

# Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren

**Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren bilden eine heterogene Tumorgruppe. Die Wahl des geeigneten bildgebenden Verfahrens wird bestimmt von der Lokalisation des Primärtumors. Hierfür wie auch für das Staging steht eine große Vielfalt verschiedener Methoden zur Verfügung, wobei neben der Ultraschall-diagnostik insbesondere die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie (PET)-CT eine entscheidende Rolle spielen.**

## Hintergrund

Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren entstehen aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems, das sich über den Darm, Pankreas und das bronchopulmonale System erstreckt [1, 2]. Da sie häufig neurale und endokrine Marker exprimieren, werden sie auch als gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) bezeichnet [1]. GEP-NET sind mit einer Inzidenz von 3,65/100.000/Jahr insgesamt selten [1] und machen ca. 2% aller gastrointestinalen Tumoren aus [3].

Nach ihrer embryonalen Genese teilt man sie ein in endokrine Vorderdarm- (Magen, Duodenum, Pankreas, Lunge), Mitteldarm- (Jejunum, Ileum, Appendix, rechter Kolonabschnitt) und Enddarmtumoren (linker Kolonabschnitt, Rektum [1]).

Da diese Unterteilung hinsichtlich der Unterscheidung biologisch relevanter Tumorentitäten zu ungenau ist, hat sie sich

in der klinischen Routine allerdings nicht durchgesetzt [4].

GEP-NET speichern und sezernieren eine Vielfalt von Peptidhormonen und produzieren biogene Amine, was zu vielfältigen klinischen Symptomen/Syndromen führen kann; sie können daher zudem nach ihrer Hormonaktivität in funktionell und nichtfunktionell eingeteilt werden [2].

Für das Staging werden v. a. 3 Klassifikationen verwendet:

- in einer überarbeiteten WHO-Klassifikation von 2010 werden GEP-NET als potenziell maligne angesehen und in Abhängigkeit von ihrem Ki-67-Proliferationsindex (G1 <2%, G2 3–20% und G3 >20%) oder ihrem Mitoseindex (G1 <2/10 “high power field” [HPF], G2 2–10/10 HPF und G3 >10 HPF) sowie ihrer Größe in neuroendokrine Tumoren Grad 1–2 und neuroendokrines Karzinom Grad 3 eingeteilt [5, 6];
- the European NET Society (ENETS) TNM and Grading System [7, 8];
- das TNM-System der Union Internationale Contre le Cancer (UICC, 7th edition 2010 [9]).

## GEP-NET des Magens und Duodenums

### Magen

Gastrische NET machen ungefähr 8,7% der GEP-NET aus [10]. Sie entstehen aus enterochromaffinähnlichen (ECL-Zellen) der Magenmukosa, die Histamin produzieren. Dabei lassen sich insgesamt 4 Tumortypen unterscheiden:

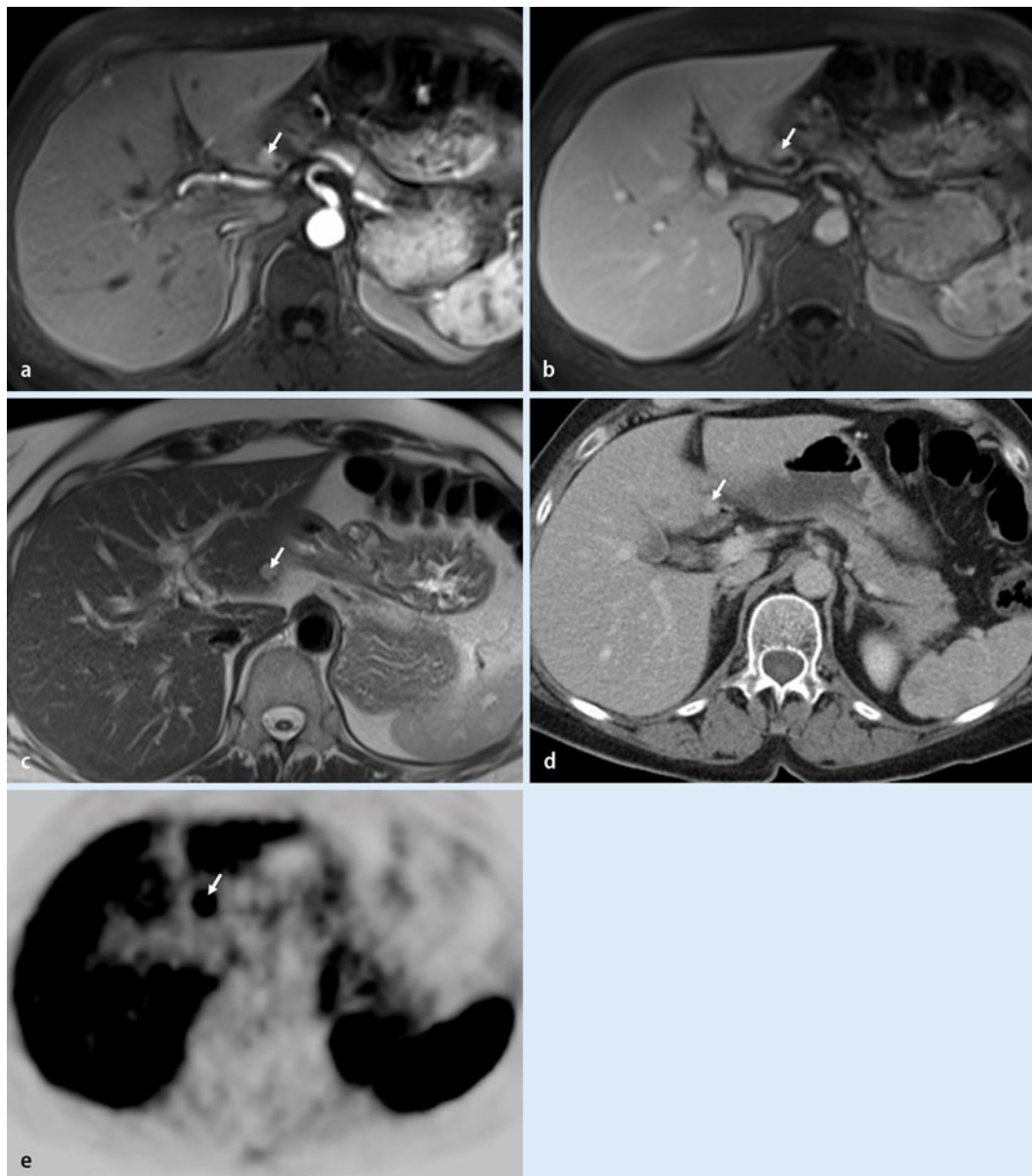
- *Typ-1-Tumoren* sind mit der atrophischen Gastritis assoziiert und machen mit 70% den Großteil der gastrischen NET aus. Sie sind vornehmlich weniger als 2 cm groß und treten oft multipel auf.
- *Typ-2-Tumoren* sind assoziiert mit einer MEN1-Erkrankung und können zu einem Zollinger-Ellison-Syndrom führen. Auch diese Tumoren sind häufig klein und zeigen ein multiples Auftreten.
- *Typ-3-Tumoren* kommen solitär vor und sind mit einer Größe von fast immer über 2 cm meistens im Fundus und Korpus lokalisiert. Mit einem Proliferationsindex von unter 2% gehören sie zu den hoch differenzierten Tumoren. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung findet sich oft bereits eine lymphogene Metastasierung [4, 11].

Von diesen 3 Tumortypen sind die wenig differenzierten gastrischen NET abzugrenzen. Sie produzieren keine Hormone und sind bei Diagnosestellung meist ausgedehnt metastasiert.

### Duodenum

Bei den NET des Duodenums werden hauptsächlich zwischen Gastrinomen, also funktionellen NET, und nichtfunktionellen NET unterschieden.

Gastrinome können entweder sporadisch auftreten oder mit der MEN1-Erkrankung assoziiert sein. Durch die vermehrte Sekretion von Gastrin führen sie zum Zollinger-Ellison-Syndrom mit pep-



**Abb. 1** ◀ Gastrinom in der Pars descendens duodeni am gastroduodenalen Übergang bei einer 57-jährigen Patientin. Es zeigt sich eine Raumforderung mit hyperintensem Signal in der kontrastmittelverstärkten T1-gewichteten Sequenz sowohl in der arteriellen (a) als auch in der portalvenösen Phase (b). Das Gastrinom ist T2-hyperintens (c). Korrelierend erscheint der Tumor hyperintens zur Duodenalwand (d) mit erhöhter SSR-Expression (e) in der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE-PET-CT. SSR Somatostatinsrezeptor, PET Positronenemissionstomographie

tischen Ulzera des Magens, gastroösophagealem Reflux und Durchfällen.

Zu den nichtfunktionellen NET des Duodenums zählen Gastrinome, die nicht mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom einhergehen oder andere NET ohne Assoziation mit einem funktionellen klinischen Syndrom. Die meisten dieser Tumoren gehen mit unspezifischen Symptomen wie Abdominalschmerzen, Ikterus oder duodenaler Obstruktion einher [11].

## Bildgebung

Endoskopie und endoskopischer Ultraschall (EUS) sind die vorrangigen Verfahren zur Detektion von GEP-NET des

Magens und des Duodenums. CT und MRT spielen in der Primärdiagnostik eine untergeordnete Rolle und sind eher für das Staging einzusetzen. Allerdings lässt sich mit der Hydro-CT-Technik eine Detektionsrate von Magentumoren von bis zu 89% erreichen [12].

Gastrinome messen meistens weniger als 1 cm und sind am häufigsten im proximalen Duodenum lokalisiert (▣ Abb. 1). Gastrinome im Rahmen einer MEN1 sind oft multipel und meist kleiner [4, 11]. Zum Zeitpunkt der Diagnose finden sich bereits oft lokoregionäre Lymphknotenmetastasen; eine Lebermetastasierung tritt hingegen oft relativ spät auf [4].

## GEP-NET des Ileums

### Allgemeines

Mit 70% ist das Ileum, v. a. das terminale Ileum, die häufigste Lokalisation der GEP-NET im Dünndarm. In 30–40% der Fälle kommen GEP-NET des Gastrointestinaltrakts multipel vor [13]. Sie metastasieren bereits früh lymphogen und hepatisch.

Charakteristisch für GEP-NET des Gastrointestinaltrakts ist eine desmoplastische fibröse Reaktion im umgebenden mesenterialen Fettgewebe [14], bei der mesenteriale Gefäße miteinbezogen und Darmschlingen fixiert werden kön-

C. Schmid-Tannwald · C.M. Schmid-Tannwald · M.F. Reiser · F. Berger  
**Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren****Zusammenfassung**

**Klinisches/methodisches Problem.** Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren bilden eine heterogene, seltene Tumorgruppe, die ca. 2% aller gastrointestinalen Tumoren ausmacht.

**Radiologische Standardverfahren.** Für die Lokalisation des Primärtumors als auch für das Staging endokriner Tumoren spielen neben der Ultraschalldiagnostik die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET-CT) eine entscheidende Rolle.

**Methodische Innovationen.** Neben dem Primärstaging lassen sich mithilfe der PET-CT mit Somatostatinanaloga auch die Indikation für eine Radionuklidtherapie stellen und der Therapieverlauf dokumentieren.

**Leistungsfähigkeit.** Das CT-Enteroklysma erreicht nach der Literatur bei Dünndarmtumoren bis 3 cm eine Sensitivität von 84,7%, eine Spezifität von 96,9%; mit der Magnetresonanzenzenterographie (MRE) kann ein neuroendokriner Tumor (NET) des Dünndarms in 93,3% der Fälle lokalisiert werden. Laut Literatur ist die MRT bei der Detektion pankreatischer NET mit einer Sensitivität zwischen 74 und 100% der CT überlegen. Die PET-CT ermöglicht die Detektion sehr kleiner Primärtumoren und gilt als sensitivste Methode zur Lokalisationsdiagnostik. Bei der Detektion von Lebermetastasen ist die MRT der CT und der PET-CT überlegen.

**Bewertung.** Aufgabe der bildgebenden Diagnostik ist es, neben der Lokalisation des Primärtumors und dem Staging, Therapien zu

planen und ein Therapieansprechen zu dokumentieren. Die Wahl der verschiedenen bildgebenden Verfahren hierfür ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors.

**Empfehlung für die Praxis.** Da gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) überwiegend hypervaskularisiert sind, ist eine biphasische Untersuchungstechnik nach Kontrastmittelgabe in arterieller und venöser Phase für die Abklärung von Primärtumoren und Metastasen sowohl in der CT wie in der MRT obligat. Für das Ganzkörperstaging kommen vorrangig CT und PET-CT zum Einsatz.

**Schlüsselwörter**

CT · MRT · PET-CT · Staging · Therapieansprechen

**Gastroenteropancreatic endocrine tumors****Abstract**

**Clinical/methodical issue.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) are a rare, heterogeneous group of neoplasms. Only 2% of gastrointestinal tumors belong to the group of neuroendocrine neoplasms.

**Standard radiological methods.** A wide spectrum of diagnostic imaging modalities is available: apart from ultrasound not only computed tomography (CT) but also magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography CT (PET-CT) play an important role in detection and staging of GEP-NETs.

**Methodical innovations.** The PET-CT technique with somatostatin analogues is used for staging as well as for evaluation and monitoring of treatment with peptide radionuclide radiation therapy.

**Performance.** According to the literature NETs of the small bowel with a size over 3 cm can be detected with a sensitivity of 84.7% and a specificity of 96.6% using CT enteroclysis and MR enteroclysis provides the detection of NETs of the small bowel in 93.3% of cases. The sensitivity of MRI in detection of pancreatic NETs is between 74% and 100% and is, therefore, higher than CT. Detection of small primary tumors is carried out using PET-CT and seems to be the most sensitive imaging modality to identify the exact location. On the other hand MRI has to be regarded as the best imaging modality for detection of liver metastases compared to CT and PET-CT.

**Achievements.** The role of diagnostic imaging is to identify the exact location of the primary tumor and possible metastases, to de-

fine an appropriate therapy and to monitor treatment effects; however, the choice of the most appropriate diagnostic imaging modality varies depending on the location and type of the primary tumor.

**Practical recommendations.** The GEP-NETs are predominantly well-vascularized; therefore, dual-phase CT/MR imaging with the arterial and venous phases after contrast media injection is mandatory for detection and localization of primary tumors and metastases. For whole body staging CT and PET-CT should be performed.

**Keywords**

Computed tomography · Magnetic resonance imaging · Positron emission tomography-computed tomography · Staging · Therapy response

nen. Folge davon sind Verziehungen und Verdickungen des Faltenreliefs bis hin zu Zeichen der Ischämie bei vaskulärer Beteiligung.

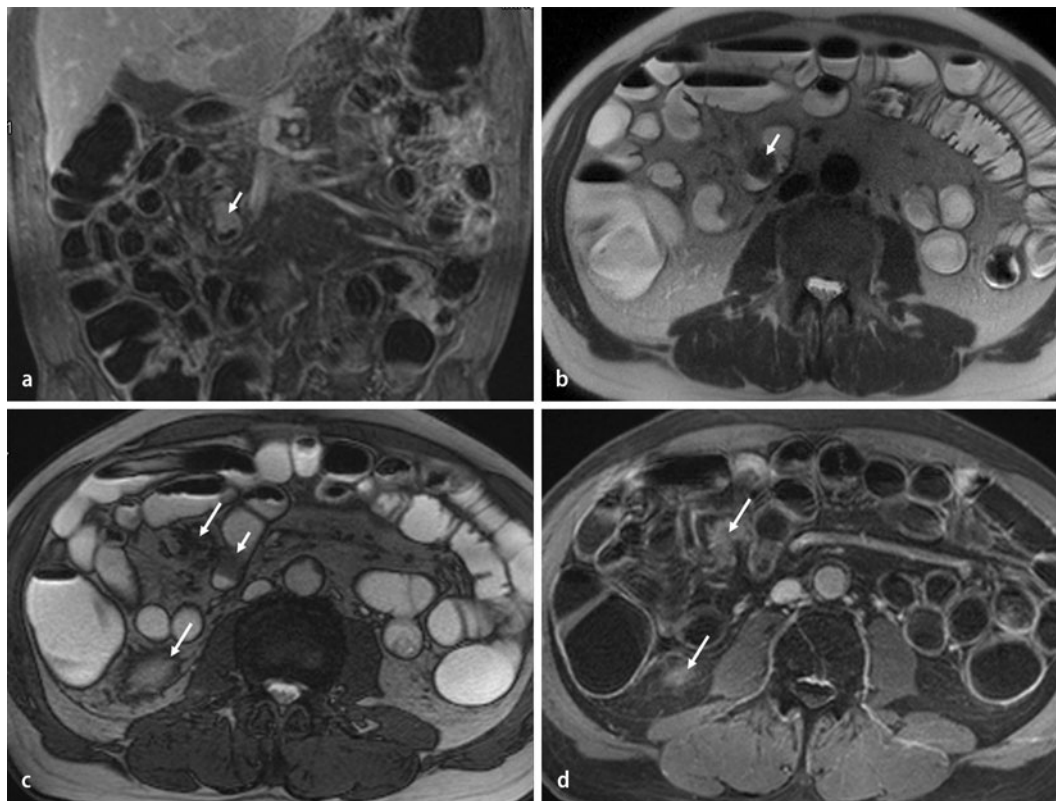
Patienten mit NET des Ileums haben unspezifische Symptome wie Unwohlsein oder Reizdarmsymptome. Bei einer hepatischen Metastasierung kommt es in 20–30% der Fälle durch die Sekretion von Serotonin zum Auftreten eines Karzinoid-syndroms mit Flushanfällen, Diarrhö und anfallartiger Bronchokonstriktion.

**Technische Aspekte**

CT und MRT sind bei der Detektion des Primärtumors der konventionellen Röntgendiagnostik mit Bariumkontrastuntersuchung bzw. Bariumdoppelkontrastenteroklysma überlegen, da sich neben Darmlumen und -wand eine mögliche Umgebungsinfiltration, das Mesenterium, Lymphknoten und Lebermetastasen gleichzeitig sensitiv erfassen und beurteilen lassen. Hierfür ist aber eine ausrei-

chende Distension des Darmlumens mit Kontrastmittel unabdingbar, insbesondere für den Nachweis kleiner Primärtumoren.

Beim CT-Enteroklysma wird zunächst über eine nasojejunale Sonde jenseits des Treitz-Bandes der Darm mit Wasser, Methylzellulose, Polyethylenglykol, Mannitol, Sorbitol oder Laktulose gefüllt und dann während der Datenakquisition etwa 120 ml Kontrastmittel mit einer Flussrate von 2–3 ml/s intravenös verabreicht und



**Abb. 2** ◀ Neuroendokriner Tumor des Ileums bei einem 73-jährigen Patienten. Im Bereich des mittleren Ileums Nachweis einer 1,6×1,9×2,8 cm großen Raumforderung (kleiner Pfeil), die eine deutliche Kontrastmittelanreicherung zeigt (a), in der HASTE- (b) und der TrueFisp-Sequenz (c, kleiner Pfeil) hypointens ist. Die angrenzenden mesenterialen desmoplastischen Reaktionen (c, große Pfeile) weisen spikulaartige Ausläufer auf und zeigen eine deutliche Kontrastmittelaufnahme (d). HASTE „Half Fourier-acquired single shot turbo spin echo“, TrueFisp „true fast imaging with steady precession“

das gesamte Abdomen biphasisch in arterieller und venöser Kontrastmittelfase in sehr dünnen (0,5–1 mm) Schichten untersucht.

Methylzellulose, Polyethylenglykol oder Mannitol gehören zu den am häufigsten verwendeten intraluminalen Kontrastmitteln beim MR-Enteroklysma und werden ebenfalls über eine nasojejunale Sonde verabreicht. Zudem werden Spasmolytika wie Butylscopolamin oder Glukagon zur Verringerung der Darmmotilität verabreicht und intravenös Gd-DTPA appliziert. Das MR-Protokoll umfasst hierbei Single-shot-fast-spinecho-, Steady-state-free-precession-Sequenzen in axialer und koronarer Schichtführung sowie T1-gewichtete, fettgesättigte 2-D- und 3-D-spoiled-Gradientenechosequenzen vor und nach intravenöser Kontrastmittelgabe [15].

Eine orale Kontrastierung ist insbesondere bei kleinen Primärtumoren oft nicht zielführend, da nach oraler Gabe der Darm teilweise kollabiert ist.

### Morphologisches Erscheinungsbild

Das morphologische Spektrum der GEP-NET des Dünndarms reicht von intraluminalen oder submukösen nodulären Raumforderungen bis hin zu stenosierenden Darmwandverdickungen, die das umliegende mesenteriale Fettgewebe infiltrieren. Typischerweise zeigen GEP-NET des Dünndarms eine starke Kontrastmittelanreicherung in der arteriellen Phase (■ Abb. 2; [13, 15]). Mittels CT- (CTE) und MR-Enterographie (MRE) lassen sich GEP-NET des Dünndarms mit hoher Genauigkeit detektieren. So erreicht die CTE bei Tumoren des Dünndarms bis 3 cm eine Sensitivität von 84,7% und eine Spezifität von 96,9% mit einer Genauigkeit von 84,7% [16].

In einer eigenen Studie mit 15 Patienten konnte mit der MRE der Primärtumor bei 14 Patienten (93,3%) korrekt lokalisiert werden, wobei die Tumoren in den kontrastmittelverstärkten Gradientenechosequenzen am sensitivsten detektiert wurden. Zudem konnte in 73,3% der Fälle eine für GEP-NET des Dünndarms typische desmoplastische Reaktion nachgewiesen werden (■ Abb. 2).

### NET der Appendix, des Kolons und Rektums

NET der Appendix produzieren u. a. Serotonin, sind aber funktionell inaktiv, solange keine Metastasierung vorliegt. Da die meisten NET der Appendix im Rahmen einer Appendektomie diagnostiziert und bei einer Größe von bis zu 2 cm und ohne Angioinvasion kurativ entfernt werden, spielt die Bildgebung hier nur bei Patienten mit Metastasen eine Rolle.

NET des Kolons sind vornehmlich hormonell inaktiv und führen meist zu unspezifischen Symptomen und nur selten zu einem endokrinen Syndrom. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung liegen häufig bereits Lebermetastasen vor.

NET des Rektums können gelegentlich klein und sehr oberflächlich lokalisiert sein. Zwar werden die CT- (CTC) und die MR-Kolonographie (MRC) in den vergangenen Jahren als nichtinvasive Verfahren für den Nachweis von Dickdarmtumoren zunehmend angewendet, wurden aber im Hinblick auf die Diagnostik von NET bisher jedoch nicht systematisch evaluiert. Daher bleibt die Diagnostik von NET des Kolons und Rektums



weiterhin eine Domäne der konventionellen Kolo- bzw. Rektoskopie und des endorektalen Ultraschalls. Zum Staging der lokalen Infiltration allerdings ist die MRT eine sehr gute nichtinvasive Alternative, auch weil sie nicht durch die Lokalisation des Tumors oder stenosierende Prozesse limitiert ist.

## GEP-NET des Pankreas

NET des Pankreas sind insbesondere, wenn sie funktionell aktiv sind (ca. 50%), zum Zeitpunkt des ersten klinischen Verdachts oft noch sehr klein und mit bildgebenden Verfahren schwer nachweisbar.

## Funktionell aktive NET

Das *Insulinom* ist mit ca. 80% der häufigste endokrine Tumor des Pankreas. Die meisten Insulinome sind gutartig und nur 6–10% sind maligne [14]. Durch die vermehrte Sekretion von Insulin kommt es zu Hypoglykämien mit vegetativen und neurologischen Syndromen.

Das *Gastrinom* ist der zweithäufigste funktionelle endokrine Tumor des Pankreas. Hierbei handelt es sich in ca. 60% um maligne Tumoren [17]. Durch die vermehrte Gastrinsekretion kommt es neben Abdominalschmerzen und Diarrhö zu Sodbrennen und peptischen Ulzera. Die meisten Gastrinome sind im Pankreas lokalisiert, können aber in bis zu 10% auch extrapankreatisch auftreten, typischerweise auch multipel [14].

Weitere seltene funktionell aktive endokrine Tumoren des Pankreas sind Glukagonome, VIPome, Somatostinome und ACTH („adrenocorticotropic“- oder GHRH („growth hormone releasing hormone“-)produzierende Tumoren.

## Funktionell inaktive endokrine Tumoren des Pankreas

Funktionell inaktive NET des Pankreas sind äußerst selten. Klinisch sind sie lange Zeit stumm und führen erst aufgrund ihrer Größe zu unspezifischen Oberbauchschmerzen, Gewichtsverlust oder Ikterus.

## Bildgebung

Die hochauflösende *Multidetektorcomputertomographie* (MDCT) mit einer dünnen Schichtführung von 2–3 mm und die mehrphasische dynamische Untersuchung nach Kontrastmittelgabe in arterieller Phase nach ca. 25 s und in der Parenchymphase des Pankreas sind heute für die Darstellung des Pankreas State-of-the-Art [18]. Gekrümmte Reformationen, sogenannte „curved reformates“ helfen, das Pankreas und den Pankreasgang in seiner gesamten Länge in einer Ebene darzustellen. Mithilfe einer oralen Gabe von etwa 500 ml Wasser vor der Untersuchung und der Gabe von Spasmolytika kann die Darstellung des Duodenums und der Papillenregion verbessert werden [18].

Insulinome sowie andere pankreatische NET zeigen in der frühen arteriellen Kontrastierungsphase eine kräftige Kontrastmittelanreicherung und stellen sich hyperdens gegenüber dem normalen Pankreasparenchym dar (■ Abb. 3). Gelegentlich sind Insulinome zystisch und dann eher hypodens mit einer randständigen Kontrastmittelaufnahme. Selten weisen sie Verkalkungen auf.

Die *Magnetresonanztomographie* ist aufgrund ihres hohen Weichteilkontrasts bei der Detektion pankreatischer NET mit einer Sensitivität zwischen 74 und 100% der CT noch überlegen [18, 19, 20]. Auch in der MRT ist eine hochauflösende Untersuchungstechnik mit dynamischen, kontrastmittelverstärkten Sequenzen für eine gute Qualität und hohe Aussagekraft unabdingbar.

NET des Pankreas sind in der MRT stark hyperintens in T2-gewichteten Bildern [18] und nehmen in der MRT früharteriell kräftig Kontrastmittel auf (■ Abb. 4; [14]). Die Lagebeziehung des Tumors zum Pankreasgang lässt sich mit einer hochauflösenden Magnetresonanztomographie (MRCP) in starker T2-Wichtung beurteilen, wobei NET des Pankreas nur selten den Pankreasgang und die Gefäße obstruieren oder ummauern [14]. Eine retrospektive Studie zeigte, dass diffusionsgewichtete Sequenzen die Sensitivität der MRT in der Detektion von gut bis intermediär differenzierten NET des Pankreas erhöhen, da sie eine Diffusionsrestriktion zei-

gen (■ Abb. 4) und NET des Pankreas signifikant niedrigere Apparent-diffusion-coefficient(ADC)-Werte als das normale Pankreasparenchym haben [21].

Die nichtfunktionellen, meist größeren NET sind leichter zu detektieren und eher heterogen in T1- und T2-gewichteten Sequenzen. Bei ihnen stehen die Beurteilung der lokalen Infiltration in das umgebende Gewebe und die Gefäße sowie das Vorhandensein möglicher Metastasen im Vordergrund [22].

Neben hypervaskularisierten Metastasen des Nierenzellkarzinoms zählen Pankreasmetastasen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC), Schilddrüsenkarzinoms, von Karzinoiden, malignem Melanom, Mamma- und Bronchialkarzinom zu den Differenzialdiagnosen [14].

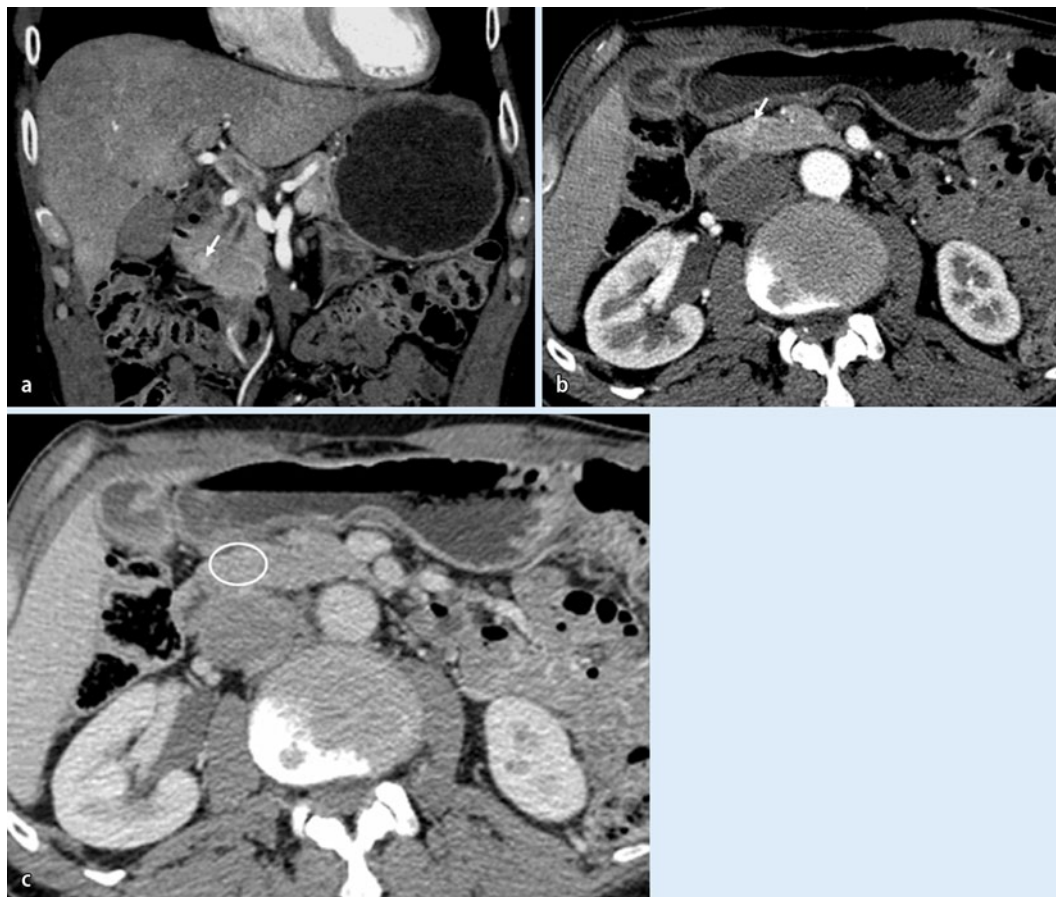
## Lebermetastasen

Die zuverlässige Detektion von Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren ist maßgeblich von der Kontrastmittelfase abhängig und erfordert eine Darstellung exakt zum Zeitpunkt der arteriellen Phase und eine bi- oder mehrphasische Untersuchungstechnik.

NET-Metastasen sind charakteristischerweise hypervaskularisiert in der arteriellen Phase mit „wash-out“ in der portalvenösen Phase [23]. Größere Metastasen sind in der Regel inhomogen und zentral zystisch oder hämorrhagisch. Des Weiteren scheinen intratumorale Flüssigkeitsspiegel für Metastasen von NET charakteristisch zu sein [24].

## Computertomographie

Lebermetastasen von NET sind in der nativen Phase hypodens und reichern in der früharteriellen Phase kräftig Kontrastmittel an. In den späteren Phasen sind sie iso- oder hypodens zum umgebenden Lebergewebe. Mit der triphasischen CT stellen sich ca. 45% aller Läsionen in der arteriellen Phase hyperdens dar, 19–35% der Läsionen erscheinen inhomogen und 73–82% der Läsionen sind hypointens in der portalvenösen Phase [25]; 14% sind ausschließlich in der arteriellen Phase nachweisbar [25].



**Abb. 3** ◀ Insulinom am Pankreaskopf bei einem 62-jährigen Patienten. In der spärarteriellen Kontrastmittelfase zeigt sich im kaudalen Anteil des Pankreaskopfs eine ca. 1,1 cm durchmessende hypervaskularisierte Raumforderung in der koronaren (a) und axialen (b) Schichtführung. In der portalvenösen Phase (c) hingegen lässt sich das Insulinom vom normalen Pankreasgewebe nicht mehr abgrenzen

## Magnetresonanztomographie

Lebermetastasen von NET sind in den nativen T1-gewichteten Sequenzen hypointens, in T2-gewichteten Sequenzen oft sehr signalreich, teils mit charakteristischen Flüssigkeitsspiegeln (▣ Abb. 5; [24]). Größere Metastasen sind inhomogen und zeigen häufig eine hämorrhagische Transformation, in diesem Fall finden sich in T1-gewichteter Sequenz hyperintense Anteile. Die dynamischen Phasen nach Kontrastmittelgabe sind für die Detektion und Differenzierung unabdingbar. Metastasen von NET zeigen meist früharteriell eine kräftige Kontrastmittelaufnahme (▣ Abb. 6) und heben sich in Spätphasen hypointens vom umliegenden Lebergewebe ab (▣ Abb. 6). Die MRT mit leberspezifischen Kontrastmitteln ist dabei der CT in der Detektion von Lebermetastasen überlegen: in der leberspezifischen Phase erscheinen alle Leberläsionen aus leberfremdem Gewebe hypointens (▣ Abb. 6) und die Detektion der Metastasen erfolgt damit unabhängig von der Kontrastmit-

telphase, was die Genauigkeit speziell bei NET deutlich steigert [26]. Insbesondere wenn Kontrastmittel kontraindiziert sind, kann die Diffusionsbildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI) bei der Diagnostik hypervaskularisierter Lebermetastasen hilfreich sein, da sie eine Diffusionsrestriktion mit hyperintensem Signal auch bei hohen b-Werten (▣ Abb. 6) und korrelierend erniedrigtem Signal in der ADC-Map zeigen [27].

## Positronenemissionstomographie-Computer-tomographie (PET-CT)

Für die Diagnostik von neuroendokrinen Tumoren werden abhängig vom Tumortyp verschiedene Radiopharmaka eingesetzt.

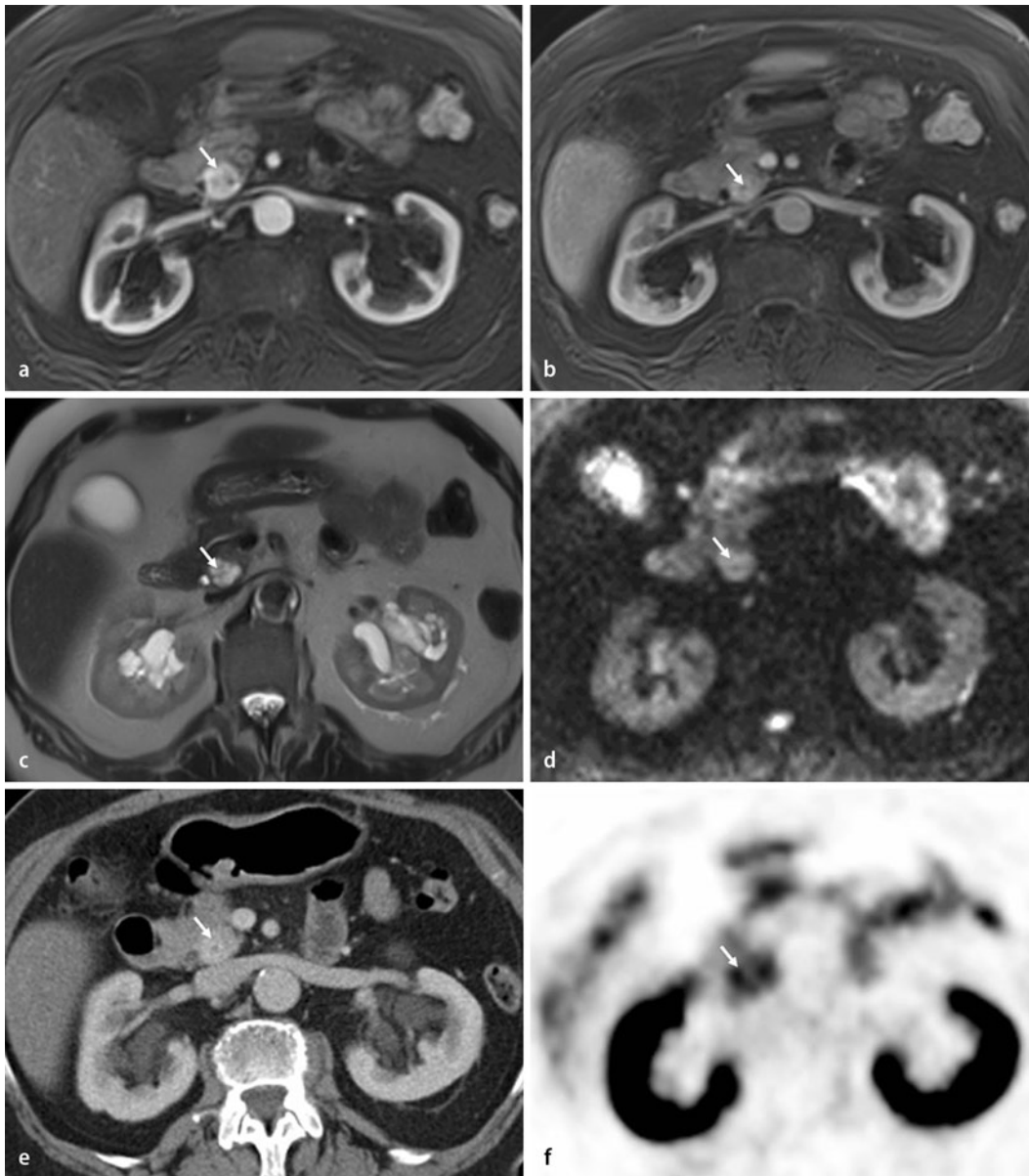
## Somatostatinanaloga

Neuroendokrine Tumoren haben die einzigartige Eigenschaft, Somatostatinrezeptoren (SSTR) zu exprimieren. Man unter-

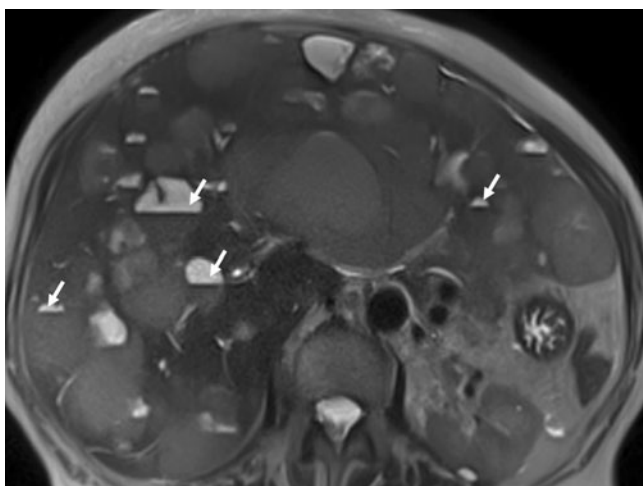
scheidet hierbei 5 verschiedene Subtypen, wobei der SSTR-Subtyp 2 von NET am häufigsten exprimiert wird. Diese Rezeptoren stellen die Zielstruktur sowohl für die nuklearmedizinische Diagnostik als auch systemische Radionuklidtherapie neuroendokriner Tumoren dar [28].

Die Entwicklung der Somatostatinanaloga DOTATOC, DOTANOC und DOTATATE mit hoher Rezeptoraffinität zum SSTR 2 und deren Markierung mit  $^{68}\text{Ga}$  ermöglicht mittels PET und PET-CT-Hybridscannern die Detektion und exakte Lokalisation auch sehr kleiner Primärtumoren und gilt als sensitivste Methode zur Lokalisationsdiagnostik (▣ Abb. 1, 6; [3]). So zeigte sich eine signifikant höhere Sensitivität bei der Detektion gut bis intermediär differenzierter NET des Pankreas mit der  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET-CT gegenüber der MRT inklusive der DW-MRT (100 vs. 64% [21]).

Weitere Indikationen für die PET-CT mit Somatostatinanaloga sind neben dem Primär- und Restaging bei Rezidivverdacht die Therapieplanung und das -mo-



**Abb. 4** ◀ Neuroendokriner Tumor (G2) am Pankreaskopf. Arteriell hypervaskularisierter Tumor (a), welcher in der portalvenösen Phase (b) nur noch flau hyperintens gegenüber dem normalen Pankreasparenchym abzugrenzen ist. Der Tumor erscheint hyperintens in der T2-gewichteten Sequenz (c) und zeigt ein hohes Signal in den diffusionsgewichteten Sequenzen auch bei einem hohen b-Wert von 800 s/mm<sup>2</sup> (d) mit korrelierend niedrigem Signal in der ADC-Map im Sinne einer Diffusionsrestriktion. In der <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET-CT erscheint der Tumor flau hyperdens (e) in der venösen Phase und zeigt eine kräftige SSR-Überexpression (f). ADC „Apparent diffusion coefficient“, SSR Somatostatinrezeptor, PET Positronenemissionstomographie



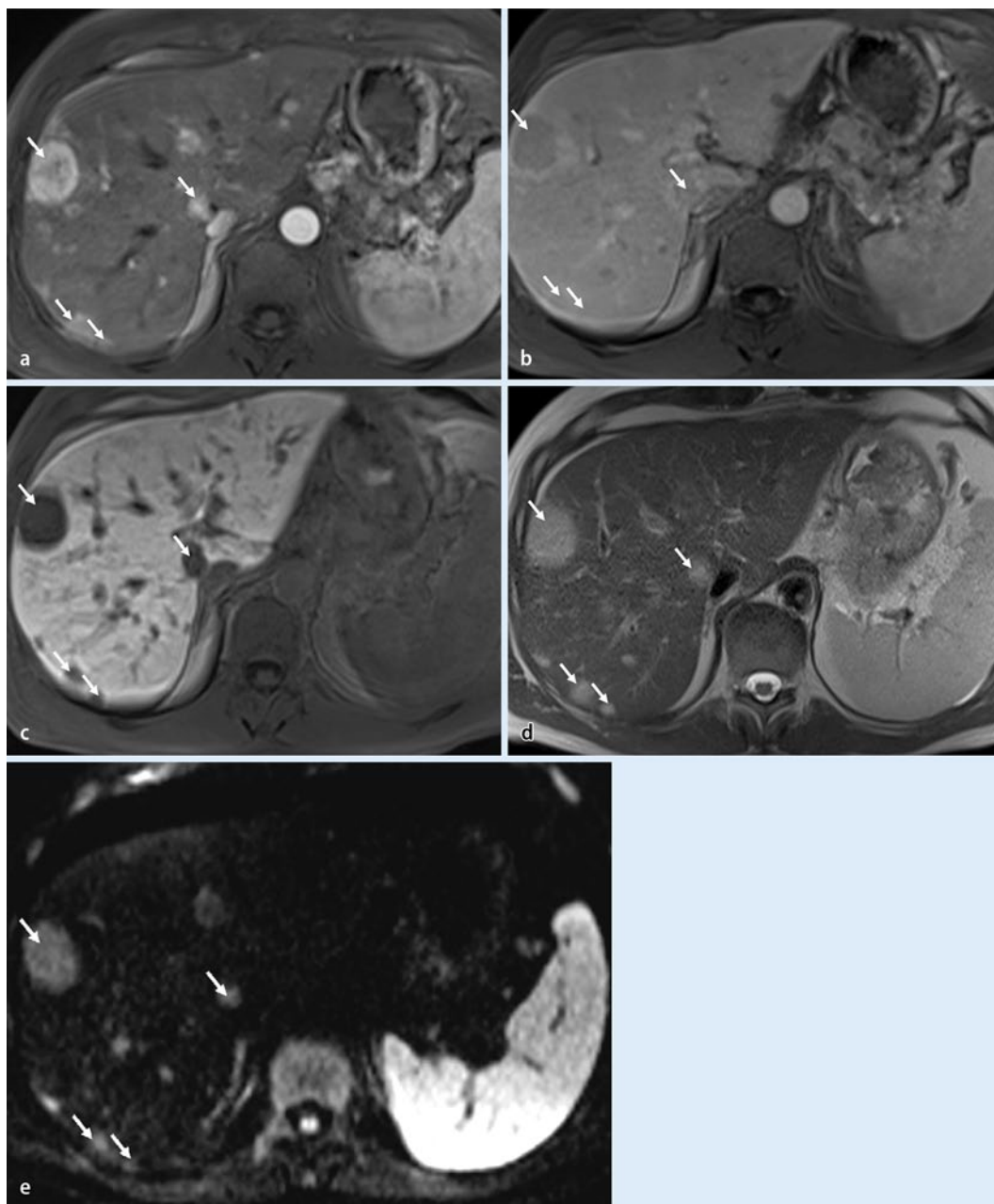
**Abb. 5** ◀ Ausgedehnte hepatische Metastasierung eines neuroendokrinen Tumors. Die im T2-gewichteten Bild ausgeprägte Sedimentierungsspiegel innerhalb der multiplen eingeschmolzen Filiae sind typisch für einen neuroendokrinen Tumor

monitoring, insbesondere bei Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-DOTATATE bzw. <sup>90</sup>Yttrium-DOTATOC, v. a. weil sich mit der PET-CT der Traceruptake quantifizieren lässt.

Die Sensitivität der PET-CT mit Somatostatinanaloga ist abhängig von der Expressionsdichte der Somatostatinrezeptoren auf den Tumorzellen. So exprimieren gut bis intermediär differenzierte NET bis zu 95% Somatostatinrezeptoren, bei niedrigdifferenzierten Karzinomen unter 60% [3].

Damit ist die PET-CT mit markierten Somatostatinanaloga bei *hoch- bis intermediär differenzierten NET*, also G1- und





**Abb. 6** ◀ Multiple Lebermetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms. In der arteriellen Phase (a) zeigen die Metastasen eine starke Kontrastmittelanreicherung und demarkieren sich deutlich gegenüber dem normalen Leberparenchym. In der portalvenösen Phase (b) zeigen einige Metastasen ein „wash-out“, einige hingegen lassen sich in der portalvenösen Phase nicht mehr nachweisen. In der leberspezifischen Phase (c) dagegen zeigen die Metastasen einen deutlichen Speicherdefekt. Hypervaskularisierte Metastasen eines neuroendokrinen Tumors erscheinen in der T2-gewichteten Sequenz (d) flau hyperintens und sind diffusionsrestringiert mit erhöhtem Signal in den diffusionsgewichteten Sequenzen auch bei hohen b-Werten (e, b-Wert 800 s/mm<sup>2</sup>) mit korrespondierenden niedrigen Signal in der ADC-Map. ADC, „Apparent diffusion coefficient“

G2-Tumoren nach der WHO-Klassifikation sowie dem *jodnegativen follikulären Schilddrüsenkarzinom* indiziert [28].

### <sup>18</sup>F-Fluordeoxyglukose (<sup>18</sup>F-FDG)

Die FDG-PET-CT spielt zur Diagnostik neuroendokriner Tumoren keine vorrangige Rolle, da viele dieser Tumoren keinen erhöhten FDG-Uptake aufweisen [3]. Allerdings ist sie zur Diagnostik *gering differenzierter NET*, also G3-Tumoren nach der WHO-Klassifikation, dem *malignen*

*Phäochromozytom* und dem *medullären Schilddrüsenkarzinom* indiziert [28].

Grund hierfür ist neben der fehlenden SSTR-Expression dieser Tumoren und der somit mangelnden Bindung SSTR-affiner Radiopharmaka der erhöhte Glukosemetabolismus dieser Tumoren aufgrund ihrer hohen Proliferationsrate.

### <sup>18</sup>F-Dihydroxyphenylalanin (<sup>18</sup>F-DOPA)

Viele NET haben die Fähigkeit, biogene Amine aufzunehmen und zu metabolisie-

ren. Ihre damit verbundene erhöhte Dekarboxylaseaktivität wird durch die Verwendung markierter Aminosäureanaloga wie <sup>11</sup>C-Hydroxytryptophan und v. a. <sup>18</sup>F-Dihydroxyphenylalanin (<sup>18</sup>F-DOPA) für die Bildgebung genutzt.

Die <sup>18</sup>F-DOPA-PET-CT ist bei *hormonaktiven, SSTR-negativen NET* (v. a. bei serotoninproduzierenden Tumoren und bei Insulinomen), *Phäochromozytomen*, *Paragangliomen* sowie *medullären Schilddrüsenkarzinomen* indiziert [28].



## Fazit für die Praxis

- Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren bilden eine heterogene Tumorgruppe.
- Die Wahl der verschiedenen bildgebenden Verfahren für die Detektion und das Staging von GEP-NET ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors.
- GEP-NET sind überwiegend hypervaskularisiert und stellen sich meist in der arteriellen Phase dar; eine biphasische Untersuchungstechnik nach Kontrastmittelgabe in arterieller und venöser Phase ist für die Abklärung von Primärtumoren von NET sowohl in der CT wie in der MRT obligat.
- Die Diagnostik von Lebermetastasen von GEP-NET erfordert eine biphasische Untersuchung, wobei die MRT mit leberspezifischem Kontrastmittel die höchste Genauigkeit bei der Detektion dieser Tumoren erreicht. Dabei ist die MRT besonders bei kleinen Metastasen genauer als die CT oder die PET-CT.
- Für das Ganzkörperstaging kommen vorrangig die Computertomographie und PET-CT zum Einsatz.
- Neben dem Primärstaging lässt sich mittels PET-CT mit Somatostatinanaloga auch die Indikation für eine Radionuklidtherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATE bzw.  $^{90}\text{Y}$ trium-DOTATOC stellen und ein Therapieverlauf dokumentieren.
- In Zukunft könnte der seit Kurzem in die klinische Routine eingeführten Ganzkörper-MR-PET bei dieser Tumorentität eine Rolle zukommen. Die Kombination aus MRT unter Verwendung leberspezifischer Kontrastmittel und Somatostatinanaloga als Tracer führt zu einer verbesserten Detektion und Differenzierung von Lebermetastasen [29]. Zudem lässt sich somit die Diffusionsbildgebung für die Primärtumordiagnostik als auch für das Staging nutzen. Dabei bietet die MR-PET den zusätzlichen Vorteil einer im Vergleich zur PET-CT reduzierten Strahlenbelastung für den Patienten.

## Korrespondenzadresse

### Dr. C. Schmid-Tannwald

Institut für Klinische Radiologie, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Campus Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München  
Christine.Schmid-Tannwald@med.uni-muenchen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Schmid-Tannwald, C.M. Schmid-Tannwald, M.F. Reiser und F. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Meeker A, Heaphy C (2014) Gastroenteropankreatische endokrine Tumoren. *Mol Cell Endocrinol* 386:101–120
2. Diez M, Teulé A, Salazar R (2013) Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren: diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* 26:29–36
3. Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner FC (2009) PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options. *Radiologe* 49:217–223
4. Chang S, Choi D, Lee SJ et al (2007) Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: classification, pathologic basis, and imaging features. *Radiographics* 27:1667–1679
5. Kloppel G, Perren A, Heitz PU (2004) The gastroenteropankreatische neuroendokrine Zellsystem und ihre Tumoren: die WHO Klassifikation. *Ann NY Acad Sci* 1014:13–27
6. Rindi G, Arnold R, Bosman FT (2010) Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND et al (Hrsg) WHO classification of tumors of the digestive system. IARC Press, Lyon
7. Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al (2006) TNM staging of foregut (neuroendocrine) tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395–401
8. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A et al (2007) TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451:757–762
9. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C (2010) TNM classification of malignant tumors, 7. Aufl. Wiley-Blackwell, Oxford
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934–959
11. Perren A, Schmitt A, Komminoth P et al (2009) Classification of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *Radiologe* 49:198–205
12. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C et al (1999) Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 23:913–922
13. Horton KM, Kamel I, Hofmann L et al (2004) Carcinoid tumors of the small bowel: a multitechnique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol* 182:559–567
14. Tamm EP, Kim EE, Chaan S (2007) Imaging of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:409–432
15. Schmid-Tannwald C, Zech CJ, Panteleon A et al (2009) Characteristic imaging features of carcinoid tumors of the small bowel in MR enteroclysis. *Radiologe* 49:242–245

16. Pilleul F, Penigaud M, Milot L et al (2006) Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 241:796–801
17. Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH et al (1998) Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients. *J Gastrointest Surg* 2:427
18. Vick C, Zech CJ, Hopfner S et al (2003) Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Radiologe* 43:293–300
19. Semelka RC, Cumming MJ, Shoenut JP et al (1993) Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 186:799–802
20. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP (2000) Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 216:163–171
21. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN et al (2013) Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:897–907
22. Schima W, Ba-Salamah A, Goetzinger P et al (2007) State-of-the-art magnetic resonance imaging of pancreatic cancer. *Top Magn Reson Imaging* 18:421–429
23. Dromain C, Baere T de, Baudin E et al (2003) MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* 180:121–128
24. Sommer WH, Zech CJ, Bamberg F et al (2012) Fluid-fluid level in hepatic metastases: a characteristic sign of metastases of neuroendocrine origin. *Eur J Radiol* 81:2127–2132
25. Paulson E, McDermott VG, Keogan MT et al (1998) Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* 206:143–150
26. Zech C, Herrmann KA, Reiser MF et al (2007) MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. *Magn Reson Med* 57:43–52
27. Schmid-Tannwald C, Thomas S, Dahi F et al (2013) Diffusion weighted MR imaging of metastatic liver lesions: is there a difference between hypervascular and hypovascular metastases? *Acta Radiol* [epub ahead of print], PMID: 23986455
28. Haug AR, Assmann G, Rist C et al (2010) Quantification of immunohistochemical expression of somatostatin receptors in neuroendocrine tumors using  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATE PET/CT. *Radiologe* 50:349–354
29. Schreier NF, Nogami M, Steffen I et al (2012) Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors. *Eur Radiol* 22:458–467



Kommentieren Sie  
diesen Beitrag auf  
[springermedizin.de](http://springermedizin.de)

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.