Nöroendokrin Tümörlerin Radyolojik Görüntülemesi

Radiological Imaging of Neuroendocrine Tumors

Ömer Yıldız, Hatem Hakan Selçuk

İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Nöroendokrin tümörler, çeşitli klinik ve görüntüleme bulguları olan ve tanısında son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilen heterojen bir neoplazma grubudur. Öte yandan halen önemli bir kısmı metastaz yaptıktan sonra teşhis edilmektedir. Bununla birlikte bu durum küratif tedavi için çoğu zaman engel teşkil etmemektedir. Tümör yükü değerlendirmesi genellikle bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, ultrason ve somatostatin reseptör bazlı görüntüleme dahil olmak üzere çoklu görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını gerektirir. Doğru evreleme, tedavi planlamasında en önemli faktördür. Bu sebeple tanı, evreleme, tedavi planı ve takip için doğru yapılmış görüntüleme vazgeçilmez basamaklardan biridir. Bu hastalarda tümör yükünü doğru bir şekilde değerlendirmek ve izlemek için çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiş ve optimize edilmiştir. Bunun için geliştirilen ve temel olarak iki sınıfta ele alınan morfolojik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri çoğu zaman kombine şekilde kullanılmaktadır. Bu yazıda nöroendokrin tümörlerin tanısında kullanılan güncel radyolojik görüntüleme yöntemleri ve bulguları gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, radyolojik görüntüleme, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans

Abstract

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms with various clinical and imaging findings and there has been significant developments in diagnosis in recent years. On the other hand, a significant number of patients are still diagnosed after metastasis. However, this situation often does not constitute an obstacle for curative treatment. Tumor burden assessment usually requires the use of multiple imaging modalities, including computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, and somatostatin receptor-based imaging. Accurate staging is the most important factor in treatment planning. For this reason, accurate imaging is one of the indispensable steps for diagnosis, staging, treatment plan and follow-up. Various imaging techniques have been developed and optimized to accurately assess tumor burden in these patients. Morphological and functional imaging methods, which are basically considered in two classes, developed for this purpose and are often used in combination. In this article, current radiological imaging methods and findings used in the diagnosis of neuroendocrine tumors will be reviewed.

Keywords: Neuroendocrine tumor, radiologic imaging, computerized tomography, magnetic resonance

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET'ler), deri, akciğer, hepatobiliyer sistem, ürogenital sistem, tiroid ve gastrointestinal sistemde ve daha az sıklıkla otonom sinir sisteminde bulunan 17 farklı hücre tipinden oluşan yaygın nöroendokrin sistemden kaynaklanır (1). Son 40 yılda insidanslarında önemli bir artış bildirilmiştir, şu anda yılda 100.000 kişi başına 3,0-5,2 olgu olarak tahmin

edilmektedir ve prevalansı yılda 100.000 kişi başına 35 olgu olarak hesaplanmıştır (2). Bu tümörler yukarıda bahsedilen dokuların herhangi birinde ortaya çıkabilse de, en yaygın birincil bölgeler akciğer, rektum ve ince bağırsaktır (2). Bu sistemin fonksiyonel neoplazmaları, çeşitli farmakolojik olarak aktif maddeleri sentezleme ve salgılama yeteneği veren endokrin diferansiyasyona sahip olup (3) ishal veya kızarma gibi semptomlara neden olabilen ve hastalığın biyolojik belirteçleri olarak hizmet

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ömer Yıldız, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: yildiz_omer@outlook.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4774-9281

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

eden hormonları salgılama eğilimindedirler. Daha yaygın olarak karşımıza çıkan non-fonksiyonel tümörler sıklıkla lokal olarak ilerlemiş hastalık (bağırsak tıkanıklığı, kitle etkisi vs.) veya metastatik hastalık (özellikle karaciğere) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (4).

Gastroenteropankreatik NET'lerin %25 kadarı multipl endokrin neoplazi (MEN-1-Wermer sendromu), nörofibromatoz tip 1 (NF tip 1-Von Recklinghausen hastalığı), Von Hippel-Lindau hastalığı ve tüberoskleroz kompleksi gibi karmaşık genetik sendromlarla ilişkilidir (5). MEN-1'de pankreas NET'leri hastaların %25-75'inde (çoğunlukla non-fonksiyonel ve gastrinomalar) bulunur ve en sık ölüm nedenidir (6,7). Öte yandan, Von Hippel-Lindau hastalığına eşlik eden NET'ler tipik olarak benign karakterdedir (genellikle non-fonksiyonel). NF tip 1 ve tüberoskleroz komplekslerinde ise NET'ler nadirdir (%1) ve önemli bir klinik özellik olarak kabul edilmez. Bununla birlikte mevcut olduğunda, NF tip 1'li hastalarda somatostatinomaların %30 kadarında metastatik hastalık bulunur (5,6). Akciğer karsinoid tümörleri ise tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır ve genellikle tipik ve atipik olarak ayrılır. Tipik akciğer karsinoidleri biraz daha genç hastalarda (ortalama 45 yaş) ortaya çıkar (8). Bu tümörler genellikle iyi diferansiye NET'ler olup yavaş klinik seyir gösterir. Bunun dışında akciğer karsinoidleri sıklıkla endobronşiyal yerleşimli olup bronş tıkanıklığına bağlı olarak öksürük, hemoptizi veya pnömoni gibi bulgularla prezente olurlar (9).

Genellikle yavaş büyümeye meyilli ve çok yönlü semptom verebilen doğalarına karşın, hastaların önemli bir kısmında tanı anında metastatik hastalık bulunabilmektedir (%45,3-71,9) (10,11,12). Tümörün tipi, derecesi, fonksiyonel durumu ve hastalar arasındaki tümör yükü gibi önemli farklılıklar nedeniyle hastalık prezentasyonu ve dolayısıyla görüntüleme bulguları ve endikasyonları çeşitlilik göstermektedir. NET görüntülemesi için mevcut literatür iki ana kategori etrafında şekillenmekte olup sıklıkla kombinasyon halinde kullanılır: morfolojik/anatomik ve moleküler/fonksiyonel görüntüleme. Morfolojik görüntüleme, anormal yapıları (neoplazik oluşumlar vb.) normal organlardan ayırt edebilmek için hedef dokunun özelliklerindeki farklılıklardan yararlanır. Radyolojik görüntülemenin temelinde bu yatmaktadır. Örneğin dokular, X-ışınlarının zayıflamasındaki farklılıklar nedeniyle röntgen tetkiklerinde ve bilgisayarlı tomografide (BT), bir prob iletilen ultrason dalgalarının akustik empedansındaki farklılıklar nedeniyle ultrasonografide ve farklı elektromanyetik özelliklerinden dolayı manyetik rezonans (MR) görüntülemeye tanımlanabilir (13). İlk

tanı çalışmasında tümör evrelemesi için somatostatin reseptör görüntüleme ile kombinasyon halinde morfolojik görüntüleme (genellikle BT veya MRI) yapılması gerekir.

Fonksiyonel NET'ler genellikle küçüktür (1-2 cm) ve zengin kapiller ağları nedeniyle iyi sınırlı, hipervasküler lezyonlar olarak kendini gösterir. Daha büyük tümörler ise (örneğin, glukagonomalar) sıklıkla dejenerasyon ve heterojenite gösterir. Öte yandan, fonksiyonel olmayan tümörler, tespit sırasında boyut olarak nispeten daha büyük olup (ortalama 4 cm) genellikle düzgün sınırlı ve kapsüllüdür ve postkontrast serilerde heterojen kontrastlanma gösterir (14).

Son zamanlara kadar bu tümörlerin son derece nadir olduğu düşünülüyordu, ancak güncel literatürde birçok çalışma NET insidansında artış olduğunu ortaya koymaktadır. Bu artış kısmen görüntüleme teknolojinin gelişmiş olmasıyla paralellik göstermektedir (2,15,16).

Ultrasonografi

Ultrasonun diğer yöntemlerden [BT, pozitron emisyon tomografisi (PET) ve MR] farklı olarak daha ucuz olması, iyonlaştırıcı radyasyon olmaması, uzaysal çözünürlüğün iyi olması ve gerçek zamanlı görüntüleme gibi birkaç benzersiz avantajı vardır. Ultrason için son yıllarda kullanılan gaz mikrokabarcıklı kontrast maddeler iyi derecede bir güvenlik profili taşır ve ultrasonda, görece olarak eksik olan lezyon tespiti ve karakterizasyonunu iyileştirebilir (17,18). Bu avantajlar ultrasonu, perkütan biyopsiler için görüntü rehberliği sağlamak gibi durumlar için çok kullanışlı bir modalite haline getirir. Bununla birlikte, operatöre bağımlılık ve düşük tekrarlanabilirlik (19) gibi ultrasonun genel tümör yükünün doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kullanımını engelleyen çeşitli sınırlamalar vardır. Ayrıca, ultrason ile tüm vücut incelemesinin pratik olmamasının yanı sıra, hava ve kortikal kemikten zayıf dalga penetrasyonu nedeniyle akciğerlerin, kemiklerin ve derin abdominal yapılar değerlendirilememektedir. Bu nedenle genellikle pankreas NET'lerinin değerlendirilmesinde kullanılmakta olup hiperekoik bir halo ile çevrelenmiş hipoekoik lezyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (20).

Bilgisayarlı Tomografi

BT, abdominal NET görüntülemenin temel radyolojik modalitesi olup ilk tümör tanısı, lokalizasyonu, evreleme, terapötik izleme ve takip için en yaygın kullanılan morfolojik görüntüleme tekniğidir ve genellikle kolay ulaşılabilir. Modern çok dedektörlü

BT tarayıcıları, vücudun farklı kısımlarını X ışınının zayıflama farklılıklarına göre ayırt etmek için saniyede yüzlerce iki boyutlu tomografik görüntü veya “kesit” üretir. Bu basit mantık sayesinde, neredeyse tüm tıp ve görüntüleme merkezlerinde global çapta kullanılabilirlik, hızlı çekim, yüksek uzaysal çözünürlük ve çok düzlemli görüntü rekonstrüksiyonu dahil olmak üzere bilinen birçok avantaja sahiptir. Bu kesitsel görüntüler, örneğin vasküler anatomiye daha iyi görüntülemek için koronal ve sagittal iki boyutlu görüntü düzlemlerinde veya üç boyutlu hacimsel görüntüler olarak da rutin olarak yeniden düzenlenebilir (4).

BT kontrastsız bile olsa akciğer metastazlarının saptanması için mükemmel bir yöntemdir. Bununla birlikte, aynı metastaz yumuşak doku ile benzer yoğunlukta solid bir organda ise (örneğin karaciğer),

kontrastsız BT ile tespiti oldukça güçleşir (Şekil 1a-d). Bu nedenle intravenöz (iv) kontrast madde, tümörlerin vaskülarite ve perfüzyon farklılıklarına bağlı olarak daha iyi görünürlük sağladığı için evrelemede uygulanır. Bu şekilde tümör ve normal doku perfüzyon farklılıklarından yararlanmak için iv kontrast madde enjeksiyonundan sonra geç arteriyel, portal ve geç venöz gibi fazları içeren multifazik inceleme yapılmalıdır. Bazı tümörler bazen sadece bir fazda görülebildiğinden (21,22,23) bahsedilen üç fazın hepsinin elde edildiği “multifazik” abdominal BT protokolü kullanılmalıdır. Teknik olarak karaciğer, iyotlu kontrast maddenin iv enjeksiyonu öncesinde ve sırasında, geç arteriyel fazda ve portal venöz fazlarda incelenir. NET’lerin karaciğer metastazları, kan akımını büyük oranda (yaklaşık %75) portal venden karşılayan normal parankimin aksine,

Şekil 1a-d. Kırk yedi yaşında erkek hasta. Multifazik BT incelemesinde pankreas unsinat proçes düzeyinde, kontrastsız serilerde (1a) seçilemeyen, kontrast sonrası arteriyel serilerde (1b) belirgin kontrastlanan, portal (1c) ve geç venöz (1d) fazlarda kısmen yıkanma gösteren nöroendokrin tümör tanılı lezyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

bütünüyle arteriyel olarak kanlanır. Geç arteriyel fazda, kontrast madde hipervasküler karaciğer metastazlarını kanlandırmak için hepatik arterin küçük dallarına ulaşır. Bu aşamada, normal karaciğer parankimi çok az miktarda kontrast madde almıştır ve görece olarak daha koyu görünmektedir. Yaklaşık 1 dakika sonra, portal venöz fazda, normal karaciğer parankimi portal ven yoluyla büyük miktarlarda kontrast madde alır ve daha parlak hale gelir. Böylece hipovasküler karaciğer metastazları en iyi şekilde bu fazda düşük atenüasyonlu (koyu) lezyonlar olarak görülür (4,19). Özetle metastazlar da bu şekilde primer lezyon ile benzer şekilde hipervasküler olarak görülmektedir (Şekil 2a-d).

Literatür düzenli olarak NET karaciğer metastazlarını hipervasküler olarak tanımlar; bu, kolorektal, meme ve akciğer kanseri gibi kanserlerden kaynaklanan metastazlardan daha sık hipervasküler olmaları anlamında doğrudur. Bununla birlikte, NET'li hastalarda sıklıkla hipovasküler karaciğer metastazları

bulunabileceği gibi aynı hastada her iki tip karaciğer lezyonu da bulunabilir. Kemoterapi ve interferon- α tedavisi gibi durumlar yağlanmayı indükleyerek sadece tümör dokusunu değil aynı zamanda normal karaciğer dokusunu da etkileyerek parankimi veya karaciğer metastazlarının klasik radyolojik görüntüsünde değişikliklere yol açabilir (4,19).

Primer gastrointestinal NET'lerin saptanmasında BT'nin faydasını araştıran birkaç çalışmanın bazılarında ince bağırsak NET'leri olan 19 hastada BT enteroklizisi için %100 duyarlılık ve %96 özgüllük bildirilmiş olsa da, bu teknik önemli ölçüde daha yüksek radyasyon dozundan ve nazojejunal tüp yerleştirme ihtiyacından dolayı uygulanması zordur (24). Alternatif olarak, BT enterografisi, ince bağırsak karsinoidlerini saptamak için ve BT enteroklizisi ile ilişkili dezavantajlar olmaksızın etkili bir teknik olarak hizmet edebilir. BT ayrıca primer fonksiyonel ve non-fonksiyonel pankreas NET'lerinin saptanmasında değerli bir araçtır ve uzman konsensus

Şekil 2a-d. Otuz yedi yaşında kadın hasta. Multifazik BT incelemede terminal ileumda duvar kalınlaşması (2a), aortik bifurkasyonda kistik dejenerasyonlar içeren hipervasküler lenfadenopati (2b) ve karaciğer segment VIII'de santrali kistik-nekrotik karakterde hipervasküler metastaz (2c ve 2d) izlenen grade II nöroendokrin tümör tanılı olgu

BT: Bilgisayarlı tomografi

kılavuzları tarafından somatostatin reseptörü PET ile birleştirilmek şartıyla tavsiye edilir (25).

BT'nin başta iyonlaştırıcı radyasyonun kullanılması olmak üzere bazı dezavantajları vardır. NET hastalarında çok fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldüğünde, radyasyon maruziyeti faz sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Bununla birlikte, otomatik tüp akımı modülasyonu, daha düşük tüp voltajı kullanımı, faz sayısının azaltılması, daha yeni görüntü rekonstrüksiyon yöntemleri veya kontrastsız fazın alınmaması gibi radyasyon dozunu düşürmek için artık çeşitli teknik yaklaşımlar kullanılmaktadır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR, iyonlaştırıcı radyasyon olmadan mükemmel yumuşak doku kontrastı ve çok düzlemli görüntü elde edilmesinin yanı sıra gadolinyum bazlı iv kontrast maddeleri iyi derecede renal güvenlik profili sunar.

MR görüntüleme donanım ve yazılımındaki güncel gelişmelerle sekansların uzaysal çözünürlüğü iyileşmekte ve bu sayede daha kısa nefes tutma ile görüntü elde edilebilmektedir.

Çoğu NET, T1 ağırlıklı MR görüntülerinde izo veya hipointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyale sahiptir (24). Ancak MR'de görüntüleme bulguları, hücresel tipine ve tümör biyolojisine bağlıdır. Kontrastlı MR görüntülerinde, bu tümörler arteriyel fazda sıklıkla hipervaskülerdir ve tümör boyutuna ve davranışına bağlı olarak değişen derecelerde heterojenlik gösterir. Örneğin, agresif karaktere sahip hızlı büyüyen NET'ler, içerisinde nekroza bağlı olarak kistik değişiklikler gösterme eğilimindedir. Bu tür kistik- nekrotik bileşenler T2 ağırlıklı sekanslarda genellikle hiperintens ve kontrast sonrası görüntülerde hipointens alanlar olarak görünür (20,24). Bununla birlikte bazı NET'ler tamamen kistik natürde olabilmektedir (Şekil 3a-f).

Şekil 3a-f. Nöroendokrin tümör tanılı elli yedi yaşında erkek hasta. Dinamik kontrastlı üst batin MR incelemesinde aksiyal (3a) ve koronal (3b) T2 ağırlıklı kesitlerde pür kistik karakterde hiperintens sinyal şeklinde izlenmektedir. Sırasıyla prekontrast (3c), arteriyel (3d), portal (3e) ve geç venöz (3f) fazlarda duvarda kontrast tutulumu izlenmekle birlikte eşlik eden solid komponent bulunmamaktadır

MR: Manyetik rezonans

BT ile karşılaştırıldığında MR, NET karaciğer metastazlarının saptanması ve karakterizasyonunda üstündür (26,27); ancak akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde BT kadar etkili değildir (28). Karaciğer metastazlarının tespitinde özellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) MR'ı öne taşımaktadır. DAG, iv kontrast madde kullanımı olmadan, su moleküllerinin brownian hareketini kısıtlayan dokuların, interstisyumlarında daha serbest bir şekilde su difüzyonuna izin veren dokulara göre daha parlak görüldüğü etkili bir yöntemdir. NET'ler gibi yüksek düzeyde hücreli yapılar bu özelliği gösterir ve genellikle DAG'de kolayca saptanabilir (29,30). DAG'nin bir fonksiyonel görüntüleme şekli olduğu düşünüldüğünde, bazen lezyonu ortaya çıkarabilen tek yöntemdir. Bununla birlikte, DAG'nin dezavantajları, bağırsak, diyafram veya kalbe bitişik anatomi bölgelerinin etkilenebileceği solunum, peristaltik ve pulsatil harekete duyarlılığıdır.

Sonuç

Sonuç olarak MR ve BT'nin primer pankreas NET'lerinin saptanmasında karşılaştırılabilir olduğu gösterilmiştir (31). BT daha kısa tarama süreleri ve solunum hareketine daha az duyarlı olması avantajına sahipken, MR'nin avantajları arasında DAG ile küçük lezyonların saptanması ve ayrıca manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi ile özellikle cerrahi planlamada önemli olan tümörün pankreas kanalı ile ilişkisini ortaya koyabilmektedir. Primer ince bağırsak NET'inin saptanmasında tek başına MR'nin rolü tartışmalı iken BT'nin bu ortamda daha iyi tanımlanmış bir rolü vardır. Bununla birlikte, MR görüntüleme daha maliyetli ve ulaşımı zor bir modalitedir ve sıklıkla daha fazla zaman ve hasta iş birliği gerektirir. Ancak MR görüntüleme, BT gibi diğer görüntüleme tekniklerinden negatif veya şüpheli bulguları olan hastalarda bir problem çözme aracı olarak NET geliştirme riski taşıyan genç hastaları taramak için kullanımı uygundur (4).

Kaynaklar

- Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:273-298.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
- Zheng Z, Chen C, Jiang L, et al. Incidence and risk factors of gastrointestinal neuroendocrine neoplasm metastasis in liver, lung, bone, and brain: A population-based study. *Cancer Med* 2019;8:7288-7298.
- Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U; Mallorca Consensus Conference participants; European Neuroendocrine Tumor Society. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology* 2009;90:167-183.
- Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine tumours in neurofibromatosis type 1, tuberous sclerosis and related syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:439-449.
- Toumpanakis CG, Caplin ME. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol* 2008;103:729-732.
- Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, et al. Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33:1208-1218.
- Hilal T. Current understanding and approach to well differentiated lung neuroendocrine tumors: an update on classification and management. *Ther Adv Med Oncol* 2019;9:189-199.
- Chong S, Lee KS, Chung MJ, Han J, Kwon OJ, Kim TS. Neuroendocrine tumors of the lung: clinical, pathologic, and imaging findings. *Radiographics* 2006;26:41-58.
- Ter-Minassian M, Chan JA, Hooshmand SM, et al. Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database. *Endocr Relat Cancer* 2013;20:187-196.
- Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1083-1097.
- Pirasteh A, Lovrec P, Bodei L. Imaging of neuroendocrine tumors: A pictorial review of the clinical value of different imaging modalities. *Rev Endocr Metab Disord* 2021;22:539-552.
- Van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: The role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol [Internet]* 2014;10:102-114. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2013.246>
- Low G, Panu A, Mollo N, Leen E. Multimodality imaging of neoplastic and nonneoplastic solid lesions of the pancreas. *Radiographics* 2011;31:993-1015.
- Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (n = 25 531). *Ann Oncol* 2013;24:3040-3044.
- Tsikitis VL, Wertheim BC, Guerrero MA. Trends of incidence and survival of gastrointestinal neuroendocrine tumors in the United States: a seer analysis. *J Cancer* 2012;3:292-302.
- Del Prete M, Di Sarno A, Modica R, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound to define prognosis and predict response to biotherapy in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 2017;40:1373-1380.

18. Serra C, Felicani C, Mazzotta E, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas* 2013;42:871-877.
19. Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:803-818.
20. Tan EH, Tan CH. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol* 2011;2:28-43.
21. Ruf J, Schiefer J, Furth C, et al. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med* 2011;52:697-704.
22. Park HJ, Kim HJ, Kim KW, et al. Comparison between neuroendocrine carcinomas and well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas using dynamic enhanced CT. *Eur Radiol* 2020;30:4772-4782.
23. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas* 2017;46:715-731.
24. Kamaoui I, De-Luca V, Ficarelli S, Mennesson N, Lombard-Bohas C, Pilleul F. Value of CT enteroclysis in suspected small-bowel carcinoid tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:629-633.
25. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153-171.
26. Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous (68) Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Imaging* 2015;40:1432-1440.
27. Schreiter NF, Nogami M, Steffen I, et al. Evaluation of the potential of PET-MRI fusion for detection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *Eur Radiol* 2012;22:458-467.
28. Berzaczy D, Giraudo C, Haug AR, et al. Whole-Body 68Ga-DOTANOC PET/MRI Versus 68Ga-DOTANOC PET/CT in Patients With Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study in 28 Patients. *Clin Nucl Med* 2017;42:669-674.
29. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2-weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-399.
30. Moryoussef F, de Mestier L, Belkebir M, et al. Impact of Liver and Whole-Body Diffusion-Weighted MRI for Neuroendocrine Tumors on Patient Management: A Pilot Study. *Neuroendocrinology* 2017;104:264-272.
31. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:837-860.