt definiert werden:

 - a) Beginn der Akquisition 60 min p. i.
 - b) Beginn der Akquisition 180 min p. i.
 - c) Beginn der Akquisition 6 h p. i.
 - d) Beginn der Akquisition 12 h p. i.
 - e) Beginn der Akquisition 24 h p. i.
7. Welche Aussage trifft **nicht** zu? Bei der SSTR-PET/CT wird das CT-Untersuchungsprotokoll individuell festgelegt und wird maßgeblich bestimmt durch:

 - a) Fragestellung.
 - b) Nuklearmedizinische oder radiologische Vorbefunde.
 - c) Komorbiditäten wie Diabetes, Nierenerkrankungen, Funktionsstörungen der Schilddrüse und Kontrastmittelunverträglichkeiten.
 - d) Geplantes Auswerteverfahren, insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen.
 - e) Applizierte Aktivität des Radiopharmakons.
8. Welche Aussage zur SSTR-PET/CT mittels ^{68}Ga -DOTATOC oder ^{68}Ga -DOTATATE ist richtig?

 - a) Somatostatinrezeptoren sind an die Zellmembran gebundene Rezeptoren, deren intrazelluläre Domäne eine Thyrosinkinase trägt.
 - b) Gallium-68 entsteht durch inverse kosmische Strahlung im Zyklotron.
 - c) ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE sind Somatostatin-Rezeptorantagonisten.
 - d) Vor einer geplanten Radiopeptidtherapie sollte die Aufnahme des diagnostisch genutzten Radioliganden in den Tumor beziehungsweise seine Absiedlungen nachgewiesen werden.
 - e) 30 Minuten vor Injektion des Radiopharmakons ^{68}Ga -DOTATOC oder ^{68}Ga -DOTATATE sollte eine Blockade des thyroidalen Natrium-Iodid-Symporters mit Natriumperchlorat erfolgen.
9. Welche Aussage hinsichtlich der Befunderstellung der SSTR-PET/CT onkologischer Patienten trifft **nicht** zu?

 - a) Die physiologische Aufnahme von ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE im Normalgewebe kann zu falsch positiven Befunden führen.
 - b) Die physiologische Aufnahme von ^{68}Ga -DOTATOC und ^{68}Ga -DOTATATE kann in Geweben mit hoher Rezeptorexpression SSTR-positive Tumormanifestationen maskieren.
 - c) Kleine Läsionen können hinsichtlich der Traceraufnahme überschätzt werden.
 - d) Entzündliche Prozesse, z. B. nach chirurgischen Eingriffen sind mögliche Ursachen für falsch positive Befunde.
 - e) Als anatomische Variante kann eine physiologische, fokal akzentuierte Speicherung im Processus uncinatus des Pankreas ein malignes Tumorgeschehen vortäuschen.
10. Welche Aussage hinsichtlich der SSTR-PET/CT onkologischer Patienten trifft **nicht** zu?

 - a) Regional hochdosierte CT-Kontrastmittelkonzentrationen können zu Fehlern in der Schwächungskorrekturmatrix führen, die falsch positive Befunde bedingen.
 - b) Eine laufende Therapie mit nicht radioaktiven Somatostatinanaloga kann zu falsch negativen Befunden führen.
 - c) Nebenmilzen zeigen immer eine geringe Traceraufnahme.
 - d) Eine zerebrale Ischämie kann zu falsch positiven Befunden führen.
 - e) Ein Morbus Paget kann zu falsch positiven Befunden führen.

CME-Fortbildung online

Die Teilnahme an der CME-Fortbildung ist für 12 Monate ausschließlich online möglich. Zur Anmeldung gehen Sie bitte auf cme.schattauer.de. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Es ist immer nur eine Antwort pro Frage zutreffend. Als Abonnent der *Nuklearmedizin* nehmen Sie kostenlos an deren CME-Programm teil. Je nach CME-Fortbildung erhalten Sie bis zu vier Fortbildungspunkte. Weitere Informationen zur Anmeldung und Registrierung finden Sie unter cme.schattauer.de. Sie erhalten bei inhaltlichen und technischen Fragen tutoriellen Support.