

Diplomarbeit

Interdisziplinäre Konzepte in der Therapie neuroendokriner Tumore des Pankreas

eingereicht von

Katharina Bierbaumer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Chirurgie

Klinische Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und
Transplantationschirurgie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Philipp Stiegler

Dr.ⁱⁿ med. Valerie Wienerroither

Wien, 20.02.2025

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Wien, 24.02.2025

Katharina Bierbaumer eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit wahrnehmen, all jenen Personen meinen aufrichtigen Dank auszusprechen, die mich während der Erstellung dieser Diplomarbeit in vielfältiger Weise unterstützt und begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt zunächst meinem Betreuer, Herrn Assoz. Prof. Priv.-Doz. Philipp Stiegler, sowie meiner Betreuerin Frau FA Dr.ⁱⁿ med. Valerie Wienerroither für die kompetente Betreuung und die hilfreichen Ratschläge. Die vorliegende Arbeit wäre ohne das Engagement sowie die kritischen Anregungen der Beteiligten in dieser Form nicht möglich gewesen.

Auch meiner Familie möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank aussprechen. Ich möchte mich bei meinen Eltern, meiner Familie und meinen Freunden für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Vertrauen in mich bedanken. Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, Birgit und Martin, ohne deren finanzielle und emotionale Unterstützung ich heute nicht dort wäre, wo ich mich jetzt befinde. Des Weiteren möchte ich meiner Schwester Elisabeth für ihre stetige Unterstützung in allen Lebenslagen danken.

Schließlich sei auch den Studienkollegen gedankt, mit denen in den vergangenen Jahren eine enge Freundschaft entstanden ist. Ihr habt die Studienzeit zu einem unvergesslichen Erlebnis werden lassen. Die Unterstützung und der Beistand, die ich von euch erfahren habe, waren für mich in dieser herausfordernden Phase von großem Nutzen und haben maßgeblich zu meinem Erfolg beigetragen.

Ich danke euch allen, dass ihr an meiner Seite wart!

Zusammenfassung

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNETs) stellen eine seltene, jedoch zunehmend diagnostizierte Neoplasie dar, welche aus neuroendokrinen Zellen des Pankreas hervorgeht. Trotz ihres indolenten Wachstums weisen zahlreiche dieser Tumoren ein signifikantes malignes Potenzial auf. Dies wird evident bei Betrachtung der Tatsache, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in über 60 % der Fälle bereits Metastasen vorliegen. Die Komplexität pNETs erfordert ein interdisziplinäres Therapiekonzept, welches verschiedene Fachbereiche umgreift, um eine optimale Patient*inn*innenversorgung zu gewährleisten. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, die unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Ansätze zu beleuchten und die Notwendigkeit interdisziplinärer Konzepte für eine erfolgreiche Therapie hervorzuheben.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der aktuellen interdisziplinären Ansätze in der Diagnostik und Therapie von pNETs im Rahmen einer umfassenden Literaturrecherche. Der Fokus liegt darauf, eine Übersicht über chirurgischen Interventionen, systemischen Therapien wie Somatostatin-Analoga und Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), Chemotherapie, sowie weiterer verfügbarer Methoden, wie Embolisation oder Ablation, aufzuzeigen und zu vergleichen. Darüber hinaus haben jüngste Fortschritte in der Erforschung der an der Tumorentwicklung beteiligten Signalwege die Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien ermöglicht. Es wird betont, dass eine interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Chirurg*innen, Onkolog*innen, Gastroenterolog*innen, Radiolog*innen und Nuklearmediziner*innen von essenzieller Bedeutung ist, um individualisierte und patient*innenzentrierte Behandlungsstrategien zu entwickeln.

Die steigende Inzidenz, vor allem kleiner, asymptomatischer pNETs und die Herausforderungen in der Diagnostik machen deutlich, dass neben den Fortschritten in der Bildgebung auch biochemische Marker und moderne histopathologische Verfahren eine entscheidende Rolle spielen. Die Arbeit schließt mit einem Ausblick auf zukünftige Entwicklungen im Bereich der molekularen Therapieansätze sowie der weiteren Optimierung bestehender Behandlungsmethoden. Darüber hinaus wird anhand eines Fallberichtes das interdisziplinäre Vorgehen am Universitätsklinikum Graz veranschaulicht.

Abstract

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are rare but increasingly diagnosed neoplasms arising from pancreatic neuroendocrine cells. Despite their indolent growth, many of these tumors have significant malignant potential. This becomes evident when considering that metastases are already present in over 60 % of cases at the time of diagnosis. The complexity of pancreatic neuroendocrine tumors requires a multidisciplinary approach to ensure optimal patient care.

This thesis examines current interdisciplinary approaches to diagnosing and treating pNETs through a comprehensive literature review. The aim is to provide an overview of surgery, systemic therapies such as somatostatin analogs and peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), chemotherapy, and other available modalities such as embolization or tumor ablation. Moreover, recent advancements in research into the signaling pathways involved in tumor development have facilitated the development of novel, targeted therapeutic modalities. The significance of interprofessional collaboration between surgeons, oncologists, gastroenterologists, radiologists, and nuclear medicine specialists is emphasised to enable the formulation of personalised and patient-centered treatment strategies.

The increasing incidence, especially of small, asymptomatic pNETs, and the challenges in their diagnosis highlight the importance of biochemical markers and modern histopathological methods, in addition to advances in imaging. The review concludes with an outlook on future developments in molecular therapies and further optimisation of existing treatments. In addition, a case report illustrates the interdisciplinary approach at the University Hospital of Graz.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	10
2 Neuroendokrine Tumore	11
2.1 Epidemiologie.....	12
2.2 Pathogenese.....	13
2.3 Ätiologie und Risikofaktoren	14
2.4 Klinik.....	15
2.4.1 Allgemeine Symptome.....	15
2.4.2 Funktionelle Tumoren	15
2.4.3 Nicht-funktionelle Tumoren	18
2.5 Klassifikation	18
2.5.1 Grading.....	19
2.5.2 Staging.....	20
2.5.3 Funktionalität	21
2.6 Diagnostik.....	21
2.6.1 Histopathologie	22
2.6.2 Biomarker	23
2.6.3 Bildgebung.....	26
2.6.3.1 Schnittbildgebung.....	26
2.6.3.2 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRT)	27
2.6.3.3 Positronen Emissions Tomographie (PET).....	27
2.6.3.4 Transabdomineller Ultraschall	29
2.6.4 Endoskopischer Ultraschall (EUS).....	29
2.7 Therapie.....	30
2.7.1 Chirurgisches Management.....	30
2.7.1.1 Laparoskopie.....	31
2.7.1.2 Lokalisierte Erkrankung.....	31
2.7.1.3 Metastasierte Erkrankung.....	34
2.7.1.4 Lebermetastasen.....	34
2.7.2 Lokal Ablative Techniken	36
2.7.2.1 Radiofrequenzablation (RFA)	37
2.7.3 Weitere Ablative Verfahren.....	40
2.7.3.1 Alkoholablation	40
2.7.3.2 Kryoablation.....	40
2.7.4 Systemische Therapie	40
2.7.4.1 Biologika.....	41
2.7.4.2 Zielgerichtete Therapie (target therapy).....	41
2.7.4.3 Chemotherapie	42
2.7.4.4 Immuntherapie	43
2.7.4.5 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)	43
2.7.5 Neue Therapien	45
2.7.6 Genetische pNET-Syndrome.....	46
2.7.7 Multidisziplinären Vorgehen	47
2.7.8 Nachsorge.....	48
2.8 Prognose.....	49

3	Material und Methoden	51
4	Case Report.....	51
5	Diskussion.....	56
5.1	<i>Antwort auf die Forschungsfrage</i>	57
5.2	<i>Vergleichende Studien.....</i>	58
5.3	<i>Kritische Reflexion und Einschränkungen</i>	59
5.4	<i>Implikationen für Therapie und Praxis.....</i>	59
5.5	<i>Ausblick und zukünftige Richtungen.....</i>	60
	Literaturverzeichnis.....	61

Abkürzungen und deren Erklärung

Abb.	Abbildung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Bzw.	beziehungsweise
CEUS	contrast enhanced ultrasound
CgA	Chromogranin A
CT	Computertomographie
CTC	circulating tumor cell
DM	Durchmesser
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
F-pNETs	funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore
GEP	gastroenteropankreatische
GI	gastrointestinal
Max.	maximal
MEN1	multiple endocrine neoplasia typ 1
Min.	minimal
MRT	Magnetresonanztomografie
NCCN	national comprehensive cancer network
NEN	neuroendokrine Neoplasien
NET	neuroendokriner Tumor
NETs	neuroendokrine Tumore
NEC	neuroendokrines Karzinom
NF-pNETs	nicht funktionelle pankreatische neuroendokrine Tumore
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PFS	progression free survival
pNET	pankreatische neuroendokrine Tumore
PRRT	Peptidrezeptor- Radiotherapie
RFA	Radiofrequenzablation
SSA	Somatostatinanaloga
SST2	Somatostatinrezeptor 2
TNM	tumor-node-metastasis
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization
VHL	Von-Hippel-Lindau

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 funktionelle pNETS.....	16
Tabelle 2 WHO-Klassifikationssystem für neuroendokrine Tumore 2022	20
Tabelle 3 ENETS TNM Klassifikation 2021.....	21

1 Einleitung

Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNETs) gehören zu den seltenen Tumorarten, die in den letzten Jahren aufgrund verbesserter diagnostischer Möglichkeiten zunehmend diagnostiziert werden. Sie unterscheiden sich von den häufiger diagnostizierten exokrinen Pankreastumoren durch ihren Ursprung in den neuroendokrinen Zellen des Pankreas, welche die Produktion von Hormonen wie Insulin, Glukagon oder Gastrin ermöglichen. Die Annahme, dass es sich bei dieser Tumorgruppe um eine indolente und gutartige Entität handelt ist seit Jahrzehnten unzutreffend, da >50 % der Patient*innen bereits bei Diagnose Metastasen aufweisen (1).

pNETs sind durch eine bemerkenswerte Heterogenität gekennzeichnet. Während einige hormonell aktiv sind und durch ihre Hormon- bzw. Peptidsekretion klinische Syndrome hervorrufen, bleiben andere lange asymptomatisch und werden oft erst spät entdeckt. Die Heterogenität dieser Tumoren bedingt, dass die Diagnostik, sowie die therapeutische Entscheidungsfindung mit außerordentlichen Schwierigkeiten verbunden ist. In den vergangenen Jahren haben Fortschritte in der Bildgebung, molekularen Diagnostik sowie der Tumorbilogie die Behandlungsmöglichkeiten für pNETs maßgeblich erweitert. Bis zum heutigen Tag ist das chirurgische Management trotz vieler neuer Modalitäten in der Therapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung und bis dato der einzig kurative Ansatz bei einer lokalisierten Erkrankung.

Ein koordinierter multidisziplinärer Ansatz an dem Chirurgen, Endokrinologen, Onkologen, Gastroenterologen, Radiologen, Pathologen, Strahlentherapeuten, Nuklearmediziner, genetische Berater und weitere Fachdisziplinen beteiligt sind, ist erforderlich, um das optimale Outcome der Erkrankten Personen zu sichern. Das sich abzeichnende Paradigma für die klinische Onkologie zielt darauf ab, für jeden einzelne erkrankte Person die optimale Therapie zu finden. Dies erfolgt nicht empirisch auf der Grundlage des klinisch-pathologischen Profils, sondern unter Nutzung individueller prognostischer und prädiktiver Biomarker.

Die vorliegende Übersichtsarbeit zielt darauf ab, einen umfassenden Überblick über die jüngsten Entwicklungen in der Klassifikation und Diagnostik von pNETs zu geben sowie einen aktuellen Stand hinsichtlich der umfassenden Behandlungsmöglichkeiten dieser Tumoren zu präsentieren.

2 Neuroendokrine Tumore

Neuroendokrine Tumoren (NETs) sind eine vielfältige Gruppe von Neoplasien, die aus neuroendokrinen Zellen entstehen und sich im gesamten Körper, vor allem im Gastrointestinaltrakt, in der Lunge und im Pankreas, manifestieren können (2,3). Neuroendokrine Zellen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit zur Synthese und Sekretion von Neuropeptiden und Hormonen, sowie durch die Expression von neuroendokrinen Markern wie Synaptophysin und Chromogranin, aus (4).

PNETs, die erstmals 1869 beschrieben wurden, sind eine Untergruppe der Neuroendokrinen Neoplasien (NENs), die sich in ihrem biologischen Verhalten und ihrer klinischen Behandlung vom Adenokarzinom des Pankreas unterscheiden. Obwohl die Inzidenz von pNETs weniger als oder gleich einem Fall pro 100 000 Personen pro Jahr beträgt und sie lediglich 1 bis 2 % oder ein bis zwei Prozent der Pankreasneoplasien ausmachen, ist eine stetige Zunahme ihrer Inzidenz zu verzeichnen (5).

PNETs werden klinisch als funktionell oder nicht funktionell klassifiziert, je nachdem, ob sie Hormone freisetzen, die Symptome verursachen oder nicht. Nicht funktionelle pNETs (NF-pNETs) stellen mit 60 % bis 90 % die weitaus größere Gruppe dar und sind weitgehend asymptomatisch (6). Im Gegensatz dazu treten funktionelle pNETs (F-pNETs) deutlich seltener auf und sind mit bestimmten Symptomen assoziiert, die mit ihrer Fähigkeit zusammenhängen, verschiedene Hormone zu produzieren, darunter Insulin, Gastrin, das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), Glukagon, Somatostatin und Serotonin. Die Symptome bei funktionellen NETs spiegeln dabei die Wirkungen des jeweiligen Hormons wider, welches vom Tumor sezerniert wird (7). Diese Entität von Tumoren werden mit dem Namen des Hormons, dessen Wirkungen das klinische Bild dominiert, mit dem Zusatz „-om“ bezeichnet, wie z.B. Insulinom oder Gastrinom.

Die auftretenden Symptome sind jedoch sehr unspezifisch und können auch andere Neoplasien nachahmen, was zu einer verzögerten Diagnosestellung führt. Infolgedessen weisen die meisten Patient*innen bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf, sodass eine adäquate Therapie erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeleitet werden kann. Die Therapie sollte sich zunächst auf das Hormonsyndrom konzentrieren, da dieses primär den größten Einfluss auf die Gesundheit der*des Patient*inn*in hat. Die meisten pNETs sind indolent, aber letztendlich bösartig, mit Ausnahme der Insulinome, die überwiegend (>90 %) gutartig sind.

Eine chirurgische Resektion ist derzeit die einzige Modalität, die eine Möglichkeit der Heilung bietet. Für Patient*innen, die an Zollinger-Ellison-Syndrom oder nicht funktionellen PETs mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1 (MEN1) erkrankt sind, gibt es im Allgemeinen keine Möglichkeit der Heilung.

Um die Operabilität bzw. andere Therapiemöglichkeiten zu bestimmen, ist eine präoperative Einstufung des Krankheitsausmaßes erforderlich. Bei Patient*innen mit lokal begrenzter Erkrankung ist die Resektion häufig kurativ, und selbst bei Patient*innen mit Fernmetastasen kann das chirurgische Debulking einen erheblichen Nutzen in Bezug auf die Symptomkontrolle und das Überleben bringen (8). Bei Vorliegen einer metastasierten Erkrankung ist eine chirurgische Resektion in der Regel nicht kurativ und es erfolgt eine Behandlung mit systemischen Therapien. Dennoch nimmt die Chirurgie eine zentrale Rolle bei der Kontrolle von Symptomen sowie beim Überleben ein (8–10). In jüngster Zeit werden eine Reihe neuer Behandlungsmodalitäten für Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung evaluiert (10). Diese Arbeit befasst sich mit einer Reihe aktueller Fortschritte in Bezug auf die molekulare Pathologie, Diagnose, Lokalisierung und Behandlung von PETs, einschließlich der Diskussion der Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie und anderer neuartiger Antitumor-Ansätze.

2.1 Epidemiologie

Die Inzidenz von NETs ist laut der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank seit Jahren steigend (von 1.09 pro 100 000 in 1973 zu 6.98 pro 100 000 in 2012), mittlerweile stellen gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumore (GEP-NETs) die zweithäufigste Tumorerkrankung nach dem Kolorektalen Adenokarzinom dar (2).

Die exakte Ursache für die steigende Inzidenz ist bislang nicht nachgewiesen. Als mögliche Faktoren werden der vermehrte Einsatz der Endoskopie sowie die verbesserte Empfindlichkeit bildgebender Verfahren diskutiert, welche zu einer verstärkten Erkennung von asymptomatischen Erkrankungen im Frühstadium führen könnten (2,3). Generell sind lokalisierte, regionale, sowie metastasierte GEP-NETs häufiger bei Menschen mit afroamerikanischer Abstammung anzutreffen als bei Kaukasiern (11). Die höchste Inzidenzrate von pNET wird im siebten bis achten Lebensjahrzehnt beobachtet, wobei das Durchschnittsalter bei Auftreten 60 Jahre beträgt (12). Weiters wurden die

Stadieneinteilungs- und Einstufungsklassifizierungen für NETs optimiert und als Standard etabliert, was die Erkennung von NETs zusätzlich fördert.

GEP-NETs machen mit 60-70 % die größte Gruppe aller NETs aus. Davon bilden pNETs die zweitgrößte Gruppe mit 7 %, hinter den Dünndarm NETs (13). PNETs machen 1-2 % aller Pankreasneoplasien aus (4). Mindestens 70 % dieser Tumore sind nicht funktionell, und die häufigsten funktionellen pNETs sind Insulinome, gefolgt von Gastrinomen, welche zusammen die große Mehrheit dieser Subtypen ausmacht (14,15). Die Prävalenz anderer Subtypen, wie VIPomas, Glucagonomas und Somatostatinomas kann aufgrund einer unzureichenden Datengrundlage nicht genau bestimmt werden, jedoch ist das Vorkommen deutlich seltener (15). Die Mehrzahl der pNETs weist ein malignes Potential auf. Diese Tatsache wird durch die Erkenntnis unterstrichen, dass zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mehr als 60 % der Patient*innen eine metastasierte Erkrankung aufweisen (12).

Insulinome, die in 90 % der Fälle gutartig sind, bilden eine Ausnahme von der zuvor dargelegten Regel. Dies führt in bevölkerungsbezogenen Studien, welche Daten aus Krebsregistern wie der SEER-Datenbank verwenden, zu einer Unterschätzung ihrer Häufigkeit (2,14,15).

2.2 Pathogenese

Die Pathogenese neuroendokriner Tumoren des Pankreas ist komplex und wird durch eine Vielzahl genetischer und molekularer Faktoren beeinflusst. Die Mehrzahl der pNETs tritt sporadisch auf. Bis zu 10–20 % der Fälle sind jedoch mit vererbten Krebsyndromen assoziiert, wobei hier insbesondere MEN1, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), der Tuberoöse Sklerose-Komplex (TSC), die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) sowie die Glukagonzell-Hyperplasie und Neoplasie zu nennen sind (12,16). Von den genannten Erkrankungen ist MEN1 diejenige, die am häufigsten mit pNETs assoziiert wird. Zu den drei wichtigsten klinischen Manifestationen von MEN1 gehören der primäre Hyperparathyreoidismus (>95 % der Fälle) aufgrund einer Hyperplasie oder eines Adenoms der Nebenschilddrüse, pNET (25-75 %, fast immer multifokal) und Hypophysentumoren (20-40 %) (3). Es handelt sich hierbei um eine Mutation im MEN1-Gen, das für das Protein Menin kodiert und tritt in etwa 35–44 % der Fälle auf. Menin

spielt eine Schlüsselrolle in der Zellzyklusregulation, hemmt den PI3K/mTOR-Signalweg und fördert die homologe DNA-Reparatur. Weitere häufige Mutationen betreffen die Gene DAXX und ATRX, die in 43 % der Fälle auftreten und sich gegenseitig ausschließen (3). Diese Mutationen sind mit chromosomaler Instabilität und alternativen Mechanismen der Telomerverlängerung verbunden, was zu einer schlechteren Prognose führt, einschließlich höherer Tumorgradierungen und mehr Metastasen (17). Zudem zeigt sich eine spezifische miRNA-Signatur in pNETs, darunter miR-21, das mit einem höheren Tumorgrad und Metastasen korreliert. Das zeigt, dass DNA-Schadensreparaturdefekte, Chromatinmodifikationen, Telomerveränderungen und mTOR-Signalweg-Aktivierungen zentrale Mechanismen in der Pathogenese von pNET spielen (3).

2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Neuroendokrine Tumore des Pankreas machen mit 7 % den größten Teil der GEP-NETs aus. Diese Tumore können als Teil bestimmter vererbter neuroendokriner Syndrome oder häufiger als sporadische pNEN auftreten (18). Eine Metaanalyse von Leoncini et al. aus dem Jahr 2016 zeigt, dass der Hauptrisikofaktor zur Entstehung einer NEN der Bauchspeicheldrüse eine familiäre Vorbelastung mit Krebserkrankungen, sowie eine gleichzeitige bestehende weitere Krebserkrankung ist (19).

Zu den hereditären Syndromen, die mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von pNENs einhergehen, gehört die MEN1 mit einem Lebenszeitrisiko von 30 bis 80 % (20). Seltener treten neuroendokrine Neoplasien beim von Hippel-Lindau-Syndrom, der Neurofibromatose Typ 1, dem Cowden-Syndrom, der tuberöse Sklerose und dem Li-Fraumeni-Syndrom auf (12). Es sei darauf verwiesen, dass Polymorphismen in Immundefektgenen TNF und IL1B mit einem erhöhten Risiko für pNETs in Verbindung gebracht werden (21). Dies kann möglicherweise auf deren Rolle bei Entzündungen zurückgeführt werden, welche die Anfälligkeit für die Tumorentstehung erhöhen können (3). In den letzten Jahren haben Deep Sequencing-Daten von soliden Tumoren auch unerwartete Keimbahn-Genaberrationen bei neuroendokrinen Neoplasien (z. B. MUTYH-, CHEK2- und BRCA2-Gene in NEN der Bauchspeicheldrüse) zusammen mit dem weitgehenden Fehlen bekannter Krebstreiber enthüllt (22).

Obwohl genetische Faktoren eine zentrale Rolle spielen, können auch Umweltfaktoren zur Entstehung neuroendokriner Tumoren des Pankreas beitragen. Chronische Entzündungen des Pankreas, wie sie beispielsweise bei einer chronischen Pankreatitis auftreten, können das Risiko für die Entwicklung von pNETs erhöhen. Langfristige Exposition gegenüber bestimmten chemischen Substanzen und Toxinen wird ebenfalls als Risikofaktor diskutiert (23).

Weitere Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholkonsum und Diabetes Mellitus. Im Gegensatz zu Pankreasadenokarzinomen besteht keine Verbindung zwischen der ABO-Blutgruppe und einem erhöhten Risiko der Entstehung von pNENs (24).

2.4 Klinik

Die klinische Präsentation Neuroendokriner Neoplasien hängt davon ab, ob sie funktionell sind, und somit ein Hormonsyndrom hervorrufen, oder nicht funktionell und somit meist asymptomatisch sind. Es handelt sich jedoch auch bei den funktionellen NENs um eine stark heterogene Gruppe, je nachdem welches Hormon sezerniert wird, ergeben sich unterschiedlichste Syndrome, welche in Tabelle 1 zusammengefasst sind.

2.4.1 Allgemeine Symptome

Unabhängig von der funktionellen Aktivität des Tumors können allgemeine Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Fatigue sowie ein Allgemeines Krankheitsgefühl auftreten.

2.4.2 Funktionelle Tumoren

Funktionelle pNENs produzieren Hormone und verursachen spezifische klinische Syndrome, abhängig vom jeweiligen Hormon. Die funktionellen pNENs umfassen Insulinome, Gastrinome, Glukagonome, VIPome, GRHoma, ACTHoma, Somatostatinome oder pNETs mit Carcinoid Syndrom (25). Mit Ausnahme der Insulinome zeigen alle funktionellen pNETs malignes Verhalten, insbesondere Tumore mit ACTH Sekretion und Cushing-Syndrom (26) .

Tumor Typ	Sekretion	% von funktionellen pNETs	Hauptsymptome
Insulinom	Insulin	30-40 %	Whipple Trias
Gastrinom	Gastrin	16-30 %	Zollinger-Ellison-Syndrom
Glucagonom	Glukagon	<10 %	Nekrolytisches Migrationserythem, Diarrhoe, TVT, DM, Gewichtsverlust
VIPom	Vasoactive intestinal peptide (VIP)	<10 %	Wässrige Diarrhöe, Hypokaliämie, Achlorhydrie (WDHA-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom)
Somatostatinom	Somatostatin	<5 %	Diabetes Mellitus, Steathorrhoe, Cholelithiasis, Gewichtsverlust
Pankreatisches Carcinoid	Serotonin, Tachykinin	Sehr selten	Flush, Diarrhoe, Bronchospasmus, Herzklappenerkrankung (Karzinoid-Syndrom)
ACTHoma	Adrenocorticotrop hormone (ACTH)	Sehr selten	u.a. Fettleibigkeit, Hirsutismus, Bluthochdruck, Depression, Glukoseintoleranz, Striae, verminderte Fruchtbarkeit (Cushing-Syndrom)
GFRoma	Growth hormone-releasing factor (GRF or GHRF)	Sehr selten	u.a. Akromegalie, Makroglossie, Vertiefung der Stimme, Schlafapnoe, Arthritis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Insulinresistenz, Müdigkeit, Schwäche
PTHrPoma	Parathyroid hormone-related protein (PTHrP)	Sehr selten	Nephrolithiasis, Schwäche, Knochenschmerzen, Übelkeit, Verstopfung, Polyurie, Depression (Hyperkalzämie)

Tabelle 1 funktionelle pNETS

Insulinome sind Insulin-sezernierende Tumore, welche typischerweise eine Trias von Symptomen aufweisen, die auch als Whipple-Trias bezeichnet wird: Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie (Zittern, Herzklopfen, Schwitzen usw.), Blutzucker < 45 mg/dl und Rückbildung der Symptome bei Glukoseaufnahme. Zu den häufigen autonomen Symptomen eines Insulinoms gehören Diaphoresis, Zittern und Herzklopfen, sowie

neuroglykopenische Symptomen wie Verwirrung, Verhaltensänderungen, Persönlichkeitsveränderungen, Sehstörungen, Krampfanfälle und Koma (27). Vermehrt treten diese Symptome bei körperlicher Anstrengung oder beim Fasten auf und sind auf eine Insulinhypersekretion zurückzuführen, die zu einer Hypoglykämie und einem Anstieg der zirkulierenden Katecholamine führt (28). Insulinome sind zu 90 % kleine Tumore (unter zwei Zentimeter) und verhalten sich allermeist gutartig. Sie machen mit 30-40 % die größte Gruppe der funktionellen pNETs aus (7).

Gastrinome verursachen das Zollinger-Ellison-Syndrom, bei dem ein Überschuss an Gastrin zu einer Hypersekretion von Magensäure führt, was wiederum schwere gastrointestinalen Ulzera, gastroösophageale Refluxkrankheit und chronischen Durchfall zur Folge hat (29).

Glukagonome zeigen vielfältige Symptome, darunter Diabetes mellitus, Gewichtsverlust und Durchfall, Thromboseneigung oder Stomatitis. Das häufigste Zeichen ist jedoch ein nekrolytisches, migratorisches Erythem, eine Sonderform der Dermatitis, die mit Hautläsionen der Reihenfolge Erythem-Vesikel-Nekrose-pigmentierte Narben einhergehen und sich vor allem perioral, inguinal, perineal, gluteal oder an den Extremitäten manifestiert (30).

VIPome sind durch eine autonome Sekretion von VIP gekennzeichnet, was zu wässrigem Durchfall, Dehydratation, Hypokaliämie und Achlorhydrie-Syndrom zur Folge hat (31).

Die Sekretion von Serotonin und anderen aktiven Aminen und Peptiden in den Körperkreislauf führt zum Karzinoid-Syndrom, das sich durch episodisches Flushing, Diarrhoe und Herzklappenerkrankungen äußert. In retrospektiven Kohortenstudien wurde ein Auftreten des Karzinoid-Syndroms bei 6–13 % der Patient*innen mit pathologisch bestätigten gastrointestinalen NETs sowie bei weniger als 1 % der Patient*innen mit bronchopulmonalen NETs beobachtet (32–34).

Somatostatinome erhöhen den Somatostatinspiegel und inhibieren somit verschiedene endokrine und exokrine Funktionen. Dies führt zu Diabetes mellitus, Steatorrhoe, Cholelithiasis und Gewichtsverlust (28).

In seltenen Fällen kann es durch eine gleichzeitige Ausschüttung mehrerer bioaktiver Hormone zum kombinierten Auftreten von mehr als einem Funktionssyndrom kommen.

Diese metachronen funktionellen Syndrome, die durch die Entwicklung eines neuen funktionellen Syndroms gekennzeichnet sind, können bei bis zu 3-6 % der an pNET erkrankten Personen im Verlauf der Erkrankung auftreten, insbesondere bei Fortschreiten der Erkrankung (35,36).

2.4.3 Nicht-funktionelle Tumoren

Nicht-funktionelle pNETs produzieren keine klinisch relevanten Mengen an Hormonen bzw. Peptiden und werden häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt und gehen somit mit einer schlechteren Prognose einher (37). Die Symptome resultieren meist aus dem lokalen Wachstum des Tumors und umfassen bei pNETs Symptome wie Bauch- oder Rückenschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Dyspepsie (38). Bei Kompression des Gallengangs durch einen im Kopfbereich des Pankreas lokalisierten Tumor kann ein obstruktiver Ikterus auftreten.

2.5 Klassifikation

In den vergangenen Jahrzehnten wurden umfangreiche Arbeiten zur Entwicklung eines validen Klassifikations- und Gruppierungssystems für NETs durchgeführt. Ziel war es, eine bessere Einordnung dieser Tumoren entsprechend ihres klinischen Verhaltens und im Hinblick auf die Auswirkungen auf die Behandlung und Prognose zu ermöglichen (39).

Von der World Health Organization (WHO), dem European Neuroendocrine Tumor Network (ENETs) und dem International Union for Cancer Control/American Joint Cancer Committee (UICC/AJCC) wurde eine Reihe von eng verwandten Klassifizierungssystemen entwickelt, die sowohl ein TNM-Staging als auch eine Gradierung der Tumoren umfassen. Letztere beruht auf der Differenzierung der Tumoren sowie auf ihrer Proliferationsaktivität, die anhand des Ki67-Indexes und des Mitoseratenindex (MI) beurteilt wird. Die Einteilung des Grading erfolgt in drei Kategorien: G1(Ki67<3 %, MI<2 pro 10HPF), G2(Ki67 3-20 %, MI 2-20 pro 10HPF) und G3(Ki67 >20 %, MI>20 pro 10HPF) (40–42). Die Grading-Kategorien G1 und G2 umfassen gut differenzierte NETs, wobei die Grading-Kategorie G3 2017 einer der wichtigsten Aktualisierungen unterzogen wurde. Die Heterogenität dieser Gruppe wurde erkannt, was in der Folge zu einer

Subklassifizierung derselben in gut differenzierte neuroendokrine Tumore (G3-NETs) und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (G3, NECs) führte (40). Sie manifestieren sich mit unterschiedlichem klinischen Verhalten, zeigen ein divergentes molekulares Profil, eine disparate Pathogenese sowie unterschiedliche Behandlungsformen und weisen eine divergente Prognose auf (42). Sowohl das Grading als auch das TNM-Stadium spielen eine bedeutsame prognostische Rolle und beeinflussen zudem die Behandlungsansätze sowie die bildgebenden Verfahren, die im Folgenden erläutert werden (40,42).

2.5.1 Grading

Das Tumorgrading basiert auf dem Ki67-Index, welcher als Marker für die Proliferationsaktivität dient, sowie der Anzahl der Mitosen pro 10 High-Powered Fields (HPF) (40). NENs können sowohl als NETs als auch als NECs klassifiziert werden. Bei Grad 1 (NET) liegt der Ki67 unter 3 % oder es finden sich weniger als 2 Mitosen pro 10 HPF. Der Grad 2 (NET) ist durch einen Ki67-Index zwischen 3 und 20 % oder durch eine Anzahl von 2 bis 20 Mitosen pro 10 HPF definiert. NEN des Grades 3 weisen einen Ki67-Index von >20 % oder >20 Mitosen pro 10 HPF auf, woraus sich eine Unterteilung in G3-NET und G3-NEC ableitet, welche auf der Grundlage ihrer Differenzierung erfolgt. NET des Grades 3 sind gut differenziert, während G3-NEC eine schlechte Differenzierung aufweisen (41).

Neuroendokrine Neoplasie	Klassifikation	Diagnostisches Kriterium
Gut differenzierter neuroendokriner Tumor (NET)	Grad 1	<2 Mitosen/2mm ² und/oder Ki-67 < 3 %
	Grad 2	2-20 Mitosen/2mm ² und/oder Ki-67 3 %–20 %
	Grad 3	>20 Mitosen/2mm ² und/oder Ki-67 > 20 %
Schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom (NEC)	Kleinzelliges NEC	> 20 Mitosen/2 mm ² und/oder Ki-67 > 20 % (oft > 70 %), und kleinzellige Zellmorphologie

Großzelliges NEC

> 20 Mitosen/2 mm² und/oder
Ki-67 > 20 % (oft > 70 %), und
großzellige Kernmorphologie

Tabelle 2 WHO-Klassifikationssystem für neuroendokrine Tumore 2022

2.5.2 Staging

Die Europäische Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore (ENETS) hat zwei verschiedene Leitlinien zur Verbesserung der prognostischen Bewertung jedes einzelnen NETs erstellt (43). Dank dieser Leitlinien gibt es ein Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Staging-System für GEP-NETs, welche folgend in Tabelle 3 dargestellt wird.

Abkürzung	Bedeutung
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Begrenzt auf die Bauchspeicheldrüse und Größe <2 cm
T2	Begrenzt auf die Bauchspeicheldrüse und Größe 2-4 cm
T3	Begrenzt auf die Bauchspeicheldrüse und Größe >4 cm oder Eindringen in Zwölffingerdarm oder Gallengang
T4	Eindringen in die Wand benachbarter großer Gefäße (A. coeliacus oder A. mesenterica superior), Magen, Milz, Dickdarm, Nebenniere Für jedes T addieren Sie (m) für Mehrfachtumoren
N-regionäre Lymphknoten	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Lymphknotenmetastasen
N1	Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen

M- Fernmetastasen			
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden		
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden		
M1	Fernmetastasen vorhanden		
Stage	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T2	N0	M0
IIb	T3	N0	M0
IIIa	T4	N0	M0
IIIb	Any T	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

Tabelle 3 ENETS TNM Klassifikation 2021

2.5.3 Funktionalität

Eine weitere Differenzierung erfolgt anhand der Unterteilung in funktionelle und nicht-funktionelle Tumore. Ein Tumor wird als funktionell bezeichnet, wenn seine Hormonhypersekretion ein klinisches Syndrom verursacht, und als nicht funktionell, wenn kein klinisches Syndrom auftritt, oft trotz Anwesenheit einer minimalen Hormon- bzw. Peptidsekretion. 20–50 % aller pNETs manifestieren sich mit Symptomen, die mit der jeweiligen Art der Hormonsekretion korrelieren. Dabei stellen Insulinome mit einer Prävalenz von 30–40 % die häufigste Gruppe dar, gefolgt von Gastrinomen (16–30 %), Glukagonomen (<10 %), VIPomen (<10 %) und Somatostatinomen (44).

2.6 Diagnostik

Die Diagnostik von pNETs kann herausfordernd sein, da die Symptome häufig sehr unspezifisch und von großer Variabilität geprägt sind. Eine Kombination aus biochemischen Tests, bildgebenden Verfahren und histopathologischen Untersuchungen ist notwendig, um letztendlich eine Diagnose stellen zu können (9). Die histopathologische Beurteilung von Gewebe durch eine spezialisierte Pathologin bzw. Pathologen bleibt der Goldstandard für die Diagnose eines NET.

Sowohl bei der diagnostischen Bildgebung als auch bei der diagnostischen Biochemie wurden auf dem Gebiet der NETs deutliche Fortschritte erzielt. Klinikerinnen und Kliniker können nun bei der Diagnose von Patient*innen mit pNET auf eine Vielzahl möglicher Biomarker zurückgreifen (45). Die Testeigenschaften der derzeit verfügbaren Marker sind unzureichend, um sich bei der Diagnose von NETs ausschließlich auf ihre Ergebnisse zu verlassen, und die histologische Diagnose und das Grading bleiben die Hauptstützen für die Diagnose. Mit dem Aufkommen von Tests zur Messung von zirkulierenden Tumorzellen, mRNA-Transkripten und überlegener funktioneller Bildgebung wird sich unser klinisches Repertoire in den kommenden Jahren sicherlich deutlich erweitern und die Patient*innenversorgung positiv beeinflussen (45).

2.6.1 Histopathologie

Die histopathologische Untersuchung des Tumors stellt nach wie vor den Goldstandard für die Diagnostik dar und wird von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) bei jedem klinisch erreichbaren Tumor empfohlen (46). Das histologische Zellmuster ist von hoher Diversität, lässt sich jedoch in zwei Gruppen – solid oder trabekulär – einordnen, die ihrerseits in weitere Subgruppen unterteilt werden können. Die Subgruppen werden anhand der Zusammensetzung des Stromas und seiner Vaskularisierung in solide-verschachtelte, solide-paragangliom-ähnliche, solide-mikroglanduläre und trabekulär-retikulierte, trabekulär-gyriforme und trabekulär-zystische Muster unterteilt (47). Die Zellen funktioneller Tumore zeigen dabei teilweise die Architektur des exprimierten Hormons (26).

Das Zytoplasma der Zellen zeigt sich in der Regel eosinophil, die Kerne sind überwiegend rund, einheitlich und zeigen hyperchromatisches Chromatin, das als "Pfeffer und Salz" bezeichnet wird. Zudem sind kleine, unauffällige Nukleoli und eine niedrige Mitoserate zu beobachten. PNETs, die onkozytäre, lipidreiche (klare) oder hepatoide Zellen aufweisen bzw. pleomorphe Kernkörperchen besitzen, sind selten (47).

Zusätzlich zur konventionellen histopathologischen Abklärung sollte eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt werden, um den Tumorphänotyp und den Ki-67-Index, der unerlässlich für die prognostische und therapeutische Stratifizierung von pNETs ist, zu bestimmen (48). Die Markierung der Zellkerne mit Ki-67 stellt derzeit die exakteste Methode zur Bestimmung der Proliferationsaktivität von Tumorzellen dar

und hat somit das Zählen von Mitosen weitgehend ersetzt (49). Des Weiteren erfolgt eine immunhistochemische Färbung mit Synaptophysin und Chromogranin A (CgA). CgA ist ein von neuroendokrinen Tumoren häufig sezerniertes Protein und wird im folgenden Kapitel ‚Biomarker‘ genauer beschrieben (50).

Zur Unterscheidung von pNETs G3 und pNECs wird eine Färbung für p53 und RB1 empfohlen. Um die Diagnostik zu vervollständigen, wird darüber hinaus eine immunhistochemische Färbung der Peptidhormone des Somatostatinrezeptors 2A (SST2) oder des ortsspezifischen Transkriptionsfaktors ISLET-1 empfohlen (51–54).

2.6.2 Biomarker

Biomarker spielen eine wesentliche Rolle sowohl bei der Diagnose als auch bei der Nachsorge von NETs. Als diagnostische Biomarker finden insbesondere CgA, neuronenspezifische Enolase (NSE) und das pankreatische Polypeptid Anwendung, da sie spezifisch für den neuroendokrinen Zelltyp sind (3). Ferner werden die Hormone, welche klinische Syndrome auslösen, wie Serotonin und seine Metaboliten, Insulin, Glukagon und Gastrin, als Biomarker herangezogen. Die diagnostische Genauigkeit dieser Biomarker variiert in Abhängigkeit von der jeweiligen NET-Typ, dem Sekretionsstatus sowie der Tumorlast (3).

CgA ist ein saures Glykoprotein, welches von den meisten neuroendokrinen Zellen gespeichert und sezerniert wird. Infolgedessen kommt es bei NETs, sowohl bei funktionellen als auch bei nicht-funktionellen Tumoren, zu einer Erhöhung des CgA-Spiegels im Blut (46). Die Spezifität liegt zwischen 68 % und 100 % und die Sensitivität zwischen 42 % und 93 %, diese Werte variieren jedoch je nach spezifischem Assay und den verwendeten diagnostischen Schwellenwerten (55). Falsch erhöhte CgA-Werte können unter anderem bei Nierenerkrankungen, Parkinson, unkontrolliertem Bluthochdruck, Schwangerschaft, Hypergastrinämie sowie bei chronisch atrophischer Gastritis und einer Vielzahl anderer gutartiger und bösartiger Erkrankungen, unabhängig von NENs, gemessen werden (56). Darüber hinaus wurde die Behandlung mit sekretionshemmenden Medikamenten, insbesondere PPIs, mit falsch erhöhten CgA-Werten in Verbindung gebracht (46,56). Obgleich es sich um einen Marker handelt, der für Diagnose- und Nachsorgezwecke hinlänglich validiert wurde, erweist sich CgA für die Prognose als unbrauchbar (57).

Ein weiterer Biomarker ist Pankreastatin, ein von CgA abgeleitetes Protein. Obwohl Pankreastatin für die Diagnose von NETs weniger empfindlich ist als CgA, zeigt es sich weniger anfällig für eine unspezifische Erhöhungen und korreliert nachweislich mit dem Überleben von Patient*innen nach chirurgischen Eingriffen (45,58).

Zu den weiteren Biomarkern, deren Konzentration im Serum bei pNETs erhöht ist, gehören neuronenspezifische Enolase (NSE), Chromogranin B (CgB) und pankreatisches Polypeptid (PP). Allerdings ist keiner dieser Biomarker so umfassend validiert ist wie CgA (45,58). NSE ist ein Marker, der hauptsächlich bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Tumoren wie dem kleinzelligen Lungenkarzinom vorkommt, jedoch eine geringe Sensitivität und Spezifität für gastroenteropankreatische NETs aufweist (45).

Die im peripheren Blut zirkulierenden Tumorzellen werden als zirkulierende Tumorzellen (CTC) bezeichnet und können einen weiteren nützlichen Biomarker für diagnostische und prognostische Informationen darstellen. Das Vorhandensein von CTCs korreliert mit einem höheren Tumorgrad, einer höheren Tumorlast, einer erhöhten zirkulierenden CgA-Konzentration und einem höheren Ki-67-Index (59). In einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass sich das Vorhandensein von CTCs als unabhängiger Faktor zur Vorhersage des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) bei verschiedenen Tumoren eignet. Dazu gehören unter anderem das Kolorektalkarzinom, das Prostatakarzinom und NETs. Bei NETs wurde festgestellt, dass Patient*innen mit einem oder mehreren CTCs ein erhöhtes Risiko für Progression und Tod hatten (59). Die derzeitige Analyse von CTCs weist jedoch noch nicht die erforderliche Empfindlichkeit und Spezifität auf, um eine zuverlässige Differenzierung aller NET-Typen zu gewährleisten oder pNETs von anderen NET-Typen sicher zu unterscheiden. Daher kann die aktuelle Form von CTCs nicht als wirksamer Biomarker für Pankreastumoren verwendet werden (7).

Bei funktionellen Tumoren ist zusätzlich auch immer die Messung spezifischer Hormone indiziert. Diesbezüglich seien exemplarisch die folgenden Hormone genannt: Glukagon bei Glukagonom, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) bei VIPom, Gastrin bei Gastrinom, Insulin bei Insulinom und so weiter (60).

In Anbetracht der Grenzen der verfügbaren Biomarker wurde vor kurzem ein PCR-basierter Test (NETest) mit 51 Genen für die Diagnose und Überwachung von NETs entwickelt. Der NETest weist im Vergleich zu CgA eine höhere Sensitivität und Spezifität (94 bzw. 96 %) für pNETs auf und kann auch für die Vorhersage der Progression und des Ansprechens auf die Behandlung in der Nachsorge verwendet werden. Allerdings ist der Test deutlich teurer als andere Serumtests (61). In der klinischen Praxis bestehen außerdem Bedenken hinsichtlich der technischen Verfügbarkeit und Kosteneffizienz dieses Biomarker (7).

Mikro RNAs (miRNAs) sind kleine nicht-kodierende RNAs, die auf posttranskriptioneller Ebene die Genexpression, einschließlich der Karzinogenese, regulieren. Obwohl miRNAs bereits als Biomarker in GEP-NET-Geweben beschrieben wurden, ist über ihre Serum-Spiegel und ihre Rolle bei pNETs noch wenig bekannt. Eine retrospektive Forschungsstudie von Thorns et al., ergab eine Hochregulierung der Serum-miR-193b- und Plasma-miR-21-Spiegel bei Patient*innen mit pNET (62). In einer anderen Studie wurde von Li et al., eine Herabregulierung von Serum-miR-1290 bei pNETs im Vergleich zu Bauchspeicheldrüsenadenokarzinomen festgestellt (63). Obwohl die Verwendung von miRNAs als diagnostische Marker für pNETs vielversprechend ist, sind weitere Studien erforderlich, um ihren biologischen Mechanismus und ihre Anwendung in der Diagnose zu verstehen (63).

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der Tumorangio-genese. Bei verschiedenen Krebsarten, einschließlich GEP-NETs, wurden hohe Mengen an VEGF und seinen Rezeptoren im peripheren Blut nachgewiesen. Hohe Ausgangswerte von VEGFR-2 sind mit einem geringeren Überleben bei pNETs verbunden (64). Interleukin-8 (IL-8) und sein Rezeptor IL-8RB sind bei Patient*innen mit pNETs erhöht und niedrige IL-8-Werte vor der Behandlung können auf ein längeres Überleben und ein besseres Ansprechen auf Sunitinib hinweisen (65).

Der von Stromazellen stammende Faktor-1 α ist ein weiterer wichtiger Regulierungsfaktor bei der Zellmigration, -proliferation und -angiogenese. Die Spiegel von Faktor-1 α sind bei pNETs im Vergleich zu anderen NETs höher und korrelieren invers mit dem krankheitsfreien Überleben (64).

Insgesamt haben verschiedene Biomarker bereits vielversprechende Ergebnisse für die Diagnose und Prognose von pNETs geliefert, es bedarf jedoch größerer Studien, um die klinische Relevanz und Anwendung dieser Biomarker zu bestätigen.

2.6.3 Bildgebung

Die Bildgebung stellt einen fundamentalen Teil der Diagnose, der Stadienbestimmung, sowie der Evaluation der Therapiemöglichkeit und Nachsorge dar. Zu den aktuellen Modalitäten zählen die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit dem Somatostatinrezeptor-Analogen Octreotid, die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) sowie der endoskopische Ultraschalluntersuchung (EUS) (66).

2.6.3.1 Schnittbildgebung

Bei Verdacht auf pNET sollte als erste Wahl immer eine Schnittbildgebung durch eine hochauflösende Multidetektor-Computertomografie (CT) mit Kontrastmittel oder eine Kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomografie (MRT) durchgeführt werden (66). Da eine MRT mit höheren Kosten, längerer Durchführungszeit und höherem Potenzial an Bewegungsartefakten in Verbindung steht, wird im klinischen Alltag meist eine CT durchgeführt (46). Die MRT hat den Vorteil, dass sie ohne ionisierende Strahlung auskommt und daher für jüngere Patient*innen und solche, die häufige Nachuntersuchungen benötigen, geeignet ist (46,67). Sie umfasst verschiedene Sequenzen, die bei der detaillierten Beurteilung von pNETs helfen. Die MRT ist besonders nützlich, wenn die CT-Befunde nicht schlüssig sind oder wenn die Strahlenbelastung ein Problem darstellt (68).

Die helikale (spiralförmige) dreiphasige kontrastverstärkte CT ist die beste Option für die Beurteilung von stark vaskularisierten pNETs und Lebermetastasen (66). PNETs sowie deren Metastasen sind im Allgemeinen hypervaskulär und zeigen eine Kontrastmittelanreicherung in der frühen arteriellen und eine Auswaschung in der portalvenösen Phase (69). Sie zeigen sich im kontrastmittelverstärktem CT meist als solide, runde, hypervaskuläre Masse, die in der Regel innerhalb des Pankreasparenchym lokalisiert sind. Kontrastmittelverstärkte CT-Scans sind sehr genau bei der Erkennung von

PNETs, die größer als 2 cm sind, und erreichen eine Sensitivität von 63 % bis 82 % und eine Spezifität von 83 % bis 100 % (70).

Im MRT manifestiert sich eine geringe Signalintensität auf T1-gewichteten Bildern, während auf T2-gewichteten Bildern eine hohe Signalintensität zu beobachten ist. Ähnlich zu CT-Scans eignet sich das Bild der frühen arteriellen Phase am besten für die Erkennung hypervaskulärer PNETs und kleiner Metastasen in der Gadolinium-kontrastverstärkten MRT(71). Die Sensitivität der MRT liegt bei über 85 % und die Spezifität bei über 75 % (70). Mit der mehrphasigen MRT können kleine PNETs, die weniger als 2 cm groß sind, und kleine Lebermetastasen besser als im CT-Scans erkannt werden (72).

2.6.3.2 Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SSRT)

Die somatostatinrezeptorbasierte Bildgebung macht sich die Beobachtung zunutze, dass die meisten pNETs, mit Ausnahme der Insulinome, große Mengen an Somatostatinrezeptoren exprimieren. Die Anwendung des radioaktiv markierten Somatostatin-Analogons Octreotid (¹¹¹In-Pentetreotid), auch als OctreoScan bezeichnet, ermöglicht so die Visualisierung primärer und metastasierter Läsionen, bei gleichzeitiger Untersuchung der potenziellen Eignung für eine auf den Rezeptor ausgerichtete Behandlung (66,73). Die Sensitivität der ¹¹¹In-Pentetreotid-Szintigraphie für den Nachweis von Gastrinomen, VIPomen, Glukagonomen und klinisch nicht funktionsfähigen Läsionen liegt bei 75 % bis 100 % (46,74).

Ein Vorteil, den diese Methode bietet, ist die Entscheidung über die Verabreichung von Octreotid-Analoga zur Behandlung gut differenzierter pNETs sowie bei der gezielten Strahlentherapie mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga (66).

Die Szintigraphie mit ¹¹¹In-Pentetreotid (oder ^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC) wurde fast durchgängig durch die PET mit ⁶⁸Ga-markierten SSAs (⁶⁸Ga-SSA) ersetzt (46). Weitere PET-Techniken sind ¹⁸F-FDG, ¹⁸F-DOPA, ¹¹C-5-HTP, GLP-1, ⁶⁴Cu-SSA und ⁶⁸Ga-SSA (31,46,75).

2.6.3.3 Positronen Emissions Tomographie (PET)

PET-Scans mit ¹⁸F-Fluordesoxyglucose (FDG) erweisen sich bei der Detektion von pNETs als wenig aussagekräftig, da diese Tumoren eine hohe Differenzierung aufweisen und nur über eine geringe Stoffwechselaktivität verfügen. Eine erhöhte Stoffwechselrate

mit FDG-Aufnahme ist hingegen bei schlecht differenzierten pNETs zu beobachten, sodass diese mittels PET-Scans nachgewiesen werden können (66). Die FDG-Aktivität im PET-Scan korreliert mit dem Fortschreiten des Tumors sowie einer erhöhten Sterblichkeitsrate (76). Ein neuer PET-Tracer für NETs, 68-Ga-DOTATATE, wurde kürzlich von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass er bei der Erkennung kleiner Läsionen eine höhere Sensitivität aufweist als die ¹¹¹In-Pentetreotid-Szintigraphie (77,78). Eine Kombination aus PET mit 68-Ga-DOTATATE und hochauflösender CT kann der herkömmlichen Somatostatinrezeptor-Szintigraphie vorgezogen werden, sofern diese verfügbar ist (66).

Speziellere Modalitäten für NETs im Allgemeinen sind die in letzter Zeit die weit verbreitete Verwendung der molekularen Bildgebung, hauptsächlich mit radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga. Dazu gehört ¹¹¹In-Pentetreotid unter Verwendung der Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie, die anfangs am weitesten verbreitet war und jetzt zunehmend durch 68Ga-DOTA-SSA PET/CT ersetzt wird (46,79).

Andere molekulare Bildgebungsverfahren umfassen zunehmend die Verwendung von ¹⁸F-Fluordesoxyglukose mit PET/CT-Bildgebung (FDG PET/CT), die die Glukoseaufnahme durch den Tumor bestimmt (79). In der Vergangenheit wurde die ¹²⁵I-MIBG-Szintigraphie nur selten für pNETs, aber häufig für andere NETs verwendet, wie es jetzt bei der ¹⁸F-DOPA(¹⁸F-Dihydroxyphenylalanin)-PET/CT der Fall ist, die die Tatsache ausnutzt, dass NETs Aminvorläufer aufnehmen können, die aber bei nicht-pNET-NET-Tumoren effektiver ist (79). Auch ¹¹C-5-Hydroxy-1-Tryptophan (¹¹C-5-HTP) funktioniert in ähnlicher Weise, wird aber nur selten eingesetzt, da es nur in wenigen Zentren weltweit verfügbar ist (79). Die selektive Entnahme von Hormongradienten entweder durch Entnahme aus der Pfortader oder aus den Lebervenen nach selektiver Injektion von Sekretin (bei Gastrinomen) oder Kalzium bei Insulinomen/anderen funktionellen pNETs (80) wird heute nur noch selten verwendet, außer bei Insulinomen, die durch andere Modalitäten nicht lokalisiert werden können (81).

¹¹¹In-Pentetreotid wurde inzwischen von 68Ga-markierten Somatostatin-Analoga abgelöst, welche für die PET-Bildgebung geeignet sind und auch mit zirkulierenden Biomarkern korrelieren. Somit ist die 68Ga-DOTA-somatostatinanaloge PET/CT der Somatostatinrezeptor-Szintigraphie weit überlegen und wird für das primäre Tumorstaging, präoperative Bildgebung und Restaging empfohlen (46).

¹⁸F-DG-PET/CT ist in Fällen mit höherem Glukosestoffwechsel und geringerer Somatostatinrezeptorexpression von besserem Nutzen. Daher wird eine ¹⁸F-DG-PET/CT in der Regel bei hochgradigen NEN, hauptsächlich G3-Tumoren, in Betracht gezogen (46,75,82).

2.6.3.4 Transabdomineller Ultraschall

Die Kombination von Kontrastmitteln mit dem Ultraschall (US) hat dazu geführt, dass der kontrastmittelverstärkte US (CEUS) zu einem Verfahren entwickelt hat, welches für die Diagnose, die Tumorlokalisierung, das Tumor-Staging und die Beurteilung der Prognose eingesetzt werden kann (83). Besonders bei der Abklärung von Lebermetastasen sowie bei der Differenzierung zwischen duktalem Adenokarzinomen der Bauchspeicheldrüse, welche in 73–98 % der Fälle hypoechogen sind, und neuroendokrinen Tumoren des Pankreas erweist sich der US als hochsensitiv (84). Durch die intravenöse Gabe von Kontrastmittel mit Mikrobläschen lässt sich die Sensitivität weiter erhöhen, da die Mehrheit der neuroendokrinen Tumoren hypervaskulär ist (63-95 %) (84,85). Da die Sonografie nicht mit Strahlung verbunden und meist ubiquitär verfügbar ist, bietet sie eine gute und billige Alternative zur Schnittbildgebung, besonders bei Mehrfachuntersuchungen (84). Die Ergebnisse der seriellen kontrastverstärkten Sonografie (CEUS) von Patient*innen mit pNETs korrelieren mit dem CT-Scan-Muster ($p < 0,0001$) und dem Ki-67-Index ($p < 0,0001$), wobei das hypervaskuläre Muster mit einem niedrigen Ki-67-Wert assoziiert ist und die Ergebnisse so zur Überwachung des Ansprechens auf Somatostatin-Analoga oder während der PRRT-Behandlung verwendet werden können (68).

2.6.4 Endoskopischer Ultraschall (EUS)

Die konventionelle Endoskopie ist von zentraler Bedeutung für die Erkennung und Behandlung von NEN im oberen oder unteren GI-Trakt (18). In den letzten Jahren hat die Einführung der EUS in die klinische Praxis ihr diagnostisches Potenzial erweitert. Die Endosonografie ist die sensitivste Methode, um kleine Läsionen (kleiner als zwei cm) in der Bauchspeicheldrüse oder Magen-Darm-Trakt, auch intraoperativ, zu entdecken und bietet zudem gleichzeitig die Möglichkeit, Biopsien (EUS-FNA) dieser Läsionen für die histologische Analyse zu entnehmen und das maligne Potential der pNETs zu bestimmen (28,46,86). In zwei Metaanalysen ergab die EUS eine gepoolte Sensitivität von 87-97 %

für den Nachweis eines pNET und eine Spezifität von 98 % (87,88). Sie ermöglicht ebenso die Beurteilung der Läsionstiefe, die Invasivität und das Vorliegen einer Lymphadenopathie (13). Weiters hat die Studie von Bansal et al. Mit 72 ProbandInnen gezeigt, dass die EUS nicht nur sehr genau pNETs lokalisiert kann, sondern auch kosteneffektiv ist, wenn sie frühzeitig präoperativ eingesetzt wird, da sie die Notwendigkeit weiterer invasiver Untersuchungen reduziert (89). Die gewonnenen Erkenntnisse gestatten der Endoskopikerin bzw. dem Endoskopiker ein exaktes Staging festzustellen und eine adäquate Strategie (endoskopisch oder chirurgisch) zu selektieren, um eine definitive Heilung auf minimalinvasivem Wege zu ermöglichen (13).

2.7 Therapie

Die Behandlung von pNETs erfordert ein multidisziplinäres Vorgehen, welches chirurgische Eingriffe, Somatostatinanaloga (SSAs), gezielte Therapien sowie zytotoxische Chemotherapien umfasst. Die therapeutischen Möglichkeiten erweitern sich ständig, sodass die Leitlinien für die Behandlung in einem kontinuierlichen Prozess der Weiterentwicklung stehen.

2.7.1 Chirurgisches Management

Die operative Therapie stellt weiterhin den wesentlichen Bestandteil der Behandlung von pNETs dar (46,58,90). Bei Patient*innen mit lokalisierter Erkrankung erweist sich die Resektion häufig als kurativ, und selbst bei Patient*innen mit Fernmetastasen kann die chirurgische Resektion des Tumors einen signifikanten Nutzen in Bezug auf die Kontrolle der Symptome und auf das Überleben bieten (8). In Hinblick auf das chirurgische Vorgehen ist bei pNETs zu berücksichtigen, dass die Größe und Lage, der funktionelle Status, die Unifokalität oder Multifokalität sowie das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen eine entscheidende Rolle spielen (90). Des Weiteren variiert das Vorgehen danach, ob der Tumor mit einem genetischen Defekt assoziiert ist oder nicht (90). Die Resektion von pNETs kann durch verschiedene operative Verfahren durchgeführt werden, wobei zwischen einer nicht pyloruserhaltenden (auch "Whipple-Verfahren") oder einer, mittlerweile häufigeren, pyloruserhaltenden Pankreatikoduodenektomie, sowie einer distalen, zentralen oder totalen Pankreatektomie unterschieden wird. Die hohe Morbidität,

die mit einer großen Pankreasresektion verbunden ist, hat jedoch in Verbindung mit dem indolenten Wachstum gut differenzierter pNETs dazu geführt, dass bei kleinen Tumoren konservativere Strategien angewandt werden, einschließlich Enukleation oder sorgfältiger Beobachtung (91).

2.7.1.1 Laparoskopie

Im Allgemeinen wird bei pNETs eine Laparotomie durchgeführt, um eine angemessene Inspektion des Abdomens und die Entfernung von Lymphknoten oder Fernmetastasen zu ermöglichen. Bei Patient*innen mit kleinen lokalisierten Tumoren kann jedoch eine distale Pankreatektomie oder Enukleation laparoskopisch mit ähnlichen Ergebnissen durchgeführt werden. (46,92,93) Die Rolle der Laparoskopie bei metastasierten Erkrankungen ist deutlich begrenzter. Bei Patient*innen mit pNETs und leberdominanter Erkrankung bietet die laparoskopische Leberablation eine weniger invasive Alternative zur offenen Operation, mit gleichwertigen Raten der symptomatischen Verbesserung, deutlich geringerer Morbidität und einem viel kürzeren Krankenhausaufenthalt (94).

In einer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Jilesen et al., die 62 Studien umfasst, wird berichtet, dass nach einer chirurgischen Behandlung in etwa 14 % bis 58 % der Fälle Pankreasfisteln, in 5 % bis 18 % eine verzögerte Magenentleerung und in 1 % bis 6 % postoperative Blutungen auftreten. Darüber hinaus lag die gepoolte Gesamtmortalität im Krankenhaus bei 4 % bis 6 % (95). In einer aktuellen Studie von Belfiori et al. wurde eine durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthalts sowohl bei laparoskopischen als auch bei offenen Eingriffen von neun Tagen ermittelt (96). Laparoskopische Verfahren zeichnen sich durch eine niedrige Rate an postoperativen Komplikationen aus, allerdings liegen bislang noch keine Daten über das Langzeitüberleben der Patient*innen vor (38).

2.7.1.2 Lokalisierte Erkrankung

Für Patient*innen mit pNETs, die auf die Bauchspeicheldrüse und regionale Lymphknoten beschränkt sind, gibt es folgende Behandlungsmöglichkeiten: distale Pankreatektomie mit oder ohne Splenektomie, zentrale Pankreatektomie, Pankreas-Duodenal-Resektion (Whipple-Operation), totale Pankreatektomie oder die einfache Enukleation. In ausgewählten Fällen kann eine Beobachtung in Betracht gezogen werden (91).

Es wird empfohlen, alle F-pNETs unabhängig von ihrer Größe zu reseziieren. NF-pNETs mit einer Größe von über 2 cm sollten ebenfalls reseziert werden, auch wenn keine Symptome vorliegen. (9,15,46,92). Zufällig entdeckte nicht funktionelle pNETs mit einer Größe von weniger als 2 cm sind in der Regel gutartig (97) und werden eine immer häufiger werdende Diagnose. Dies hat die Kontroverse über die Behandlung dieser Tumoren verschärft.

Einzelne Studien haben gezeigt, dass ein nicht-operativer Ansatz bei pNETs, die kleiner als 2 cm sind, machbar und sicher ist. Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3 bis 4 Jahren entwickelten keine Patient*innen unter Beobachtung Metastasen, und es gab keine krankheitsspezifische Mortalität (98). Im Gegensatz dazu haben Sharpe und Finkelstein festgestellt, dass bei Patient*innen mit lokalisierten pNETs ≤ 2 cm eine Resektion im Vergleich zur Beobachtung einen Overall Survival (OS) Vorteil bietet (91,99).

Die Risiken einer Beobachtung müssen gegen die Komplikationen bei Patient*innen, die sich einer Resektion von pNETs unterziehen, abgewogen werden. Die Komplikationsrate eines Eingriffes liegt bei etwa 30 % und steigt bei Patient*innen, die mittels einer Pankreatikoduodenektomie oder einer totalen Pankreatektomie therapiert werden, auf bis zu 45 % (100). In dem Bestreben, diese Komplikationen zu vermeiden, kann bei gut differenzierten pNETs mit einer Größe unter 2 cm, insbesondere bei solchen, die durch Biopsie als niedriggradig bestätigt wurden, eine engmaschige Beobachtung anstelle einer Resektion in Erwägung gezogen werden (46,101). Es sei jedoch angemerkt, dass die Implikationen von Empfehlungen für ein konservatives Management mit Vorsicht zu interpretieren sind. Eine Analyse der Daten aus den Datenbanken "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) und "National Cancer Data Base" (NCDB) zeigt, dass nahezu 30 % der pNETs mit einer Größe unter 2 cm einen Lymphknotenbefall aufwiesen (98,102–104). Dies verdeutlicht das bösartige Potenzial dieser Tumore. Eine Metaanalyse von Finkelstein et al., die eine Resektion mit einer nicht-chirurgischen Behandlung vergleicht, demonstriert, dass die Operation mit einem signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben assoziiert ist, selbst bei pNETs unter 2 cm. (91). Eine neue Strategie zur Behandlung dieser kleinen NF-pNETs besteht darin, eine histopathologische Klassifikation durch endoskopischen Ultraschall und Feinnadelaspiration zu erhalten, so dass die endgültige Entscheidung auf der histopathologischen Diagnose basiert (105). Somit wird empfohlen, bei allen Patient*innen mit resektabler Erkrankung eine kurative Operation durchzuführen (90).

Wenn die Entscheidung für eine Resektion getroffen ist, kann bei kleinen, gut differenzierten Tumoren, die sich nicht in unmittelbarer Nähe des Pankreashauptgangs befinden und keine Anzeichen für Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweisen, eine Enukleation in Betracht gezogen werden. (9,101,106) Der Hauptvorteil der Enukleation gegenüber der Standard-Pankreasresektion besteht darin, dass die Enukleation mit einer geringeren Rate an postoperativer Pankreasinsuffizienz verbunden ist (10,107). Dieser Vorteil gilt möglicherweise nur für Tumore im Caput des Pankreas (95). Darüber hinaus ist die Enukleation im Vergleich zur Standardresektion mit einer ähnlichen Rate an Gesamtkomplikationen und einer höheren Rate an postoperativen Pankreasfisteln verbunden (91,95,107). Kleine Tumoren, die sich im Pankreaskörper befinden und für eine Enukleation zu nahe am Ductus liegen, können mittels zentraler Pankreatektomie reseziert werden (106). Bei Insulinomen oder kleinen Pankreasläsionen, die oft weniger als 2 cm groß sind, kann die Enukleation oder die zentrale Pankreatektomie, wenn dies technisch möglich ist, als Verfahren der Wahl angesehen werden (108,109).

Eine Pankreasresektion sollte bei Tumoren durchgeführt werden, die größer als 2 bis 3 cm sind, an den Pankreasgang grenzen, intermediär oder niedrig differenziert sind oder bei denen ein Verdacht auf Lymphknotenbefall besteht (15,101,106). Die Pankreatikoduodenektomie wird bei Tumoren des Pankreaskopfes durchgeführt, während Tumoren im Körper oder Schwanz durch eine distale Pankreatektomie, mit oder ohne Milzerhalt, reseziert werden. Eine regionale Lymphadenektomie sollte bei der Pankreasresektion selbstverständlich sein, da mehr als 50 % der Tumoren, die größer als 2 cm sind, Lymphknotenmetastasen aufweisen (92,95,104,106). Rezidive sind selbst nach einer R0-Resektion häufig und bei Patient*innen mit Lymphknotenmetastasen deutlich wahrscheinlicher (106).

Die Milzerhaltung nach distaler Pankreatektomie sollte bei gutartigen oder geringgradig bösartigen Erkrankungen bevorzugt werden (90). Ansonsten ist die Splenektomie bei Patient*innen mit pNETs, eindeutig indiziert, wobei eine angemessene Lymphknotenentfernung zwingend erforderlich ist, um eine onkologische Resektion zu gewährleisten (90).

Die Pankreatikoduodenektomie ist der Goldstandard für neuroendokrine Tumoren des Pankreaskopfes. Eine totale Pankreatektomie wird aufgrund des damit verbundenen postoperativen Komplikationsrisikos nur mehr selten durchgeführt (110).

Ein gutartiges Verhalten im Sinne der WHO-Klassifikation ist selten mit einem Rezidiv verbunden, und pNETs, die in diese Klassifikation fallen, sind gute Kandidaten für eine organerhaltende Resektion (90). Dennoch zeigt diese Gruppe von neuroendokrinen Tumoren, die mit einer organerhaltenden segmentalen Resektion behandelt wurden, eine höhere Neigung zu Lokalrezidiven als solche, die mit einer radikalen Resektion wie der Whipple-Operation oder der distalen Pankreatektomie mit Splenektomie behandelt wurden (30 % vs. 8 %; $P = 0,09$) (111).

Die Indikation zur Nachresektion sollte je nach Ergebnis der postoperativen histologischen Aufarbeitung, gut oder schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom, gestellt werden. Dies gilt insbesondere für den Fall, wenn pNETs organerhaltend reseziert wurden. Eine mögliche Heilung durch radikale Operation ist einem Lokalrezidiv nach organerhaltender Operation vorzuziehen, da sie eine höhere Lebenserwartung verspricht. (90).

2.7.1.3 Metastasierte Erkrankung

Obgleich bei Patient*innen mit Fernmetastasen der Punkt, an dem eine kurative Resektion erhofft werden kann, im Allgemeinen überschritten ist, kommt der Chirurgie in der Behandlung dieser Patient*innengruppe weiterhin eine zentrale Bedeutung zu (8,8,9). Die Leber stellt hier mit einem Anteil von circa 44 % aller pNET-Metastasen das am häufigsten betroffene Organ dar (112). Auch in Knochen, entfernten Lymphknoten sowie der Bauchhöhle können Metastasen auftreten.

2.7.1.4 Lebermetastasen

Über 50 % aller pNETs-Patient*innen entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen, welche einen deutlichen Einfluss auf die Prognose haben (113). Welche Behandlung bei Lebermetastasen am besten geeignet ist, hängt von der Anzahl, Größe und Lage der Läsionen, dem Ausmaß des Primärtumors und dem Allgemeinzustand der*des Patient*in ab. Im Gegensatz zur Operation des metastasierten Adenokarzinoms wird der Randstatus nicht mit derselben Bedeutung betont, und es wird verhältnismäßig mehr Wert auf die Erhaltung des normalen Leberparenchyms gelegt. Der Nutzen einer R0/R1-Resektion scheint im Vergleich zu einer R2-Resektion minimal zu sein. Selbst bei

Erreichen der R0-Ränder kommt es nahezu ausnahmslos zu einem Krankheitsrückfall (114,115).

Die (partielle) Leberresektion stellt die wichtigste Behandlungsmethode für pNET-Erkrankte mit Lebermetastasierung (LM) vom Grad 1 oder 2 dar (116) und erzielt die besten Langzeitergebnisse (das 5-Jahres-Überleben liegt bei 75 %) (117). Da eine beträchtliche Anzahl von Patient*innen bei der Erstdiagnose ein LM vom Grad 3 aufweisen, sind nur etwa 20 bis 30 % Kandidat*innen für eine Resektion geeignet (73). Läsionen, die nicht resektabel sind, können unter anderem durch eine Leberarterienembolisation (TAE), eine Leberarterien-Chemoembolisation (TACE) oder mittels Radioembolisation behandelt werden (118).

Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigen, dass eine zytoreduktive Operation (auch Debulking-Operation genannt) das Überleben und die Symptomatik der Patient*innen verbessert (73,112). In der Vergangenheit wurde dieser Ansatz lediglich verfolgt, wenn die Tumorlast um mindestens 90 % reduziert werden kann, wobei die große Mehrheit der Patient*innen bei diesem Schwellenwert als inoperabel eingestuft wurden. Neuere Studien zufolge können annähernd gleiche Ergebnisse mit einem niedrigeren Grenzwert von 70 % erreicht werden (119,120). Um bei Patient*innen mit zahlreichen bilobulären Lebermetastasen eine adäquate Zytoreduktion zu erreichen, werden parenchymchonende Techniken wie Enukleation und intraoperative, ultraschallgesteuerte Ablation eingesetzt, die ähnliche Ergebnisse wie die klassische Leberresektion liefern (8,121). Die verschiedenen Techniken werden in den folgenden Kapiteln detaillierter erklärt.

Ein direkter Vergleich der einzelnen Verfahren zur Behandlung von pNET-Lebermetastasen ist aufgrund der begrenzten Datenlage in der Literatur schwierig. Mayo et al. verglichen Patient*innen, bei denen eine Leberresektion bzw. eine transarterielle Embolisation durchgeführt wurde. Die chirurgisch behandelten Patient*innen hatten eine bessere Überlebensrate als die TAE-Kohorte (5-Jahres-Überleben 74 % gegenüber 30 %) (114). Obwohl symptomatische Patient*innen mit einer Leberbeteiligung von mehr als 25 % von der Operation im Vergleich zur TAE profitierten, gab es keinen Unterschied im Langzeitüberleben der asymptomatischen Gruppen (122).

Die MWA hat mehrere theoretische Vorteile gegenüber der RFA, darunter eine kürzere Ablationszeit und eine höhere intertumorale Temperatur, und kann bei größeren Läsionen

überlegen sein. Die gemeldeten Raten der symptomatischen Verbesserung und der vollständigen Ablation liegen beide über 90 % (123). In einer Studie von Mazzaglia et. al, erreichten 94 % der Patient*innen nach einer RFA eine Symptomfreiheit, die im Median 11 Monate anhielt. Bei rezidivierenden Lebermetastasen erzielte eine erneute Ablation in 67 % der Fälle eine Linderung. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer Verfahren wie chirurgischer Resektion, Somatostatin-Analoga, Chemoembolisation und Kryoablation. Nach einer Leberresektion betrug die Symptomkontrollrate initial 90–96 %, mit einer medianen Dauer von 45 Monaten und einer Fünf-Jahres-Rate für Symptomrezidive von 59 % (93).

Im Rahmen der hepatic artery embolization (HAE) werden Polyvinylalkoholpartikel eingesetzt, welche den Blutfluss zu den Metastasen verstopfen und dadurch eine hypoxische Nekrose auslösen. Chemotherapeutika oder radioaktive Mikrokügelchen können zusätzlich verabreicht werden (Chemoembolisation bzw. Radioembolisation) (118). Bislang zeigte sich noch keine der Methoden als definitiv überlegen (124). Die HAE stellt eine Behandlungsoption für Patient*innen mit einem dominanten Leberbefall und einer offenen Pfortader dar, für die ein operatives Leberdebulking nicht in Frage kommen (9,10,92).

Für ausgewählte Patient*innen mit inoperablen Lebermetastasen kann eine Lebertransplantation eine therapeutische Option sein, insbesondere bei hormonellen Symptomen und Schmerzen, die auf eine medikamentöse Behandlung nicht ansprechen. Dennoch bleibt die Rolle der Lebertransplantation bei neuroendokrinen Tumoren unklar, da es keine einheitlichen definierten Auswahlkriterien gibt und keine Daten über das Langzeitüberlebensdaten vorliegen (125,126).

Patient*innen mit metastasierten pNETs werden in der Regel mit Somatostatinanaloga wie Octreotid LAR oder Lanreotid behandelt, was in den folgenden Kapiteln genauer behandelt wird.

2.7.2 Lokal Ablative Techniken

Lokoregionale thermoablative Techniken weisen im Vergleich zu chirurgischen Eingriffen geringere Morbiditätsraten, eine bessere Erhaltung des gesunden umliegenden Gewebes, einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und insgesamt niedrigere Kosten auf (127). Weitere

Vorteile dieser Techniken ist der Einsatz der Echtzeit-Doppler-Bildgebung zur Vermeidung größerer Gefäßverletzungen während des Eingriffs und die Möglichkeit, die Veränderung der Läsionen als Reaktion auf die Behandlung zu überwachen (128).

Die Entwicklung der Endosonographie (EUS) und der EUS-gezielten Feinnadelaspiration (EUS-FNA) hat es ermöglicht, diese Techniken nicht nur diagnostisch, sondern auch als minimalinvasive therapeutische Alternativen zu radiologischen und chirurgischen Eingriffen einzusetzen. Insbesondere bei der Tumorablation bietet die EUS durch die präzise Nadelplatzierung und Echtzeit-Bildgebung eine erweiterte Anwendungsmöglichkeit (129).

Es gibt mittlerweile mehrere Sonden für die EUS-Ablation, darunter Radiofrequenz-, Hybrid- und kryothermische Ablation, photodynamische Therapie und Laserablation. Studien haben die Sicherheit und Durchführbarkeit dieser Methoden in der Behandlung von Pankreastumoren gezeigt, obwohl die Datenlage, insbesondere zur thermischen Ablation, noch begrenzt ist. Die EUS-geführte thermische Ablation wird vor allem bei Bauchspeicheldrüsenkrebs eingesetzt, da sie einen besseren anatomischen Zugang bietet und die Prognose bei dieser Erkrankung trotz Fortschritten in der Behandlung weiterhin ungünstig ist (18).

Bei Patient*innen mit pNENs, die eine chirurgische Resektion ablehnen oder die aufgrund von erheblichen Komorbiditäten oder bereits weit fortgeschrittener Erkrankung als schlechte Kandidaten für einen operativen Eingriff gelten, sowie bei Patient*innen mit lokalisierten kleinen Tumoren kann eine endoskopische Behandlung in Form einer EUS-geführten Ablation erfolgen (18,130).

2.7.2.1 Radiofrequenzablation (RFA)

Derzeit stehen vier Hauptmodalitäten zur Verfügung, wobei die Radiofrequenzablation (RFA) die am besten untersuchte Technik bei pNENs ist, gefolgt von der kryothermischen, Ethanol-, Mikrowellen- oder Laserablation und der Photodynamik-Therapie. Die therapeutischen Ergebnisse der RFA beruhen auf thermischer Schädigung, verursacht durch lokale Temperaturen von 60-100 °C (18). Die Wirkung wird durch Wechselstrom mit kurzer Wellenlänge erzielt, der zelluläre Strukturen schrumpft und schädigt und so über

Apoptose eine Nekrose auslöst und möglicherweise immunmodulatorische und krebshemmende Wirkungen hat (131).

Es wurden bipolare, sowie monopolare Sonden entwickelt, wobei nach unzufriedenstellenden Ablationsergebnissen bipolare Elektroden nicht mehr kommerziell erhältlich sind (132,133). Unter den monopolaren Sonden können technisch gesehen zwei Arten von Sonden verwendet werden, die in Bezug auf Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen gleichwertig sind. Bei der ersten handelt es sich um ein einheitliches System einer 19G EUS-FNA-Nadelelektrode (Radionics Inc., Burlington, MA, USA), die direkt in der Läsion appliziert wird, während die zweite (Habib EndoHBP, EMcision, London, UK) ein 1Fr-Katheter ist, der durch eine herkömmliche 18-19G-Nadel geführt wird. Beide Katheter sind an eine RFA-spezifische Energiequelle angeschlossen (129). Nach Darstellung der Läsion unter EUS-Führung und Doppler-Auswertung wird die Nadel in die Zielläsion eingeführt, wobei ein Abstand von mindestens 2 mm zu den Pankreas- und Gallengängen eingehalten wird. Dadurch können Verletzungen und daraus resultierende Kanalstenosen sowie Fisteln vermieden werden. Die Energie wird dann für 90-120 s appliziert und bei einem schnellen Anstieg der Impedanz blockiert. Es empfiehlt sich, mit der am schlechtesten zugänglichen und am weitesten entfernten Stelle zu beginnen, da nach der Kauterisation auftretende Artefakte das weitere Vorgehen behindern könnten (134). Eine kontinuierliche Überwachung und Neubewertung mit EUS ist erforderlich, um komplementäre oder verbleibende Läsionen in derselben oder in aufeinanderfolgenden Sitzungen abzutragen (129). Es wird angenommen, dass die RFA auch eine immunmodulatorische Aktivität auslöst, die eine zusätzlich krebshemmende Wirkung hat (135).

Die Anwendung der RFA im Bereich der Bauchspeicheldrüse stößt bei Klinikern jedoch auf Zurückhaltung, da sie mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit der thermischen Verletzung angrenzender Strukturen (z. B., Magen, Zwölffingerdarm, Mesenterialgefäße sowie Gallengang) und das Risiko einer thermisch induzierten Pankreatitis, die in einigen ersten Studien an Tiermodellen mit einer hohen Sterblichkeitsrate (25 %) einherging (136,137). Erste Ergebnisse aus der chirurgischen Praxis zeigten, dass die iatrogene Schädigung durch die Anwendung einiger technischer Vorsichtsmaßnahmen, wie eine Ablationstemperatur von weniger als 90 °C, die Einhaltung eines Sicherheitsabstands (min. 2 mm) zu den großen Gefäßen und angrenzenden

Strukturen sowie die Verwendung eines Step-up-Ansatzes bei großen Läsionen, verringert werden kann (138). Die Ränder von Pankreasneoplasien sind im Allgemeinen schlecht definiert, was die Abtragung der kompletten Tumormassen in einer einzigen Sitzung erschwert.

Ein systematisches Review aus 2020 (129) fasste die Ergebnisse aller Studien zusammen, die über die Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der EUS-RFA bei der Behandlung von pNETs berichteten. Die Behandlung erfolgte mit durchschnittlich 1,3 (Bereich 1-3) RFA-Sitzungen, mit einer Gesamtwirksamkeit von 96 % (75 % - 100 %) bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten (Bereich 1 - 34 Monate). Eine Subanalyse ergab, dass die Wirksamkeit der EUS-RFA bei funktionellen pNETs 100 % (99 % - 100 %) und bei nicht funktionellen pNETs 93 % (71,4 % - 100 %) betrug (P = 0,3). Die Lage des Tumors (Pankreaskopf, -körper, -schwanz) war im Gegensatz zur Größe nicht prädiktiv für ein unvollständiges Ansprechen oder Nichtansprechen auf die EUS-RFA-Behandlung. Nach der ROC-Kurve war eine Größe ≤ 18 mm des pNET im EUS mit einer positiven Reaktion auf die EUS-RFA assoziiert (129).

Es zeigten sich bei 17 % der Patient*innen leichte Nebenwirkungen und nur bei 1,6 % eine nekrotisierende Pankreatitis, was auch mit anderen Übersichtsarbeiten übereinstimmt. So kann davon ausgegangen werden, dass die RFA ein sehr sicheres Verfahren ist (129).

Lokoregionale thermoablative Techniken, insbesondere die RFA, könnten unter bestimmten Bedingungen eine zuverlässige und vielversprechende Alternative zur chirurgischen Standardbehandlung darstellen, insbesondere aufgrund der geringeren Morbidität, der besseren Erhaltung des gesunden umliegenden Gewebes, des kürzeren Krankenhausaufenthalts und der insgesamt niedrigeren Kosten (18). Der große Vorteil der EUS-RFA, die ein selektives Eingriffspotenzial und eine detaillierte Beurteilung der Läsion bietet, hat in Verbindung mit der Verbesserung der Biotechnologien für die Endoskopie die Entwicklung dieser minimalinvasiven Echtzeit-Behandlungsmodalität ermöglicht, die jedoch noch durch gut konzipierte Studien weiter untersucht werden muss (18).

2.7.3 Weitere Ablative Verfahren

2.7.3.1 Alkoholablation

Die hier beschriebene Technik kann für die Behandlung von kleinen pNENs (unter 20 mm) in Betracht gezogen werden, bei denen eine EUS-RFA nicht möglich ist. Die Methode umfasst die direkte Injektion von Ethanol in den Tumor, was zur Tumornekrose führt. Die Ergebnisse der Studien von Zhang et. al belegen, dass alle Fälle von funktionellen pNENs auf die Behandlung ansprachen. Die Erfolgsquote für die Ethanol-Ablation lag hierbei bei 93,5 % und für die RFA 89,8 %. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Komplikationen zwischen den beiden Gruppen konnten nicht festgestellt werden (139). In weiteren Studien wurden die Ergebnisse für funktionelle und nicht-funktionelle pNENs, die kleiner als 20 mm waren, bestätigt. In der Gesamtschau zeigt sich, dass 85,7 % bzw. 93 % der Fälle ein vollständiges Ansprechen auf die Behandlung aufwiesen. (140,141).

2.7.3.2 Kryoablation

Hierbei wird der Tumor durch extreme Kälte zerstört. Diese Methode wird selten angewendet, kann jedoch bei bestimmten Tumoren eine Option sein.

2.7.4 Systemische Therapie

Mehr als 40 % der Patient*innen haben zum Zeitpunkt der Diagnose eine metastasierte Erkrankung und benötigen daher eine systemische Therapie (31). Bei Patient*innen mit gut differenzierten, metastasierten GEP-NEN wird die Erstlinientherapie mit Somatostatin-Analoga (SSA) empfohlen, unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), die zielgerichtete Therapie mit Everolimus oder Sunitinib und die Chemotherapie (142). Für Patient*innen mit schlecht differenziertem, metastasiertem GEP-NEN wird die Chemotherapie als empfohlene Erstlinientherapie angesehen. In der aktuellen Forschung werden insbesondere platinbasierte Therapien wie Cisplatin und Etoposid als bevorzugte Chemotherapieoptionen betrachtet (142). Bei einer hohen Somatostatinrezeptorexpression kann eine PRRT in Betracht gezogen werden.

2.7.4.1 Biologika

Somatostatinanaloga (SSAs) stellen gemäß den National Comprehensive Cancer Network- (NCCN) und ENETS-Leitlinien die Therapie der ersten Wahl bei pNETs mit niedrigem Proliferationsindex (Ki-67 < 10 %) und positiver Expression des Somatostatinrezeptors (SSTR) dar (143). SSAs zeigen eine antiproliferative Wirkung und bestehen im Wesentlichen aus zwei therapeutisch wirksamen Substanzen: Lanreotid und Octreotid mit langer Wirkdauer (LAR). Die Ergebnisse der CLARINET-Studie, einer Phase-III-Studie, weisen auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Lanreotid und einem verlängerten progressionsfreien Überleben bei Patient*innen mit fortgeschrittenen pNETs hin (144). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Octreotid LAR und einer hohen Ansprechrate (DCR), sowie einer langen Zeit bis zur Tumorprogression beobachtet (145). Obschon SSAs der neueren Generation (Pasireotid LAR) mit mehreren SSRTs gleichzeitig kombiniert werden können und eine umfassende antiproliferative Wirkung entfalten, trat bei bis zu 79 % der Patient*innen, die mit Pasireotid LAR behandelt wurden, eine Hyperglykämie auf, weshalb dieses Medikament derzeit nicht als Mittel der Wahl empfohlen wird (146). SSAs stellen auch bei einem Hormonüberschuss bei pNETs vor einer Operation oder bei Unmöglichkeit einer Resektion die Behandlungsmethode der Wahl dar.

Bei Patient*innen mit refraktärem Karzinoid-Syndrom kann alternativ oder in Kombination mit SSAs auch Interferon α -2b zum Einsatz kommen, sofern die kurative Wirkung von SSAs als gering einzustufen ist. In Bezug auf bestimmte Funktions-pNETs können alternative Medikamente zur Linderung der damit einhergehenden Symptome zum Einsatz kommen (106). Bei einer Übersekretion von Magensäure durch Gastrinome werden Protonenpumpenhemmer (PPIs) eingesetzt, während bei einer Übersekretion von ACTH durch ACTHoms Metyrapon zum Einsatz kommt (106).

2.7.4.2 Zielgerichtete Therapie (target therapy)

Bei fortgeschrittenen oder metastasierten pNETs können zielgerichtete Therapien wie Everolimus oder Sunitinib eingesetzt werden, die spezifisch auf molekulare Zielstrukturen im Tumor wirken.

Everolimus und Sunitinib sind derzeit die einzigen Wirkstoffe mit einer Zulassung der Food and Drug Administration für die Behandlung von pNETs. Die beiden Wirkstoffe

werden in der Regel als Zweitlinientherapie nach einer SSA-Behandlung bei Patient*innen mit positiver Expression von SSTR und als Erstlinientherapie bei Patient*innen mit negativer Expression von SSTR empfohlen (143). In prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass Everolimus und Sunitinib das PFS von fortgeschrittenen pNETs im Vergleich zu Placebo signifikant verbessern, wobei die Ansprechrate von Sunitinib (9-33 %) höher als die von Everolimus (5-9,6 %) war (147).

Des Weiteren werden auch andere Tyrosinkinase-Inhibitoren, darunter Cabozantinib, Sulfatinib und Lenvatinib, in laufenden klinischen Studien als Targeting-Wirkstoffe für pNETs evaluiert. In einer klinischen Studie der Phase II konnte für Cabozantinib eine Komplettremissionsrate von 90 % (18/20 Personen) bei pNETs nachgewiesen werden (148). In präklinischen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Sulfatinib gleichzeitig die Rezeptoren für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGFR) sowie den Fibroblasten-Wachstumsfaktor und den Rezeptor für den koloniestimulierenden Faktor 1 hemmt. Eine Phase-II-Studie bei pNETs ergab eine hohe Ansprechrate von 92,9 % (149).

Lenvatinib wurde in einer klinischen Phase II Studie untersucht und erzielte bei Patient*innen mit pNETs eine Gesamtansprechrate (ORR) von 40 % und ein medianes PFS von 15,8 Monaten, selbst nach einer Behandlung mit Everolimus und Sunitinib (150). Gegenwärtig werden zahlreiche Medikamente erforscht und entwickelt, die auf andere neue Targets bei pNETs abzielen; so zielt beispielsweise Palbociclib auf CDK4/6 ab, und bei den mit Palbociclib behandelten Patient*innen konnte eine ORR mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten beobachtet werden (151).

2.7.4.3 Chemotherapie

Eine Chemotherapie ist bei Patient*innen mit fortgeschrittenen pNETs (d. h. progredient, mit hoher Tumorlast oder hohem Ki-67-Index) oder im Rahmen einer neoadjuvanten Behandlung sinnvoll, um eine Tumorverkleinerung für eine sekundäre Tumorresektion zu erreichen. Derzeit werden drei verschiedene Schemata für die Chemotherapie von pNETs empfohlen: Temozolomid-basierte und Streptozotocin-basierte Chemotherapien (Streptozocin mono- oder plus 5-Fluoracil). Diese finden primär bei Tumoren mit guter Differenzierung und relativ schnellem Wachstum Anwendung, während das Platin-basierte Schema (Cisplatin plus Etoposid) vorallem bei pNECs zum Einsatz kommt (152). Die

ORR der Streptozotocin-basierten Chemotherapie liegt zwischen 21,6 % und 42,7 %. Die ORR bei G3-NEC unter einer platinbasierten Therapie erreichte einen Wert von bis zu 61,3 % (152). Im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie wurde die kurative Wirkung einer Temozolomid-Monotherapie mit einer Temozolomid-Kombinationstherapie, welche das Capecitabin-basierte Schema (CAPTEM) beinhaltet, verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass das CAPTEM-Schema das PFS signifikant auf 22,7 Monate mit einer ORR von 33,3 % verlängerte (153). Dies lässt auf eine vielversprechende Wirkung einer kombinierten Chemotherapie vor allem bei fortgeschrittenen pNETs schließen.

2.7.4.4 Immuntherapie

Immuntherapien, insbesondere Immun-Checkpoint-Inhibitoren, haben bei verschiedenen malignen Erkrankungen bemerkenswerte Erfolge gezeigt, indem sie das körpereigene Immunsystem nutzen, um Krebszellen gezielt zu bekämpfen und zu eliminieren (154). Klinische Studien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei GEP-NENs haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt, insbesondere bei Patient*innen mit fortgeschrittener und therapierefraktärer Erkrankung (155). Immun-Checkpoint-Inhibitoren und die adoptive T-Zell-Therapie haben in präklinischen Studien und frühen klinischen Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt (156). Gegenwärtig werden diverse Kombinationen erforscht, um die Effektivität der Immuntherapie zu steigern und die Behandlungsergebnisse zu optimieren. Hierzu zählt beispielsweise die Kombination der Immuntherapie mit anderen zielgerichteten Therapien oder Chemotherapie (155). Bei NECs ist die Expression von PD-L1, einer hohen Tumormutationslast sowie Mikrosatelliteninstabilität tendenziell stärker ausgeprägt, dies macht sie zu einem attraktiven Studiengegenstand für die Rolle von Checkpoint-Inhibitoren (157).

2.7.4.5 Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT)

Die Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) stellt eine Form der systemischen Strahlentherapie dar, welche eine gezielte Abgabe von Radionukliden an Tumorzellen mit einer hohen Expression an Somatostatinrezeptoren ermöglicht (158). Die beiden am häufigsten für die PRRT verwendeten Radiopeptide sind ⁹⁰Y-DOTATOC und ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. Diese binden über einen Chelatbildner an ein SSA und emittiert gezielt Strahlung am Tumor. Sie werden seit mehr als einem Jahrzehnt erfolgreich zur

Behandlung fortgeschrittener, niedrig- bis mittelgradig differenzierten neuroendokriner Tumore, eingesetzt (159). PNETs weisen im Vergleich zu NETs aus anderen Bereichen das beste Ansprechen auf PRRT auf, rezidivieren in der Regel jedoch früher (160). Die ORR beträgt 58 %, wobei funktionelle pNETs mit einer ORR von 62 % einen zusätzlichen Nutzen aufwies (161). Bei Patient*innen mit leberdominanter Erkrankung schränkt eine hohe hepatische Tumorlast, ein höherer Differenzierungsgrad und eine vorangegangene Chemoembolisation, die Wirksamkeit ein (162).

Die PRRT kann als effektive Behandlungsmethode für Neuroendokrine Tumoren dienen, die auf somatostatinerge Rezeptoren ansprechen (7,159).

In der Regel besteht die Behandlung aus 4 Zyklen mit der Möglichkeit zusätzlicher Zyklen bei Patient*innen, die zunächst ein günstiges Tumoransprechen zeigen und dann ein Fortschreiten der Krankheit entwickeln (163). Die kumulative Dosis der radioaktiv markierten Somatostatinanaloge (SSA) wird, in der Regel alle sechs bis neun Wochen fraktioniert in mehreren Zyklen verabreicht. Eine Wiederholung der Behandlung ist nur in begrenztem Umfang möglich, da die Bestrahlung zur Knochenmarksuppression führt, sowie nierentoxisch ist. Für eine PRRT sind normalerweise eine ausreichende Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate über 50 ml/min), eine SSTR-positive Erkrankung (mindestens Grad-2-Aufnahme nach Krenning-Score) und eine relativ normale Knochenmarkfunktion erforderlich.

Die PRRT zeigt in der Regel eine gute Verträglichkeit. Zu den akuten Nebenwirkungen zählen Übelkeit und Erbrechen, die in erster Linie auf die gleichzeitige Aminosäureninfusion zurückzuführen sind. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel mild und selbstlimitierend, können jedoch auch von Müdigkeit und Unterleibsschmerzen begleitet werden. In sehr seltenen Fällen (Inzidenz: 1 %) wurde über das Auftreten einer Karzinoid-Krise bei Patient*innen berichtet, die eine PRRT erhielten. Diese manifestiert sich typischerweise innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Infusion als Folge der massiven Freisetzung von metabolisch aktiven Aminen (164).

Die PRRT zeigt vielversprechende Ergebnisse bei der neoadjuvanten Behandlung von lokal fortgeschrittenen/oligometastasierten, inoperablen pNETs. Fallberichte haben gezeigt, dass die präoperative Verabreichung von ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, allein oder in Kombination mit 5-FU, zu einem Downstaging führen kann (163). Zukünftige Studien sind

notwendig, um die Rolle der PRRT in der adjuvanten oder neoadjuvanten Behandlung von NETs zu bestimmen. Alpha-emittierende radioaktiv markierte SSAs werden als vielversprechende Option für die PRRT untersucht. Diese Alphastrahler haben eine kurze Gewebe-Durchdringungsreichweite und eine hohe lineare Energietransferrate und können daher mehr DNA-Schäden im Zielgewebe verursachen, während das umgebende gesunde Gewebe geschont wird. Eine Pilotstudie mit ^{213}Bi -DOTATOC zeigte nach 12 Monaten ein anhaltendes Ansprechen bei allen Patient*innen, die zuvor eine Yttrium- oder Lutetium-PRRT erhalten hatten (165). Die Kombination von Alpha- und Betastrahlern könnte ideal sein, um pNETs zu behandeln. Allerdings könnten die Schwierigkeiten in der Herstellung von ^{213}Bi die klinische Anwendung dieser gezielten Therapie behindern (73).

2.7.5 Neue Therapien

Die Kryoablation wurde kürzlich mit der RFA in einem innovativen bipolaren Katheter (HybridTherm, ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Deutschland) kombiniert, allerdings gibt es noch keine Daten über pNENs und nur wenige über Pankreasadenokarzinome. Das Hauptproblem scheint die Unterscheidung zwischen Residualtumor oder Rezidiv und reaktiver Entzündung während der Überwachung zu sein (130). Auch die photodynamische Behandlung stellt eine vielversprechende Technik dar, die bei einer Vielzahl von bösartigen Tumoren untersucht wurde, jedoch wurde noch keine Literatur über pNENs veröffentlicht. Diese Methode kombiniert systematische und lokale Eingriffe mit der intravenösen Verabreichung eines photosensibilisierenden Wirkstoffs und der Lichtexposition des Tumors, um eine Wechselwirkung des Medikaments mit Sauerstoff, sowie lokalen oxidativen Stress und Nekrose auszulösen (130). Beide neu entstehenden Modalitäten erfordern weitere (prä-)klinische Untersuchungen, um ihre Rolle bei pNENs festzustellen.

Die von Di Matteo und seinem Team entwickelte EUS-geführte Neodym-dotierte Yttrium-Aluminium-GarNEN (Nd:YAG)-Laserablation ist eine vielversprechende neue Methode zur Behandlung von pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien. Diese Technik zeichnet sich durch ihre hohe Präzision bei der Zerstörung von Tumorgewebe aus (166,167). In den Studien an ex vivo und in vivo Schweinepankreasgewebe zeigen die Ergebnisse, dass der Nd in der Lage ist, eine effektive Gewebenekrose zu erzielen, ohne dabei das umliegende gesunde Gewebe thermisch zu schädigen. Des Weiteren konzipierten sie ein theoretisches

Modell, welches die Größe der mittels Laserstrahl induzierten Ablation präzise prognostiziert (166).

Die Forscher berichteten auch über erste klinische Erfahrungen mit dieser Methode bei Patient*innen mit rezidivierenden pNETs nach einer distalen Pankreatektomie. In der Bildgebung unmittelbar nach der Ablation zeigte sich das behandelte Areal als klar abgegrenzter nekrotischer Bereich, ohne, dass umliegendes Gewebe oder Gefäße verletzt wurden. Eine Nachbeobachtung über 12 Monate zeigte, dass die ablatierte Läsion allmählich schrumpfte und kein hypermetabolisches Verhalten aufwies (166). Diese ersten Ergebnisse sind vielversprechend, doch es sind weitere umfassende Studien erforderlich, um das volle Potenzial dieser Methode zu bewerten, da bisher keine ausreichenden klinischen Daten vorliegen, die ihre Wirksamkeit belegen.

2.7.6 Genetische pNET-Syndrome

Die Behandlungsprinzipien von sporadisch aufgetretenen und vererbten pNETs sind im Wesentlichen gleich, jedoch sind für Patient*innen mit erblichen Syndromen wie MEN1 und VHL einige besondere Überlegungen erforderlich.

pNETs bei MEN1-Patient*innen manifestieren sich generell in einem früheren Alter auf als bei Patient*innen mit sporadischer Erkrankung (7,168). Außerdem treten viele pNET-Subtypen (Gastrinome, NF-pNETs, Insulinome) bei MEN1 häufig multipel auf, was bei sporadischen Fällen ungewöhnlich ist (168). Weiters liegen alle pNETs bei MEN1-Patient*innen intrapankreatisch mit Ausnahme des seltenen Somatostatinoms und der Gastrinome, die in >80 % im Duodenum auftreten (168). Diese duodenalen Gastrinome sind bei MEN1-Patient*innen fast immer multipel und sind wie bei den sporadischen Fällen oft klein (<0,5 cm) und präoperativ schwer zu lokalisieren oder während der Operation zu finden (169).

Die Therapie von neuroendokrinen Tumoren im Kontext der MEN1 ist bislang nicht eindeutig festgelegt. Bei Patient*innen, die die Kriterien für eine chirurgische Resektion erfüllen, wird eine chirurgische Intervention bei funktionellen Nicht-Gastrinom-pNETs, nicht-funktionellen Tumoren mit einer Größe über 2 cm oder bei resektabler metastasierter Erkrankung empfohlen (170). Bei Patient*innen, die lediglich kleine Gastrinome (<1 cm) oder NF-pNETs (<2 cm) aufweisen besteht eine erhebliche Kontroverse (10,168). Die

Studie von Triponez et. al zeigte keinen Überlebensvorteil für Patient*innen mit NF-pNET <2 cm, die sich einer Operation unterzogen, im Vergleich zu Patient*innen, die konservativ behandelt wurden (171). Ebenso war das Fortschreiten oder Wiederauftreten des Tumors in beiden Gruppen gleich, was darauf hindeutet, dass ein Programm zur engmaschigen Nachsorge bei diesen Tumoren sicher etabliert werden kann (170–172). Obgleich pNETs bei MEN1 multifokal auftreten (in über 80 % der Fälle), wird eine totale Pankreatektomie nicht routinemäßig empfohlen, da sie mit einer hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate assoziiert ist (171).

Das VHL ist eine autosomal dominante Erkrankung, die sich im Pankreas vorrangig mit multiplen Zysten oder serösen Zystadenomen manifestiert (7). In etwa 10 bis 20 % der Fälle manifestieren sich jedoch auch pNETs, welche in der Regel multipel und nicht funktionell sind (173–175). Darüber hinaus sind sie mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit gutartig als sporadische Tumoren und haben nach der Resektion ein längeres Rezidiv freies Überleben (175). Das Progressionsrisiko von pNETs unter 1,5 cm bei Patient*innen mit VHL scheint sehr gering zu sein. Diese Beobachtung hat zusammen mit der hohen Inzidenz multifokaler Tumoren zu Empfehlungen geführt, asymptomatische pNETs unter 1,5 cm nicht routinemäßig zu reseziieren (175). Bei Tumoren, deren Größe 3 cm überschreitet, die eine Verdopplungszeit von weniger als 500 Tagen oder Exon-3-Mutationen aufweisen, ist die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung signifikant höher, weshalb diese Indikationen für eine Resektion bei VHL-Patient*innen darstellen (176).

2.7.7 Multidisziplinären Vorgehen

Bei Patient*innen mit neuroendokrinen Tumoren vergeht meist eine lange Zeitspanne bis zur Diagnosestellung, wobei die meisten von ihnen keinen Zugang zu der für die Behandlung dieser komplexen Tumoren erforderlichen multidisziplinären Versorgung haben. Im Gegensatz zum traditionellen Überweisungsmodell stellt die multidisziplinäre Betreuung eine ideale Behandlungsform für Patient*innen dieser komplexen Erkrankungen dar. Ein multidisziplinäres Team für neuroendokrine Tumoren setzt sich in der Regel aus Ärzt*innen der medizinischen und chirurgischen Onkologie, der Pathologie, der Endokrinologie, der diagnostischen und interventionellen Radiologie sowie einem professionellen Pflegeteam zusammen. Die Bildung eines solchen Teams ermöglicht eine schnelle Integration der Meinungen zu verschiedenen Aspekten der Diagnose und

Behandlung. In einer Studie von Tamagno et al. (177) wurden die Veränderungen in der Diagnose und Behandlung von GEP-NET-Patient*innen vor und nach der Einrichtung eines multidisziplinären Teams untersucht. Dabei zeigte sich, dass die biochemischen, bildgebenden und pathologischen Befunde häufig inkonsistent waren. Diese Inkonsistenzen konnten durch den systematischen multidisziplinären Ansatz reduziert werden, sodass das therapeutische Management von GEP-NET-Patient*innen nun den empfohlenen Leitlinien entspricht. Ein bemerkenswertes Resultat ist, dass das bildgebende Staging und die Einstufung der Erkrankung bei 30,7 % bzw. 17,9 % der Patient*innen nach einem multidisziplinären Ansatz modifiziert wurden. In 50,3 % der Fälle wurde eine Änderung des therapeutischen Managements vorgeschlagen (178)

In Übereinstimmung mit anderen Serien (23,24) bestätigt diese Zahl, dass NEN-Patient*innen, die sich in einem Überweisungszentrum vorstellen, häufig eine fortgeschrittene, progrediente Erkrankung haben, die spezifische diagnostische Untersuchungen und maßgeschneiderte therapeutische Ansätze erfordert, die in einer multidisziplinären Diskussion gemeinsam besprochen werden müssen (178).

2.7.8 Nachsorge

Die Nachsorge sollte eine Schnittbildgebung mittels CT oder MRT, sowie die Kontrolle von Serumbiomarkern (einschließlich allgemeiner Marker und relevanter Hormone) umfassen, insbesondere wenn diese präoperativ erhöht waren (179,180). Nach chirurgischer Resektion erfolgt die Nachsorge in den ersten 3 Jahren alle 6 bis 12 Monate, danach alle ein bis zwei Jahre, für insgesamt 10 Jahre. Bei Patient*innen mit einer Tumorgöße von mehr als 3 bis 4 cm, einem Lymphknotenbefall, eine mittels CT ermittelte Vaskularität des Tumors und ein Ki-67-Index von mehr als 5 %, können die Kontrollen aufgrund der erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit häufiger erfolgen(181). 68Ga-PET kann ebenfalls verwendet werden, um Hinweise auf ein Wiederauftreten der Krankheit zu beurteilen (46,92).

2.8 Prognose

Pankreatische NETs weisen mit 37,6 %, das schlechteste 5-Jahres-Überleben aller NENs auf (13). Das mediane Überleben für Patient*innen betrug laut der SEER-Datenbank, bei denen zwischen 1973 und 2012 ein pNET diagnostiziert wurde, 3,6 Jahre. In diesem Zeitraum hat sich die Überlebensrate jedoch deutlich verbessert, insbesondere bei Patient*innen mit fortgeschrittenem Krankheitsstadium (2,12). Das mediane Gesamtüberleben für Patient*innen mit metastasierten pNETs beträgt jetzt 5 Jahre, und bei Patient*innen mit chirurgisch resezierten, nicht metastasierten Tumoren liegt die krankheitsspezifische 20-Jahres-Überlebensrate bei knapp über 50 % (2).

Durch die starke Heterogenität dieser Tumore kann ihr klinisches Erscheinungsbild das anderer Neoplasien imitieren, was häufig zu einer verzögerter Diagnosestellung und Therapie führt (12). Zwischen dem Auftreten erster Symptome und der endgültigen Diagnose verstreichen im Schnitt ca. 5-7 Jahre (31). Dies resultiert in einer verzögerten Therapie, wobei die meisten von den Patient*innen keinen Zugang zu der für die Behandlung dieser komplexen Tumoren erforderlichen multidisziplinären Versorgung haben. Im Gegensatz zum traditionellen Überweisungsmodell stellt die multidisziplinäre Betreuung die ideale Behandlungsform für komplexe Erkrankungen dar. Ein multidisziplinäres Team für neuroendokrine Tumoren setzt sich in der Regel aus Ärzt*innen der medizinischen und chirurgischen Onkologie, der Pathologie, der Endokrinologie, der diagnostischen und interventionellen Radiologie sowie einem professionellen Pflorgeteam zusammen. Die verschiedenen Fachdisziplinen gewährleisten eine umfassende Betreuung der Patient*innen und eine zeitnahe Integration der Meinungen zu den verschiedenen Aspekten der Diagnose und Behandlung. In einer Studie von Tamagno et al. (177) wurden die Veränderungen in der Diagnose und Behandlung von GEP-NET-Patient*innen vor und nach der Einrichtung eines multidisziplinären Teams untersucht. Es zeigte sich, dass die biochemischen, bildgebenden und pathologischen Befunde bei dem klassischen Überweisungsmodell häufig inkonsistent waren. Durch den systematischen multidisziplinären Ansatz konnte dies reduziert werden. Ein bemerkenswertes Resultat ist, dass das bildgebende Staging und die Einstufung der Erkrankung bei 30,7 % bzw. 17,9 % der Patient*innen nach einem multidisziplinären Ansatz modifiziert wurden. In 50,3 % der Fälle wurde eine Änderung des therapeutischen Managements vorgeschlagen (178).

In der Bildgebung korreliert der Nachweis von Verkalkungen in präoperativen CT-Scans bei Patient*innen mit pNETs (in etwa 16 % der Fälle) mit dem Grad und dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen bei gut differenzierten pNETs (182). Das Vorhandensein positiver Lymphknoten und deren Anzahl ist ebenfalls ein wichtiger prognostischer Faktor in Bezug auf das Überleben, sowie Auftreten postoperativer Rezidive (183,184). Ebenso ist das Ausmaß der Lebermetastasierung, entweder unilobulär oder bilobulär, sowie das Vorhandensein von extraabdominellen Metastasen von entscheidender Bedeutung, unabhängig vom Tumorgrading (Ki-67-Index) (185). In einer multizentrischen Studie von Panzuto et al. wird bewiesen, dass auch das Fehlen von Symptomen trotz hohem Tumorstadiums mit einem signifikant besseren Ergebnis verbunden (186).

Weiters konnte eine Relevanz für den prognostischen Wert der unterschiedlichen Klassifikations- und Einstufungssysteme für pNETs und andere NETs, wie sie von der WHO (2010), der ENETS sowie der AJCC/UICC vorgeschlagen wurden. Daher ist die korrekte Durchführung des Stagings, der Tumorklassifizierung und des Grading bei allen Patient*innen mit funktionellen pNETs nicht nur für die Wahl der adäquaten Behandlungsstrategie von entscheidender Bedeutung, sondern auch für die Prognose des individuellen Krankheitsverlaufs. (187).

Darüber hinaus wurde eine Reihe von molekularen Veränderungen beschrieben, die zwar noch nicht allgemein klinisch genutzt werden, aber eine prognostische Bedeutung haben. So korreliert z.B. eine chromosomale Instabilität durch den Verlust bestimmter Gene (DAXX oder ATRX) nachweislich mit einem schlechteren Überleben (46,47). Allerdings wurde in den meisten Studien nicht zwischen den verschiedenen Typen des pNET-Syndroms unterschieden (46).

3 Material und Methoden

Für die vorliegende Übersichtsarbeit wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Es wurden relevante wissenschaftliche Publikationen aus den Datenbanken PubMed sowie Google Scholar herangezogen. Die Recherche wurde unter Verwendung der Suchbegriffe „neuroendocrine“, „tumor“ und „pancreas“ in Kombination mit Suchbegriffen wie „Epidemiologie“, „Biomarker“, „Therapie“, „Pathologie“, „Chirurgie“, „Peptidrezeptor-Strahlentherapie“, „Somatostatin“, „Prognose“ und „Bildgebung“ durchgeführt. Neueste Publikationen von Leitlinien internationaler Gesellschaften (z. B. der Europäischen Gesellschaft für neuroendokrine Tumore) wurden ebenfalls geprüft.

Die Suche war auf den Zeitraum von 1990 bis 2024 und Artikel in deutscher oder englischer Sprache beschränkt. Als Einschlusskriterien wurden Artikel berücksichtigt, die sich mit der Diagnostik und Therapie von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas beschäftigen, darüber hinaus wurden Studien zu bildgebenden Verfahren und Biomarkern eingeschlossen. Studien, die sich auf andere Tumorarten oder ältere Methoden konzentrierten, wurden ausgeschlossen.

Die ausgewählten Artikel wurden anhand ihrer Titel, Abstracts und bei Bedarf vollständigen Texten auf ihre Relevanz geprüft. Insgesamt wurden 180 wissenschaftliche Artikel in die Analyse aufgenommen. Die Ergebnisse der Literatur wurden nach den Hauptthemen Diagnostik, chirurgische und systemische Therapieansätze sowie Prognose ausgewertet und miteinander verglichen.

4 Case Report

April 2021

Eine zum Vorstellungszeitpunkt 25-jährige Frau stellt sich mit unspezifischem Bauchschmerz an der Inneren Notfallambulanz des LKH-Graz vor. Der Schmerz besteht seit einer Woche und strahlt in den Rücken aus. Als Vorerkrankungen sind bei der Patientin ein seit 2012 bekanntes MEN1-Syndrom mit einem primären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie und durchgeführter Parathyreoidektomie im Jahr 2013, sowie eine Nephrolithiasis rechts, mittels ESWL therapiert, bekannt. Weiters

erfolgten zwei Operationen nach der Diagnose Nebennierenadenom, sowie eine Rest-Thymus Entfernung 2019. Seit der Erkenntnis der MEN1 ist die Patientin in regelmäßiger Kontrolle an der hierortigen NET-Ambulanz.

Zusätzlich liegt bei der Patientin Adipositas, ein schwerer Vit-D-Mangel, sowie Nikotinabusus mit 20 Zig./Tag vor. Der Allgemeinzustand ist gut, Gewicht konstant, keine Flush-Symptomatik oder andere Auffälligkeiten.

Im Rahmen einer MRT-Untersuchung des Thorax und Abdomens im MR Zentrum Graz Geidorf konnte eine Größenzunahme einer tumorösen nodulären Struktur im mediastinalen Fett, epidiaphragmal gelegen, sowie eine 1 cm große neu aufgetretene Läsion in der Cauda pancreatis festgestellt werden. Diese zeigt ein KM-Enhancement.

Die Patientin wird Ende des Monats im Tumorboard vorgestellt und die weiteren Schritte geplant.

Mai 2021

Im Rahmen der Sonografie zeigt das Pankreasparenchym eine deutliche Inhomogenität mit kleinen hypoechogenen Arealen. Des Weiteren bestätigt sich die Läsion im Bereich der Cauda pancreatica, die ein deutlich hypogenes Areal mit einer Längsausdehnung von ca. 6 mm aufweist. Sie liegt in unmittelbarer Gefäßnähe und weist somit eine erschwerte Zugänglichkeit für eine Punktion auf.

Zur genaueren Evaluierung wurde ein PET-CT durchgeführt, welches eine fokale Mehrspeicherung von Gallium-68-DOTATATE rechts im kardiophrenischen Winkel, sowie intrapankreatisch in insgesamt fünf Läsionen zeigt: Eine im Processus uncinatus, zwei im Caput pancreatis, eine im Corpus und eine in der Cauda pancreatis. Der standardisierte Uptake-Wert (SUV) beträgt 19,8, was mit somatostatinrezeptorpositiven Läsionen vereinbar ist.

Juni 2021

Im Tumorboard sind Ärzt*innen der Pathologie, Nuklearmedizin, Radiologie, Allgemeinchirurgie, Endokrinologie, Gastroenterologie und Hepatologie, sowie der Onkologie anwesend. Es werden die nächsten Untersuchungen geplant.

August 2021

Zur weiteren Abklärung wird die Patientin an die Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie zugewiesen. Es wurden eine MRT, eine MRCP sowie eine Endosonographie mit Feinnadelpunktion durchgeführt.

September 2021

Als nächsten Schritt sieht die Planung eine CT des Oberbauches vor, welche für Anfang September 2021 terminiert wurde. Die CT-Untersuchung bestätigte die 1,9 cm große Weichteildichte-Läsion im kardiophrenischen Winkel rechts sowie einen intrapulmonalen sekundärsuspekten Rundherd im Mittellappen, der Perikardkontakt aufweist.

In der Cauda des Pankreas zeigt sich die bereits bekannte hypodense Läsion ohne KM-Aufnahme, welche zystoid imponiert. Des Weiteren zeigen sich weitere bis zu 3mm große hypodense Läsionen intrapankreatisch in der Cauda und im Übergang von Corpus zu Cauda. Diese sollten im Verlauf genauer kontrolliert werden.

In der portalvenösen Phase des Segments 6 manifestiert sich eine hypodense Läsion von ca. 8 mm Größe, deren Zuordnung derzeit noch unklar ist. Im MRT wurde diese bereits als diffusionspositiv eingestuft, was darauf hinweist, dass es sich um einen sekundärsuspekten Herd handelt.

Die Gallenblase weist keine Konkremente, Entzündungszeichen oder Cholestasezeichen auf. In der rechten Niere lässt sich eine ca. 3 cm große kortikale Nierenzyste ausmachen.

Im Anschluss erfolgt ein Tumorboard, im Rahmen dessen eine chirurgische Stellungnahme zur Feststellung der Operabilität des Rundherds im kardiophrenischen Winkel rechts sowie der Pankreasläsion eingeholt wird.

Eine erneute PET-CT-Kontrolle wird angefordert, um die radiologisch nicht bestätigte Mehrspeicherung zu identifizieren.

November 2021

Es wurde der Entschluss gefasst, die Operationen in mehreren, aufeinanderfolgenden Schritten durchzuführen. In einem ersten Schritt sollten die Pankreasläsionen durch die Allgemeinchirurgie entfernt werden. Die Sanierung der Läsion im kardiophrenischen Winkel ist zu einem späteren Zeitpunkt durch die Thoraxchirurgie vorgesehen.

Der erste chirurgische Eingriff ist für Mitte November anberaumt. Im Rahmen dessen erfolgt eine totale Pankreatektomie mit Einlage einer Websinger-Schiene, Splenektomie, Cholezystektomie sowie Hepatikojejunostomie.

Der Eingriff wurde ohne Komplikationen durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Pankreasparenchyms ergibt, dass die Ränder tumorfrei sind (R0-Resektion). Es zeigen sich drei bis 8mm große Tumore bestehend aus epithelialen Tumorzellen. Sie zeigen strangartiges und nestartiges Wachstum, sowie runde Kerne mit Salz/Pfeffer Chromatin. Zusätzlich lassen sich multiple, unter fünf Millimeter große Mikroadenome im Parenchym nachweisen. Die Ergebnisse der immunhistochemischen Untersuchung weisen eine positive Reaktion auf Pankreatin, Synaptophysin und Chromogranin auf. Die Proliferationsrate (Ki-67) beträgt ca. 1 %.

Mitreseziert wurden 16 tumorfreie Lymphknoten, sowie eine tumorfreie Milz.

TNM: Grad 1 pT1(m) pN0

Die postoperative Behandlung erfolgt zunächst auf der Intensivstation, nach zwei Tagen erfolgt die Verlegung auf eine Normalstation. Bei Auftreten von Dyspnoe und plötzlichem Sättigungsabfall erfolgt die Einholung eines angiologischen Konsils. Es manifestiert sich eine zentrale PAE rechts ohne akute Rechtsherzbelastung. Weiters zeigt sich eine 1-Etagen-TVT. In Abstimmung mit der Angiologie erfolgt die Gabe eines Heparinperfusors mit dem Ziel einer aPTT zwischen 60 und 70 Sekunden. Der weitere postoperative Verlauf war dann komplikationsfrei, sodass die Patientin nach Hause entlassen werden konnte. Die Entlassungsmedikation umfasste Eliquis 5 mg 10-0-1 über einen Zeitraum von sechs Monaten.

Dezember 2021

Bei der Wundkontrolle im niedergelassenen Bereich fiel eine Wunddehiszenz auf und die Patientin wurde in unserer Ambulanz vorstellig. Es erfolgte eine Sondierung. Diese zeigte lediglich eine oberflächliche Dehiszenz, ohne Rötung oder Sekretion. Es wurde ein Abstrich entnommen, die Wunde gereinigt und ein Verband angelegt. Im Labor zeigten sich unauffällige Entzündungswerte und die Leber sowie Pankreasenzyme unauffällig. Das LDH zeigte sich unspezifisch erhöht (371 U/L).

Die Patientin wurde daraufhin entlassen. Der Abstrich ergab keinen Keimnachweis.

In diesem Monat wird die Patientin noch auf der Diabetologische Ambulanz zur Einleitung einer Basis-Bolus Therapie nach Pankreasresektion vorstellig.

Februar 2022

Die Patientin kommt zur Kontrolle in die hierortige NET- Ambulanz. Sie zeigt sich in gutem Allgemeinzustand und abdominell beschwerdefrei. Im Labor zeigt sich ein Vit D-Mangel, sowie eine Erhöhung des Serotonins. NSE, CgA und PPP sind unauffällig.

Es wird eine Kontrolle in der Endokrinologischen Ambulanz, sowie eine Kontrolle des Abdomens mit MRT in 6 Monaten geplant.

September 2022

Die Patientin erscheint zum Kontrolltermin in der NET-Ambulanz des Universitätsklinikum Graz. Die Patientin gibt an, unter epigastrischen Nüchternschmerzen zu leiden, welche sich bei Nahrungsaufnahme rasch bessern. Die im August 2022 durchgeführte MRCP ergab keinen Hinweis auf einen Tumor im Bereich des Abdomens oder der Leber.

Die Läsion im kardiophrenischen Winkel präsentiert sich mit einer Größe von 2,2 cm als stabil und wird von der Patientin erst zu Beginn des kommenden Jahres saniert werden. In Bezug darauf ist eine Re-Staging-Untersuchung mittels Gallium-DOTANOC-PET-CT an der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Graz für Dezember vorgesehen.

Jänner 2023

Es erfolgt die komplikationsfreie Keilresektion des Mittellappens der rechten Lunge. Im Schnellschnitt zeigt sich ein Kazinoid.

Nach Erholung der Patientin wird diese wieder ins Nachsorge Programm der NET-Ambulanz eingegliedert. Sie benötigt derzeit keine tumorspezifische Therapie.

März 2023

Im Lungengewebe zeigen sich die Tumorränder frei (R0-Resektion). Das formalinfixierte Präparat besteht aus soliden trabekulären und teilweise pseudorosettenförmigen Tumorformationen. Sie zeigen keine wesentlichen Atypien oder vermehrte Mitosen, keine Nekrosen, geringe Kerngrößenschwankungen. Immunhistochemisch zeigen sich die Zellen positiv auf Chromogranin A. Der Ki-67 Index liegt unter 1 %. Es handelt sich um ein typisches Karzinoid. (TNM: pT1c)

April 2023

Eine Kontrolluntersuchung mittels Mehrschichtigem Spiral-CT wurde im Diagnostikum Graz Süd-West durchgeführt und zeigte sich durchwegs unauffällig.

Juni 2023

Eine Kontroll-Gallium-DOTANOC-PET-CT zeigt keine Hinweise auf Lokalrezidive im Pankreas oder den lokoregionären abdominellen Lymphknoten. Jedoch zeigt sich ein diskret gesteigener Tracer-Uptake des Restthymusgewebes, welcher weiter observiert werden soll. Eine erneute Kontrolle wird für Oktober geplant.

Bei bestehenden epigastrischen Schmerzen wird eine Gastroskopie an der Gastroenterologischen Ambulanz des Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Es zeigt sich eine streifige Rötung, ohne Erosionen und Ulcera, die mit einer Antrum-Gastritis vereinbar ist.

April 2024

Bei der Kontrolluntersuchung wurde ein MRT des Abdomens, eine MRCP, sowie eine PET-CT durchgeführt. Alle Untersuchungen zeigten sich durchwegs unauffällig. Es gab keinen Hinweis auf pathologische Lymphknoten oder andere suspekte Veränderungen bei der bekannten Grunderkrankung. Die Patientin benötigt derzeit keine Tumorspezifische Therapie. Es empfiehlt sich die Beibehaltung der bisherigen Medikation (Concor 1,25mg), sowie die jährliche Kontrolle mittels DOTANOC-PET-CT.

Nach aktuellem Wissenstand (November 2024) ist die Patientin im guten Allgemeinzustand.

5 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstreichen die Bedeutung eines interdisziplinären Ansatzes bei Diagnosestellung und der Therapie von neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. In Anbetracht der Komplexität und Heterogenität dieser Tumoren ist die Einbeziehung mehrerer Fachrichtungen, einschließlich der Chirurgie, Onkologie,

Radiologie, Gastroenterologie und Endokrinologie, für optimale Patient*innenenergebnisse von entscheidender Bedeutung.

5.1 Antwort auf die Forschungsfrage

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die aktuellen, interdisziplinären Behandlungsstrategien bei pNETs zu untersuchen und zu beleuchten. Eine der wesentlichsten Erkenntnisse war, dass die chirurgische Resektion nach wie vor die einzige kurative Option für lokalisierte pNETs darstellt, obgleich Fortschritte bei systemischen Therapien, wie beispielsweise Somatostatinanaloga (SSA), Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT), Chemotherapie, sowie neue zielgerichtete Therapien die Prognose für Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung verbessert haben. Die chirurgische Resektion bleibt die einzige kurative Option für lokalisierte pNETs. In Fällen mit Fernmetastasen kann eine Resektion weiterhin signifikante Vorteile bieten, insbesondere bei der Kontrolle von Symptomen und der Verbesserung der Überlebensraten. Bei einer selektiven Gruppe von Patient*innen können minimalinvasive bzw. ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) eine vielversprechende Alternative zur Operation darstellen. Diese Techniken bieten den Vorteil einer geringeren Morbidität und schonen das umliegende gesunde Gewebe.

SSAs wie Octreotid LAR und Lanreotid stellen die Therapie der Wahl bei gut differenzierten, metastasierten pNETs dar. Diese Substanzen zeigen eine antiproliferative Wirkung und haben sich insbesondere in der Behandlung von funktionellen pNETs als effektiv erwiesen, indem sie Hormonüberschüsse kontrollieren und das Tumorstadium verlangsamen.

Die PRRT ist besonders wirksam bei Tumoren mit hoher Somatostatinrezeptorexpression. Diese Therapiemodalität nutzt radioaktive Peptide zur gezielten Bestrahlung von Tumorzellen und hat sich bei fortgeschrittenen pNETs als vielversprechend erwiesen, wobei insbesondere bei funktionellen Tumoren bessere Ergebnisse erzielt werden.

Die Rolle von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei pNETs wird derzeit noch untersucht. Jedoch zeigen diese in präklinischen Studien insbesondere bei schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NECs) ein vielversprechendes Potenzial.

Zielgerichtete Therapien stellen ebenfalls eine neue Methode in der Behandlung von pNETs dar. Diese zielen auf molekulare Signalwege wie den mTOR-Signalweg ab. In

klinischen Studien konnte die signifikante Wirksamkeit von Medikamenten wie Everolimus oder Sunitinib bei der Kontrolle des Tumorwachstums, sowie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden. Die Anwendung dieser Therapien erfolgt insbesondere in Fällen, in denen eine SSA-Behandlung versagt hat oder bei Patient*innen mit negativer Somatostatinrezeptorexpression.

Der zunehmende Einsatz neuer diagnostischer Marker und molekularer Bildgebungsverfahren hat sich ebenfalls als zentraler Faktor für eine verbesserte Früherkennung und für die Möglichkeit personalisierter Behandlungsentscheidungen erwiesen. Zusammenfassend veranschaulicht die Vielfalt der Therapieansätze die Relevanz eines interdisziplinären Behandlungsteams und einer personalisierten Therapieplanung, um für Patient*innen optimale Resultate zu erzielen.

5.2 Vergleichende Studien

Der Vergleich verschiedener Behandlungsmodalitäten verdeutlicht die Relevanz eines individuellen Behandlungsplans, der sich an der Funktionalität, dem Grad und dem Stadium des Tumors orientiert. Die Behandlung nicht-funktioneller pNETs, deren Diagnose häufig zufällig erfolgt, stellt eine besondere Herausforderung dar, da ein Großteil dieser Tumoren erst in bereits fortgeschrittenen Stadien entdeckt wird (5). Obschon funktionelle Tumore seltener sind, lässt sich ihre Hormonproduktion als diagnostischer Parameter nutzen, um sie frühzeitig zu identifizieren. Minimalinvasive Techniken und gezielte Therapien stellen fortschrittliche Behandlungsmöglichkeiten dar, dennoch bleibt die Operation der Goldstandard, sofern diese Möglichkeit besteht.

In der Literatur wird immer wieder bestätigt, dass der Einsatz eines interdisziplinären Teams nicht nur die diagnostische Genauigkeit verbessert, sondern auch die Auswahl der Behandlung optimiert, insbesondere bei fortgeschrittenen und metastasierten Fällen (178). Die Integration fortschrittlicher bildgebender Verfahren wie Ga-68-PET/CT und neuartiger Biomarker hat zu einer signifikanten Verbesserung der Möglichkeiten zur Bestimmung des Krankheitsstadiums sowie zur Überwachung des Fortschreitens der Erkrankung geführt (66). In der Konsequenz können auf diese Weise maßgeschneiderte therapeutische Ansätze entwickelt werden.

5.3 Kritische Reflexion und Einschränkungen

Obgleich das interdisziplinäre Modell signifikante Vorzüge aufweist, bestehen weiterhin Bereiche, in denen Optimierungen möglich sind. Eine wesentliche Einschränkung besteht in der unterschiedlichen Verfügbarkeit von multidisziplinären Teams und fortschrittlichen Diagnosemöglichkeiten, insbesondere in weniger spezialisierten Zentren. Darüber hinaus ist die Prognose für hochgradige pNETs nach wie vor ungünstig, sodass für diese aggressiven Formen lediglich begrenzte Möglichkeiten über die Chemotherapie hinaus bestehen. Im Rahmen künftiger Forschungsaktivitäten sollte ein Schwerpunkt auf die Erweiterung therapeutischer Optionen für high-grade NETs und metastasierte pNETs gelegt werden. Dabei sollten insbesondere die Bereiche molekulare Therapien und personalisierte Medizin berücksichtigt werden.

Eine weitere Einschränkung betrifft den Zeitpunkt der Diagnose. Insbesondere nicht-funktionelle pNETs werden aufgrund ihrer Asymptomatik bzw. sehr unspezifischen Symptome oft erst spät diagnostiziert. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer umfassenderen Screening-Strategie in Hochrisikopopulationen, wie beispielsweise bei Patient*innen mit genetischen Syndromen wie der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1. Des Weiteren erweist sich der Rückgriff auf neuartige Biomarker sowie die Erstellung genetischer Profile zur Information über die Behandlung als vielversprechend, deren Umsetzung in der klinischen Praxis jedoch noch nicht vollständig erfolgt.

5.4 Implikationen für Therapie und Praxis

Die vorliegende Arbeit veranschaulicht die sich wandelnde therapeutische Landschaft bei der Behandlung von pNETs, in der chirurgische Eingriffe, systemische Therapien und Fortschritte in der Radiologie eine komplementäre Rolle spielen. Die Ergebnisse legen nahe, dass die weitere Erforschung molekularer Signalwege, wie z.B. des mTOR-Signalwegs, zu neuen therapeutischen Ansatzpunkten führen könnte, die die Ergebnisse für Patient*innen mit lokalisierter und metastasierter Erkrankung verbessern könnten.

Für die klinische Praxis ist es von entscheidender Bedeutung, die Kriterien für die chirurgische Resektion weiter zu verfeinern, insbesondere im Hinblick auf kleine, nicht

funktionelle Tumoren. Der Übergang zu einem konservativeren Ansatz bei kleinen, gut differenzierten Tumoren, wie beispielsweise die aktive Überwachung, muss weiter validiert werden, um sicherzustellen, dass das Langzeitüberleben der Patient*innen nicht beeinträchtigt wird. Auch die neuen Therapieformen müssen erst durch Langzeitstudien validiert werden, um valide Aussagen zu den Langzeitergebnissen treffen zu können.

5.5 Ausblick und zukünftige Richtungen

Unter Berücksichtigung der zukünftig zu erwartenden Entwicklungen lässt sich prognostizieren, dass die Fortschritte im Bereich der Biomarker-Entwicklung sowie die Integration der Genomik in die klinische Routinepraxis eine grundlegende Veränderung im Management von pNETs herbeiführen werden. Im Rahmen künftiger Studien sollte ein Schwerpunkt auf der Verfeinerung von Diagnoseinstrumenten liegen, um pNETs früher zu erkennen, insbesondere in Hochrisikopopulationen. Des Weiteren kann die Erforschung neuartiger systemischer Therapien, einschließlich der Immuntherapie, neue Möglichkeiten für die Behandlung fortgeschrittener pNETs eröffnen.

Das interdisziplinäre Betreuungsmodell sollte weiterhin als Standard etabliert werden, wobei verstärkte Anstrengungen erforderlich sind, um dessen Verfügbarkeit für jede erkrankte Person zu gewährleisten. Dazu gehören eine Sensibilisierung des medizinischen Personals auf die Erkrankung, sowie eine verbesserte Koordination zwischen den einzelnen Fachrichtungen. Zudem ist der Zugang zu modernsten diagnostischen und therapeutischen Instrumenten essenziell. Letztlich soll das Ziel darin bestehen, für jede*n Patient*in eine auf ihre bzw. seine individuellen Bedürfnisse ausgerichtete Behandlungsstrategie anzubieten, die sowohl die Überlebensrate als auch die Lebensqualität verbessert.

Literaturverzeichnis

1. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):1–10.
2. A D, C S, D H, B Z, S Z, Y X, u. a. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. 10. Januar 2017 [zitiert 28. August 2024];3(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1123.han.medunigraz.at/28448665/>
3. Clift AK, Kidd M, Bodei L, Toumpanakis C, Baum RP, Oberg K, u. a. Neuroendocrine Neoplasms of the Small Bowel and Pancreas. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):444–76.
4. Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1. Dezember 2012;26(6):691–703.
5. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 15. Februar 2015;121(4):589–97.
6. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, u. a. Consensus guidelines update for the management of functional p-NETs (F-p-NETs) and non-functional p-NETs (NF-p-NETs). *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153.
7. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, u. a. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 21. Mai 2020;26(19):2305–22.
8. Re M, Sj P, Rf P. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* [Internet]. Januar 2018 [zitiert 22. August 2024];163(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u07a5.han.medunigraz.at/29103583/>
9. Mh K, Lb A, DI B, Ww de H, Sj G, Ds K, u. a. NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* [Internet]. August 2010 [zitiert 23. August 2024];39(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0a8d.han.medunigraz.at/20664472/>
10. M F, Dk B, B E, G K, Jm L, Jm O, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2012 [zitiert 27. August 2024];95(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f6f.han.medunigraz.at/22261872/>
11. S D, A D. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep* [Internet]. 14. März 2021 [zitiert 6. September 2024];23(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5op0097.han.medunigraz.at/33719003/>
12. Jc Y, M H, A P, C D, C L, Je M, u. a. One hundred years after „carcinoid“: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 20. Juni 2008 [zitiert 22. August 2024];26(18). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0765.han.medunigraz.at/18565894/>
13. C Y, Br B. Evolving role of the endoscopist in management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21. Juli 2017 [zitiert 6. August 2024];23(27). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/28785139/>
14. Jc Y, Mp E, C L, C D, A P, A R, u. a. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. Dezember 2007 [zitiert 28. August 2024];14(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1123.han.medunigraz.at/17896148/>

15. Jh K, Ja L, Ja C. Nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Clin North Am* [Internet]. Juni 2014 [zitiert 23. August 2024];94(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0a8d.han.medunigraz.at/24857584/>
16. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. Juni 2008;15(2):409.
17. Cm H, Rf de W, Y J, Ap K, Bh E, C S, u. a. Altered telomeres in tumors with ATRX and DAXX mutations. *Science* [Internet]. 22. Juli 2011 [zitiert 26. November 2024];333(6041). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1588.han.medunigraz.at/21719641/>
18. Papaefthymiou A, Laskaratos FM, Koffas A, Manolakis A, Gkolfakis P, Coda S, u. a. State of the Art in Endoscopic Therapy for the Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. Juli 2022;23(7):1014–34.
19. Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Januar 2016;27(1):68–81.
20. de Laat JM, Tham E, Pieterman CRC, Vriens MR, Dorresteijn JAN, Bots ML, u. a. Predicting the risk of multiple endocrine neoplasia type 1 for patients with commonly occurring endocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. August 2012;167(2):181–7.
21. Karakaxas D, Gazouli M, Coker A, Agalianos C, Papanikolaou IS, Patapis P, u. a. Genetic polymorphisms of inflammatory response gene TNF- α and its influence on sporadic pancreatic neuroendocrine tumors predisposition risk. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. Oktober 2014;31(10):241.
22. Giraldi L, Vecchioni A, Carioli G, Bilotta M, La Rosa S, Imperatori A, u. a. Risk factors for pancreas and lung neuroendocrine neoplasms: a case-control study. *Endocrine*. Januar 2021;71(1):233–41.
23. Langer T. S3-Leitlinie Exokrines Pankreaskarzinom. 2024;
24. Nell S, van Leeuwen RS, Pieterman CRC, de Laat JM, Hermus AR, Dekkers OM, u. a. No Association of Blood Type O With Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. Oktober 2015;100(10):3850–5.
25. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, u. a. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. Januar 2020;76(2):182–8.
26. Konukiewitz B, Jesinghaus M, Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls. *Virchows Arch Int J Pathol*. Februar 2022;480(2):247–57.
27. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, u. a. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol WJG*. 14. Februar 2013;19(6):829–37.
28. Ito T, Igarashi H, Jensen RT. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1. Dezember 2012;26(6):737–53.
29. Norton JA. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1. Oktober 2005;19(5):799–805.
30. Sr B, Jm P. Glucagonoma syndrome. *Am J Med* [Internet]. 29. Mai 1987 [zitiert 6. August 2024];82(5B). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2884877/>
31. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, u. a. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. Januar 2008;9(1):61–72.
32. Saha S, Hoda S, Godfrey R, Sutherland C, Raybon K. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: a 44-year experience. *South Med J*. Dezember 1989;82(12):1501–5.
33. Moertel CG, Sauer WG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Life history of the carcinoid tumor of the small intestine. *Cancer*. 1961;14:901–12.

34. Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, u. a. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Ann Surg.* Oktober 2000;232(4):549–56.
35. de Mestier L, Hentic O, Cros J, Walter T, Roquin G, Brixi H, u. a. Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study. *Ann Intern Med.* 19. Mai 2015;162(10):682–9.
36. Crona J, Norlén O, Antonodimitrakis P, Welin S, Ståhlberg P, Eriksson B. Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *J Clin Endocrinol Metab.* Februar 2016;101(2):445–52.
37. Dj B, S G, R C, S D, D F, A C, u. a. Sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of incidental diagnosis. *Surgery [Internet].* Januar 2014 [zitiert 28. August 2024];155(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1227.han.medunigraz.at/24238123/>
38. Orditura M, Petrillo A, Ventriglia J, Diana A, Laterza MM, Fabozzi A, u. a. Pancreatic neuroendocrine tumors: Nosography, management and treatment. *Int J Surg.* 1. April 2016;28:S156–62.
39. G G, G V. Transplantable zebrafish models of neuroendocrine tumors. *Ann Endocrinol [Internet].* Juni 2019 [zitiert 4. September 2024];80(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1cf9.han.medunigraz.at/31064661/>
40. Assarzagdegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med.* 1. Juni 2021;145(6):664–77.
41. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MLF, Schrader J, Begum N, u. a. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(8):e13306.
ol. 2023;35(8):e13306.
42. Ad S, Ds K. Well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) and poorly differentiated pancreatic neuroendocrine carcinomas (PanNECs): concepts, issues and a practical diagnostic approach to high-grade (G3) cases. *Histopathology [Internet].* Januar 2018 [zitiert 22. August 2024];72(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u078d.han.medunigraz.at/29239037/>
43. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, u. a. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch.* 1. Oktober 2007;451(4):757–62.
44. Öberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 1. Oktober 2005;19(5):753–81.
45. J H, Wt Z, Ww de H. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol [Internet].* November 2018 [zitiert 29. August 2024];14(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u131b.han.medunigraz.at/30158549/>
46. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):212–44.
47. Xue Y, Reid MD, Pehlivanoglu B, Obeng RC, Jiang H, Memis B, u. a. Morphologic Variants of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Clinicopathologic Analysis and Prognostic Stratification. *Endocr Pathol.* September 2020;31(3):239–53.
48. Klöppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch Int J Pathol.* März 2018;472(3):341–9.

49. Reid MD, Bagci P, Ohike N, Saka B, Erbarut Seven I, Dursun N, u. a. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Mai 2015;28(5):686–94.
50. Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol.* 2003;14(4):293–301.
51. Konukiewitz B, Jesinghaus M, Steiger K, Schlitter AM, Kasajima A, Sipos B, u. a. Pancreatic neuroendocrine carcinomas reveal a closer relationship to ductal adenocarcinomas than to neuroendocrine tumors G3. *Hum Pathol.* Juli 2018;77:70–9.
52. Agaimy A, Erlenbach-Wünsch K, Konukiewitz B, Schmitt AM, Rieker RJ, Vieth M, u. a. ISL1 expression is not restricted to pancreatic well-differentiated neuroendocrine neoplasms, but is also commonly found in well and poorly differentiated neuroendocrine neoplasms of extrapancreatic origin. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Juli 2013;26(7):995–1003.
extrapancreatic origin. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* Juli 2013;26(7):995–1003.
53. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol.* Februar 2020;96:8–33.
54. Kasajima A, Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms of lung, pancreas and gut: a morphology-based comparison. *Endocr Relat Cancer.* November 2020;27(11):R417–32.
55. Malczewska A, Kidd M, Matar S, Kos-Kudła B, Bodei L, Oberg K, u. a. An Assessment of Circulating Chromogranin A as a Biomarker of Bronchopulmonary Neuroendocrine Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroendocrinology.* 2020;110(3–4):198–216.
56. V M, Mc Z, C S, Mr A, M B, A C, u. a. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer [Internet].* Januar 2018 [zitiert 28. August 2024];25(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u123e.han.medunigraz.at/29066503/>
57. Bergestuen DS, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(9):1084–91.
58. Ai V, C C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am [Internet].* Februar 2016 [zitiert 22. August 2024];30(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u07a5.han.medunigraz.at/26614367/>
59. Ms K, A K, T T, J GH, Ja H, Me C, u. a. Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol [Internet].* 20. Januar 2013 [zitiert 3. September 2024];31(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/23248251/>
60. Koffas A, Giakoustidis A, Papaefthymiou A, Bangeas P, Giakoustidis D, Papadopoulos VN, u. a. Diagnostic work-up and advancement in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Front Surg.* 2023;10:1064145.
61. Im M, M K, L B, I D, H A. The clinical utility of a novel blood-based multi-transcriptome assay for the diagnosis of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol [Internet].* August 2015 [zitiert 29. August 2024];110(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u131b.han.medunigraz.at/26032155/>
62. C T, C S, N G, H W, C K, V B, u. a. Global microRNA profiling of pancreatic neuroendocrine neoplasias. *Anticancer Res [Internet].* Mai 2014 [zitiert 3. September 2024];34(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/24778027/>
63. A L, J Y, H K, Cl W, Mi C, Rh H, u. a. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res [Internet].* 7. Januar 2013 [zitiert 3. September 2024];19(13). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/23697990/>

64. Aj Z, M K, Hk W, L T, X H, Mh K, u. a. Circulating cytokines and monocyte subpopulations as biomarkers of outcome and biological activity in sunitinib-treated patients with advanced neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* [Internet]. 31. März 2015 [zitiert 3. September 2024];112(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/25756398/>
65. F H, J W, R A, Sk G, Ew L, G S, u. a. The expression of IL-8 and IL-8 receptors in pancreatic adenocarcinomas and pancreatic neuroendocrine tumours. *Cytokine* [Internet]. Februar 2010 [zitiert 3. September 2024];49(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/20005738/>
66. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc*. November 2017;50(6):537–45.
67. Ep T, P B, Jh L, Em R. State-of-the-art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. April 2016 [zitiert 22. August 2024];25(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u07a5.han.medunigraz.at/27013371/>
68. Lee L, Ito T, Jensen RT. IMAGING OF PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: recent advances, current status and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. September 2018;18(9):837–60.
69. Ek P, Vg M, Mt K, Dm D, Mg F, Rc N. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology* [Internet]. Januar 1998 [zitiert 22. November 2024];206(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1158.han.medunigraz.at/9423664/>
70. A S. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 22. November 2024];26(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1158.han.medunigraz.at/23582920/>
71. C D, T de B, E B, J G, M D, V B, u. a. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. Januar 2003 [zitiert 22. November 2024];180(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1158.han.medunigraz.at/12490490/>
72. C D, T de B, J L, H C, A L, V B, u. a. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 1. Januar 2005 [zitiert 22. November 2024];23(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1158.han.medunigraz.at/15625361/>
73. Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer*. 2015;121(8):1172–86.
74. Ww de H, Dj K, R V, Ra F, Mo van A, Sw L, u. a. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2005 [zitiert 26. November 2024];28(11 Suppl International). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5cl1588.han.medunigraz.at/16625862/>
75. Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, Uiters J, Bouterfa H, Kaufmann J, u. a. Sensitivity Comparison of 68Ga-OPS202 and 68Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Juni 2018;59(6):915–21.
76. T B, U K, A L, B F, A K. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* [Internet]. 2. Januar 2010 [zitiert 26. November 2024];16(3). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b59h0055.han.medunigraz.at/20103666/>
77. I B, M H, S E, M E, A R, M S, u. a. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. Oktober 2007 [zitiert 26. November 2024];34(10). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b59h0055.han.medunigraz.at/17520251/>
78. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy - PubMed [Internet]. [zitiert 26. November 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5000000.han.medunigraz.at/20484441/>

79. T I, Rt J. Molecular imaging in neuroendocrine tumors: recent advances, controversies, unresolved issues, and roles in management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. Februar 2017 [zitiert 22. August 2024];24(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u078d.han.medunigraz.at/27875420/>
80. Sm T, A V, Gb T, Km R, Fj S, Cs G, u. a. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. November 2015 [zitiert 22. August 2024];100(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u078d.han.medunigraz.at/26312578/>
81. Should the Selective Arterial Secretagogue Injection Test for Insulinoma Localization Be Evaluated at 60 or 120 Seconds? - PubMed [Internet]. [zitiert 22. August 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u078d.han.medunigraz.at/28943589/>
82. Ruf J, Schiefer J, Furth C, Kosiek O, Kropf S, Heuck F, u. a. 68Ga-DOTATOC PET/CT of neuroendocrine tumors: spotlight on the CT phases of a triple-phase protocol. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. Mai 2011;52(5):697–704.
83. M C, Cf D, Bi C, Do C, M K, Cp N, u. a. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver--update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980 [Internet]. Februar 2013 [zitiert 27. November 2024];34(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b59h0175.han.medunigraz.at/23129518/>
84. M D, S C, R DR, S C, E D, V C, u. a. CEUS of the pancreas: Still research or the standard of care. *Eur J Radiol* [Internet]. September 2015 [zitiert 6. August 2024];84(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/25796427/>
85. C S, C F, E M, L P, Mi C, P T, u. a. Contrast-enhanced ultrasound in the differential diagnosis of exocrine versus neuroendocrine pancreatic tumors. *Pancreas* [Internet]. Juli 2013 [zitiert 6. August 2024];42(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/23531999/>
86. T I, Rt J. Imaging in multiple endocrine neoplasia type 1: recent studies show enhanced sensitivities but increased controversies. *Int J Endocr Oncol* [Internet]. 2016 [zitiert 6. August 2024];3(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/26834963/>
87. Pd J, Av T, M Z, Pj B, R M, Dj R, u. a. Incremental benefit of preoperative EUS for the detection of pancreatic neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. April 2015 [zitiert 6. August 2024];81(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/25805462/>
88. Sr P, N K, Mi B, Sr P, Md C, Nc E, u. a. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound in pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 21. Juni 2013 [zitiert 6. August 2024];19(23). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws0c48.han.medunigraz.at/23801872/>
89. R B, W T, S C, N T, Jm S. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors. *Gastrointest Endosc* [Internet]. Januar 1999 [zitiert 22. August 2024];49(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0765.han.medunigraz.at/9869718/>
90. Kimura W, Tezuka K, Hirai I. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Today*. 1. Oktober 2011;41(10):1332–43.
91. P F, R S, O P, R G, H S, C R, u. a. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* [Internet]. Mai 2017 [zitiert 22. August 2024];21(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u07a5.han.medunigraz.at/28255853/>
92. PI K, D RL, Lb A, Em B, K B, Ja C, u. a. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* [Internet]. Mai 2013 [zitiert 23. August 2024];42(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0a8d.han.medunigraz.at/23591432/>
93. Mazzaglia: Laparoscopic radiofrequency ablation of... - Google Scholar [Internet]. [zitiert 8. August 2024]. Verfügbar unter: <https://scholar-1google-1com->

10013b5ws1182.han.medunigraz.at/scholar_lookup?title=Laparoscopic%20radiofrequency%20ablation%20of%20neuroendocrine%20liver%20metastases%3A%20a%2010-year%20experience%20evaluating%20predictors%20of%20survival&publication_year=2007&author=P.J.%20Mazzaglia&author=E.%20Berber&author=M.%20Milas

94. L FC, L B, R C, H R. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* [Internet]. Mai 2008 [zitiert 27. August 2024];32(5). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f47.han.medunigraz.at/18264824/>
95. Jilesen APJ, van Eijck CHJ, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J Surg*. März 2016;40(3):729–48.
96. Belfiori G, Wiese D, Partelli S, Wächter S, Maurer E, Crippa S, u. a. Minimally Invasive Versus Open Treatment for Benign Sporadic Insulinoma Comparison of Short-Term and Long-Term Outcomes. *World J Surg*. Oktober 2018;42(10):3223–30.
97. R B, S P, L B, P C, S C, P P, u. a. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* [Internet]. Juli 2011 [zitiert 23. August 2024];150(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0a8d.han.medunigraz.at/21683859/>
98. Lc L, Cs G, Dr S, Jg F, N T, JI F, u. a. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* [Internet]. Dezember 2012 [zitiert 23. August 2024];152(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0a8d.han.medunigraz.at/23102679/>
99. Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. Januar 2015;19(1):117–23; discussion 123.
100. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study - PubMed [Internet]. [zitiert 26. August 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5000000.han.medunigraz.at/20599224/>
101. S S, C D, H K, W K, J M, P M, u. a. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group. *Ann Surg Oncol* [Internet]. August 2015 [zitiert 26. August 2024];22(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0e49.han.medunigraz.at/25366583/>
102. Ej K, Rr S. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol* [Internet]. September 2013 [zitiert 26. August 2024];20(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0e49.han.medunigraz.at/23771245/>
103. S G, S P, F M, M D, B L, D T, u. a. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Dezember 2013 [zitiert 26. August 2024];98(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0e49.han.medunigraz.at/24057286/>
104. Z J, J G, Hm H, Sw C, Ma C, Ph N, u. a. Regional Metastatic Behavior of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Impact of Lymph Node Positivity on Survival. *Pancreas* [Internet]. August 2017 [zitiert 26. August 2024];46(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0e49.han.medunigraz.at/28697130/>
105. Rustagi T, Farrell JJ. Endoscopic diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(10):837–44.
106. M F, B E, G K, Dk B, J C, M C, u. a. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2016 [zitiert 3. September 2024];103(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/26742109/>
107. Heidsma CM, Tsilimigras DI, van Dieren S, Rocha F, Abbott DE, Fields R, u. a. Indications and outcomes of enucleation versus formal pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB*. 1. März 2021;23(3):413–21.

108. Cauley CE, Pitt HA, Ziegler KM, Nakeeb A, Schmidt CM, Zyromski NJ, u. a. Pancreatic Enucleation: Improved Outcomes Compared to Resection. *J Gastrointest Surg.* 1. Juli 2012;16(7):1347–53.
109. Pitt SC, Pitt HA, Baker MS, Christians K, Touzios JG, Kiely JM, u. a. Small Pancreatic and Periampullary Neuroendocrine Tumors: Resect or Enucleate? *J Gastrointest Surg.* 1. September 2009;13(9):1692–8.
110. Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol WJG.* 9. September 2010;16(36):4519.
111. Schurr PG, Strate T, Rese K, Kaifi JT, Reichelt U, Petri S, u. a. Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors: an institutional experience. *Ann Surg.* Februar 2007;245(2):273–81.
112. Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, u. a. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg.* April 2000;190(4):432–45.
113. Steinmüller: Consensus guidelines for the management... - Google Scholar [Internet]. [zitiert 8. August 2024]. Verfügbar unter: https://scholar-1google-1com-10013b5ws1182.han.medunigraz.at/scholar_lookup?title=Consensus%20guidelines%20for%20the%20management%20of%20patients%20with%20liver%20metastases%20from%20digestive%20endocrine%20tumors%3A%20foregut%2C%20midgut%2C%20hindgut%2C%20and%20unknown%20primary&publication_year=2008&author=T.%20Steinm%C3%BCller&author=R.%20Kianmanesh&author=M.%20Faiconi
114. Sc M, Mc de J, C P, Bm C, Sk R, Tc G, u. a. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. Dezember 2010 [zitiert 27. August 2024];17(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0ef6.han.medunigraz.at/20585879/>
115. Jm S, G H, J R, Dm I, Dm N, Fg Q. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* [Internet]. Juli 2003 [zitiert 27. August 2024];197(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0ef6.han.medunigraz.at/12831921/>
116. De Jong MC, Farnell MB, Sclabas G, Cunningham SC, Cameron JL, Geschwind JF, u. a. Liver-Directed Therapy for Hepatic Metastases in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Dual-Center Analysis. *Ann Surg.* Juli 2010;252(1):142.
117. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, u. a. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* Dezember 2010;17(12):3129–36.
118. Neuroendocrine Liver Metastases. *Surg Clin North Am.* 1. August 2010;90(4):853–61.
119. Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, Rorstad O. The palliative benefit of aggressive surgical intervention for both hepatic and mesenteric metastases from neuroendocrine tumors. *Surgery.* Oktober 2008;144(4):645–51; discussion 651-653.
120. Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery.* Dezember 2014;156(6):1369–76; discussion 1376-1377.
121. Je M, Sk S, Tm O, Am B, Jr H. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery* [Internet]. Januar 2016 [zitiert 27. August 2024];159(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0ef6.han.medunigraz.at/26454679/>
122. Mayo SC, de Jong MC, Bloomston M, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, u. a. Surgery versus intra-arterial therapy for neuroendocrine liver metastasis: a multicenter international analysis. *Ann Surg Oncol.* Dezember 2011;18(13):3657–65.
123. Pickens RC, Sulzer JK, Passeri MJ, Murphy K, Vrochides D, Martinie JB, u. a. Operative Microwave Ablation for the Multimodal Treatment of Neuroendocrine Liver Metastases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* August 2021;31(8):917–25.

124. As K. Hepatic-directed Therapies in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. Februar 2016 [zitiert 27. August 2024];30(1). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f83.han.medunigraz.at/26614377/>
125. Lehnert: Liver transplantation for metastatic neuroendocr... - Google Scholar [Internet]. [zitiert 8. August 2024]. Verfügbar unter: https://scholar-1google-1com-10013b5ws1182.han.medunigraz.at/scholar_lookup?title=Liver%20transplantation%20for%20metastatic%20neuroendocrine%20carcinoma%3A%20an%20analysis%20of%20103%20patients&publication_year=1998&author=T.%20Lehnert
s&publication_year=1998&author=T.%20Lehnert
126. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, u. a. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl.* 1. März 2007;13(3):327–33.
127. Kim EY. Endoscopic ultrasound, where are we now in 2012? *Clin Endosc.* September 2012;45(3):321–3.
128. Kim HJ, Seo DW, Hassanuddin A, Kim SH, Chae HJ, Jang JW, u. a. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc.* November 2012;76(5):1039–43.
129. Imperatore N, Nucci G de, Mandelli ED, Leone A de, Zito FP, Lombardi G, u. a. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endosc Int Open.* 17. November 2020;08:E1759–64.
130. Testoni SGG, Healey AJ, Dietrich CF, Arcidiacono PG. Systematic review of endoscopy ultrasound-guided thermal ablation treatment for pancreatic cancer. *Endosc Ultrasound.* 15. April 2020;9(2):83–100.
131. Chu KF, Dupuy DE. Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat Rev Cancer.* März 2014;14(3):199–208.
132. Changela K, Patil R, Duddempudi S, Gaduputi V. Endoscopic Ultrasound-Guided Radiofrequency Ablation of the Pancreatic Tumors: A Promising Tool in Management of Pancreatic Tumors. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016(1):4189358.
133. Yoon WJ, Brugge WR. Endoscopic Ultrasonography-Guided Tumor Ablation. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1. April 2012;22(2):359–69.
134. Lakhtakia S, Ramchandani M, Galasso D, Gupta R, Venugopal S, Kalpala R, u. a. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc.* 1. Januar 2016;83(1):234–9.
135. Haen SP, Pereira PL, Salih HR, Rammensee HG, Gouttefangeas C. More than just tumor destruction: immunomodulation by thermal ablation of cancer. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:160250.
136. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* September 1999;50(3):392–401.
137. Keane MG, Bramis K, Pereira SP, Fusai GK. Systematic review of novel ablative methods in locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 7. März 2014;20(9):2267–78.
138. Paiella S, Salvia R, Ramera M, Girelli R, Frigerio I, Giardino A, u. a. Local Ablative Strategies for Ductal Pancreatic Cancer (Radiofrequency Ablation, Irreversible Electroporation): A Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4508376.
139. Zhang L, Tan S, Huang S, Zhong C, Lü M, Peng Y, u. a. The safety and efficacy of endoscopic ultrasound-guided ablation therapy for solid pancreatic tumors: a systematic review. *Scand J Gastroenterol.* September 2020;55(9):1121–31.
140. Marx M, Trosic-Ivanisevic T, Caillol F, Demartines N, Schoepfer A, Pesenti C, u. a. EUS-guided radiofrequency ablation for pancreatic insulinoma: experience in 2 tertiary centers. *Gastrointest Endosc.* Juni 2022;95(6):1256–63.

141. Marx M, Godat S, Caillol F, Poizat F, Ratone JP, Pesenti C, u. a. Management of non-functional pancreatic neuroendocrine tumors by endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation: Retrospective study in two tertiary centers. *Dig Endosc Off J Jpn Gastroenterol Endosc Soc.* September 2022;34(6):1207–13.
- . September 2022;34(6):1207–13.
142. Zhang JY, Kunz PL. Making Sense of a Complex Disease: A Practical Approach to Managing Neuroendocrine Tumors. *JCO Oncol Pract.* April 2022;18(4):258–64.
143. M P, H J, V P, I D, Im M, M K. NET Blood Transcript Analysis Defines the Crossing of the Clinical Rubicon: When Stable Disease Becomes Progressive. *Neuroendocrinology* [Internet]. 2017 [zitiert 3. September 2024];104(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1b5e.han.medunigraz.at/27078712/>
144. Me C, M P, At P, Jb Ć, E S, Xt T, u. a. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine* [Internet]. Februar 2021 [zitiert 3. September 2024];71(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/33052555/>
145. Mc T, Cg M, Lk K. Incidence and morbidity of cholelithiasis in patients receiving chronic octreotide for metastatic carcinoid and malignant islet cell tumors. *Cancer* [Internet]. 15. Februar 1997 [zitiert 27. August 2024];79(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f47.han.medunigraz.at/9024721/>
146. Em W, B J, B E, T W, C T, Ma M, u. a. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 9. März 2015 [zitiert 3. September 2024];9. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/26366058/>
147. H H, Ds G, D RL, N R. Systemic Therapies for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 27. November 2019 [zitiert 3. September 2024];20(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/31776785/>
148. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, Blaszkowsky LS, Kwak EL, McCleary NJ, u. a. Phase II trial of cabozantinib in patients with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (pNET). *J Clin Oncol.* Februar 2017;35(4_suppl):228–228.
149. J X, J L, C B, N X, Z Z, Z L, u. a. Surufatinib in Advanced Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Phase Ib/II Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res* [Internet]. 15. Juni 2019 [zitiert 3. September 2024];25(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/30833272/>
150. Capdevila J, Fazio N, Lopez C, Teule A, Valle JW, Tafuto S, u. a. Efficacy of lenvatinib in patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) grade 1/2 (G1/G2) neuroendocrine tumors: Results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509). *Ann Oncol.* 1. Oktober 2018;29:viii467.
151. E G, A T, T AG, P JF, M B, J C, u. a. The PALBONET Trial: A Phase II Study of Palbociclib in Metastatic Grade 1 and 2 Pancreatic Neuroendocrine Tumors (GETNE-1407). *The oncologist* [Internet]. September 2020 [zitiert 3. September 2024];25(9). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1ba2.han.medunigraz.at/32045050/>
152. Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, Boeck S, Grossman A, Nölting S, u. a. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Mai 2018;6(5):404–15.
153. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, u. a. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. März 2023;41(7):1359–69.
- c Clin Oncol. 1. März 2023;41(7):1359–69.

154. Guha P, Heatherton KR, O'Connell KP, Alexander IS, Katz SC. Assessing the Future of Solid Tumor Immunotherapy. *Biomedicines*. 11. März 2022;10(3):655.
155. Kaur J, Vijayvergia N. Narrative Review of Immunotherapy in Gastroentero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Curr Oncol*. 21. September 2023;30(9):8653–64.
156. Albertelli M, Dotto A, Nista F, Veresani A, Patti L, Gay S, u. a. Present and future of immunotherapy in Neuroendocrine Tumors. *Rev Endocr Metab Disord*. September 2021;22(3):615–36.
157. Vijayvergia N, Boland PM, Handorf E, Gustafson KS, Gong Y, Cooper HS, u. a. Molecular profiling of neuroendocrine malignancies to identify prognostic and therapeutic markers: a Fox Chase Cancer Center Pilot Study. *Br J Cancer*. 23. August 2016;115(5):564–70.
158. M VE, Ep K, M DJ, R V, Dj K. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with radiolabelled somatostatin analogues in patients with somatostatin receptor positive tumours. *Acta Oncol Stockh Swed [Internet]*. 2007 [zitiert 4. September 2024];46(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1c79.han.medunigraz.at/17653893/>
159. M C, J S. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep [Internet]*. Februar 2017 [zitiert 4. September 2024];19(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1c79.han.medunigraz.at/28220446/>
160. Dj K, Jj T, Wh B, Pp K, Ww de H, Ra F, u. a. Radiolabeled somatostatin analog [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol [Internet]*. 20. April 2005 [zitiert 4. September 2024];23(12). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1c79.han.medunigraz.at/15837990/>
161. T B, Wa van der Z, Jjm T, Blr K, Ra F, Ww de H, u. a. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res [Internet]*. 15. August 2017 [zitiert 4. September 2024];23(16). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1c79.han.medunigraz.at/28428192/>
162. Campana D, Capurso G, Partelli S, Nori F, Panzuto F, Tamburrino D, u. a. Radiolabelled somatostatin analogue treatment in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: factors associated with response and suggestions for therapeutic sequence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. August 2013;40(8):1197–205.
163. Pach D, Sowa-Staszczak A, Kunikowska J, Królicki L, Trofimiuk M, Stefańska A, u. a. Repeated cycles of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)--results and side-effects of the radioisotope 90Y-DOTA TATE, 177Lu-DOTA TATE or 90Y/177Lu-DOTA TATE therapy in patients with disseminated NET. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. Januar 2012;102(1):45–50.
164. B de K, Mo van A, Ra F, Ww de H, Bl K, M van E, u. a. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. April 2008 [zitiert 4. September 2024];35(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1c79.han.medunigraz.at/18210106/>
165. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, Mier W, Apostolidis C, Boll R, u. a. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. November 2014;41(11):2106–19.
166. Matteo FD, Picconi F, Martino M, Pandolfi M, Pacella CM, Schena E, u. a. Endoscopic ultrasound-guided Nd:YAG laser ablation of recurrent pancreatic neuroendocrine tumor: a promising revolution? *Endoscopy*. 25. September 2014;46:E380–1.
167. Matteo FD, Martino M, Rea R, Pandolfi M, Rabitti C, Masselli GMP, u. a. EUS-guided Nd:YAG laser ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a pig model. *Gastrointest Endosc*. 1. August 2010;72(2):358–63.
168. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 1. Oktober 2008;113(7 Suppl):1807–43.

169. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med.* Juni 1998;243(6):477–88.
170. The Current Strategy for Managing Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 - PMC [Internet]. [zitiert 13. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ua02ba.han.medunigraz.at/pmc/articles/PMC3404164/>
171. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, u. a. Is Surgery Beneficial for MEN1 Patients with Small (≤ 2 cm), Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumor? An Analysis of 65 Patients from the GTE. *World J Surg.* 1. Mai 2006;30(5):654–62.
172. SciELO - Brazil - Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 [Internet]. [zitiert 13. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.scielo.br/j/clin/a/PGyZhFVqnZR5DQyKLHmx3hq/?lang=en>
173. Er M, Hp N, S R. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet EJHG* [Internet]. Juni 2011 [zitiert 27. August 2024];19(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f6f.han.medunigraz.at/21386872/>
174. Systematic comparison of sporadic and syndromic pancreatic islet cell tumors - PubMed [Internet]. [zitiert 27. August 2024]. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f6f.han.medunigraz.at/20660572/>
175. L de M, S G, J C, O H, Mp V, A C, u. a. Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel-Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. *Ann Surg* [Internet]. August 2015 [zitiert 27. August 2024];262(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f6f.han.medunigraz.at/25185468/>
176. Ja B, L C, Sy M, Pl C, Jf P, Hr A, u. a. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease (VHL) manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNETs). *Surgery* [Internet]. Dezember 2007 [zitiert 27. August 2024];142(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0f72.han.medunigraz.at/18063061/>
177. G T, K S, Sj S, Jg G, D F, Cd C, u. a. Initial impact of a systematic multidisciplinary approach on the management of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Endocrine* [Internet]. Oktober 2013 [zitiert 4. September 2024];44(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1cf9.han.medunigraz.at/23471696/>
178. L M, F M, M R, G A, E P, D P, u. a. Multidisciplinary Management of Neuroendocrine Neoplasia: A Real-World Experience from a Referral Center. *J Clin Med* [Internet]. 25. Juni 2019 [zitiert 4. September 2024];8(6). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1cf9.han.medunigraz.at/31242670/>
179. Y Y, Y O, S U, T S, T I, R A, u. a. Vascularity and Tumor Size are Significant Predictors for Recurrence after Resection of a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *Ann Surg Oncol* [Internet]. August 2017 [zitiert 27. August 2024];24(8). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u0ef6.han.medunigraz.at/28271173/>
180. Ym H, Km T, Dc L, Ss S, Rc F, D C, u. a. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Ann Surg* [Internet]. Februar 2014 [zitiert 1. August 2024];259(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/24253141/>
181. S S, L M, Di C, Dc M, J S, T A, u. a. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol* [Internet]. 11. Januar 2018 [zitiert 4. September 2024];4(11). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b52u1cf9.han.medunigraz.at/30054622/>
182. Ga P, Lc H, Y C, Bc V, Rk P, Rb J, u. a. Pancreatic neuroendocrine tumors: radiographic calcifications correlate with grade and metastasis. *Ann Surg Oncol* [Internet]. Juli 2012 [zitiert 1. August 2024];19(7). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/22396008/>

183. R C, C R, P T, D C, F M. Factors related to long-term survival in patients affected by well-differentiated endocrine tumors of the pancreas. *ISRN Surg* [Internet]. 2012 [zitiert 1. August 2024];2012. Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/22811937/>
184. X H, X X, D J, D W, Y J, W L. Clinicopathological characteristics and prognosis-related factors of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study of 104 cases in a single Chinese center. *Pancreas* [Internet]. Mai 2014 [zitiert 1. August 2024];43(4). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/24658317/>
185. F P, E M, M R, S P, D C, E I, u. a. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome. *Pancreas* [Internet]. März 2014 [zitiert 1. August 2024];43(2). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/24518498/>
186. F P, L B, N F, D C, M PB, G C, u. a. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 6. Oktober 2011 [zitiert 1. August 2024];29(17). Verfügbar unter: <https://pubmed-1ncbi-1nlm-1nih-1gov-10013b5ws06dc.han.medunigraz.at/21555696/>
187. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am*. August 2019;99(4):793–814.