

Diplomarbeit

**Chirurgische Therapie Neuroendokriner Tumore
des Pankreas**

eingereicht von

Helena Schäfer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

unter der Anleitung von Ass. Prof. Dr. Michael Thalhammer und

Assoz. Prof. PD DDr. Johannes Haybäck

Graz, 10.12.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 10.12.2015

Helena Schäfer eh

Danksagungen

Danken möchte ich vor allem meinem Betreuer Ass.Prof.Dr. Michael Thalhammer, für seinen sehr elastischen Geduldsfaden und das richtige Rezept für Vanillekipferl.

Vielen Dank außerdem an meinen Zweitbetreuer Assoz. Prof. PD DDr. Johannes Haybäck und OA Dr. Peter Konstantiniuk für ihren Einsatz und Aufwand im Rahmen dieser Arbeit.

Danke Mama, dass ich deinen Laptop mit Beschlag belegen durfte, die Fingertapser auf dem Screen kann man wegwischen.

Danke Nutellaglas, du warst ein treuer Begleiter...

Zusammenfassung

Hintergrund: Die neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (pNEN) sind eine sehr seltene Tumorentität, mit komplexer Klinik und Biologie und Gegenstand aktueller Forschung. Das klinische Management der pNEN ist ein viel diskutiertes Thema. Die einzige kurative Therapieoption besteht bislang in der vollständigen chirurgischen Resektion von pNEN.

Methoden: Diese Arbeit beinhaltet eine retrospektive Analyse der medizinischen Daten von 91 PatientInnen mit diagnostizierten neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas, die in den Jahren von 2000 bis 2015 an der Chirurgischen Klinik des Landeskrankenhauses/ Universitätsklinikums Graz behandelt und nachgesorgt worden sind. Als Hauptzielgrößen wurden das Gesamtüberleben (OS) sowie das rezidivfreie Überleben (RFS) der PatientInnen evaluiert.

Ergebnisse: Es zeigten sich statistisch höchstsignifikante Ergebnisse ($p < 0,001$) für den Zusammenhang zwischen Tumor-Grade und Überlebenszeit, sowie für den Zusammenhang zwischen dem histologischen Status der Resektionsränder und der Überlebenszeit. Statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$) waren die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von synchronen Fernmetastasen bzw. Lebermetastasen und Überlebenszeit, sowie die Ergebnisse bezüglich des Zusammenhangs von Ki67-Proliferationsindex und Überlebenszeit. Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) ergab sich außerdem für den Zusammenhang von Alter und Überlebenszeit, sowie für den Zusammenhang von histologisch nachweisbaren Gefäßeinbrüchen und Überlebenszeit.

Schlussfolgerung: Da alle pNEN malignes Potenzial haben, und das Risiko einer malignen Entartung mit höherem Tumordurchmesser steigt, sollte, wann immer möglich, die vollständige chirurgische Resektion dieser Tumore angestrebt werden. Ungünstige Faktoren für die Prognose der pNEN sind ein hoher Tumor-Grade, ein histologischer R1-Status der Resektionsränder, das Bestehen synchroner Fern- und/oder Lebermetastasen, ein hoher Ki67-Proliferationsindex, histologisch nachweisbare Gefäßeinbrüche, sowie höheres Alter der PatientInnen.

Abstract

Background: Neuroendocrine tumors of the pancreas are a very rare tumor entity, have complex clinical findings and biological characteristics and are subject of present research. The clinical management of these tumors is a matter of debate. To date, surgery is the only curative approach.

Methods: This is a retrospective analysis, evaluating the medical data of 91 patients diagnosed with pNEN, who have undergone treatment and have been followed-up at the surgical department of the Graz State Hospital and University Medical Centre in the years from 2000 to 2015. Our main objectives were to evaluate the overall survival (OS) and the recurrence free survival (RFS) of these patients.

Results: We found statistically extremely significant results ($p < 0,001$) for the relation between tumor grade and survival, as well as for the relation between the histological status of the resection margins and survival. There was a statistically high significance ($p < 0,01$) for the relation between synchronous distant/ liver metastases and survival and between the Ki67-proliferative index and survival. Also we found statistically significant results ($p < 0,05$) for the relations between age and survival and vascular invasion and survival.

Conclusion: Because all pNEN have malignant potential, and the risk of malign transformation increases with higher tumor size, a complete surgical resection of these tumors should be performed whenever possible. Negative predictors of survival in pNENs are high tumor grade, positive resection margins, synchronous distant and/ or liver metastases, high Ki67-proliferative index, vascular invasion and higher patient age.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	5
1 Einleitung	8
1.1 Neuroendokrines System	8
1.2 Pankreas	9
1.3 Neuroendokrine Neoplasien (NEN).....	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Epidemiologie	10
1.3.3 Klinik	10
1.3.4 Prognose	10
1.4 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN).....	11
1.4.1 Definition und Epidemiologie	11
1.4.2 Klinik	11
1.4.3 Prognose	12
1.5 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN)	12
1.5.1 Epidemiologie	12
1.5.2 Ätiologie und Pathogenese	12
1.5.3 Klinik	13
1.5.4 Prognose	14
1.5.5 Diagnostik	14
1.5.6 Klassifikation.....	20
1.5.7 Therapie	23
1.5.8 Follow-Up	30
1.6 Nicht-funktionelle pNEN	31
1.6.1 Epidemiologie und Eigenschaften.....	31
1.6.2 Klinik	31
1.6.3 Diagnostik.....	31
1.6.4 Therapie	31
1.6.5 Prognose	32
1.7 Funktionelle pNEN	32
1.7.1 Insulinome	32
1.7.2 Gastrinome	36
1.7.3 VIPome	39
1.7.4 Glukagonome	41
1.7.5 Somatostatinome	42
1.8 Neuroendokrine Karzinome des Pankreas (pNEC).....	43
1.8.1 Eigenschaften und Definition	43

1.8.2	Therapie	43
1.9	Lebermetastasen	44
2	Material und Methoden.....	47
2.1	Epidemiologische Angaben.....	48
2.1.1	Geschlecht.....	48
2.1.2	Altersstruktur.....	48
2.1.3	Tumorsyndrome.....	49
2.2	Hormonaktivität	50
2.3	Tumorlokalisation	51
2.4	Tumorgröße	51
2.5	Metastasen.....	52
2.5.1	Synchrone Fernmetastasen.....	52
2.5.2	Lebermetastasen	52
2.6	Klassifikation	53
2.6.1	T-Stadium	53
2.6.2	TNM-Staging.....	53
2.7	Histopathologie	54
2.7.1	Angioinvasion	54
2.7.2	Mitoserate.....	54
2.7.3	Ki67-Proliferationsindex.....	54
2.7.4	Grading.....	55
2.8	Therapie	55
2.8.1	Operation	55
2.8.2	Somatostatin-Analoga	57
2.8.3	Chemotherapie	57
2.8.4	Andere Therapien	58
2.9	Zweit-Tumore	58
2.9.1	Maligne Hauttumore	58
2.9.2	Hämatologische Neoplasien	59
2.9.3	Nierenzellkarzinom	59
2.9.4	Schilddrüsenkarzinom	59
2.9.5	Mamma-Karzinom	59
2.9.6	Andere maligne Neoplasien.....	60
2.9.7	Andere neuroendokrine Neoplasien	60
2.9.8	Nebenschilddrüsenadenom	60
2.9.9	Hypophysenadenom.....	60
2.9.10	Nebennierenadenom	61

2.9.11	Schilddrüsenadenom	61
2.9.12	Meningeom	61
2.10	Diabetes mellitus	61
2.11	Todesfälle	62
3	Ergebnisse	63
3.1	5-Jahres-Überleben.....	63
3.1.1	5-Jahres-Überleben und Tumor-Grade.....	63
3.1.2	5-Jahres-Überleben und T-Stadium.....	65
3.2	Gesamt-Überleben	66
3.2.1	Gesamt-Überleben und Hormonaktivität.....	66
3.2.2	Gesamt-Überleben und synchrone Fernmetastasen	68
3.2.3	Gesamtüberleben und Lebermetastasen.....	69
3.2.4	Gesamtüberleben und Geschlecht	71
3.2.5	Gesamt-Überleben und Alter	72
3.2.6	Gesamtüberleben und Ki67-Proliferationsindex.....	74
3.2.7	Gesamtüberleben und Mitoserate.....	75
3.2.8	Gesamtüberleben und Angioinvasion	77
3.2.9	Gesamtüberleben und Resektionsränder	78
3.2.10	Gesamtüberleben und „Operation“ vs. „Keine Operation“	80
3.2.11	Gesamtüberleben und „Maligner Zweit-Tumor“ vs. „Kein maligner Zweit-Tumor“	81
3.2.12	Gesamtüberleben und „Insulinom“ vs. „Nicht-Insulinom“	81
3.3	Rezidive	82
3.3.1	Rezidivfälle	82
3.3.2	Rezidiv-freies Überleben (RFS).....	82
4	Diskussion.....	83
5	References.....	90

1 Einleitung

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN) sind eine sehr seltene Tumorentität mit komplexer Klinik und Biologie. Im Vergleich zum Adenokarzinom des Pankreas haben die pNEN eine deutlich bessere Prognose, sind von eher indolentem Charakter, sind öfter chirurgisch zugänglich und therapierbar und zeigen ein besseres Langzeitüberleben (1,2). Epidemiologische Daten aus den letzten Jahrzehnten zeigen international einen nicht erklärbaren Anstieg von Prävalenz und Inzidenz der neuroendokrinen Tumore im Allgemeinen (1). In den letzten Jahren konnten einige neue Erkenntnisse über neuroendokrine Tumore erlangt werden. Die aktuelle WHO-Klassifikation 2010 für Tumore des Verdauungssystems führt neue Kriterien für Staging und Grading der neuroendokrinen Tumore des Pankreas an, und Richtlinien für das klinische Management neuroendokriner Tumore beinhalten neue Therapieoptionen und Methoden zur Diagnostik von pNEN. Trotz einer wachsenden Anzahl an therapeutischen Möglichkeiten für PatientInnen mit pNEN, bleibt der kurative Therapieansatz bislang einzig der vollständigen chirurgischen Resektion vorbehalten (3).

1.1 Neuroendokrines System

Neuroendokrine Zellen weisen durch Produktion und Sekretion von Hormonen endokrine Eigenschaften auf und exprimieren spezifische neuronale Marker, wie Synaptophysin, Chromogranin A (Cg A) und die neuronspezifische Enolase (NSE) (4). Sie bilden eigenständige neuroendokrine Organe, zum Beispiel die Adenohypophyse und die Nebenschilddrüsen (5). Daneben gibt es das sogenannte diffuse/ disseminierte neuroendokrine System (DNES), welches aus neuroendokrinen Zellen besteht, die gruppiert oder vereinzelt in den Epithelien verschiedener Organe und Organsysteme liegen (5). Zum DNES werden unter anderem die neuroendokrinen Zellen der Lunge, die enteroendokrinen Zellen des Gastrointestinaltraktes (GIT), die Inselzellen des Pankreas und die Merkel-Zellen der Haut gezählt (5). Da die enteroendokrinen Zellen des GIT und die Inselzellen des Pankreas einige funktionelle Ähnlichkeiten aufweisen, werden sie als gastro-entero-pankreatisches System (GEP-System) zusammengefasst (5).

1.2 Pankreas

Bei einem Erwachsenen ist das Pankreas etwa 13 – 18 cm lang und hat ein Gewicht von 70 – 90 g (6). Es liegt sekundär retroperitoneal zwischen Duodenum und Milzstiel (6). „Die arterielle Versorgung des Pankreas erfolgt aus dem Truncus coeliacus und aus der A. mesenterica superior, die über ihre Pankreasäste gut anastomosieren.“ (6 S. 974). Der venöse Abfluss erfolgt über die V. lienalis und die V. mesenterica superior in die Pfortader (6). Die neuroendokrinen Zellen des Pankreas, die sogenannten Inselzellen, liegen als gruppenartige Zellverbände im exokrinen Drüsengewebe des Pankreas (5). Zwischen 0,5 – 2 Mio. solcher Zellinseln finden sich im Pankreas, am dichtesten liegen sie im Schwanzteil (6). „Die Inseln haben einen Durchmesser von 75 – 500 µm und stellen in ihrer Gesamtheit 1 – 2 % des Drüsenvolumens dar.“ (6 S. 976). In den Zellen der Inseln werden Peptidhormone gebildet (5). „Aufgrund unterschiedlicher Anfärbbarkeit und der speziellen Ultrastruktur der Hormonspeichergranula können mindestens vier Zelltypen unterschieden und den Inselhormonen zugeordnet werden [...]“ (5 S. 412). Etwa 10 – 20 % der Inselzellen sind sogenannte Alpha-Zellen, sie bilden Glukagon, mit 80 % den Hauptanteil stellen die Beta-Zellen, in denen das Insulin gebildet wird, die Delta-Zellen machen etwa 5 % aller Inselzellen aus, sie produzieren Somatostatin, und am seltensten sind die PP-Zellen, welche das pankreatische Polypeptid (PP) bilden (5,6).

1.3 Neuroendokrine Neoplasien (NEN)

1.3.1 Definition

Laut WHO-Klassifikation 2010 gilt die Bezeichnung „neuroendokrin“ für Tumore, deren Zellen entsprechende neuronale Marker, wie Synaptophysin, exprimieren, und können unter dem Begriff *Neuroendokrine Neoplasien (NEN)* alle gut und schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumore zusammengefasst werden (4). Die Bezeichnung „Karzinoid“ für neuroendokrine Tumore gilt als veraltet, ist aber ebenfalls noch gebräuchlich, und wird heute vorwiegend für gut differenzierte, Serotonin-produzierende NEN verwendet, welche das sogenannte Karzinoid-Syndrom verursachen können (7).

1.3.2 Epidemiologie

Die Mehrzahl aller NEN tritt sporadisch auf, und die Ätiologie und Pathogenese der meisten NEN sind unbekannt (8,9). Eine genetische Prädisposition für NEN besteht im Rahmen komplexer familiärer Tumorsyndrome, vor allem zu nennen sind dabei die Multiple neuroendokrine Neoplasie Typ 1 (MEN 1), das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom), die Neurofibromatose Typ 1 (NF 1), die Tuberoöse Sklerose und der Carney-Komplex (7,9).

Am häufigsten sind NEN der Lunge, des Dünndarms und des Rektums (7).

1.3.3 Klinik

Die NEN bilden eine Gruppe von Tumoren mit sehr heterogenen morphologischen, funktionellen und klinischen Eigenschaften (10). Sie können durch Produktion und Sekretion von Hormonen wie ACTH, Gastrin, Serotonin und anderen mit einer endokrinologischen Symptomatik einhergehen (8).

Vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnose einer NEN vergehen bis zu 7 Jahre (7).

1.3.4 Prognose

Die NEN sind im Allgemeinen indolente, langsam wachsende Tumore (7,10).

Die Überlebenszeit ist direkt abhängig vom Krankheitsausmaß zum Diagnosezeitpunkt (Lokalbefund und Metastasierung), von Differenzierungsgrad und Proliferationsaktivität der Tumorzellen, Tumorgröße und –Lokalisation, sowie vom Alter der PatientInnen (7,11). Die Überlebensraten sind laut Datenbanken des Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program des National Cancer Institute in den USA und des Norwegian Registry of Cancer (NRC), wie folgt (7): Das 5-Jahres-Überleben bezogen auf alle NEN beträgt 60 – 65 %. Die höchste 5-Jahres-Überlebensrate haben dabei mit 74 – 88 % NEN mit rektalem Primum, die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate mit 27 – 43 % fällt auf NEN mit pankreatischem Primum. Das 5-Jahres-Überleben der gut bis mittelmäßig differenzierten NEN beträgt bei lokalem Tumorwachstum 82 %, bei regionaler Metastasierung 68 % und bei Fernmetastasen 35 %. Analog betragen die 5-Jahres-Überlebensraten bei schlecht differenzierten NEN jeweils 38 %, 21 % und 4 % (7). Es ist zu beachten, dass benigne NEN in den Datenbanken des SEER Program nicht eingeschlossen werden (10).

Die einzige kurative Therapieoption für NEN ist die vollständige chirurgische Resektion (7).

1.4 Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)

1.4.1 Definition und Epidemiologie

Die neuroendokrinen Neoplasien des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas werden oft als Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN) zusammengefasst (4). Ihre Inzidenz beträgt etwa 4 - 6 / 100 000/ Jahr (9). Früher dachte man, dass die GEP-NEN ihren Ursprung in neuroendokrinen Zellen haben, die aus der Neuralleiste in das Entoderm eingewandert sind (12). Heute wird davon ausgegangen, dass die GEP-NEN aus den multipotenten Stammzellen im Gastrointestinaltrakt hervorgehen, aus welchen sich alle epithelialen Zelltypen des Gastrointestinaltraktes und des Pankreas entwickeln (12).

Die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Zellen liegen diffus verteilt in der Mukosa des Gastrointestinaltrakts und gruppiert als sogenannte Inselzellen im Drüsengewebe des Pankreas (12). Anhand ihrer Hormonprodukte können bislang 15 verschiedene gastroenteropankreatische neuroendokrine Zelltypen identifiziert werden (4). In den Zellen der GEP-NEN wurden bisher 8 dieser Hormone nachgewiesen (4).

1.4.2 Klinik

Man unterscheidet funktionelle und nicht-funktionelle GEP-NEN, wobei die nicht-funktionellen Tumore die Mehrheit bilden (4,13). Alle GEP-NEN können unspezifische Symptome hervorrufen, wie abdominelle Schmerzen und Druckgefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen und manchmal, aufgrund intestinaler Blutverluste, Anämien verursachen (7,9). Funktionelle GEP-NEN verursachen durch Sekretion von biologisch aktiven Peptiden und Hormonen eine entsprechende Symptomatik (7). Die häufigsten Lokalisationen der GEP-NEN sind Magenfundus und Magenkorpus, das proximale Duodenum, die Papilla Vateri, das terminale Ileum, die Appendixspitze, das distale Rektum und das Pankreas (4). Fernmetastasen treten meist in der Leber auf (7,14).

1.4.3 Prognose

Alle GEP-NEN gelten als potentiell maligne, zeigen aber ein sehr unterschiedliches und komplexes, individuelles biologisches Verhalten (4). Das 5-Jahres-Überleben von PatientInnen mit GEP-NEN liegt zwischen 15 – 95 %, abhängig von Zelltyp und Lokalisation der Tumore (12).

1.5 Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (pNEN)

1.5.1 Epidemiologie

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas sind sehr seltene Tumore (3). Ihre Inzidenz liegt bei weniger 1 / 100 000 / Jahr, es zeigt sich aber ein Inzidenzanstieg in den letzten Jahrzehnten, wie bei den neuroendokrinen Tumoren im Allgemeinen (7). Ab dem 40. Lebensjahr steigt die Inzidenz der pNEN in der Bevölkerung, mit einem Inzidenzspitzen bei etwa 65 Jahren (15). Die Prävalenz der pNEN liegt bei etwa 10 / 100 000 (3).

Es zeigt sich bei den neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas keine eindeutige Prädominanz in der Geschlechterverteilung und sie können in allen Altersklassen auftreten (weite Altersspanne zwischen 20 – 80 Jahren), Kinder sind allerdings eher selten betroffen (4).

1 – 2 % der Pankreastumore sind pNEN (10,16,17). Die pNEN machen etwa 7 % aller neuroendokrinen Neoplasien aus und unter den GEP-NEN liegt der Anteil der pNEN bei etwa 30 % (15,18).

Nicht alle pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien liegen tatsächlich intrapankreatisch, einige treten an anderen Lokalisationen auf (zum Beispiel duodenale Gastrinome, Somatostatinoide des Dünndarms, pulmonale GHRH-Om) (19).

1.5.2 Ätiologie und Pathogenese

Die neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas unterscheiden sich in ihrer Pathogenese und Molekularbiologie, sowie in ihrem Ansprechen auf Therapiemaßnahmen deutlich von anderen NEN (20). Die Mehrheit der pNEN, etwa 90 %, tritt sporadisch auf (11). Über ihre Ätiologie und molekulare Pathogenese ist wenig bekannt, gleiches gilt für Risikofaktoren, welche die Entstehung dieser Tumore begünstigen könnten (7,19). Rauchen und Alkoholkonsum beispielsweise, beides Risikofaktoren für das Adenokarzinom des

Pankreas, scheinen keinen bedeutenden Einfluss auf die Entstehung neuroendokriner Neoplasien des Pankreas zu haben (7). Eine positive Familienanamnese bezüglich Krebserkrankungen stellt einen signifikanten Risikofaktor für alle NEN dar, wobei das Risiko für Frauen in diesem Fall höher ist, als für Männer (7).

Bei etwa 10 % der pNEN liegt ätiologisch ein familiäres Tumorsyndrom zugrunde, hauptsächlich die Multiple Neuroendokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), aber auch das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom), die Neurofibromatose Typ 1 (NF 1) oder die Tuberöse Sklerose (19). Etwa 80 % aller MEN1-Patientinnen, 10 – 20 % aller VHL-PatientInnen, weniger als 5 % aller NF1-PatientInnen und 1 – 2 % aller PatientInnen mit Tuberöser Sklerose entwickeln pNEN (16). Bei MEN1-PatientInnen sind nicht-funktionelle pNEN, Gastrinome und Insulinome die am häufigsten vorkommenden pankreatischen Neoplasien (15). Vor allem bei jungen PatientInnen mit multiplen NEN ergibt sich der Verdacht auf ein solches Tumorsyndrom und sollten zur Abklärung unbedingt eine genaue Familienanamnese und eine genetische Testung erfolgen (7).

Auch bei den sporadischen pNEN konnten bisher einige molekularbiologische Veränderungen festgestellt werden (21). Auf chromosomaler Ebene fanden sich Deletionen an den Chromosomen 1, 3p, 6q, 11q, 17p oder 22q, außerdem Additionen an den Chromosomen 4 und 9Q (21,22). Die am häufigsten mutierten Gene bei pNEN sind MEN-1, DAXX/ATRX und Gene des mTOR-Signalwegs (21-23). Ein weiterer Mechanismus in der Tumorentstehung von pNEN scheint das Silencing von Tumorsuppressor-Genen durch Promotor-Hypermethylierung zu sein, was vor allem die Gene RASSF1A, p16/INK4a und O6-MGMT betrifft (21). Mutationen von p53, pRB und kRAS treten bei gut differenzierten pNEN eher nicht auf, p53 Mutationen finden sich aber häufig in schlecht differenzierten pNEN (21,22).

1.5.3 Klinik

Die pNEN sind im Allgemeinen indolente Tumore (16). Es werden funktionelle und nicht-funktionelle pankreatische Neoplasien unterschieden (4). Etwa 40 % aller pNEN verursachen durch autonome Produktion und Sekretion von biologisch aktiven Hormonen, Peptiden oder Aminen entsprechende Symptome und werden als *funktionell* bezeichnet (4). Zu den funktionellen pNEN gehören die Insulinome,

Glukagonome, Gastrinome, VIPome, Somatostatinome und weitere sehr seltene, wie zum Beispiel ACTHome oder GHRHome (4). Etwa 60 % der pNEN sind nicht-funktionell, bei diesen Tumoren tritt keine hormonassoziierte Symptomatik auf und sie werden meist erst im fortgeschrittenen Stadium durch ihre Größe oder durch Metastasierung, vor allem in die Leber, symptomatisch (4,7).

1.5.4 Prognose

Laut WHO Klassifikation 2010 haben alle pNEN malignes Potenzial (24). Das individuelle biologische Verhalten der pNEN ist nicht vorhersagbar, und es kann sich bei den pNEN um solitäre, gut abgrenzbare und gut differenzierte Tumore handeln, aber auch um aggressive Tumore, die sich mit Lebermetastasen und weiteren Fernmetastasen präsentieren (3,4).

50 – 80 % der pNEN sind maligne (3). Als negative prognostische Faktoren haben sich eine Tumorgöße > 2 cm, invasives Tumorstadium, Gefäßinvasionen, Fernmetastasen, sowie ein niedriger Differenzierungsgrad und eine hohe Proliferationsaktivität der Tumorzellen herausgestellt (4). Außerdem zeigten männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, nicht kurativ erfolgte Operationen und die Diagnose sporadischer, nicht-funktioneller Tumore negative Auswirkung auf die Prognose (25). Hamilton et al. fanden in einer retrospektiven Studie an aufgrund von pNEN operierten PatientInnen, dass ein Ki67 > 9 % oder eine Tumorgöße > 4 cm das Risiko für ein Rezidiv erhöhen, sowie die Gesamtüberlebenszeit verringern (26).

Das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben von PatientInnen mit pNEN beträgt etwa 64 % bzw. 44 % (27). Das 5-Jahres-Überleben kann zwischen 30 % bei nicht-funktionellen pNEN und 97 % bei Insulinomen liegen (28). Etwa die Hälfte aller pNEN hat zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert, meistens in die Leber (7). Das 5-Jahres-Überleben für metastasierte pNEN liegt bei 30 – 40 % (10).

1.5.5 Diagnostik

Die Diagnose einer pNEN wird meist mit einiger Verzögerung gestellt (2,22). Funktionelle pNEN werden zwar durch ihre hormonbedingte Symptomatik oftmals früher klinisch auffällig als nicht-funktionelle pNEN, allerdings erfordert es einige Erfahrung, die Symptome einer Hormonüberproduktion durch einen neuroendokrinen Tumor zu erkennen, vor allem wenn diese nicht sehr ausgeprägt, oder wenig spezifisch sind (22,27). Nicht-funktionelle pNEN verursachen meist

erst im fortgeschritten Stadium eher unspezifische Symptome, was ebenfalls zu einer verzögerten Diagnose führen kann (22). Nicht selten werden pNEN, vor allem nicht-funktionelle Tumore, im Rahmen bildgebender Verfahren oder bei Operationen als Zufallsbefund entdeckt (7). Der Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie des Pankreas kann sich durch entsprechende Klinik bei funktionellen Tumoren, laborchemische Untersuchungen und Tumornachweis in einem bildgebenden Verfahren erhärten (11). Die definitive Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie kann nur histologisch anhand von Biopsie- oder Operationsmaterial bestätigt werden, bei funktionellen pNEN wird sie allerdings oft zuvor auf Basis von Symptomatik, erhöhter Werte entsprechender Hormone im Blutserum und klinischer Tests gestellt (11,18).

1.5.5.1 Bildgebung

Bildgebende Verfahren bei NEN werden eingesetzt für Screening-Untersuchungen von Risikopopulationen, zur Auffindung des Primärtumors, Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung und Abklärung von regionalen Metastasen oder Fernmetastasen (Staging), zur Therapieentscheidung und –Planung, sowie für die Kontrolle von Krankheitsverlauf und Ansprechen auf Therapiemaßnahmen (Follow-up) (7,11). Zum Einsatz kommen dabei konventionelle Verfahren wie die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Angiographie, die Sonographie und Endoskopie, aber auch andere Verfahren, wie der endoskopische Ultraschall (EUS) und der intraoperative Ultraschall (IOUS), die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRS), die Positronen-Emissions-Tomographie/ CT (PET/ CT) und die Single-Photon-Emission-CT (SPECT) (7,11). Ein limitierender Faktor bei den bildgebenden Verfahren ist die Tumorgöße, da Tumore kleiner als 1 cm häufig nicht dargestellt werden können (11). In der konventionellen Bildgebung werden über 70 % der Tumore > 3 cm aufgefunden, wohingegen Tumore < 1 cm in über 50 % nicht darstellbar sind (21). Lebermetastasen können in 30 – 80 % der Fälle mittels CT und Ultraschall detektiert werden, mittels MRT und Angiographie in 50 – 85 % und mittels SSRS in 70 – 95 % (11) .

1.5.5.1.1 Sonographie

Ein Standardverfahren in der Untersuchung des Pankreas ist die Sonographie (29). Der endoskopische Ultraschall (EUS) ist eine invasive sonographische

Untersuchungsmethode, welche sich in den Händen eines erfahrenen Untersuchers sehr gut zur Auffindung kleiner (< 10 mm) pankreatischer Tumore und multipler Neoplasien des Pankreas eignet, wie sie auch häufig bei PatientInnen mit MEN1 oder VHL-Syndrom auftreten (7,19). Intrapankreatische Läsionen können mittels EUS in über 90 % dargestellt werden (19,21). Der EUS wird meist zusammen mit einer Feinnadelbiopsie der verdächtigen Läsion durchgeführt, häufig bei Verdacht auf nicht-funktionelle pNEN und zur sicheren histologischen Differenzierung dieser von einem Adenokarzinom des Pankreas (30).

Ein weiteres invasives sonographisches Untersuchungsverfahren ist der intraoperative Ultraschall (IOUS). "Da die bildgebenden Verfahren nicht sicher geeignet sind, um Tumoren zu detektieren, die kleiner als 5 mm sind, sollte intraoperativ nach Freilegung der Bauchspeicheldrüse auf jeden Fall eine Sonographie durchgeführt werden." (9 S. 586). Die Sensitivität des IOUS liegt bei über 95 % (9).

1.5.5.1.2 Computertomographie (CT)

Neuroendokrine Tumore weisen im Allgemeinen eine starke Vaskularisation auf, weshalb sich die kontrastverstärkte CT gut zur Auffindung von pNEN eignet, welche ein starkes Enhancement in der arteriellen Phase zeigen (7). Große Tumore, Nekroseherde, Kalzifikationen und invasives Wachstum sind Zeichen für Malignität (7).

1.5.5.1.3 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT eignet sich zur Diagnostik von pNEN genauso gut, wenn nicht sogar besser als die CT (7). Für pankreatische Läsionen beträgt die Sensitivität der MRT bis zu 94 % (7). Die Sensitivität für pNEN kleiner 2 cm liegt bei etwa 75 % (29 S. 523).

1.5.5.1.4 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRS)

Mehr als 80 % der pNEN exprimieren Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) in hoher Dichte auf ihrer Zelloberfläche, hauptsächlich die Rezeptor-Subtypen SSTR2 und SSTR5 (7,19,21). Dieser Umstand macht es möglich, die pNEN mittels radioaktiv markierter Somatostatin-Analoga, mit hoher Affinität für diese Rezeptoren in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie darzustellen (19). Derzeit wird für die SSRS

meist 111-Indium-DPTA-Octreotid (Octreoscan) verwendet (21). Die Sensitivität der SSRS ist vermindert für Tumore kleiner 1 cm und für solche mit einer geringen Somatostatin-Rezeptor-Dichte, daher eignet sie sich zum Beispiel eher nicht zur Darstellung von Insulinomen (7). In Fällen, in denen der Primärtumor nicht aufgefunden werden konnte, bzw. auch wenn das Primum bekannt ist, und eine Abklärung bezüglich Metastasen durchgeführt werden soll, ist die Ganzkörper-SSRS indiziert (7). Mittels SSRS kann der Primärtumor bei 50 – 70 % und können Fernmetastasen bei über 90 % der pNEN dargestellt werden (19,21). Durch die SSRS kann gleichzeitig der Somatostatin-Rezeptor-Status einer pNEN bzw. ihrer Metastasen beurteilt werden, welcher eine Vorhersage über das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie mit Somatostatin-Analoga erlaubt (7).

1.5.5.1.5 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Öberg et al. empfehlen in den Guidelines der European Society for Medical Oncology (ESMO) von 2012, im Rahmen des präoperativen Staging bei GEP-NEN, nach Möglichkeit stets eine SSRS oder eine 68Gallium DOTA-TOC/ -NOC/ -TATE PET durchzuführen, je nach Tumorlokalisation in Kombination mit CT oder MRT (18). Besonders die PET/ CT mit 68Gallium-markierten Somatostatin-Analoga scheint eine sehr hohe Spezifität für pNEN zu haben und sensitiver für die Auffindung dieser Tumore zu sein als die SSRS alleine oder andere bildgebende Verfahren (11).

1.5.5.2 Biochemische Marker

1.5.5.2.1 Tumormarker

Wie bei einigen anderen Tumorarten, gibt es auch für die NEN spezifische Tumormarker. Diese können im Blutserum bestimmt und zum Zwecke der Erstdiagnose, sowie der Kontrolle von Krankheitsverlauf und Therapieansprechen herangezogen werden (7). Im Falle der pNEN haben sich dafür vor allem Chromogranin A (Cg A), die Neuronspezifische Enolase (NSE), Pankreastatin und das pankreatische Polypeptid (PP) bewährt (15,22). Cg A ist ein Generalmarker für alle NEN (31). Es handelt sich dabei um ein Protein, das unter anderem in den intrazellulären sekretorischen Vesikeln neuroendokriner Zellen vorkommt (13). Sowohl bei funktionellen als auch bei nicht-funktionellen NEN kommt es häufig zu erhöhten Werten des Serum-Cg A (31). Die Sensitivität dieses Tumormarkers für

pNEN liegt bei lokalem Tumorwachstum unter 50 %, bei Metastasierung liegt sie zwischen 60 – 100 % (19). Die Bestimmung des Serum-Cg A sollte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer pNEN erfolgen, sowie regelmäßig im Rahmen der Verlaufskontrolle nach operativer oder anderweitiger therapeutischer Intervention (16). Hier kann ein erneuter oder weiterer Anstieg des Cg A als Zeichen erhöhter Tumorlast, im Sinne von Tumorwachstum, Rezidiv bzw. Metastasierung, interpretiert werden (19). Es ist zu beachten, dass auch andere Ursachen zu einer Erhöhung des Cg A-Spiegels im Serum führen können, zum Beispiel eine Therapie mit Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI), eine Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, eine Typ-A-Gastritis, ein Prostata-Karzinom, ein Hepatozelluläres Karzinom (HCC) oder eine Leberzirrhose (16,31). Unter Therapie mit Somatostatin-Analoga, kommt es meist zu einer Senkung des Serum-Cg A (21). Ein Anstieg des Serum-Cg A während einer solchen Therapie, kann als Zeichen für nachlassenden Therapieerfolg und/ oder Zunahme an Tumormasse interpretiert werden (21).

Pankreastatin ist ein Spaltprodukt des Cg A, welches nur im Falle metastasierter NEN ansteigt und nicht durch Einnahme von PPIs beeinflusst wird (7,15). Erhöhte Serum-Werte von Pankreastatin über 500 pmol/L zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, haben sich als prognostisch ungünstig herausgestellt (21). Außerdem sind erhöhte Pankreastatin-Werte ein Indikator für Lebermetastasen, daher wird empfohlen Pankreastatin zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und als Verlaufsmarker während Therapie und Follow-Up regelmäßig zu bestimmen (21). Auch das pankreatische Polypeptid (PP) kann als Marker herangezogen werden, es finden sich hohe Serumkonzentrationen bei 50 – 80 % der pNEN, vor allem bei den nicht-funktionellen pNEN (7). Besonders eine kombinierte Bestimmung von Cg A und PP im Serum erscheint sinnvoll, da so für pNEN eine Sensitivität von über 90 % erreicht werden kann (21).

Die neuronspezifische Enolase (NSE) ist ein Enzym, welches hauptsächlich in Zellen neuronalen und neuroektodermalen Ursprungs vorkommt. Es finden sich erhöhte Serumwerte beim Schilddrüsen- und Prostatakarzinom, bei kleinzelligen Lungenkarzinomen, Karzinoiden, Neuroblastomen, GEP-NEN und Phäochromozytomen (21). pNEN-PatientInnen weisen in 83 – 100 % der Fälle erhöhte NSE-Werte im Serum auf (19). Trotz ihrer hohen Sensitivität von bis zu

100 %, eignet sich die NSE aufgrund ihrer geringen Spezifität (33 %) nur bedingt als Serum-Marker zur Erstdiagnose neuroendokriner Tumore (21).

1.5.5.2 Hormone

Die Einteilung der pNEN in *funktionell* oder *nicht funktionell* lässt sich nicht immer eindeutig treffen (22). Tumore, die durch Übersekretion eines biologisch aktiven Hormons (bzw. Peptids oder Amins) eine entsprechende Symptomatik verursachen, können als funktionell bezeichnet werden, während sich bei einigen pNEN erhöhte Serumspiegel eines Hormons nachweisen lassen ohne, dass eine entsprechende Klinik vorliegt (22). Diese werden dann trotz erwiesener Hormonproduktion- und Sekretion als nicht-funktionelle pNEN bezeichnet (22). Mit oder ohne Vorliegen eines hormonellen Syndroms, empfiehlt sich im Rahmen der Erstdiagnose die routinemäßige Bestimmung der Nüchternwerte von für pNEN typischer Hormone wie Insulin, Glukagon, Gastrin oder VIP im Serum, da ausgehend von diesen Werten weitere Bestimmungen im Rahmen des Follow-Up als Tumormarker herangezogen werden können (22).

1.5.5.3 Histopathologie

Die definitive Diagnose einer pNEN kann nur durch eine histopathologische Untersuchung gesichert werden (7). Dafür kann eine Biopsie aus dem Primärtumor entnommen werden, z.B. durch Feinnadelaspiration im Rahmen eines EUS, oder aus bestehenden Lebermetastasen mittels Ultraschall- oder CT-geführter transkutaner Feinnadelpunktion, bzw. kann die histopathologische Diagnostik am Operationspräparat erfolgen (11). Die histologische Beurteilung des Tumorgewebes ist nicht nur entscheidend für die eindeutige Diagnose einer pNEN, sondern erlaubt auch ein Tumor-Grading und immunhistochemische Untersuchungen, welche bei primär aus Metastasen gewonnenem Biopsiematerial Hinweise auf das Ursprungsgewebe des Tumors geben können (22). Prognostisch relevant bei pNEN sind die Untersuchungsergebnisse bezüglich Differenzierungsgrad, Mitoserate und Ki67/ MIB1-Proliferationsindex der Tumorzellen und der Nachweis von Gefäßeinbrüchen (11,15). Immunhistochemisch positive Färbungen für die neuroendokrinen Generalmarker Cg A und Synaptophysin sind obligat für die Diagnose neuroendokriner Tumore (11,13). Synaptophysin ist ein integrales Membranprotein kleiner intrazellulärer Vesikel, welche in allen normalen und neoplastischen neuroendokrinen Zellen

vorkommen (13). Gemäß ENETS zeigen gut differenzierte G1- und G2-Tumore eine diffuse bzw. ausgeprägte Anfärbarkeit für Cg A und Synaptophysin, wohingegen schlecht differenzierte G3-Tumore häufig Nekroseherde und eine deutlich verringerte Expression von Cg A aufweisen, jedoch starke Expression von Synaptophysin zeigen (32). Die meisten pNEN weisen in immunhistochemischen Untersuchungen eine Expression verschiedener Hormone auf (22). Dazu gehören typische Inselzellhormone wie Insulin, Glukagon, Somatostatin und das pankreatische Polypeptid (PP), aber auch ektope Hormone, die normalerweise nicht von den Inselzellen produziert werden, wie Gastrin, das vasointestinale Peptid (VIP), Serotonin, adrenocorticotropes Hormon (ACTH), Corticotropin Releasing Hormon (CRH), Parathormon-related protein (PTHrp), Parathormon (PTH), Growth Hormon Releasing Hormon (GHRH), Growth Hormon (GH), Calcitonin, Ghrelin, humanes Choriogonadotropin (hCG) und Renin (22). Bei einigen pNEN kommt es zur Sekretion der immunhistochemisch nachweisbaren Hormone, welche biologisch aktiv sein können (22). Das immunhistochemische Profil der Hormonexpression einer pNEN kann sich im Krankheitsverlauf verändern, außerdem können primär nicht-funktionelle pNEN im Verlauf funktionell werden (22).

1.5.6 Klassifikation

Laut WHO Klassifikation 2010 haben alle NEN malignes Potenzial (7). Ein gesondertes TNM-Staging-System für pNEN, sowie ein Grading-System basierend auf der Proliferationsaktivität der Tumorzellen (Ki67-Proliferaionsindex und Mitoserate) wurden erstmals 2006 von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) vorgeschlagen (32). Das American Joint Committee on Cancer (AJCC) stellte im Jahr 2009 ein TNM-Staging-System für pNEN vor, welches dem TNM-System für das Adenokarzinom des Pankreas entspricht (17). Die pNEN werden nun nicht mehr, wie in der vorangegangenen WHO Klassifikation aus dem Jahre 2000, in benigne und maligne Tumore und Tumore mit unsicherem biologischem Verhalten (Borderline-Tumore) unterteilt, sondern anhand von Tumor-Stage und Tumor-Grade klassifiziert (7). Die beiden Klassifikationssysteme für pNEN der ENETS und des AJCC unterscheiden sich hinsichtlich der Definition der T-Stadien und der nur in der ENETS-Klassifikation angeführten Grading-Methode anhand der Proliferationsaktivität (17).

1.5.6.1 Staging

Die WHO-Klassifikation 2010 für Tumore des Verdauungstrakts empfiehlt ein Staging aller GEP-NEN gemäß dem 2009 veröffentlichten TNM-System der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und verweist auch auf das TNM-System der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) aus dem Jahre 2010 (7). Diese beiden TNM-Klassifikationen unterscheiden sich in einigen Punkten, vor allem betreffend der Kriterien für die Bestimmung der T-Stadien für NEN des Magens, des Pankreas und der Appendix (7).

Um trotz zweier parallel existierender TNM-Staging-Systeme eine einheitliche Klassifikationsmethode zu gewährleisten, schlagen Ramage et al. folgendes Vorgehen vor: Tumor-Grading entsprechend WHO 2010 Grading System, Tumor-Staging sowohl mittels UICC/ AJCC 2009, als auch mittels ENETS 2010, falls ein Unterschied besteht, mit jeweiliger Angabe des verwendeten TNM-Systems, sowie eine genaue Dokumentation der dem T-Staging zugrundeliegenden Befunde (7). Rindi et al. haben 2012 die Ergebnisse einer international angelegten Kohorten-Studie veröffentlicht, in der die beiden TNM-Staging-Systeme miteinander verglichen wurden (25). Schlussfolgerung dieser Studie ist, dass die ENETS Klassifikation der UICC/ AJCC Klassifikation überlegen ist. Nur mittels ENETS-System konnten PatientInnen in vier Risikogruppen mit statistisch signifikanten Unterschieden bezüglich des Mortalitätsrisikos eingeteilt werden.

T-Stadium	ENETS 2010	UICC/AJCC/WHO 2010
T1	Begrenzt auf Pankreas, < 2 cm	Begrenzt auf Pankreas, ≤ 2 cm
T2	Begrenzt auf Pankreas, 2-4 cm	Begrenzt auf Pankreas, > 2 cm
T3	Begrenzt auf Pankreas, > 4 cm oder Invasion von Duodenum oder Gallengang	Pankreasüberschreitend, ohne Beteiligung der A. mesenterica superior
T4	Invasion benachbarter Organe (Magen, Milz, Colon, Nebennieren) oder Einbruch in große Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica superior)	Beteiligung von Truncus coeliacus und A. mesenterica superior

Tabelle 1: Kriterien für die Bestimmung des T-Stadiums gemäß ENETS und gemäß UICC/AJCC/WHO 2010 (25)

ENETS TNM-Staging		UICC/AJCC/WHO TNM-Staging	
I	T1, N0, M0	IA	T1, N0, M0
Ila	T2, N0, M0	IB	T2, N0, M0
Ilb	T3, N0, M0	IIA	T3, N0, M0
IIla	T4, N0, M0	IIB	T1-T3, N1, M0
IIlb	Jedes T, N1, M0	III	T4, jedes N, M0
IV	Jedes T, jedes N, M1	IV	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 2: Kriterien für das TNM-Staging gemäß ENETS und gemäß UICC/AJCC/WHO 2010 (25)

1.5.6.2 Grading

Die WHO-Klassifikation 2010 unterteilt die GEP-NEN histopathologisch in gut und mäßig differenzierte neuroendokrine Tumore (NET) vom Grad 1 oder 2 und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (NEC) vom Grad 3 (4,24). Bei den NEC unterscheidet man zusätzlich zwischen großzelligen und kleinzelligen Karzinomen (4). Außerdem gibt es unter den GEP-NEN die Gruppe der sogenannten gemischt-adenoneuroendokrinen Karzinome (MANEC) (4,24). Das Grading basiert auf Differenzierungsgrad und Proliferationsaktivität der Tumorzellen (7). Über 90 % der pNEN sind gut differenzierte Tumore (16). Die proliferative Aktivität der Tumorzellen wird anhand der Mitoserate der Tumorzellen pro 10 High Power Fields (HPF) und „durch die Bestimmung des Ki67/ MIB-1-Index im Schnittpräparat ermittelt.“ (24 S. 571).

MIB-1 ist ein monoklonaler Antikörper gegen das Ki67-Protein. Ki67 ist ein nukleäres Protein und sogenannter Proliferationsmarker, da es nur im Zellkern von proliferierenden Zellen exprimiert wird (26). Der Ki67-Proliferationsindex kann daher als ein Maß für die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors angesehen werden. Anhand dieses Proliferationsindex und der Mitoserate erfolgt das Grading der GEP-NEN in drei Grade: G1 für einen Proliferationsindex $\leq 2\%$ und /oder eine Mitoserate $< 2/10$ HPF, G2 für einen Proliferationsindex zwischen $3 - 20\%$ und /oder eine Mitoserate von $2 - 20/10$ HPF und G3 ab einem Proliferationsindex $> 20\%$ und/oder einer Mitoserate $> 20/10$ HPF (24,33).

Tumorgrad	Ki67	Mitosen/10 HPF
G1	$\leq 2\%$	< 2
G2	$3-20\%$	$2-20$
G3	$>20\%$	>20

Tabelle 3: Grading-Kriterien für GEP-NEN (24,33)

1.5.7 Therapie

Der therapeutische Ansatz sollte, wann immer möglich, kurativ sein (7). Die vollständige Resektion (R0) allen Tumorgewebes ist bislang die einzige Möglichkeit zur Heilung von pNEN-PatientInnen (7,16). Im Falle inoperabler oder metastasierter Tumore, liegt der Schwerpunkt der Therapie auf Krankheitseindämmung, Symptomenkontrolle und der Erhaltung einer guten Lebensqualität (7). Grundlegend für das therapeutische Vorgehen bei pNEN ist die Zusammenschau aller erhobenen Befunde (7). Bildgebende Verfahren geben Auskunft über Lokalisation, Größe und Ausdehnung des Tumors, über Metastasierung und Somatostatin-Rezeptor-Status (7,19). Die Diagnose nicht-funktioneller pNEN muss histologisch gesichert sein (19). Tumor-Grading und Tumor-Staging sind essentiell für die Therapieplanung. Zu berücksichtigen sind außerdem individuelle patientenbezogene Faktoren (7). War der therapeutische Zugang bei pNEN aufgrund ihres indolenten Charakters früher eher abwartend und zurückhaltend, hat sich in den letzten 10 bis 20 Jahren ein aggressiver Therapieansatz entwickelt, welcher die Beseitigung von so viel Tumormasse wie möglich vorsieht (22). Dieses aggressive Vorgehen basiert auf chirurgischen, lokoregionalen und systemischen Therapiemaßnahmen und der Kontrolle von Komplikationen (22). Es bedarf dafür eines multidisziplinären Expertenteams der Fachgebiete Endokrinologie, Onkologie, Gastroenterologie, diagnostische und interventionelle Radiologie, Nuklearmedizin, Pathologie und Chirurgie (22).

1.5.7.1 Chirurgie

Operative Eingriffe bei pNEN erfolgen mit kurativer oder palliativer Zielsetzung (7). Laut WHO Klassifikation korrelieren Tumorgöße und malignes Potenzial, wodurch ein aggressives chirurgisches Vorgehen bei alle pNEN > 2cm mit lokalem Tumorwachstum gerechtfertigt ist (7). Die vollständige chirurgische Resektion stellt die einzig kurative Therapieoption für pNEN dar und sollte daher immer in Erwägung gezogen werden (9). Auch dann, wenn der Tumor nicht mit Sicherheit in sano reseziert werden kann, oder bereits lokal oder hepatisch metastasiert hat (9,18). „Selbst in Situationen, in denen nicht sicher eine R0-Situation erreicht werden kann oder bereits eine Metastasierung vorliegt, kann die Operation indiziert sein. So wurde beispielsweise für pankreatische NET gezeigt, dass sich erstens die Prognose bei R1-Resektion gegenüber der bei R0-Resektion nicht

signifikant unterscheidet und zweitens für die R2-Resektion (Debulking) ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Exploration besteht.“ (9 S. 586). Ein Debulking wird hauptsächlich dann empfohlen, wenn es möglich erscheint, mehr als 90 % der präoperativ beurteilbaren Tumormasse (inklusive Metastasen) entfernen zu können (19). Chirurgische Interventionen bei malignen pNEN im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit nicht-resektablen Fernmetastasen sind zwar umstritten, einige Studien zeigen allerdings, dass ein aggressives chirurgisches Vorgehen in jedem Tumorstadium einen Vorteil für die PatientInnen darstellt, da das Gesamtüberleben verlängert wird, und dieses Vorgehen daher angestrebt werden sollte (2,21,34).

Die alleinige Resektion des Primärtumors im Falle synchroner, inoperabler Lebermetastasen wird kontrovers diskutiert (35). Eine Empfehlung für dieses Vorgehen liegt bislang nicht vor (3). Einige Studienergebnisse zeigen, dass durch Entfernung des Primärtumors eine höhere Gesamtüberlebenszeit, niedrigere Komplikationsraten, eine bessere Symptomenkontrolle und ein besseres Ansprechen auf Begleit- und Anschlusstherapien erreicht werden können (21,36-38). pNEN, welchen ein MEN1-Syndrom zugrunde liegt, sollten chirurgisch entfernt werden (9). Dies gilt im Besonderen für MEN1-assoziierte Gastrinome, Glukagonome und nicht-funktionelle pNEN (9). Durch die frühzeitige Resektion kann die Metastasierungsrate in die Leber verringert und das Mortalitätsrisiko der Tumore erniedrigt werden (9).

Bei nicht metastasierten, kleinen pNEN (< 2 cm), bedeutet die chirurgische Resektion in den meisten Fällen die Heilung (4). Es besteht jedoch Uneinigkeit bezüglich der Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention bzw. der therapeutischen Handhabung bei kleinen, asymptomatischen und indolenten Tumoren (3). Gemäß ENETS Consensus Guidelines könnte, vor allem bei nicht-funktionellen pNEN kleiner als 2 cm, in einigen Fällen auch vorerst ein wachsames Beobachten und Abwarten in Erwägung gezogen werden (33). Im ersten Jahr nach Diagnosestellung sollte dabei alle 3 Monate ein intensives Follow-Up erfolgen, anschließend dann alle 6 Monate für insgesamt 3 Jahre (3).

Knochenmetastasen einer pNEN sind als prognostisch sehr ungünstig einzustufen und gelten laut einiger Quellen als Kontraindikation für eine Operation (3). Gemäß ESMO sollte bei allen als G3 eingestuften pNEN, also allen pNEC, kein chirurgischer Eingriff erfolgen (18).

Die gängigen Operationsverfahren für pNEN sind die Enukeation, die Segmentresektion, die klassische oder pyloruserhaltende Whipple-Operation, die Pankreaslinksresektion (mit oder ohne Splenektomie), sowie die totale Pankreatektomie (7,16,17). Die regionalen Lymphknoten sollten dabei stets routinemäßig mitentfernt werden, außerdem sollte ein intraoperativer Ultraschall des Pankreas, sowie eine Exploration der Leber und der gesamten Bauchhöhle erfolgen (11). Der operative Zugang sollte durch eine Laparotomie geschaffen werden, laparoskopische Eingriffe werden nicht routinemäßig empfohlen, da so die erforderliche Miterfassung der regionalen Lymphknoten nicht im ausreichenden Umfang durchgeführt werden kann und auch keine genaue intraoperative Exploration und keine gute Beurteilung der Tumorausdehnung (Invasion, Metastasierung) möglich sind (18).

1.5.7.1.1 Enukeation

Diese Methode eignet sich für gut abgrenzbare, benigne Tumore, die weniger als 2 cm messen, und im Pankreas mindestens 3 mm vom Ductus pancreaticus entfernt liegen (11). Vor allem Insulinome werden häufig mittels Enukeation reseziert (7,19). Präoperativ kann durch die Papilla Vateri ein Stent in den Ductus pancreaticus eingelegt werden, wodurch das Risiko einer intraoperativen Beschädigung des Ductus gesenkt wird (17). Kommt es bei der Operation zur Verletzung des Ductus pancreaticus oder zu dessen Abschnürung durch Nahtmaterial, können postoperativ Komplikationen wie pankreatische Fisteln oder abdominelle Abszesse entstehen (17). Generell hat diese Operationsmethode keine nennenswerte Auswirkung auf die Morbidität und Mortalität, die Länge des Krankenhausaufenthaltes und das Überleben (15).

1.5.7.1.2 Pankreasteilresektion/ Segmentresektion

Diese Operationsmethode findet meist Anwendung bei Corpus- oder Cauda-Tumoren, welche weniger als 3 mm vom Ductus pancreaticus entfernt liegen (11).

1.5.7.1.3 Pankreaslinksresektion mit oder ohne Splenektomie

Die Pankreaslinksresektion wird vor allem bei Tumoren des Pankreaskörpers und Pankreasschwanzes durchgeführt (17). Infiltriert der Tumor die Vena und/oder Arteria lienalis, erfolgt zeitgleich die Splenektomie (17).

1.5.7.1.4 Totale Pankreatektomie

Die Indikation zur totalen Pankreatektomie besteht selten, und ein Grund für dieses operative Vorgehen können diffus im gesamten Pankreas verteilte, multiple neuroendokrine Neoplasien sein, wie sie beispielsweise bei MEN1-PatientInnen typischerweise auftreten (1).

1.5.7.1.5 Whipple-Operation (klassisch oder pyloruserhaltend)

Diese Operationsmethode empfiehlt sich bei großen Tumoren des Pankreaskopfes oder-Körpers, welche eventuell die Papilla Vateri oder das Duodenum infiltrieren (17). Dabei wird eine En-bloc-Resektion von Pankreaskopf und –Korpus mitsamt dem Duodenum vorgenommen, bei der klassischen Operation nach Kausch-Whipple wird zusätzlich eine Magenteilresektion durchgeführt, außerdem werden Gallenblase und Ductus choledochus mitentfernt sowie die peripankreatischen Lymphknoten und die Lymphknoten im Ligamentum hepatoduodenale (39). Die Rekonstruktion erfolgt durch Anastomosierungen mittels terminolateraler Pankreatikojejunostomie oder Pankreatikogastrostomie, terminolateraler Hepatikojejunostomie und Gastrojejunostomie mit Braun' scher Fußpunktanastomose bei der klassischen Whipple-Operation, bzw. terminolateraler Duodenojejunostomie beim pyloruserhaltenden Verfahren (39,40). Die klassische Operation nach Kausch-Whipple hat eine Letalität $\leq 2\%$ (39). Das Langzeitüberleben von PatientInnen nach Whipple-Operationen ist im Vergleich zu den anderen Operationsmethoden bei pNEN erniedrigt, was vermutlich auch durch das erhöhte peri- und postoperative Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko bedingt wird (1).

1.5.7.2 Konservative Therapie

Im fortgeschrittenen Tumorstadium, bzw. im Falle von Krankheitsprogression oder eines Rezidivs, und ohne Möglichkeit zur chirurgischen Resektion, bestehen für pNEN einige konservative Therapieoptionen. Ziele dieser systemischen Therapien sind die Eindämmung der Krankheitsprogression, Verlängerung der Überlebenszeit und die Verbesserung der Lebensqualität der PatientInnen durch Symptomenkontrolle (7,15,30).

1.5.7.2.1 Somatostatin-Analoga (SSA)

Durch synthetische Somatostatin-Analoga (SSA), wie Octreotid und Lanreotid, kann man sich die inhibitorischen Effekte von Somatostatin therapeutisch zu Nutzen machen, wenn Tumorzellen auf ihrer Zelloberfläche Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) mit hoher Affinität für diese Somatostatin-Analoga aufweisen (7). Von den 5 bekannten SSTR-Subtypen exprimieren pNEN vor allem SSTR2 und SSTR5 in hoher Dichte (7,19). Die SSA Octreotid und Lanreotid binden besonders stark an SSTR2 und weniger stark an SSTR5 (7). Ein neueres SSA, Pasireotid, bindet mit gleich hoher Affinität an die SSTR-Subtypen 1, 2, 3 und 5 (3). Die SSA werden sowohl zur Symptomenkontrolle bei funktionellen pNEN, als auch zur Eindämmung des Tumorwachstums der pNEN eingesetzt (7,16,30). Ihre symptomatische Effektivität zeigt sich anhand biochemischer Ansprechraten durch Hemmung der Hormonproduktion und -Sekretion der Tumore bei 30 – 70 % der PatientInnen und einer Verbesserung der hormonell bedingten Symptomatik bei der Mehrheit der PatientInnen (7). Eine tatsächliche Tumorregression durch eine SSA-Therapie zeigte sich bislang bei weniger als 10 %, eine Tumorstabilisierung konnte bei 40 – 80 % der pNEN-PatientInnen festgestellt werden (3). ESMO empfiehlt eine Therapie mit Somatostatin-Analoga für alle funktionellen und nicht-funktionellen G1- und G2-pNEN (18). Bei metastasierten NEC (G3) ist eine SSA-Therapie nicht indiziert (18).

1.5.7.2.2 Chemotherapie

Seit 1984 war lediglich Streptozotocin, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Doxorubicin, zur Behandlung fortgeschrittener, nicht resektabler pNEN zugelassen (10). Alle PatientInnen mit schlecht differenzierten, oder rasch fortschreitenden, inoperablen pNEN sind Kandidaten für eine Chemotherapie (15). Das aktuelle Therapieschema für PatientInnen mit inoperablen Lebermetastasen fortschreitender, gut differenzierter G1- oder G2-pNEN besteht in einer Polychemotherapie aus Streptozotocin/ 5-Fluorouracil/ Doxorubicin (18). Die Ansprechrate bei diesem Therapieschema beträgt etwa 35 – 40 % (11). Laut erster Studienergebnisse scheint eine Therapie mit Temozolomid, auch in Kombination mit Capecitabin, wirksam bei gut differenzierten pNEN mit einem Ki67 > 10 % (18). In einer retrospektiven Studie konnte durch die Kombination von Temozolomid und Capecitabin bei metastasierten, gut differenzierten pNEN eine

partielle Ansprechrate von bis zu 70 % mit einem progressionsfreien Überleben von 18 Monaten und einer 2-Jahres-Überlebensrate von 92 % erreicht werden (41). Bei PatientInnen mit Lebermetastasen schlecht differenzierter G3-NEC sollte möglichst frühzeitig eine Therapie mit Cisplatin und Etoposid versucht werden (18). Die Ansprechraten für dieses Therapieschema betragen 42 – 67 % (3). Es bestehen derzeit keine anderen etablierten Therapieoptionen für inoperable NEC, allerdings gibt es retrospektive Studien, die eine Kombination aus Temozolomid, Capecitabin und Bevacizumab als wirksam erweisen (18).

1.5.7.2.3 Targeted Therapies

Die (molekularbiologische) Forschung auf dem Gebiet der familiären Tumorsyndrome, wie MEN1, VHL, NF1, oder Tuberöser Sklerose, hat bereits einige der genetischen Grundlagen der Tumorentstehung im Rahmen dieser Syndrome ergeben, wie Mutationen in gut erforschten Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, die auch für pNEN prädisponieren (10). „Unfortunately the underlying genetic abnormalities in these syndromes are relevant in only a subset of the sporadic pNETs.“ (10 S. 170). Trotzdem ist es ein richtungsweisender Schritt bei dem Versuch, die molekulargenetischen Grundlagen der Entstehung von pNEN zu erforschen und zu verstehen, um letztlich zielgerichtete Therapien entwickeln zu können. 2011 wurden zwei neue Agenzien von der Food and Drug Administration (FDA) zur Therapie nicht resektabler pNEN zugelassen: Sunitinib und Everolimus (20). Sie wirken gezielt an zellulären Signaltransduktionskaskaden, die an Tumorwachstum und Angiogenese beteiligt sind (30). Sunitinib ist ein Multikinase-Inhibitor (Tyrosin-Kinase-Inhibitor) und bindet an VEGF-R, PDGF-R, c-kit, RET und FLT-3 (11). Es hemmt dadurch vor allem die Angiogenese des Tumors und induziert die Apoptose von Perizyten und Endothelzellen (21,30). Everolimus (RAD001) ist ein Rapamycin-Analogen und Inhibitor des mammalian target of rapamycin (mTOR)-Signalwegs, hemmt somit Wachstum und Teilung der Tumorzellen und unterbindet ebenfalls die Angiogenese des Tumors (10,20). mTOR ist eine Serin-Threonin-Kinase, die an der Regulation von Zellwachstum und Apoptose beteiligt ist (21). Da es sich bei den pNEN um stark vaskularisierte Tumore handelt, die häufig eine Überexpression von VEGF-R zeigen und für deren Wachstum und Überleben VEGF eine wichtige Rolle spielt, führt die Hemmung der Angiogenese zur

Eindämmung des Tumorwachstums (3,30). Die RADIANT (RAD001 in advanced neuroendocrine tumors)-1-Studie erwies die Wirksamkeit von Everolimus bei fortgeschrittenen, metastasierten pNEN, welche unter Chemotherapie eine Tumorprogression gezeigt hatten (20,21). Die Monotherapie mit Everolimus führte bei 68 % der PatientInnen zu Stable Disease, in Kombination mit Octreotid konnte dies bei 80 % der PatientInnen erreicht werden (21). Außerdem kam es unter Therapie mit Everolimus zu Absenkungen der Serum-Werte von Cg A bei 50 % und von NSE bei 68 % der PatientInnen, wobei besonders mehr als 50 %-ige Absenkungen der Ausgangswerte innerhalb der ersten 4 Wochen nach Therapiebeginn mit einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben einhergingen (21). In der RADIANT-3-Studie wurde Everolimus als Primärtherapie bei inoperablen oder metastatischen pNEN eingesetzt, wobei sich unter Therapie mit Everolimus das progressionsfreie Überleben im Vergleich zum Placebo von 4,6 auf 11 Monate verlängerte (10,20,21). Eine signifikante Reduktion der Tumormasse zeigte sich nur sehr selten, gewöhnlich bei weniger als 10 % der behandelten PatientInnen (20). Um eine Tumorregression zu erzielen, scheint Everolimus als Monotherapie nicht geeignet, allerdings kann es wohl in Kombination mit Chemotherapeutika oder PRRT deren Wirksamkeit verstärken (20). Eine Phase-III-Studie (A6181111) ergab für Sunitinib im Vergleich zum Placebo eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 5,5 auf 11,4 Monate (10).

Sunitinib und Everolimus können zur Therapie von fortgeschrittenen, inoperablen G1- und G2-pNEN mit einem Ki67-Proliferationsindex von 2 – 20 % eingesetzt werden (18). Sowohl Sunitinib, als auch Everolimus, vermögen das progressionsfreie Überleben bei fortgeschrittenen pNEN zu verlängern (30).

Daten in Bezug auf Langzeittoxizität einer Therapie mit Sunitinib oder Everolimus liegen bislang nicht vor (11). Beide Agenzien werden derzeit nicht als Primärtherapie bei fortgeschrittenen pNEN empfohlen, sondern sollen erst nach Therapieversuchen mit Chemotherapeutika, Somatostatin-Analoga und lokoregionalen Therapieoptionen zum Einsatz kommen (11).

Direkte Vergleichsstudien zwischen einer Therapie mit Sunitinib und einer Therapie mit Everolimus bei pNEN liegen bisher nicht vor.

1.5.7.2.4 Radiopeptid-Therapie (PRRT)

Die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT) mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga zählt zu den neueren Therapieoptionen für fortgeschrittene, nicht resektable pNEN und ist laut ESMO für alle funktionellen und nicht-funktionellen NEN mit positivem Somatostatin-Rezeptorstatus geeignet (18). Eingesetzt werden vor allem ¹⁷⁷Lutetium-DOTATATE und ⁹⁰Yttrium-DOTATOC, welche beide gute Ansprechraten zeigen (42). Einige Phase-II-Studien und retrospektive Studien zeigen partielle Tumor-Remissionen in 0 – 33 %, wobei pankreatische NEN höhere Remissionsraten erreichten als NEN des Mitteldarms (11). Die neoadjuvante Radiopeptid-Therapie zum Zwecke eines präoperativen Down-Staging scheint vielversprechend (42). Auch ein adjuvanter Einsatz der PRRT, sowie die Kombination der PRRT mit Everolimus und Sunitinib könnten sich bewähren, Studien dazu liegen bisher nicht vor (42).

1.5.8 Follow-Up

Die Follow-Up-Untersuchungen bei pNEN sollten allgemein mittels Bestimmung neuroendokriner Tumormarker (Cg A, NSE) und Hormone im Serum, sowie bildgebender Verfahren erfolgen (18). Nach kurativen Operationen kann ein Follow-Up einmal pro Jahr stattfinden, außer es ergeben sich Anzeichen für ein Rezidiv (11). Nach R0- oder R1-Resektionen von G1- und G2-Tumoren, sollte eine CT oder MRT alle 3 – 6 Monate, bei G3-Tumoren alle 2 – 3 Monate, stattfinden (18). Bei nachgewiesenermaßen Somatostatin-Rezeptor-positiven Tumoren empfiehlt sich eine SSRS (Octreoscan) oder eine PET/ CT mit ⁶⁸Gallium-DOTATOC/-NOC/-TATE nach 18 – 24 Monaten (18). Bei PatientInnen mit Metastasen sollte alle 3 – 6 Monate eine Beurteilung der Krankheitsprogression, bzw. eine Kontrolle bezüglich tumorbedingter Symptome erfolgen, und bei gegebener Symptomatik eine entsprechende Therapie zur Symptomenkontrolle angesetzt werden (11). Im Falle einer Krankheitsprogression bzw. eines Rezidivs, sollte eine erneute Biopsie des Tumor- bzw. Metastasengewebes zur Bestimmung des aktuellen Proliferationsindex erfolgen (18).

1.6 Nicht-funktionelle pNEN

1.6.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Etwa 60 % aller pNEN sind nicht funktionell (4). Sie treten meist in der 4. oder 5. Lebensdekade auf (22). Häufig bestehen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lebermetastasen (22). Zwischen 80 – 100 % aller MEN1-PatientInnen und 10 – 17 % aller VHL-PatientInnen entwickeln nicht-funktionelle pNEN (19).

1.6.2 Klinik

Die nicht-funktionellen pNEN verursachen keine charakteristischen hormonellen Syndrome und werden oft erst relativ spät diagnostiziert (19). Bei Erstdiagnose sind 70 % der nicht-funktionellen pNEN größer als 5 cm (19). Es können Tumormasseneffekte auftreten, wie abdominelle Schmerzen (40 – 60 %) und Ikterus (30 – 40 %), und es kann zu Gewichtsverlust (25 – 50 %) kommen (19,21).

1.6.3 Diagnostik

In einigen Fällen werden nicht-funktionelle pNEN im Rahmen einer aus anderen Gründen durchgeführten Operation oder bildgebenden Untersuchung als Inzidentalom entdeckt, oder aber, wenn sie im fortgeschrittenen Stadium durch ihre Größe, Invasion in benachbarte Organe oder Metastasierung entsprechende Symptome verursachen (4). CT, MRT, EUS und SSRS sind generell gut geeignet zur Darstellung von nicht-funktionellen pNEN (22). Obwohl kein hormonelles Syndrom auftritt, bestehen bei nicht-funktionellen pNEN oft erhöhte Serumspiegel eines Hormons, oder eine immunhistochemisch nachweisbare Hormonexpression (4,22). Man kann diese Tumore in dem Fall als „hormonproduzierende pNEN“ bezeichnen (4). Außerdem finden sich bei den nicht-funktionellen pNEN häufig erhöhte Serum-Spiegel von Pankreatischem Polypeptid (PP), Cg A, NSE, HCG-Untereinheiten, Calcitonin und Neurotensin (11). Erhöhte Cg A-Spiegel im Serum finden sich bei 69 – 100 % der PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN, PP ist bei 50 – 100 % der PatientInnen erhöht (19). Die definitive Diagnose nicht-funktioneller pNEN muss histologisch bestätigt werden (19,22).

1.6.4 Therapie

Die chirurgische Resektion ist wie bei allen pNEN die einzig kurative Therapieoption (15). Etwa 80 % der nicht-funktionellen pNEN exprimieren

Somatostatin-Rezeptoren, und sind daher für eine Therapie mit Somatostatin-Analoga oder eine Radiopeptid-Therapie geeignet (15).

1.6.5 Prognose

Zwischen 60 – 90 % der nicht-funktionellen pNEN sind maligne (21). Bei Erstdiagnose sind 70 % der nicht-funktionellen pNEN größer als 5 cm, und mehr als 60 % haben bereits in die Leber metastasiert (19). Lymphknotenmetastasen finden sich bei 30 % und gehen einher mit einem erhöhten Rezidivrisiko (21). Nicht-funktionelle pNEN kleiner als 2 cm sind nur in etwa 6 % maligne (3). Das 5- bzw. 10-Jahres-Überleben beträgt für nicht-funktionelle pNEN etwa 65 % bzw. 45 % (4).

1.7 Funktionelle pNEN

Etwa 40 % aller pNEN sind funktionell, das heißt sie produzieren und sezernieren biologisch aktive Hormone bzw. Peptide oder Amine in solchem Ausmaße, dass ein hormonelles Syndrom auftritt (18). Dazu gehören die pankreatischen Inselhormone Insulin, Glukagon und Somatostatin, aber auch ektope Hormone wie VIP, Gastrin und weitere, sehr seltene, wie beispielsweise ACTH und GHRH (4). Die Diagnose funktioneller pNEN kann anhand typischer Symptome, erhöhter Serum-Werte entsprechender Hormone, klinischer Tests und dem Nachweis eines neuroendokrinen Tumors in der Bildgebung gestellt werden und basiert nicht auf immunhistochemischen Befunden (11,19). Im Folgenden werden die häufigsten funktionellen pNEN beschrieben.

1.7.1 Insulinome

1.7.1.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Insulinome sind die am häufigsten vorkommenden funktionellen pNEN (11,43). Etwa 48 % aller funktionellen pNEN sind Insulinome, ihre Inzidenz beträgt 1 – 3/ Mio/ Jahr (3,9,11). Es zeigt sich einen Altersgipfel in der 5. Lebensdekade und eine leichte Prädominanz des weiblichen Geschlechts (11,22). Bei 4 – 7 % aller Insulinome liegt ein MEN1-Syndrom vor, sehr selten eine NF1 (4). Andererseits entwickeln etwa 20 % der MEN1-PatientInnen ein Insulinom (19). Insgesamt sind weniger als 10 % der Insulinome maligne (9,11). Es handelt sich in 90 – 95 % der Fälle um benigne Tumore mit einer Größe zwischen 0,5 – 2 cm, etwa 8 – 10 % der Insulinome sind größer als 2 cm und dann zumeist maligne

(4,11). Der Primärtumor liegt in 99 – 100 % der Fälle im Pankreas (19). Die Diagnose eines Insulinoms erfolgt meist frühzeitig, da bereits kleine Insulinome symptomatisch werden (4).

1.7.1.2 Klinik

Die autonome Insulinproduktion des Tumors führt zur Hyperinsulinämie, was bei den PatientInnen (spontane) hypoglykämische Episoden auslöst und bis zum hypoglykämischen Schock führen kann (19). Die Hypoglykämie äußert sich sowohl in vegetativen Symptomen, verursacht durch die gesteigerte Ausschüttung von Katecholaminen, wie Schweißausbrüchen, Zittern und Schwächegefühl, Tachykardien und Palpitationen, als auch in zentralnervösen Symptomen, wie Sprach- und Sehstörungen, Verwirrtheit, Somnolenz oder Erregungszuständen, bis hin zu Lähmungen und Krämpfen (11,44). Die typische Klinik eines Insulinoms kann durch die Whipple-Trias zusammengefasst werden (43). Diese besteht aus 1. durch Nahrungskarenz ausgelösten Spontanhypoglykämien mit Plasma-Glucose-Werten $\leq 2,2$ mmol/l, bzw. ≤ 40 mg/dl, 2. hypoglykämischer Symptomatik, und 3. einer prompten Besserung der Symptome nach oraler oder intravenöser Zufuhr von Glucose (11,43). Bis zur tatsächlichen Diagnosestellung vergehen durchschnittlich 4 Jahre (19).

1.7.1.3 Diagnostik

Bei klinischem Verdacht auf ein Insulinom wird die Diagnose anhand folgender biochemischer Parameter gestellt: gemessene Nüchtern-Blutglucosewerte $\leq 2,2$ mmol/l bzw. ≤ 40 mg/dl mit gleichzeitig gemessenen Insulin-Werten $\geq 6,6$ mcU/ml (≥ 36 pmol/l; ≥ 3 U/l gemessen mit ICMA), C-Peptid-Werten ≥ 200 pmol/l, Proinsulin-Werten ≥ 5 pmol/l und Beta-Hydroxybutyrat-Werten $\leq 2,7$ mmol/l, sowie Abwesenheit von Sulfonylharnstoff (und Metaboliten) in Plasma und Urin (11). Diese Werte können während der Durchführung eines 72-Stunden-Fastentest bestimmt werden, welcher als diagnostischer Gold-Standard bei Verdacht auf ein Insulinom gilt (19). Dabei wird unter stationärer Aufsicht durch Nahrungskarenz über maximal 72 Stunden eine Hypoglykämie provoziert und währenddessen engmaschig Glucose, Insulin und C-Peptid im Blut bestimmt (43). Aufgrund der autonomen Insulinsekretion eines Insulinoms kommt es durch den Abfall der Blutglucose nicht zu einer physiologischen gegenregulatorischen Suppression der Insulinausschüttung (43). Der Insulin/Glucose-Quotient steigt bei Insulinom-

PatientInnen über den Wert von 0,3 an, während er bei Gesunden absinkt (43). Der Fastentest wird beendet, sobald eine symptomatische Hypoglykämie auftritt (43).

Insulinome sind mit den meisten der für andere pNEN gängigen bildgebenden Verfahren nicht darstellbar, da sie meist klein (etwa 47 % < 1 cm) sind und in mehr als 70 % der Fälle nur eine geringe Somatostatin-Rezeptor-Dichte aufweisen (11,19). Mittels CT oder MRT können 30 – 66 % der Insulinome aufgefunden werden (22). Zur Lokalisation von Insulinomen gut geeignet ist der EUS mit einer Detektionsrate von 70 – 95 % (11). Falls auch damit der Tumor nicht aufgefunden werden kann, sollte ein selektiver intraarterieller Calciumprovokationstest mit Insulinbestimmung im Lebervenenblut durchgeführt werden. Diese Methode zeigt für die Lokalisation von Insulinomen eine Sensitivität von 88 – 100 % (19).

Ein neuerer Ansatz zur Detektion von Insulinomen zielt auf den Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Rezeptor, welcher von Insulinomen in hoher Dichte exprimiert wird (22). Nach intravenöser Applikation radioaktiv markierter GLP-1-Rezeptorliganden, wie 111-Indium-DOTA-exendin-4, wird eine Ganzkörper-Szintigraphie und SPECT/ CT durchgeführt, was in ersten Versuchen Detektionsraten bis zu 100 % verzeichnen ließ (22). Kann der Tumor präoperativ nicht lokalisiert werden, erfolgt die intraoperative Exploration des Pankreas mit Palpation und IOUS zur genauen Tumorlokalisierung und Entscheidung über das operative Vorgehen (11).

1.7.1.4 Therapie

Da es sich bei den Insulinomen mehrheitlich um kleine solitäre und benigne Tumore handelt, kann bei 95 – 100 % der Insulinome die Heilung mittels chirurgischer Resektion erreicht werden (11,19). Bei einer Tumorlokalisierung mehr als 3 mm distal des Ductus pancreaticus, kann die Resektion durch Eukleation des Tumors erfolgen, andernfalls wird eine Pankreas-Teilresektion durchgeführt (11). Routinemäßig sollte das Pankreas intraoperativ stets sorgfältig abgetastet werden und ein IOUS erfolgen (11). Bei Insulinomen ist, aufgrund ihrer mehrheitlich gutartigen Dignität im Gegensatz zu den anderen pNEN, auch die laparoskopische Tumorresektion möglich, wenn der Tumor in der vorausgegangenen präoperativen Diagnostik sicher lokalisiert werden konnte (11). Aus diesem Grund ist auch die Entfernung der regionalen Lymphknoten bei

kleinen solitären Insulinomen nicht obligat (11). Ein radikales operatives Vorgehen ist indiziert bei Verdacht auf Malignität oder Rezidiv eines Insulinoms (11). Prä- bzw. intraoperativ und im Falle von inoperablen, malignen Insulinomen, muss die Hypoglykämie unter Kontrolle gebracht werden (19,43). Die PatientInnen werden angehalten, viele kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt (und auch nachts) zu sich zu nehmen, um den Blutzuckerspiegel konstant zu halten (19). PatientInnen mit ausgeprägten Hypoglykämien können in der Nacht vor der Operation eine intravenöse Glucose-Infusion erhalten (45). Vor allem bei inoperablen Insulinomen kann Diazoxid verabreicht werden, wodurch die Hypoglykämie bei 50 – 60 % der PatientInnen kontrolliert werden kann (19,45). Diazoxid ist ein Benzothiadiazid, welches direkt die Insulinfreisetzung inhibiert und zu einer adrenergen Stimulation und damit zur Glykogenolyse führt (19). Es senkt also einerseits den Insulinspiegel und hebt andererseits den Blutglukosespiegel an. Außerdem können bei Somatostatin-Rezeptor-positiven Insulinomen langwirksame Somatostatin-Analoga eingesetzt werden, welche sich bei 35 – 50 % der Insulinom-PatientInnen als wirksam erweisen, es ist aber Vorsicht geboten, da sie in manchen Fällen auch die Hypoglykämie verstärken (19). Bei malignen Insulinomen konnte durch Einsatz des mTOR-Inhibitors Everolimus eine gute Kontrolle der Insulinsekretion und der Hypoglykämie beobachtet werden (11).

1.7.1.5 Prognose

Insulinome haben die beste Prognose unter allen pNEN (25). 90 – 95 % der Insulinome sind benigne, und 95 – 100 % der Insulinom-PatientInnen können durch chirurgische Resektion des Insulinoms geheilt werden (11). Das 5-Jahres-Überleben von Insulinom-PatientInnen liegt bei über 97 % (28). Als prognostisch ungünstig haben sich eine Tumorgroße > 2 cm, sowie ein Ki67 > 2 % und chromosomale Abberationen der Tumorzellen herausgestellt (11). Bei den weniger als 10 % an malignen Insulinomen bestehen zumeist Lebermetastasen, das mediane Überleben liegt dann unter 2 Jahren (11).

1.7.1.6 Follow-Up

Nach kurativer Resektion eines Insulinoms sollte 3 – 6 Monate im Anschluss eine Nachkontrolle erfolgen, danach sind Kontrolluntersuchungen nur noch bei wiederkehrender Symptomatik indiziert (11). Bei multiplen Insulinomen und MEN1-

assoziierten Insulinomen sollte nach deren kurativer Resektion eine jährliche Kontrolle mit genauer Hypoglykämie-Anamnese, sowie Bestimmung von Nüchtern-Glucose, C-Peptid und Proinsulin im Serum erfolgen (11).

1.7.2 Gastrinome

1.7.2.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Gastrinome haben eine Inzidenz von 0,5 – 3/ Mio/ Jahr (9). Etwa 24 % der funktionellen pNEN sind Gastrinome (3). Es zeigt sich ein Altersgipfel zwischen dem 49. und 56. Lebensjahr, sowie eine geringe Prädominanz des männlichen Geschlechts (11,22). Die meisten Gastrinome entstehen sporadisch (22). Bei etwa 20 – 25 % der Gastrinome liegt eine MEN1 vor, und 50 – 60 % aller MEN1-PatientInnen entwickeln ein Gastrinom, welches bei diesen in 70 – 100 % primär duodenal entsteht (11,19).

Die Mehrheit der Gastrinome, etwa 60 – 90 %, ist maligne (19). Am häufigsten finden sich Gastrinome im Bereich des proximalen Duodenums und des Pankreaskopf (4,11). Etwa 70 % der sporadischen Gastrinome bilden sich primär im Duodenum und etwa 25 % im Pankreas, 5 – 15 % entstehen intraabdominal außerhalb von Pankreas und Duodenum, z.B. in Magen, Leber, Gallengang oder Ovar und äußerst selten befindet sich das Primum extraabdominal, z.B. in Herz oder Lunge (11). Die pankreatischen Gastrinome sind mit einer Durchschnittsgröße von 3,8 cm größer als die duodenalen Gastrinome, die durchschnittlich 0,93 cm messen (11). Das Risiko für Lymphknoten- oder Lebermetastasen steigt mit zunehmender Tumorgöße (4). Dazu passt, dass bei den pankreatischen Gastrinomen Lebermetastasen häufiger vorkommen (22 – 35 %), als bei duodenalen Gastrinomen (0 – 10 %) (11). 50 % der Gastrinom-PatientInnen haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Lebermetastasen (22).

1.7.2.2 Klinik

Gastrinome verursachen das Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) (11). Dabei kommt es durch die unkontrollierte Gastrinproduktion und - Sekretion des Tumors zu einer Hypergastrinämie, was zu ständiger Anregung und Hyperplasie der Parietalzellen der Magenschleimhaut und folglich vermehrter

Magensäureproduktion führt (44). Dies verursacht die Entstehung von peptischen Ulzera des oberen GIT, abdominalen Schmerzen (75 – 98 %), Diarrhoe (30 – 73 %), Gewichtsverlust (7 – 53 %), gastro-ösophagealen Refluxbeschwerden (GERD) und Sodbrennen (44 – 56 %), Übelkeit und Erbrechen (12 – 30 %) (11). Zwischen dem Auftreten erster Symptome und der tatsächlichen Diagnosestellung eines Gastrinoms vergehen durchschnittlich 5,2 bis 6,1 Jahre (11,19). Auch der weitverbreitete Einsatz von Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPI) trägt zu dieser Verzögerung bei, da durch diese Medikamente die Symptome des ZES sehr gut unter Kontrolle gebracht werden können, und die eigentliche Ursache daher oft ungeklärt bleibt (19).

1.7.2.3 Diagnostik

Die Diagnose eines Gastrinoms stützt sich auf das klinische Bild des ZES sowie auf den Nachweis einer unangemessenen Hypergastrinämie (19). Hierfür sollte der Nüchternwert von Gastrin im Serum bestimmt werden, welcher im Falle eines Gastrinoms bei 97 – 99 % der Betroffenen erhöht ist (19). Es ist dabei zu beachten, dass auch andere Faktoren zu einer Erhöhung des Gastrin-Spiegels im Serum führen können, zum Beispiel die physiologische Reaktion auf eine bestehende Hypo- oder Achlorhydrie, wie sie bei atropher Gastritis auftritt, oder bei PatientInnen ohne ZES unter chronischer Therapie mit PPI entsteht (19). Eine Hypergastrinämie kann außerdem bei Infektion mit *Helicobacter pylori*, Magenausgangsstenosen oder Niereninsuffizienz bestehen (11,19). Der Normalwert des Nüchtern-Serum-Gastrins liegt unter 150 pg/ml, als grenzwertig erhöht gelten Werte zwischen 150 – 1000 pg/ml, Werte über 1000 pg/ml, in Kombination mit einem saurem Magen-pH-Wert < 2, sprechen stark für das Vorliegen eines Gastrinoms (19,22). Zusätzlich sollte die basale Säureproduktion (basic acid output: BAO) des Magens bestimmt und ein Sekretin-Provokationstest durchgeführt werden (19). Ein BAO über 15 mEq/h und ein Anstieg des Serum-Gastrins um mehr als 100 % nach intravenöser Applikation von Sekretin, gelten bei bestehender Hypergastrinämie als diagnostischer Beweis für ein Gastrinom (19,22,43). Bildgebend sollte zur Tumorlokalisierung initial eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts und eine CT oder MRT, sowie eine SSRS erfolgen (11).

Die SSRS ist am besten geeignet für das Staging von Gastrinomen, allerdings werden dabei etwa 50 % der Tumore < 1 cm nicht erkannt (11).

Bleiben diese Untersuchungen ohne Befund, empfiehlt sich ein EUS, welcher allerdings vorrangig zur Auffindung pankreatischer Gastrinome geeignet ist (11). Falls die Tumorsuche mittels bildgebender Verfahren ohne Ergebnis bleibt, kann ein selektiver intraarterieller Sekretin-Provokationstest mit Bestimmung der Gastrin-Werte im Lebervenenblut in Erwägung gezogen werden (11).

1.7.2.4 Therapie

Um die Symptomatik des ZES zu beherrschen, erhalten die PatientInnen eine hochdosierte PPI-Therapie (3,19). Durch den Einsatz von PPI kann eine Gastrektomie heute meist umgangen werden und wird nur noch in Einzelfällen durchgeführt (11). Bei sporadischen Gastrinomen ohne Lebermetastasen besteht die Möglichkeit zur Heilung durch vollständige Resektion des Primärtumors und der regionären Lymphknoten (11). Durch dieses Vorgehen kann einer Metastasierung in die Leber vorgebeugt und die Prognose deutlich verbessert werden (11). Intraoperativ sollte bei allen PatientInnen ein IOUS von Pankreas und Duodenum, sowie eine routinemäßige Duodenotomie und im Anschluss eine Transillumination des Duodenums durchgeführt werden, um eine möglichst vollständige Erfassung und Resektion allen Tumorgewebes zu gewährleisten (11). Ein solitäres, pankreatisches Gastrinom kann mittels Enukleation reseziert werden, andernfalls sollte eine klassische oder pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie durchgeführt werden (22). Auch wenn keine R0-Resektion möglich ist, kann durch die operative Reduktion der Tumormasse eine bessere Ausgangssituation für postoperative Therapiemaßnahmen geschaffen und deren Wirksamkeit erhöht werden (22). Bei fortgeschrittenen G1- oder G2-Gastrinomen wird ein Therapieversuch mit Everolimus empfohlen (18). Eine Therapie mit Somatostatin-Analoga wird für Gastrinome nicht empfohlen (19)

1.7.2.5 Prognose

Die meisten Gastrinome sind gut differenzierte G1- oder G2-Tumore mit einem Ki67/MIB-1-Proliferationsindex zwischen 2 – 10 % (11). Der Großteil der Gastrinome (75 %) weist ein indolentes Wachstum und eine langsame Progression auf, wohingegen sich 25 % der Gastrinome als aggressiv fortschreitende Tumore präsentieren (4,19). Bei vollständiger chirurgischer

Resektion des Tumorgewebes liegen 5- und 10-Jahres-Überleben von Gastrinom-PatientInnen bei 90 – 100 % (4). Eine Langzeitheilung nach operativer Resektion sporadischer Gastrinome zeigt sich bei 20 – 45 % der PatientInnen, im Falle von MEN1-assoziierten Gastrinomen nur bei bis zu 1 % (11). Prognostisch ungünstige Faktoren bei Gastrinomen sind die Diagnose eines sporadischen Tumors (keine MEN1-Assoziation), ein pankreatischer Primärtumor, eine Tumorgöße von 1 – 3 cm und mehr, synchrone Lymphknoten- und Lebermetastasen, weibliches Geschlecht, sowie Angioinvasion, ein Ki67 > 2 % und ein niedriger Differenzierungsgrad der Tumorzellen im histologischen Befund (11). Das 5-Jahres-Überleben bezogen auf alle Gastrinome liegt zwischen 62 – 75 % (22). Im Falle von synchronen Lymphknotenmetastasen liegt das 10-Jahres-Überleben bei 46 %, sind Lebermetastasen vorhanden, sinkt es auf 40 % (4). Laut anderer Quellen beträgt das 10-Jahres-Überleben unter Gastrinom-PatientInnen mit Lebermetastasen 10 – 20 % und ohne Lebermetastasen 90 – 100 % (11).

1.7.2.6 Follow-Up

Nach kurativer Operation eines Gastrinoms sollten jährliche Kontrollen mit Bestimmung der Nüchternwerte von Gastrin im Serum erfolgen, unter bestehender PPI-Therapie sollten außerdem ein Sekretin-Provokationstest und eine BAO-Messung durchgeführt werden (11). Bei persistierendem ZES ist eine Bildgebung angezeigt (11). Inoperable Gastrinome ohne Metastasen werden mit PPI symptomatisch behandelt und sollten initial alle 3 – 6 Monate durch Bestimmung von Vitamin B12, ionisiertem Calcium, Parathormon, Gastrin und Bildgebung mittels CT oder MRT des Abdomens kontrolliert werden, bei Stable Disease können dann jährliche Kontrollen erfolgen, eine SSRS empfiehlt sich alle 3 Jahre (11). Im Falle fortgeschrittener Metastasierung sollten 3 – 6-monatlich CT- oder MRT-Kontrollen durchgeführt und Nüchtern-Gastrin und BAO bestimmt werden (11).

1.7.3 VIPome

1.7.3.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Die Inzidenz der VIPome liegt zwischen 0,05 - 0,2/ Mio/ Jahr (9,11). Etwa 13 % der funktionellen pNEN sind VIPome (3). Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt in der 5. Lebensdekade und es sind etwas öfter Frauen als Männer betroffen (22).

3 – 5 % der MEN1-PatientInnen entwickeln ein VIPom (19). Bei den VIPomen handelt es sich zumeist um große (1 – 7 cm), solitäre Tumore, deren häufigste Lokalisation der Pankreasschwanz ist (4,22). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sind viele VIPome größer als 2 cm, und typischerweise wird ein VIPom erst nach Erreichen einer bestimmten Größe symptomatisch (22).

90 % aller VIPome bilden sich primär im Pankreas, 10 % entstehen primär in neuronalem oder adrenalem Gewebe, oder periganglionär (11,19,22).

Bei Kindern treten VIPome in Form von Ganglioneuromen auf (4).

Etwa 80 % der VIPome sind maligne (19). Bei Erstdiagnose haben 80 – 90 % bereits in Lymphknoten und Leber metastasiert (4). Das 5-Jahres-Überleben liegt dann bei 59 %, wohingegen es ohne Metastasen 94 % beträgt (4).

1.7.3.2 Klinik

Typisches Syndrom eines VIPoms ist das sogenannte WDHA-Syndrom, hervorgerufen durch die Hypersekretion von vasoaktivem intestinalem Peptid (VIP) durch den Tumor. „VIP aktiviert wie Cholera-Toxin die intestinale und pankreatische Adenylcyclase, was zu starker Pankreas-/ Dünndarmsekretion führt.“ (43 S. 502). Das Akronym „WDHA“ steht für die auftretenden Symptome „**W**ässrige **D**iarrhoe, **H**ypokaliämie und **A**chlorhydrie“. Vor allem die ausgeprägte sekretorische Diarrhoe ist charakteristisch, sie tritt bei 90 – 100 % der PatientInnen auf, und beträgt bei diesen in allen Fällen mehr als 700 ml/ Tag, bei 70 – 80 % sogar über 3 L/ Tag (19). Damit einhergehend kommt es zu Gewichtsverlust, Dehydrierung, abdominellen Krämpfen und Verwirrheitszuständen (43).

1.7.3.3 Diagnostik

Die Diagnose bei klinischem Verdacht auf ein VIPom wird gesichert durch eine Erhöhung des VIP-Plasmaspiegels über 500 pg/ ml und den Nachweis einer pNEN (oder extrapancreatischen NEN) in der Bildgebung (19).

Geeignete bildgebende Verfahren zur Tumorlokalisation bei VIPomen sind CT und MRT, der EUS und die SSRS (22).

1.7.3.4 Therapie

Die vollständige Resektion des Tumors und gegebenenfalls bestehender Metastasen ist der einzig kurative Therapieansatz und sollte daher, wann immer

möglich, erfolgen (22). Die Symptomatik des WDHA-Syndroms muss präoperativ und bei inoperablen Tumoren unter Kontrolle gebracht werden (45). Die teils hohen Flüssigkeitsverluste erfordern eine adäquate Volumenersatztherapie, Elektrolytverschiebungen und Azidose müssen ausgeglichen werden (22). Unter Therapie mit Somatostatin-Analoga gehen die wässrigen Diarrhoen bei 80 – 90 % der PatientInnen zurück und bei 60 – 80 % lassen sich Absenkungen der VIP-Plasmapiegel feststellen (7,11). Allerdings können bereits innerhalb eines Jahres ab Therapiebeginn Dosiserhöhungen notwendig werden (19).

1.7.4 Glukagonome

1.7.4.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Glukagonome haben eine Inzidenz von etwa 0,01 - 0,1/ Mio/ Jahr (9,11). Sie machen ungefähr 12 % der funktionellen pNEN aus (3). Glukagonome finden sich zumeist als große (3 – 7 cm), solitäre Tumore des Pankreasschwanz (4). Das Primum liegt in 99 – 100 % der Fälle im Pankreas (11,19). MEN1-PatientInnen entwickeln in 3 – 5 % der Fälle ein Glukagonom (19). Etwa 60 % aller Glukagonome sind maligne, sie weisen aber ein langsames Wachstum auf (4,19). Zum Diagnosezeitpunkt bestehen bei 60 – 70 % der Betroffenen Lymphknoten- und Lebermetastasen (4).

1.7.4.2 Klinik

Glukagonome verursachen eine Hyperglukagonämie (19). Das daraus resultierende Syndrom äußert sich in Glucose-Intoleranz, Gewichtsverlust, einer als nekrolytisches migratorisches Erythem (NME) bezeichneten Dermatitis, Stomatitis, gastrointestinalen Beschwerden, Anämie, Thrombembolien und neuropsychiatrischen Symptomen (4,19). Diese Erscheinungen können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, bzw. müssen nicht zwingend alle auftreten. Das NME ist zwar typisch, aber nicht spezifisch für ein Glukagonom, es wird auch beobachtet bei Zöliakie, Leberzirrhose und Pankreatitis (19). Durchschnittlich dauert es bis zur tatsächlichen Diagnosestellung eines Glukagonoms etwa 7 Jahre (19).

1.7.4.3 Diagnostik

Bestehen typische Symptome des Glukagonom-Syndroms, kann die Diagnose mittels Nachweis unangemessen hoher Glukagon-Serumspiegel über

500 - 1000 pg/ml und dem Nachweis einer pNEN (oder extrapancreatischen NEN) in der Bildgebung gesichert werden (19). Da es sich meist um große Tumore handelt, sind bildgebende Verfahren wie CT, MRT, EUS und SSRS gut geeignet zur Lokalisation von Glukagonomen (22).

Bei der erstmals 2008 von Yu et al. beschriebenen Mahvash-Krankheit kommt es zu Hyperplasien pankreatischer alpha-Zellen, pNEN und stark erhöhten Serum-Spiegeln von Glukagon, jedoch ohne jegliche Symptomatik eines Glukagonom-Syndroms (22,46). Diese Erkrankung scheint äußerst selten und entsteht durch eine vermutlich autosomal rezessiv vererbte, inaktivierende Mutation im Glukagon-Rezeptor-Gen, welche zur Expression eines defekten Glukagon-Rezeptors mit erniedrigter Affinität für Glukagon führt (22).

1.7.4.4 Therapie

Wann immer möglich, ist die chirurgische Resektion indiziert und wird auch bei unvollständiger Resektabilität ein Debulking der Tumormasse empfohlen (22). Eine Therapie mit Somatostatin-Analoga führt bei über 80 % der PatientInnen zu einer Senkung des Serum-Glukagons und mildert bei 90 % der PatientInnen das NME, bei 30 % klingt es vollständig ab (19). Die SSA-Therapie zeigt nur geringe Wirksamkeit gegen die häufig auftretenden Symptome Diabetes und Gewichtsverlust (7).

1.7.5 Somatostatinome

1.7.5.1 Epidemiologie und Eigenschaften

Somatostatinome sind äußerst selten vorkommende Tumore und machen etwa 1 % aller funktionellen pNEN aus (3). Sie sind in etwa 56 % der Fälle im Pankreas lokalisiert, in 44 % treten sie in Duodenum oder Jejunum auf (11,19).

Somatostatinome kommen bei weniger als 1 % der MEN1-PatientInnen und bei etwa 10 % der PatientInnen mit NF1 vor (11,19).

50 – 60 % der Somatostatinome sind maligne (4,19).

1.7.5.2 Klinik

Über die Existenz eines entsprechenden Somatostatin-Syndroms herrscht keine Einigkeit, bei den Betroffenen können aber Symptome auftreten, welche mit einem Somatostatin-Überschuss vereinbar sind, wie Diabetes mellitus, Cholecystolithiasis, Steatorrhoe, Indigestion, Hypochlorhydrie und gelegentlich

Anämie (4,19). Solche Symptome finden sich bei mehr als 90 % der pankreatischen Somatostatinome und bei weniger als 20 % der duodenalen Somatostatinome (19). Bei den meisten dieser Tumore wird die Diagnose „Somatostatinom“ immunhistochemisch gestellt, ohne, dass ein klinisches Syndrom vorliegt (19).

1.7.5.3 Diagnostik

Die Diagnose kann sich anhand des Nachweises eines pankreatischen oder duodenalen Tumors, einhergehend mit erhöhten Serumwerten von Somatostatin und typischen Symptomen eines Somatostatin-Überschusses, bzw. eines immunhistochemisch für Somatostatin positiven neuroendokrinen Tumors, ergeben (19). Einen verlässlichen Provokationstest zum Nachweis von Somatostatinomen gibt es bislang nicht (19).

1.7.5.4 Therapie

Die Therapie besteht, wann immer möglich, in der vollständigen chirurgischen Resektion (11).

1.8 Neuroendokrine Karzinome des Pankreas (pNEC)

1.8.1 Eigenschaften und Definition

Die neuroendokrinen Karzinome des Pankreas machen 1 – 2 % aller pNEN und 1 % aller bösartigen Neubildungen des Pankreas aus (47). Etwa 50 % der pNEC haben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiert (3).

Neuroendokrine Karzinome des Pankreas sind hauptsächlich schlecht differenzierte G3-Tumore mit aggressivem Wachstum und zeigen keine Hormonproduktion (4,16). Häufig finden sich p53-Mutationen (22).

1.8.2 Therapie

Aufgrund der meist ausgedehnten Metastasierung ist die Möglichkeit zur vollständigen Resektion oft nicht gegeben (16,18). Ein aggressives chirurgisches Vorgehen in jedem Tumorstadium zeigte aber in einigen Studien einen Überlebensvorteil für die Betroffenen (2,34). Die First-Line-Therapie für metastasierte, schlecht differenzierte G3-pNEC ist eine frühzeitige Chemotherapie mit Carboplatin und Etoposid (18). Es bestehen derzeit keine anderen etablierten Therapieoptionen für NEC, allerdings gibt es retrospektive Studien, die eine

Kombination aus Temozolomid, Capecitabin und Bevacizumab als wirksam erweisen (18). Bei Somatostatin-Rezeptor-positiven pNEC mit einem Ki67 < 30 % kann der Versuch einer Radiopeptid-Therapie mit ¹⁷⁷Lu-DOTATATE oder ⁹⁰Y-DOTATOC in Erwägung gezogen werden (18). Es sollte ein engmaschiges Follow-Up alle 2 – 3 Monate mit Bildgebung und Bestimmung der neuroendokrinen Tumormarker im Serum erfolgen (47).

1.9 Lebermetastasen

Etwa 90 % aller Fernmetastasen bei pNEN betreffen die Leber (21).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bestehen bei etwa 21 % der G1-, 30 % der G2- und 50 % der G3-pNEN Lebermetastasen (3). Oft sind sie multifokal und bilobär (15). Eine vollständige Beseitigung der Lebermetastasen ist häufig nicht möglich, da sich 86 % der PatientInnen mit Lebermetastasen mit multiplen nicht resektablen Lebermetastasen und extrahepatischen Metastasen präsentieren (17). Das 5-Jahres-Überleben für metastatische pNEN beträgt 30 – 40 % und das mediane Überleben liegt bei 24 Monaten (10). PatientInnen mit Lebermetastasen haben deutlich schlechtere Überlebensraten als Patientinnen ohne Lebermetastasen (48). Fernmetastasen gehören zu den stärksten prognostisch ungünstigen Faktoren bei pNEN, und ausgedehnte Lebermetastasen sind die häufigste Todesursache von PatientInnen mit pNEN (3,22).

Lebermetastasen können in 30 – 80 % der Fälle mittels CT und Ultraschall detektiert werden, mittels MRT und Angiographie in 50 – 85 % und mittels SSRS in 70 – 95 % der Fälle (11).

Lebermetastasen von pNEN werden, wenn möglich, in erster Linie offen reseziert, sofern keine peritonealen oder extraabdominellen Metastasen bestehen (17).

Je nach Anzahl und Lokalisation der Metastasen kann eine Teilresektion, Segmentresektion, Subsegmentresektion oder Lobektomie der Leber durchgeführt werden (17). Neben der offenen Resektion bestehen bei inoperablen Lebermetastasen lokoregionale Therapieoptionen wie die Radiofrequenzablation (RFA), die laserinduzierte Thermoablation (LITT) und die selektive hepatische transarterielle Embolisierung (TAE) oder Chemoembolisierung (TACE) (18).

Außerdem erscheint bei SSTR-positiven Lebermetastasen eine Radiopeptid-Therapie mit ¹⁷⁷ Lutetium- oder ⁹⁰ Yttrium-DOTATOC/ DOTATATE vielversprechend (18).

Eine Resektion oder RFA der Metastasen, im Sinne einer palliativen zytoreduktiven Therapie, wird im Falle von lokalisierten Metastasen empfohlen, oder wenn es möglich erscheint mehr als 90 % der metastatischen Tumormasse entfernen zu können (11). Es besteht die Möglichkeit zur laparoskopischen RFA der Metastasen, wenn weniger als 10 Leberherde bestehen und deren größte Ausdehnung maximal 5 cm (idealerweise 3 cm) beträgt, wodurch in mehr als 90 % der malignen pNEN eine Besserung der Symptomatik erreicht werden kann (11). Tumore bzw. Metastasen größer als 5 cm sind für eine RFA nicht geeignet (3). Die Morbidität der RFA liegt bei etwa 15 % und es kommt nur selten zu ernsthaften Komplikationen wie Blutungen oder Abszessbildungen (3). Die TAE oder TACE mit Verschluss der A. hepatica, eignen sich zur Behandlung von Lebermetastasen aller G1- und G2-NEN (3,18). Bei diesen Embolisations-Therapien wird der Umstand ausgenutzt, dass Lebermetastasen neuroendokriner Tumore ihre Blutzufuhr fast ausschließlich aus der A. hepatica erhalten, während das normale Parenchym der Leber zu etwa 75 % von der V. porta versorgt wird (3,16). Durch beide Verfahren kann bei inoperablen Lebermetastasen eine Verringerung der Metastasenmasse und, insbesondere bei Lebermetastasen funktioneller pNEN, eine bessere Symptomenkontrolle erreicht werden (3). Die Mortalitätsrate bei TAE und TACE ist < 6 %, eine zu beachtende Komplikation ist das Post-Embolisations-Syndrom (3). TAE und TACE sind kontraindiziert, wenn mehr als 50 – 75 % der Leber von Metastasen betroffen sind, bei kompletten Pfortaderthrombosen, Leberinsuffizienz und bei Patientinnen mit Status nach Whipple-Operationen (3,18).

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) beruht auf dem Prinzip der hepatischen transarteriellen Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium-markierten Mikrosphären und kann auch im Falle ausgedehnter Lebermetastasierung eingesetzt werden (3). Eine orthotopie Lebertransplantation (OLT) kann bei ausgewählten PatientInnen mit diffusen, inoperablen und therapierefraktären Lebermetastasen funktioneller und nicht-funktioneller pNEN in Erwägung gezogen werden (3). Es müssen für die Transplantation die sogenannten Milan- oder Mailand-Kriterien für Lebermetastasen neuroendokriner Tumoren erfüllt sein:

PatientInnenalter < 55 Jahre, niedriger histologischer Tumor-Grade mit niedrigem Ki67-Proliferationsindex (< 10 %), Status nach kurativer Operation eines von der Pfortader abhängigen Primärtumors, weniger als 50 %-ige Durchmetastasierung

der Leber, sowie Stable Disease für mindestens 6 Monate während der Prä-Transplantations-Phase (3).

Trotz relativ hoher Rezidivraten empfiehlt sich ein aggressives Vorgehen zur Entfernung von Lebermetastasen soweit als möglich, da dadurch bei den PatientInnen eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine Verbesserung der Lebensqualität durch bessere Symptomenkontrolle erreicht werden können (15,16).

2 Material und Methoden

Ausgewertet wurden die medizinischen Daten von 91 PatientInnen mit diagnostizierten neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (pNEN), die zwischen Januar 2000 und September 2015 am Landeskrankenhaus Graz an der Abteilung für Chirurgie behandelt und nachgesorgt worden sind. Unsere Daten stammen aus den Krankenakten der PatientInnen, hauptsächlich aus den Operationsberichten, den (histo-)pathologischen und den radiologischen Befunden, sowie aus Kontrollvisiten im Verlauf des Follow-Up. Diese Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und es erfolgte die statistische Datenanalyse unter Anwendung von SPSS Statistics, Version 23. Das Signifikanzniveau für die Bewertung der Ergebnisse der Datenanalyse lag bei 5 % (p -Wert $< 0,05$). Ergebnisse mit einem p -Wert zwischen 0,05 und 0,1 galten als schwach signifikant, ein p -Wert $< 0,01$ als hochsignifikant und ein p -Wert $< 0,001$ als höchstsignifikant.

Als Startpunkt für die Überlebenszeitanalysen der PatientInnen wurde das Operationsdatum bzw. das Datum der bioptischen Untersuchung herangezogen. Davon ausgehend wurden das Gesamtüberleben (overall survival, OS), das 5-Jahres-Überleben und das rezidivfreie Überleben (recurrence free survival, RFS) der PatientInnen errechnet. Als Rezidiv wurde jedes Lokalrezidiv und jede neu aufgetretene Metastase der pNEN im Verlauf des Follow-Up bezeichnet. Besonders berücksichtigt haben wir im Zusammenhang mit den Überlebenszeiten folgende Faktoren: Geschlecht und Alter der PatientInnen, das Tumorstadium (TNM-Staging gemäß WHO/AJCC und ENETS 2010) und die Dignität des Primärtumors (Grading anhand von Ki-67/MIB1- Proliferationsindex und Mitoserate), die hormonelle Aktivität (funktionell vs. nicht-funktionell), die Lokalisation des Tumors (Caput, Corpus, Cauda pancreatis, Processus uncinatus/ multifokal/ extrapankreatisch), die Tumormgröße, das Bestehen von Fernmetastasen/ Lebermetastasen, ob eine Operation erfolgte und die Operationsart, die histologische Beurteilung der Resektionsränder (R0 oder R1) und die histologischen Befunde bezüglich Angioinvasion, die postoperative Morbidität, den Einsatz von Chemotherapeutika, Somatostatin-Analoga, Sunitinib und Everolimus, ob weitere neoplastische Erkrankungen bzw. Tumore bestanden, das Vorliegen genetischer Tumorsyndrome (wie z.B. MEN) und Fälle von Diabetes mellitus.

2.1 Epidemiologische Angaben

2.1.1 Geschlecht

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
männlich	42	46,2	46,2	46,2
Gültig weiblich	49	53,8	53,8	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

Unter den 66 PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN waren 35 Männer. Damit hatten 83,3 % der männlichen Patienten nicht-funktionelle pNEN und 53 % der nicht-funktionellen pNEN betrafen einen Mann. 6 (14,3 %) Patienten hatten funktionelle pNEN. 29 % der funktionellen pNEN traten somit bei Männern auf. Ein Mann (2,4 %) hatte ein neuroendokrines Karzinom des Pankreas, womit 25 % der pNEC bei männlichen Patienten auftraten.

Unter den weiblichen Patientinnen hatten 31 (63,3 %) einen nicht-funktionellen Tumor, damit betrafen 47 % der nicht-funktionellen pNEN eine Frau.

15 (30,6 %) Patientinnen hatten funktionelle pNEN, 71 % der funktionellen Tumore traten somit bei Frauen auf. 3 (6,1 %) Patientinnen hatten neuroendokrine Karzinome des Pankreas, 75 % der pNEC betrafen damit Frauen.

2.1.2 Altersstruktur

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	91	13,6	83,5	58,890	12,6654
Gültige Werte (Listenweise)	91				

Das durchschnittliche Alter der PatientInnen bei Diagnose eines nicht-funktionellen Tumors betrug 60 Jahre. Bei den funktionellen Tumoren lag das Durchschnittsalter der PatientInnen bei 55,4 Jahren und PatientInnen mit einem neuroendokrinen Karzinom des Pankreas waren zum Diagnosezeitpunkt im Durchschnitt 58,4 Jahre alt.

2.1.3 Tumorsyndrome

Bei 8 (8,8 %) aller PatientInnen lag ein MEN1-Syndrom vor und bei 2 (2,2 %) PatientInnen ein MEN2-Syndrom, sodass bei insgesamt 10 (11 %) der pNEN-PatientInnen eine MEN-Assoziation bestand.

Eine MEN-Assoziation bestand bei 5 (23,8 %) PatientInnen mit funktionellen pNEN und 5 (7,6 %) PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN.

Unter den 6 PatientInnen mit multifokalen Tumoren, bestand bei 3 (50 %) PatientInnen ein MEN1-Syndrom, somit hatten 37,5 % der MEN1-PatientInnen multifokale Tumore.

Bei 10,2 % der weiblichen Patientinnen und 7,1 % der männlichen Patienten bestand ein MEN1-Syndrom. Von einem MEN2-Syndrom waren 2 (4,1 %) Frauen betroffen.

6 (75 %) der PatientInnen mit einem MEN1-Syndrom hatten G1 Tumore und 2 (25 %) hatten G2 Tumore. Beide MEN2-Patientinnen hatten G1 Tumore.

Ein Patient mit metachronen Lebermetastasen hatte ein MEN1-Syndrom.

Metachrone Lebermetastasen traten somit bei 12,5 % aller MEN1-assoziierten pNEN auf.

Unter den PatientInnen mit einem MEN-Syndrom erhielt eine Gastrinom-Patientin außer einer Operation eine zusätzliche Therapie mit Somatostatin-Analoga und Everolimus, bei den anderen MEN-PatientInnen wurde lediglich eine operative Resektion durchgeführt.

Bei 7 (20 %) der 35 PatientInnen mit Zweit-Tumoren lag ein MEN1-Syndrom vor und bei zweien (5,7 %) ein MEN2-Syndrom, sodass eine MEN-Assoziation bei 25,7 % der pNEN-PatientInnen mit zusätzlichen nichtpankreatischen Tumorerkrankungen bestand.

Unter den 8 PatientInnen mit benignen Zweit-Tumoren hatten 5 (62,5 %) ein MEN1-Syndrom und eine (12,5 %) Patientin ein MEN2-Syndrom. Bei 75 % aller PatientInnen mit zusätzlichen benignen nichtpankreatischen Neoplasien bestand somit eine MEN-Assoziation und 62,5 % aller MEN1-PatientInnen, sowie 50 % der MEN2-PatientInnen hatten benigne nichtpankreatische Neoplasien.

Bei 2 (7,4 %) der pNEN-PatientInnen mit malignen Zweit-Tumoren lag ein MEN1-Syndrom vor. Somit hatten 25 % der MEN1-PatientInnen außer der pNEN zusätzliche maligne nichtpankreatische Neoplasien.

4 (4,4 %) PatientInnen hatten sowohl benigne als auch maligne nichtpankreatische Tumore und neoplastische Erkrankungen, darunter war eine (25 %) Patientin mit einem MEN2-Syndrom. 50 % der MEN2-PatientInnen hatten somit neben den pNEN weitere, sowohl benigne als auch maligne nichtpankreatische Neoplasien.

Insgesamt traten unter den MEN1-PatientInnen neben den pNEN weitere Neoplasien in 7 (87,5 %) Fällen auf und unter den MEN2-PatientInnen in beiden (100 %) Fällen.

2.2 Hormonaktivität

Hormonakt.				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	70	76,9	76,9	76,9
Gültig 1	21	23,1	23,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

66 (72,5 %) PatientInnen hatten nicht-funktionelle pNEN, 21 (23,1 %) PatientInnen hatten funktionelle pNEN und 4 (4,4 %) PatientInnen hatten neuroendokrine Karzinome des Pankreas (pNEC), welche alle nicht funktionell waren.

Indikation				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gastrinom	2	2,2	2,2	2,2
Glukagonom	3	3,3	3,3	5,5
Insulinom	15	16,5	16,5	22,0
Gültig MULTI	1	1,1	1,1	23,1
NEC	4	4,4	4,4	27,5
NET	66	72,5	72,5	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.3 Tumorlokalisation

Lokal				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Caput	28	30,8	30,8	30,8
Corpus	21	23,1	23,1	53,9
Cauda	29	31,8	31,8	85,7
Gültig Processus uncinatus	3	3,3	3,3	89
Multifokal	6	6,6	6,6	95,6
Extrapankreatisch	4	4,4	4,4	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.4 Tumorgröße

Deskriptive Statistik					
	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
DM (mm)	91	4	125	36,67	25,024
Gültige Werte (Listenweise)	91				

Bei multifokalen pNEN wurde nur der Hauptdurchmesser berücksichtigt.

Die nicht-funktionellen pNEN hatten einen durchschnittlichen Durchmesser von 40,9 mm. Bei den funktionellen pNEN betrug der Durchmesser durchschnittlich 21,7 mm (Insulinome durchschnittlich 18 mm, Glukagonome durchschnittlich 9 mm, Gastrinome durchschnittlich 67,5 mm). Der durchschnittliche Durchmesser der pNEC betrug 44,25 mm.

2.5 Metastasen

2.5.1 Synchrone Fernmetastasen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	63	69,2	69,2	69,2
Gültig 1	27	29,7	29,7	98,9
oA	1	1,1	1,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

Fernmetastasen wurden nur bei PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN und mit pNEC diagnostiziert. Bei 21 (23,1 %) PatientInnen handelte es sich dabei um synchrone Lebermetastasen und Fernmetastasen anderer Lokalisation bestanden bei weiteren 6 (6,6 %) PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, darunter nur PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN.

24 (36,4 %) aller PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN und 3 (75 %) der PatientInnen mit pNEC hatten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen. Unter den PatientInnen mit funktionellen pNEN gab es weder synchrone noch metachrone Fernmetastasen.

2.5.2 Lebermetastasen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
M0, keine Lebermetastasen	59	64,8	64,8	64,8
Gültig M0, später Lebermetastasen	11	12,1	12,1	76,9
M1, synchrone Lebermetastasen	21	23,1	23,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

77,8 % aller Fernmetastasen betrafen die Leber.

18 (27,3 %) der PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN und 3 (75 %) der pNEC-PatientInnen hatten synchrone Lebermetastasen. Alle 11 (12,1 %) PatientInnen, die im Verlauf des Follow-Up Lebermetastasen entwickelten, hatten

nicht-funktionelle pNEN, somit traten metachrone Lebermetastasen bei 16,7 % aller PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN auf.

Bei 10 (11 %) PatientInnen traten metachrone Lebermetastasen im Verlauf des Follow-Up nach erfolgter Operation auf und eine (1,1 %) nicht operierte Patientin entwickelte metachrone Lebermetastasen.

2.6 Klassifikation

2.6.1 T-Stadium

T-Stadium				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
T1 (< 2cm)	29	31,9	31,9	31,9
T2 (2-4cm)	24	26,4	26,4	58,2
Gültig >4cm	37	40,7	40,7	98,9
T4 Organüberschreitung	1	1,1	1,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

Die Bestimmung des T-Stadiums der pNEN erfolgte gemäß ENETS-Klassifikation.

2.6.2 TNM-Staging

Stadium nach ENETS				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig I	23	25,3	26,7	26,7
IIa	12	13,2	14,0	40,7
IIb	13	14,3	15,1	55,8
IIIb	11	12,1	12,8	68,6
IV	27	29,7	31,4	100,0
Gesamt	86	94,5	100,0	
Fehlend System	5	5,5		
Gesamt	91	100,0		

Das Staging der pNEN wurde gemäß dem ENETS TNM-Staging-System durchgeführt.

Bei 5 (5,5 %) PatientInnen konnte aufgrund fehlender Angaben kein TNM-Staging erfolgen.

2.7 Histopathologie

2.7.1 Angioinvasion

Angioinvas.				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
0	51	56,0	56,0	56,0
Gültig 1	40	44,0	44,0	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

Bei 33 (50 %) der PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN konnten Gefäßeinbrüche festgestellt werden. Unter den PatientInnen mit funktionellen pNEN wurde in 3 (14,3 %) Fällen eine Angioinvasion nachgewiesen. Bei allen 4 PatientInnen mit neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas fanden sich Gefäßeinbrüche.

2.7.2 Mitoserate

Mit/10HPF				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<2	55	60,4	61,1	61,1
Gültig 2-20	33	36,3	36,7	97,8
>20	2	2,2	2,2	100,0
Gesamt	90	98,9	100,0	
Fehlend System	1	1,1		
Gesamt	91	100,0		

2.7.3 Ki67-Proliferationsindex

KI 67				
	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
<=2	48	52,7	52,7	52,7
Gültig 3 bis 20	38	41,8	41,8	94,5
> 20	5	5,5	5,5	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.7.4 Grading

G					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	1	48	52,7	52,7	52,7
	2	39	42,9	42,9	95,6
	3	4	4,4	4,4	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

31 (47 %) der PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN hatten G1 Tumore, sowie 17 (81 %) der PatientInnen mit funktionellen Tumoren. 35 (53 %) der PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN hatten G2 Tumore, ebenso 4 (19 %) der PatientInnen mit funktionellen pNEN. Bei den 4 G3 Tumore handelte es sich definitionsgemäß um die 4 pNEC.

2.8 Therapie

2.8.1 Operation

Von den 91 PatientInnen wurden 77 (84,6 %) einer Operation unterzogen. Darunter waren alle PatientInnen mit funktionellen pNEN, alle pNEC-PatientInnen und 52 (78,8 %) der PatientInnen mit nicht-funktionellen Tumoren, sowie alle darunter befindlichen PatientInnen mit MEN-assoziierten funktionellen und nicht-funktionellen pNEN.

2.8.1.1 Operationsart

OP					
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine OP, Biopsie	14	15,4	15,4	15,4
	Whipple	12	13,2	13,2	28,6
	ppWhipple	9	9,9	9,9	38,5
	Linksresektion	36	39,6	39,6	78,0
	Enukleation	13	14,3	14,3	92,3
	Pankreatektomie	5	5,5	5,5	97,8
	Corpusresektion	2	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

Alle 14 nicht operierten PatientInnen hatten nicht-funktionelle pNEN, somit wurden 21,2 % der PatientInnen mit nicht-funktionellen Tumoren keiner Operation unterzogen.

2.8.1.2 Postoperative Komplikationen/ 30-Tage-Morbidität

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	75	82,4	82,4	82,4
1	16	17,6	17,6	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

			30d Morb_01		Gesamt
			0	1	
OP	keine OP, Biopsie	Anzahl	14	0	14
		% innerhalb von OP	100,0%	0,0%	100,0%
Whipple		Anzahl	7	5	12
		% innerhalb von OP	58,3%	41,7%	100,0%
ppWhipple		Anzahl	6	3	9
		% innerhalb von OP	66,7%	33,3%	100,0%
Linksresektion		Anzahl	32	4	36
		% innerhalb von OP	88,9%	11,1%	100,0%
Enukleation		Anzahl	11	2	13
		% innerhalb von OP	84,6%	15,4%	100,0%
Pankreatektomie		Anzahl	4	1	5
		% innerhalb von OP	80,0%	20,0%	100,0%
Corpusresektion		Anzahl	1	1	2
		% innerhalb von OP	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	75	16	91
		% innerhalb von OP	82,4%	17,6%	100,0%

2.8.1.3 Resektionsränder

		RR			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	biopsy	14	15,4	15,4	15,4
	R0	70	76,9	76,9	92,3
	R1	7	7,7	7,7	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.8.2 Somatostatin-Analoga

		Somatostatinanaloga			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Somatostatin	59	64,8	64,8	64,8
	unmittelbar postop Somatostatintherapie	18	19,8	19,8	84,6
	Somatostatintherapie nach Latenz	14	15,4	15,4	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.8.3 Chemotherapie

		CTX			
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine Chemotherapie	84	92,3	92,3	92,3
	Chemotherapie	7	7,7	7,7	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.8.4 Andere Therapien

In 20 (22 %) Fällen wurden PatientInnen außer den oben aufgeführten noch anderen Therapien unterzogen: 11 (12,1 %) PatientInnen erhielten Targeted Therapies, darunter in 10 (11 %) Fällen eine Therapie mit Everolimus, und in einem (1,1 %) Fall erfolgte zuerst eine Therapie mit Sunitinib und dann ein Wechsel zu Everolimus, 3 (3,3 %) PatientInnen wurden mit Chemoembolisationen behandelt, in 2 (2,2 %) Fällen wurde eine externe Radiotherapie durchgeführt, in 2 (2,2 %) Fällen Radiofrequenzablationen und ebenfalls in 2 (2,2 %) Fällen erfolgte eine Therapie mit Radioliganden.

2.9 Zweit-Tumore

35 (38,5 %) PatientInnen hatten außer der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas noch weitere neoplastische Erkrankungen bzw. Tumore.

ZweitTU_0123

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	56	61,5	61,5	61,5
	maligne	23	25,3	25,3	86,8
	benigne	8	8,8	8,8	95,6
	maligne und benigne	4	4,4	4,4	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.1 Maligne Hauttumore

1_Hauttu mal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	78	85,7	85,7	85,7
	1	11	12,1	12,1	97,8
	2	2	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.2 Hämatologische Neoplasien

2_hämatol. Mal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	86	94,5	94,5	94,5
	1	5	5,5	5,5	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.3 Nierenzellkarzinom

3 Nierenca

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	88	96,7	96,7	96,7
	1	3	3,3	3,3	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.4 Schilddrüsenkarzinom

4_SD Ca

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	89	97,8	97,8	97,8
	1	2	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.5 Mamma-Karzinom

5 mamma

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	88	96,7	96,7	96,7
	1	3	3,3	3,3	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.6 Andere maligne Neoplasien

6_andere mal

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	86	94,5	94,5	94,5
	1	4	4,4	4,4	98,9
	3	1	1,1	1,1	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.7 Andere neuroendokrine Neoplasien

7_neuroendokrine andere

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	84	92,3	92,3	92,3
	1	7	7,7	7,7	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.8 Nebenschilddrüsenadenom

8_NebenSD Adenom

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	88	96,7	96,7	96,7
	1	2	2,2	2,2	98,9
	2	1	1,1	1,1	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.9 Hypophysenadenom

9_Hypophysenadenom

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	89	97,8	97,8	97,8
	1	2	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.10 Nebennierenadenom

10_NN Adenom

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	90	98,9	98,9	98,9
1	1	1,1	1,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.11 Schilddrüsenadenom

11_SD Adenom

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	90	98,9	98,9	98,9
1	1	1,1	1,1	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.9.12 Meningeom

12_Meningeom

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	89	97,8	97,8	97,8
1	2	2,2	2,2	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.10 Diabetes mellitus

Diabetes mellitus

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig kein DM	60	65,9	65,9	65,9
präop Insulin	7	7,7	7,7	73,6
präop oral	3	3,3	3,3	76,9
postop Insulin	13	14,3	14,3	91,2
postop oral	8	8,8	8,8	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

2.11 Todesfälle

tot_01

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	72	79,1	79,1	79,1
1	19	20,9	20,9	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

Insgesamt sind 19 (20,9 %) PatientInnen verstorben. 4 (4,4 %) PatientInnen verstarben im postoperativen Verlauf. 7 (7,7 %) PatientInnen verstarben im Rahmen der Tumorerkrankung aufgrund von Krankheitsprogression. Bei 8 (8,8 %) PatientInnen bestanden andere Todesursachen.

3 Ergebnisse

3.1 5-Jahres-Überleben

Innerhalb des Beobachtungszeitraums überlebten 44 (48,4 %) PatientInnen eine Zeitspanne von 5 Jahren und 11 (12,1 %) PatientInnen verstarben innerhalb einer Zeitspanne von 5 Jahren. 36 (39,6 %) PatientInnen hatten zum Zeitpunkt der Datenanalyse den Endpunkt „5-Jahres-Überleben“ noch nicht erreicht.

5a_surv_01

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig -1	36	39,6	39,6	39,6
0	11	12,1	12,1	51,6
1	44	48,4	48,4	100,0
Gesamt	91	100,0	100,0	

5a_surv_01

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 0	11	20,0	20,0	20,0
1	44	80,0	80,0	100,0
Gesamt	55	100,0	100,0	

3.1.1 5-Jahres-Überleben und Tumor-Grade

Für den Zusammenhang zwischen Tumor-Grade und Überlebenszeit ergab sich ein statistisch höchstsignifikantes ($p < 0,001$) Ergebnis.

G * 5a_surv_01 Kreuztabelle

			5a_surv_01		Gesamt
			0	1	
G	1	Anzahl	3	31	34
		% innerhalb von G	8,8%	91,2%	100,0%
	2	Anzahl	6	12	18
		% innerhalb von G	33,3%	66,7%	100,0%
	3	Anzahl	2	1	3
		% innerhalb von G	66,7%	33,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	44	55
	% innerhalb von G		20,0%	80,0%	100,0%

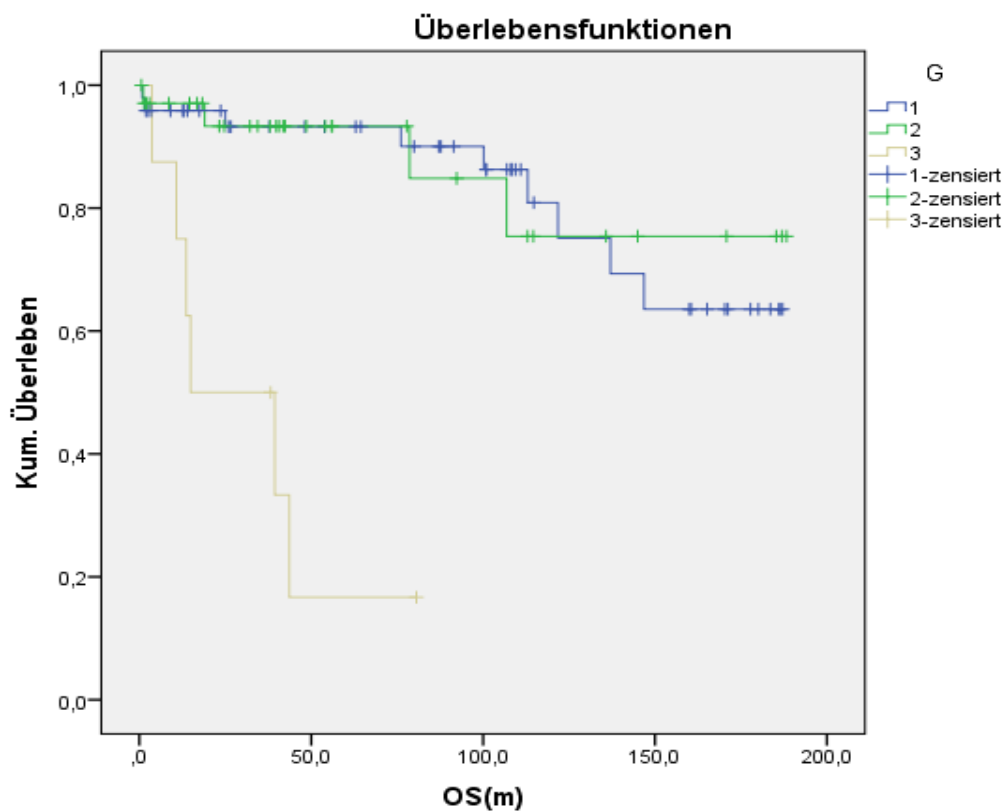
Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
G			19,944	2	,000	
G(1)	-	,612	16,839	1	,000	,081
G(2)	-	,691	14,433	1	,000	,073
	2,511					
	2,623					

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

G	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
1	155,360	9,121	137,483	173,236
2	159,455	13,096	133,786	185,124
3	32,656	9,468	14,098	51,213	14,949	15,631	,000	45,586
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.1.2 5-Jahres-Überleben und T-Stadium

Für den Zusammenhang zwischen T-Stadium und Überlebenszeit erhielten wir ein statistisch schwach signifikantes Ergebnis ($0,05 < p < 0,1$), welches jedoch sehr knapp oberhalb der Signifikanzgrenze lag.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
T-Stadium	,585	,300	3,790	1	,052	1,795

T-Stadium * 5a_surv_01 Kreuztabelle

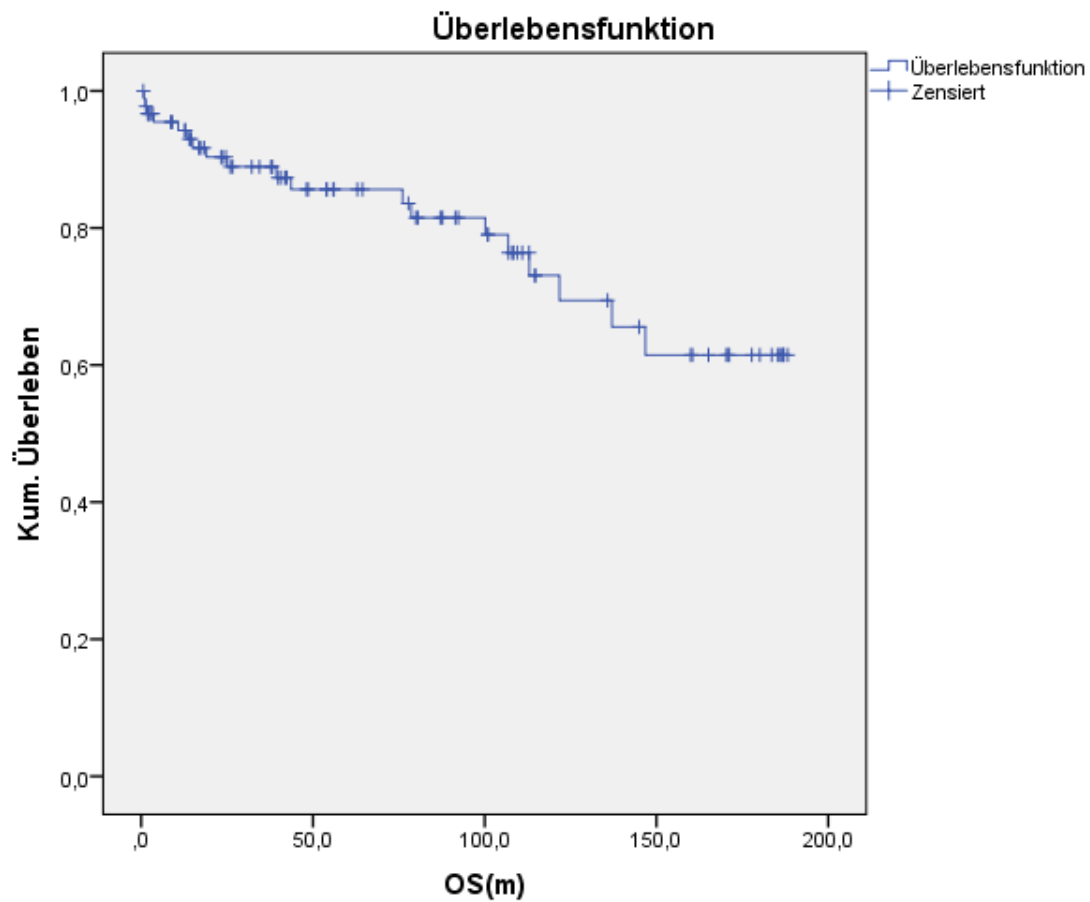
			5a_surv_01		Gesamt
			0	1	
T-Stadium	T1 (< 2cm)	Anzahl	2	16	18
		% innerhalb von T-Stadium	11,1%	88,9%	100,0%
	T2 (2-4cm)	Anzahl	2	9	11
		% innerhalb von T-Stadium	18,2%	81,8%	100,0%
	>4cm	Anzahl	7	19	26
		% innerhalb von T-Stadium	26,9%	73,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	11	44	55	
	% innerhalb von T-Stadium	20,0%	80,0%	100,0%	

3.2 Gesamt-Überleben

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.1 Gesamt-Überleben und Hormonaktivität

Für einen Zusammenhang zwischen Hormonaktivität und Überlebenszeit ergab sich schwache statistische Signifikanz ($0,05 < p < 0,1$).

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Hormonakt.	-1,355	,751	3,259	1	,071	,258

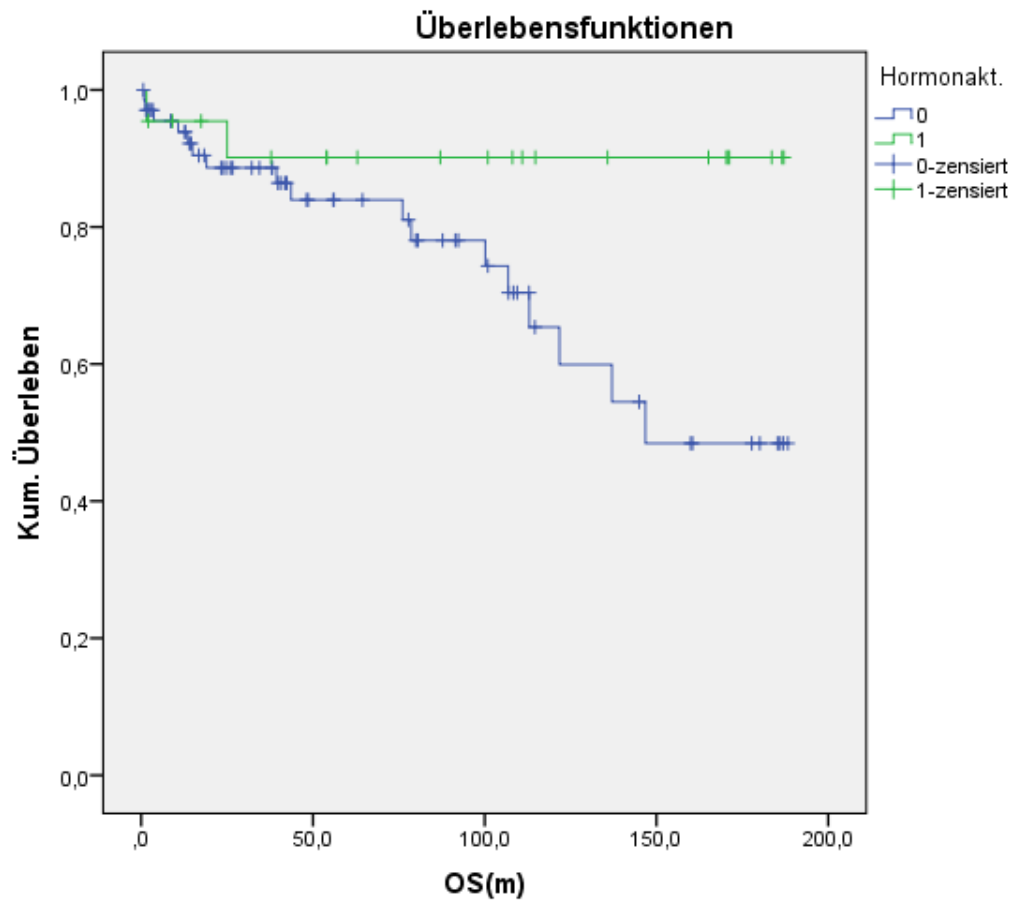
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Hormonakt.	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	69	17	52	75,4%
1	22	2	20	90,9%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Hormonakt.	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			0	135,364			10,016	115,732
1	170,105	11,458	147,646	192,563
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.2 Gesamt-Überleben und synchrone Fernmetastasen

Es ergab sich ein statistisch hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) zwischen Gesamtüberlebenszeit und synchronen Fernmetastasen.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
M	-,640	,233	7,540	1	,006	,527

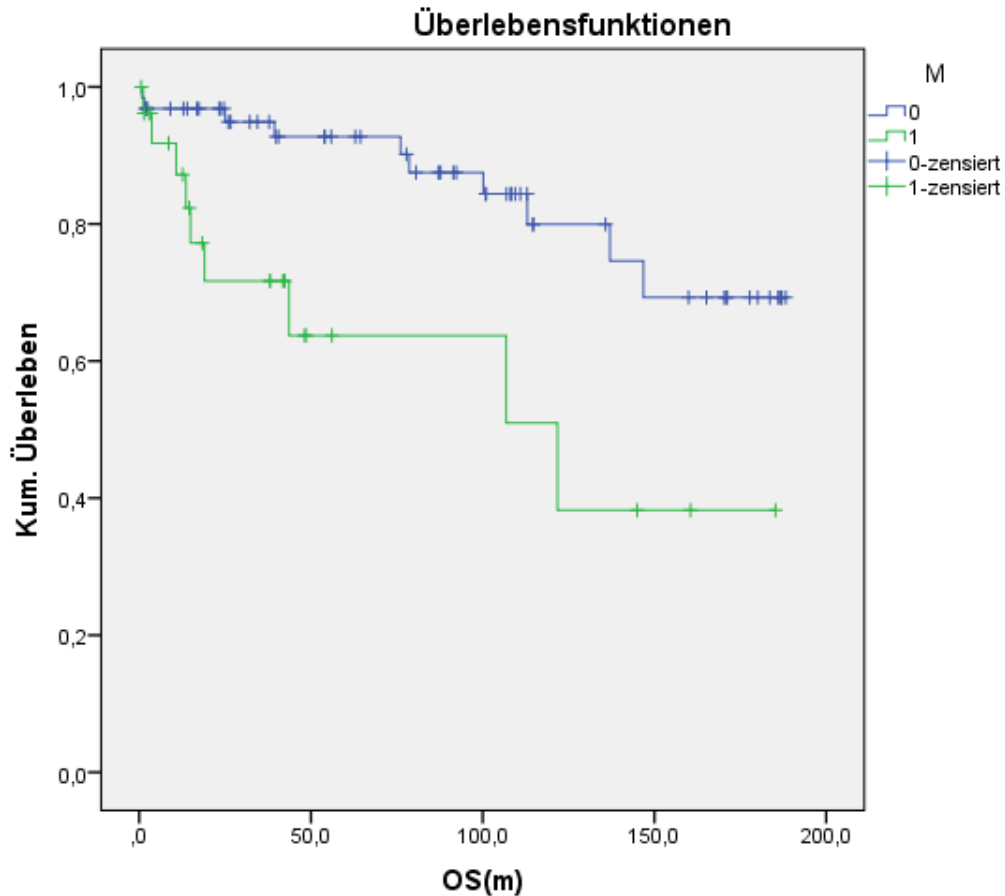
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

M	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	63	10	53	84,1%
1	27	9	18	66,7%
Gesamt	90	19	71	78,9%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

M	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
0	159,116	8,125	143,192	175,040
1	106,611	18,599	70,156	143,065	121,758	47,797	28,076	215,440
Gesamt	145,874	8,192	129,818	161,930

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.3 Gesamtüberleben und Lebermetastasen

Es ergab sich statistische Hochsignifikanz für den Zusammenhang zwischen Gesamtüberlebenszeit und Lebermetastasen.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Fil Hep	,656	,260	6,398	1	,011	1,928

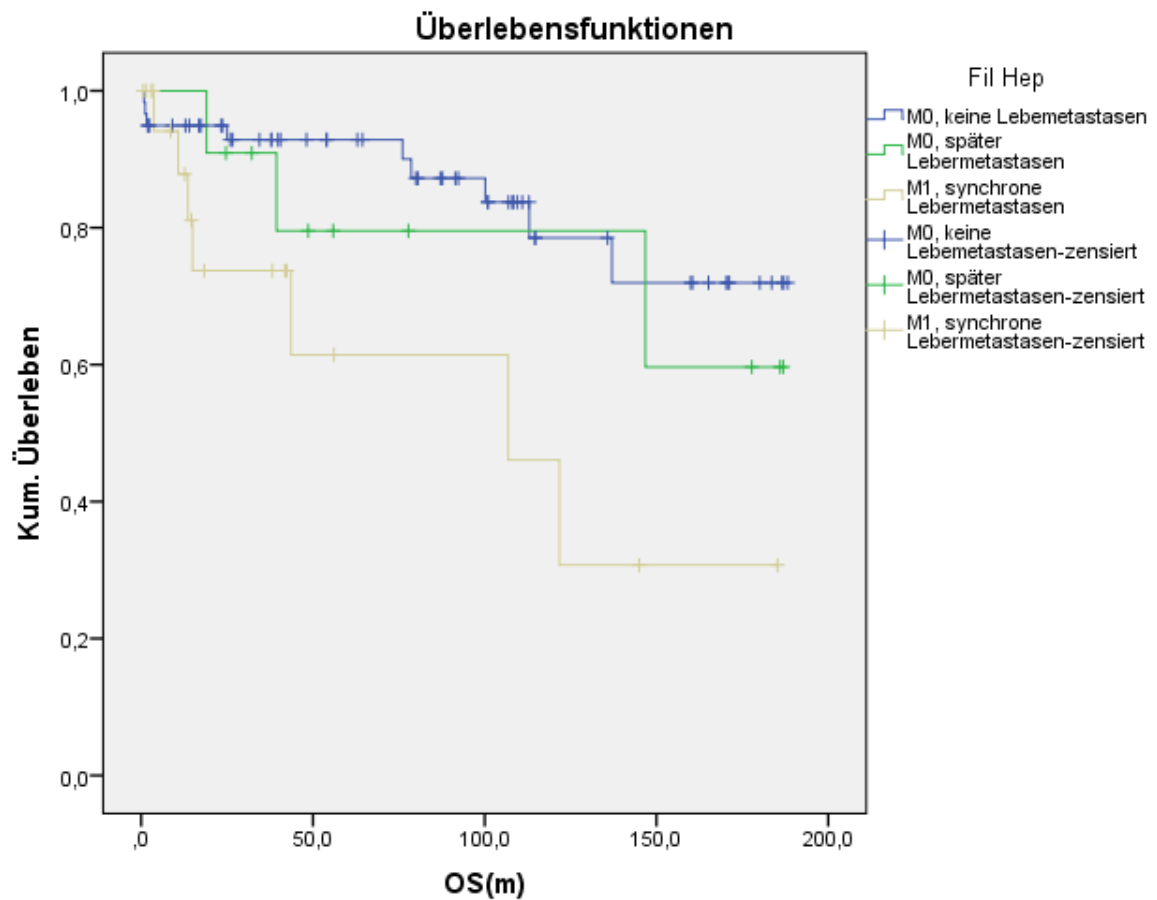
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Fil Hep	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
M0, keine Lebermetastasen	59	9	50	84,7%
M0, später Lebermetastasen	11	3	8	72,7%
M1, synchrone Lebermetastasen	21	7	14	66,7%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Fil Hep	Mittelwert ^a				Median			
	Schätze r	Standardfehler r	95%- Konfidenzintervall		Schätze r	Standardfehler r	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
M0, keine Lebermetastase n	158,772	8,748	141,62 7	175,91 8
M0, später Lebermetastase n	146,889	20,241	107,21 7	186,56 1
M1, synchrone Lebermetastase n	100,277	21,271	58,585	141,97 0	106,842	43,925	20,749	192,93 5
Gesamt	146,261	8,128	130,32 9	162,19 3

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.4 Gesamtüberleben und Geschlecht

Keine statistische Signifikanz zeigte sich für den Zusammenhang zwischen Gesamtüberlebenszeit und Geschlecht der PatientInnen.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
gend	-,711	,466	2,323	1	,127	,491

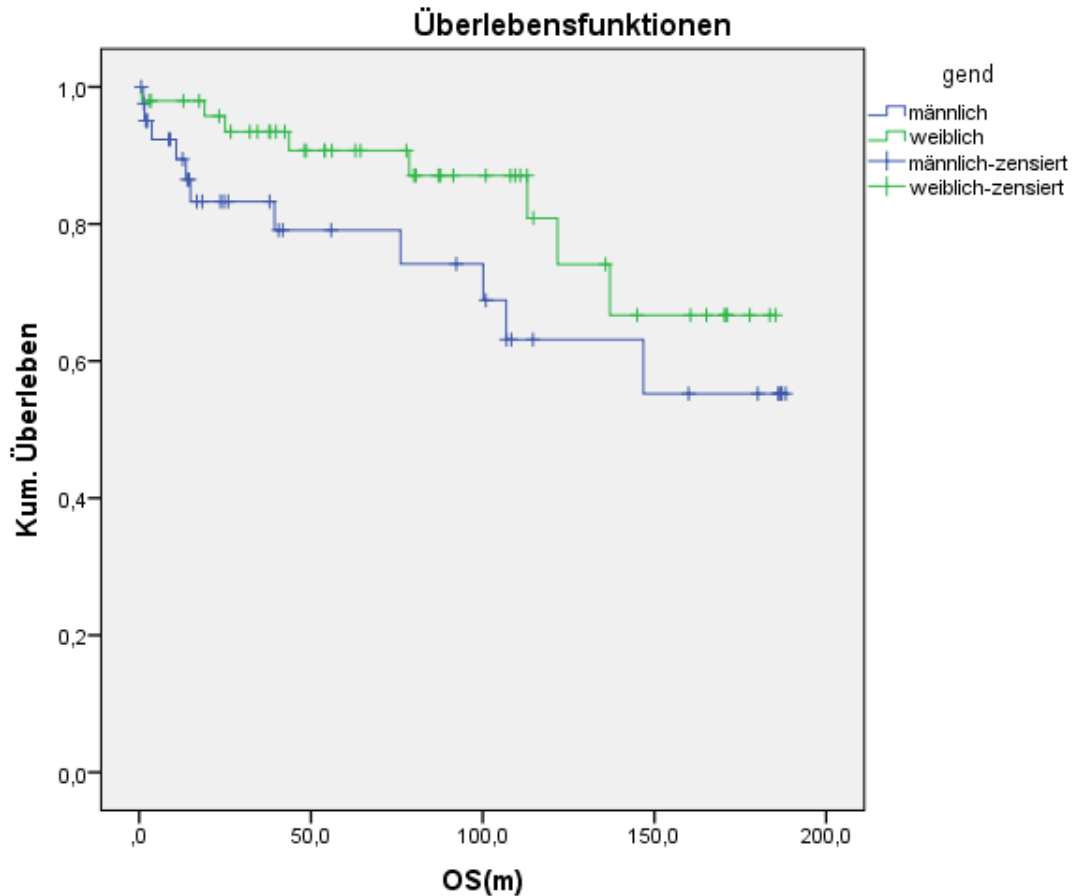
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

gend	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
männlich	42	11	31	73,8%
weiblich	49	8	41	83,7%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

gend	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
männlich	133,777	13,363	107,586	159,968
weiblich	154,015	9,555	135,288	172,742
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.5 Gesamt-Überleben und Alter

Die PatientInnen wurden hierfür in zwei Gruppen unterteilt, mit einer Gruppe von PatientInnen in einem Alter ≤ 60 Jahren und einer Gruppe von PatientInnen im Alter von > 60 Jahren. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) für den Zusammenhang von Alter und Gesamtüberlebenszeit.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Alter	,047	,022	4,658	1	,031	1,048

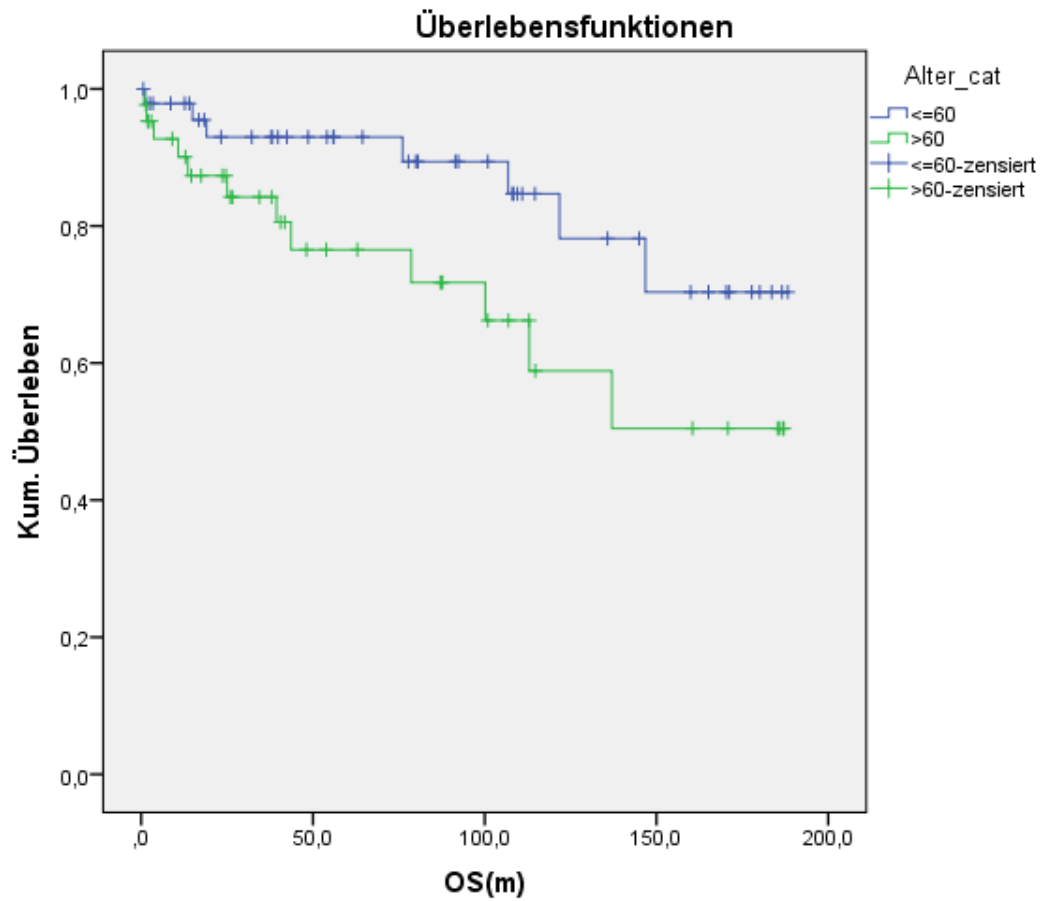
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Alter_cat	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤ 60	48	7	41	85,4%
> 60	43	12	31	72,1%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Alter_cat	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
<=60	160,471	9,321	142,202	178,739
>60	128,347	13,291	102,297	154,397
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.6 Gesamtüberleben und Ki67-Proliferationsindex

Es zeigte sich ein statistisch hochsignifikantes Ergebnis für den Zusammenhang zwischen dem Ki-67-Proliferationsindex und dem Gesamtüberleben.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
KI 67	,943	,373	6,397	1	,011	2,568

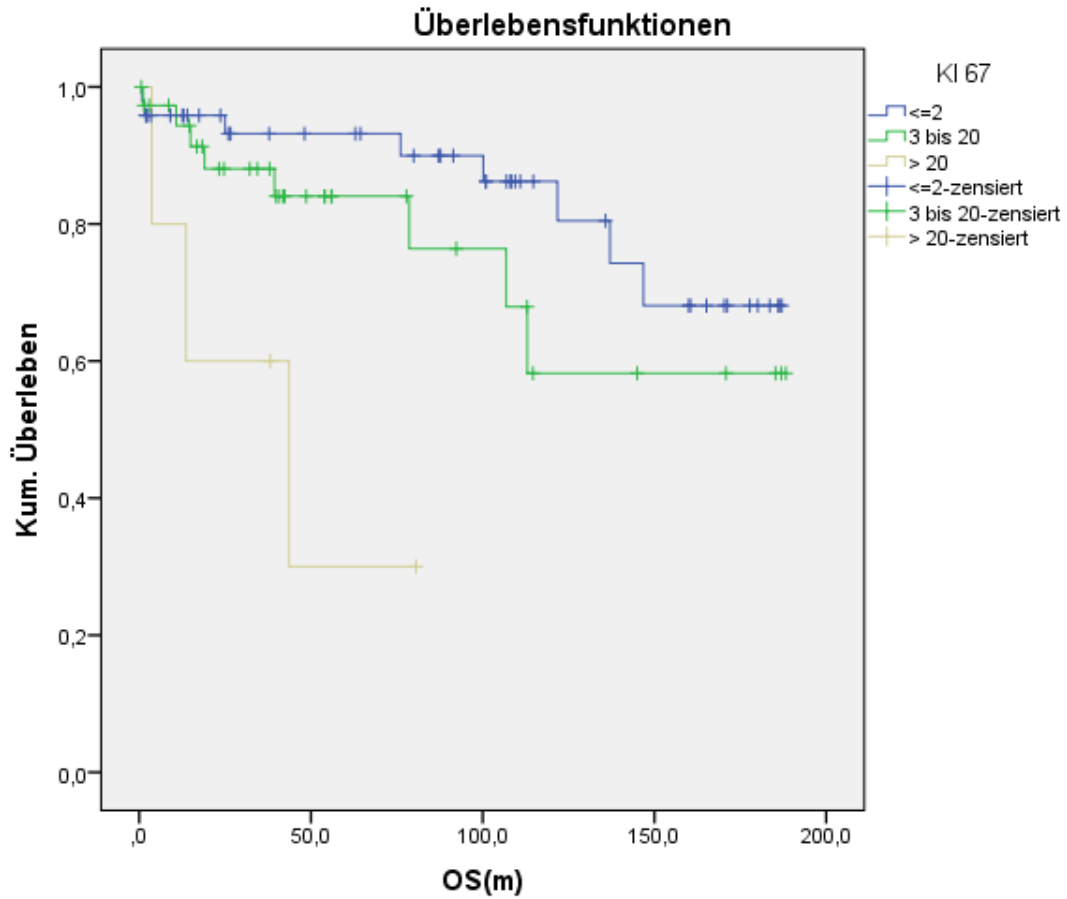
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

KI 67	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
<=2	48	8	40	83,3%
3 bis 20	38	8	30	78,9%
> 20	5	3	2	40,0%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

KI 67	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
			<=2	158,894			8,837	141,573
3 bis 20	138,622	14,489	110,223	167,021
> 20	40,739	14,163	12,980	68,498	43,663	23,898	,000	90,502
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.7 Gesamtüberleben und Mitoserate

Schwache statistische Signifikanz ($0,05 < p < 0,1$) ergab sich für den Zusammenhang zwischen Mitoserate und Überlebenszeit.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Mit/10HPF	,807	,433	3,468	1	,063	2,241

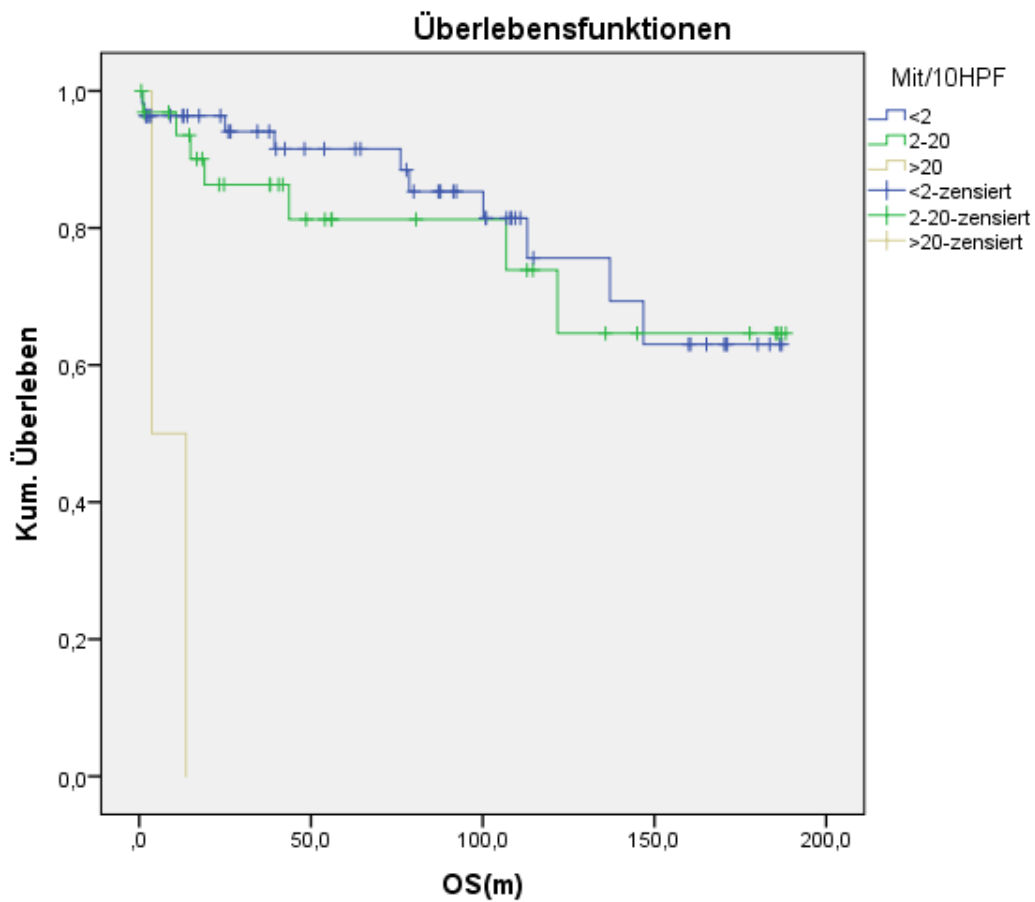
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Mit/10HPF	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
<2	55	10	45	81,8%
2-20	33	7	26	78,8%
>20	2	2	0	0,0%
Gesamt	90	19	71	78,9%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mit/10HPF	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere	Obere			Untere	Obere
			Grenze	Grenze			Grenze	Grenze
<2	152,700	9,320	134,433	170,967
2-20	144,630	14,013	117,164	172,096
>20	8,657	4,977	,000	18,413	3,680	.	.	.
Gesamt	146,050	8,163	130,051	162,048

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.8 Gesamtüberleben und Angioinvasion

Es ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$) für den Zusammenhang zwischen histologisch nachweisbaren Gefäßbrüchen und der Gesamtüberlebenszeit.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
Angioinvas.	1,086	,494	4,839	1	,028	2,963

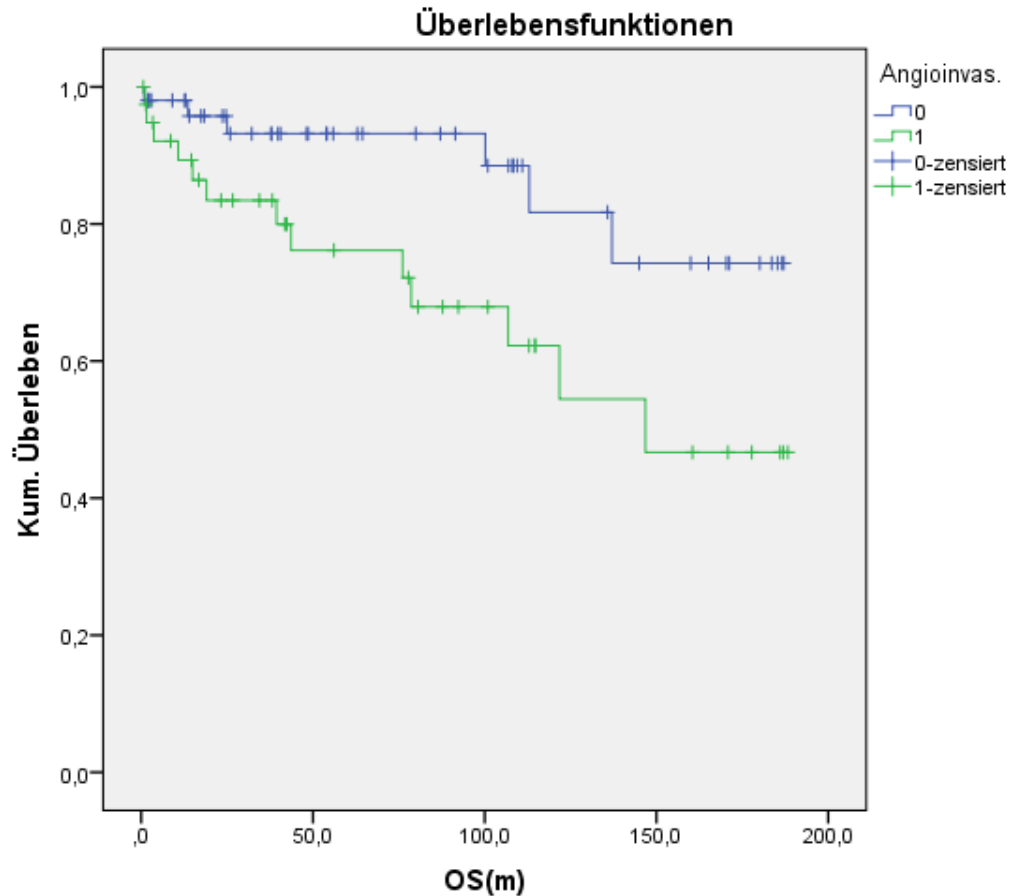
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Angioinvas.	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
0	51	6	45	88,2%
1	40	13	27	67,5%
Gesamt	91	19	72	79,1%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Angioinvas.	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
0	162,513	9,081	144,715	180,312
1	125,716	13,274	99,699	151,732	146,793	.	.	.
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.9 Gesamtüberleben und Resektionsränder

Hierbei ergab sich ein statistisch höchstsignifikantes Ergebnis ($p < 0,001$) für den Zusammenhang zwischen dem histologischen Status der Resektionsränder und der Gesamtüberlebenszeit.

Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
RR	-1,128	,312	13,065	1	,000	,324

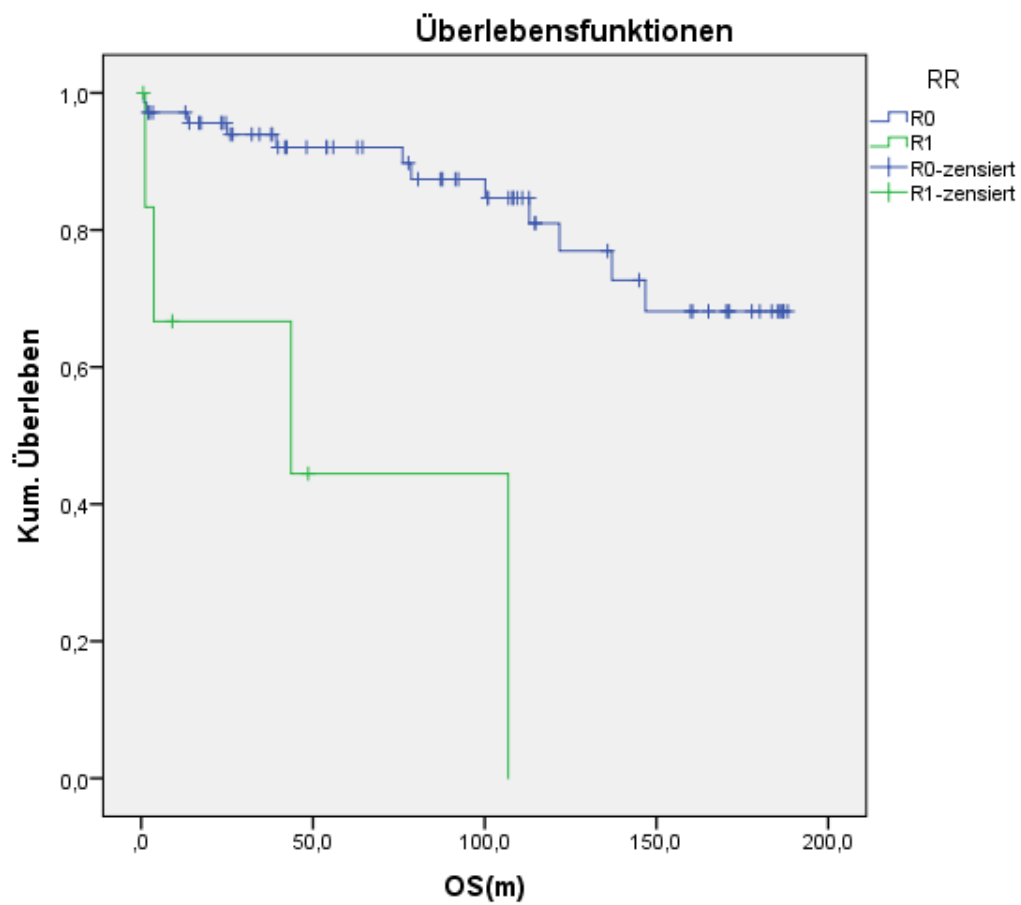
Zusammenfassung der Fallverarbeitung

RR	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
R0	70	12	58	82,9%
R1	7	4	3	42,9%
Gesamt	77	16	61	79,2%

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

RR	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
R0	157,612	7,744	142,435	172,790
R1	57,993	22,772	13,361	102,626	43,663	39,984	,000	122,031
Gesamt	149,986	8,147	134,018	165,955

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.10 Gesamtüberleben und „Operation“ vs. „Keine Operation“

Zwischen der Gruppe operierter und der Gruppe nicht operierter PatientInnen lag ein statistisch schwach signifikanter Unterschied ($0,05 < p < 0,1$) hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor.

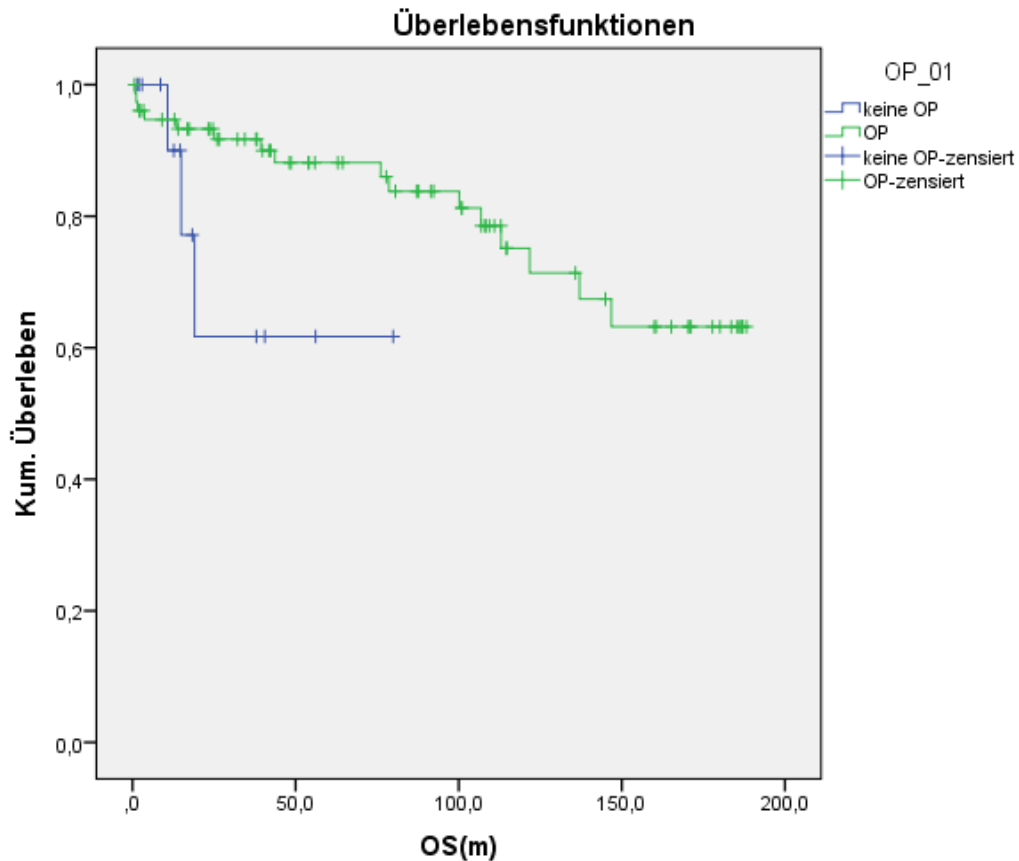
Variablen in der Gleichung

	B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)
OP_01	-1,123	,680	2,730	1	,098	,325

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

OP_01	Mittelwert ^a				Median			
	Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%- Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
keine OP	55,242	11,491	32,719	77,765
OP	149,986	8,147	134,018	165,955
Gesamt	146,261	8,128	130,329	162,193

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



3.2.11 Gesamtüberleben und „Maligner Zweit-Tumor“ vs. „Kein maligner Zweit-Tumor“

Keine statistische Signifikanz ($p = 0,485$).

3.2.12 Gesamtüberleben und „Insulinom“ vs. „Nicht-Insulinom“

Keine statistische Signifikanz ($p = 0,216$).

3.3 Rezidive

3.3.1 Rezidivfälle

21 PatientInnen mit primär metastasierten Tumoren wurden ausgeschlossen.

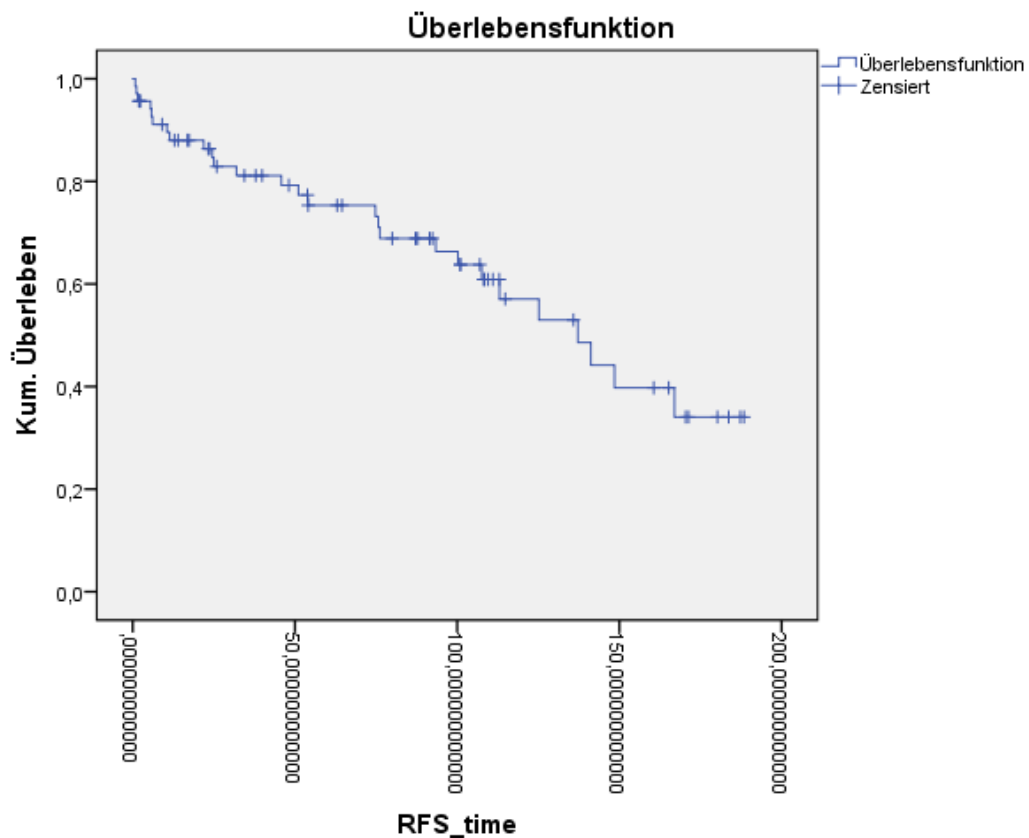
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	0	49	70,0	70,0	70,0
	1	21	30,0	30,0	100,0
	Gesamt	70	100,0	100,0	

3.3.2 Rezidiv-freies Überleben (RFS)

Mittelwerte und Mediane für die Überlebenszeit

Mittelwert ^a				Median			
Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall		Schätzer	Standardfehler	95%-Konfidenzintervall	
		Untere Grenze	Obere Grenze			Untere Grenze	Obere Grenze
120,208	9,413	101,759	138,657	137,162	18,522	100,859	173,464

a. Die Schätzung ist auf die längste Überlebenszeit begrenzt, wenn sie zensiert ist.



4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Überlebenszeiten von 91 PatientInnen mit pNEN evaluiert und im Zusammenhang mit weiteren Einflussgrößen betrachtet (Kapitel 2 *Material und Methoden*).

Als stärkste prognostisch negative Faktoren zeigten sich in unserer statistischen Auswertung ein höherer Tumor-Grade und nicht kurativ erfolgte Operationen (histologisch R1), starke negativ prognostische Faktoren waren synchrone Fernmetastasen bzw. Lebermetastasen und ein hoher Ki67-Proliferationsindex. Histologisch nachweisbare Gefäßeinbrüche und höheres Lebensalter zeigten ebenfalls einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose. Ein höheres T-Stadium und eine hohe Mitoserate zeichneten sich in unserer Analyse als schwache prognostisch ungünstige Faktoren ab, Hormonaktivität und erfolgte Operationen hingegen als schwach vorteilhafte Faktoren für die Prognose.

Unsere Auswertungen ergaben einen statistisch höchstsignifikanten Zusammenhang zwischen Tumor-Grade und Überleben mit einer deutlich kürzeren durchschnittlichen Überlebenszeit für PatientInnen mit G3-Tumoren im Vergleich zu PatientInnen mit G1- und G2-Tumoren. Kein erheblicher Unterschied der durchschnittlichen Überlebenszeiten zeigte sich zwischen PatientInnen mit G1- und G2-pNEN. Dies entspricht den Ergebnissen einer von Halfdanarson et al. durchgeführten retrospektiven Analyse der Daten von 1483 PatientInnen mit pNEN (34). Rindi et al. fanden in einer retrospektiven Auswertung der Daten von 1072 pNEN-PatientInnen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen steigenden Mortalitätsraten und steigendem Tumor-Grade, und kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass, wenn keine Informationen bezüglich des TNM-Stadiums vorliegen, der Tumor-Grade (nach dem TNM-Stadium) der zweitstärkste unabhängige Einflussfaktor auf das Überleben ist (25). Eine Auswirkung des Tumor-Grade auf die Überlebenszeit erscheint plausibel, da der Tumor-Grade mit höherer Proliferationsaktivität und sinkendem Differenzierungsgrad der Tumorzellen steigt, und dies einhergeht mit höherer Malignität und Aggressivität des Tumors.

Wir fanden einen nahezu hochsignifikanten ($p = 0,011$) Zusammenhang zwischen dem Ki67-Proliferationsindex und der Überlebenszeit. Die durchschnittliche Überlebenszeit von PatientInnen, deren Tumore ein Ki67 $> 20\%$ aufwiesen, war deutlich kürzer, als bei PatientInnen mit einem Ki67 $\leq 20\%$. Tumore mit einem Ki67 zwischen $3 - 20\%$ zeigten im Vergleich zu Tumoren mit einem Ki67 $\leq 2\%$ eine um 20 Monate geringere durchschnittliche Überlebenszeit. Chatzipantelis et al. stellten in einer retrospektiven Auswertung der Daten von 35 PatientInnen mit pNEN fest, dass sich ein Ki67 $> 2\%$ hauptsächlich in metastasierten, nicht resektablen und malignen pNEN fand (49). Ekeblad et al. werteten die retrospektiv erhobenen Daten von 324 pNEN-PatientInnen aus, und erhielten einen statistisch höchstsignifikanten Zusammenhang zwischen einem Ki67 $\geq 2\%$ und einer verschlechterten Prognose (27). In einer von Hamilton et al. durchgeführten retrospektiven Analyse der Daten von 140 PatientInnen mit pNEN, ergab sich ein statistisch höchstsignifikanter Zusammenhang zwischen einem Ki67 $> 9\%$ und sowohl einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit, als auch einer verkürzten rezidivfreien Überlebenszeit (26). Für das Grading der pNEN wird von der WHO eine Bestimmung des Ki67-Proliferationsindex der Tumorzellen und eine Einteilung der Tumor-Grades gemäß ENETS-Kriterien empfohlen. Der Ki67-Proliferationsindex ist effektiv als Grading-Kriterium, als auch als Prognosefaktor der pNEN.

Unsere Ergebnisse bezüglich eines Einflusses der Mitoserate der Tumorzellen - wie der Ki67-Proliferationsindex ein Maß für deren Proliferationsaktivität - auf das Gesamtüberleben, zeigten einen statistisch schwach signifikanten Zusammenhang ($p = 0,063$). Die durchschnittliche Überlebenszeit von PatientInnen mit einer Mitoserate $> 20/10$ HPF lag mit knapp 9 Monaten deutlich unter den durchschnittlichen Überlebenszeiten der PatientInnen mit einer Mitoserate von $2 - 20/10$ HPF (144 Monate) und PatientInnen mit < 2 Mitosen/10 HPF (152 Monate). Zwei unserer PatientInnen hatten eine Mitoserate $> 20/10$ HPF und beide verstarben im Verlauf des Follow-Up. Der Ki67-Proliferationsindex scheint unseren Ergebnissen zufolge aussagekräftiger was die Prognose betrifft und als Grading-Kriterium besser geeignet als die Mitoserate.

Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten laut unseren Ergebnissen einen statistisch hochsignifikanten Einfluss auf die Prognose der PatientInnen. Die durchschnittliche Überlebenszeit der PatientInnen mit Fernmetastasen war geringer im Vergleich zu PatientInnen ohne Metastasen. PatientInnen mit Fernmetastasen hatten eine Gesamtüberlebensrate von 66,7 % und eine mediane Überlebenszeit von 121 Monaten. Capurso et al. geben 5-Jahres-Überlebensraten von über 60 %, auch für fortgeschrittene pNEN, an, womit unsere Ergebnisse übereinstimmen würden. Laut Oberstein et al. liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für metastasierte pNEN seit über 20 Jahren zwischen 30 – 40 %, und beträgt das mediane Überleben für pNEN-PatientInnen mit Fernmetastasen 24 Monate (10). Unsere Arbeit hat nicht die Aussagekraft, dies zu widerlegen. Dennoch gab es in den letzten 20 Jahren auch viele neue Erkenntnisse über die pNEN, sodass sich ein besseres Verständnis für deren Biologie und Verhalten entwickelt hat. Dies ging einher mit erweiterten therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten, was tatsächlich eine bessere Prognose für metastasierte pNEN bedeuten kann. Zudem handelte es sich bei dem Großteil der Fernmetastasen unserer PatientInnen um Lebermetastasen, für die es einige, wenn auch nicht grundsätzlich kurative, so doch palliative und überlebensverlängernde Therapieoptionen gibt (Kapitel 1.9 *Lebermetastasen*). Nur in wenigen Fällen bestanden zusätzlich pulmonale oder auch ossäre Herde, welche als prognostisch sehr ungünstig gelten (3).

77,8 % der synchronen Fernmetastasen bei unseren PatientInnen waren Lebermetastasen. Synchroner Lebermetastasen ergaben sich als statistisch nahezu hochsignifikanter prognostisch negativer Faktor ($p = 0,011$). Die durchschnittliche Überlebenszeit von PatientInnen mit synchronen Lebermetastasen war im Vergleich zu PatientInnen ohne Lebermetastasen um 58 Monate erniedrigt. Die PatientInnen mit metachronen Lebermetastasen hatten im Vergleich zu PatientInnen mit synchronen Lebermetastasen eine durchschnittlich 46 Monate längere Überlebenszeit. Der Überlebensunterschied zwischen den PatientInnen mit synchronen und metachronen Lebermetastasen mag durch das zum Diagnosezeitpunkt fortgeschrittene Krankheitsstadium und dadurch verringerte therapeutische Optionen auf Seiten der synchron metastasierten PatientInnen zum einen, und durch die frühe Erkennung von neu

aufgetretenen Lebermetastasen im Rahmen eines regelmäßigen Follow-Up, und dadurch frühe Interventionsmöglichkeit auf Seiten der metachron metastasierten PatientInnen zum anderen, beruhen. Metz und Jensen führen für pNEN-PatientInnen mit diffusen, nicht resektablen Lebermetastasen Überlebensraten von 25 – 50 % auf (19). Dickson et al. geben 5-Jahres-Überlebensraten von 30 – 40 % für pNEN-PatientInnen mit Lebermetastasen an, wenn diese unbehandelt bleiben. Unsere Ergebnisse zeigten für PatientInnen mit synchronen Lebermetastasen eine Überlebensrate von 66,7 %. Tatsächlich steigende Überlebensraten könnten wiederum durch verbesserte und erweiterte therapeutische und diagnostische Optionen begründet sein.

Keine, bzw. schwache statistische Signifikanz ergab sich in unserer Auswertung für den Einfluss von Resektionen jedweder Art auf das Gesamtüberleben ($p = 0,098$). Die durchschnittliche Überlebenszeit der PatientInnen, welche keine Operation erhielten, lag mit 55 Monaten deutlich unter der durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeit der operierten PatientInnen von 150 Monaten.

Die vollständige chirurgische Resektion ist die einzige Möglichkeit zur Heilung von pNEN, und mehrere Autoren beschreiben einen eindeutigen Überlebensvorteil für operierte PatientInnen (9). Dass wir für diesen Zusammenhang keine statistische Signifikanz erhielten, mag auf unsere geringen Fallzahlen zurückzuführen sein. Ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich kürzerer Überlebenszeiten nicht operierter PatientInnen könnte auch darin begründet sein, dass diese PatientInnen aufgrund eines fortgeschrittenen Tumor-Stadiums, Fernmetastasen oder hohen Lebensalters keiner Operation unterzogen worden sind, und deren Prognose von vornherein schlechter war. Ein aussagekräftiger Vergleich des Gesamtüberlebens operierter und nicht operierter PatientInnen ließe sich wohl eher im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Kohortenstudie mit gegebener Vergleichbarkeit der PatientInnengruppen und weitest gehendem Ausschluss eines Selektionsbias durchführen.

Unter den operierten PatientInnen fanden wir einen höchstsignifikanten Zusammenhang zwischen dem histologischen Status der Resektionsränder und dem Gesamtüberleben. Die Gesamtüberlebensrate und die durchschnittliche Überlebenszeit der PatientInnen mit histologisch freien Resektionsrändern (R0)

waren deutlich höher, als bei PatientInnen, bei welchen eine R1-Resektion erfolgte. In einer retrospektiven Auswertung der Daten von 125 PatientInnen mit pNEN (Phan et al.), wurden positive Resektionsränder (R1) bei PatientInnen mit malignen pNEN als stärkster prognostisch negativer Faktor beschrieben (50). Generell gelten nicht im Gesunden erfolgte Tumor-Resektionen als ungünstig für die Prognose, wie auch im Falle der pNEN (25).

Ein statistisch signifikantes Ergebnis erhielten wir für den Zusammenhang zwischen histologisch nachweisbaren Gefäßeinbrüchen und dem Gesamtüberleben. Gefäßeinbrüche hatten eine negative Auswirkung auf die Prognose der PatientInnen. Angioinvasion gilt allgemein als negativ prognostischer Faktor bei pNEN, und gemäß WHO gehören Gefäßeinbrüche zu den Kriterien für Malignität (4,9).

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem Lebensalter > 60 Jahren und einem niedrigeren Gesamtüberleben. Dieses Ergebnis scheint naheliegend und kann, unabhängig von der Tumorerkrankung, durch natürliche Alterssterblichkeit begründet sein. Durch die meist allgemein erhöhte Morbidität älterer PatientInnen, ist ein aggressives therapeutisches Vorgehen zudem oft nicht möglich, oder es werden weniger Therapiemaßnahmen ergriffen. Ein höheres Lebensalter gilt allgemein als prognostisch negativer Faktor bei pNEN, und in der Studie von Rindi et al. zeigte sich hier ein signifikanter Zusammenhang mit einer Mortalitätsrate von 4,6/ 100 Personenjahre für PatientInnen im Alter von 62 – 90 Jahren im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 2,5/ 100 Personenjahre für PatientInnen im Alter von 12 – 47 Jahren (25).

PatientInnen mit hormonaktiven (funktionellen) pNEN hatten in unserer Auswertung höhere Gesamtüberlebensraten und eine längere durchschnittliche Überlebenszeit als PatientInnen mit nicht-funktionellen pNEN. Für einen Zusammenhang zwischen Hormonaktivität und Gesamtüberleben erhielten wir ein statistisch schwach signifikantes Ergebnis ($p = 0,071$). Rindi et al. fanden einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben und Hormonaktivität bei pNEN, mit einer deutlich niedrigeren Mortalitätsrate der PatientInnen mit funktionellen Tumoren (1,8/ 100 Personenjahre) im Vergleich zu

PatientInnen mit nicht-funktionellen Tumoren (4,5/ 100 Personenjahre) (25). Eine naheliegende Erklärung für eine bessere Prognose der PatientInnen mit funktionellen pNEN wäre, dass diese aufgrund ihrer hormonellen Symptomatik früher klinisch auffällig werden und dadurch in einem früheren Tumorstadium als nicht-funktionelle pNEN diagnostiziert werden. Ein Überlebensvorteil für die funktionellen pNEN könnte auch durch einen hohen Anteil von Insulinomen entstehen, da diese eine äußerst gute Prognose haben.

Ein statistisch schwach signifikantes Ergebnis (nahe der Signifikanzgrenze) erhielten wir für den Zusammenhang der T-Stadien-Einteilung gemäß ENETS und dem Überleben ($p = 0,052$). Die Überlebensraten der PatientInnen sanken, je höher das T-Stadium, von 89,7 % für das Stadium T1 auf 64,9 % für das Stadium T3. Die Überlebensrate im Stadium T4 betrug 100 %, es gab allerdings nur einen Patienten mit diesem T-Stadium. Hier kann unsere geringe Fallzahl der Grund sein, dass kein signifikantes Ergebnis erreicht wurde.

Da unsere Ergebnisse aus einer an einem einzigen Zentrum durchgeführten, retrospektiven Datenauswertung mit relativ geringen Fallzahlen stammen, ist deren Allgemeingültigkeit begrenzt. Sie entsprechen weitestgehend den von verschiedenen Autoren und Studien aufgeführten prognostischen Faktoren der neuroendokrinen Tumore des Pankreas (4,10,19,25,26,34).

Wir interpretieren unsere Ergebnisse folgendermaßen: Da laut WHO alle pNEN malignes Potenzial haben und es bislang keine andere Möglichkeit zur Heilung von pNEN-PatientInnen gibt, als die vollständige chirurgische Resektion des Tumorgewebes, sollte dies wann immer möglich durchgeführt werden, um der malignen Transformation von pNEN vorzubeugen. Dies ist erstrebenswert, da Malignität mit Fernmetastasen bzw. Lebermetastasen und einem hohen Tumor-Grade einhergeht, wodurch die Prognose der PatientInnen signifikant verschlechtert wird. Eine histologische Beurteilung der Resektionsränder am Operationspräparat sollte stets erfolgen, und eine R0-Resektion ist, wann immer möglich, anzustreben. Der Ki67-Proliferationsindex ist ein aussagekräftiger Prognosefaktor und wichtiges Grading-Kriterium für pNEN.

Durch ihre Seltenheit und sowohl klinische als auch biologische Komplexität, bieten die neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas nach wie vor ein weites Forschungsgebiet. Der beobachtete internationale Anstieg der Inzidenz und Prävalenz dieser Tumore kann bisher nicht erklärt werden. Teilweise ist er wohl auf Fortschritte in der Bildgebung und eine allgemein gesteigerte Sensitivität für neuroendokrine Neoplasien in der Klinik zurückführbar.

Es gibt viele retrospektive Analysen mit kleineren und auch einige mit größeren Fallzahlen, auf deren Grundlage ein Großteil des heutigen Wissensstands über die pNEN beruht. Bezüglich des therapeutischen Vorgehens bei fortgeschrittenen pNEN herrscht weiterhin Uneinigkeit und deren optimales klinisches Management bleibt in Diskussion. Durch die noch relativ neu eingeführten gesonderten, einheitlichen Staging- und Grading-Kriterien für pNEN kann in künftigen Studien eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet werden. Prospektive randomisierte Kohortenstudien sind hierfür erforderlich, und können die bisher gewonnenen Erkenntnisse und Ergebnisse überprüfen und bestätigen.

5 References

1. **Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, Bentrem DJ.** Prognostic Score Predicting Survival After Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors - Analysis of 3851 Patients. *Annals of Surgery*. März 2008, 247, pp. 490-500.
2. **Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, Tseng JF.** Pancreatic Neuroendocrine Tumours, The Impact of Surgical Resection on Survival. *Cancer*. Februar 15, 2009, pp. 741-751.
3. **Rossi RE, Massironi S, Conte D, Peracchi M.** Therapy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Annals of Translational Medicine*. Januar 2014, 2, pp. 1 - 12.
4. **Klöppel G.** Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer*. 2011, 18, pp. 1 - 16.
5. **Lüllmann-Rauch R.** *Taschenlehrbuch Histologie*. 3. Stuttgart : Georg Thieme Verlag KG, 2009.
6. **Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R.** *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 17. Berlin : Walter de Gruyter, 2003.
7. **Ramage JK, Ahmed A, Ardill A, Bax N, Breen DJ, Caplin ME, et al.** Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. Januar 2012, 61, S. 6 - 32.
8. **Heitz PU, Böcker W, Denk H, Moch H.** *Pathologie*. 4. München : Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2008.
9. **Fischer L, Mehrabi A, Büchler MW.** Neuroendokrine Tumoren des Duodenums und des Pankreas - Chirurgische Strategie. *Der Chirurg*. Juli 2011, 82, pp. 583-590.
10. **Oberstein PE, Remotti H, Wasif SM, Libutti SK.** Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Entering a New Era. *Journal of the Pancreas*. März 10, 2012, 13 , pp. 169 - 173.
11. **Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al.** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. Februar 2012, 95, pp. 98-119.
12. **Modlin IM, Moss SF, Chung DC, Jensen RT, Snyderwine E.** Priorities for Improving the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. September 17, 2008, 100, pp. 1282 - 1289.
13. **Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol AM, Nilsson O et al.** ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Towards a Standardized Approach to the Diagnosis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Their Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2009, Vol. 90, 2, pp. 162-166.
14. **Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U and all other Mallorca Consensus Conference Participants.** ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological Examination. *Neuroendocrinology*. 2009, Vol. 90, 2, pp. 167-183.
15. **Cloyd JM, Poultsides GA.** Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. *World Journal of Gastroenterology*. August 28, 2015, pp. 9512-9525.
16. **Dickson PV, Behrman SW.** Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Clinics of North America*. Juni 2013, 93, pp. 675 - 691.
17. **Kimura W, Tezuka K, Hirai I.** Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgery Today*. Oktober 2011, 41, pp. 1332 - 1343.

18. **Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A.** Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012, 23 , pp. 124-130.
19. **Metz DC, Jensen RT.** Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology*. 2008, 135, pp. 1469-1492.
20. **Liu E, Marincola P, Öberg K.** Everolimus in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest findings and interpretations. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. September 2013, 6, pp. 412 - 419.
21. **Vinik A, Casellini C, Perry RR, Feliberti E, Vingan H.** Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNETS). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279074/>. [Online] September 14, 2014. [Cited: August 26, 2015.]
22. **Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R.** Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis and treatment. *Chinese Journal of Cancer*. Juni 2013, 32, pp. 312 - 324.
23. **Jiao Y, Shi C, Edil BH, de Wilde RF, Klimstra DS, Maitra A, et al.** DAXX/ATRX, MEN1 and mTOR Pathway Genes are Frequently Altered in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Science*. März 4, 2011, pp. 1199-1203.
24. **Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, et al.** Pathologie neuroendokriner Neoplasien. *Der Chirurg*. Juli 2011, 82, pp. 567-573.
25. **Rindi G, Falconi M, Klersy L, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al.** TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. Mai 16, 2012, 104, pp. 764 - 777.
26. **Hamilton NA, Liu TC, Cavatio A, Mawad K, Chen L, Strasberg SS, et al.** Ki-67 Predicts Disease Recurrence and Poor Prognosis in Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgery*. Juli 2012, 152, pp. 107 - 113.
27. **Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Öberg K, Eriksson B.** Prognostic Factors and Survival in 324 Patients with Pancreatic Endocrine Tumor Treated at a Single Institution. *Clinical Cancer Research*. Dezember 1, 2008, 14, pp. 7798-7803.
28. **Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R.** Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Oncologist*. 2009, pp. 456-467.
29. **Reiser M, Kuhn FP, Debus J.** *Duale Reihe, Radiologie*. 3. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2011.
30. **Vinik AI, Raymond E.** Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. September 2013, 6, pp. 396 - 411.
31. **O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J et al.** ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology*. 2009, Vol. 90, 2, pp. 194-202.
32. **Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, et al.** TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*. Oktober 2006, 449, pp. 395 - 401.
33. **Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al.** ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology*. 2012, 95, pp. 120 - 134.
34. **Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM.** Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward prolonged survival . *Annals of Oncology*. Oktober 2008, pp. 1727-1733.
35. **Capurso G, Bettini R, Rinzivillo M, Boninsegna L, Delle Fave G, Falconi M.** Role of Resection of the Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumour Only in Patients with

- Unresectable Metastatic Liver Disease: A Systemic Review. *Neuroendocrinology*. 2011, 93, pp. 223-229.
36. **Bettini R, Mantovani W, Boninsegna L, Crippa S, Capelli P, Bassi C, et al.** Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Digestive and Liver Disease*. Januar 2009, 41, pp. 49-55.
37. **Nguyen SQ, Angel LP, Divino CM, Schluender S, Warner RRP.** Surgery in Malignant Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Surgical Oncology*. Oktober 1, 2007, 96, pp. 397 - 403.
38. **Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, Vauthey JN, Ayers JD, Jean ME, et al.** Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. *Surgery*. Dezember 2001, 130, pp. 1078-1085.
39. **Largiadèr F, Saeger HD, Keel M.** *Checkliste Chirurgie*. 10. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2012.
40. **Schumpelick V, Kasperk R, Stumpf M.** *Operationsatlas Chirurgie*. 4. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2013.
41. **Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen DT, et al.** First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. Januar 15, 2011, 117, pp. 268-275.
42. **Van Vliet EI, Teunissen JJM, Kam BLR, de Jong M, Krenning EP, Kwekkeboom DJ.** Treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Neuroendocrinology*. 2013, 97, pp. 74-85.
43. **Herold G.** *Innere Medizin*. Köln : Gerd Herold, 2012.
44. *Psychembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Berlin : Walter de Gruyter, 2002.
45. **Akerström G, Falconi M, Kianmanesh R, Ruzniewski P, Plöckinger U and all other Mallorca Consensus Conference participants.** ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pre- and Perioperative Therapy in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2009, Vol. 90, 2, pp. 203-208.
46. **Yu R, Nissen NN, Dhall D, Heaney AP.** Nesidioblastosis and hyperplasia of alpha cells, microglucagonoma, and nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas: review of the literature. *Pancreas*. Mai 2008, pp. 428-431.
47. **Nilsson O, Van Cutsem E, Delle Fave G, Yao JC, Pavel ME, McNicol AM, et al., and all other Frascati Consensus Conference participants.** Poorly Differentiated Carcinomas of the Foregut (Gastric, Duodenal and Pancreatic). *Neuroendocrinology*. 2006, 84, pp. 212-215.
48. **Kondo NI, Ikeda Y, Maehara S, Sugimoto R, Nishiyama K, Sakaguchi Y.** Role of Resection of the Primary Pancreatic Neuroendocrine Tumor in the Multidisciplinary Treatment of Patients with Unresectable Synchronous Liver Metastases: A Case Series. *Journal of the Pancreas*. Juli 10, 2013, 14, pp. 415-422.
49. **Chatzipantelis P, Konstantinou P, Kaklamanos M, Apostolou G, Salla C.** The Role of Cytomorphology and Proliferative Activity in Predicting Biologic Behaviour of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancer*. Juni 2009, Vol. 117, pp. 211-216.
50. **Phan GQ, Yeo CJ, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL.** Surgical Experience With Pancreatic and Peripancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of 125 Patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. September-Oktober 1998, 2, pp. 473 - 482.