Published online: 2019-09-11

Thieme

Update Bildgebung neuroendokrine Neoplasien

Update Regarding Imaging of Neuroendocrine Neoplasms

Autoren
Jens Holger Figiel[1], Simon G. Viniol[1], Jannis Görlach[1], Anja Rinke[2], Damiano Librizzi[3], Andreas H. Mahnken[1]

Institute
1 Diagnostic & Interventional Radiology, University-Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg, Germany
2 Department for Gastroenterology, University-Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg, Germany
3 Department for Nuclear Medicine, University-Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg, Germany

Key words
PET-CT, CT, neoplasms, ultrasound, MR imaging

eingereicht 13.04.2019
akzeptiert 30.07.2019

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/a-1001-2412
Online-Publikation: 11.9.2019
Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 171–182
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse
Jens Holger Figiel
Department for Diagnostic and Interventional Radiology, University-Hospital of Giessen and Marburg Campus Marburg, Baldingerstraße, 35033 Marburg, Germany
Tel.: ++ 49/64 21/5 86 94 34
Figiel@med.uni-marburg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind eine sehr heterogene Gruppe von Tumoren mit Expression typischer Proteine. Es wird eine große Bandbreite radiologischer und nuklearmedizinischer Methoden benötigt, um den Krankheitsverlauf adäquat einschätzen und den Patienten optimal behandeln zu können. Das Spektrum der Fragestellungen reicht von der Detektion kleinster Primärtumoren über die Dokumentation des Metastasierungsmusters und -verlaufs bis zur Beurteilung der Eignung für bestimmte invasive bzw. nichtinvasive Therapieverfahren. Hierbei ist eine exakte Befunderfassung und -quantifizierung unerlässlich.

Methode Diese Übersicht basiert auf einer umfassenden Literaturrecherche zu den unterschiedlichen Aspekten der Bildgebung neuroendokriner Neoplasien.

Ergebnisse und Schlussfolgerung Dieser Artikel soll einen Überblick über die zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren mit ihren jeweiligen Vor- und Nachteilen für die Diagnostik und ihre Wertigkeit für Verlaufskontrollen neuroendokriner Neoplasien geben. Dabei werden Empfehlungen für Untersuchungsprotokolle gegeben, typische Bildbefunde dargestellt und ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen gegeben.

Kernaussagen:

- Neuroendokrine Neoplasien sind relativ selten und stellen eine komplexe und vielgestaltige Erkrankungsgruppe dar. Langjährige Krankheitsverläufe sind auch im metastasierten Stadium nicht selten.
- Die Diagnostik neuroendokriner Neoplasien bedient sich eines großen Spektrums komplementärer morphologischer und funktioneller Bildgebungsmethoden.
- Eine adäquate Methodenwahl, Untersuchungsplanung und Vorbereitung des Patienten sind für ein exaktes Staging und aussagekräftige Verlaufskontrollen unerlässlich.

Zitierweise

- Figiel JH, Viniol SG, Görlach J et al. Update Regarding Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 171–182

ABSTRACT

Background Neuroendocrine neoplasms (NEN) are a heterogeneous group of tumors characterized by the expression of typical proteins. A wide range of morphological and functional imaging methods is required in order to adequately assess the course of the disease and to optimally treat the patient. The spectrum of indications ranges from the detection of small primary tumors to the documentation of the metastasis pattern and the assessment of the suitability for certain invasive or noninvasive therapy methods. The exact recording and quantification of findings is indispensable.

Methods This article is based on a comprehensive literature search on the different aspects of neuroendocrine neoplasm imaging.

Results This article is intended to provide an overview of the available imaging procedures with their respective advantages and disadvantages for diagnostics and their value for the follow-up of neuroendocrine neoplasms. Recommendations for examination protocols, typical image findings, and an outlook regarding future developments are presented.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Einleitung

Der Pathologe Siegfried Oberndorfer beschrieb im Jahr 1907 bei 7 Patienten kleine Karzinome des Dünndarms. Um zu betonen, dass er diese Tumoren für eine weniger aggressive Entität als Karzinome hält, prägte er den Begriff Karzinoid [1]. Er gilt als der Erstbeschreiber der Gruppe der neuroendokrinen Neoplasien (NEN). Diese Tumoren epithelialen oder neuroektodermalen Ursprungs können an nahezu allen Orten des Körpers auftreten und sind über das Vorliegen neurosekretorischer Vesikel in den Tumorzellen definiert, das über den immunhistochemischen Nachweis von Synaptophysin und Chromogranin A im Tumorgewebe belegt werden muss.

Nach der aktuellen ENETS- und WHO-Klassifikation verwendet man zum Grading der Tumoren die Rate an immunhistochemisch Ki67-positiven Tumorzellen oder die mitotische Aktivität eines Tumors in Mitosen pro mm² (siehe ▶ **Tab. 1**) [2, 3].

Neben den rein neuroendokrinen Neoplasien existieren gemischt neuroendokrin-nicht-neuroendokrine Neoplasien, die in der WHO-Klassifikation von 2017 als MiNEN (mixed neuroendocrine non neuroendocrine neoplasia) bezeichnet werden.

Einige NEN metastasieren extrem selten, wie zum Beispiel solche mit einem Ursprung in der Hypophyse und der Nebenschilddrüse und werden daher auch als Adenome bezeichnet. Andere haben ein ungewisses biologisches Potenzial und metastasieren deutlich häufiger. Hier sind zum Beispiel pankreatische oder intestinale NEN zu nennen. Neuroendokrine Karzinome (NEC) sind aggressive Tumoren mit hohem malignem Potenzial und schlechter Prognose. Sie werden in kleinzellige und großzellige NEC unterteilt. Man findet sie häufiger in der Lunge und dem Kolon.

Da das Verhalten der NEN stark vom Ursprungsorgan und dem Grading abhängt, sind exakte Diagnostik und genaue Nomenklatur unabdingbar. Dieser Artikel soll dem Leser einen Überblick über die zur Verfügung stehenden Methoden und die organ- und tumorspezifische Differenzialindikation der Bildgebung bei NEN geben.

Epidemiologie

Insgesamt entstammen etwa 1 % aller Malignome aus der Gruppe der NEN. Registerstudien zeigen in den letzten 30 Jahren jährlich um ca. 3–4 % stetig steigende Inzidenzen [4, 5] und damit eine stärkere Steigerungsrate als bei allen anderen Malignomen. Dies wird auf bessere diagnostische Verfahren und den höheren Bekanntheitsgrad der Diagnose zurückgeführt.

Gastroenteropankreatische NEN sind mit bis zu 70 % die häufigste Entität, gefolgt von pulmonalen NEN mit 25 % [4] (▶ **Abb. 3**). NEN an anderen Lokalisationen wie Nebennieren, im Kopf-Hals-Bereich, der Mamma, dem Urogenitaltrakt und der Haut sind im Verhältnis selten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben bereits 48 % der NEN in das lokale Umfeld und 27 % in andere Organe metastasiert [4], wobei die Metastasierungsrate mit höherem WHO-Grad ansteigt (21 % der G1-, 30 % der G2- und 50 % der G3-Tumoren) und stark von der Primärtumorlokalisation abhängt [6]. In lokalisiertem Stadium findet man häufiger Magen-, Duodenum-, Appendix- und Rektum-NEN, während Lungen-, Pankreas- und Dünndarm-NEN häufiger in bereits fernmetastasierten Stadien diagnostiziert werden [7]. Bei etwa 8 % aller Patienten ist bei Diagnose der Metastasen kein Primärtumor nachweisbar.

▶ **Tab. 1** Derzeit gültiges Grading neuroendokriner Neoplasien [1]. Der Ki67-Index ist der wichtigste Parameter, der Mitoseindex ist optional. Der Begriff NET G3 ist nach derzeitiger ENETS-Definition nur für Pankreastumoren gültig, hier liegt trotz des Ki67-Index von > 20 % histologisch eine gute Differenzierung und eine entsprechend bessere Prognose vor. Neuroendokrine Karzinome werden unterteilt in kleinzellige und großzellige NEC.

gut differenzierte NEN	**Ki67-Index**	**Mitoseindex**
neuroendokriner Tumor G1	< 3 %	< 2/10 HPF
neuroendokriner Tumor G2	3–20 %	2–20/10 HPF
neuroendokriner Tumor G3 (Pankreas)	> 20 %	> 20/10 HPF
schlecht differenzierte NEN		
neuroendokrines Karzinom (NEC) G3	> 20 %	> 20/10 HPF

Neuroendokrine Neoplasien treten sporadisch, aber auch in Zusammenhang mit genetischen Tumorsyndromen, den sogenannten multiplen endokrinen Neoplasien, und Phakomatosen auf.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für lokalisierte NET des Gastrointestinaltrakts beträgt 95,6 %, für lokal fortgeschrittene NET 86,5 % und für solche mit Fernmetastasen 52,4 % [5]. Die NEN-spezifischen 5-Jahres-, 10-Jahres- und 20-Jahres-Überlebensraten betragen 91,3 %, 86,1 % und 77,1 %. Es werden damit deutlich längere Überlebensraten erreicht als bei gastrointestinalen Karzinomen, bei denen die spezifische 5-Jahres-Überlebensrate bei 53 % liegt. Die beste Prognose haben wegen der geringen Metastasierungswahrscheinlichkeit Appendix-Karzinoide mit einem medianen Gesamtüberleben von über 30 Jahren, während Pankreas- und Bronchus-NEN mit 22 bzw. 25 Monaten ein schlechtes medianes Überleben haben [7]. Im metastasierten Stadium haben Lungen- und Kolon-NEN mit 6 bzw. 4 Monaten wegen der oft schlechteren Differenzierung die schlechtesten medianen Gesamtüberlebenszeiten [4].

Klinische Präsentation

Funktionell nicht aktive Tumoren

Die Mehrzahl der NEN ist nicht durch spezifische Symptome einer Hormonausschüttung charakterisiert. Sie werden durch Zufall gefunden oder verursachen lokale Symptome, die nicht auf eine Hormonsekretion zurückzuführen sind. Hierzu zählen mechanische Komplikationen wie Passagestörungen im Darm, Blutungskomplikationen, Frakturen oder Cholestase, aber auch unspezifische Metastasierungssymptome wie Schmerzen oder Gewichtsverlust.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

▶ **Tab. 2** Typische Symptome funktionell aktiver neuroendokriner Neoplasien durch Ausschüttung spezifischer Hormone.

Hormon	Eigenname	Leitsymptome	Bemerkung
Serotonin	Karzinoid-Syndrom	Flush-Symptomatik, Diarrhoe, krampfartige Bauchschmerzen	Lokalisation im Ileum, symptomatisch erst bei Lebermetastasierung
	Hedinger-Syndrom	Endomyokardfibrose, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Pulmonalklappenstenose	
Insulinom	Whipple-Trias	Hypoglykämie, autonome und neurologische Symptome (u. a. Tachykardie, Schwitzen, Schwindel, Bewusstlosigkeit) Besserung unter Glukosegabe	meist benigne (90 %)
Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom	Reflux, peptische Ulzera, Diarrhoe	
vasoaktives intestinales Peptid	Verner-Morrison-Syndrom	Hypokaliämie, Diarrhoe	
Glukagon	Glukagonom	Erythema necrolyticans migrans, Diabetes	
GNRH	Akromegalie	Vergröberung der Gesichtszüge, Wachstum von Händen, Füßen, Makroglossie	
CRH / ACTH	Cushing-Syndrom	Stammfettsucht, Osteoporose, Diabetes, Infektanfälligkeit	

Funktionell aktive Tumoren

Funktionell aktive NEN sind durch die Ausschüttung von Hormonen oder biogenen Aminen charakterisiert. Die charakteristischen Symptom-Konstellationen sind ▶ **Tab. 2** zu entnehmen. Die häufigste Lokalisation funktionell aktiver NEN ist der obere Gastrointestinaltrakt und das Pankreas. Das Gastrinom zum Beispiel ist zu 90 % im sogenannten Gastrinom-Dreieck zwischen Leberpforte, Pankreaskopf und Duodenum zu finden. Das klassische Karzinoid hingegen ist typischerweise im Ileum lokalisiert.

Bildgebung

Die Bildgebung ist eine wichtige Säule in der Primärdiagnostik, dem Staging und der Verlaufskontrolle von NEN, da die Kenntnis von Tumorlokalisation und -ausbreitung und der Tumorverlauf entscheidenden Einfluss auf die Therapie haben.

Der Initialuntersuchung kommt eine besondere Wertigkeit zu, denn sie soll untersucherunabhängig die gesamte Krankheitsausbreitung und die anatomischen Lagebeziehungen dokumentieren.

Da NEN häufig multipel metastasieren und ein Progress oft erst im Verlauf mehrerer Jahre zu beobachten ist, sind häufige Verlaufsuntersuchungen die Regel. Die Verlaufsbeurteilung ist wegen Modalitätswechseln oder Untersuchung an wechselnden Institutionen anspruchsvoll.

Ultraschall

Der transabdominelle Ultraschall gibt häufig erste Hinweise auf eine NEN und ist damit oft Anlass zu weiterführender Diagnostik.

Bei bereits erfolgter Diagnose dient die Sonografie als schnelle orientierende Untersuchung und kann zur Verlaufskontrolle markanter Läsionen herangezogen werden. In einer Studie wurde an einem selektierten Kollektiv von Tumorpatienten eine Sensitivität von 88 % für die Erkennung von Lebermetastasen ermittelt. In der gleichen Studie gelang eine sonografische Primärtumorlokalisation aber nur in etwa 1/3 der Fälle und damit deutlich weniger sensitiv als die Octreotid-Ganzkörperszintigrafie, die den Primärtumor in 62 % der Fälle identifizieren konnte [8]. Durch kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) konnten die diagnostische Genauigkeit in der Primärtumorlokalisation insbesondere im Pankreas und die Detektionsrate von Lebermetastasen verbessert werden [9].

Die Endosonografie ist die sensitivste Methode zur Diagnostik pankreatischer NEN mit einer Sensitivität von 82–93 % und einer Spezifität von 86–95 % [10–12]. Auch in der Verlaufskontrolle kleiner pankreatischer NEN im Rahmen einer MEN1-Erkrankung sowie zur Primärtumorsuche bei CUP-NEN insbesondere des Magens, Duodenums und Rektums hat die Endosonografie einen hohen Stellenwert.

CT

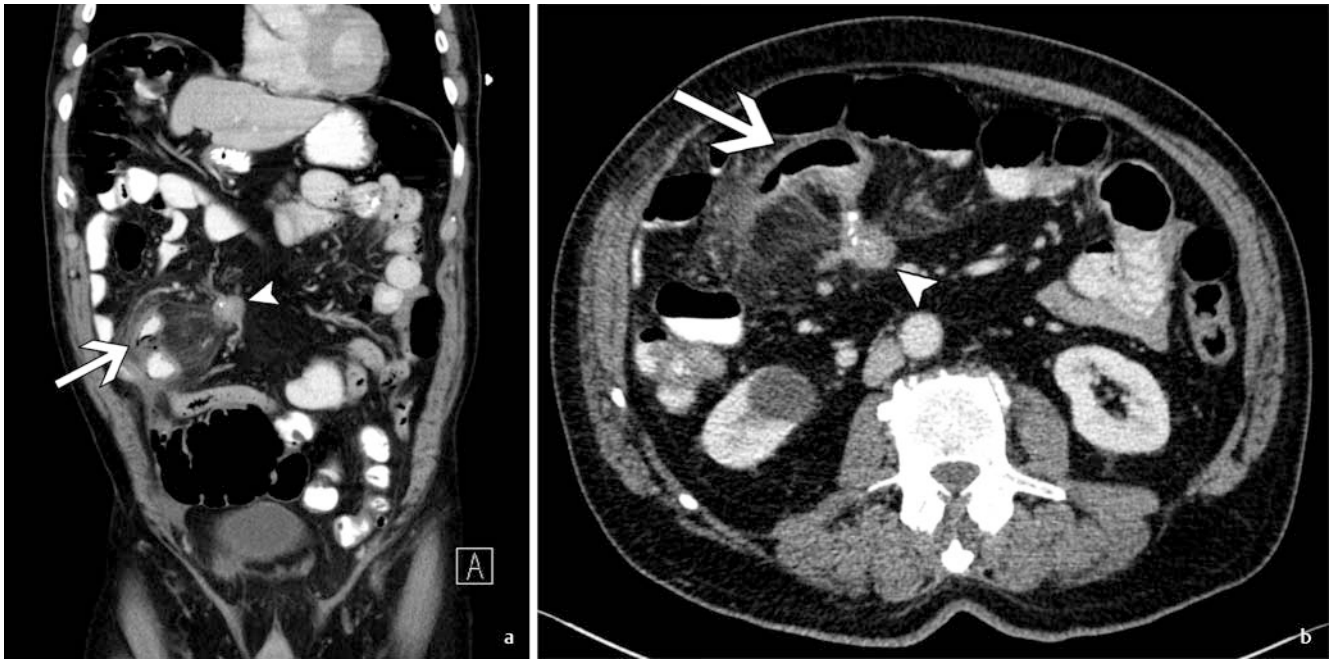
Die Multidetektor-Spiral-CT (MDCT) ist wegen ihrer ubiquitären Verfügbarkeit, der weitgehenden Untersucherunabhängigkeit sowie der hohen Detailauflösung und Untersuchungsgeschwindigkeit auch bei großen Untersuchungsvolumina mit der Möglichkeit multiphasischer Protokolle die Methode der Wahl zur Primärdiagnostik bei NEN.

Patientenvorbereitung und Protokollwahl haben einen großen Einfluss auf die Aussagekraft der Untersuchung und sollten daher sorgfältig und fragestellungsadaptiert durchgeführt werden.

Untersuchungsprotokoll/Patientenvorbereitung

Um kleine intramurale intestinale Tumoren auch im distalen Dünndarm nachweisen zu können, wird eine negative orale Kontrastierung, z. B. mit ca. 1 Liter 3 %iger Mannitollösung, empfoh-

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



▶ **Abb. 1 a, b** 80-jähriger Patient mit akuten Bauchschmerzen. KM-verstärkte CT in venöser Phase mit positiver oraler Kontrastierung in koronarer und axialer Rekonstruktion. Torquierte, verdickte und gashaltige Dünndarmschlinge (Pfeil) sowie vergrößerte teilverkalkte mesenteriale Lymphknotenmetastase mit raffendem Aspekt (Pfeilspitze). Der intraoperative Befund bei Ileumsegmentresektion zeigte eine Torsion und hämorrhagische Infarzierung der Ileumschlinge durch einen multifokalen, gut differenzierten neuroendokrinen Tumor G1 des Ileums mit 3 bis 1,2 cm großen Herden mit Infiltration der Subserosa sowie eine 2,3 cm große mesenteriale Lymphknotenmetastase mit perinodalem Wachstum, umgebender Sklerose mit fokaler dystropher Verkalkung sowie mit Perineuralscheideninfiltration. Bislang liegen bei dem Patienten keine Hinweise auf Fernmetastasen vor.

len, die der Patient schlückchenweise ab etwa 1 Stunde vor der Untersuchung zu sich nimmt [13].

Optional kann dem Patienten vor der Untersuchung ein antiperistaltisches Medikament (z. B. Butylscopolamin oder Glukagon) verabreicht werden.

Da NEN häufig arteriell stark Kontrastmittel aufnehmen und oft in die Leber metastasieren, sind mehrphasische Untersuchungen des Oberbauchs empfehlenswert.

Leber und Pankreas sollten in einer spätarteriellen Phase erfasst sein, das heißt ca. 30–35 Sekunden nach Injektionsbeginn oder 10–15 Sekunden nach Anfluten des Kontrastmittels in der Aorta abdominalis, sofern ein Bolus-Tracking verwendet wird. Der Scanbereich der arteriellen Phase kann nach kaudal erweitert werden, wenn Dünndarm-NEN gesucht werden.

Für eine gute Kontrastierung wird über einen ausreichend großen venösen Zugang niederosmolares nichtionisches Kontrastmittel mit einer Gesamtdosis von etwa 0,3 bis 0,5 g Iod/kg Körpergewicht [14] und einer Jodinjektionsrate (iodine-delivery-rate, IDR) von ca. 1,5 g Iod/s appliziert, idealerweise gefolgt von einem 30 ml großen Bolus physiologischer Kochsalzlösung.

Abhängig von der Fragestellung können Hals, Thorax und Abdomen in der spätportalvenösen Phase untersucht werden, die etwa 70 Sekunden nach Injektionsbeginn oder 50 Sekunden nach Bolus-Anflutung in der Aorta vorliegt.

Bei einer isolierten Darstellung von Hals und Thorax können Kontrastmittelmenge und Injektionsraten reduziert werden, eine arterielle Phase ist hier in aller Regel nicht erforderlich.

Typische Befunde

NEN des Dünndarms gehen oft mit einer mesenterialen Fibrose durch eine desmoplastische Reaktion rund um lokale Lymphknotenmetastasen einher. Sie führt zu einer typischen, zum Teil verkalkten Raffung des Mesenteriums, die zu einer Gefäßummauerung mit Durchblutungsstörungen und einer Passagestörung der Darmschlingen führen kann. Diese Läsionen sind häufig ein Indiz für einen Tumor des unteren Dünndarms, selbst wenn ein direkter Nachweis des Primärtumors nicht gelingt (siehe ▶ **Abb. 1**).

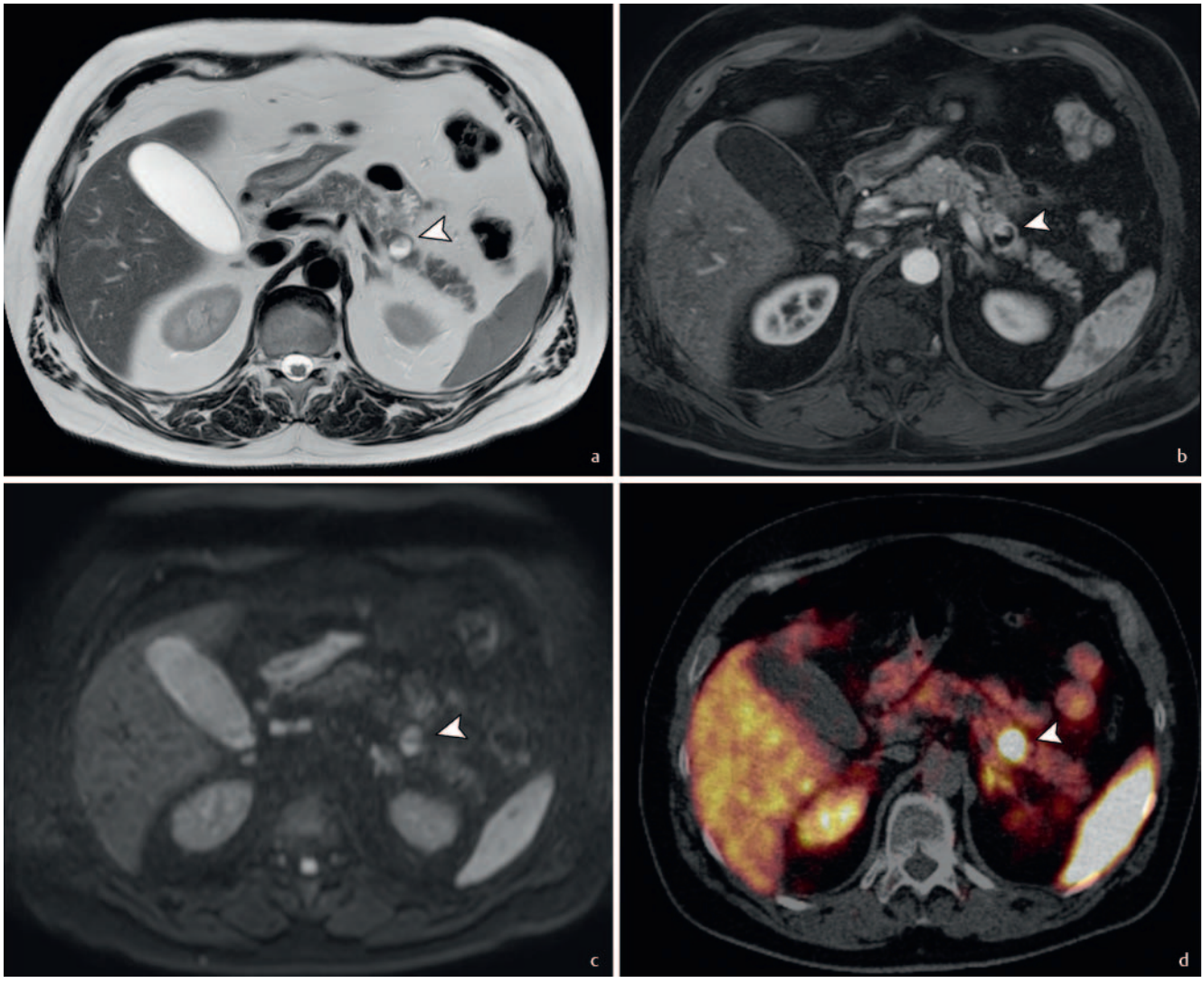
NEN des Pankreas sind im Gegensatz zu Pankreaskarzinomen oft arteriell hypervaskularisiert oder partiell oder vollständig zystisch, Verwechslungen mit Zystadenomen, Zysten oder IPMN sind möglich. Differenzialdiagnostisch ist bei soliden hypervaskularisierten Pankreasläsionen auch an intrapankreatische Nebenmilzen und Metastasen von NEN anderer Primärlokalisation zu denken. Den überwiegend zystischen Tumoren wird eine etwas bessere Prognose nachgesagt [15] (siehe ▶ **Abb. 2**).

Da gastrale, duodenale und rektale NEN häufig endoskopisch oder endosonografisch diagnostiziert werden, beschränkt sich die CT-Diagnostik hier häufig auf das lokale Staging und die Metastasensuche bei fortgeschrittenen Tumoren.

Diagnostische Performance

Eine Studie aus dem Jahr 2010 zeigte, dass die Sensitivität aller Bildgebungsmethoden (CT, MRT, nuklearmedizinische Verfahren) für Lebermetastasen von NEN im Vergleich zu histologischen He-

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



▶ **Abb. 2** 52-jähriger Patient mit Zufallsbefund einer zystischen Pankreasläsion im Pankreasschwanz **a**. Früharterielles Enhancement des Zystenrandes und eines soliden Anteils innerhalb der Zyste **b**. Die Diffusionswichtung bei b = 800mm²/s zeigt ein deutlich erhöhtes Signal **c**. In der Ga68-Dotatoc-PET/CT Zeichen einer deutlichen Somatostatin-Rezeptor-Expression **d**. Der histologische Befund nach Pankreaslinksresektion ergab ein G1-Glukagonom.

mihepatektomie-Präparaten wegen des Vorliegens zahlreicher Mikrometastasen schlecht ist und mit jeder Methode weit weniger als die Hälfte aller Lebermetastasen gefunden werden [16]. Da alle anderen Studien allerdings die Methoden untereinander vergleichen, sind die Angaben der Detektionsraten, Sensitivitäten und Spezifitäten nur im Kontext mit der ebenfalls nur eingeschränkt validen Referenzmethode zu sehen.

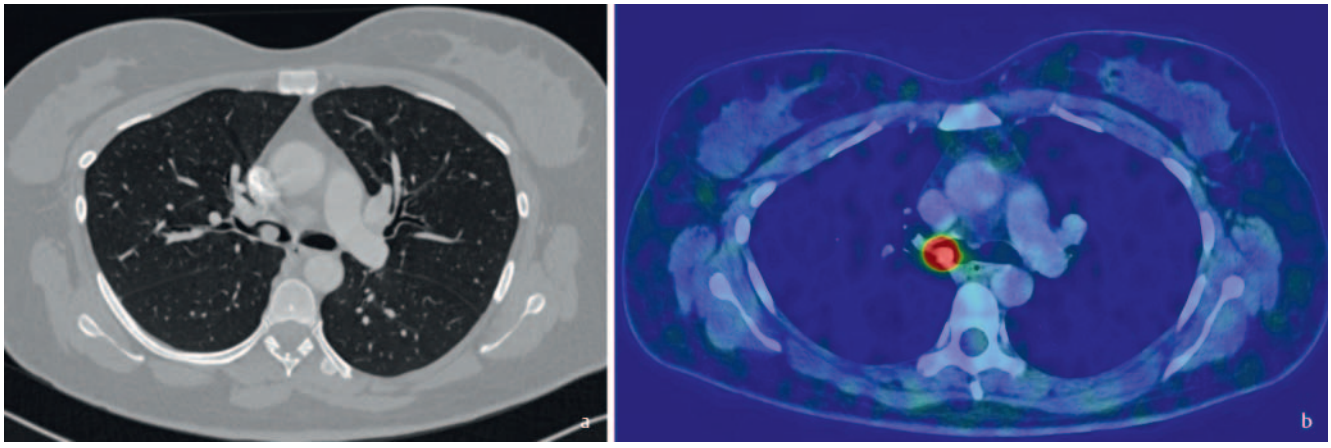
Im Vergleich zum klinischen Verlauf und der PET zeigte die CT eine gute mittlere Sensitivität und Spezifität für die Detektion gastroenteropankreatischer oder pulmonaler NEN von 82 % bzw. 86 % [17, 18] und 84 % bzw. 92 % für die Detektion von Lebermetastasen [8, 19]. Für die Detektion von Knochenmetastasen war die mittlere Sensitivität mit 61 % nur mäßig bei einer Spezifität von 99 % [20].

Die Detektionsrate der CT für Pankreas-NEN ist am besten in der spätarteriellen Phase und am schlechtesten in der portalvenösen Phase. Dynamische Perfusions-CT-Untersuchungen versprechen eine präzisere Diagnostik. 2011 konnte an einem kleinen Kollektiv gezeigt werden, dass eine starke arterielle KM-Aufnahme, gefolgt von einem deutlichen Wash-out einen PPV von 75 % und einen NPV von 100 % für eine NEN hat [21]. Da der Blutfluss und das intratumorale Blutvolumen mit der Stärke der Mikrovaskularisierung korreliert, die mit dem Grad der Malignität abnimmt, ergeben sich aus der Perfusions-CT bei pankreatischen NEN prognostische Hinweise [22].

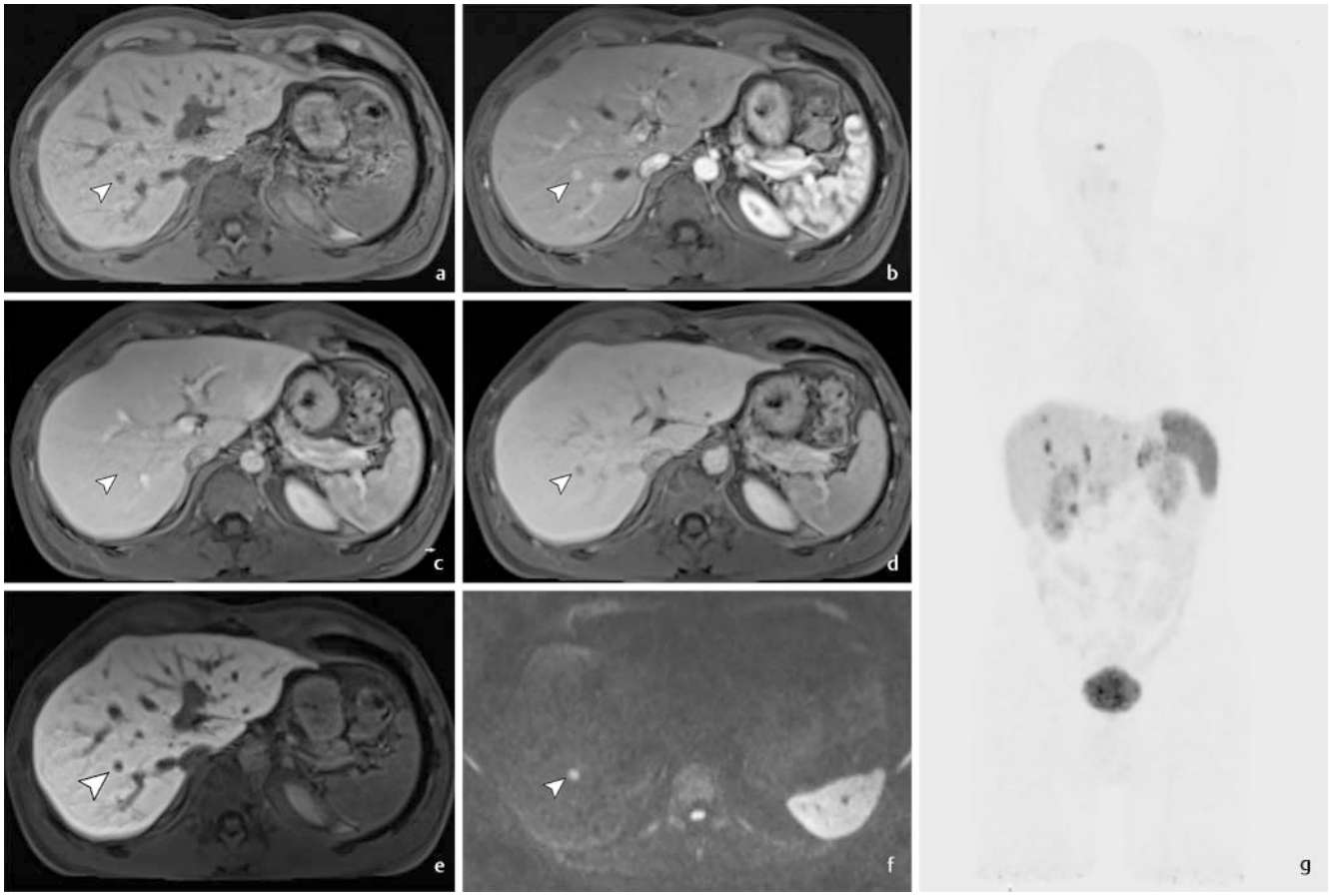
Die mittlere Sensitivität und Spezifität für die Detektion von Dünndarmtumoren unter Durchführung eines CT-Enteroklysmas liegt zwischen 50 und 85 % bzw. zwischen 25 und 97 % [23, 24], allerdings mit einer aufwendigen Patientenvorbereitung.

Die Detektion von Lymphknotenmetastasen ist mit der MDCT ungenauer als mit der Somatostatin-Rezeptor-spezifischen PET-CT. So wurden in einer Vergleichsstudie mit der MDCT nur etwa 65 % der Lymphknotenmetastasen identifiziert, die in der PET-CT nachweisbar waren [25].

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

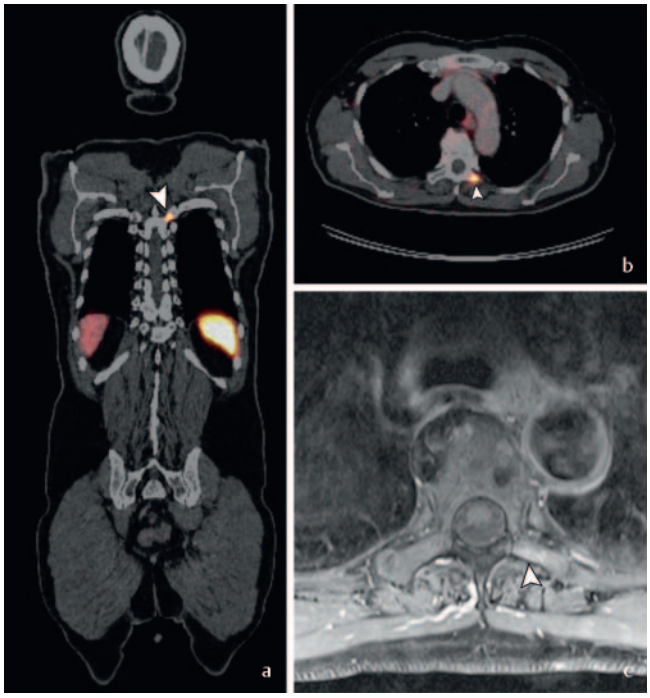


▶ **Abb. 3** CT der Lunge bei einer 36-jährigen Patientin, die sich wegen intermittierender Hämoptysen und Dyspnoe vorgestellt hat. Die KM-verstärkte CT **a** zeigt einen etwa 1 cm großen endobronchialen polypoiden Tumor im rechten Hauptbronchus. In der 68Ga-DOTATOC-PET-CT **b** ist ein intensiver Tracer-Uptake in der Läsion nachweisbar. Die histologische Aufarbeitung ergab ein typisches Bronchus-Karzinoid G2.

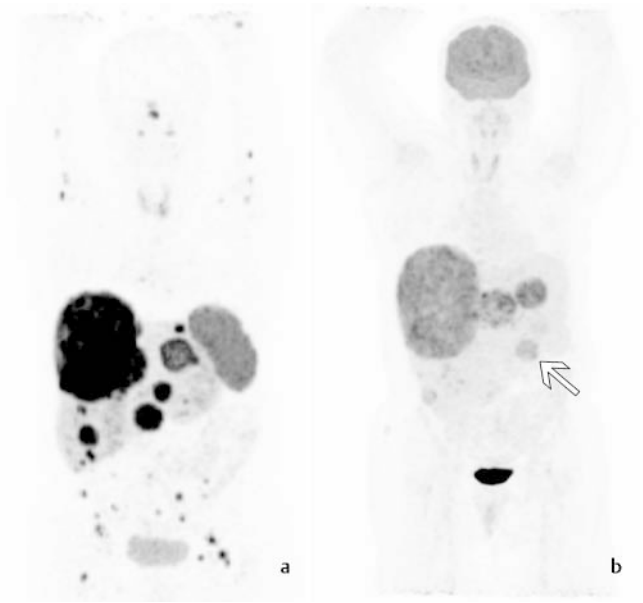


▶ **Abb. 4** MRT des Oberbauchs mit KM-Dynamik mit leberspezifischem Kontrastmittel **a–e**, diffusionsgewichtete MRT **f** und 68Ga-DOTATOC-PET-CT **g** bei einem 39-jährigen Mann, bei dem im Alter von 16 Jahren im Rahmen eines Subileus und der Primärtumorresektion die Diagnose eines hochdifferenzierten NET des Ileums gestellt wurde. 2 Jahre später wurden erstmals Lebermetastasen festgestellt, die unter Somatostatin-Analoga seit 21 Jahren stabil sind. Im Bild exemplarisch eine Lebermetastase, die nativ hypointens **a**, spätarteriell hyperintens **b** und im weiteren Verlauf zunehmend isointens zum Leberparenchym ist **c–e**. In der Spätphase Demarkierung der Metastase durch Wash-out und KM-Aufnahme in die Hepatozyten. Zeichen einer Diffusionsrestriktion bei b = 800 mm²/s **f**. In der PET-Komponente der 68Ga-DOTATOC-PET-CT Nachweis mehrerer weiterer Lebermetastasen **g**.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



▶ **Abb. 5** Patient nach vollständiger Resektion eines Ileum-NET in 11/2013 mit Nachweis einer singulären Metastase im linken Querfortsatz des BWK 5 (68Ga-DOTATOC-PET-CT, **a, b** mit leichter KM-Aufnahme in der kontrastverstärkten fettgesättigten T1-gewichteten MRT-Sequenz **c** bei ansonsten fehlenden Metastasen.



▶ **Abb. 6** Ausgedehnt hepatisch und ossär metastasiertes NET bei Karzinoid-CUP-Syndrom (G2). Die 68Ga-DOTATOC-PET-CT zeigt die pathologische Somatostatin-Rezeptor-Expression in Leber- und Knochenmetastasen sowie die physiologische Tracer-Akkumulation in der Hypophyse, der Milz, der Schilddrüse und der Harnblase **a**, während die 18FDG-PET-CT im Vergleich solche Metastasen identifiziert, die durch erhöhten Zellstoffwechsel bei geringerer Somatostatin-Rezeptor-Expression eine höhere biologische Signifikanz haben (Pfeil, **b**).

Die Detektionsrate von Lebermetastasen der NEN ist in den meisten Studien schlechter als in der MRT. Mit optimierten low-dose-Protokollen wurden in der Diagnostik des ebenfalls oft hypervaskularisierten HCC allerdings Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht, die mit denen der MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel vergleichbar sind [26].

Mit Perfusionsmessungen ist ein Monitoring der Therapieeffekte antiangiogenetischer Medikamente oder Embolisationen auf Lebermetastasen möglich [27]. Perfusionsparameter haben, wie es bereits für das HCC gezeigt ist, prognostische Relevanz, aber nicht unbedingt Einfluss auf das Tumorvolumen. Sie stellen damit potenzielle unabhängige Biomarker in der Verlaufskontrolle von NEN dar.

Die Computertomografie ist die sensitivste Methode zum Lungenmetastasen-Staging. Zur orientierenden Diagnostik ist zwar eine native low-dose-Untersuchung ausreichend, zur vollständigen Beurteilung des Mediastinums ist jedoch eine KM-verstärkte Untersuchung empfehlenswert. Falls die Thorax-Diagnostik in der PET-CT durchgeführt werden soll, ist die CT-Komponente in Atemanhaltetechnik und Inspiration durchzuführen, um die diagnostische Aussagekraft zu optimieren [28].

Iterative Bildrekonstruktionsalgorithmen versprechen bei gleichbleibender Sensitivität eine Reduktion der Kontrastmitteldosis und der Strahlenexposition.

Mit der Mehrspektren-CT steht eine Technik zur Verfügung, mit der Substanzen, die sich im Standard-Scan ähneln, durch simultane Anwendung unterschiedlicher Röntgenspektren unterschieden werden können. Auf diese Weise lassen sich virtuelle Nativbilder, virtuell monochromatische Bilder zur Verbesserung des Kontrasts und Iodkarten zur Quantifizierung von Iod im Gewebe berechnen.

Die Mehrspektren-CT ist insbesondere für das HCC gut untersucht. Sie wird auch für die Beurteilung von NEN evaluiert. So konnte zum Beispiel mithilfe von Jodkarten die Sensitivität für pankreatische NEN von 67 % auf 96 % gesteigert werden [29]. Wegen der hohen technischen Anforderungen hat die Mehrspektren-CT trotz mittlerweile dosisneutraler Protokolle noch keine breite Verwendung in der klinischen Routine gefunden.

MRT

Die MRT ist wegen des hohen Weichteilkontrasts die sensitivste Methode zur Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lebermetastasen [30] und ist neben der PET-CT und der Endosonografie die sensitivste Methode zur Diagnostik eines Primärtumors im Pankreas. In der Diagnostik von Dünndarmtumoren ist die MR-Enterografie und das MR-Enteroklysma der CT überlegen [31].

In älteren Arbeiten wird neben der T2-Wichtung eine T1-gewichtetete fettgesättigte Sequenz in der arteriellen Kontrastmittelphase für die MRT des Oberbauchs empfohlen [30]. Leberspezifische Kontrastmittel haben zu einer weiteren Optimierung der Sensitivität und Spezifität für Lebermetastasen auf 91 % bzw. 100 % geführt [32].

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) hat durch den Einsatz des Atemgatings und wegen der guten Reproduzierbarkeit einen hohen Stellenwert in der Bildgebung des gesamten Körpers

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

gewonnen. Die DWI ist besonders sensitiv für sehr kleine Leberläsionen. In einer Studie hat sie bei fast jedem zweiten Patienten zu zusätzlichen Befunden geführt und die Gesamtzahl der gefundenen Lebermetastasen war um 78 % höher als bei morphologischen Messungen [33]. Sie erlaubt zusätzlich eine bessere Differenzierung von Zysten oder Hämangiomen von malignen Läsionen anhand des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC), der bei malignen Läsionen meist niedriger ist [34]. Für das HCC wurde gezeigt, dass Veränderungen des ADC-Werts unter Therapie als Zeichen einer Tumornekrose ein unabhängiger Prädiktor des progressionsfreien Überlebens sind [35].

Die DWI verbesserte in einer Studie die Detektionsrate pankreatischer NEN gegenüber T1- und T2-gewichteten Messungen von 71 % auf 93 % [36]. Der ADC-Wert lässt dabei Rückschlüsse auf die Dignität einer Pankreasläsion zu, da er negativ mit dem WHO-Grad einer NEN des Pankreas korreliert [37].

Bei der IVIM (intravoxel-incoherent-motion)-DWI als Weiterentwicklung der DWI wird anhand eines mathematischen Modells statt des ADC-Werts der wahre Diffusionskoeffizient ermittelt, indem der kapilläre Blutfluss und die Perfusionsfraktion getrennt ermittelt werden. Diese weitere Verfeinerung der Methode erlaubt eine genauere Differenzierung von Pankreasläsionen bezüglich ihrer Durchblutung. Die Messungen sind zwar noch nicht robust genug für einen breiten klinischen Einsatz, anhand einzelner Perfusionsparameter lassen sich aber unterschiedliche benigne und maligne Entitäten des Pankreas unterscheiden [38].

Neue 3D-Aquisitions- und Beschleunigungstechniken wie Compressed Sensing erlauben Volumenmessungen in akzeptabler räumlicher und hoher zeitlicher Auflösung von wenigen Sekunden in freier Atmung, was eine semiquantitative Charakterisierung der Kontrastmittelperfusion in der MRT ermöglicht. Die Sequenztechnik ist sehr rechenaufwendig und erst seit kurzem kommerziell erhältlich. Bislang liegen hierzu nur erste Machbarkeitsstudien vor [39, 40].

Ein neuer Ansatz in der molekularen MRT-Bildgebung ist die Chemical-exchange-saturation-transfer (CEST)-MRT, bei der zahlreiche endogene Biomoleküle und exogene Kontrastmittel mit einer gegenüber der herkömmlichen Spektroskopie deutlich gesteigerten Signalausbeute und Auflösung detektiert werden können [41]. Primär stammt die Methode aus der Bildgebung von Hirntumoren, erste erfolgreiche Versuche am Körperstamm wurden aber an Mamma, Prostata und Leber durchgeführt.

Die höchste Sensitivität und Spezifität für Lebermetastasen ergibt sich im klinischen Alltag aus der Kombination von T1-gewichtetem Nativ-Scan, einer diffusionsgewichteten Messung, einer dynamischen fettgesättigten T1-Sequenz und einer T1-gewichteten Messung in hepatobiliärer Spätphase etwa 10 Minuten nach Injektion des leberspezifischen Kontrastmittels. Wegen der höheren Schichtauflösung sind für die T1-Messungen 3D-Sequenzen zu bevorzugen [42] (▶ **Abb. 4**).

Bei Nachweis pankreatischer NEN ist zusätzlich eine MR-Cholangiopankreatikografie (MRCP) empfehlenswert, um die chirurgische Resektionsplanung zu erleichtern.

Die MRT mit gezielter Distension des Dünndarms in Form einer MR-Enterografie weist eine höhere Sensitivität und Spezifität als die CT im nichtinvasiven Nachweis von primären Dünndarmtumoren auf (94,4 % bzw. 99 % gegenüber 61,1 % und 95,8 %) [31]. Der Zusatznutzen des invasiveren MR-Enteroklysmas mit der Notwendigkeit einer nasojejunalen Sonde ist umstritten und weniger stark verbreitet [43].

Bei Verlaufskontrollen im MRT kann bisweilen ganz auf eine Kontrastmittelgabe verzichtet werden, wenn sich Lebermetastasen ausreichend in Nativ-Messungen abgrenzen lassen [44].

Die aktuellen Leitlinien sprechen sich für einen Einsatz der MRT insbesondere dann aus, wenn für eine Operationsplanung die Beurteilung der Metastasenlast in der Leber erfolgen soll und wenn eine Verlaufskontrolle abdomineller NEN-Manifestationen insbesondere bei guter Prognose erfolgen soll [28].

Invasive Diagnostik

Bildgesteuerte minimalinvasive Verfahren haben in der histologischen Abklärung unklarer Befunde einen hohen Stellenwert.

Wegen des relativ geringen Aufwandes werden unklare Leberläsionen häufig primär mittels transabdominellem Ultraschall bioptisch gesichert.

Mithilfe der Endosonografie ist die Durchführung einer Biopsie oder Feinnadelaspiration zur genaueren Charakterisierung pathologischer Veränderungen des Pankreas, der Nebennieren, muraler Prozesse und suspekter perigastraler Lymphknoten möglich.

Zur histologischen Abklärung unklarer Lungen- oder Knochenläsionen ist die CT-gesteuerte Biopsie die Methode der Wahl. Auch Lymphknoten sind in nahezu jeder Lokalisation CT-gesteuert biopsierbar. Bei entsprechender Erkennbarkeit in der CT, insbesondere in Zusammenschau mit weiteren Methoden, ist eine gezielte Biopsie der Leber möglich.

Falls andere Methoden versagen oder suspekte Läsionen nicht mit ausreichender Sicherheit visualisiert werden können, kann auch wegen des bereits nativ hohen Weichteilkontrasts und der relativ freien Ebenenwahl eine MRT-gesteuerte Biopsie durchgeführt werden. Im Bedarfsfall kann eine längerdauernde Leberkontrastierung mit leberspezifischem Kontrastmittel eine bioptische Sicherung erleichtern [45].

Zur invasiven Lokalisationsdiagnostik bei fehlendem morphologischem Nachweis vor Operation können arterielle Stimulationstests mit venöser Probengewinnung verwendet werden. Die superselektive arterielle Injektion von Kalziumglukonat bzw. Sekretin und die Bestimmung des Insulin- bzw. Gastrin-Spiegels im Lebervenenblut haben eine hohe mittlere Sensitivität für die Lokalisation eines Insulinoms von 85 % [46] bzw. für das Gastrinom von 77–89 % [47].

Nuklearmedizin

Szintigrafie

Die nuklearmedizinische Bildgebung von NEN macht sich tumorspezifische Stoffwechselvorgänge zunutze, weswegen man sie auch funktionelle Bildgebung nennt.

Einer der verwendeten Mechanismen ist die Aufnahme von Vorläufer-Molekülen von Neurotransmittern in die charakteristischen neurosekretorischen Granula.

Metaiodobenzylguanidin (MIBG) als Analogon zum Norepinephrin wird aktiv in Zellen von NEN aufgenommen. Es wird mit ^{123}I gelabelt und dient primär der Diagnostik von Phäochromozytomen.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

Die Expression spezifischer Rezeptoren in Tumorgewebe ist ein weiterer relevanter Mechanismus. Auf der Zelloberfläche differenzierter NEN (zu 70 % bei Insulinomen und über 90 % bei Dünndarm-NEN,) werden Rezeptoren für Somatostatin überexprimiert, einem Polypeptid, das an vielen Stellen des Körpers regulatorische Funktionen erfüllt. Es sind 5 Typen dieses Rezeptors bekannt, von denen insbesondere der Typ 2 auf der Oberfläche von NEN exprimiert wird. Etwa 70 % der Insulinome und über 90 % der Dünndarm-NEN exprimieren diese Rezeptoren [48].

Wegen der geringen Plasmahalbwertszeit von Somatostatin verwendet man für die Bildgebung das Somatostatin-Analogon Octreotid in Verbindung mit einem Nuklid (^{111}In-Pentetreotid, Octreoscan®). Die mit diesen Substanzen durchgeführte planare Somatostatin-Rezeptorszintigrafie wird nur noch als Alternativmethode empfohlen, falls keine PET-CT zur Verfügung steht [28], weil es bei höherer Dosis und deutlich höherem zeitlichem Aufwand eine geringere räumliche Auflösung und eine schlechtere diagnostische Aussagekraft hat. Falls sie dennoch Anwendung findet, wird wegen der verbesserten Lokalisation suspekter Läsionen in solchen Fällen eine SPECT in Kombination mit einer CT empfohlen [49].

PET/CT

Bei Hybridverfahren werden innerhalb einer Untersuchung nahezu zeitgleich zur funktionellen Bildgebung hochauflösende morphologische radiologische Untersuchungen akquiriert. Die PET-CT ist die wichtigste Hybrid-Methode für eine rezeptorspezifische Diagnostik in der NEN-Bildgebung und hat die planare Szintigrafie, die reine PET und SPECT/CT weitgehend abgelöst, obwohl sie im Gegensatz zum o. a. Octreoscan nicht regulär von den Krankenkassen erstattet wird.

Der PET-Datensatz wird mithilfe radioaktiver Tracer gewonnen, die Positronen emittieren. Für die Bildgebung von NEN verwendet man meist ^{68}Ga, das an Liganden für den Somatostatin-Rezeptor gebunden ist. Am gebräuchlichsten sind ^{68}Ga-DOTATATE (DOTA-[Tyr^3] Octreotat), ^{68}Ga-DOTANOC (DOTA-1-Nal3-octreotide) und ^{68}Ga-DOTATOC (Edotreotid, DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid). Ersteres hat zwar in vitro eine 10-fach höhere Affinität zu Somatostatin-Rezeptoren, bei in-vivo-Anwendungen war dieser Unterschied aber nicht statistisch signifikant [50]. Erwähnenswert ist, dass keine der genannten Substanzen eine formale arzneimittelrechtliche Zulassung besitzt.

Der CT-Datensatz dient sowohl der morphologischen Information als auch der Verbesserung der Qualität des PET-Datensatzes durch eine aus dem CT errechnete Schwächungskorrektur.

Da ^{68}Ga eine kurze Halbwertszeit von 67 Minuten hat, müssen die Tracer vor Ort synthetisiert werden.

^{64}Cu könnte in Verbindung mit Somatostatin-Analoga als Tracer-Substanz zukünftig an Bedeutung gewinnen, da es sich wegen der längeren Halbwertszeit von 12 Stunden auch zentral herstellen ließe. Allerdings ist es wie ^{18}F als weiterem Positronen-emittierendem Tracer aufwendiger in der Herstellung und führt zu einer höheren Strahlenexposition. Erste Studien zeigen eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit zu den Gallium-haltigen Tracern [51]. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist der Einsatz von ^{68}Ga-DOTA-Exendin, einem Analogon zum Glucagon-like-peptide-1, das eine hohe Sensitivität für Insulinome hat [52].

Bei Nachweis eines ausreichenden Rezeptorbesatzes können oben genannte Somatostatin-Analoga in Verbindung mit therapeutischen statt diagnostischen Radionukliden wie den Betastrahlern ^{177}Lu oder ^{90}Y für eine Peptid-vermittelte Radiorezeptor-Therapie (PRRT) genutzt werden.

Als unspezifischer Tracer für den Glukosemetabolismus steht das Glukoseanalogon ^{18}FDG zur Verfügung. Es kann bei hochproliferativen NEN eingesetzt werden, da bei hohem Ki67-Index der Glukosemetabolismus ansteigt und die Somatostatin-Rezeptor-Expression abnimmt (▶ **Abb. 6**). Eine erhöhte FDG-Aufnahme weist auf einen höheren Tumorgrad und eine signifikant schlechtere Prognose hin [53]. Insbesondere bei NEC wird daher die zusätzliche Durchführung einer FDG-PET in aktuellen Leitlinien befürwortet [28].

PET-MRT vereinen die Vorteile des hohen Weichteilkontrasts und der potenziell multiparametrischen Bildakquisition der MRT mit den Vorteilen der PET. Limitierend sind hier allerdings noch die aufwendigere Schwächungskorrektur, die fragestellungsabhängige Protokollwahl und der große Zeitaufwand für eine Ganzkörperbildgebung in der MRT. Wegen der Vielzahl möglicher Sequenzparameter ist eine Standardisierung der Bildgebung deutlich schwerer zu erreichen als mit der CT. Lungenläsionen sind etwas schlechter zu visualisieren als in der CT.

In ersten Studien konnte die MR/PET mit sogenannten Dixon-Sequenzen eine der low-dose-CT in der PET-CT vergleichbare Tumorabbildung und Detektion erreichen [54]. Derzeit gibt es noch keine große Datenlage für PET-MRT in der Bildgebung von NEN, insbesondere im Bereich pankreatischer und hepatisch metastasierter NEN ist aber prinzipbedingt von Vorteilen auszugehen.

Verlaufskontrollen

Die Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften bezüglich Frequenz der bildgebenden Verlaufskontrollen variieren, lauten aber in der Regel auf Verlaufskontrollen im 6–12-Monatsintervall, bei höherproliferativen Tumoren auch im 3-Monatsintervall. Bei kompletter Tumorresektion und fehlendem Nachweis einer Metastasierung wird ein Nachsorgezeitraum von mindestens 10–15 Jahren empfohlen, bei intestinalen Tumoren lebenslang. Nur bei R0-resezierten Appendix-NEN G1 unter 1 cm kann wegen des sehr geringen Metastasierungsrisikos auf Verlaufskontrollen verzichtet werden. Bei R0-Resektion kleiner rektaler NEN genügt eine 1-malige endoskopische Kontrolluntersuchung.

Die Wahl der Methodik wird nicht exakt definiert und hängt vom Patientenalter, dem Metastasierungsmuster und dem Tumorverlauf ab. Hier sind die Stärken und Schwächen der einzelnen Modalitäten zu beachten (▶ **Tab. 3**), CT oder MRT sind aber wegen der Verfügbarkeit und Reproduzierbarkeit die vorrangigen Methoden zum regelmäßigen Routine-Staging. Eine funktionelle Ganzkörper-Bildgebung wie die Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung wird in größeren Intervallen von etwa 2–3 Jahren empfohlen [28].

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

▶ **Tab. 3** Übersicht über die Vor- und Nachteile der einzelnen bildgebenden Methoden und ihrem Anwendungsgebiet in der NEN-Diagnostik.

Methode	Vorteile	Nachteile	Anwendungsgebiet
(Endo-)Sonografie	Verfügbarkeit, hohe Sensitivität der Endosonografie für intramurale Tumoren im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt und Pankreas	schlechte Reproduzierbarkeit, damit für objektive Verlaufskontrollen weniger geeignet, Primärtumorsuche bei transabdominellem Ultraschall oft nicht erfolgreich	Primärdiagnostik, Tumorsuche in Magen, Pankreas und Rektum mittels Endosonografie, Zwischenstaging, bioptische Abklärung
CT	Verfügbarkeit, Geschwindigkeit, großes erfassbares Volumen, multiphasische Protokolle bis zu Perfusionsmessungen	Strahlenexposition, Kontrastmittelkontraindikationen, geringer nativer Weichteilkontrast, ungenau für Lymphknotenmetastasen	Tumorsuche, Primärstaging, Verlaufskontrollen (insbesondere Thorax und Knochen)
MRT	hoher nativer Weichteilkontrast, unterschiedliche Kontraste, keine ionisierende Strahlung	geringere Geschwindigkeit, eingeschränkte Eignung für die Lungenbildgebung, Kontraindikationen wie Klaustrophobie und elektronische Implantate	Primärtumorsuche insbesondere im Pankreas, Verlaufskontrollen von Lebermetastasen
PET-CT	Lokalisation von Molekülen (funktionelle Methode), hohe Sensitivität für kleine Herdbefunde	eingeschränkte Verfügbarkeit und hohe Kosten, Strahlenexposition	Primärtumorsuche, Suche nach kleinen distanten Metastasen (▶ **Abb. 5**), Lymphknotenmetastasensuche, Therapiestratifizierung bezüglich rezeptorspezifischer Therapien

Der Befunddokumentation kommt eine große Bedeutung zu. Der Vergleich mit der letzten Voruntersuchung reicht wegen der geringen Befunddynamik oft nicht aus. Auch außerhalb von Studien ist es sinnvoll, den Tumorverlauf in Schnittbilduntersuchungen nach definierten Kriterien zu befunden. RECIST 1.1 beispielsweise ist weit verbreitet und akzeptiert, hat aber Limitationen bei langsam wachsenden und zystischen bzw. nekrotischen Tumoren. Da rein diameterbasierte Messungen außerdem sehr abhängig von der Kontrastmittelphase und der Modalität sind und neue gezielte Therapien bei besserem Outcome nicht unbedingt zu einer Größenveränderung führen, wurden Modifikationen an den Response-Kriterien vorgeschlagen, die relevant für die Prognoseabschätzung beim HCC [55] und beim GIST [56] sind. Für NEN konnte durch Anwendung modifizierter Response-Kriterien bislang aber noch kein Vorteil für eine Prognoseabschätzung gegenüber den RECIST-Kriterien gefunden werden [57].

Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien stellen wegen des vielgestaltigen Krankheitsbildes und der teils langwierigen Verläufe eine Herausforderung für die Bildgebung dar. Die Wahl der Methode und die Sorgfalt der Auswertung haben großen Einfluss auf die Therapie und den Verlauf. Ein vollständiges und exaktes Staging ist daher nur durch die Kombination der Stärken der verschiedenen Methoden zu erreichen.

Die Sonografie kann durch ihre gute Verfügbarkeit den Weg zur Primärdiagnose bahnen, einen schnellen Eindruck über den Tumorverlauf bieten und in Form der Endosonografie kleinste intramurale Tumoren im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt oder Pankreasläsionen detektieren.

Die CT ist wegen ihrer hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung bei gleichzeitiger Erfassung großer Volumina für das primäre Staging unverzichtbar. Mit Techniken wie der Dual-Energy-CT konnten bei gleichbleibender oder reduzierter Dosis deutliche Fortschritte in der diagnostischen Genauigkeit erzielt werden.

Der gute Weichteilkontrast der MRT ist für die Beurteilung der parenchymatösen Oberbauchorgane von großem Vorteil, ihre Strahlenfreiheit ist für regelmäßige Verlaufskontrollen insbesondere jüngerer Patienten mit guter Prognose von Vorteil. Mit der Diffusionswichtung, Perfusionsmessungen und Entwicklungen zur molekularen Bildgebung ist die MRT zunehmend in der Lage, neben morphologischen Informationen funktionelle Parameter zur Gewebecharakterisierung beizutragen.

Nuklearmedizinische Methoden und Hybrid-Verfahren wie die PET-CT ergänzen das Bild um weitere funktionelle Informationen, die nicht nur zur Detektion kleinster Metastasen oder Primärtumoren dienen können, sondern auch in der Lage sind, anhand biochemischer Tumorprofile therapeutische Entscheidungen maßgeblich zu beeinflussen.

Es ist zu erwarten, dass zukünftige Tumorklassifikationen und Response-Kriterien prognoserelevante morphologische und funktionelle Biomarker einbeziehen, die über reine Größenmaße hinausgehen, um gerade bei der sehr heterogenen Gruppe neuroendokriner Neoplasien maßgeschneiderte Therapien für ein besseres Outcome der Patienten zu finden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1907: 426–429

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

[2] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology Inc 2018

[3] Perren A, Couvelard A, Scoazec JY et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. Neuroendocrinology 2017; 105: 196–200

[4] Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. JAMA oncology 2017; 3: 1335–1342

[5] Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology 2013; 24: 3040–3044

[6] Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008; 26: 3063–3072

[7] Man D, Wu J, Shen Z et al. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. Cancer management and research 2018; 10: 5629–5638

[8] Chiti A, Fanti S, Savelli G et al. Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. European journal of nuclear medicine 1998; 25: 1396–1403

[9] Fan Z, Li Y, Yan K et al. Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions–a comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT. European journal of radiology 2013; 82: 1385–1390

[10] Rösch T, Lightdale CJ, Botet JF et al. Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. The New England journal of medicine 1992; 326: 1721–1726

[11] Ardengh JC, Rosenbaum P, Ganc AJ et al. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. Gastrointestinal endoscopy 2000; 51: 552–555

[12] Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW et al. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. The American journal of gastroenterology 2000; 95: 2271–2277

[13] Prakashini K, Kakkar C, Sambhaji C et al. Quantitative and qualitative bowel analysis using mannitol, water and iodine-based endoluminal contrast agent on 64-row detector CT. The Indian journal of radiology & imaging 2013; 23: 373–378

[14] Ichikawa T, Okada M, Kondo H et al. Recommended iodine dose for multiphasic contrast-enhanced mutidetector-row computed tomography imaging of liver for assessing hypervascular hepatocellular carcinoma: multicenter prospective study in 77 general hospitals in Japan. Academic radiology 2013; 20: 1130–1136

[15] Cloyd JM, Kopecky KE, Norton JA et al. Neuroendocrine tumors of the pancreas: Degree of cystic component predicts prognosis. Surgery 2016; 160: 708–713

[16] Elias D, Lefevre JH, Duvillard P et al. Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination: they are many more than you think. Annals of surgery 2010; 251: 307–310

[17] Ruf J, Schiefer J, Furth C et al. 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 2011; 52: 697–704

[18] Veit-Haibach P, Schiesser M, Soyka J et al. Clinical value of a combined multi-phase contrast enhanced DOPA-PET/CT in neuroendocrine tumours with emphasis on the diagnostic CT component. European radiology 2011; 21: 256–264

[19] Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A et al. Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. Abdominal imaging 2004; 29: 696–702

[20] Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M et al. (68)Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2010; 37: 722–727

[21] Zamboni GA, Bernardin L, Pozzi Mucelli R. Dynamic MDCT of the pancreas: is time-density curve morphology useful for the differential diagnosis of solid lesions? A preliminary report. European journal of radiology 2012; 81: e381–e385

[22] d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. Radiology 2009; 250: 407–416

[23] Johanssen S, Boivin M, Lochs H et al. The yield of wireless capsule endoscopy in the detection of neuroendocrine tumors in comparison with CT enteroclysis. Gastrointestinal endoscopy 2006; 63: 660–665

[24] Pilleul F, Penigaud M, Milot L et al. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. Radiology 2006; 241: 796–801

[25] Seemann MD. Detection of metastases from gastrointestinal neuroendocrine tumors: prospective comparison of 18F-TOCA PET, triple-phase CT, and PET/CT. Technology in cancer research & treatment 2007; 6: 213–220

[26] Lee CH, Kim KA, Lee J et al. Using low tube voltage (80kVp) quadruple phase liver CT for the detection of hepatocellular carcinoma: two-year experience and comparison with Gd-EOB-DTPA enhanced liver MRI. European journal of radiology 2012; 81: e605–e611

[27] Ng CS, Wei W, Duran C et al. CT perfusion in normal liver and liver metastases from neuroendocrine tumors treated with targeted antivascular agents. Abdominal radiology (New York) 2018; 43: 1661–1669

[28] S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. Zeitschrift fur Gastroenterologie 2018; 56: 583–681

[29] Lin XZ, Wu ZY, Tao R et al. Dual energy spectral CT imaging of insulinoma-Value in preoperative diagnosis compared with conventional multi-detector CT. European journal of radiology 2012; 81: 2487–2494

[30] Dromain C, de Baere T, Lumbroso J et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23: 70–78

[31] Masselli G, Di Tola M, Casciani E et al. Diagnosis of Small-Bowel Diseases: Prospective Comparison of Multi-Detector Row CT Enterography with MR Enterography. Radiology 2016; 279: 420–431

[32] Morse B, Jeong D, Thomas K et al. Magnetic Resonance Imaging of Neuroendocrine Tumor Hepatic Metastases: Does Hepatobiliary Phase Imaging Improve Lesion Conspicuity and Interobserver Agreement of Lesion Measurements? Pancreas 2017; 46: 1219–1224

[33] Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. Neuroendocrinology 2017; 104: 264–272

[34] Löwenthal D, Zeile M, Lim WY et al. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. European radiology 2011; 21: 832–840

[35] Vandecaveye V, Michielsen K, de Keyzer F et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: 1-month response determined with apparent diffusion coefficient is an independent predictor of outcome. Radiology 2014; 270: 747–757

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

[36] de Robertis R, D'Onofrio M, Zamboni G et al. Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Clinical Value of Diffusion-Weighted Imaging. Neuroendocrinology 2016; 103: 758–770

[37] Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI 2011; 33: 1071–1079

[38] Kang KM, Lee JM, Yoon JH et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MR imaging for characterization of focal pancreatic lesions. Radiology 2014; 270: 44–453

[39] Feng L, Huang C, Shanbhogue K et al. RACER-GRASP: Respiratory-weighted, aortic contrast enhancement-guided and coil-unstreaking golden-angle radial sparse MRI. Magnetic resonance in medicine 2018; 80: 77–89

[40] Kaltenbach B, Roman A, Polkowski C et al. Free-breathing dynamic liver examination using a radial 3D T1-weighted gradient echo sequence with moderate undersampling for patients with limited breath-holding capacity. European journal of radiology 2017; 86: 26–32

[41] Goldenberg JM, Pagel MD. Assessments of tumor metabolism with CEST MRI. NMR Biomed 2018: e3943 doi:10.1002/nbm.3943

[42] Kim MJ, Mitchell DG, Ito K et al. Hepatic MR imaging: comparison of 2D and 3D gradient echo techniques. Abdominal imaging 2001; 26: 269–276

[43] Torkzad MR, Masselli G, Halligan S et al. Indications and selection of MR enterography vs. MR enteroclysis with emphasis on patients who need small bowel MRI and general anaesthesia: results of a survey. Insights into imaging 2015; 6: 339–346

[44] Flechsig P, Zechmann CM, Schreiweis J et al. Qualitative and quantitative image analysis of CT and MR imaging in patients with neuroendocrine liver metastases in comparison to (68)Ga-DOTATOC PET. European journal of radiology 2015; 84: 1593–1600

[45] Hoffmann R, Thomas C, Rempp H et al. Performing MR-guided biopsies in clinical routine: factors that influence accuracy and procedure time. European radiology 2012; 22: 663–671

[46] Wiesli P, Brändle M, Schmid C et al. Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: potential and limitations. Journal of vascular and interventional radiology: JVIR 2004; 15: 1251–1256

[47] Doppman JL, Jensen RT. Localization of gastroenteropancreatic tumours by angiography. Italian journal of gastroenterology and hepatology 1999; 31 (Suppl. 2): S163–S166

[48] Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH et al. Somatostatin receptor scintigraphy with 111In-DTPA-D-Phe1- and 123I-Tyr3-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. European journal of nuclear medicine 1993; 20: 716–731

[49] Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M et al. Contribution of ^{111}In-pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. Nuclear medicine communications 2015; 36: 251–259

[50] Velikyan I, Sundin A, Sörensen J et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of 68Ga-DOTATOC and 68Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 2014; 55: 204–210

[51] Johnbeck CB, Knigge U, Loft A et al. Head-to-Head Comparison of 64Cu-DOTATATE and 68Ga-DOTATOC PET/CT: A Prospective Study of 59 Patients with Neuroendocrine Tumors. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 2017; 58: 451–457

[52] Antwi K, Fani M, Heye T et al. Comparison of glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) PET/CT, SPECT/CT and 3T MRI for the localisation of occult insulinomas: evaluation of diagnostic accuracy in a prospective crossover imaging study. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2018; 45: 2318–2327

[53] Binderup T, Knigge U, Loft A et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 2010; 16: 978–985

[54] Gaertner FC, Beer AJ, Souvatzoglou M et al. Evaluation of feasibility and image quality of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/magnetic resonance in comparison with positron emission tomography/computed tomography in patients with neuroendocrine tumors. Investigative radiology 2013; 48: 263–272

[55] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease 2010; 30: 52–60

[56] Choi H, Charnsangavej C, Faria SC et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2007; 25: 1753–1759

[57] Vliet EI, Krenning EP, Teunissen JJ et al. Comparison of response evaluation in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors after treatment with 177Lu-DOTA0, Tyr3octreotate. Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine 2013; 54: 1689–1696

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

ERRATUM 20.08.2019

Berlis A, Morhard D, Weber W. Flächendeckende Versorgung des akuten Schlaganfalls im Jahr 2016 und 2017 durch Neuro-Radiologen mittels mechanischer Thrombektomie in Deutschland anhand des DeGIR/DGNR-Registers. Fortschr Röntgenstr 2019; doi:10.1055/a-0857-6694, Seite 613–617

Im Editorial „Ansgar Berlis, Dominik Morhard, Werner Weber, Flächendeckende Versorgung des akuten Schlaganfalls im Jahr 2016 und 2017 durch Neuro-Radiologen mittels mechanischer Thrombektomie in Deutschland anhand des DeGIR/DGNR-Registers“ wurden in Abbildung 1 „Deutschlandkarte“ nicht alle (neuro-)radiologischen Zentren, die im Erhebungszeitraum 2016–2017 mechanische Thrombektomien erbracht haben, erfasst. Die Karte ist auf thieme-connect.de aktualisiert. Der Verlag bittet das Versehen zu entschuldigen.