

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Bewertung der Inter- und Intrarater-Reliabilität bei der strukturierten Befundung
neuroendokriner Tumoren mittels hybridbildgebender Verfahren zur Bestätigung des
aktuellen SSTR-RADS 1.0 Standards**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Ricarda Katharina Viktoria Ebner

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler
Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Matthias Brendel
Drittes Gutachten: Prof. Dr. med. Gernot Schulte-Altendorneburg

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2024

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	6
ABSTRACT	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	9
TABELLENVERZEICHNIS	11
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	13
EINLEITUNG	16
EINFÜHRUNG NEUROENDOKRINE NEOPLASIEEN	16
<i>Epidemiologie</i>	18
<i>Klinisches Erscheinungsbild</i>	18
<i>Proliferationsbasiertes Grading</i>	19
<i>TNM-Stadieneinteilung</i>	20
<i>Tumorbiologie</i>	21
DIAGNOSTIK	21
<i>Laborchemische Verfahren</i>	26
<i>Pathologische Basisdiagnostik</i>	26
<i>Invasive diagnostische Methoden</i>	29
THERAPIE	29
<i>Chirurgische Therapie</i>	29
<i>Medikamentöse Therapie</i>	31
<i>Peptid-Radiorezeptor-Therapie</i>	34
<i>Lokale und lokoregionäre Therapien</i>	36
PROGNOSE	39
FRAGESTELLUNG	40
PATIENTEN- UND METHODENANALYSE	42
DATENERHEBUNG	42
PATIENTENKOLLEKTIV	42
[⁶⁸ GA]GA-DOTA-TOC-PET/CT BILDGEBUNG	45
READER	45
STATISTISCHE ANALYSE	46
SSTR-RADS 1.0 UND BILDINTERPRETATION	47
ERGEBNISSE	51
TL- UND ORGANKOMPARTIMENT-ABHÄNGIGE INTERREADER-ÜBEREINSTIMMUNG	51
<i>Identische TL ausgewählt von vier Readern</i>	51
<i>Identische TL ausgewählt von drei Readern</i>	53
<i>Identische TL ausgewählt von zwei Readern</i>	54
GESAMTSCAN-SCORE	57
ENTSCHEIDUNG FÜR PRRT	60
ERFAHRENE VS. UNERFAHRENE READER	62
INTRAREADER-ÜBEREINSTIMMUNG	63
BILDBEISPIEL	66
DISKUSSION	69
AUSBLICK	80
LITERATURVERZEICHNIS	81
DANKSAGUNG	90

ERKLÄRUNG SELBSTSTÄNDIGES VERFASSEN	92
LEBENS LAUF	93
PUBLIKATIONS LISTE	95

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Das standardisierte „*Framework*“-System SSTR-RADS 1.0 bietet Richtlinien zur Bewertung und Interpretation von Somatostatinrezeptor (SSTR)-zielgerichteten Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Scans bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren (NET) sowie zur Planung der zielgerichteten Behandlung mit Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT). Diese Studie evaluiert die Reproduzierbarkeit der Scan-Interpretationen sowohl innerhalb einzelner *Reader* (*Intrareader*) als auch zwischen *Readern* (*Interreader*) mit unterschiedlichen Erfahrungsniveaus gemäß des SSTR-RADS 1.0 Standards.

Methoden Vier *Reader* bewerteten SSTR-PET/CT-Scans von 100 Patienten zweimal, im Abstand von sechs Wochen, anhand der Kriterien des SSTR-RADS 1.0. Jeder *Reader* identifizierte bis zu fünf Ziel-Läsionen pro Scan. Die Gesamtscan-Scores und die Entscheidungen bezüglich einer PRRT wurden aufgezeichnet. Die Reliabilität der Interpretationen wurde mithilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) gemessen. *(Ein Großteil der präsentierten Daten wurde bereits in Grawe F, Ebner R, Geyer T et al (2023) Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. Eur Radiol 33:3416-3424 publiziert.)*

Ergebnisse Die *Interreader*-Übereinstimmung für Ziel-Läsionen gemäß SSTR-RADS 1.0 war hervorragend, mit ICC-Werten von über 91 % für identische Ziel-Läsionen, über 93 % für den Gesamtscan-Score und über 86 % für die PRRT-Empfehlungen. Die Übereinstimmung war ähnlich hoch für die verschiedenen Organkompartimente, mit Ausnahme der Lymphknoten, die in der zweiten Bewertung nur eine mäßige Übereinstimmung zeigten (ICC = 50 %). Die *Intrareader*-Übereinstimmung war ebenfalls hervorragend bei allen *Readern* für die verschiedenen Ziel-Läsionen (ICC \geq 98 %), den Gesamtscan-Score (ICC \geq 93 %) und für die PRRT-Entscheidungen (ICC \geq 88 %).

Schlussfolgerung Das vorgeschlagene „*Framework*“-System SSTR-RADS 1.0 ist ein nützliches Werkzeug zur Vereinfachung und Verbesserung des Managements von NET-Patienten in der klinischen Praxis, durch die Standardisierung der Diagnose und der

Behandlungsplanung. Lymphknoten sollten jedoch bei der Bewertung mittels SSTR-RADS 1.0 sorgfältig ausgewählt und beurteilt werden. Trotz hoher Übereinstimmung zwischen den *Readern* sollten Entscheidungen bezüglich einer SSTR-zielgerichteten Behandlung (PRRT) vorzugsweise von erfahreneren Ärzten oder Ärztinnen oder in einer multidisziplinären Teambesprechung getroffen werden.

ABSTRACT

Objectives The standardized reporting and data system SSTR-RADS 1.0 offers guidelines for assessing and interpreting somatostatin receptor (SSTR)-targeted positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) scans in patients with neuroendocrine tumors (NET), as well as for planning treatments using peptide radioreceptor therapy (PRRT). This study evaluates the reproducibility of scan interpretations both within individual readers (intrareader) and between readers with different levels of experience (interreader) according to SSTR-RADS 1.0.

Methods Four readers evaluated SSTR-PET/CT scans of 100 patients twice, six weeks apart, using the SSTR-RADS 1.0 criteria. Each reader identified up to five target lesions per scan. The overall scan score and decision regarding PRRT for each scan was recorded. The reliability of the interpretations was measured using the intraclass correlation coefficient (ICC). *(A part of the presented data has already been published in Grawe F, Ebner R, Geyer T et al (2023) Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. Eur Radiol 33:3416-3424.)*

Results The interreader agreement for target lesions identified using SSTR-RADS 1.0 was excellent, with ICC values of over 91% for identical target lesions, over 93% for the overall scan score, and over 86% for PRRT recommendations. The agreement was similarly high among different organ compartments, except for lymph nodes, which showed only fair agreement (ICC = 50%) in the second read. Intrareader agreement was also excellent across all readers for target lesions (ICC \geq 98%), overall scan score (ICC \geq 93%), and PRRT decision (ICC \geq 88%).

Conclusion The proposed framework system SSTR-RADS 1.0 is a valuable instrument for simplifying and improving the management of NET patients in clinical practice by standardizing the processes of diagnosis and treatment planning. Nevertheless, it is essential to thoroughly choose and assess the lymph nodes when evaluating the SSTR-RADS score. Despite the high agreement between readers, decisions regarding a SSTR-targeted treatment (PRRT) should preferably be made by more experienced physicians or in a multidisciplinary team meeting.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien auf Grundlage des Ursprungs.

Abbildung 2 Verteilung der SSTR-RADS-Scores für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) und allen *Readern* in beiden *Reads*.

Abbildung 3 Behandlungsentscheidung „funktionelle Bildgebung erfüllt die Anforderungen für Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) und qualifiziert den Patienten als potenziellen Kandidaten für eine PRRT“ unter erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) und allen *Readern* in beiden *Reads*.

Abbildung 4 Patientenbeispiel. Das Schilddrüsengewebe (roter Pfeil) wurde einstimmig von allen vier *Readern* als SSTR-RADS 1 eingestuft, da eine erhöhte, aber nicht ungewöhnliche Radiotraceraufnahme festgestellt wurde. SSTR-RADS 1 umfasst jene Läsionen, die zwar gutartig sind, aber eine erkennbare Aufnahme des Radiotracer zeigen, wie zum Beispiel eine intensive Aufnahme in der Schilddrüse (zum Beispiel aufgrund eines bekannten Schilddrüsenadenoms). Die axiale CT, die [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC-PET und die kombinierten PET/CT-Aufnahmen zeigen eine deutlich kontrastmittelanreichernde, rundlich konfigurierte Läsion mit moderater Radiotraceraufnahme (gelber Pfeil) in der linken Brust. Basierend auf diesen Bildinformationen ordneten alle *Reader* außer einem diesen Befund als SSTR-RADS 3C ein. SSTR-RADS 3C lässt auf einen SSTR-exprimierenden, nicht-neuroendokrinen benignen Tumor oder einen malignen Prozess schließen, der eine intensive Aufnahme an einem (sehr) untypischen Ort für NET aufweist. Eine Mamma-Stanzbiopsie der Läsion ergab ein gering differenziertes invasives Mammakarzinom mit kräftiger Expression des Östrogenrezeptors und kräftiger bis mäßiger Expression des Progesteronrezeptor ohne Nachweis von Infiltraten des NET. Zudem ist auf den Bildern eine starke, fokale Anreicherung von [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC am oberen Rand der Leber (grüner Pfeil) zu sehen. Die CT weist einen korrespondierenden Befund auf, der von allen vier *Readern* mit SSTR-RADS 5 bewertet wurde. Weitere Läsionen im Lebersegment II und VIII (hellblaue Pfeile), die in der CT keine entsprechenden Befunde zeigen, wurden von zwei *Readern* in beiden *Reads* mit SSTR-RADS 4 klassifiziert. Eine deutliche Radiotraceraufnahme eines mesenterialen Lymphknotens (dunkelblauer Pfeil) ist auf den PET-

Bildern sichtbar, wobei alle *Reader* den korrespondierenden Befund in der CT identifizieren konnten, was zu einer einheitlichen Beurteilung mit SSTR-RADS 5 führte. Abgesehen von einem ER in einem der *Reads*, empfahlen alle vier *Reader* basierend auf den SSTR-RADS 1.0 Richtlinien und der erkennbaren, hohen SSTR-positiven Tumorlast bei der Patientin die Durchführung einer PRRT.

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Klassifikation epithelialer neuroendokriner Neoplasien für das gastroenteropankreatische System nach WHO (2022).

Tabelle 2 Klinische Symptomatik funktionell aktiver und nicht-funktioneller gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren.

Tabelle 3 Eigenschaften der in der Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) am häufigsten angewendeten Radionukliden.

Tabelle 4 Übersicht über die Eigenschaften aller in die Studie eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 5 *Interreader*-Übereinstimmung zwischen erfahrenen *Readern* (ER) und unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Tabelle 6 *Interreader*-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen allen vier *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Tabelle 7 *Interreader*-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen drei *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Tabelle 8 *Interreader*-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen zwei *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Tabelle 9 Verteilung der vergebenen SSTR-RADS-Scores für identische Ziel-Läsionen (TL) von allen vier, drei oder zwei *Readern*.

Tabelle 10 Prozentuale Verteilung der Ziel-Läsionen (TL) auf die Organkompartimente von allen vier, drei oder zwei *Readern*.

Tabelle 11 *Interreader*-Übereinstimmung für den Gesamtscore von erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) sowie von allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Tabelle 12 Verteilung der SSTR-RADS-Scores für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER) und unerfahrenen *Readern* (IR) in beiden *Reads*.

Tabelle 13 *Interreader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Tabelle 14 *Intrareader*-Übereinstimmung zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Tabelle 15 *Intrareader*-Übereinstimmung für Ziel-Läsionen (TL) zwischen allen vier *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Tabelle 16 *Intrareader*-Übereinstimmung für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR), sowie von allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Tabelle 17 *Intrareader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HIAA	5-Hydroxyindolacetat
Ac	Actinium
BI-RADS	Breast Imaging Reporting and Data System
Bq	Becquerel
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CEUS	contrast-enhanced ultrasound, Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CgA	Chromogranin A
CT	Computertomographie
CUP	cancer of unknown primary
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DOTA-NOC	DOTA-(Nal ³)-Octreotid
DOTA-TATE	DOTA-(Tyr ³)-Octreotat
DOTA-TOC	DOTA-(Tyr ³)-Octreotid
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	diffusion weighted imaging, diffusionsgewichtete Bildgebung
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
ER	experienced reader, erfahrener <i>Reader</i>
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
FGF	fibroblast growth factor, Fibroblasten-Wachstumsfaktor
Ga	Gallium
GEP	gastroenteropankreatisch
Gy	Gray
HDRBT	high-dose-rate brachytherapy, Hochdosis-Brachytherapie
HPF	high-power field
ICC	intraclass correlation coefficient, Intraklassen-Korrelationskoeffizient
IFN α	Interferon- α
In	Indium
IR	inexperienced reader, unerfahrener <i>Reader</i>

KI	Konfidenzintervall
LAR	long-acting release
LI-RADS	Liver Imaging Reporting and Data System
Lu	Lutetium
LUNG-RADS	Lung Imaging Reporting and Data System
MDT	multidisziplinäres Team
MRT	Magnetresonanztomographie
MEN-1	multiple endokrine Neoplasie Typ 1
MI-RADS	Molecular Imaging Reporting and Data System
MIB	molecular immunology borstel
MSE	mean square for error
MSR	mean square for rows
mTOR	mammalian target of rapamycin
NEC	neuroendokrines Karzinom
NEN	neuroendokrine Neoplasie
NET	neuroendokriner Tumor
NETTER	Neuroendocrine Tumors Therapy
NF-1	Neurofibromatose Typ 1
NSE	neuronenspezifische Enolase
PDGF	platelet-derived growth factor, Wachstumsfaktor aus Thrombozyten
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
PKA	Proteinkinase A
pNET	pankreatischer neuroendokriner Tumor
PRRT	Peptid-Radiorezeptor-Therapie
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
RADS	Reporting and Data System
RFA	Radiofrequenzablation
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results

SIFA	silicon-fluoride acceptor
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SSA	Somatostatinanaloga
SSTR	Somatostatinrezeptor
SUV	standardized uptake value
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TI-RADS	Thyreoid Imaging Reporting and Data System
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TL	target lesion, Ziel-Läsion
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TOF	time of flight
TSC	tuberous sclerosis complex, Tuberöse Sklerose Komplex
UICC	Union International Cancer Control
VEGF	vascular endothelial growth factor, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
VIP	vasoaktives intestinales Peptid
wbMRI	whole-body magnetic resonance imaging, Ganzkörper-Magnetresonanztomographie
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
Y	Yttrium

EINLEITUNG

Einführung neuroendokrine Neoplasien

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) repräsentieren eine seltene und heterogene Gruppe maligner Erkrankungen, die aus den sekretorischen Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems entstammen. Charakteristisch für diese Entitäten ist ein langsames Wachstum und ihre Fähigkeit zur Synthese und Sekretion von Hormonen oder biogenen Aminen (zum Beispiel Katecholamine, Histamin, Serotonin). Die klinische Manifestation dieser Tumoren kann erheblich variieren, insbesondere in Bezug auf ihre hormonelle Aktivität, wobei zwischen funktionell aktiven und nicht-funktionellen Tumoren unterschieden wird [1].

Eine weitere klinisch relevante Kategorisierung von NEN basiert auf der morphologischen Differenzierung und dem biologischen Verhalten der Tumoren. Hierbei wird zwischen gut differenzierten, überwiegend langsam wachsenden neuroendokrinen Tumoren (NET) und schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC) unterschieden, wobei letztere einen tendenziell aggressiven Verlauf aufweisen und etwa 10 – 20 % der Fälle ausmachen [2; 3].

Historisch wurden gut differenzierte NEN auch als „Karzinoide“ (*carcinoma like*) bezeichnet, ein Terminus, der die komplexe Beschaffenheit dieser Neoplasien nur unvollständig abbildet. Williams und Sandler haben die Heterogenität der Karzinoide erfasst und teilten 1963 die „Karzinoid-Tumoren“ anhand ihrer mutmaßlichen Ursprungsorte ein [4]. Die Klassifikation, die auf dem Ursprung basiert, unterscheidet zwischen Vorderdarm (Thymus, Ösophagus, Lunge, Magen, Duodenum, Gallenwege und Pankreas), Mitteldarm (Appendix, Ileum, Zökum, aufsteigendes Kolon) und Hinterdarm (Enddarm, Rektum) (**Abbildung 1**) [5]. Die Anwendung dieser Klassifikation beruht auf der Erkenntnis, dass Tumore mit ähnlicher Herkunft auch in Bezug auf Metastasierung, Prognose und Markerexpression vergleichbare biologische Verhaltensweisen aufweisen [6; 7].

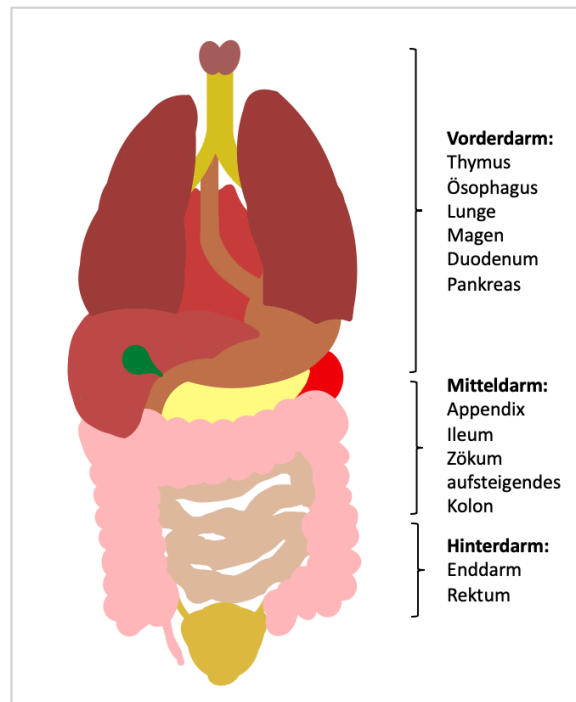


Abbildung 1 Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien auf Grundlage des Ursprungs (modifiziert nach [5]).

Im Laufe der Zeit und durch den Wissenszuwachs zeigte diese Klassifikation immer mehr Limitationen: NEN können grundsätzlich in jedem Organsystem auftreten. Die Primärtumorlokalisationen der NEN sind überwiegend im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas zu finden, welche etwa 75 % der Fälle ausmachen und unter dem Begriff gastroenteropankreatische NEN (GEP-NEN) vereint werden. Ein weiterer häufiger Ort, an dem NEN auftreten, ist die Lunge. In knapp 10 % der Fälle lässt sich kein Primarius finden [8]. Diese Lokalisationen korrespondieren mit der hohen Dichte neuroendokriner Zellen in ebenjenen Geweben. Die häufigsten primären Manifestationsorte im Gastrointestinaltrakt sind der Dünndarm (30,8 %), das Rektum (26,3 %), der Dickdarm (17,6 %), das Pankreas (12,1 %) und der Appendix (5,7 %) [9]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung weisen 53 % der Patienten mit gut differenzierten NET eine lokal begrenzte Erkrankung auf, 20 % haben eine lokoregionär fortgeschrittene Erkrankung und 27 % Fernmetastasen [10].

Epidemiologie

NEN gehören mit ungefähr 2 % aller bösartigen Erkrankungen zu den selteneren Tumorerkrankungen. Mehrere Studien belegen jedoch einen signifikanten Anstieg ihrer Häufigkeit in den vergangenen Jahrzehnten. Laut dem amerikanischen „*Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*“-Register hat sich die altersangepasste Inzidenzrate von NEN von 1,09 pro 100.000 Einwohner im Jahr 1973 auf 6,98 pro 100.000 Einwohner im Jahr 2012 nahezu versiebenfacht und der Trend zeigt weiterhin nach oben. Im Gegensatz dazu ist die Inzidenzrate anderer Tumorarten nur geringfügig gestiegen [10]. Bislang sind die genauen Gründe für den beobachteten Anstieg noch nicht gefunden worden. Es wird jedoch vermutet, dass dies vornehmlich den Fortschritten in der Bildgebungstechnik und der verbesserten Diagnosestellung geschuldet ist [11].

NEN werden in jedem Lebensalter diagnostiziert, wobei das Durchschnittsalter bei der Diagnose laut der meisten epidemiologischen Untersuchungen zwischen 60 - 64 Jahren liegt [12]. Patienten mit NEN im Rahmen der genetisch bedingten multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1- oder Wermer-Syndrom) sowie Patienten mit gut differenzierten NET der Appendix sind bei der Erstdiagnose im Durchschnitt deutlich jünger [13].

Die Mehrheit der NEN tritt sporadisch auf. Nur zwischen 5 und 20 % der NEN manifestieren sich im Zusammenhang hereditärer Syndrome, darunter das MEN1-Syndrom, das durch Tumoren in Nebenschilddrüse, Pankreas und Hypophyse charakterisiert ist, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom), Neurofibromatose 1 (NF-1) sowie der Tuberösen Sklerose (*tuberous sclerosis complex*: TSC) [14].

Klinisches Erscheinungsbild

Die klinischen Manifestationen von NEN sind außerordentlich variabel und hängen stark von der Lokalisation des Primärtumors sowie dessen funktioneller Aktivität ab. Patienten können eine große Bandbreite an unspezifischen Symptomen aufweisen, die von abdominalen Beschwerden über Darmverschluss bis hin zu gastrointestinalen Blutungen, Ikterus oder Anämie reichen [15].

Einige NEN zeichnen sich durch eine funktionelle Aktivität aus, bei der typische klinische Symptome durch die Überproduktion eines spezifischen Hormons oder biogenen Amins, wie etwa Serotonin, ausgelöst werden. Ein charakteristisches Beispiel hierfür ist das Karzinoid-Syndrom, das bei rund 10 bis 20 % der Patienten mit NEN des Dünndarms auftritt und sich durch Symptome wie Diarrhoe und Flush (anfallsartiges Erröten des Gesichts und Hitzewallungen) manifestiert [16]. Weniger häufig können auch asthmaähnliche Beschwerden aufgrund einer bronchialen Konstriktion oder Symptome, die aus einer Herzinsuffizienz resultieren, beobachtet werden. Letztere, auch als Hedinger-Syndrom bekannt, umfassen spezifische pathologische Veränderungen wie eine Endokardfibrose, die zu Herzklappenfehlern wie der Trikuspidalklappeninsuffizienz oder Pulmonalklappenstenose führen kann [17]. Insbesondere NET des Pankreas (pNET) produzieren eine Vielzahl von Peptidhormonen, darunter Insulin, Gastrin und Glukagon, und verursachen so die entsprechenden klinischen Syndrome [18].

Proliferationsbasiertes Grading

Die Risikoabschätzung und Behandlungsplanung von NEN basiert wesentlich auf der Beurteilung der Proliferationsrate, die mittels Ki-67-Index oder Mitosezählung in Gewebeschnitten erfasst wird [19]. Das Ki-67-Antigen ist ein wichtiger Marker der Zellproliferation, der in allen Phasen des Zellzyklus mit Ausnahme der G0-Phase Aktivität zeigt. Immunhistochemisch kann das Vorhandensein des Ki-67-Antigens unter der Verwendung des Antikörpers MIB-1 (*molecular immunology borstel*: MIB) bestimmt werden [20].

Die aktuelle Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*: WHO) von 2022 umfasst drei Grade (G1, G2 und G3) für gut differenzierte NET zusätzlich zu den schlecht differenzierten NEC [21; 22]. Im Vergleich zu den vorherigen Klassifikationen wurde seit 2019 die Erkenntnis berücksichtigt, dass auch gut differenzierte Tumore hochgradig (G3) sein können. Sie unterscheiden sich genetisch von den hochgradigen, aber schlecht differenzierten NEC [23]. Eine Übersicht über die Klassifikation der NEN für das gastroenteropankreatische System ist in **Tabelle 1** dargestellt [24].

Differenzierung	Typ	Grad	Mitoserate	Prognose
Gut differenziert	NET	G1 (<3 %)	<2 pro 10 HPF	(Sehr) gut
	NET	G2 (3 bis 20 %)	2-20 pro 10 HPF	Meist gut
	NET	G3 (21 bis 55 %)	Bislang nicht definiert	Intermediär
Schlecht differenziert	NEC (kleinzellig oder großzellig)	G3 (>20 %, meist > 55 %)	>20 pro 10 HPF	Ungünstig
10 HPF = 10 <i>high-power fields</i> (= 2mm ²)				

Tabelle 1 Klassifikation epithelialer neuroendokriner Neoplasien für das gastroenteropankreatische System nach WHO (2022) [21].

NET sind in der Regel langsam wachsende Tumoren, NEC hingegen sind aggressiv wachsende Tumoren mit einer hohen Wachstumsrate. Ihre Behandlung und Prognose unterscheiden sich erheblich von denen der NET, wobei NEC eine deutlich schlechtere Prognose haben und in der Regel auch aggressiver behandelt werden müssen, zum Beispiel mit einer Kombination aus Chemotherapie und Bestrahlung [25].

Prinzipiell haben NET des Dünndarms ein hohes Malignitätspotenzial, schreiten jedoch im metastasierten Stadium eher langsam fort. Umgekehrt haben Magen- und Rektum-NET oft eine geringe Neigung zur Metastasierung, können aber schnell fortschreiten, sobald eine Metastasierung vorliegt [26].

TNM-Stadieneinteilung

Eine seit 2009 gültige Tumor, Nodus, Metastasen (TNM)-Stadieneinteilung der *Union for International Cancer Control* (UICC) für GEP-NEN erlaubt eine standardisierte Einteilung von NEN. Zudem bildet sie die Grundlage für eine stadiengerechte onkologische Therapie. Da Therapie und Prognose von NEN von der Lokalisation des Primärtumors abhängen, existiert für jede Art der NEN eine individuell aufgeführte Stadieneinteilung [6; 7].

Tumorbiologie

Gut differenzierte NET zeichnen sich durch eine hohe Expression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) aus. Diese Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt und verfügen über sieben Transmembrandomänen. Es gibt insgesamt fünf verschiedene SSTR (SSTR1 bis SSTR5) [27]. Gut differenzierte NET exprimieren häufiger SSTR und in höherer Konzentration als schlecht differenzierte Tumoren. Eine überwiegende Expression von SSTR2 und SSTR5 wird häufig bei GEP-NET beobachtet, NET der Lunge exprimieren bevorzugt SSTR1 [28; 29].

Eine abnorme Aktivierung der Signalübertragung durch den *mammalian target of rapamycin* (mTOR) ist ein Kennzeichen von NET, unabhängig von der primären Lokalisation. mTOR moduliert das Überleben und die Vermehrung von Zellen, die Angiogenese und den Stoffwechsel. Bei 14 % der NET wurden Mutationen in Genen des mTOR-Stoffwechsels nachgewiesen [30]. Eine Überexpression von mTOR und seiner nachgeschalteten *Targets* ist mit einer schlechteren Prognose verbunden [31]. Es wurde eine Überexpression von pro-angiogenen Faktoren, einschließlich des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (*vascular endothelial growth factor*: VEGF), des Fibroblasten-Wachstumsfaktors (*fibroblast growth factor*: FGF), des aus Blutplättchen gewonnenen Wachstumsfaktors (*platelet-derived growth factor*: PDGF) und ihrer Rezeptoren, festgestellt [32].

Diagnostik

Beim initialen Staging und in der Nachsorge von NEN ist die Bildgebung maßgebend. Aufgrund des zum Teil langsam fortschreitenden Verlaufs sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen über einen langen Zeitraum von entscheidender Bedeutung [33]. Wesentliches Kennzeichen gut differenzierter NET ist die charakteristische Überexpression von SSTR. Jene Rezeptoren dienen als Zielstruktur sowohl für bildgebende Verfahren als auch für therapeutische Anwendungen. Die Computertomographie (CT) spielt aufgrund ihrer hervorragenden zeitlichen und räumlichen Auflösung eine entscheidende Rolle in der Diagnostik, während die Magnetresonanztomographie (MRT) durch ihren exzellenten Weichteilkontrast besticht. Da viele NET eine hohe Expression von SSTR aufweisen, ist es von großer Bedeutung, exakte anatomische Bildgebungsverfahren wie CT, MRT und (Endo-)Sonographie mit funktionellen

Methoden aus der Nuklearmedizin wie der Szintigraphie und der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu kombinieren. Die PET/CT stellt dabei ein multimodales diagnostisches Verfahren dar, das die präzise Darstellung anatomisch-morphologischer Strukturen mittels konventioneller Schnittbildverfahren mit der funktionellen Lokalisierung von Tumorherden vereint.

Sonographie

Die Sonographie (Ultraschall) kann eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Überwachung von NEN spielen. Die Ultraschalluntersuchung ist nicht-invasiv, strahlenfrei und kostengünstig. Bei fortgeschrittenen NEN kann die Sonographie verwendet werden, um Metastasen in anderen Organen, zum Beispiel der Leber, zu erkennen und zu lokalisieren. NEN können aufgrund ihrer Hypervaskularisierung ausgezeichnet mit farbkodierter Doppler-Sonographie nachgewiesen werden. Der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (*contrast-enhanced ultrasound: CEUS*) kann insbesondere eine frühe arterielle Anreicherung und ein venöses Auswaschen nachweisen [34] und bietet damit eine hohe Zuverlässigkeit bei der Diagnose von Metastasen der Leber [35]. Die Qualität und die Interpretation der Ergebnisse einer Sonographie sind abhängig von der Erfahrung des durchführenden Arztes oder der durchführenden Ärztin. Für die Planung der Operation ist es erforderlich, die genaue Lage der Tumormanifestationen in Relation zu den umliegenden Strukturen darzustellen. Daher kann der CEUS bei Patienten mit NEN nicht anstelle der Schnittbildgebung mittels CT, MRT und SSTR-PET/CT verwendet werden [36].

Endosonographie

Die Endosonographie ermöglicht eine detaillierte Darstellung des Pankreasgewebes und seiner Umgebung. So können selbst sehr kleine Läsionen und deren (Tiefen-)Ausdehnung, die mit anderen bildgebenden Verfahren möglicherweise nicht sichtbar sind, erkannt werden. Außerdem ermöglicht die Endosonographie eine Durchführung von Feinnadelaspirationsbiopsien, um Gewebeproben zu entnehmen [37].

Computertomographie

Die CT ist von zentraler Bedeutung für die Diagnosestellung und das Management von NEN. Eine CT ermöglicht die Beurteilung der Tumorausbreitung, indem sie zeigt, ob der Tumor lokal begrenzt ist oder sich auf umliegende Strukturen, wie zum Beispiel Lymphknoten oder benachbarte Organe, ausgebreitet hat. Die Verwendung von jodhaltigem, intravenös verabreichtem Kontrastmittel spielt eine entscheidende Rolle bei der Darstellung von NEN in der CT [38]. NET des Gastrointestinaltrakts weisen üblicherweise eine intensive, arterielle Kontrastmittelaufnahme auf und metastasieren nicht selten in die Leber, sodass eine mehrphasische CT den Primarius bzw. die (Leber-)Metastasen am besten darstellen kann [39]. Im Vergleich zur SSTR-PET/CT ist die Genauigkeit der alleinigen konventionellen CT bei der Identifizierung von Lymphknotenmetastasen geringer. Nur rund 65 % der mittels PET/CT erkennbaren Lymphknotenmetastasen, insbesondere durch die Radiotraceraufnahme, sind auch durch konventionelle Bildgebung detektierbar. Die durchschnittliche Genauigkeit der CT bei der Detektion von Primärtumoren beträgt etwa 73 %, während ihre Sensitivität für die Erkennung von Lebermetastasen und Metastasen außerhalb der Leber bei ungefähr 80 % bzw. 75 % liegt [40]. Die CT-Untersuchung dient neben der anatomischen Orientierung auch zur Schwächungskorrektur der PET-Daten, eine native Niedrigdosis-Untersuchung kann dafür jedoch ausreichen [38]. Bei der CT muss auf die Verwendung von oralem Kontrastmittel mit Jod verzichtet werden, um sicherzustellen, dass kleinere Tumoren in der Magen- und Darmwand nicht übersehen werden [40].

Magnetresonanztomographie

Die MRT findet bei NEN in unterschiedlichen klinischen Kontexten Anwendung. Sie dient dazu ergänzende Informationen zu liefern und um uneindeutige Befunde zu klären. Aufgrund des ausgezeichneten Weichteilkontrasts ist die MRT besonders sensitiv bei der Detektion von Lebermetastasen. Sie hilft bei der Ermittlung von Anzahl, Größe und Verteilung der Leberläsionen. Sowohl SSTR-PET/CT als auch Ganzkörper-MRT (*whole-body magnetic resonance imaging: wbMRI*) sind hinsichtlich der Metastasenerkennung bei NEN vergleichbar, allerdings gibt es Unterschiede in der organbasierten Detektionsrate.

Grundsätzlich hat sich die SSTR-PET/CT als führend für die präzise Stadieneinteilung von NET erwiesen [41]. Verschiedene Therapieansätze nutzen die Vorteile der ergänzenden Informationen, die sowohl die SSTR-PET/CT als auch die MRT liefern [42].

Die diffusionsgewichtete MRT (*diffusion weighted imaging: DWI*) erhöht die diagnostische Präzision, insbesondere bei der Detektion kleinster Läsionen der Leber [38]. Bei der Erkennung von neuroendokrinen Lebermetastasen verbessern hepatozytenspezifische Kontrastmittel die Sensitivität auf 91 % und die Spezifität auf 100 % [43]. In bestimmten Fällen ist die Verwendung von Kontrastmittel nicht erforderlich, wenn die Größe der Metastasen auch ohne Kontrastmittel hinreichend bewertet werden kann [44].

Nuklearmedizinische Verfahren

Im Gegensatz zur CT oder MRT nutzt die nuklearmedizinische Bildgebung die Überexpression von SSTR auf der Zelloberfläche gut differenzierter NET aus [45]. Diese charakteristische Überexpression ermöglicht den gezielten Einsatz von radioaktiv markierten Somatostatinanaloga (SSA), die an die Rezeptoren auf den NET binden. Die diagnostische Genauigkeit der CT oder MRT ist eingeschränkt, da sich diese bildgebenden Methoden hauptsächlich auf strukturelle Merkmale wie Größe und Form der Läsion konzentrieren. Dadurch können kleine Tumore oder Metastasen in der konventionellen Bildgebung nicht identifiziert, aber durch die erhöhte SSTR-Expression in der nuklearmedizinischen Bildgebung sichtbar gemacht werden.

Octreoscan

Ein Octreoscan®, auch als SSTR-Szintigraphie bezeichnet, ist eine nuklearmedizinische Untersuchungsmethode, die bei der Diagnose und Lokalisierung von NET eingesetzt wird. Hierbei wird ein radioaktivmarkiertes SSA, 111-Indium ($[^{111}\text{In}]$)In-Diethylentriaminpentaessigsäure-(DTPA)-Octreotid, über die Vene verabreicht. Dieser Radiotracer bindet an die SSTR auf der Oberfläche der NET. Eine erste Bildaufnahme beginnt ungefähr vier Stunden nach Verabreichung des radioaktiven Stoffes. Während der Szintigraphie liegt der Patient auf einem Untersuchungstisch und ein spezieller Detektor, die

Gamma-Kamera wird über den Körper geführt, um die Verteilung des Radiotracers im Gewebe zu erfassen. Die Szintigraphie weist eine geringe räumliche Auflösung und einen begrenzten diagnostischen Wert auf. Zudem geht sie mit einer höheren Strahlendosis im Vergleich zur PET/CT einher und erfordert deutlich mehr Zeit [46].

Während der Octreoscan® ein spezifischer Radiotracer (^{111}In]In-DTPA-Octreotid) verwendet, kann die PET/CT mit verschiedenen Radiotracern durchgeführt werden, die auf unterschiedliche Zielmoleküle der Tumorzellen abzielen. Beispielsweise kann 18-Fluor (^{18}F) Fluordesoxyglucose (FDG) für die Beurteilung des Stoffwechsels von Tumorzellen insbesondere bei schlecht differenzierten, hochgradigen NEC verwendet werden, während 68-Gallium (^{68}Ga]Ga-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA)-(Tyr3)-Octreotat (DOTA-TATE), DOTA-(Tyr3)-Octreotid (DOTA-TOC) und DOTA-(NaI3)-Octreotid (DOTA-NOC) sowie ^{18}F silicon-fluoride acceptor (SiFA)-TATE auf SSTR von gut differenzierten NET abzielt [47; 48].

Positron-Emission-Tomographie

Die Anwendung der PET-Bildgebung, insbesondere der SSTR-Bildgebung, markiert einen bedeutenden Fortschritt in der Diagnostik der NET [49]. Die Kombination aus PET und CT, gilt aktuell als führende (Hybrid-)Technik für die receptorspezifische Bildgebung bei NET. Die (kontrastmittelgestützte) CT ermöglicht die Korrektur von Abschwächungseffekten der PET-Daten und liefert eine präzise anatomische Darstellung der Tumormorphologie [50]. Vorwiegend werden Radiopharmaka mit besonders hoher Affinität zu SSTR2 verwendet, dem am häufigsten exprimierten Rezeptor bei gut differenzierten NET. Dazu zählen die SSA DOTA-TATE, DOTA-TOC und DOTA-NOC. Obwohl sie unterschiedliche Bindungsaffinitäten zu den SSTR-Subtypen aufweisen, gelten sie in der diagnostischen Bildgebung als gleichwertig [51]. Ein weiteres Radiopharmakon, das verwendet wird, ist ^{18}F SiFA-TATE. ^{18}F hat im Vergleich zu ^{68}Ga eine längere Halbwertszeit von etwa 110 Minuten [47; 52], sodass die Bildgebung mit ^{18}F SiFA-TATE einige logistische Vorteile mit sich bringt.

Für G1-NET oder G2-NET wird eine SSTR-PET/CT empfohlen, außer in spezifischen Fällen wie Magen-NET Typ I oder G1-Rektum-NET, mit einem Durchmesser weniger als 1 cm ohne Risikofaktoren [33]. Bevor eine Entscheidung für die PRRT getroffen wird, sollte stets eine SSTR-PET/CT durchgeführt werden [53].

Das Struktur analogon von Glukose [¹⁸F]FDG, ein vergleichsweise unspezifisches Radionuklid zur Abbildung des gesteigerten Glukosemetabolismus von Tumoren, findet in der Bildgebung zahlreicher Tumorerkrankungen Anwendung [54]. Vor allem bei hochgradig aggressiven und schlecht differenzierten NEC ist [¹⁸F]FDG von Bedeutung, ebenso wie bei gut differenzierten G3-NET. Diese Tumoren zeichnen sich durch einen hohen Ki67-Index und eine verringerte Expression von SSTR aus. Dennoch sollte auch in solchen Fällen eine Durchführung der SSTR-PET/CT erfolgen, um das Vorhandensein einer SSTR-Expression zu prüfen, wenn eine zielgerichtete Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) in Erwägung gezogen wird. Eine [¹⁸F]FDG-PET/CT ist auch in Fällen von G1- oder G2-NET von großem Nutzen, da sie wertvolle prognostische Informationen liefert. Eine hohe Stoffwechselaktivität bei NET in Kombination mit einer hohen SSTR-Expression gilt als ungünstiger prognostischer Faktor [55].

Laborchemische Verfahren

Für die Diagnose und Verlaufskontrolle von funktionell aktiven und nicht-funktionellen NEN sind neben bildgebenden Verfahren auch laborchemische Analysen verfügbar. Diese ermöglichen den Nachweis von neuroendokrinen Markerproteinen oder zelltypspezifischen Hormonen und Transmittern [56].

Pathologische Basisdiagnostik

NET-Zellen produzieren und sezernieren Chromogranin A (CgA), ein Glykoprotein, das als unspezifischer Biomarker im Blut (Serum oder Plasma) detektiert werden kann. Obwohl CgA ebenfalls in normalen, hormonproduzierenden Zellen vorhanden ist, können bei NET deutlich erhöhte Werte auftreten. Diese hohen Konzentrationen stehen in Verbindung mit der Masse des Tumors und werden als Indikator für eine ungünstige Prognose bei Mitteldarm-NET und

bei pNET angesehen [57]. Zudem kann der CgA-Wert zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und zur Bewertung des Behandlungserfolgs dienen [58].

Marker wie die neuronenspezifische Enolase (NSE) und Synaptophysin können bei allen Typen von NET identifiziert werden, unabhängig davon, ob diese Hormone produzieren (funktionell aktiv oder nicht-funktionell). Es zeigt sich, dass bei NEN mit schlechter Differenzierung oft ausschließlich zytosolische Marker wie NSE nachgewiesen werden können. Mit zunehmender Differenzierung der Tumoren steigt jedoch auch die Nachweisbarkeit allgemeiner Marker wie CgA und Synaptophysin. In der klinischen Praxis wird die Messung des NSE-Wertes daher hauptsächlich bei Patienten mit NEC angewandt, wenn die Tumoren einen schlechten Differenzierungsgrad (G3) oder einen hohen proliferativen Index (Ki-67 > 55 %) aufweisen [3; 59].

5-Hydroxyindolacetat (5-HIAA) ist ein wichtiges Abbauprodukt des Serotonins, welches insbesondere von GEP-NET sezerniert wird. Die Messung von erhöhtem 5-HIAA im 24-Stunden-Sammelurin dient als Indikator für das Vorhandensein von GEP-NET die Serotonin produzieren [60]. NET führen zu der Produktion weiterer Hormone, die charakteristische klinische Syndrome auslösen [16]. Relevante Eigenschaften funktionell aktiver und nicht-funktioneller NEN sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Tumor	Sekretiertes Hormon	Klinik/Symptome	Diagnostische Labortests
Nicht-funktionelle Tumoren	Verschiedene Hormone	Je nach Tumorgröße	Serum CgA-Konzentration
(Klassisches) Karzinoid-Syndrom	Serotonin	Wässrige Diarrhö Abdominelle Krämpfe (intermittierend) Flush-Symptomatik	Konzentration von 5-HIAA in 24h Urin
Gastrinom	Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom Ulcus ventriculi Reflux Diarrhö, Steatorrhö	Serum-Gastrin Konzentration pH-Wert im Magen
Insulinom	Insulin	Whipple Trias: 1. Niedriger Blutzucker 2. Vegetative Zeichen (Schwitzen, Zittern, Heißhunger) 3. Besser nach Glukosezufuhr	Nüchternblutzucker, Insulin, C-Peptid-Konzentration
VIPom	VIP (vasoaktives intestinales Polypeptid)	Verner-Morrison-Syndrom: 1. Wässrige Diarrhö, Hypokaliämie 2. Achlorhydrie/Hypochlorhydrie 3. Dehydration 4. Flush	Serum VIP-Konzentration
Glukagonom	Glukagon	Diabetes mellitus Erythema necroticans migrans Gewichtsabnahme	Serum Glukagon-Konzentration

Tabelle 2 Klinische Symptomatik funktionell aktiver und nicht-funktioneller gastrointestinaler neuroendokriner Tumoren.

Die gängigsten Biomarker, wie CgA, NSE, Synaptophysin und 5-HIAA zeigen, trotz ihrer breiten Anwendung, deutliche Einschränkungen in Bezug auf Sensitivität und Spezifität. Ihre Ergebnisse können durch Medikamente wie Protonenpumpeninhibitoren beeinträchtigt werden oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder unter Dialyse falsch positive Ergebnisse liefern. Diese Faktoren schränken den klinischen Nutzen dieser Marker ein [61-63].

Invasive diagnostische Methoden

Bei der histologischen Untersuchung nicht eindeutiger Pathologien spielen bildgeführte, vorrangig minimal-invasive Techniken eine entscheidende Rolle. Diese Methoden erlauben eine gezielte Biopsie, wodurch die Risiken für die Patienten minimal bleiben. Bei der Untersuchung unklarer Leberläsionen kann die transabdominale, ultraschallgeführte Biopsie angewandt werden. Sie zeichnet sich durch geringe Kosten, gute Zugänglichkeit, schnelle und sichere Probenentnahme aus [64]. Die CT-gesteuerte Biopsie findet bevorzugt Anwendung bei unklaren Befunden in der Lunge und im Knochen sowie bei Leberläsionen.

Therapie

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten zur Therapie der NEN. Die Auswahl der jeweiligen Therapieform hängt primär von der Tumorgroße, der Ausbreitung, dem Proliferationsindex, der Lokalisation sowie dem Allgemeinzustand des Patienten ab.

Chirurgische Therapie

Das chirurgische Vorgehen reicht von lokalen Eingriffen, wie der Enukleation bei kleinen Insulinomen im Pankreas, über radikale Resektionen bis hin zu komplexen Resektionsmethoden, etwa der Whipple-Operation sowie der *Debulking*-Operationen im Rahmen der onkologischen zytoreduktiven Chirurgie. Die Behandlungsleitlinien schlagen die *Debulking*-Operation als erste Wahl bei fortgeschrittenen NET vor, sofern mehr als 70 bis 90 % der Tumormasse während der Operation entfernt werden können. Lediglich 5 bis 20 % der

Patienten mit fortgeschrittenen NET im Gastrointestinaltrakt erfüllen diese Voraussetzungen. Selbst wenn der Tumor bereits Lymphknoten- oder Fernmetastasen entwickelt hat, kann eine palliative Operation als Option in Erwägung gezogen werden [65].

Die endoskopische Resektion ist eine Option für gut differenzierte GEP-NET, die noch nicht in die Lymphknoten metastasiert haben. Eine zytoreduktive Chirurgie bei NET mit metastatischen Läsionen kann die hormonelle Hypersekretion kontrollieren und Symptome lindern. Für Patienten mit Lebermetastasen kann eine Hepatektomie durchgeführt werden. Bei NET des Gastrointestinaltrakts, insbesondere solchen, die im Ileum entstehen, sollte aufgrund des hohen Risikos von Metastasen in den Lymphknoten, selbst bei kleinen Tumoren, eine Dünndarmresektion unter Mitnahme der mesenterialen Lymphknoten durchgeführt werden. Eine einfache Appendektomie wird als ausreichend für Tumoren der Appendix unter 2 cm Durchmesser angesehen, während eine rechtsseitige Hemikolektomie für Tumoren des terminalen Ileums oder der Appendix über 2 cm empfohlen wird. Für NET des Kolons wird eine Kolektomie mit regionaler Lymphadenektomie empfohlen. Bei Rektum-NET mit einem Tumordurchmesser von über 2 cm, die eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen haben, ist eine Rektumresektion mit Lymphknotenresektion indiziert [66].

Derzeit stellt eine Operation, die darauf abzielt, den gesamten Tumor bis in das gesunde Gewebe zu entfernen (R0-Resektion), die einzige Möglichkeit einer kurativen Behandlung dar. Aufgrund der oft erst spät erfolgenden Diagnose ist dies jedoch häufig nicht mehr durchführbar. Die palliativen Maßnahmen umfassen die regelmäßige Gabe von SSA oder systemischen Chemotherapeutika. Darüber hinaus werden zielgerichtete medikamentöse Behandlungen (Everolimus, Sunitinib), lokale und lokoregionäre Therapien (Brachytherapie, transarterielle Chemoembolisation [TACE], Radiofrequenzablation [RFA] und selektive interne Radiotherapie [SIRT]) als auch die systemische PRRT eingesetzt, um mögliche Komplikationen zu behandeln und das Tumorwachstum zu kontrollieren.

Operative Verfahren bei Lebermetastasen

Das Management des Primärtumors bei Patienten mit Lebermetastasen sollte idealerweise die radikale Resektion des Primärtumors und der (regionalen) Lymphknoten vor der Behandlung der Lebermetastasen einschließen. Dieser Ansatz ermöglicht eine zuverlässige Tumorklassifikation, eine genaue Beurteilung der Resektionsränder und die Untersuchung auf mögliche zusätzliche extrahepatische Tumormanifestationen. Durch die Leberresektion kann sowohl die Lebensdauer verlängert als auch die Kontrolle über die Symptome verbessert werden. Selbst bei nicht (vollständig) resezierbaren Lebermetastasen wird die Operation des Primärtumors empfohlen, da sie das Überleben positiv beeinflussen kann [67]. Eine Leberresektion sollte jedoch nicht angestrebt werden, wenn lediglich eine unvollständige Entfernung der Metastasen erwartet wird. Die einzige Ausnahme bildet die Situation von Patienten, deren Symptome durch die Hormonproduktion des Tumors verursacht werden. In diesen Fällen kann ein *Debulking*-Verfahren die Symptome lindern und das Überleben verlängern [68].

Lebertransplantation

Die Voraussetzungen für eine Lebertransplantation bei Patienten mit Lebermetastasen eines NET umfassen mehrere Kriterien. Dazu zählen ein niedriger Ki-67-Index von weniger als 10 bis 15 % und eine normale E-Cadherin-Expression (die Bildung von Metastasen steht im Zusammenhang mit dem Verlust von Cadherinen). Die Beteiligung der Leber sollte 50 % nicht überschreiten und eine Leberresektion sollte keine Therapieoption darstellen. Es dürfen keine größeren chirurgischen Eingriffe wie die Whipple-Operation geplant oder bereits durchgeführt worden sein. Bisherige nicht-chirurgische Behandlungsmethoden sollten erfolgreich gewesen sein und die Erkrankung sollte seit mindestens einem Jahr stabil sein, ohne dass eine extrahepatische Tumormanifestation vorliegt [68; 69].

Medikamentöse Therapie

Somatostatinanaloge

70 bis 90 % der gut differenzierten GEP-NET weisen eine Überexpression von SSTR auf. Diese Patienten gelten daher als Kandidaten für eine Therapie mit SSA. Octreotid und Lanreotid

binden mit hoher Affinität an SSTR2 und mit moderater Affinität an SSTR5, was zu verminderter hormoneller Sekretion, reduzierter Zellproliferation und erhöhter Apoptose führt. Sie spielen eine entscheidende Rolle in der Therapie von NET, insbesondere bei der Behandlung von Symptomen des Karzinoid-Syndroms und der Hemmung des Tumorwachstums [70].

Anfänglich kamen SSA zur Behandlung des Karzinoid-Syndroms zum Einsatz, mit dem Ziel, die Ausschüttung von Hormonen oder bioaktiven Aminen zu unterbinden. Eine Behandlung mit SSA dient aber nicht nur der Krankheitsstabilisierung, sondern hat auch das Potential das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben von Patienten mit NET zu verlängern. Obwohl ein objektives radiologisches Ansprechen selten dokumentiert wurde (weniger als 5 % der Fälle), wird dennoch oft eine Stabilisierung der Tumorerkrankung erreicht [71; 72].

Die antisekretorischen Effekte von SSA werden hauptsächlich durch die Aktivierung von SSTR1, SSTR2 und SSTR5 vermittelt. Dies führt zur Hemmung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und zur Stimulation verschiedener Kaliumkanäle, was zu einer Verringerung der intrazellulären Kalziumkonzentration und Hemmung der Adenylatzyklase führt, mit einer folgenden Abnahme des zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und Hemmung der Proteinkinase A (PKA) [73]. SSA sind die erste Wahl bei der Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit dem Karzinoid-Syndrom. Eine schnelle Linderung von Flush-Symptomen und Durchfall wurde bei mehr als einem Drittel der Patienten festgestellt und eine Reduktion der 5-HIAA-Werte um 50 % oder mehr wurde ebenfalls bei einem Drittel der Patienten nachgewiesen [27].

Octreotid und Lanreotid werden in der Regel außerordentlich gut vertragen. Die Nebenwirkungen sind meist mild und schließen Übelkeit, Blähungen und Steatorrhö (fettiger Stuhl) ein. Diese Symptome sind auf die Dämpfung der exokrinen Pankreasaktivität zurückzuführen und können durch die zusätzliche Einnahme von Verdauungsenzymen gemildert werden. Bei einer langfristigen Anwendung von SSA kann es zu einer erhöhten Bildung von Gallensteinen kommen [74].

Alpha-Interferon

Die Alpha-Interferon-Therapie (IFN α) wird bei der Behandlung von NET-Patienten eingesetzt, bei denen eine Hormonüberproduktion zu Symptomen führt. IFN α wirkt durch die Modulation des Immunsystems, kann die Hormonproduktion der Tumoren reduzieren sowie das Tumorwachstum verlangsamen. IFN α wird aufgrund seiner Toxizität und der begrenzten Wirksamkeit eher selten und nur bei Patienten mit syndromalen Beschwerden eingesetzt, die gegenüber SSA resistent sind oder als Überbrückung zu anderen Therapien. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören grippeähnliche Symptome, chronische Müdigkeit, Depressionen, Anämie und Neutropenie. Außerdem können bei 15 bis 20 % der Patienten autoimmune Reaktionen auftreten, wobei Schilddrüsenfunktionsstörungen am häufigsten sind [75].

mTOR Inhibitoren

Die Behandlung von NET mit mTOR-Inhibitoren, insbesondere Everolimus, hat sich als eine wirksame Therapieoption erwiesen. Everolimus reduziert die Zellviabilität signifikant, indem es den mTOR-Signalweg blockiert. Klinische Studien zeigen eine Verlängerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression. Allerdings treten auch Nebenwirkungen wie Stomatitis, Hautausschlag, Müdigkeit und Infektionen auf [76; 77].

Tyrosinkinaseinhibitoren

Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wirken gezielt auf Tyrosinkinasen, die an der Aktivierung vieler zellulärer Funktionen beteiligt sind, um die Zellproliferation und das Überleben von NET-Zellen zu unterbinden. Diese Inhibitoren blockieren Signalwege, die für das Tumorwachstum und die Angiogenese wesentlich sind, was zur Hemmung des Tumorwachstums führt. TKI werden eingesetzt, wenn NET fortschreiten oder auf die Standardbehandlungen nicht ansprechen. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören Müdigkeit, Durchfall, Hautausschläge und Hypertonie [78].

Chemotherapie

Die Empfehlung für eine systemische Chemotherapie richtet sich hauptsächlich an spezifische Patientengruppen: Dazu zählen Patienten mit fortschreitenden pNET nach Ausschöpfung

lokaler und lokoregionärer Behandlungsmöglichkeiten, Patienten mit symptomatischen funktionell aktiven pNET und Patienten mit schlecht differenzierten NEC des Gastrointestinaltrakts und der Lunge. Die Auswahl der Chemotherapieprotokolle und -empfehlungen basiert auf den aktuellen Richtlinien der *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [79]. Die Ergebnisse systemischer Chemotherapie sind bei gut differenzierten metastasierten Mitteldarm-NET mit Ansprechraten von unter 15 % gering. Daher sollten diese Patienten (G1-NET/G2-NET) allgemein keine zytotoxische Therapie erhalten. Bei inoperablen fortschreitenden Lebermetastasen von G1 oder G2-pNET werden Kombinationen aus Streptozotocin und 5-Fluorouracil und/oder Doxorubicin empfohlen [80]. Temozolomidbasierte Chemotherapie in Verbindung mit Capecitabin erweist sich als vielversprechend für die Behandlung von pNET. Bei Lebermetastasen schlecht differenzierter NEC wird frühzeitig eine Kombinationschemotherapie mit Cisplatin/Etoposid empfohlen [81]. Die Funktion der systemischen Chemotherapie in der adjuvanten oder neoadjuvanten Anwendung ist bisher unklar. Es ist ferner erforderlich, zu evaluieren, ob eine Kombination aus Chemotherapie, zielgerichteter Therapie und PRRT möglich ist, um die zytoreduktiven Behandlungsoptionen für Patienten mit NET zu verbessern [82; 83].

Peptid-Radiorezeptor-Therapie

Die PRRT ist eine gezielte Form der Radiotherapie für NET und wird zusammen mit der SSTR-PET/CT (Diagnostik) unter dem Begriff „Theranostik“ zusammengefasst. Die PRRT zielt mit hoher Affinität und Spezifität auf die von gut differenzierten Tumoren überexprimierten SSTR ab. Sie beinhaltet die systemische Gabe eines radioaktiv markierten Peptids, meist ¹⁷⁷Lutetium ([¹⁷⁷Lu])Lu-DOTA-TATE. **Tabelle 3** zeigt die Eigenschaften der in der PRRT am häufigsten angewendeten Radionukliden auf.

Häufig wird die PRRT bei inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten NET eingesetzt, insbesondere wenn diese unter Gabe von SSA fortschreiten, aber wegen langsamen Wachstumsverhaltens (G1-NET/G2-NET) nicht für eine Chemotherapie geeignet sind und keine kurative Tumoresektion oder andere lokalablativ Verfahren möglich oder sinnvoll sind.

Die NETTER-1-Studie (*Neuroendocrine Tumors Therapy: NETTER*) hat eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit von [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE im Vergleich zu hochdosiertem Octreotid bei Patienten mit fortschreitenden metastasierenden Mitteldarm-NET gezeigt. Der Austausch von diagnostischen Positronenstrahlern (zum Beispiel [⁶⁸Ga]) gegen therapeutisch wirksame Betastrahler ermöglicht eine selektive interstitielle Strahlentherapie von SSTR-positiven Tumoren. Bei einer stark ausgeprägten SSTR-Expression können auch Patienten mit stabiler Tumorlast, aber therapierefraktären klinischen Symptomen von einer PRRT profitieren. In etwa 80 % der Fälle zeigt sich eine Verbesserung der hormoninduzierten Symptomatik [84; 85].

Die daran anknüpfende NETTER-2-Studie ist die erste Phase-3 Studie, die die Erstlinien-PRRT bei Patienten mit höhergradigen G2 oder G3, gut differenzierten GEP-NET untersucht hat. In der Studie wurde gezeigt, dass Patienten mit neu diagnostizierten SSTR-positiven, metastasierten GEP-NET signifikant von der PRRT profitieren. Die Kombination aus [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE und 30 mg Octreotid LAR (*long-acting release: LAR*) reduzierte das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod um etwa 72 % nach vier Zyklen PRRT plus Octreotid LAR im Abstand von acht Wochen im Vergleich zu hochdosiertem (60 mg) Octreotid LAR alle vier Wochen [86].

Typische Nebenwirkungen der PRRT treten in der Niere und im Knochenmark auf, sind jedoch selten und von geringer klinischer Bedeutung. Zytopenien wie eine Lymphopenie werden selten beobachtet. In den NETTER-Studien traten Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie nur bei einem sehr geringen Prozentsatz der Patienten auf. Schwerwiegende potenzielle Komplikationen wie das myelodysplastische Syndrom oder eine akute Leukämie sind möglich, insbesondere, wenn vorherige oder gleichzeitig zytotoxische Chemotherapien gegeben wurden. Die Nephrotoxizität, insbesondere bei 90-Yttrium [⁹⁰Y]-basierter PRRT, kann durch die Verwendung von [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE zusammen mit einer Aminosäure-Lösung bei Patienten mit ausreichender Nierenfunktion minimiert werden. Studien zeigten keine langfristige Verschlechterung der Nierenfunktion bei mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE behandelten Patienten [86-88]. Unmittelbare Nebenwirkungen, die direkt nach

der Verabreichung des Radiopeptids oder innerhalb weniger Tage danach auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen und verstärkte Schmerzen an der Tumormanifestation. Außerdem ist durch eine vermehrte Hormonfreisetzung eine Karzinoidkrise bei funktionell aktiven Tumoren in max. 1 % der Fälle zu erwarten. Diese erfordert den ergänzenden Einsatz von SSA und gegebenenfalls eine intensivmedizinische Behandlung. Bei Patienten mit ausgedehntem Tumorbefall der Leber kann es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Leberfunktion kommen (< 1 %).

Radionuklid	Emission	Gewebepenetration	HWZ	Energie
[¹¹¹ In]	Auger Elektron	max. 5 mm	2,8 d	
[⁹⁰ Y]	Betastrahlung	max. 11 mm	2,7 d	hohe (2,27 MeV)
[¹⁷⁷ Lu]	Beta- und Gammastrahlung	max. 1,7 mm	6,7 d	niedrige (406 keV)

Tabelle 3 Eigenschaften der in der Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) am häufigsten angewendeten Radionukliden.

[¹⁷⁷Lu] bietet die für die Therapie notwendige Betastrahlung im mittleren Energiebereich mit einer maximalen Gewebepenetration von 2 mm und zusätzlich niedrigenergetische Gammastrahlung, wodurch gleichzeitig die unerwünschte Strahlenexposition der Nieren minimiert werden kann und für eine Kontrolle der Anwendung im diagnostischen Sinne genutzt werden kann [53]. Zukünftige Perspektiven von PRRT könnten Kombinationen aus systemischer Therapie und PRRT oder der Verbindung von α -emittierenden Radionukliden mit SSA (zum Beispiel 225-Actinium [²²⁵Ac]) umfassen [89].

Lokale und lokoregionäre Therapien

Lokale und lokoregionäre Therapien wie die Brachytherapie, TACE, SIRT und RFA sind besonders wichtig bei der Behandlung von neuroendokrinen Lebermetastasen. Indem sie gezielt die Tumorzellen angreifen und deren Blutversorgung unterbrechen oder sie direkt zerstören, ohne das gesunde Gewebe erheblich zu beeinträchtigen, können diese Therapien

das Tumorwachstum verlangsamen, Symptome lindern und potenziell die Lebensqualität verbessern sowie die Überlebenszeit verlängern.

Brachytherapie

Die Brachytherapie, insbesondere die Hochdosis-Brachytherapie (*high-dose-rate brachytherapy*: HDRBT), hat sich als wirksame Behandlungsmethode für Patienten mit neuroendokrinen Lebermetastasen herausgestellt. Diese minimalinvasive Therapie ermöglicht eine gezielte Bestrahlung der Tumoren unter CT-Kontrolle, wodurch eine hohe Strahlendosis direkt an den Tumor abgegeben wird. Die HDRBT führt zu einer hohen Rate der lokalen Tumorkontrolle, was die Lebensqualität verbessern und das Fortschreiten der Krankheit verzögern kann, insbesondere für Patienten mit einzelnen Lebermetastasen [90].

Transarterielle Chemoembolisation

Die TACE ist eine minimalinvasive Behandlungsmethode, die insbesondere bei (neuroendokrinen) Lebermetastasen angewendet wird. Sie kombiniert die zielgerichtete Verabreichung von Chemotherapeutika direkt in die Leberarterie mit einer anschließenden Embolisation, welche die Blutzufuhr zu den Tumoren unterbricht und so deren Wachstum hemmt. Die Leber erhält ihre Blutzufuhr durch ein duales Versorgungssystem, bestehend aus der Arteria hepatica und der Pfortader. Neuroendokrine Lebermetastasen sind in der Regel stark durchblutet und erhalten ihre Hauptblutzufuhr überwiegend aus der Arteria hepatica, während das gesunde Lebergewebe primär (zu etwa 75 %) von der Pfortader versorgt wird. Die TACE verfolgt das Ziel, eine Ischämie über eine Embolisation der Leberarterien zu erzeugen, um dadurch einen Untergang des Tumorgewebes herbeizuführen. Bei funktionell aktiven NEN kann zudem die Hormonproduktion verringert werden. Die induzierte Ischämie kann ebenso die Empfindlichkeit des Tumors gegenüber Chemotherapeutika steigern. Die Verwendung zytotoxischer Medikamente wie Doxorubicin, Streptomycin, Mitomycin C, Cisplatin und Gemcitabin zeigt bei intravenöser Gabe eine begrenzte Wirksamkeit. Durch die transarterielle Injektion dieser Mittel, gefolgt von einer arteriellen Embolisation, etwa mit Lipiodol, lässt sich die Konzentration im Tumor um das 20- bis 100-fache erhöhen [91; 92]. Eine Pfortaderthrombose gilt als absolute Kontraindikation für dieses Behandlungsverfahren.

Die Vorteile, Risiken und Ergebnisse der TACE hängen von verschiedenen Faktoren ab, einschließlich der Art und Größe der Tumoren, der Leberfunktion des Patienten und der Gesamtgesundheit. Nach einer TACE erfahren etwa 90 % der Patienten Symptome des Postembolisationssyndroms, darunter Fieber, Leukozytose, Bauchschmerzen und Übelkeit.

Radiofrequenzablation

Bei der RFA werden hochfrequente Radiowellen verwendet, um gezielt Tumorzellen durch Hitze zu zerstören, ohne aber das umliegende gesunde Gewebe signifikant zu schädigen [93]. Diese Methode ist besonders nützlich bei Patienten, die für eine chirurgische Entfernung der (Leber-)Metastasen nicht in Frage kommen, oder sie wird bei einem Restbefund nach Leberresektion durchgeführt. Unter CT-Überwachung und Analgesie wird die RFA-Sonde in die Leberläsion eingeführt. Hier wird für etwa 15 Minuten Wechselstrom erzeugt, was durch die entstehende Hitze zur Zerstörung der Tumorzellen führt. Da der Stichkanal beim Herausziehen der Sonde erhitzt wird, ist das Risiko einer Metastasenstreuung minimal. Studien zeigen, dass die RFA effektiv das Tumorwachstum kontrollieren und das Überleben von bestimmten Patientengruppen verbessern kann, wobei die besten Ergebnisse bei kleineren Metastasen (< 3 cm) erzielt werden [94].

Selektive Interne Radiotherapie

Die SIRT nutzt mikroskopisch kleine, radioaktive Partikel, die direkt in die Leberarterie eingebracht werden. Über einen Zugang in der Leberarterie werden unzählige [⁹⁰Y]-enthaltende Kügelchen eingebracht. Die Betastrahler gelangen direkt in das Tumorgewebe. Um sicherzustellen, dass sie nicht in gesundes Gewebe gelangen, wird vor der SIRT eine Embolisation der benachbarten Gefäße durchgeführt. Diese Maßnahme verhindert die Ausbreitung der Strahlung in nicht betroffenes Gewebe [95]. Die SIRT ermöglicht es, eine deutlich höhere Strahlendosis gezielt auf die Tumorzellen zu richten als bei der herkömmlichen externen Strahlentherapie. Bei zahlreichen Patienten führt dies zu einer Verkleinerung der Metastasen, wodurch diese vollständig verschwinden oder zu einem später operativ entfernt werden können [96].

Prognose

Im Allgemeinen sind NEN im Frühstadium mit einer sehr günstigen Langzeitprognose verbunden, während die Überlebensraten von Patienten mit metastasierter Erkrankung stark vom Tumorgrad und der primären Lokalisation abhängen. Der Verlauf und das krankheitsbezogene Überleben der Betroffenen werden von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Besonders Tumoren mit hormoneller Aktivität, die Symptome hervorrufen, werden oft frühzeitig entdeckt und behandelt, was generell zu günstigeren Behandlungsergebnissen führt [8; 97]. Neben der Tumorlokalisierung beeinflussen weitere Faktoren wie der mitotische Index (Ki-67-Index), die Invasionstiefe des Tumors, das Vorhandensein von Gefäß- und Lymphknoteninvasionen oder Fernmetastasen die Prognose.

Die 10-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit GEP-NEN ohne Metastasen liegt bei über 90 %, sinkt jedoch auf etwa 50 % bei Vorhandensein von Metastasen, weitgehend unabhängig vom Ursprungsort des Primärtumors [97]. Trotz der Möglichkeit, viele GEP-NEN zum Diagnosezeitpunkt ohne Metastasennachweis kurativ zu entfernen, erlebt ein beträchtlicher Anteil der Patienten innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Ebenso spielt das Auftreten von lymphogenen oder hepatischen Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnose eine wichtige Rolle für die Prognose. Bei Patienten mit nicht behandelten neuroendokrinen Lebermetastasen liegt das 5-Jahres-Überleben zwischen 13 % und 54 % [98]. Bei Mitteldarm-NET lagen die 5-Jahres-Überlebensraten für niedriggradige, mittelgradige und hochgradige Tumore bei 79 %, 74 % bzw. 40 %, während für pNET mit G1, G2 und G3 5-Jahres-Überlebensraten von 75 %, 62 % bzw. 7 % berichtet wurden [99].

CgA gilt als der konsistenteste allgemeine Marker bei der Diagnose von NET aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität. Die zirkulierenden Spiegel von CgA im Blut der Patienten korrelieren signifikant mit dem Tumolvolumen sowie dem Ausmaß der Erkrankung, was die Bestimmung von CgA nicht nur für die Diagnosestellung, sondern auch für die Überwachung des Krankheitsverlaufs und die Prognoseermittlung unverzichtbar macht.

Die Unterschiede in der Tumorbiologie und dem Krankheitsverlauf machen eine individualisierte Behandlungsstrategie und eine sorgfältige Überwachung jedes einzelnen Patienten unerlässlich, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen. Fortschritte in der Diagnostik und Therapie von NEN sind entscheidend, um die Prognose für betroffene Patienten weiter zu verbessern.

Fragestellung

Die Ganzkörper-SSTR-PET/CT-Untersuchung umfasst die Aufnahme von Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Sie eignet sich besonders für das Staging und das Monitoring der Therapie bei NET bei der die CT durch die PET ergänzt wird. Die PET ermöglicht die Untersuchung der Expression von SSTR auf der Zelloberfläche von gut differenzierten NET. Zudem bildet es die Grundlage für gezielte Therapieansätze im Kontext der PRRT, welche für gut differenzierte NET mit SSTR-Überexpression eine hervorragende Therapieoption im fortgeschrittenen Stadium darstellt. In der Befundung dieser SSTR-PET/CT-Untersuchung werden die NET-Läsionen und deren erhöhte Rezeptordichte bisher ausschließlich deskriptiv festgehalten. Hauptsächlich basiert diese Beschreibung auf dem Verhältnis der SSTR-Aufnahme der NET-Manifestation im Vergleich zum gesunden Lebergewebe, dem sogenannten Krenning-Score [100].

In der Diagnostik wird es allerdings immer bedeutender den behandelnden Kollegen und Kolleginnen gut vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse bereitzustellen. Dadurch können neue Wege für maßgeschneiderte Behandlungsentscheidungen, Vergleiche innerhalb und zwischen Zentren ermöglicht und auch der Weg für die Anwendung in multizentrischen Studien geebnet werden [101]. Ein Bewertungssystem für SSTR gerichtete PET/CT zur Diagnose und Behandlungsempfehlung von gut differenzierten NET wurde jüngst eingeführt und SSTR-RADS 1.0 genannt [102]. SSTR-RADS 1.0 unterstützt die Entscheidungsfindung, ob die funktionelle Bildgebung (SSTR-PET) die Voraussetzungen für eine PRRT erfüllt und ob der Patient als potenzieller Kandidat für diese Therapie in Frage kommt. Dadurch trägt das SSTR-RADS 1.0 zu einer effektiveren und individuelleren Therapieplanung bei. Es ist wichtig, neue „*Framework*“-Systeme zur strukturierten Bewertung verschiedener Tumorentitäten zu

schaffen. Ein *Reporting and Data System* (RADS) gibt Richtlinien vor, die für eine genaue Beurteilung und Interpretation von verschiedenen Bildgebungsverfahren aufgestellt wurden. Im onkologischen Rahmen sind bisher Systeme unter anderem für Bildgebung der Brust (Breast Imaging (BI)-RADS) und der Leber (Liver Imaging (LI)-RADS) entwickelt worden [103].

In der vorliegenden Arbeit wurde das neu vorgestellte SSTR-RADS 1.0 mit dafür gängigen methodischen Analysen validiert. Dazu wird die Übereinstimmung der Befundung durch vier unabhängige Ärzte/Ärztinnen mit unterschiedlicher Erfahrung zu zwei Zeitpunkten bestimmt, um die Umsetzbarkeit des vorgeschlagenen Bewertungssystems in der routinemäßigen klinischen Praxis zu bewerten.

PATIENTEN- und METHODENANALYSE

Datenerhebung

Für die Erhebung der Daten wurde die interne Datenbank der Klinik für Radiologie des LMU Klinikums herangezogen. Mit Hilfe der Schlüsselbegriffe „NET“, „SS(T)R“, „neuroendokriner Tumor“ und „SS(T)R-positiv“ wurden SSTR-PET/CT-Scans aus dem Jahr 2020 ausgewählt. Einbezogen wurden Patienten, die eine PET/CT mit dem Radiotracer [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC erhielten, während PET/CT mit anderen Radiotracern für eine bessere Vergleichbarkeit ausgeschlossen wurden.

Die Patientenhistorie wurde anhand von Arztbriefen, Pathologie- und Radiologieberichten ermittelt. Detaillierte Informationen zu den Patientencharakteristika sind in **Tabelle 4** aufgeführt. Patienten, die vor dem PET/CT eine PRRT erhalten hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Vorangegangene oder zum Zeitpunkt des PET/CT durchgeführte Therapien, mit Ausnahme der PRRT, stellten kein Ausschlusskriterium dar.

Der Prozess der Datenerhebung umfasste die Bewertung der [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC-PET/CT-Scans durch alle vier beteiligten *Reader* (je zwei Radiologen/-innen und Nuklearmediziner/-innen, dabei jeweils ein Facharzt/-ärztin mit mehrjähriger Erfahrung in der Befundung von PET/CT und ein Assistenzarzt/-ärztin mit ungefähr ein bis zwei Jahren Erfahrung in der Befundung von PET/CT) zu zwei verschiedenen Zeitpunkten.

Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 100 Patienten, bei denen entweder die definitive Diagnose eines NET durch histologische Untersuchungen bestätigt wurde oder bei denen ein hochgradiger Verdacht für eine solche Tumorerkrankung bestand. Die histologische Sicherung der Tumorerkrankung basierte auf der mikroskopischen Untersuchung von Gewebeproben, die entweder durch Biopsie (zum Beispiel Biopsie eines Lymphknotens oder einer suspekten Leberläsion) oder während eines chirurgischen Eingriffs entnommen wurden. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 61,5 Jahren, mit einer Standardabweichung (SD) von ± 15

Jahren. Die Geschlechterverteilung war fast gleichmäßig mit 53 weiblichen und 47 männlichen Patienten.

Hinsichtlich des proliferationsbasierten Gradings der Tumoren waren 39 der Tumoren als G1, 52 als G2 und 6 als G3 klassifiziert. Der Medianwert des Ki67-Index betrug 3 %, der Mittelwert 10 % mit einer SD von $\pm 8,7$ %. Die meisten Patienten (92 %, n = 92) wiesen einen GEP-NET auf, wobei die Primärlokalisationen das Ileum/Jejunum/Mesenterium (58 %, n = 58), das Pankreas (31 %, n = 31), das Rektum (2 %, n = 2) und das Kolon (1 %, n = 1) waren. Acht Patienten hatten sogenannte „Non-GEP-NET“, darunter vier Patienten mit Lungentumoren und zwei Patienten mit einem unklaren Primarius (*cancer of unknown primary*: CUP).

Fast alle eingeschlossenen Patienten (95 %, n = 95) hatten bereits zuvor eine Behandlung erhalten, wobei auch unterschiedliche Therapieansätze zu verschiedenen Zeitpunkten infrage kamen. Eine individuelle Vorbehandlung der Patienten erfolgte unter Berücksichtigung diverser Faktoren, darunter das Tumorgrading, die Größe und Position des Primärtumors, des Mitoseindex sowie das Vorliegen von (Fern-)Metastasen [104]. Die an den häufigsten eingesetzten Behandlungen umfassten eine oder mehrere Operationen (65 %, n = 65), konventionelle SSA (55 %, n = 55), „klassische“ Chemotherapien (24 %, n = 24), lokale und lokoregionäre Therapien (12 %, n = 12) oder andere medikamentöse Therapien (5 %, n = 5). Die nachfolgende Tabelle (**Tabelle 4**) bietet eine Übersicht über die Eigenschaften aller eingeschlossenen Patienten.

Parameter	Charakterisitken	Daten
Durchschnittsalter ± SD (Jahre)		61,5 ± 15
Geschlecht	Weiblich	n = 53
	Männlich	n = 47
Ki67 (Median) *¹		3
Ki67 (Mittelwert ± SD) *¹		10 ± 8,7
Grading *²	G1	n = 39
	G2	n = 52
	G3	n = 6
Primärlokalisierung	GEP-NET, total	n = 92
	Ileum/Jejunum/Mesenterial	n = 58
	Pankreas	n = 31
	Rektum	n = 2
	Kolon	n = 1
	Non-GEP-NET, total	n = 8
	Lunge	n = 4
	CUP	n = 2
	Andere	n = 2
	Metastasen	Patienten mit Metastasen
Leber		n = 65
Lymphknoten		n = 48
Weichgewebe		n = 59
Skelett		n = 17
Lunge		n = 6
Vorbehandlung	Therapierte Patienten	n = 95
	Operation	n = 65
	SSA	n = 55
	Chemotherapie	n = 24
	Lokoregionale Verfahren	n = 12
	Weitere medikamentöse Therapie	n = 5
MBq (Becquerel) (Mittelwert + SD)		232 ± 36

*¹ verfügbar bei 94/100 Patienten

*² verfügbar bei 97/100 Patienten

Tabelle 4 Übersicht über die Eigenschaften aller in die Studie eingeschlossen Patienten (modifiziert nach [105]).

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC-PET/CT Bildgebung

Die PET/CT-Scans wurden mit einem Biograph 64 TruePoint w/TrueV oder dem Biograph mCT Flow 20-4R (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) erzeugt. Die Bildgebung fand rund 60 Minuten nach der intravenösen Gabe von radioaktiv markierten SSA ([⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC) mit einer durchschnittlichen Dosis von 232 ± 36 MBq statt. Nach der Injektion des jodhaltigen Kontrastmittels (96 %, n = 96, Ultravist 300 von Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Germany oder Imeron 350 von Bracco Imaging Deutschland GmbH, appliziert mit 2,5 ml/s) wurden diagnostische CT-Scans angefertigt (bei 100–190 mAs und 120 kV). Für Patienten mit einer bekannten Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel, Nierenfunktionsstörungen oder -versagen sowie Hyperthyreose wurden die diagnostischen CT-Scans ohne Kontrastmittel durchgeführt (4 %, n = 4). Die PET-Aufnahme dauerte 2,5 Minuten pro Bettposition. Mit CT-Scans, die zur Abschwächungskorrektur dienten, wurden die PET-Bilder iterativ mit einer transaxialen 200×200 -Matrix unter Verwendung von TrueX (einschließlich *time of flight* (TOF), 2 Iterationen und 21 *subsets*) mit *Gaussian postreconstruction smoothing* (2 mm *full-width at half-maximum*) rekonstruiert. Die *standard uptake values* (SUV) wurden anhand des Körpergewichts des Patienten berechnet. Die Bildanalyse wurde mit einem speziellen Softwarepaket (Hermes Hybrid Viewer, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) durchgeführt. Alle erfassten PET/CT-Aufnahmen wurden unter Verwendung spezieller Softwarepakete (syngo.via, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany oder Hermes Hybrid Viewer, Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) analysiert.

Reader

Für die Auswertung der PET/CT-Scans der 100 in die Studie aufgenommenen Patienten (je ein Scan pro Patient) waren ein Facharzt/-ärztin für Radiologie und ein Facharzt/-ärztin für

Nuklearmedizin verantwortlich, die beide mehr als sieben Jahre Erfahrung in der PET/CT-Befundung verfügten (im Folgenden als erfahrene (*experienced*) *Reader*, „ER1“ und „ER2“ bezeichnet). Zusätzlich nahmen ein Radiologe/-in und ein Nuklearmediziner/-in in Weiterbildung teil, die jeweils weniger als zwei Jahre Erfahrung in diesem Bereich hatten (im Folgenden als unerfahrene (*inexperienced*) *Reader*, „IR1“ und „IR2“ bezeichnet). Persönliche medizinische Daten der Patienten wurden den *Readern* nicht zur Verfügung gestellt. Alle beteiligten *Reader* waren mit den Arbeitsplätzen und der Software aus dem klinischen Alltag vertraut. Die Erfahrung der *Reader* im Umgang mit der Software und den Arbeitsabläufen im klinischen Umfeld ermöglichte eine effiziente und präzise Analyse der Bildgebungsdaten. Durch ihre tägliche Arbeit mit ähnlichen Diagnosewerkzeugen konnten die *Reader* die Kriterien des SSTR-RADS 1.0 unter realen Bedingungen anwenden. Vor Beginn der Auswertungen wurde alle *Reader* in die Anwendung des SSTR-RADS 1.0 eingewiesen.

Statistische Analyse

Die Reproduzierbarkeit zwischen den *Readern* („*inter*“) und innerhalb eines *Readers* („*intra*“) des SSTR-RADS 1.0 wurde mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (*intraclass correlation coefficient*: ICC) und dem dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervall (KI) bewertet. Der ICC beschreibt eine statistische Maßzahl zur Beurteilung der Zuverlässigkeit oder Übereinstimmung zwischen verschiedenen Beobachtern oder Bewertenden („*Reader*“). Für die Analyse der Übereinstimmung innerhalb und zwischen den *Readern* wurde ein Zwei-Wege-Zufallsmodell angewendet, und die ICC-Werte wurden als Maß für den Grad der Übereinstimmung berechnet. Der ICC für die Übereinstimmung zwischen *Readern*, definiert als das Verhältnis der Varianz zwischen zwei *Readern* zur Gesamtvarianz, variiert zwischen 0 und 1. Die Interpretation der ICC-Werte für die Übereinstimmung zwischen *Readern* folgt den von Cicchetti [106] vorgeschlagenen Richtlinien: Werte < 0,40 deuten auf eine schlechte, Werte von 0,40 - 0,59 auf eine mäßige, Werte von 0,60 - 0,74 auf eine gute und Werte $\geq 0,75$ auf eine hervorragende Übereinstimmung hin.

Da wir unsere *Reader* aus einer größeren Population von Bewertenden mit ähnlichen Merkmalen auswählen, ist das Zwei-Wege-Zufallsmodell für mehrere *Reader* das Modell der

Wahl. Das Zwei-Wege-Modell mit zufälligen Effekten kann verwendet werden, wenn die Zuverlässigkeitsergebnisse auf alle Bewertenden verallgemeinert werden sollen, die die gleichen Merkmale aufweisen wie die ausgewählten Bewertenden in der Zuverlässigkeitsstudie. Konsistenz wird definiert durch das Prinzip, dass die Bewertungen der Bewertenden für dieselbe Gruppe von Probanden additiv korreliert sind. Die Formel für den verwendeten ICC lautet: $ICC = (MSR - MSE)/MSR$. Hierbei steht MSR für die mittlere quadratische Abweichung (*mean square for rows*) zwischen Bewertenden (Varianz zwischen Bewertenden), MSE (*mean square for error*) für die mittlere quadratische Abweichung (Varianz innerhalb der Bewertenden) [107].

Die statistische Auswertung aller erhobenen SSTR-RADS-Scores erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics 28.0.1.1 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY). Die Übereinstimmung der berechneten ICC zwischen zwei Gruppen wurde mittels „cocron“ verglichen [108]. Der Vergleich der Proportionen wurde mit MedCalc Software Ltd. durchgeführt [109]. Bei den statistischen Analysen wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt. Deskriptive Analysen wurden sowohl in Prozentwerten (%) als auch in absoluten Zahlen dargestellt. Ordinale und kontinuierliche Daten werden entweder als Median oder Mittelwert \pm SD angegeben.

SSTR-RADS 1.0 UND BILDINTERPRETATION

Die Bildinterpretation basiert strikt auf den Vorgaben des SSTR-RADS 1.0, einem speziell entwickelten System zur Klassifizierung von Bildbefunden bei der Diagnostik von NET mithilfe der PET/CT-Bildgebung unter Verwendung von SSTR-Radionukliden. Dieses Bewertungssystem ermöglicht es, die Radiotraceraufnahme in verschiedene Stufen (SSTR-RADS 1 - 5) zu kategorisieren und zu bewerten, ob die funktionelle Bildgebung die Anforderungen für eine PRRT erfüllt und den Patienten als potenziellen Kandidaten für diese Therapie identifiziert.

Im Folgenden wird eine detaillierte Übersicht über das SSTR-RADS 1.0 sowie die Spezifikationen jeder Kategorie (RADS 1 – 5) gegeben. Die quantitative Bewertung der Radiotraceraufnahme wird mittels einer 3-Punkte-Skala vorgenommen: Uptake-Level 1 steht für eine fokale Aufnahme, die niedriger als oder gleich der Aufnahme des kontrastierten Bluts ist. Uptake-Level 2 steht für eine Aufnahme, die höher als die des kontrastierten Bluts, aber niedriger als oder gleich der physiologischen Leberaufnahme ist und Uptake-Level 3 steht für eine Aufnahme, die höher als die physiologische Leberaufnahme ist.

1 Alle Läsionen, die mit SSTR-RADS 1 klassifiziert werden, sind definitiv gutartig, was entweder durch eine vorangegangene Biopsie bestätigt wurde oder sich aus dem charakteristischen Erscheinungsbild in der konventionellen (anatomischen) Bildgebung (CT-Scan) ableiten lässt. Das Uptake-Level kann dabei zwischen 1 und 3 variieren. Eine PRRT kommt bei entsprechenden Läsionen nicht in Frage.

2 Läsionen der Kategorie SSTR-RADS 2, die durch geringe SSTR-Expression oder unspezifische Radiotraceraufnahme an untypischen Stellen für NET charakterisiert sind, werden als wahrscheinlich gutartig eingestuft. Ein Beispiel hierfür wäre die Aufnahme des Radiotracers an einer Stelle, die für metastasierte NET ungewöhnlich ist, wie zum Beispiel in axillären Lymphknoten oder eine unspezifische Anreicherung in einer Knochenläsion, die normalerweise nicht für NET charakteristisch ist und eher auf degenerative Veränderungen hindeutet.

3 Für Läsionen, die mit SSTR-RADS 3 klassifiziert werden, kann eine weiterführende oder ausführlichere Diagnostik nötig sein, beispielsweise eine Biopsie oder weiterführende Nachuntersuchungen mittels spezifischerer Bildgebungsverfahren. Ferner werden vier verschiedene Kategorien der Stufe 3 unterschieden:

3A SSTR-RADS 3A deutet auf eine NET-Manifestation mit uneindeutiger Radiotraceraufnahme (Uptake-Level 1 - 2) in Weichteilgewebe, an einer Lokalisation die typisch für NET-Metastasen sind hin, wie zum Beispiel den regionalen Lymphknoten. Eine

Biopsie oder erneute Bildgebung mit SSTR-PET/CT oder wbMRI nach 3 Monaten könnte die Diagnose bestätigen. Eine PRRT kommt bei entsprechenden Läsionen nicht in Frage.

3B SSTR-RADS 3B deutet auf eine NET-Manifestation mit uneindeutiger Radiotraceraufnahme (Uptake-Level 1 – 2) in Knochenläsionen hin, die nicht untypisch für NET sind. Eine Verlaufsbildgebung (SSTR-PET/CT oder wbMRI nach 3 Monaten) könnte die Diagnose bestätigen. Bei einzelnen Läsionen soll eine lokale Therapie, bei erhöhter Anzahl an Läsionen kann eine PRRT durchgeführt werden.

3C SSTR-RADS 3C lässt auf einen SSTR-exprimierenden, nicht-neuroendokrinen benignen Tumor oder einen malignen Prozess schließen. SSTR-RADS 3C entspricht einer intensiven Radiotraceraufnahme (Uptake-Level 3) an einem (sehr) untypischen Ort für NET, zum Beispiel der Brust. Eine histologische Sicherung der Läsion sollte in Betracht gezogen werden.

3D Läsionen der Kategorie SSTR-RADS 3D spricht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine maligne NET-Manifestation, erscheint aber negativ im SSTR-PET-Scan. Die anatomische Bildgebung, stellt eine Läsion dar, die deutlich auf einen malignen Prozess (entdifferenziertes NET oder eine andere Art von Malignität) ohne Radiotraceraufnahme hinweist (zum Beispiel einzelne entdifferenzierte Lebermetastase oder eine nicht-NET Malignität). Eine [¹⁸F]FDG-PET/CT kann von großem Nutzen sein. Eine histologische Sicherung der Läsion sollte in Betracht gezogen werden.

4 SSTR-RADS 4 kennzeichnet Läsionen mit deutlich verstärkter SSTR-Expression (Uptake-Level 3), typisch für NET, jedoch ohne eindeutige morphologische Befunde in der konventionellen/anatomischen Bildgebung (CT).

5 Im Gegensatz dazu weist SSTR-RADS 5 eine intensive Radiotraceraufnahme (Uptake-Level 3) an Stellen auf, die charakteristisch für NET-Manifestationen sind, begleitet von auffälligen Befunden in der konventionellen Bildgebung. In beiden Fällen (SSTR-RADS 4 oder 5) kann eine PRRT in Betracht gezogen werden.

Eine umfassende Darstellung von SSTR-RADS 1.0 mit entsprechenden Bildbeispielen ist in der zugrunde liegenden Arbeit von Werner et al. beschrieben [102].

Zur Berechnung der Übereinstimmung innerhalb eines *Readers* (*Intrarater*-Reliabilität) und zwischen verschiedenen *Readern* (*Interrater*-Reliabilität) wurden die vier *Reader* aufgefordert, die 100 PET/CT-Scans gemäß den oben festgelegten Kriterien zu bewerten.

Allen vier *Readern* wurde aufgetragen, pro Scan maximal fünf Ziel-Läsionen (*target lesion: TL*) auszuwählen, wobei nicht mehr als drei TL demselben anatomischen Kompartiment zugeordnet werden durften. Die vorab festgelegten Organkompartimente umfassten die Leber, Lymphknoten, Weichgewebe (ausgenommen Lymphknoten), das Skelett und die Lunge. Die TL sollten anhand von zwei primären Kriterien ausgewählt werden, um die prägnantesten Befunde innerhalb jedes Scans zu erfassen. Erstens beinhalteten TL Befunde, die am auffälligsten waren: sie waren klar sichtbar und vom umliegenden Gewebe unterscheidbar – oder die größten Läsionen auf den konventionellen (CT-) Bildern. Zweitens sollten TL auch die Läsionen umfassen, die die visuell höchste Radiotraceraufnahme auf den PET-Bildern zeigten. Wenn mehr als fünf TL in einem Scan detektiert werden konnten, sollte eine dominante, repräsentative Läsion pro Kompartiment ausgewählt werden.

Anschließend kann ein Gesamtscan-Score für jeden einzelnen Scan ermittelt werden. Dieser Gesamtscan-Score entspricht dem höchsten durch einen *Reader* zugewiesenen SSTR-RADS-Score aller einzelnen ausgewählten TL.

Nach Zuordnung der TL zu einem SSTR-RADS-Score sollte jeder einzelne *Reader* beurteilen, ob auf Basis der vergebenen Einzel-Scores und des generellen Bildbefunds eine PRRT in Betracht gezogen werden sollte. Um eine umfangreichere Beurteilung der Läsionen zu ermöglichen und die Übereinstimmung eines jeden *Reader* zu überprüfen (*Intrarater*-Reliabilität), erfolgte sechs Wochen nach der initialen Bewertung eine erneute Analyse der Scans durch alle vier *Reader* unter den gleichen Bedingungen.

ERGEBNISSE

Die Ziel-Läsionen werden im Folgenden als „TL“ bezeichnet und umfassen die Läsionen die von den *Readern* in beiden *Reads* gewählt worden sind. Es konnten alle TL einem der fünf Organkompartimente zugeordnet werden, darunter fallen wie im Abschnitt „SSTR-RADS 1.0 und Bildinterpretation“ beschrieben die fünf Kompartimente Leber, Lymphknoten, Weichteilgewebe (außer Lymphknoten), Skelett und Lunge.

Die *Inter-* und *Intrarater-*Reliabilität wurde als ICC in Prozent (%) mit den dazugehörigen 95 % KI dargestellt.

Insgesamt wurden 3037 TL von allen vier *Readern* ausgewählt. Davon wurden 1058 TL mindestens zweimal ausgewählt, sodass sie in die Berechnungen mit einfließen konnten. Es wurden im ersten *Read* 355 bzw. 324 im zweiten *Read* von mindestens zwei *Readern* ausgewählt. Identische TL wurden von allen vier *Readern* in 127 Fällen beim ersten *Read* und in 115 Fällen beim zweiten *Read* ausgewählt. Daneben wurden von drei *Readern* 102 TL beim ersten *Read* und 89 TL beim zweiten *Read* sowie von zwei *Readern* 126 TL beim ersten *Read* und 120 TL beim zweiten *Read* ausgewählt.

TL- und Organkompartiment-abhängige Interreader-Übereinstimmung

Identische TL ausgewählt von vier Readern

Die Übereinstimmung zwischen den verschiedenen *Readern* bei der Bewertung identisch gewählter TL durch alle vier *Reader* war mit einem ICC von 89,2 % [85,8 %; 92,0 %] beim ersten *Read* und 90,9 % [87,9 %; 93,4 %] beim zweiten *Read* hervorragend.

Auch bei der Auswertung nach dem Erfahrungsschatz war die Übereinstimmung zwischen den *Readern* mit einem ICC von 92,4 % [89,9 %; 94,2 %] beim ersten *Read* und 91,4 % [88,4 %; 93,6 %] beim zweiten *Read* für ER und 83,1 % [77,9 %; 87,1 %] beim ersten und 81,9 % [75,8 %; 86,5 %] beim zweiten *Read* für IR hervorragend.

Tabelle 5 zeigt die *Interreader*-Übereinstimmung zwischen den erfahrenen und unerfahrenen *Reader*, sowie einer Übereinstimmung von allen vier *Readern* in beiden *Reads*.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Readertyp		Alle Reader Alle Organe
	ER	IR	
Read 1	92,4 % [89,9 %; 94,2 %]	83,1 % [77,9 %; 87,1 %]	89,2 % [85,8 %; 92,0 %]
Read 2	91,4 % [88,4 %; 93,6 %]	81,9 % [75,8 %; 86,5 %]	90,9 % [87,9 %; 93,4 %]

Tabelle 5 *Interreader*-Übereinstimmung zwischen erfahrenen *Readern* (ER) und unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Bei der Organkompartiment-abhängigen Analyse wurden für die meisten Organe, bis auf Lymphknoten im zweiten *Read*, hervorragende Ergebnisse mit einer Übereinstimmung von über 76 % für beide *Reads* erzielt: Die Organkompartimente zeigten folgende Übereinstimmungswerte: Leber 90,0 % [84,0 %; 94,2 %], Lymphknoten 75,6 % [58,5 %; 86,8 %], Weichgewebe 99,2 % [96,0 %; 99,9 %], Skelett 77,8 % [51,3 %; 91,7 %] und Lunge 91,6 % [85,6 %; 95,4 %].

Die Organkompartimente zeigten im zweiten *Read* eine hervorragende *Interreader*-Übereinstimmung für die Leber mit 93,7 % [89,9 %; 96,3 %]. Weichgewebe und Skelett zeigten ebenfalls eine hervorragende Übereinstimmung von 94,4 % [90,2 %; 97,1 %] bzw. 77,2 % [47,0 %; 92,2 %], während die Auswertung für die Lunge eine perfekte Übereinstimmung von 100 % [100 %; 100 %] erreichte. Die Auswertung der Lymphknoten zeigte eine mäßige Übereinstimmung mit 50,1 % [10,1 %; 74,9 %]. **Tabelle 6** zeigt die *Interreader*-Übereinstimmung für vier identische TL unter allen vier *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Organkompartimente				
	Leber	Lymph- knoten	Weich- gewebe	Skelett	Lunge
Read 1	90,0 % [84,0 %; 94,2 %]	75,6 % [58,5 %; 86,8 %]	99,2 % [96,0 %; 99,9 %]	77,8 % [51,3 %; 91,7 %]	91,6 % [85,6 %; 95,4 %]
Read 2	93,7 % [89,9 %; 96,3 %]	50,1 % [10,1 %; 74,9 %]	94,4 % [90,2 %; 97,1 %]	77,2 % [47,0 %; 92,2 %]	100 % [100 %; 100 %]

Tabelle 6 *Interreader-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen allen vier Readern in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente (modifiziert nach [105]).*

Identische TL ausgewählt von drei Readern

Eine vergleichbar hervorragende *Interreader-Übereinstimmung* wurde für identische TL gefunden, die von drei *Readern* ausgewählt wurden: ICC von 94,5 % [92,3 %; 96,1 %], im ersten *Read* und ICC von 91,5 % [87,9 %; 94,1 %] im zweiten *Read*.

Eine TL-abhängige *Interreader-Übereinstimmung* für den ersten *Read* ergab einen hervorragenden ICC für die Leber von 94,5 % [89,5 %; 97,4 %], das Weichgewebe von 94,8 % [91,3 %; 97,1 %], das Skelett von 81,2 % [20,6 %; 97,2 %] und die Lunge von 91,2 % [55,4 %; 99,0 %]. Der ICC für die *Interreader-Übereinstimmung* für Lymphknoten betrug 58,1 % [17,4 %; 80,5 %], was einer mäßigen Übereinstimmung nach Cicchetti entsprach.

Die Berechnung der TL-abhängigen *Interreader-Übereinstimmung* für den zweiten *Read* zeigte einen hervorragenden ICC für die Leber von 85,4 % [69,9 %; 93,6 %], die Lymphknoten von 76,6 % [53,2 %; 89,3 %] und das Weichgewebe von 93,4 % [88,4 %; 96,4 %]. Die *Interreader-Übereinstimmung* für das Skelett betrug 23,1 % [-1,87 %; 85,7 %]. Die *Interreader-Übereinstimmung* für die Lunge konnte aufgrund der geringen Anzahl der ausgewählten TL

nicht bestimmt werden. **Tabelle 7** zeigt die Organkompartiment-abhängige *Interreader*-Übereinstimmung von TL, die von drei *Readern* ausgewählt wurden.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Organkompartimente				
	Leber	Lymph- knoten	Weich- gewebe	Skelett	Lunge
Read 1	94,5 % [89,5 %; 97,4 %]	58,1 % [17,4 %; 80,5 %]	94,8 % [91,3 %; 97,1 %]	81,2 % [20,6 %; 97,2 %]	91,2 % [55,4 %; 99,0 %]
Read 2	85,4 % [69,9 %; 93,6 %]	76,6 % [53,2 %; 89,3 %]	93,4 % [88,4 %; 96,4 %]	23,1 % [- 1,87 %; 85,7 %]	-

Tabelle 7 *Interreader*-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen drei *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

Identische TL ausgewählt von zwei Readern

Der berechnete ICC für identische TL, die von zwei *Readern* eingeschlossen wurden, betrug 91,7 % [88,2 %; 94,2 %] im ersten *Read*. Beim zweiten *Read* betrug der ICC 93,0 % [90,0 %; 95,1 %]. Dies entsprach einer hervorragenden *Interreader*-Übereinstimmung.

Eine TL-abhängige *Interreader*-Übereinstimmung für den ersten *Read* ergab einen hervorragenden ICC für die Leber von 92,2 % [85,3 %; 95,9 %], die Lymphknoten von 86,4 % [68,5 %; 94,1 %], das Weichgewebe von 88,8 % [80,2 %; 93,6 %], das Skelett von 89,5 % [47,6 %; 97,9 %] und die Lunge von 94,9 % [21,5 %; 99,7 %].

Die Berechnung der TL-abhängige *Interreader*-Übereinstimmung für den zweiten *Read* zeigte einen hervorragenden ICC für die Leber von 95,2 % [88,5 %; 98,0 %], die Lymphknoten von 79,8 % [52,4 %; 91,4 %], das Weichgewebe von 90,0 % [83,5 %; 94,0 %], das Skelett von 86,7 % [4,7 %; 98,1 %] und die Lunge von 97,7 % [83,8 %; 99,7 %]. **Tabelle 8** zeigt die

Organkompartiment-basierte *Interreader*-Übereinstimmung von TL, die von zwei *Readern* ausgewählt wurden. **Tabelle 9** zeigt die Verteilung von SSTR-RADS-Scores, die von je vier, drei oder zwei *Readern* im ersten oder zweiten *Read* für identische TL vergeben wurden.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Organkompartimente				
	Leber	Lymph- knoten	Weich- gewebe	Skelett	Lunge
Read 1	92,2 % [85,3 %; 95,9 %]	86,4 % [68,5 %; 94,1 %]	88,8 % [80,2 %; 93,6 %]	89,5 % [47,6 %; 97,9 %]	94,9 % [21,5 %; 99,7 %]
Read 2	95,2 % [88,5 %; 98,0 %]	79,8 % [52,4 %; 91,4 %]	90,0 % [83,5 %; 94,0 %]	86,7 % [4,7 %; 98,1 %]	97,7 % [83,8 %; 99,7 %]

Tabelle 8 *Interreader*-Übereinstimmung für identische Ziel-Läsionen (TL) zwischen zwei *Readern* in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente.

		SSTR-RADS-Score								
	Reader	1	2	3A	3B	3C	3D	4	5	
4 TL Read 1	ER1	2	3	4	1	1	4	17	95	127
	ER2	2	1	2	0	1	3	42	76	
	IR1	0	4	8	0	3	1	36	75	
	IR2	3	0	2	2	0	1	21	98	
4 TL Read 2	ER1	2	1	1	0	2	0	17	92	115
	ER2	2	1	1	0	2	0	36	73	
	IR1	0	5	7	0	2	0	32	69	
	IR2	3	0	0	0	1	0	30	81	
3 TL Read 1	ER1	7	1	1	1	3	3	12	38	102
	ER2	9	1	2	0	0	1	32	37	
	IR1	4	9	9	0	2	0	14	32	
	IR2	7	3	1	0	1	1	21	54	
3 TL Read 2	ER1	6	0	4	0	2	3	10	38	89
	ER2	2	0	3	0	1	4	28	31	
	IR1	2	7	11	0	0	1	13	33	
	IR2	4	0	3	0	1	1	17	42	
2 TL Read 2	ER1	24	4	5	0	3	2	16	9	126
	ER2	9	1	4	2	0	2	21	13	
	IR1	14	21	7	1	1	1	14	13	
	IR2	10	3	1	3	0	5	26	17	
2 TL Read 2	ER1	25	3	4	0	1	1	11	18	120
	ER2	12	1	2	2	1	1	18	16	
	IR1	9	16	7	1	0	0	15	20	
	IR2	9	5	3	0	2	1	13	23	

Tabelle 9 Verteilung der vergebenen SSTR-RADS-Scores für identische Ziel-Läsionen (TL) von allen vier, drei oder zwei *Readern*.

Die Verteilung der TL auf die Organkompartimente gab Aufschluss darüber, wie sich diese Läsionen auf verschiedene Organkompartimente im Körper verteilen und ist in **Tabelle 10** dargestellt.

Verteilung der TL auf die Organkompartimente					
	Leber	Lymph- knoten	Weich- gewebe	Skelett	Lunge
4 TL	42/127	33/127	33/127	15/127	4/127
Read 1	(33,1 %)	(25,9 %)	(25,9 %)	(11,8 %)	(3,2 %)
4 TL	43/115	27/115	30/115	13/115	2/115
Read 2	(37,4 %)	(23,5 %)	(26,1 %)	(11,3 %)	(1,7 %)
3 TL	26/102	24/102	41/102	6/102	5/102
Read 1	(25,5 %)	(23,5 %)	(40,2 %)	(5,9 %)	(4,9 %)
3 TL	21/89	23/89	35/89	7/89	3/89
Read 2	(23,6 %)	(25,8 %)	(39,3 %)	(7,9 %)	(3,4 %)
2 TL	40/126	24/126	50/126	8/126	4/126
Read 2	(31,8 %)	(19,1 %)	(39,7 %)	(6,4 %)	(3,5 %)
2 TL	22/120	23/120	63/120	6/120	6/120
Read 2	(18,3 %)	(19,2 %)	(52,5 %)	(5,0 %)	(5,0 %)

Tabelle 10 Prozentuale Verteilung der Ziel-Läsionen (TL) auf die Organkompartimente von allen vier, drei oder zwei *Readern* (modifiziert nach [105]).

Gesamtscan-Score

Bei der Bewertung des Gesamtscan-Score betrug der ICC für alle vier *Reader* 91,4 % [88,3 %; 93,9 %] beim ersten *Read* und 92,5 % [89,7 %; 94,6 %] beim zweiten *Read*.

Bei den ER betrug der ICC 86,4 % [79,7 %; 90,8 %] beim ersten *Read* und 86,9 % [80,5 %; 91,2 %] beim zweiten *Read*. Unter den IR betrug der ICC 87,3 % [81,2 %; 91,5 %] im ersten *Read* und 84,7 % [77,3 %; 89,7 %] im zweiten *Read*. Die *Interreader*-Übereinstimmung für den Gesamtscan-Score von ER, IR und allen *Readern* ist in **Tabelle 11** dargestellt.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Gesamtscan-Score		
	ER	IR	Alle Reader
Read 1	86,4 % [79,7 %; 90,8 %]	87,3 % [81,2 %; 91,5 %]	91,4 % [88,3 %; 93,9 %]
Read 2	86,9 % [80,5 %; 91,2 %]	84,7 % [77,3 %; 89,7 %]	92,5 % [89,7 %; 94,6 %]

Tabelle 11 Interreader-Übereinstimmung für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) sowie von allen vier *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Von den 100 ausgewerteten SSTR-PET/CT-Untersuchungen wurden die meisten von allen vier *Readern* mit einem SSTR-RADS-Score von 4 oder 5 bewertet. Dies betraf 690 von den insgesamt 800 bewerteten Scans.

ER1 vergab in 72 im ersten *Read* und in 76 Fällen im zweiten *Read* den höchsten Score und in 12 und 5 Fällen einen Score von 4. ER2 bewertete in 64 und 68 Fällen mit einem Score von 5 und in 26 und 22 Fällen mit einem Score von 4. Auf der anderen Seite bewertete IR1 die Scans in 69 im ersten *Read* und in 71 Fällen im zweiten *Read* mit einem Score von 5 und in beiden *Reads* in 12 Fällen einen Score von 4. IR2 bewertete in 81 und 73 Fällen den Scan mit einem Score von 5 und vergab in 11 und 16 Fällen einen Score von 4. In **Tabelle 12** und **Abbildung 2** ist die Verteilung der SSTR-RADS-Scores für den Gesamtscan-Score dargestellt.

		SSTR-RADS-Score							
		1	2	3A	3B	3C	3D	4	5
Gesamtscan-Score (Read 1)	ER1	9	5	1	0	0	1	12	72
	ER2	6	1	1	1	1	0	26	64
	IR1	0	7	7	1	2	2	12	69
	IR2	5	1	0	1	0	1	11	81
Gesamtscan-Score (Read 2)	ER1	11	5	1	0	1	1	5	76
	ER2	7	1	0	1	1	0	22	68
	IR1	2	8	4	0	1	2	12	71
	IR2	6	3	0	1	0	1	16	73

Tabelle 12 Verteilung der SSTR-RADS-Scores für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER) und unerfahrenen *Readern* (IR) in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

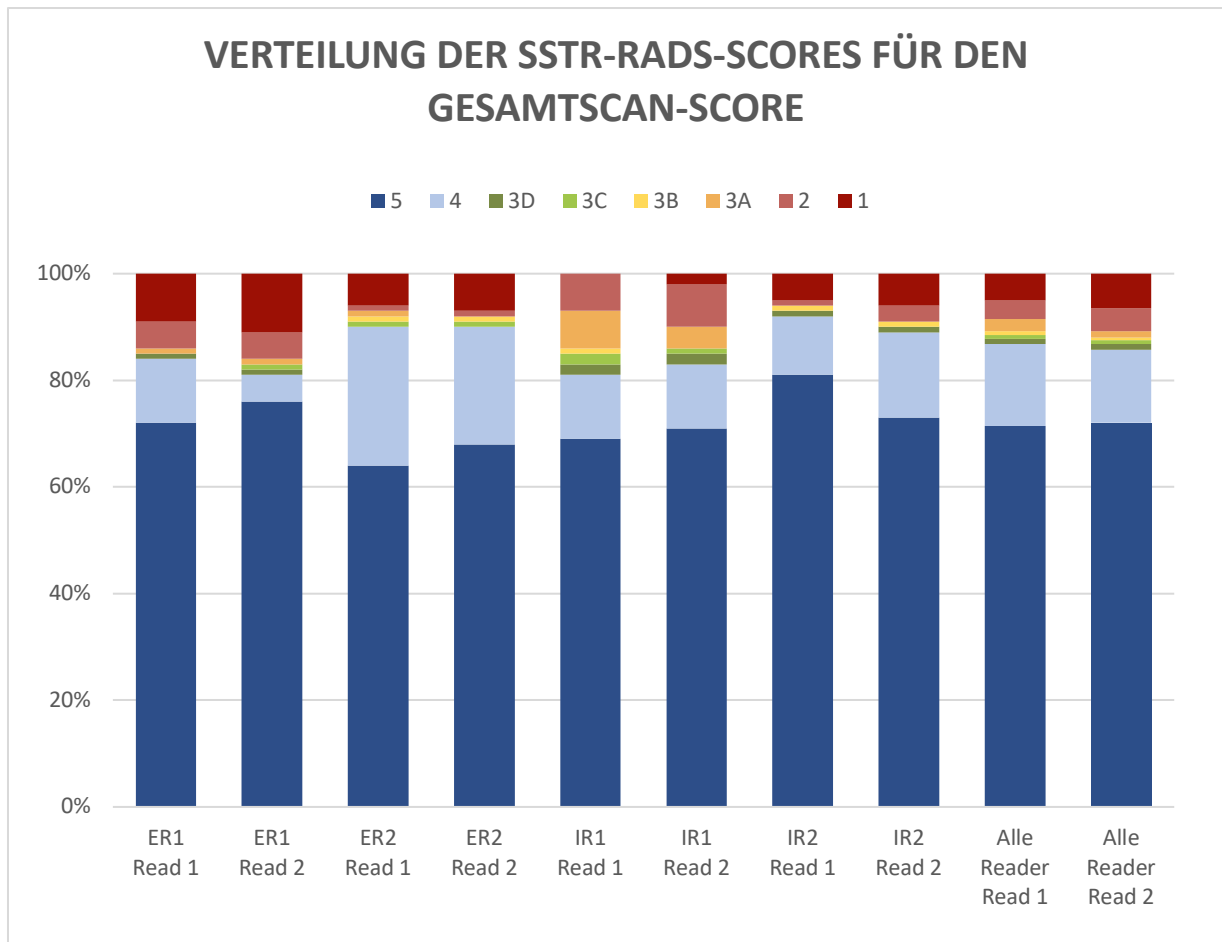


Abbildung 2 Verteilung der SSTR-RADS-Scores für den Gesamtscan-Score von erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) und allen *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Entscheidung für PRRT

Nach der Bewertung der Scans durch alle vier *Reader* sollten jeder angeben, ob sie basierend auf den zugewiesenen SSTR-RADS-Scores (SSTR-RADS 1 – 5) und dem allgemeinen Bildeindruck unter dem Aspekt der SSTR-positiven Tumorlast bei dem Patienten eine PRRT in Betracht ziehen würden. Durchschnittlich empfahl ein *Reader* die PRRT in 52 von 100 Fällen: ER1 erwog PRRT bei 32 % der Patienten im ersten *Read* der Scans und bei 42 % der Patienten im zweiten *Read*. Demgegenüber schlug ER2 eine PRRT bei 54 % und 60 %, IR1 bei 62 % und 68 % und IR2 bei 56 % und 42 % vor. IR entschieden sich in beiden Auswertungen häufiger für

die Durchführung einer PRRT (n = 228) im Vergleich zu den ER (n = 188), wie in **Abbildung 3** veranschaulicht.

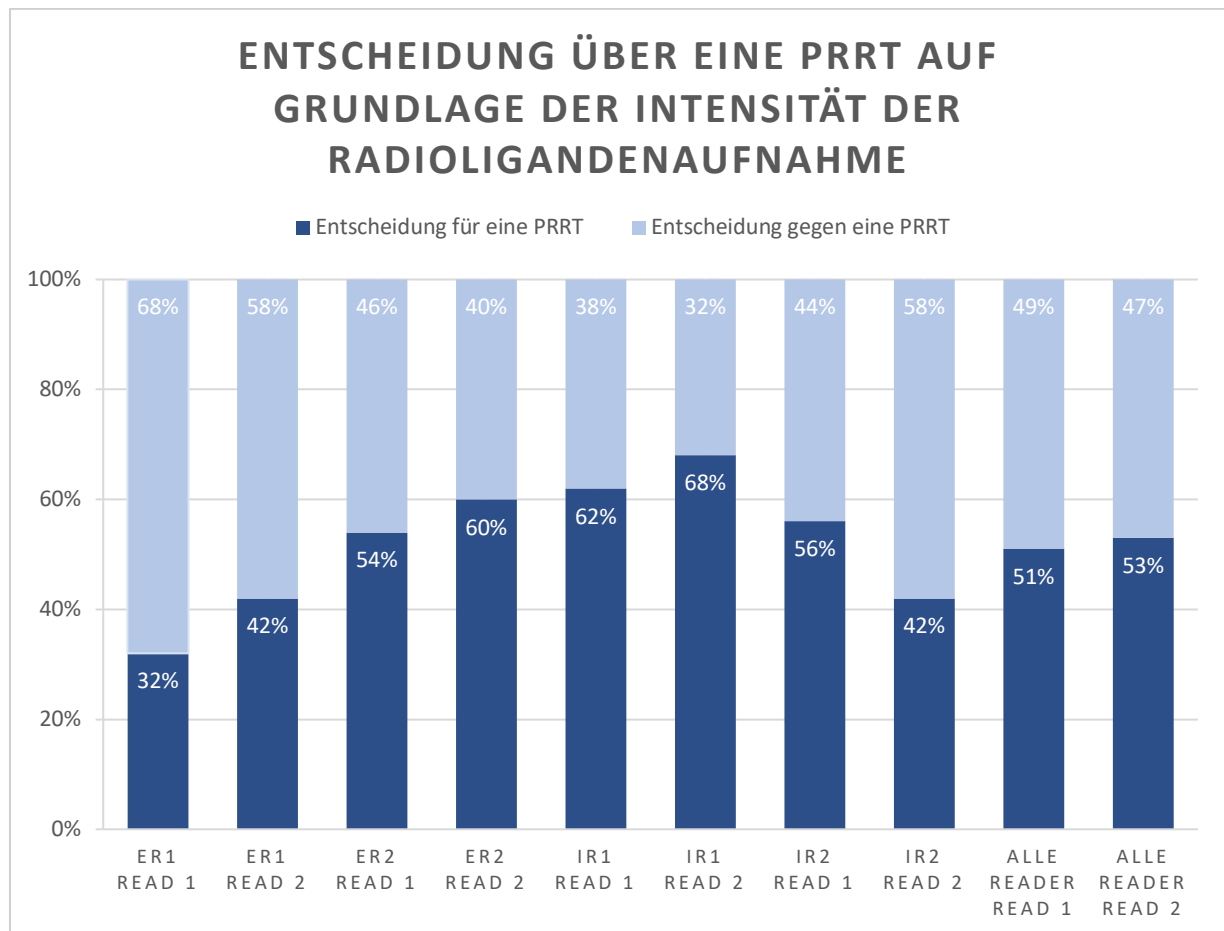


Abbildung 3 Behandlungsentscheidung „funktionelle Bildgebung erfüllt die Anforderungen für Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) und qualifiziert den Patienten als potenziellen Kandidaten für eine PRRT“ unter erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) und allen *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Im ersten *Read* lag der ICC für ER bei 77,4 % [66,5 %; 84,8 %] und für IR bei 67,5 % [51,7 %; 78,1 %]. Die *Interreader*-Übereinstimmung zwischen allen vier *Readern* wurde mit einem ICC-Wert von 81,1 % [74,2 %; 86,5 %] berechnet.

Im zweiten *Read* betrug der ICC für ER 79,0 % [68,8 %; 85,9 %], während der ICC für IR bei 66,3 % [49,9 %; 77,3 %] lag. Die Gesamtübereinstimmung aller *Reader* wurde mit einem ICC von

86,4 % [81,5 %; 90,3 %] berechnet. Alle ICC-Werte für die *Interreader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine PRRT sind in **Tabelle 13** dargestellt.

Interreader Übereinstimmung ICC [95 %-KI]	Entscheidung über eine PRRT		
	ER	IR	Alle Reader
Read 1	77,4 % [66,5 %; 84,8 %]	67,5 % [51,7 %; 78,1 %]	81,1 % [74,2 %; 86,5 %]
Read 2	79,0 % [68,8 %; 85,9 %]	66,3 % [49,9 %; 77,3 %]	86,4 % [81,5 %; 90,3 %]

Tabelle 13 *Interreader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Die ICC von 81,1 % [74,2 %; 86,5 %] im ersten *Read* und ICC von 86,4 % [81,5 %; 90,3 %] im zweiten *Read* waren nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,106$).

Erfahrene vs. unerfahrene Reader

Zunächst wurde der Gesamtscan-Score zwischen ER und IR verglichen. Der ICC der ER für einen Gesamtscan-Score betrug im ersten *Read* 86,4 % [79,7 %; 90,8 %] und im zweiten *Read* 86,9 % [80,5 %; 91,2 %], während der ICC für die IR 87,3 % [81,2 %; 91,5 %] und 84,7 % [77,3 %; 89,7 %] betrug. Für die ICC-Werte der ER im Vergleich zu den IR wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($p = 0,736$ für den ersten *Read* und $p = 0,445$ für den zweiten *Read*). Beim Vergleich der SSTR-RADS-abhängigen Entscheidung zur Empfehlung einer PRRT wurde keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen ER (ICC von 77,4 % [66,5 %; 84,8 %] und ICC von 79,0 % [68,8 %; 85,9 %]) und IR (ICC von 67,5 % [51,7 %; 78,1 %] und ICC von 66,3 % [49,9 %; 77,3 %]) für den ersten *Read* ($p = 0,075$), jedoch ein signifikanter Unterschied für den zweiten *Read* festgestellt ($p = 0,021$).

Intrareader-Übereinstimmung

Im Folgenden wurde die *Intrareader*-Übereinstimmung für verschiedene *Reader*-Typen (erfahren und unerfahren) und Organkompartimente, sowie der Entscheidung bezüglich einer PRRT veranschaulicht.

Die Übereinstimmung der einzelnen *Reader* zwischen beiden *Reads* war stets hervorragend mit ICC-Werten über 92 % für die TL- und Organkompartiment-abhängige Analyse sowie für die Übereinstimmung des Gesamtscan-Score. Ebenfalls hervorragende Werte wurden für die Entscheidung über eine PRRT beobachtet ($ICC \geq 87\%$). Für ER betrug die *Intrareader*-Übereinstimmung 97,6 % [97,1 %; 98,0 %], während sie für IR 98,9 % [98,7 %; 99,0 %] ergab. Die Übereinstimmung aller *Reader* für alle Organkompartiment war hervorragend mit 98,3 % [98,0 %; 98,5 %].

Intrareader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Readertyp		Alle Reader Alle Organe
	ER	IR	
	97,6 % [97,1 %; 98,0 %]	98,9 % [98,7 %; 99,0 %]	98,3 % [90,0 %; 98,5 %]

Tabelle 14 *Intrareader*-Übereinstimmung zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR), sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Für die verschiedenen Organkompartimente wurden die in **Tabelle 15** aufgeführten Werte berechnet.

Intrareader Übereinstimmung ICC [95 % KI]	Organkompartimente				
	Leber	Lymph- knoten	Weich- gewebe	Skelett	Lunge
	98,3 %	95,0 %	98,3 %	94,2 %	97,9 %
	[97,9 %; 98,7 %]	[93,5 %; 96,1 %]	[98,0 %; 98,6 %]	[91,5 %; 96,1 %]	[95,7 %; 99,0 %]

Tabelle 15 *Intrareader-Übereinstimmung für Ziel-Läsionen (TL) zwischen allen vier Readern in Bezug auf die verschiedenen Organkompartimente (modifiziert nach [105]).*

Für den Gesamtscan-Score betrug die *Intrareader-Übereinstimmung* zwischen den ER 92,5 % [90,1 %; 94,3 %] und zwischen den IR 92,4 % [89,9 %; 94,2 %], während alle *Reader* zusammen eine *Intrareader-Übereinstimmung* von 92,5 % [90,8 %; 93,8 %] erreichten. **Tabelle 16** stellt die *Intrareader-Übereinstimmung* für den Gesamtscan-Score von ER, IR und allen *Readern* dar.

Intrareader Übereinstimmung ICC [95 %-KI]	Gesamtscan-Score		
	ER	IR	Alle Reader
	92,5 %	92,4 %	92,5 %
	[90,1 %; 94,3 %]	[89,9 %; 94,2 %]	[90,8 %; 93,8 %]

Tabelle 16 *Intrareader-Übereinstimmung für den Gesamtscan-Score von erfahrenen Readern (ER), unerfahrenen Readern (IR), sowie von allen vier Readern in beiden Reads (modifiziert nach [105]).*

Bei der Entscheidung über eine PRRT betrug die *Intrareader-Übereinstimmung* zwischen den ER 87,0 % [82,9 %; 90,2 %] und zwischen den IR 88,8 % [85,2 %; 91,5 %]. Die Übereinstimmung

aller *Reader* liegt bei 87,7 % [85,0 %; 89,9 %]. **Tabelle 17** zeigt die *Intrareader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine PRRT unter ER, IR und allen *Readern*.

Intrareader Übereinstimmung ICC [95 %-KI]	Entscheidung über eine PRRT		
	ER	IR	Alle Reader
	87,0 % [82,9 %; 90,2 %]	88,8 % [85,2 %; 91,5 %]	87,7 % [85,0 %; 89,9 %]

Tabelle 17 *Intrareader*-Übereinstimmung der Entscheidung über eine Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) zwischen erfahrenen *Readern* (ER), unerfahrenen *Readern* (IR) sowie zwischen allen vier *Readern* in beiden *Reads* (modifiziert nach [105]).

Bildbeispiel

Die 50-jährige Patientin, die an einem histologisch bestätigten NET des Pankreas leidet, gehörte zu den 100 Patienten dieser Studie. Ihre Scans wurden von den vier verschiedenen *Readern* zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten beurteilt. Vor der Bewertung hatte die Patientin bereits eine *Debulking*-OP mit einer pyloruserhaltenden Pankreaskopfresektion mit atypischer Leberteileresektion und Cholezystektomie hinter sich. Die histologische Untersuchung ergab einen Ki-67-Index von 3 % und somit ein G2-Grading, während das postoperative Staging „pT2, pN1 (5 von 17 Lymphknoten betroffen), L1, V0, RX“ lautete. Zusätzlich erhielt sie im Jahr 2018 eine SIRT des rechten Leberlappens mit 1010 MBq [⁹⁰Y]SIR-Sphären und des linken Leberlappens mit 482 MBq [⁹⁰Y]SIR-Sphären. Im Jahr 2020 wurde eine Brachytherapie einer Lebermetastase in Lebersegment VIII mit 20 Gray (Gy) durchgeführt. Die Patientin befand sich zudem in einer fortdauernden Behandlung mit einem SSA (Ocetrotid, Sandostatin LAR®). Im Rahmen der Nachsorge erhielt sie Ende Juni 2020 eine diagnostische PET/CT-Untersuchung. 55 Minuten vor der PET/CT-Untersuchung wurden ihr 246 MBq der radioaktiven Substanz [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC injiziert. 20 mg Furosemid (Lasix®) wurden verabreicht, um die Ausscheidung des radioaktiven Präparates über die Nieren anzuregen. Für das CT wurden ihr intravenös 92 ml des Kontrastmittels „Imeron 350“ verabreicht.

Die Beurteilung basierte auf den definierten Kriterien des SSTR-RADS 1.0, wie zuvor ausführlich erläutert. **Abbildung 4** zeigt Bilder der Patientin zusammen mit einer detaillierten Beschreibung der sichtbaren Pathologien.

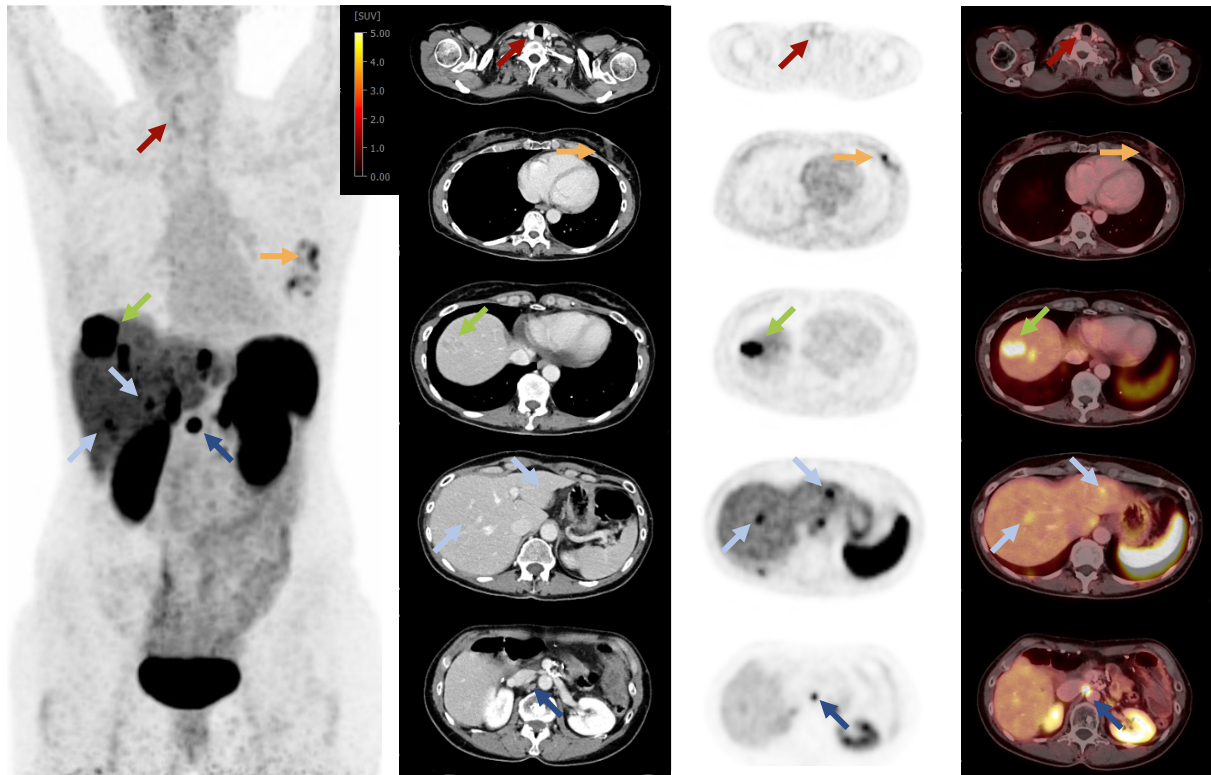


Abbildung 4 Patientenbeispiel (modifiziert nach [105]). Das Schilddrüsengewebe (roter Pfeil) wurde einstimmig von allen vier *Readern* als SSTR-RADS 1 eingestuft, da eine erhöhte, aber nicht ungewöhnliche Radiotraceraufnahme festgestellt wurde. SSTR-RADS 1 umfasst jene Läsionen, die zwar gutartig sind, aber eine erkennbare Aufnahme des Radiotracer zeigen, wie zum Beispiel eine intensive Aufnahme in der Schilddrüse (zum Beispiel aufgrund eines bekannten Schilddrüsenadenoms). Die axiale CT, die $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-TOC-PET}$ und die kombinierten PET/CT-Aufnahmen zeigen eine deutlich kontrastmittelanreichernde, rundlich konfigurierte Läsion mit moderater Radiotraceraufnahme (gelber Pfeil) in der linken Brust. Basierend auf diesen Bildinformationen ordneten alle *Reader* außer einem diesen Befund als SSTR-RADS 3C ein. SSTR-RADS 3C lässt auf einen SSTR-exprimierenden, nicht-neuroendokrinen benignen Tumor oder einen malignen Prozess schließen, der eine intensive Aufnahme an einem (sehr) untypischen Ort für NET aufweist. Eine Mamma-Stanzbiopsie der Läsion ergab ein gering differenziertes invasives Mammakarzinom mit kräftiger Expression des Östrogenrezeptors und kräftiger bis mäßiger Expression des Progesteronrezeptor ohne Nachweis von Infiltraten des NET. Zudem ist auf den Bildern eine starke, fokale Anreicherung von $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-TOC}$ am oberen Rand der Leber (grüner Pfeil) zu sehen. Die CT weist einen

korrespondierenden Befund auf, der von allen vier *Readern* mit SSTR-RADS 5 bewertet wurde. Weitere Läsionen im Lebersegment II und VIII (hellblaue Pfeile), die in der CT keine entsprechenden Befunde zeigen, wurden von zwei *Readern* in beiden *Reads* mit SSTR-RADS 4 klassifiziert. Eine deutliche Radiotraceraufnahme eines mesenterialen Lymphknotens (dunkelblauer Pfeil) ist auf den PET-Bildern sichtbar, wobei alle *Reader* den korrespondierenden Befund in der CT identifizieren konnten, was zu einer einheitlichen Beurteilung mit SSTR-RADS 5 führte. Abgesehen von einem ER in einem der *Reads*, empfahlen alle vier *Reader* basierend auf den SSTR-RADS 1.0 Richtlinien und der erkennbaren, hohen SSTR-positiven Tumorlast bei der Patientin die Durchführung einer PRRT.

DISKUSSION

Das neue standardisierte „*Framework*“-System SSTR-RADS 1.0 wurde analog zu bereits existierenden und etablierten RADS eingeführt [102], um die Interpretation von SSTR-gerichteten PET/CT-Scans und die Behandlungsplanung im Hinblick auf eine mögliche PRRT von NET-Patienten zu unterstützen. Zur Validierung der Reproduzierbarkeit von SSTR-RADS 1.0 wurde eine *Multi-Reader-Single-Center*-Studie mit 100 [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC-PET/CT-Scans von Patienten mit (metastasiertem) NET durchgeführt. Um die Beurteilung abhängig von der Erfahrung der *Reader* zu überprüfen, umfasste die Studie *Reader* mit sowohl geringer als auch hoher Erfahrung. Ein Ziel war es, die Übereinstimmung zwischen den *Readern* mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad zu bewerten. Nachdem jeder *Reader* die Scans ein zweites Mal bewertet hatte, konnte auch die *Intrareader*-Übereinstimmung ermittelt werden.

Die Ergebnisse zeigten eine hervorragende *Interreader*-Übereinstimmung mit einem ICC von 89 % im ersten *Read* und 91 % im zweiten *Read* bei der Bewertung identisch gewählter TL von allen vier *Readern* unabhängig vom Organkompartiment. Die Übereinstimmung variiert leicht je nach Erfahrungsgrad der *Reader*, blieb aber durchweg hervorragend mit ICC-Werten über 91 % für ER und über 90 % für IR. In der Organkompartiment-basierten Analyse wiesen Lymphknoten die größte Variabilität auf, wobei im ersten *Read* ein ICC von 76 % und im zweiten von ein ICC von 50 % errechnet wurde. Die *Intrareader*-Übereinstimmung war für die TL- und Organkompartiment-abhängige Analyse durchweg hervorragend (ICC \geq 94 %), was auf eine zuverlässige und konsistente Bewertung innerhalb eines einzelnen *Readers* hindeutete. Die Studie ergab eine hervorragende *Inter*- und *Intrareader*-Übereinstimmung für den Gesamtscan-Score sowohl beim ersten als auch beim zweiten *Read* (ICC \geq 91 %) mit konsistenten Ergebnissen bei *Readern* mit unterschiedlichem Erfahrungsgrad (ER: \geq 86 % und IR: \geq 85 %). Eine genaue Bewertung des Gesamtscan-Score ist von größter Bedeutung für die Auswahl geeigneter Patienten für die PRRT.

Die *Interreader*-Übereinstimmung für eine Entscheidung über eine PRRT betrug über 81 %. Zusätzlich konnte eine hervorragende *Interreader*-Übereinstimmung für die Entscheidung über eine PRRT zwischen den ER (ICC \geq 77 %) und eine gute *Interreader*-Übereinstimmung

zwischen den IR erzielt werden ($ICC \geq 66\%$). Die *Intrareader*-Übereinstimmung für eine Entscheidung bezüglich einer PRRT war sowohl für ER als auch IR hervorragend ($ICC \geq 87\%$). Die Häufigkeit der Entscheidung für eine PRRT variierte zwischen den *Readern*, mit einer allgemein höheren Empfehlungsrate durch IR im Vergleich zu ER. Obwohl die Entscheidungsfindung für oder gegen eine PRRT Erfahrung und Training erfordert, war die Gesamtübereinstimmung auch zwischen den IR in beiden *Reads* hervorragend.

Die Bereitstellung strukturierter und präziser Daten ist für die Entscheidungsfindung zur Durchführung einer PRRT von entscheidender Bedeutung. Da sich der theranostische Ansatz mit radioaktiv markierten SSA für SSTR-positive NET im Rahmen einer [^{177}Lu]Lu-DOTA-TATE vermittelten PRRT in den letzten Jahren zu einem erfolgsversprechenden Verfahren entwickelt hat [110], ist neben der gezielten Bewertung von einzelnen TL auch eine genaue Bewertung des Gesamtscores von größter Bedeutung für die Auswahl geeigneter Patienten [53]. Die Ergebnisse stimmen mit früheren Studien von Fendler et al. und Werner et al. überein, die über ICC-Werte $\geq 85\%$ bei der Bewertung des Gesamtscores berichteten [111; 112]. Beide Gruppen, sowohl ER als auch IR zeigten in unserer Studie bei der Auswertung des Gesamtscores eine hervorragende Übereinstimmung, was aufzeigt, dass die Evaluierung der Radiotraceraufnahme unabhängig von der Erfahrung zu konsistenten und zuverlässigen Bewertungen führt, wenn ein standardisiertes Befundungssystem wie das SSTR-RADS 1.0 verwendet wird.

Bei der Auswertung von SSTR-PET/CT-Untersuchungen spielt die präzise Einschätzung der SSTR-Expression eine zentrale Rolle, insbesondere wenn es um die Bewertung auf Basis der SSTR-RADS-Kriterien geht. Es ist nennenswert, dass die Mehrheit der 100 evaluierten Scans von allen vier *Readern* einen hohen Gesamtscore von 4 oder 5 erhalten hat (690 der 800 Bewertungen (86,25 %)). Dies passt zu einer retrospektiven Analyse aller 100 Befundtexte bei der in 90 von 100 Patienten eine malignom-/metastasentypische SSTR-Expression festgestellt wurde. Obwohl die genauen Gesamtscores (4 oder 5) zwischen den *Readern* variiert haben, ist für die eigentliche Entscheidungsfindung die Unterscheidung zwischen einem Score von 4 und einem Score von 5 nicht ausschlaggebend. Die Unterschiede zwischen den Scores 4

und 5 basieren hauptsächlich auf spezifischen Befunden im konventionellen CT-Bild, die keinen Einfluss auf die Beurteilung der SSTR-Expression haben. Wichtig ist, dass die Scans korrekt in Bezug auf die funktionelle Bildgebungskomponente, der SSTR-Expression bewertet werden, unabhängig von den Details im konventionellen Bild. Während die genauen CT-Befunde zur Gesamtbewertung beitragen aber eher akademischer Natur sind, ist die Unterscheidung zwischen einem SSTR-RADS-Score von 4 oder 5 weniger relevant für die Entscheidung über therapeutische Maßnahmen [113]. Dies unterstreicht auch die Bedeutung der PET-Komponente für eine präzise Stadieneinteilung und für die Ausbreitungsdiagnostik bei Patienten mit (metastasiertem) NET, da die PET eine direkte Visualisierung der SSTR-Expression ermöglicht.

Unsere Analyse zeigte, dass weniger erfahrene *Reader* insgesamt häufiger eine PRRT in Betracht zogen (n = 228) als ER (n = 188), was die Ergebnisse bisheriger Studien unterstreicht. Auch Fendler et al. berichteten, dass unerfahrene *Reader* im Vergleich zu erfahrenen *Reader* häufiger eine PRRT empfehlen [111]. Daher sollte die Interpretation von SSTR-PET/CT-Scans durch erfahrene *Ärzte und Ärztinnen* erfolgen, auch wenn die *Interreader*-Übereinstimmung zwischen *Readern* mit geringer und hoher Erfahrung in unserer und in den vorangegangenen Studien konsistent war. Weniger erfahrene *Reader* können unter Umständen Unsicherheiten bei der Interpretation von Befunden haben. Mehrere Studien zeigten, dass eine PRRT mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE im Vergleich zu anderen medikamentösen Therapien bei der Behandlung von fortgeschrittenem NET eine höhere Wirksamkeit, ein besseres Sicherheitsprofil und möglicherweise eine verbesserte Lebensqualität bietet [84; 114]. Geringere Erfahrung in der Diagnose und Behandlungsplanung kann zu Vorsicht führen, sodass unerfahrenere *Reader* dazu neigen könnten, die Indikation für eine PRRT großzügiger auszulegen, teilweise weil sie komplexe Fälle nicht vollständig erfassen können oder weil sie im Zweifelsfall eher zu einer Behandlungsoption tendieren, die eine hohe Wirksamkeit verspricht. Dies könnte zu einer höheren Entscheidungsrate für PRRT-Empfehlungen bei unerfahrenen *Readern* führen, auch wenn in manchen Fällen eine abwartende oder weniger aggressive Behandlung angebracht sein könnte [115].

Erfahrene Radiologen/-innen und Nuklearmediziner/-innen verfügen über eine breitere klinische Kompetenz, die es ihnen ermöglicht, den Gesamtkontext eines einzelnen Patientenfalls besser zu bewerten und sich gegen eine intensive Therapie aussprechen, was erklären könnte, warum sie wie in unserer Studie gezeigt, weniger häufig eine PRRT empfehlen.

Sowohl ER1, ER2 als auch IR1 verzeichneten eine Steigerung ihrer Entscheidungsrate beim zweiten *Read* für die Durchführung einer PRRT (von 32 % auf 42 %, 54 % auf 60 % und von 62 % auf 68 %). Diese Zunahme kann darauf hindeuten, dass diese drei *Reader* mit der Zeit mehr Vertrauen in ihre Fähigkeit zur Interpretation der Scans gewonnen haben könnten. Möglicherweise haben sie auch in Folge einer tieferen Auseinandersetzung mit den Kriterien (SSTR-RADS 1.0) ihre Bewertungsstrategien angepasst. Die Beobachtung, dass IR1, ein unerfahrener *Reader*, im zweiten *Read* öfter eine PRRT empfohlen hat, weist auf die Dynamik zwischen Erfahrungsniveau und Entscheidungsfindung hin. Die Zunahme der Entscheidungsrate für die Durchführung einer PRRT bei einem unerfahrenen *Reader* wie IR1 könnte verschiedene Gründe haben. Die anfänglich hohe Entscheidungsrate und eine weitere Zunahme könnten auf ein wachsendes Vertrauen in seine Fähigkeit zur Interpretation der Scans hinweisen, obwohl dies nicht unbedingt bedeutet, dass seine Entscheidungen immer korrekt sind, kann aber auf eine Bereitschaft zu lernen und sich anzupassen hindeuten. Die Steigerung der Entscheidungsrate, eine PRRT zu empfehlen bei IR1, einem unerfahrenen *Reader*, zeigt die Notwendigkeit einer sorgfältigen Schulung unerfahrener Ärzte und Ärztinnen. Es unterstreicht auch die Bedeutung von Richtlinien und Trainingsprogrammen, die darauf abzielen, ein tiefes Verständnis für Indikationen spezifischer Therapien zu fördern und gleichzeitig das Bewusstsein für die potenziellen Risiken einer Überbehandlung zu schärfen.

Bei IR2 wurde eine abweichende Tendenz festgestellt, da die Entscheidungsrate von 56 % im ersten *Read* auf 42 % im zweiten *Read* sank. Diese Abnahme könnte verschiedene Ursachen haben, wie etwa strengere eigene Kriterien bei der Interpretation der PET/CT-Scans oder auf die Identifikation von Unstimmigkeiten hinweisen, die beim ersten *Read* übersehen wurden.

Zusammenfassend lassen die Ergebnisse auf eine allgemeine Tendenz zur Steigerung der Empfehlung einer PRRT bei den meisten *Readern* (ER1, ER2, IR1) schließen, was auf einen Lerneffekt oder eine erhöhte Vertrautheit mit den Bewertungskriterien hindeuten könnte.

Strukturierte Befundungssysteme bieten klare Richtlinien und Standards, die es insbesondere unerfahrenen *Readern* erleichtern, Befunde zu interpretieren und zu dokumentieren [116]. Strukturierte Befundungssysteme minimieren die Variabilität bei der Befundinterpretation, indem sie spezifische Kriterien und eine einheitliche Terminologie vorgeben. Unerfahrene *Reader* profitieren von dieser Einheitlichkeit, da sie weniger auf ihre eigenen subjektiven Einschätzungen angewiesen sind und sich stattdessen auf festgelegte Bewertungskriterien stützen können. Diese Unterstützung durch ein RADS kann die Qualität der Patientenversorgung verbessern, den Lernprozess von unerfahrenen Ärzten und Ärztinnen beschleunigen und Sicherheit bei der Befunderhebung erhöhen [103; 117].

Das SSTR-RADS 1.0 bietet ein strukturiertes Befundungssystem und hilft bei der Auswahl potenzieller Kandidaten für eine PRRT. Im Folgenden sind einige spezifische Kriterien und Anweisungen aufgelistet, die das SSTR-RADS 1.0 bietet, um *Readern* zu helfen, zu entscheiden, ob eine PRRT sinnvoll ist: SSTR-RADS 1.0 kategorisiert Befunde auf einer Skala von 1 bis 5, wobei jeder Wert spezifische Merkmale bezüglich der Wahrscheinlichkeit von NEN und der SSTR-Expression abbildet. Für jede Kategorie bietet das System klare Empfehlungen hinsichtlich einer PRRT. Beispielsweise werden Läsionen mit SSTR-RADS 5, die ganz sicher eine NET-Manifestation darstellen und eine intensive SSTR-Expression zeigen, definitiv als potenziellen Kandidaten für eine PRRT betrachtet. Für Befunde, die nicht eindeutig NET-Manifestationen zugeordnet werden können (zum Beispiel SSTR-RADS 3), gibt SSTR-RADS 1.0 Hinweise zur weiteren Abklärung oder Überwachung. Durch die Verwendung einer 3-Punkte-Skala (Uptake-Level) zur quantitativen Beurteilung der SSTR-Expression bietet das SSTR-RADS 1.0 eine strukturierte Methode, um die Intensität der Radiotraceraufnahme und somit den Nutzen einer PRRT zu bewerten [102]. Durch diese strukturierten Anweisungen und Kriterien unterstützt das SSTR-RADS 1.0 insbesondere unerfahrene *Reader* bei der konsistenten und genauen Interpretation von SSTR-PET/CT-Scans. Das System minimiert subjektive

Interpretationsunterschiede und fördert eine standardisierte Herangehensweise bei der Beurteilung über die Eignung der Patienten für eine PRRT basierend auf der Intensivität der SSTR-Expression oder anderen relevanten Tumormerkmalen [118].

Das Erfahrungsniveau der *Reader* ist entscheidend für die klinische Urteilsbildung und unterstreicht die Notwendigkeit, solche Unterschiede in der klinischen Praxis zu berücksichtigen, um die bestmögliche Patientenversorgung zu gewährleisten.

In unserer Studie waren die *Reader* gegenüber den klinischen Patientendaten verblindet. Der Zweck dieser Blindung ist es, die Objektivität zu erhöhen und eine Voreingenommenheit in der Interpretation der Ergebnisse zu vermeiden. Einerseits trägt die Objektivität, die durch die Blindung erreicht wird, dazu bei, dass die Entscheidung für eine PRRT ausschließlich auf der Grundlage der bildgebenden Untersuchungen getroffen wird, ohne durch vorgefasste Meinungen über den Patienten beeinflusst zu werden. Andererseits könnte die fehlende Kenntnis der klinischen Daten die *Reader* daran hindern, eine vollständig informierte Entscheidung zu treffen, da sie möglicherweise relevante Informationen über den Gesundheitszustand des Patienten, der die Eignung für eine PRRT beeinflussen könnte, nicht berücksichtigen [119]. Eine endgültige Behandlungsentscheidung über eine PRRT in einem theranostischen Zentrum erfordert zusätzlich eine klinische Fallbesprechung in einem multidisziplinären Team (MDT) [120]. MDTs gelten als Qualitätsindikator [121]. Die MDT-Besprechung sollte verschiedene Parameter wie Patientengeschichte, Tumorlast, Tumordynamik, primäre Tumorlokalisation, Tumorklassifizierung und alternative systemische und lokale Behandlungsmöglichkeiten umfassen und somit eine solide Grundlage für eine Entscheidung bieten.

Es wird empfohlen, ein MDT in diesen Prozess einzubeziehen, da die Entscheidung für eine PRRT nie allein von den Bildgebungsmerkmalen abhängen sollte. Man kann davon ausgehen, dass das standardisierte System SSTR-RADS 1.0 eine große unterstützende Rolle bei der Beurteilung von NEN als potenzielle Kandidaten für eine PRRT spielt, selbst bei weniger erfahrenen *Readern*. Auch werden weitere klinische Studien erforderlich sein, um die

diagnostische Genauigkeit zu bewerten und um den klinischen Nutzen der Patientenauswahl für eine PRRT anhand des SSTR-RADS-Scores zu bewerten.

Etwa ein Drittel der identischen TL wurde von allen vier *Readern* ausgewählt. Die Bewertung des SSTR-PET/CT-Scans anhand von SSTR-RADS 1.0 zeigte größtenteils eine hervorragende *Interreader*-Übereinstimmung. Bei der Bewertung von Lymphknoten variierte die Übereinstimmung zwischen den *Readern* zwischen hervorragend (76 %) im ersten *Read* und mäßig (50 %) im zweiten *Read*. Die meisten Tumorläsionen wurden mit einem SSTR-RADS-Score von 4 oder 5 bewertet, was auf eine intensive Radiotraceraufnahme an Stellen hinweist, die typisch für Metastasen eines NET sind. Dennoch gibt es Schwierigkeiten bei der Bewertung kleiner TL wie beispielsweise Lymphknoten in der anatomischen Bildgebung (CT). Die *Reader* können mit konventioneller Bildgebung nicht sicher nicht-befallene von befallenen Lymphknoten unterscheiden. Demnach kann es zu einer Diskrepanz zwischen den Bewertungen der *Reader* kommen. Kleine Lymphknoten könnten in der CT-Bildgebung möglicherweise übersehen oder aufgrund ihrer geringen Größe mit anderen Strukturen verwechselt werden. Außerdem können Bild- oder Bewegungsartefakte die Genauigkeit der Lymphknotenbewertung in der konventionellen Bildgebung beeinträchtigen. Daher ist es wichtig, diese Faktoren zu berücksichtigen und sich auf eine Kombination aus klinischem Kontext, Bildgebungsmerkmalen und zusätzlichen Bildgebungsmodalitäten wie PET zu stützen, um kleine Lymphknoten bei NET-Patienten korrekt zu beurteilen. Laut einer Studie kam es bei über einem Drittel der Patienten, die eine SSTR-PET/CT erhielten, zu einer Änderung der Behandlung, selbst nachdem zuvor eine SSTR-Szintigraphie ([¹¹¹In]-Octreoscan®) durchgeführt wurde [122]. Der funktionellen Bildgebung mittels SSTR-PET/CT kommt im Hinblick einer besonders genauen Beurteilung kleiner NET-Manifestation eine außerordentliche Bedeutung zu [123].

Da die Bewertung der Lymphknoten kleinere Schwierigkeiten zeigte, sollte der Vorschlag von Werner et al. unterstützt werden, die TL gezielter und standardisierter auszuwählen [112], um die SSTR-RADS-Bewertung weiter zu verbessern, zum Beispiel durch die Auswahl lokoregionärer Lymphknoten. In diesem Zusammenhang sollte eine mögliche überarbeitete

Version des SSTR-RADS 1.0 auch eine präzisere Charakterisierung von TL aufstellen, was für Studienzwecke wiederum die einheitlichere Auswahl identischer TL durch *Reader* aus verschiedenen Studienzentren gewährleisten kann.

Ungeachtet dessen kann man aufgrund der vorangegangenen überwiegend hervorragenden Übereinstimmung (ICC \geq 76 %, Ausnahme der Lymphknoten im zweiten *Read* ICC = 50 %) davon ausgehen, dass das SSTR-RADS 1.0 effektiv für die Beschreibung individueller TL aus den SSTR-PET/CT-Daten eingesetzt werden kann.

Auch bei Lungenläsionen war die Übereinstimmung hervorragend (ICC \geq 91 %), obwohl nur eine begrenzte Anzahl von Lungenläsionen von den *Readern* ausgewählt wurde (n = 4 im ersten *Read* und n = 2 im zweiten *Read* für identische TL von vier *Readern*). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem seltenen Auftreten von Lungenkarzinoiden und pulmonalen Metastasen bei NET-Patienten [124]. In einer Analyse der schriftlichen Befunde von allen 100 PET/CT-Scans wurden nur 13 pulmonale Läsionen als suspekt eingestuft. Eine frühere Studie zeigte, dass bei fast allen Tumorkläsionen in den üblichen Metastasen von NET, einschließlich Leber, Lymphknoten und Knochen, eine sehr hohe Radiotraceraufnahme beschrieben wurde, außer bei Lungenläsionen [125; 126]. Dies könnte dazu führen, dass Lungenläsionen weniger häufig ausgewählt werden. In unserer Studie wurde die Auswahl der TL von zwei Hauptkriterien geleitet, die darauf abzielten, die (klinisch) bedeutsamsten Befunde in jedem Scan zu erfassen. Das erste Kriterium war die Auffälligkeit und Größe der Läsionen in der CT-Bildgebung, das zweite Kriterium konzentrierte sich auf die Läsionen mit der höchsten Radiotraceraufnahme in den PET-Bildern. Es ist bekannt, dass die Erkennung von Lungenmetastasen aufgrund von Faktoren wie Größe, Lage und potenziell störenden (Neben-) Befunden in der Lunge (zum Beispiel gutartige Knötchen oder entzündliche Veränderungen) relativ schwierig ist. Zudem nehmen kleine Läsionen nur wenig Radionuklid auf und erscheinen daher nicht stark SSTR-exprimierend. Dies verdeutlicht die inhärenten Herausforderungen bei der Erkennung und Interpretation von Lungenmetastasen oder Lungenkarzinoiden, selbst mit fortschrittlichen Bildgebungsverfahren und standardisierten Bewertungskriterien wie SSTR-RADS 1.0. Es ist für die weitere Forschung an NET-Patienten

von entscheidender Bedeutung, die Auswahl von Lungenläsionen bei NET-Patienten zu priorisieren, um deren Verhalten und aber auch das Ansprechen auf die Behandlung mit [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE besser zu verstehen, auch wenn bei den in unserer Studie ausgewählten pulmonalen Läsionen eine hervorragende *Inter-* und *Intrarater*-Reliabilität festgestellt werden konnte.

Einige Lebermetastasen, wie auch in **Abbildung 4** zu sehen ist, wurden aufgrund einer fehlenden CT-Korrelation nur mit einem Score von 4 bewertet, obwohl es sich eindeutig um NET-Metastasen handelt. Dies unterstreicht die bedeutende Rolle der funktionellen (PET-) Bildgebung bei der Beurteilung von Patienten mit NET. Die räumliche Auflösung von CT im Zentimeterbereich ist eine bekannte Einschränkung dieser konventionellen Bildgebungsmethode [127]. Insbesondere bei kleinen Leberläsionen oder -metastasen spielt eine MRT der Leber mit hepatozytenspezifischem Kontrastmittel eine wichtige Rolle und sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf Lebermetastasen durchgeführt werden [41]. In diesen Fällen wäre der Zugang zur PET/MRT von großem zusätzlichem Nutzen [128]. Bei der Überprüfung der bildgebenden Befunde gemäß dem SSTR-RADS 1.0 ist es wichtig zu betonen, dass eine Klassifizierung von SSTR-RADS 5 metastasenverdächtige Läsionen beschreibt, die durch eine CT-Korrelation verstärkt werden. Die Wahl zwischen den Scores 4 und 5 hat keinen signifikanten Einfluss auf die Entscheidung über eine PRRT, da die Läsionen mit SSTR-RADS 4 oder 5 eine gleichwertige SSTR-Aufnahme aufweisen. Keiner der *Reader* empfahl die PRRT für Patienten mit einem Gesamtscan-Score von 1 bis 3. Nur ein Gesamtscan-Score von 4 oder 5 spiegelt die Eignung für eine PRRT wider. Die korrekte Vergabe von Gesamtscan-Scores 1 bis 3 ist entscheidend für die effektive Identifizierung von Patienten, für die eine PRRT aufgrund der geringeren Wahrscheinlichkeit einer signifikant SSTR-exprimierenden Erkrankung ohne hohe Radiotraceraufnahme nicht geeignet ist.

Da die SSTR-PET/CT eine zunehmend wichtige Rolle bei der Diagnose von NET spielt und angesichts der zunehmenden Verfügbarkeit von PET/CT, wurden in den letzten Jahren mehrere Fallstricke bei der Interpretation von SSTR-PET/CT berichtet, wie beispielsweise die potenzielle physiologische Verteilung von SSTR auf den Oberflächen von Zellen der Hypophyse

oder Nebenniere sowie von Makrophagen im Falle einer Entzündung [125; 129; 130]. Die Minimierung dieser Fallstricke durch gezielte Bewertungskriterien stellt einen weiteren positiven Aspekt des SSTR-RADS 1.0 dar.

Vor dem Start der Studie wurden die Teilnehmer kurz in das SSTR-RADS 1.0 eingeführt. Dank der Einfachheit und Übersichtlichkeit des Systems konnten sie sich schnell damit vertraut machen. Das neue prostataspezifische Membranantigen (PSMA)-RADS ein „*Framework*“-System, das in binärer Weise für die Interpretation von PSMA-PET/CT strukturiert ist und das ebenfalls neue SSTR-RADS 1.0 eine 5-Punkte Skala, werden beide unter dem Begriff Molecular Imaging (MI)-RADS zusammengefasst und können offenbar ohne zusätzlichen Aufwand in die klinische Routine implementiert werden [101; 118]. Mehrere onkologisch gerichtete, standardisierte Berichtssysteme wurden für eine Vielzahl von Bildgebungsmodalitäten und Tumorentitäten vorgeschlagen und sind mittlerweile in der Praxis etabliert. Dazu gehören RADS für die Bildgebung der Brust (BI-RADS), Prostata (Prostate Imaging (PI)-RADS), Lunge (Lung Imaging (LUNG)-RADS), Leber (LI-RADS) und Schilddrüse (Thyreoid Imaging (TI)-RADS). Weich et al. zeigten, dass die Unterstützung bei der Interpretation von SSTR-RADS-Bildbefunden insbesondere bei unerfahrenen *Readern* zu einer Verringerung der Ängstlichkeit führte und das Vertrauen der unerfahrenen *Reader* erhöhte [131]. Darüber hinaus berichtete diese Studie über eine hohe Motivation unabhängig vom Erfahrungsgrad, ein solches standardisiertes System zu erlernen. Die Bereitschaft zur Implementierung des SSTR-RADS 1.0 in die klinische Routine blieb bei allen Teilnehmern durchgehend hoch, was auf eine allgemeine Akzeptanz und Anerkennung des SSTR-RADS 1.0 hinweist.

Diese Studie weist mehrere Einschränkungen auf, darunter ihr retrospektives Design. Den *Readern* lag kein histopathologischer Vergleich vor, um jede TL zu validieren. Bei TL, die als SSTR-RADS 4 oder 5 klassifiziert wurden, war der spezifische histopathologische Befund dieser Läsionen weniger ausschlaggebend, da sie mit ziemlicher Sicherheit auf neuroendokrine Neoplasien oder Metastasen hinweisen. Es kann davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Mehrheit der Läsionen echt positiv war, sodass eine histologische Validierung nur begrenzte Auswirkungen auf die Entscheidung zu einer PRRT gehabt hätte.

Darüber hinaus könnte die Verblindung der *Reader* in Bezug auf den klinischen Status der Patienten, die zwar der Objektivität dienen sollte, unbeabsichtigt die Übereinstimmung zwischen den *Readern* und innerhalb der *Reader* beeinflusst haben. Mit einem verbesserten Verständnis des klinischen Kontextes könnte die Übereinstimmung zwischen den *Reader* möglicherweise noch weiter zunehmen, was die Bedeutung der Einbeziehung klinischer Informationen in den Interpretationsprozess von SSTR-PET/CT unterstreicht wie oben ausführlich diskutiert. Zukünftige Studien könnten zudem die Leistung von unerfahrenen *Readern* im Vergleich zu einem durch eine strukturierte Konsensfindung mehrerer erfahrener *Reader* mit vollständigen klinischen Informationen erstellten Referenzstandard untersuchen.

Der Vergleich der Leistung von unerfahrenen *Readern* mit einem Referenzstandard würde wichtige Einblicke in die Lernkurven und potenziellen Fehlerquellen bei strukturierten Befundungssysteme bieten. Dies könnte aufzeigen, inwiefern strukturiertes Training, Feedbackmechanismen und der Zugang zu klinischen Informationen die Diagnosegenauigkeit von (weniger erfahrenen) *Readern* verbessern könnten. Zudem könnte untersucht werden, welche spezifischen Herausforderungen (unerfahrene) *Reader* bei der Interpretation von Bildern unterschiedlicher Komplexität oder bei der Identifizierung seltener Pathologien haben und wie diese effektiv adressiert werden können.

Ausblick

Diese Studie bietet eine Grundlage für zukünftige Forschungs- und Anwendungsfelder im Bereich der PRRT bei NET-Patienten. Die Validierung des SSTR-RADS 1.0 zeigt, dass das „*Framework*“-System eine hohe Reproduzierbarkeit und Genauigkeit bei der Stratifizierung von SSTR-gerichteten PET/CT-Scans aufweist. Dies bietet eine Grundlage für die standardisierte Diagnose und Therapieplanung bei NET-Patienten. Künftige Studien sollten darauf abzielen, den klinischen Nutzen der SSTR-RADS 1.0-Bewertung weiter zu evaluieren und die Ergebnisse in Bezug auf die Patientenselektion für die PRRT zu verbessern.

Ein vielversprechender Ansatz könnte die Implementierung von SSTR-RADS 1.0 in die klinische Routine sein, um die Konsistenz und Qualität der Bildinterpretation zu erhöhen. Insbesondere sollte die Schulung unerfahrener Ärzte und Ärztinnen verstärkt werden, um die Entscheidungsfindung für eine PRRT zu optimieren und somit die Behandlungsqualität zu verbessern. Eine doppelte Auswertung durch erfahrene Ärzte könnte dabei helfen, die Genauigkeit der PRRT-Indikation weiter zu erhöhen. Darüber hinaus sollten MDT-Besprechungen eine zentrale Rolle bei der Entscheidungsfindung spielen, indem sie eine umfassende Bewertung der Patientenhistorie, Tumorlast, Tumordynamik, Primärtumorlokalisierung und Tumorgradierung vornehmen. Fundierte MDT-Entscheidungen und strukturierte RADS bilden zusammen die Grundlage für eine optimierte Patientenversorgung.

Zukünftige Forschung sollte auch darauf abzielen, die Herausforderungen bei der Bewertung von Lymphknoten zu adressieren und standardisierte Auswahlkriterien für Ziel-Läsionen zu entwickeln, um die Genauigkeit der SSTR-RADS-Bewertung zu verbessern. Schließlich könnten weitere klinische Studien die langfristigen Auswirkungen der Implementierung dieses Systems auf die Patientenversorgung und die Behandlungsergebnisse bei NET-Patienten untersuchen. Durch die Weiterentwicklung von SSTR-RADS 1.0 kann ein wesentlicher Beitrag zur personalisierten Medizin und zur zielgerichteten Behandlung von NET-Patienten geleistet werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97:934-959
- 2 Klöppel G (2017) Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications. *Visc Med* 33:324-330
- 3 Pavel M, Öberg K, Falconi M et al (2020) Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31:844-860
- 4 Williams ED, Sandler M (1963) The classification of carcinoid tumors. *Lancet* 1:238-239
- 5 Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA (2017) Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia* 19:991-1002
- 6 Rindi G, Klöppel G, Alhman H et al (2006) TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449:395-401
- 7 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 Archiv* 451:757-762
- 8 Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U (2004) Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci* 1014:222-233
- 9 Frilling A, Akerström G, Falconi M et al (2012) Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer* 19:R163-185
- 10 Dasari A, Shen C, Halperin D et al (2017) Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology* 3:1335
- 11 Siebenhuener A, Morell B, Burger IA, Friemel J, Tschopp O, Lehmann K (2019) Neuroendokrine Tumoren Swiss Medical Forum. EMH Swiss Medical Publishers, pp 378-384
- 12 Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD (2012) Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 26:691-703
- 13 Nguyen AH, O'Leary MP, De Andrade JP et al (2022) Presentation and survival of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors in young adults versus older patients. *Am J Surg* 223:939-944
- 14 Öberg K (2013) The genetics of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 40:37-44
- 15 González-Yovera JG, Roseboom PJ, Concepción-Zavaleta M et al (2022) Diagnosis and management of small bowel neuroendocrine tumors: A state-of-the-art. *World J Methodol* 12:381-391
- 16 Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA (2011) Neuroendocrine Neoplasms of the Gastrointestinal Tract. *Deutsches Arzteblatt Online*. 10.3238/arztebl.2011.0305

- 17 Patel C, Mathur M, Escarcega RO, Bove AA (2014) Carcinoid heart disease: current understanding and future directions. *Am Heart J* 167:789-795
- 18 Hofland J, Falconi M, Christ E et al (2023) European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol* 35:e13318
- 19 Nadler A, Cukier M, Rowsell C et al (2013) Ki-67 is a reliable pathological grading marker for neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 462:501-505
- 20 La Rosa S (2023) Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future. *Endocr Pathol* 34:79-97
- 21 Rindi G, Mete O, Uccella S et al (2022) Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Pathology* 33:115-154
- 22 Saeger W, Schnabel PA, Komminoth P (2016) Grading neuroendokriner Tumoren. *Der Pathologe* 37:304-313
- 23 Assarzadegan N, Montgomery E (2021) What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med* 145:664-677
- 24 Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S (2010) The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39:707-712
- 25 Alese OB, Jiang R, Shaib W et al (2019) High-Grade Gastrointestinal Neuroendocrine Carcinoma Management and Outcomes: A National Cancer Database Study. *Oncologist* 24:911-920
- 26 Cremer B, Anlauf M (2015) Neuroendokrine Neoplasien des Jejunums und Ileums. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J et al, (eds) *DGIM Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 1-14
- 27 Cives M, Strosberg J (2015) The Expanding Role of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors. *Drugs* 75:847-858
- 28 Papotti M, Bongiovanni M, Volante M et al (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
- 29 Kaemmerer D, Specht E, Sängler J et al (2015) Somatostatin receptors in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms: new diagnostic, prognostic, and therapeutic markers. *J Clin Endocrinol Metab* 100:831-840
- 30 Jiao Y, Shi C, Edil BH et al (2011) DAXX/ATRAX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science* 331:1199-1203
- 31 Qian ZR, Ter-Minassian M, Chan JA et al (2013) Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 31:3418-3425
- 32 Oberg K, Casanovas O, Castaño JP et al (2013) Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* 19:2842-2849

- 33 Netzwerk Neuroendokrine Tumoren e V, Authors, Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uS et al (2018) S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. AWMF-Reg 021-27 56:583-681
- 34 Massironi S, Conte D, Sciola V et al (2010) Contrast-enhanced ultrasonography in evaluating hepatic metastases from neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis* 42:635-641
- 35 Hoeffel C, Job L, Ladam-Marcus V, Vitry F, Cadiot G, Marcus C (2009) Detection of hepatic metastases from carcinoid tumor: prospective evaluation of contrast-enhanced ultrasonography. *Dig Dis Sci* 54:2040-2046
- 36 Schwarze V, Marschner C, Grosu S, Rübenthaler J, Knösel T, Clevert DA (2019) Moderne sonographische Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren des Abdomens. *Der Radiologe* 59:1002-1009
- 37 Fujimori N, Osoegawa T, Lee L et al (2016) Efficacy of endoscopic ultrasonography and endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the diagnosis and grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 51:245-252
- 38 Figiel JH, Viniol SG, Görlach J, Rinke A, Librizzi D, Mahnken AH (2020) Update Regarding Imaging of Neuroendocrine Neoplasms. *Rofo* 192:171-182
- 39 Ruf J, Schiefer J, Furth C et al (2011) 68Ga-DOTATOC PET/CT of Neuroendocrine Tumors: Spotlight on the CT Phases of a Triple-Phase Protocol. *Journal of Nuclear Medicine* 52:697-704
- 40 Sundin A, Arnold R, Baudin E et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 105:212-244
- 41 Ingenerf M, Rübenthaler J, Wenter V et al (2023) Evaluation of MRI in the diagnostic accuracy of extrahepatic metastases in neuroendocrine tumors in comparison with the reference standard somatostatin-receptor-PET/CT. *Front Oncol* 13:1194152
- 42 Schraml C, Schwenzler NF, Sperling O et al (2013) Staging of neuroendocrine tumours: comparison of [68Ga]DOTATOC multiphase PET/CT and whole-body MRI. *Cancer Imaging* 13:63-72
- 43 Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK (2013) The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clin Mol Hepatol* 19:360-366
- 44 Lavelle LP, O'Neill AC, McMahon CJ et al (2016) Is diffusion-weighted MRI sufficient for follow-up of neuroendocrine tumour liver metastases? *Clin Radiol* 71:863-868
- 45 Zamora V, Cabanne A, Salanova R et al (2010) Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 42:220-225
- 46 Sainz-Esteban A, Olmos R, González-Sagrado M et al (2015) Contribution of ¹¹¹In-pentetreotide SPECT/CT imaging to conventional somatostatin receptor scintigraphy in the detection of neuroendocrine tumours. *Nucl Med Commun* 36:251-259
- 47 Ilhan H, Lindner S, Todica A et al (2020) Biodistribution and first clinical results of (18)F-SiFAlin-TATE PET: a novel (18)F-labeled somatostatin analog for imaging of neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:870-880
- 48 Poeppel TD, Binse I, Petersenn S et al (2011) 68Ga-DOTATOC Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 52:1864-1870

- 49 Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF et al (2018) Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 59:66-74
- 50 Sanli Y, Garg I, Kandathil A et al (2018) Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management:68Ga-DOTATATE PET/CT. *American Journal of Roentgenology* 211:267-277
- 51 Poeppel TD, Binse I, Petersenn S et al (2011) 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 52:1864-1870
- 52 Leupe H, Ahenkorah S, Dekervel J et al (2023) (18)F-Labeled Somatostatin Analogs as PET Tracers for the Somatostatin Receptor: Ready for Clinical Use. *J Nucl Med* 64:835-841
- 53 Cives M, Strosberg J (2017) Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Current Oncology Reports* 19
- 54 Antwi K, Nicolas G, Wild D, Christ E (2019) Molecular imaging for neuroendocrine tumours. *Swiss Medical Weekly*. 10.4414/smw.2019.20017
- 55 Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S et al (2017) Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 58:91-96
- 56 Massironi S, Sciola V, Peracchi M, Ciafardini C, Spampatti MP, Conte D (2008) Neuroendocrine tumors of the gastro-entero-pancreatic system. *World J Gastroenterol* 14:5377-5384
- 57 Gkolfinopoulos S, Tsapakidis K, Papadimitriou K, Papamichael D, Kountourakis P (2017) Chromogranin A as a valid marker in oncology: Clinical application or false hopes? *World J Methodol* 7:9-15
- 58 Nölting S, Kuttner A, Lauseker M et al (2012) Chromogranin a as serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a single center experience and literature review. *Cancers (Basel)* 4:141-155
- 59 Fuksiewicz M, Kowalska M, Kolasinska-Cwikla A, Kotowicz B (2022) Serum levels of neuron-specific enolase as a prognostic factor for disease progression in patients with GET/NEN in the pancreas and the small intestine. *Endocrine Connections* 11:e210647
- 60 Wedin M, Mehta S, Angerås-Kraftling J, Wallin G, Daskalakis K (2021) The Role of Serum 5-HIAA as a Predictor of Progression and an Alternative to 24-h Urine 5-HIAA in Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Biology (Basel)* 10
- 61 Clift AK, Kidd M, Bodei L et al (2020) Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology* 110:444-476
- 62 Oberg K, Krenning E, Sundin A et al (2016) A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocrine Connections* 5:174-187
- 63 Oberg K, Modlin IM, De Herder W et al (2015) Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 16:e435-e446
- 64 Boyd A, Cain O, Chauhan A, Webb GJ (2020) Medical liver biopsy: background, indications, procedure and histopathology. *Frontline Gastroenterol* 11:40-47
- 65 Howe JR, Cardona K, Fraker DL et al (2017) The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 46:715-731

- 66 Eto K, Yoshida N, Iwagami S, Iwatsuki M, Baba H (2020) Surgical treatment for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Gastroenterol Surg* 4:652-659
- 67 Citterio D, Pusceddu S, Facciorusso A et al (2017) Primary tumour resection may improve survival in functional well-differentiated neuroendocrine tumours metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 43:380-387
- 68 Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O, Plöckinger U (2010) Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 12:361-379
- 69 Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I et al (2017) Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery* 162:525-536
- 70 Stueven AK, Kayser A, Wetz C et al (2019) Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future. *Int J Mol Sci* 20
- 71 Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C et al (2009) Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27:4656-4663
- 72 Oberg K (2001) Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12 Suppl 2:S111-114
- 73 Gomes-Porras M, Cárdenas-Salas J, Álvarez-Escolá C (2020) Somatostatin Analogs in Clinical Practice: a Review. *Int J Mol Sci* 21
- 74 Oberg K, Kvols L, Caplin M et al (2004) Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 15:966-973
- 75 Mirvis E, Mandair D, Garcia-Hernandez J, Mohmaduvesh M, Toumpanakis C, Caplin M (2014) Role of interferon-alpha in patients with neuroendocrine tumors: a retrospective study. *Anticancer Res* 34:6601-6607
- 76 Lamberti G, Brighi N, Maggio I et al (2018) The Role of mTOR in Neuroendocrine Tumors: Future Cornerstone of a Winning Strategy? *Int J Mol Sci* 19
- 77 Chan J, Kulke M (2014) Targeting the mTOR signaling pathway in neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol* 15:365-379
- 78 Raymond E, Hobday T, Castellano D, Reidy-Lagunes D, García-Carbonero R, Carrato A (2011) Therapy innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 1:19-26
- 79 Sorbye H, Grande E, Pavel M et al (2023) European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma. *J Neuroendocrinol* 35:e13249
- 80 Schrader J, Henes FO, Blaeker M et al (2019) Extended cycle streptozotocin/5-FU chemotherapy for maintenance therapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine* 65:460-467
- 81 Zappi A, Persano I, Galvani L et al (2023) Chemotherapy in Well Differentiated Neuroendocrine Tumors (NET) G1, G2, and G3: A Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* 12:717
- 82 Das S, Al-Toubah T, Strosberg J (2021) Chemotherapy in Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)* 13

- 83 Pavel M, Baudin E, Couvelard A et al (2012) ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 95:157-176
- 84 Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL et al (2021) (177)Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22:1752-1763
- 85 Strosberg JR, Srirajaskanthan R, El-Haddad G et al (2021) Symptom Diaries of Patients with Midgut Neuroendocrine Tumors Treated with (177)Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 62:1712-1718
- 86 Singh S, Halperin D, Myrehaug S et al (2024) [(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 10.1016/s0140-6736(24)00701-3
- 87 Trautwein NF, Schwenck J, Jacoby J et al (2023) Long-term prognostic factors for PRRT in neuroendocrine tumors. *Frontiers in Medicine* 10
- 88 Strosberg J, Leeuwenkamp O, Siddiqui MK (2021) Peptide receptor radiotherapy re-treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 93:102141
- 89 Strosberg JR, Al-Toubah T, El-Haddad G, Reidy Lagunes D, Bodei L (2024) Sequencing of Somatostatin-Receptor-Based Therapies in Neuroendocrine Tumor Patients. *J Nucl Med* 65:340-348
- 90 Schippers AC, Colletini F, Steffen IG et al (2017) Initial Experience with CT-Guided High-Dose-Rate Brachytherapy in the Multimodality Treatment of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Vasc Interv Radiol* 28:672-682
- 91 Zappa M, Abdel-Rehim M, Hentic O, Vullierme MP, Ruzniewski P, Vilgrain V (2012) Liver-directed therapies in liver metastases from neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Target Oncol* 7:107-116
- 92 Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruzniewski P (2015) Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference. *HPB (Oxford)* 17:29-37
- 93 Mohan H, Nicholson P, Winter DC et al (2015) Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 26:935-942.e931
- 94 Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP (2013) Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. *World J Gastrointest Oncol* 5:71-80
- 95 Barbier CE, Garske-Román U, Sandström M, Nyman R, Granberg D (2016) Selective internal radiation therapy in patients with progressive neuroendocrine liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1425-1431
- 96 Paprottka PM, Hoffmann RT, Haug A et al (2012) Radioembolization of symptomatic, unresectable neuroendocrine hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:334-342

- 97 Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J et al (2008) Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine-Related Cancer* 15:1083-1097
- 98 Macedo D, Amaral T, Fernandes I et al (2013) The Treatment of Liver Metastases in Patients with Neuroendocrine Tumors in 2012. *ISRN Hepatology* 2013:702167
- 99 Cives M, Strosberg JR (2018) Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68:471-487
- 100 Kwekkeboom DJ, Kam BL, Van Essen M et al (2010) Somatostatin receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 17:R53-R73
- 101 Werner RA, Bundschuh RA, Bundschuh L et al (2019) Novel Structured Reporting Systems for Theranostic Radiotracers. *Journal of Nuclear Medicine* 60:577-584
- 102 Werner RA, Solnes LB, Javadi MS et al (2018) SSTR-RADS Version 1.0 as a Reporting System for SSTR PET Imaging and Selection of Potential PRRT Candidates: A Proposed Standardization Framework. *Journal of Nuclear Medicine* 59:1085-1091
- 103 An JY, Unsdorfer KML, Weinreb JC (2019) BI-RADS, C-RADS, CAD-RADS, LI-RADS, Lung-RADS, NI-RADS, O-RADS, PI-RADS, TI-RADS: Reporting and Data Systems. *RadioGraphics* 39:1435-1436
- 104 Pavel M, Valle JW, Eriksson B et al (2017) ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Systemic Therapy - Biotherapy and Novel Targeted Agents. *Neuroendocrinology* 105:266-280
- 105 Grawe F, Ebner R, Geyer T et al (2023) Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. *Eur Radiol* 33:3416-3424
- 106 Cicchetti D (1994) Guidelines, Criteria, and Rules of Thumb for Evaluating Normed and Standardized Assessment Instrument in Psychology. *Psychological Assessment* 6:284-290
- 107 Koo TK, Li MY (2016) A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 15:155-163
- 108 Diedenhofen B, Musch J (2016) cocron: A Web Interface and R Package for the Statistical Comparison of Cronbach's Alpha Coefficients. *International Journal of Internet Science* 2016:51-60
- 109 Campbell I (2007) Chi-squared and Fisher-Irwin tests of two-by-two tables with small sample recommendations. *Stat Med* 26:3661-3675
- 110 Hope TA, Abbott A, Colucci K et al (2019) NANETS/SNMMI Procedure Standard for Somatostatin Receptor-Based Peptide Receptor Radionuclide Therapy with (177)Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 60:937-943
- 111 Fendler WP, Barrio M, Spick C et al (2017) 68Ga-DOTATATE PET/CT Interobserver Agreement for Neuroendocrine Tumor Assessment: Results of a Prospective Study on 50 Patients. *Journal of Nuclear Medicine* 58:307-311
- 112 Werner RA, Derlin T, Rowe SP et al (2020) High Interobserver Agreement for the Standardized Reporting System SSTR-RADS 1.0 on Somatostatin Receptor PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 10.2967/jnumed.120.245464:jnumed.120.2454
- 113 Graf J, Pape U-F, Jann H et al (2020) Prognostic Significance of Somatostatin Receptor Heterogeneity in Progressive Neuroendocrine Tumor Treated with Lu-177 DOTATOC

- or Lu-177 DOTATATE. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 47:881-894
- 114 Satapathy S, Mittal BR (2019) 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy versus Everolimus in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Nucl Med Commun* 40:1195-1203
- 115 Kearney M, Treadwell J, Marshall M (2017) Overtreatment and undertreatment: time to challenge our thinking. *Br J Gen Pract* 67:442-443
- 116 Assadi M, Velez E, Najafi MH, Gholamrezaezhad A (2019) The need for standardization of nuclear cardiology reporting and data system (NCAD-RADS): Learning from coronary artery disease (CAD), breast imaging (BI), liver imaging (LI), and prostate imaging (PI) RADS. *Journal of Nuclear Cardiology* 26:660-665
- 117 Abedi A, Tofighi S, Salehi S, Latterman PT, Basques KD, Gholamrezaezhad A (2019) Reason for exam Imaging Reporting and Data System (RI-RADS): A grading system to standardize radiology requisitions. *European Journal of Radiology* 120
- 118 Werner RA, Bundschuh RA, Bundschuh L et al (2018) Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with theranostic implications. *Annals of Nuclear Medicine* 32:512-522
- 119 Day SJ, Altman DG (2000) Statistics notes: blinding in clinical trials and other studies. *Bmj* 321:504
- 120 Herrmann K, Giovanella L, Santos A et al (2022) Joint EANM, SNMMI and IAEA enabling guide: how to set up a theranostics centre. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49:2300-2309
- 121 Woodhouse B, Pattison S, Segelov E et al (2019) Consensus-Derived Quality Performance Indicators for Neuroendocrine Tumour Care. *J Clin Med* 8
- 122 Barrio M, Czernin J, Fanti S et al (2017) The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Nuclear Medicine* 58:756-761
- 123 Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ et al (2012) The Role of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Suspected Neuroendocrine Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* 53:1686-1692
- 124 Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K (2016) The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer* 139:2679-2686
- 125 Shastry M, Kayani I, Wild D et al (2010) Distribution pattern of 68Ga-DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun* 31:1025-1032
- 126 Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C et al (2013) 68Ga-DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue: differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:514-523
- 127 Elbanna KY, Kielar AZ (2021) Computed Tomography Versus Magnetic Resonance Imaging for Hepatic Lesion Characterization/Diagnosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 17:159-164
- 128 Grawe F, Rosenberger N, Ingenerf M et al (2023) Diagnostic performance of PET/CT in the detection of liver metastases in well-differentiated NETs. *Cancer Imaging* 23:41
- 129 Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ (2015) Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *RadioGraphics* 35:500-516

- 130 Kumar R, Sharma P, Garg P et al (2011) Role of (68)Ga-DOTATOC PET-CT in the diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 21:2408-2416
- 131 Weich A, Higuchi T, Bundschuh RA et al (2022) Training on Reporting and Data System (RADS) for Somatostatin-Receptor Targeted Molecular Imaging Can Reduce the Test Anxiety of Inexperienced Readers. *Mol Imaging Biol* 24:631-640

DANKSAGUNG

Liebe Mama, lieber Papa,

mit diesen Zeilen möchte ich euch von Herzen danken. Eure unerschütterliche Unterstützung, euer Glaube an mich und eure Liebe haben mich durch die Schulzeit und das Studium getragen. Ihr wart immer da, wenn ich euch brauchte, habt mich ermutigt und mir den Rücken gestärkt.

Ohne eure unermüdliche Hilfe und euren Beistand wäre dieser Weg nicht möglich gewesen. Ihr habt mir gezeigt, was es bedeutet, niemals aufzugeben und stets an sich selbst zu glauben. Ihr seid meine größten Vorbilder und ich bin unendlich dankbar, euch als Eltern zu haben.

Diese Doktorarbeit widme ich euch, denn ohne euch wäre ich niemals so weit gekommen. Danke, dass ihr immer für mich da seid und mich auf meinem Weg begleitet habt.

Eure Ricarda

Lieber Professor Rübenthaler,

ich möchte Ihnen für Ihre herausragende Unterstützung und Führung während meiner Promotionszeit danken. Ihre Expertise, Geduld und Ermutigung haben mir nicht nur geholfen, meine Forschungsarbeit erfolgreich abzuschließen, sondern auch mich persönlich und akademisch weiterzuentwickeln.

Ihre konstruktiven Ratschläge und Ihr kontinuierliches Engagement haben wesentlich dazu beigetragen, dass ich Hindernisse überwinden und Herausforderungen meistern konnte.

Mit den besten Wünschen und herzlichem Dank,

Ricarda

Liebe Freba,

ich möchte mich von Herzen bei dir für die tolle Betreuung während meiner Arbeit bedanken. Deine Ratschläge und Geduld haben mir sehr geholfen und mich immer wieder motiviert.

Es war eine große Freude, mit dir zusammenzuarbeiten. Ich habe in dieser Zeit sehr viel von dir gelernt, dein Vertrauen in meine Fähigkeiten und deine stetige Motivation haben mich immer wieder angespornt, mein Bestes zu geben.

Vielen Dank für alles!

Ricarda

ERKLÄRUNG SELBSTSTÄNDIGES VERFASSEN



Eidesstattliche Versicherung

Ebner, Ricarda Katharina Viktoria

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Bewertung der Inter- und Intrarater-Reliabilität bei der strukturierten Befundung neuroendokriner Tumoren mittels hybridbildgebender Verfahren zur Bestätigung des aktuellen SSTR-RADS 1.0 Standards.

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.12.2024

Ricarda Katharina Viktoria Ebner

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum: [REDACTED]

Wohnort: [REDACTED]

Tel.: [REDACTED]

Email: [REDACTED]

BERUFLICHER WERDEGANG

- (2022) Anstellung als Ärztin in Weiterbildung am Universitätsklinikum Augsburg an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie
- (seit 2023) Anstellung als Ärztin in Weiterbildung an der Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum, München

STUDIUM HUMANMEDIZIN

- (2015 – 2017) Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn vorklinischer Abschnitt, vier Fachsemester
Abschluss der ersten ärztlichen Prüfung am 26.06.2017
- (2017 – 2020) TU Dresden, Med. Fakultät Carl Gustav Carus klinischer Abschnitt, sechs Fachsemester
Abschluss der zweiten ärztlichen Prüfung am 08.10.2020
- (2020) LMU Klinikum, Praktisches Jahr, 1. Tertial: Klinik und Poliklinik für Radiologie
- (2021) LMU Klinikum, Praktisches Jahr, 2. Tertial: Chirurgie
- (2021) Rotkreuzklinikum München, Praktisches Jahr, 3. Tertial: Innere Medizin (Hämatologie und Onkologie)
- (2021) Abschluss der dritten ärztlichen Prüfung am 29.11.2021 und anschließende Erteilung der Approbation als Ärztin

PROMOTION

- (2021) Beginn einer Promotion zum Thema: Bewertung der Inter- und Intrarater-Reliabilität bei der strukturierten Befundung neuroendokriner Tumoren mittels hybridbildgebender Verfahren.
Hauptbetreuer: Prof. Dr. med. Johannes Rübenthaler

FAMULATUREN

- (2018) Praxis Dr. med. Natascha Juchert, München (hausärztliche Versorgung)
(2018) München Klinik, Standort Schwabing, München (Viszeralchirurgie)
(2019) LMU Klinikum, Campus Innenstadt, München (Radiologie)
(2019) LMU Klinikum, Campus Großhadern, München (Hämatologie und Onkologie)

KLINISCHE ERFAHRUNGEN

- (2018 – 2020) Nebenerwerbstätigkeit im Schlafmedizinischen Zentrum Dresden-Strehlen, Dr. med. Schmidt und Dipl. med. Gronke
(2021) Engagement bei MeCum-Mentor, Kursleitung Clinical Skills

KENNTNISSE (SPRACHEN)

- Deutsch (Muttersprache)
Englisch (Niveaustufe B2+/C1)
Französisch (Niveaustufe B1/B1+)
Spanisch (Niveaustufe A1/A2)

PUBLIKATIONSLISTE

2023

Grawe, F., Ebner, R., Geyer, T., Beyer, L., Winkelmann, M., Sheikh, G. T., Eschbach, R., Schmid-Tannwald, C., Cyran, C. C., Ricke, J., Bartenstein, P., Heimer, M. M., Faggioni, L., Spitzweg, C., Fabritius, M. P., Auernhammer, C. J., & Ruebenthaler, J. (2023). Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients. *European radiology*, 33(5), 3416–3424. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00330-023-09518-y>

Fabritius, M. P., Soltani, V., Cyran, C. C., Ricke, J., Bartenstein, P., Auernhammer, C. J., Spitzweg, C., Schnitzer, M. L., Ebner, R., Mansournia, S., Hinterberger, A., Lohse, A., Sheikh, G. T., Winkelmann, M., Knösel, T., Ingenerf, M., Schmid-Tannwald, C., Kunz, W. G., Rübenthaler, J., & Grawe, F. (2023). Diagnostic accuracy of SSR-PET/CT compared to histopathology in the identification of liver metastases from well-differentiated neuroendocrine tumors. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 23(1), 92. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1186/s40644-023-00614-2>

2024

Ebner, R., Lohse, A., Fabritius, M. P., Rübenthaler, J., Wängler, C., Wängler, B., Schirmmacher, R., Völter, F., Schmid, H. P., Unterrainer, L. M., Öcal, O., Hinterberger, A., Spitzweg, C., Auernhammer, C. J., Geyer, T., Ricke, J., Bartenstein, P., Holzgreve, A., & Grawe, F. (2024). Validation of the standardization framework SSTR-RADS 1.0 for neuroendocrine tumors using the novel SSTR-targeting peptide [18F]SiTATE. *European radiology*, 10.1007/s00330-024-10788-3. Advance online publication. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00330-024-10788-3>

Ebner, R., Rübenthaler, J., Ricke, J., Sheikh, G. T., Unterrainer, L. M., Auernhammer, C. J., Spitzweg, C., Brendel, M., Schmid-Tannwald, C., & Cyran, C. C. (2024). Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts : Bedeutung der (hybriden) bildgebenden Diagnostik in der Radiologie [Imaging of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract : Value of (hybrid) imaging diagnostics in radiology]. *Radiologie (Heidelberg, Germany)*, 10.1007/s00117-024-01296-y. Advance online publication. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00117-024-01296-y>

Berger, F., Ingenerf, M., Auernhammer, C. J., Cyran, C., Ebner, R., Zacherl, M., Ricke, J., & Schmid-Tannwald, C. (2024). Bildgebung von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas [Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors]. *Radiologie (Heidelberg, Germany)*, 10.1007/s00117-024-01316-x. Advance online publication. <https://doi-org.emedien.ub.uni-muenchen.de/10.1007/s00117-024-01316-x>