



State-of-the-Art-Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren

Einleitung

Als der deutsche Pathologe Siegfried Oberndorfer 1907 die Arbeit mit dem Titel „Carcinoid Tumors of the Small Intestine“ veröffentlicht hat, ist erstmals die Existenz dieser bis dahin unbekanntem Tumorentität belegt worden [1]. Diese Arbeit hat die Basis für das Verständnis von neuroendokrinen Tumoren (NET) in der modernen Medizin geschaffen. Ein weiterer Meilenstein in der Wissenserkennung zu NET war die von Guillemin und Schally veröffentlichte Identifikation von Somatostatin (SST) und die Beschreibung der Subtypen von Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) und deren Agonisten, die 1977 mit dem Nobelpreis bedacht worden ist [2].

Die kontinuierliche Weiterentwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren hat zu einem besseren Verständnis dieser als selten eingestuften Tumorentität und ihrer zahlreichen Unterformen beigetragen [3]. Die Inzidenz der NET hat über die letzten Jahrzehnte stetig zugenommen und ist von 1/100.000 im Jahr 1973 auf über 5/100.000 im Jahr 2004 gestiegen. Gleichzeitig hat die Etablierung von diagnostischen und therapeutischen Standards zu einer Verbesserung der Prognose für die Patienten wie auch zu einem Anstieg der Prävalenz dieser Tumorentität beigetragen [4]. Die Tatsache, dass hochdifferenzierte NET in der Regel eine niedrige Proliferationsrate haben und langsam wachsen, hat Einfluss auf die Strategie und weitere Planung der Therapie dieser Tumorentität [5]. Gleichzeitig zeigen rezente Studien, dass 65 % der NET-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung fünf

Jahre nach Diagnosestellung nicht mehr am Leben sind [4, 6, 7].

NET sind durch eine große Variabilität in der primären Lokalisation gekennzeichnet, wobei die meisten ihren Ursprung in den Bronchien, dem Jejunum oder Ileum, der Appendix, dem Rektum oder im Pankreas nehmen [8]. NET des Gastrointestinaltrakts zeichnen sich durch eine vielgestaltige klinische Manifestation und die Lokalisierung des Primärtumors in unterschiedlichen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts aus [9].

Ein Großteil der NET ist nicht hormonaktiv. Diese werden oft erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert, wenn eine Symptomatik durch die Metastasierung beispielsweise in der Leber gegeben ist, oder im Rahmen einer aus anderen Gründen indizierten bildgebenden Abklärung [10]. Eine mögliche Variante dieser Symptome ist das Karzinoïdsyndrom, das sich durch Flush-Symptomatik und eine therapieresistente Diarrhö auszeichnet [11]. Eine möglicherweise auftretende Tumorfiltration des mesenterialen Fettgewebes im Rahmen der Erkrankung kann zu desmoplastischen Reaktionen mit Passagestörungen des Darms und zu einer ischämischen Schädigung der Darmwand führen, die bedingt ist durch ein Tumorwachstum mit Umscheidung der mesenterialen Gefäße und konsekutiver Obstruktion des Gefäßlumens [12].

Diese variablen Eigenschaften von NET in Wachstum, hormoneller Aktivität und primärer Lokalisation sind die Grundlage für eine weit gefächerte Variabilität der klinischen Präsentation der betroffenen Patienten. Funktionell aktive NET sind in der Lage, eine Viel-

zahl an metabolisch aktiven Substanzen zu produzieren. Dies inkludiert gleichermaßen die Produktion von Hormonen oder Katecholaminen [13], die einhergeht mit charakteristischen klinischen Symptomen [14]. SST kommt nicht nur in den Zellen eines NET vor, sondern ist als regulatorisches Peptid Bestandteil mehrerer Regelkreisläufe, vor allem des zentralen Nervensystems, der endokrinen Drüsen, des Immunsystems und des Gastrointestinaltrakts. SSTR auf Zelloberflächen sind im menschlichen Körper im Gehirn, in der Hypophyse, im Gastrointestinaltrakt, im Pankreas, in der Schilddrüse, in den Nieren, im Immunsystem und im peripheren Nervensystem nachweisbar [15]. Die Wirkung von SST wird über die an die Zellmembran gebundenen Rezeptoren mediiert, von denen fünf Subtypen bekannt sind. Diese gehören zur Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die durch sieben transmembranäre Domänen charakterisiert sind.

Dementsprechend ist die Diagnostik von NET gebunden an Verfahren mit einem breiten Anwendungsspektrum und einer hohen Detektionsrate, unabhängig vom Ausprägungsgrad der Erkrankung. Verschiedene SST-Analoga kommen heute in der routinemäßig eingesetzten Bildgebung zur Anwendung, die sich aus einem kombinierten radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren zusammensetzt. Die SST-Analoga haben eine unterschiedliche Spezifität für die einzelnen Subtypen der SSTR und können über einen Chelator wie Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) oder DOTA mit verschiedenen trivalenten Radiometallen markiert werden [16].

SSTR werden auf der Zelloberfläche einer Vielzahl von Malignomen nachgewiesen, so bei gastroenteropankreatischen NET, Bronchialkarzinoiden, Hypophysenadenomen, Phäochromozytomen, Paragangliomen, Neuroblastomen, medullären Schilddrüsenkarzinomen und nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Auch Meningeome und Medulloblastome exprimieren an der Zelloberfläche SSTR. Vor allem der Subtyp 2 des Rezeptors wird auf der Zelloberfläche von Malignomen exprimiert [17].

Bildgebung von NET

Die Expression dieser SSTR war die Grundlage für die Entwicklung der Peptidrezeptor-Szintigrafie, die erstmals 1989 mit der Beschreibung der Bildgebung von SSTR-positiven Tumoren unter Verwendung eines radioaktiv markierten SST-Analogons veröffentlicht worden ist [18]. ^{111}In -markiertes DTPA⁰-D-Phe¹-Octreotid (^{111}In -OctreoScan) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markiertes 6-Hydrazinonicotinsäure(HYNIC)-D-Phe¹-Tyr³-octreotid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd) erlauben die Akquisition von zweidimensionalen szintigrafischen Bildern und SPECT [19]. Eine Weiterentwicklung stellt die PET-Bildgebung unter Verwendung von ^{68}Ga -markierten SST-Analoga dar. Diese Methode bietet eine höhere Auflösung bei gleichzeitig spezifischer Bindung der Radiopharmaka an verschiedene SSTR-Subtypen [20].

Im Gegensatz zu soliden Tumoren anderer Genese ist die Gruppe der NET charakterisiert durch einen hohen Anteil an hoch differenzierten Tumorzellen mit niedriger Proliferationsrate. Der Anteil an Tumoren mit hoher Proliferationsrate und einem daraus resultierenden aggressiven Wachstum ist niedrig [21]. Studien belegen, dass mit Zunahme des Proliferationsindex ki-67 der Tumorzellen als Indikator für eine hohe Proliferationsrate die Expression der SSTR abnimmt [22].

Bei der Wahl des diagnostischen Verfahrens müssen die Lokalisierung des Primärtumors, die Beurteilung der lokalen Ausdehnung im Bezug zu anatomischen Strukturen, das Staging im Hinblick auf das Tumorstadium und die Metastasie-

rung berücksichtigt werden. Die CT als etabliertes Standardverfahren in der Radiologie wird hier durch nuklearmedizinische Verfahren im Spektrum erweitert, die gleichzeitig die diagnostische Genauigkeit erhöhen und mit der Austestung der Expression von SSTR auf der Tumorzelloberfläche die Basis für eine zielgerichtete Therapie darstellen. Dieses kombinierte bildgebende Verfahren liefert im Therapiemonitoring und bei der Detektion möglicher Tumorrezidive zusätzliche Informationen, die bei Durchführung der einzelnen Modalitäten nicht resultieren [11, 21].

Die PET/CT-Untersuchung als diagnostisches Verfahren inkludiert als Ganzkörperuntersuchung die Bildakquisition von Schädel, Hals, Thorax, Abdomen und Becken und stellt eine geeignete Methode im Staging und Therapiemonitoring von NET dar. Die CT als alleiniges Verfahren weist allerdings Limitationen in der Charakterisierung von Lymphknoten auf, da die Größe von Lymphknoten als alleiniges Maliginitätskriterium nicht in allen Fällen ausreichend sein kann und Knochenmetastasen in der CT oft erst spät detektiert werden. Die kontrastmittelgestützte MRT wird in der klinischen Routine zur Abklärung von Fragestellungen in Bezug auf spezielle Körperregionen eingesetzt, beispielsweise bei der Abklärung von Lebermetastasen, Raumforderungen des Pankreas oder bei unklaren Knochenläsionen. Die Sensitivität der CT für Knochenmetastasen variiert zwischen 46 und 80 %, die Spezifität ist mit 98 bis 100 % hoch [21]. Die Diagnostik von Knochenmetastasen ist hier speziell untersucht worden, da feststeht, dass das Auftreten von Knochenmetastasen bei metastasiertem NET die Prognose des Patienten verschlechtert und ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Prognose ist [23, 24].

Die Ganzkörper-MRT stellt noch keinen Standard in der Diagnostik von NET dar, da das Akquisitionsprotokoll für die klinische Routine zu umfangreich und zeitaufwendig ist. Die Methode hat bis jetzt keinen signifikanten Unterschied zu den etablierten Standardverfahren gezeigt [21]. Ultraschall ist als diagnostisches Verfahren für die Beurteilung der Leber und von Leberherden geeignet, vor-

allem bei Verwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln, bzw. zur Ultraschall-gesteuerten Biopsie von Leberherden. Bei der Untersuchung des Thorax spielt der Ultraschall in der klinischen Routine keine Rolle. Der endoskopische Ultraschall als spezielles Verfahren kommt vor allem in der Diagnostik und Biopsie von NET des Pankreas zum Einsatz.

Standard in der CT-Diagnostik

Die CT-Diagnostik von NET wurde in diversen Studien auf ihre Sensitivität und Spezifität im Hinblick auf die Diagnostik des Primärtumors und der Metastasen getestet. Die Ergebnisse der Multidetektor-Computertomografie (MDCT) liegen in diesen Studien zwischen 61 und 93 % Sensitivität bei 71 bis 100 % Spezifität. Die Sensitivität auf Basis der Läsionen reicht von 77 bis 85 % und die Spezifität von 71 bis 85 % [25–27]. Die MDCT-Technologie und die helikale Schichtung erlauben eine rasche diagnostische Abklärung in hoher Auflösung innerhalb der Zeitspanne eines Atemstillstands. Die Bilddaten können entsprechend den Erfordernissen in unterschiedlichen Ebenen rekonstruiert werden, inklusive der Erstellung dreidimensionaler Volumendatensätze. Der Einsatz von jodhaltigem Kontrastmittel erlaubt die Anwendung dynamischer Protokolle mit Darstellung der Zielorgane in unterschiedlichen Phasen der Kontrastmittelverteilung.

Die Referenz zur Auswertung der CT ist in der Regel eine weitere bildgebende Abklärung, beispielsweise mit MRT, oder das klinische Follow-up. Ein histopathologischer Abgleich aller suspekten Herde ist in der Regel aufgrund der fehlenden Resektabilität im metastasierten Stadium nicht gegeben [27].

Die MDCT-Untersuchungen von NET-Patienten werden nach intravenöser Kontrastmittelgabe im Bolus standardmäßig mit einer Schichtdicke von 2 bis 3 mm in der arteriellen Phase und mit 3 bis 5 mm Schichtdicke in der portalvenösen Phase angefertigt. Die CT-Untersuchung in der arteriellen Phase wird 15 bis 25 s nach Kontrastmittelgabe durchgeführt, die Bildakquisition in der portalvenösen Phase erfolgt 60 bis 90 s nach der Kontrastmittelgabe. Bei speziel-

len Fragestellungen im Oberbauch kann die Akquisition einer späten arteriellen Phase etwa 25 bis 30 s nach Kontrastmittelgabe für die Darstellung der Tumoren im Verhältnis zu der Gefäßanatomie von Vorteil sein, beispielsweise bei NET des Pankreas. Die intravenöse Kontrastmittelgabe erfolgt mit einer Dosis von 1,5 bis 2 ml/kg Körpergewicht, mit nicht-ionischen, hypoosmolaren oder isoosmolaren Kontrastmitteln, mit einer Injektionsrate von 4 bis 5 ml/s. Die hohe Injektionsrate von 5 ml/s erlaubt eine ausreichende Darstellung der Aorta und der großen arteriellen Gefäße. Dieser hohe Kontrastmittelfluss erlaubt gleichzeitig eine Darstellung der stark vaskularisierten Lebermetastasen von NET bzw. von Tumorherden im Pankreas. Durch die hohe Injektionsrate ist eine bessere Trennung der einzelnen Kontrastmittelphasen möglich. Dazu wird eine Bolus-Tracking-Technik verwendet, bei der die Kontrastmittelanflutung in der Aorta auf einer festgelegten Schicht gemessen wird, um den optimalen Zeitpunkt für den Start der Bildakquisition anhand der gemessenen Absorptionswerte festzulegen. 150 Hounsfield-Units (HU) stellen hierfür einen Standardwert dar. Alternativ können 100 HU als Standard festgelegt werden, gefolgt von einem Scan-Delay von 10 bis 15 s. Die hohe räumliche Auflösung der Dünnschicht Akquisition erlaubt multiplanare Rekonstruktionen und das Erstellen von 3D-Maximum-Intensitätsprojektionen.

Für CT-Untersuchungen der Leber ist die Durchführung einer nativen Phase vor Kontrastmittelgabe, einer spätarteriellen Phase und einer portalvenösen Phase Standard. Diese Mehrphasendiagnostik der Leber erlaubt eine Differenzierung von Leberherden unterschiedlicher Genese. Gleichzeitig sind so eine sichere Abgrenzung neu aufgetretener, hypervaskularisierter Herde und die Differenzierung nichtmaligner Raumforderungen von Metastasen möglich. Auch die Metastasen selbst können ihr Kontrastmittelverhalten durch die durchgeführten Therapien verändern, weshalb auf eine Mehrphasen-CT im Rahmen der klinischen Verlaufskontrollen im Anschluss an die erstmalige bildgebende Abklärung nicht verzichtet werden sollte

oder eine MRT als Alternative in Erwägung gezogen werden sollte [28].

Zur Reduzierung der Strahlenbelastung sollten Verfahren wie ein Dual-Energy-CT oder eine iterative Rekonstruktion der Bilddaten in Erwägung gezogen werden [29, 30]. Die Strahlenbelastung variiert je nach Untersuchungsprotokoll [31]. Eine hohe Röhrenspannung, ein hoher Röhrenstrom, eine hohe Rotationszeit und ein niedriger Pitch erhöhen die Strahlenbelastung. Das Untersuchungsprotokoll muss an die Größe des Patienten und an die Erfordernisse der Bildgebung angepasst werden. Eine automatische Dosismodulationssoftware kann eingesetzt werden, um die Strahlenbelastung zu reduzieren, indem die Röhrenspannung während des Scanvorgangs an die Körperregion und die Gewebedichte angepasst wird, also beispielsweise am Hals niedriger ist als im Abdomen. Eine auf die Diagnostik optimierte CT-Untersuchung des Abdomens an einem 70 kg schweren Individuum resultiert in einer Strahlenbelastung von ca. 14 mSv für eine Abdomen-CT und 3,5 mSv für den Thorax bzw. 4,5 mSv für den Hals [32].

Die Primärtumoren von NET sind unabhängig von der Lokalisation häufig klein und reichern vor allem arteriell Kontrastmittel an. Lymphknotenmetastasen fallen durch eine irreguläre Lymphknotenarchitektur und eine Vergrößerung auf. Lebermetastasen von NET sind generell stark vaskularisiert und häufig in der späten arteriellen Phase nach Kontrastmittelgabe hyperdens innerhalb des nicht anreichernden Lebergewebes abgrenzbar. Niedrig vaskularisierte NET-Metastasen können allerdings ein variierendes Kontrastmittelverhalten zeigen und werden als hypodense Herde in der portalvenösen Phase sichtbar.

PET-Bildgebung

Die PET-Bildgebung ist in den diagnostischen Algorithmus vieler onkologischer Erkrankungen integriert und wird nach standardisierten Kriterien ausgewertet [33]. Darüber hinaus ist die PET/CT als Kombination aus anatomisch-morphologischer Information der CT und der

J. Klin. Endokrinol. Stoffw. 2020 · 13: 44–50
<https://doi.org/10.1007/s41969-019-00088-3>
 © Der/die Autor(en) 2019

D. Putzer · M. Gabriel · R. J. Bale · W. R. Jaschke

State-of-the-Art-Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren

Zusammenfassung

Die PET/CT hat als Hybridbildgebung die Vorteile einer exakten Darstellung anatomisch-morphologischer Verhältnisse in der CT und einer effektiven Lokalisierung von Tumorherden in der PET unter Verwendung von Somatostatin(SST)-Analoga vereint. Die Weiterentwicklung radioaktiv markierter Derivate synthetisch hergestellter SST-Analoga und die technische Verbesserung der PET-Technik, mit höherer Auflösung bei gleichzeitig spezifischer Bindung der Radiopharmaka an verschiedene Somatostatin-Rezeptor-Subtypen hat zur Entwicklung von neuen Anwendungen in der Diagnose von neuroendokrinen Tumoren (NET) beigetragen.

Schlüsselwörter

PET/CT · Somatostatin-Rezeptor-Bildgebung · Hybridbildgebung · Bildgebende Darstellung neuroendokriner Neoplasien · Molekulare Bildgebung

State of the art medical imaging in neuroendocrine tumors

Abstract

As a hybrid imaging method, PET/CT has the combined advantages of the exact representation of anatomical/morphological conditions of CT and the effective localization of tumorous lesions of PET, using somatostatin (SST) analogs. The further development of radioactively labeled derivatives of synthetic SST analogs and the technical improvement of PET technology, with greater resolution and simultaneous specific binding of radiopharmaceuticals to various somatostatin receptor subtypes, have contributed to the development of new applications in the diagnosis of neuroendocrine tumors (NETs).

Keywords

PET/CT · Somatostatin receptor imaging · Hybrid imaging · Neuroendocrine neoplasm imaging · Molecular imaging

funktionellen Komponente der PET ein etablierter Standard im Staging und Restaging und integraler Bestandteil vieler Therapierichtlinien [34].

⁶⁸Ga-DOTA-TOC wird 60 bis 100 min vor Durchführung der PET/CT intravenös appliziert, mit einer Dosis von etwa 2 MBq/kg Körpergewicht als Bolus. Die maximale Akkumulation von ⁶⁸Ga-DOTA-TOC im Tumor findet 50 bis 90 min nach Applikation statt. Die Bildakquisition erfolgt im Anschluss an die CT-Untersuchung an einem kombinierten PET/CT-Scanner. Die CT-Daten werden hier für eine Schwächungskorrektur der detektierten Zerfallsereignisse in der PET verwendet, was die Strahlenbelastung für den Patienten reduziert und die Untersuchungszeit verkürzt. Die Strahlenbelastung durch eine ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET bei einem 70 kg schweren Individuum liegt bei etwa 2,9 mSv [21].

Generell ist ein kombinierter Scanner, in dessen Gehäuse sowohl eine PET-Detektoreinheit als auch eine Röntgenröhre integriert sind, ein etablierter Standard. Die Kombination beider Modalitäten in einer Gantry erlaubt einen optimierten Untersuchungsablauf mit einer Bildakquisitionszeit von 2–3 min pro Bettposition für die PET. Der CT-Datensatz kann dabei zur Schwächungskorrektur der PET-Bilder verwendet werden, was Zeit und Strahlenbelastung gegenüber einem dedizierten PET-Scanner erspart [35]. Die CT-Komponente kann als vollwertige diagnostische kontrastmittelgestützte Mehrphasen-MDCT oder ohne vorausgehende Kontrastmittelgabe als Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur erfolgen. Dadurch kann bei bereits kurzfristig erfolgter CT-Bildgebung oder einer Fragestellung, die keine kontrastmittelgestützte CT erfordert, die Strahlendosis für den Patienten reduziert werden. Dies kann individuell für jede durchzuführende Untersuchung zwischen den verantwortlichen Radiologen, Nuklearmedizinern und zuweisenden Ärzten abgesprochen werden.

In der Diagnostik von NET hat sich die in der Onkologie etablierte ¹⁸F-2-Fluor-2-desoxy-D-Glukose (¹⁸F-FDG)-PET nicht als Standard durchgesetzt. Hoch differenzierte NET weisen aufgrund der niedrigen Proliferationsrate

generell keinen deutlich erhöhten Glukosemetabolismus auf [36]. Anders verhält sich dies bei NET mit niedrigem Differenzierungsgrad oder bei NET, die aufgrund ihrer erhöhten Proliferationsrate in der ¹⁸F-FDG-PET dargestellt werden können [37, 38].

Ein weiterer PET-Tracer, der von unserer Arbeitsgruppe auf seinen Stellenwert in der Diagnostik von NET evaluiert worden ist, ist ¹⁸F-Fluor-L-Dihydroxyphenylalanin (¹⁸F-DOPA). L-DOPA ist ein Zwischenprodukt in der Synthese von Katecholaminen. Eine erhöhte Aktivität der L-DOPA-Decarboxylase ist ein Kennzeichen hormonproduzierender NET. Die ¹⁸F-DOPA-PET hat vor allem einen Stellenwert in der Diagnostik von funktionell aktiven NET. Die Tumorzellen internalisieren Vorstufen von Hormonen, um in der Folge Hormone zu synthetisieren, zu speichern und freizusetzen [25, 39]. Über das Amin-Precursor-Uptake-and-Decarboxylation-System (APUD), das heute unter dem Begriff des diffusen neuroendokrinen Systems zusammengefasst wird, nehmen NET-Zellen L-DOPA auf [40]. Über einen Aminosäuretransporter wird ¹⁸F-DOPA in die Tumorzellen internalisiert. Entsprechend dem APUD-Konzept werden ¹¹C- und ¹⁸F-markiertes L-DOPA zur PET-Bildgebung von NET eingesetzt [41]. Im Vergleich zu konventionellen szintigrafischen Verfahren, die in der Diagnostik von NET eingesetzt werden, ist belegt, dass ¹⁸F-DOPA-PET sensitiver ist als eine planare SSTR-gebundene Szintigrafie [42].

Die Entwicklung von radioaktiv markierten Derivaten synthetisch hergestellter SST-Analoga hat unabhängig von dem Fortschritt in der CT-Bildgebung zur Entwicklung von nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren in der Diagnose von NET beigetragen [43]. Die Expression von SSTR auf der Zelloberfläche von NET des Gastrointestinaltrakts wurde durch eine Vielzahl an Studien belegt [44, 45].

Die SSTR-Szintigrafie mit ¹¹¹In-OctreoScan oder ^{99m}Tc-Tektrotyd hat einen entscheidenden Stellenwert in der Primärdiagnostik, zur Lokalisierung des Primärtumors und zur Erfassung der Ausdehnung der Erkrankung [46]. In

der SSTR-Szintigrafie stellen sich physiologischerweise die Organe dar, die auf der Zelloberfläche eine SSTR-Expression aufweisen. Dazu zählen die Adenohypophyse, Schilddrüse, Milz, Nebennieren und der Processus uncinatus pancreatis. Die SSTR sind auf der Zelloberfläche der NET häufig überexprimiert im Vergleich zu gesundem Gewebe [17]. Die meisten NET exprimieren mehr als einen Subtyp der SSTR [15]. Zusätzlich führt die Ausscheidung des Radiopharmazeutikums über das urogenitale System zu einer Anreicherung in der Szintigrafie.

Diskussion

Die zusätzliche diagnostische Information im Vergleich zur radiologischen Bildgebung, die durch die SSTR-Szintigrafie gewonnen wird, erlaubt ein exakteres Staging und die Früherkennung von neu aufgetretenen Metastasen im Rahmen des Restaging. Zudem wird gleichzeitig die Eignung des Patienten für eine mögliche peptidrezeptorvermittelte Radionuklidtherapie (PRRT) festgestellt. Der Vorteil der SSTR-PET mit ⁶⁸Ga-DOTA-TOC liegt auch darin, dass ⁶⁸Ga ein Generatorprodukt ist, das unter Verwendung eines handelsüblichen Germanium-68/Gallium-68-Generators eluiert werden kann. Somit ist kein Zyklotron für die Synthese des Radiopharmazeutikums erforderlich. Anhand eines Synthesemoduls kann die vollautomatisierte Synthese des Radiopharmazeutikums durchgeführt werden [47, 48].

Die SSTR-Szintigrafie hat sich von der planaren Szintigrafie mit ¹¹¹In-OctreoScan zu einer dreidimensionalen Szintigrafie mit Erfassung eines Volumendatensatzes in Form der PET-Untersuchung mit SST-Analoga gewandelt. Im Vergleich zur ¹¹¹In-OctreoScan-Szintigrafie hat die PET eine signifikant höhere Sensitivität und Spezifität bewiesen [49]. Unsere Arbeitsgruppe hat diesbezüglich eine Arbeit zum Stellenwert der ⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET im Vergleich zur CT als etabliertem Standard publiziert, die an 84 Patienten bewiesen hat, dass die PET im Vergleich zur CT und zur planaren SSTR-Szintigrafie signifikant mehr Tumorherde detektiert

[20]. Die ^{111}In -OctreoScan-SPECT hat eine Sensitivität in der Detektion von NET von 60% und eine Spezifität von 92% [50]. In rezent publizierten Metaanalysen wird die mittlere Sensitivität und Spezifität der ^{68}Ga -markierten PET-Tracer mit 88–93% und 88–95% angegeben [51–53]. Aktuell publizierte Studien belegen, dass die Genauigkeit der ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET in der NET-Diagnostik noch weiter verbessert werden kann, wenn eine semiquantitative Analyse der Verteilung des Radiopharmazeutikums zusätzlich zu einer visuellen Bildanalyse durchgeführt wird [54].

Der Einsatzbereich der PET mit SSTR-Analoga reicht von der Erstabklärung im Rahmen der Diagnose eines NET über die Therapieplanung bis hin zur Verlaufskontrolle nach erfolgter Therapie. In der Erstabklärung von histologisch gesicherten NET kann die SSTR-Szintigrafie in Kombination mit der radiologischen Bildgebung zur Planung einer chirurgischen Resektion und zum Ausschluss von Metastasen durchgeführt werden. Neben der chirurgischen Resektion stehen lokal ablative Behandlungsverfahren wie die Chemoembolisation, Radiofrequenzablation oder Radioembolisation zur Verfügung, während die Lebertransplantation nur in einzelnen, selektierten Fällen eine Behandlungsoption darstellt [55, 56].

Wenn eine chirurgische Resektion oder lokal ablative Behandlung des Tumors aufgrund der Ausdehnung oder bei Vorliegen von Metastasen keine Option darstellt, stehen für die Planung der weiteren Therapie in erster Linie die Verwendung von m-TOR-Inhibitoren, die Chemotherapie oder die Gabe von SST-Analoga zur Verfügung [57–59]. Die PRRT als nuklearmedizinisches Verfahren mit Verabreichung eines radioaktiv markierten SST-Analogons hat in nicht-randomisierten Interventionsstudien gute Langzeitergebnisse im Hinblick auf ein progressionsfreies Überleben der Patienten bei niedrigem Nebenwirkungsprofil der Therapie gezeigt [60].

Bei Vorliegen einer fortgeschrittenen Erkrankung, die keine Option für eine chirurgische Resektion bietet, wird die PET unter Verwendung von SSTR-Analoga durchgeführt, um die Ausdehnung

der Erkrankung zu erfassen und gleichzeitig die SSTR-Expression zu überprüfen. Mit der Austestung des SSTR-Status von Patienten mit histologisch verifiziertem, metastasiertem NET im Rahmen einer Szintigrafie und Dosimetrie mit ^{111}In -DOTA-TOC wird die therapeutische Option einer PRRT evaluiert.

Der Beitrag der SSTR-PET zur Diagnostik von NET wurde in zahlreichen Studien bestätigt, wobei zusätzlich der Einfluss auf das therapeutische Management der Patienten evaluiert wurde [61–63]. In den Studien zeigte sich durch die PET mit SST-Analoga eine Abänderung des therapeutischen Vorgehens bei 13 bis 68% der Patienten, je nach Studienpopulation [64–66]. Unabhängig von der Art der durchgeführten Therapie hat die ^{68}Ga -DOTA-TOC-PET einen entscheidenden Einfluss auf die weitere Therapieplanung bei NET-Patienten, insbesondere im metastasierten Stadium [67].

Korrespondenzadresse

PD Dr. Daniel Putzer

Univ.-Klinik für Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
daniel.putzer@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Putzer, M. Gabriel, R.J. Bale und W.R. Jaschke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative

Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Tsoucalas G, Karamanou M, Androutsos G (2011) The eminent German pathologist Siegfried Oberndorfer (1876–1944) and his landmark work on carcinoid tumors. *Ann Gastroenterol* 24(2):98–100
2. de Herder WW (2014) Heroes in endocrinology: Nobel prizes. *Endocr Connect* 3(3):R94–R104
3. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M (2006) Evolution of the diffuse neuroendocrine system—clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology* 84(2):69–82
4. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, Wolff RA, Hess K, Gupta S, Jacobs C, Mares JE, Landgraf AN, Rashid A, Meric-Bernstam F (2008) One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26(26):4311–4318
5. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, O’Reilly E, Dhall D, Jih L, Basturk O, Allen PJ, Klimstra DS (2016) Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: a pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer Res* 22(4):1011–1017
6. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, Salazar R (2010) Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGENTNE). *Ann Oncol* 21(9):1794–1803
7. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM (2011) The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40(1):1–18
8. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934–959
9. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, de Herder WW, Valk GD (2014) Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 21(3):R153–R163
10. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT et al (2016) Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology* 103(2):153–171
11. Baxi AJ, Chintapalli K, Katkar A, Restrepo CS, Betancourt SL, Sunnapwar A (2017) Multimodality imaging findings in carcinoid tumors: a head-to-toe spectrum. *Radiographics* 37(2):516–536
12. Di Martino M, García Sanz Í, Muñoz de Nova JL, Marín Campos C, Martín-Pérez E (2015) Comb sign

- in intestinal obstruction secondary to desmoplastic reaction due to an ileal neuroendocrine tumor. *Rev Esp Enferm Dig* 107(11):697–698
13. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec J-Y, Salazar R, Sauvanet A, Kianmanesh R et al (2012) ENETS consensus. Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95(2):98–119
 14. Hannah-Shmouni F, Stratakis CA, Koch CA (2016) Flushing in (neuro)endocrinology. *Rev Endocr Metab Disord* 17(3):373–380
 15. Reubi JC, Schaer JC, Markwalder R, Waser B, Horisberger U, Laissue JA (1997) Distribution of somatostatin receptors in normal and neoplastic human tissues: recent advances and potential relevance. *Yale J Biol Med* 70:471–479
 16. Hoyer D, Epelbaum J, Feniuk W et al (2000) Somatostatin receptors. In: Girdlestrom D (Hrsg) *The IUPHAR compendium of receptor characterization and classification*. IUPHAR, London, 5354–364
 17. Reubi JC (1997) Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Q J Nucl Med* 41:63–70
 18. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, Koper JW, Kooij PP, Ausema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SW (1989) Localization of endocrine related tumors with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 333(8632):242–244. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91258-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91258-0)
 19. Balon HR, Goldsmith SJ, Siegel BA, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, Donohoe KJ (2001) Procedure guideline for somatostatin receptor scintigraphy with ¹¹¹In-pentetreotide. *J Nucl Med* 42:1134–1138
 20. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, Kovacs P, Von Guggenberg E, Bale R, Virgolini IJ (2007) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48(4):508–518
 21. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, Krenning E, Kwekkeboom D, Lombard-Bohas C, O'Connor JM, O'Toole D, Rockall A, Wiedenmann B, Valle JW, Vullierme MP et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological, nuclear medicine & hybrid imaging. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000471879>
 22. Olsen IH, Langer SW, Federspiel BH, Oxbøl J, Loft A, Berthelsen AK, Mortensen J, Oturai P, Knigge U, Kjaer A (2016) (68)Ga-DOTATOC PET and gene expression profile in patients with neuroendocrine carcinomas: strong correlation between PET tracer uptake and gene expression of somatostatin receptor subtype 2. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 6(1):59–72
 23. Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Goebel SU, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT (1999) Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Elison syndrome. *J Clin Oncol* 17:615–630
 24. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M (2005) Prognostic factors and survival in endocrine tumor patient: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 12:1083–1092
 25. Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, Elsinga PH, Neels OC, Sluiter WJ, van der Horst-Schrivers AN, Jager PL (2006) Staging of carcinoid tumours with 18F-DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol* 7(9):728–734
 26. Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, Denecke T, Pavel M, Pascher A, Wiedenmann B, Amthauer H (2011) 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 52(5):697–704
 27. Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, Campana D, Tomassetti P, Castellucci P, Allegri V, Rubello D, Montini G, Franchi R, Fanti S (2010) (68)Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(4):722–727
 28. Karaosmanoglu AD, Onur MR, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M (2016) Magnetic resonance imaging of liver metastasis. *Semin Ultrasound CT MR* 37(6):533–548
 29. Zhang H, Zeng D, Zhang H, Wang J, Liang Z, Ma J (2017) Applications of nonlocal means algorithm in low-dose X-ray CT image processing and reconstruction: a review. *Med Phys* 44(3):1168–1185
 30. Jensen K, Andersen HK, Tingberg A, Reisse C, Fosse E, Martinsen AC (2016) Improved liver lesion conspicuity with iterative reconstruction in computed tomography imaging. *Curr Probl Diagn Radiol* 45(5):291–296
 31. Catalano C, Francone M, Ascarelli A, Mangia M, Iacucci I, Passariello R (2007) Optimizing radiation dose and image quality. *Eur Radiol* 17(Suppl 6):F26–F32
 32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2014) Radiation emissions from computed tomography: a review of the risk of cancer and guidelines. Rapid response reports. CADTH, Ottawa
 33. Pinker K, Riedl C, Weber WA (2017) Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3687-3>
 34. Pape UF, Maasberg S, Jann H, Pschowski R, Krüger S, Prasad V, Denecke T, Wiedenmann B, Pascher A (2016) Management of follow-up of neuroendocrine neoplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 30(1):129–140
 35. Jones T, Townsend D (2017) History and future technical innovation in positron emission tomography. *J Med Imaging (Bellingham)* 4(1):11013
 36. Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, Skoura E, Naik K, Maragkoudakis E, Mohmaduvsh M, Al-Harbi M, Belda M, Caplin ME, Toumpanakis C, Bomanji J (2017) Comparison of the impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 58(1):91–96
 37. Pasquali C, Rubello D, Sperti C, Gasparoni P, Liessi G, Chierichetti F, Ferlin G, Pedrazzoli S (1998) Neuroendocrine tumor imaging: can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? *World J Surg* 22(6):588–592
 38. Has Simsek D, Kuyumcu S, Turkmen C, Sanli Y, Aykan F, Unal S, Adalet I (2014) Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? *J Nucl Med* 55(11):1811–1817
 39. Cuccurullo V, Prisco MR, Di Stasio GD, Mansi L (2017) Nuclear medicine in patients with NET: radiolabeled somatostatin analogues and their brothers. *Curr Radiopharm*. <https://doi.org/10.2174/1874471010666170323115136>
 40. Minn H, Kempainen J, Kauhanen S, Forsback S, Seppänen M (2014) 18F-fluorodihydroxyphenylalanine in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *PET Clin* 9(1):27–36
 41. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, Brouwers AH, Jager PL, de Vries EG (2008) Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 26(9):1489–1495
 42. Montravers F, Grahek D, Kerrou K, Ruszniewski P, de Beco V, Aide N, Gutman F, Grangé JD, Lotz JP, Talbot JN (2006) Can fluorodihydroxyphenylalanine PET replace somatostatin receptor scintigraphy in patients with digestive endocrine tumors? *J Nucl Med* 47(9):1455–1462
 43. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC et al (1993) Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 20:716–731
 44. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G (2002) Expression of somatostatin receptor types 1–5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 440:461–475
 45. Reubi JC, Kvols LK, Waser B, Nagorney DM, Heitz PU, Charboneau JW, Reading CC, Moertel C (1990) Detection of somatostatin receptors in surgical and percutaneous needle biopsy samples of carcinoids and islet cell carcinomas. *Cancer Res* 50:5969–5977
 46. Deroose CM, Hindié E, Kebebew E, Goichot B, Pacak K, Taïeb D, Imperiale A (2016) Molecular imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions. *J Nucl Med* 57(12):1949–1956
 47. Decristoforo C (2012) Gallium-68—a new opportunity for PET available from a long shelf-life generator—automation and applications. *Curr Radiopharm* 5(3):212–220
 48. Kilian K (2014) 68Ga-DOTA and analogs: current status and future perspectives. *Rep Pract Oncol Radiother* 19(Suppl):S13–S21. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2014.04.016>
 49. Srirajskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J (2010) The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 51(6):875–882
 50. Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M, González ML, Ruiz MÁ, García-Talavera P, Gamazo C, Villanueva JG, Cobo A, de Luis D (2015) Contribution of 111In-pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun* 36(3):251–259
 51. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, Teunissen JJ, van Eijck CH, Valkema R, de Jong M, de Herder WW, Krenning EP (2010) Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 17(1):R53–R73
 52. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Putzer D, Kendler D, Uprimny C, Kovacs P, Bale R, Virgolini IJ (2009) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide

Typ-1-Diabetes und Zöliakie treten häufig im Duo auf

Während weniger als 0,5 % der Normalbevölkerung von Zöliakie betroffen sind, ist die Zahl bei Menschen mit Typ-1-Diabetes aufgrund eines identischen genetischen Hintergrunds bedeutend höher. Die Häufigkeit für Zöliakie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes liegt bei 3–6 %, wobei die Zahlen international schwanken. Neben regionalen Unterschieden im Zöliakie-Risiko spiegeln diese Schwankungen auch unterschiedliche Screening-beziehungswise Diagnostik-Praktiken wider. „Leider werden noch nicht in allen Kliniken Kinder und Jugendliche mit einem frisch manifestierten Typ-1-Diabetes standardmäßig auf Zöliakie-Antikörper untersucht, obwohl dies in der S3-Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Diabetologie empfohlen wird“, sagt Professor Dr. med. Thomas Danne, Chefarzt am Kinderkrankenhaus Auf der Bult in Hannover und Mitglied im wissenschaftlichen Beirat von diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Daher gebe es auch viele Betroffene, bei denen die Zöliakie später oder gar erst im Erwachsenenalter festgestellt werde. Durch die Zöliakie kommt es bei Betroffenen unter anderem zu Verdauungsbeschwerden, Stoffwechselschwankungen und auch zu Mangelerscheinungen. „Bei einem positiven Antikörperbefund sollte bei Kindern mit Typ-1-Diabetes spätestens mit 8 Jahren auch die feingewebliche Untersuchung einer Dünndarmgewebeprobe erfolgen“, erläutert Professor Danne. Sonst kann aufgrund einer unerkannten Zöliakie auch eine Osteoporose entstehen, die im pubertären Wachstumsschub zu Problemen führt. Menschen mit Zöliakie müssen lebenslang eine glutenfreie Ernährung einhalten. Glutenfreie Produkte können sich jedoch anders auf den Blutzuckerspiegel auswirken als entsprechende glutenhaltige Lebensmittel, betont der Kinderdiabetologe: „Betroffene Menschen mit Typ-1-Diabetes müssen daher ihre Berechnung der Kohlenhydrate und die benötigte Insulinmenge an diese neue Situation anpassen.“

Quelle: www.deutsche-diabetes-hilfe.de

- vide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 50(9):1427–1434
53. Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, Malago M, Bockisch A, Kuehl H, Li J, Broelsch CE (2010) The impact of 68 Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg* 252(5):850–856
 54. Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, von Guggenberg E, Prommegger R, Warwitz B, Nilica B, Roig LG, Rodrigues M, Uprimny C (2016) Current knowledge on the sensitivity of the (68)Ga-somatostatin receptor positron emission tomography and the SUVmax reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43(11):2072–2083
 55. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, Chen J, Knigge U, Niederle B, Nieveen van Dijkum EJ, Pape UF, Pascher A, Ramage J, Reed N, Ruzsniowski P, Scazecz JY, Toumpanakis C, Kianmanesh R, Falconi M et al (2017) ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000464292>
 56. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, Feron D, Garcia-Carbonero R, Grozinsky-Glasberg S, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Kianmanesh R, Kos-Kudla B, Pavel M, Rinke A, Falconi M, de Herder WW et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumours: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000461583>
 57. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, Rinke A, Caplin M, Chen J, Costa F, Falckerby J, Fazio N, Gorbounova V, de Herder W, Kulke M, Lombard-Bohas C, O'Connor J, Sorbye H, Garcia-Carbonero R et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy—biotherapy and novel targeted agents. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000471880>
 58. Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, O'Connor J, Eriksson B, Sorbye H, Kulke M, Chen J, Falckerby J, Costa F, de Herder W, Lombard-Bohas C, Pavel M et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms. Systemic therapy 2: chemotherapy. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000473892>
 59. Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, Hainsworth JD, Voi M, Rouyre N, Peeters M, Gross DJ, Yao JC (2017) Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol*. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx193>
 60. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, Borbath I, Cwikla J, Toumpanakis C, Kaltsas G, Davies P, Hörsch D, Tiensuu Janson E, Ramage J et al (2017) ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology*. <https://doi.org/10.1159/000475526>
 61. Yang J, Kan Y, Ge BH, Yuan L, Li C, Zhao W (2014) Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiol* 55(4):389–398
 62. Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A (2014) PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. *Future Oncol* 10(14):2259–2277
 63. Schillaci O, Spanu A, Scopinaro F, Falchi A, Danieli R, Marongiu P, Pisu N, Madeddu G, Delle Fave G, Madeddu G (2003) Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastasis detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 44:359–368
 64. Jamar F, Fiasse R, Leners N, Pauwels S (1995) Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 36:542–554
 65. Gotthardt M, Dirkmorfeld LM, Wied MU, Rinke A, Behé MP, Schlieck A, Höffken H, Alfke H, Joseph K, Klose KJ, Behr TM, Arnold R (2003) Influence of somatostatin receptor scintigraphy and CT/MRI on the clinical management of patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors: an analysis in 188 patients. *Digestion* 68:80–85
 66. Alberini JL, Edeline V, Giraudet AL, Champion L, Paulmier B, Madar O, Poinignon A, Bellet D, Pecking AP (2011) Single photon emission tomography/computed tomography (SPET/CT) and positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) to image cancer. *J Surg Oncol* 103(6):602–606
 67. Geijer H, Breimer LH (2013) Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(11):1770–1780
- Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.