

Aus der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch

des Fachbereiches Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Einfluss einer CT-basierten bildgebenden Diagnostik auf
das Management und den Verlauf nicht-funktioneller
neuroendokriner Pankreastumore**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

Christina Volland, geb. Meyfarth aus Erfurt

Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am: 02.12.2015
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. P. Langer

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. T. Gress

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Ziel der Arbeit.....	15
3	Patienten und Methoden	
	3.1 Patientenkollektiv.....	17
	3.2 Datenerhebung und-verwaltung.....	18
	3.3 Statistische Auswertung.....	20
4	Ergebnisse	
	4.1 Patientencharakteristika.....	21
	4.2 Krankheitscharakteristika	
	4.2.1 Präoperative Diagnostik.....	23
	4.2.2 Tumorlokalisation.....	26
	4.2.3 Tumorgröße.....	26
	4.2.4 Abhängigkeit der Staging-Befunde von der Tumorgröße.....	28
	4.2.5 Tumorgrading.....	29
	4.2.6 Metastasen.....	30
	4.3 Therapie	
	4.3.1 Operation.....	32
	4.3.2 Adjuvante Therapie.....	33
	4.4 Überlebensanalyse	
	4.4.1 Follow-Up-Zeit.....	34
	4.4.2 Outcome.....	34
	4.4.3 Überleben.....	35
5	Diskussion.....	36
6	Zusammenfassung.....	53
7	Summary.....	55
8	Literaturverzeichnis.....	57
9	Anhang	
	9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	63
	9.2 Danksagung.....	64
	9.3 Ehrenwörtliche Erklärung.....	65

1 Einleitung

Neuroendokrine Pankreastumoren (NPT) sind Tumoren der endokrinen Zellen des Pankreas. Im Gegensatz zu den häufiger vorkommenden Tumoren des exokrinen Pankreas, welche in über 90% duktale Adenokarzinome sind, sind die NPT sehr selten mit nur 1-5 % aller Pankreastumoren [3]. Trotz ihres verhältnismäßig seltenen Auftretens kommt dieser Tumorentität besondere Bedeutung zu. Begründend auf das Ursprungsgewebe treten diese Tumoren in unterschiedlichster Weise in Erscheinung und werden entsprechend ihrer Morphologie und Prognose eingeteilt. Die Prognose der Gesamtheit aller neuroendokriner Pankreastumoren ist im Vergleich zu den Tumoren des exokrinen Pankreas deutlich besser, was eine möglichst genaue Diagnostik und entsprechende Therapieentscheidung erfordert.

Die NPT des Pankreas treten mit einer Inzidenz von 1/100.000 auf, in den letzten Jahren konnte eine steigende Tendenz beobachtet werden. In Autopsien sind NPT in sogar 0,4-10% nachgewiesen worden [20, 31], was durch die Detektion kleinster Tumoren begründet ist, welche nicht in konventionellen bildgebenden Verfahren darstellbar sind und auch keinerlei Symptomatik verursachen. NPT können in jedem Alter auftreten und zeigen ab einem Alter von 40 Jahren eine steigende Inzidenzrate [20]. Ein Auftreten im Kindesalter ist sehr selten. Die Bevorzugung eines Geschlechts liegt nicht vor, Männer und Frauen sind anteilig gleich häufig betroffen.

Das Ursprungsgewebe der NPT sind die endokrinen Inselzellen des Pankreas, welche nach alter Nomenklatur zum APUD-Zell-System (amin precursor uptake and decarboxylation) gehören. Mit dem Begriff APUD-System wurde ein peripheres endokrines aus dem Ektoderm entwickeltes Zellsystem beschrieben, dessen zugehörige Zellen als gemeinsame Merkmale die Aufnahme und Decarboxylierung von Aminvorstufen und die Speicherung der Amine und Polypeptide in spezifischen Granula aufweisen. Aufgrund der Fähigkeit pankreatischer Inselzellen, verschiedenste Polypeptidprodukte und Hormone zu synthetisieren und sezernieren, treten derartige Tumoren in unterschiedlichster Weise in Erscheinung. Das klinische Erscheinungsbild ist vom Auftreten

spezifischer Symptome in Abhängigkeit des übermäßig gebildeten Hormons geprägt. Zu diesen funktionellen NPT zählen u.a. das Insulinom, das Gastrinom und das Glucagonom, welche durch die exzessive Hormonbildung von Insulin, Gastrin bzw. Glucagon gekennzeichnet sind. Demgegenüber stehen nicht funktionelle NPT (nf-NPT), welche durch fehlende spezifische Symptomatik definiert sind. Immunhistochemisch lassen sich auch bei nf-NPT eine Übersekretion verschiedenster Syntheseprodukte nachweisen, welche jedoch zu keinem spezifischen Symptomenkomplex führen und daher klinisch irrelevant sind. Ca. 25% aller NPT sind nicht-funktionell und stellen die aggressivste Untergruppe aller gastro-intestinaler neuroendokriner Tumoren mit dem größten malignen Potential dar. Circa 60-90% aller nf-NPT zeigen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein malignes Wachstumsverhalten mit bereits erfolgter Metastasierung oder lokal fortgeschrittenem Wachstum. Diese erst verzögerte Diagnosestellung lässt sich durch ein zu Beginn der Erkrankung nicht in Erscheinung tretendes Tumorwachstum und die Neigung zu frühzeitiger Metastasierung erklären. Erst aufgrund einer großen Tumormasse mit lokaler Verdrängung und/oder Infiltration benachbarter Organsysteme bzw. durch Tumorabsiedlungen treten unspezifische Symptome auf, die zum Aufsuchen eines Arztes führen und eine Ursachensuche initiieren. 70% der Primärtumoren sind bei Diagnosestellung bereits >5 cm [31] und die Inzidenz von Lebermetastasen wird mit 46-73% angegeben [14, 31]. Bei diesen nichtfunktionellen Tumoren ist ebenfalls eine Übersekretion verschiedenster Amine und Polypeptidprodukte, wie Neurotensin, Neuronenspezifische Enolase (NSE), Pankreatisches Polypeptid (PP), Chromogranin A (CgA) nachweisbar, welche jedoch zu keinem klinischen Symptom führen.

Dem gegenüber treten die funktionellen NPT im Krankheitsverlauf frühzeitiger mit spezifischen charakteristischen Syndromen in Erscheinung. Entsprechend bedingen eine Hormonüberexpression von Insulin, Gastrin, vasoaktivem Polypeptid (VIP), Glukagon oder seltenerer Hormone wie adrenokortikotropes Hormon (ACTH) oder Wachstumshormon (GH) eine Hypoglykämie, das Zollinger-Ellison-Syndrom, Verner-Morrison-Syndrom, Glukagonom-Syndrom, Cushing-Syndrom bzw. die Akromegalie.

Die zumeist sporadisch und solitär auftretenden neuroendokrinen Tumoren können sich in allen Regionen des Pankreas entwickeln. Eine Häufung von endokrinen Pankreastumoren findet man in Assoziation mit hereditären Syndromen. Die größte Bedeutung hat neben der Von-Hippel-Lindau Erkrankung (VHL) oder der Neurofibromatose die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1). Die MEN-1 ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, welche unter anderem zur Entwicklung meist gut-differenzierter Tumoren der Nebenschilddrüse, des Pankreas, und der Hypophyse führt. Ursache für das Syndrom ist eine Mutation des sogenannten *Menin*-Gens auf Chromosom 11. Im Rahmen eines MEN-1-Syndromes treten bei bis zu 60-80% der Patienten nf-NPT auf. Besonders charakteristisch ist beim MEN-1 auch, dass nahezu immer multiple NPT nachgewiesen werden, die syn- oder metachron auftreten. Nebeneinander können sich dann nf-NPT, Insulinome und Gastrinome entwickeln. Gewöhnlich präsentieren sie sich in einem früheren Lebensalter vergleichend zu sporadischen nf-NPT, weiterhin treten die MEN-assoziierten NPT meist zunächst mit anderen Syndrom-abhängigen Symptomen in Erscheinung [14].

Die am häufigsten zum Arzt führenden Symptome bei nf-NPT sind abdominale Schmerzen (35-78%), Gewichtsverlust (20-35%), Appetitlosigkeit und Übelkeit (32-45%), seltener treten abdominale Blutung (4-20%), Ikterus (17-50%) oder ein palpabler Tumor (7-40%) auf [4, 36]. Diese unspezifischen Symptome gleichen dem Erscheinungsbild des klinisch wesentlich häufiger vorkommenden duktales Adenokarzinom des Pankreas. Eine möglichst korrekte prätherapeutische Bestimmung der Tumorentität ist bei unterschiedlichster Prognose wichtig. Das duktales Adenokarzinom des exokrinen Pankreas weist eine sehr schlechte Prognose auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist der Tumor in 85-90% inoperabel, und auch die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜL) nach einem erfolgten kurativem Eingriff beträgt nur 3-25%, was u.a. durch eine geringe Chemosensibilität erklärt ist. Demgegenüber zeigen die nf-NPT eine wesentlich günstigere Prognose mit einem 5-JÜL von 26-58%, bezogen auf alle Tumorstadien [14, 20].

Neben der oben erwähnten Einteilung der NPT des Pankreas nach klinischen und funktionellen Gesichtspunkten, erfolgt diese natürlich auch nach pathologisch morphologischen Kriterien. Die am Ende resultierende Klassifikation hat auch für die Prognose Relevanz. Die meisten NPT sind hochdifferenzierte Neoplasien, welche entweder ein benignes Wachstumsverhalten zeigen oder häufiger als langsam wachsende und metastasierende Karzinome in Erscheinung treten. Mit Ausnahme des Insulinoms verhalten sich diese Tumoren häufig maligne. Bei den nf-NPT ist fast ausschließlich ein malignes Verhalten bei Diagnosestellung nachweisbar mit bereits existierender Invasion benachbarter Organe und/oder vorhandenen Metastasen. Zur Dignitätssicherung gut differenzierter NPT sind als sichere Malignitätskriterien der Nachweis von Metastasen oder die direkte Invasion in angrenzende Organe zu nennen. Weitere Hinweise auf ein malignes Wachstum geben Tumorgöße, Angioinvasion, Mitosenreichtum und der Ki-67-Proliferationsindex. Diese Parameter sind Grundlage für die Zuordnung und Einteilung der NPT nach der WHO-Klassifikation von 2000. Diese Klassifikation lehnt sich an die Einteilung der neuroendokrinen Tumoren nach *Klöppel* und *Capella* von 1994, welche den Begriff des neuroendokrinen Tumors für das früher bezeichnete Carcinoid geprägt und die Malignität der Tumoren anhand von Lokalisation, histologischer Differenzierung, Größe, lokaler Invasion, Angioinvasion und (hormoneller) Aktivität bewertet hat. Durch die Berücksichtigung aller Parameter erlangt die WHO-Klassifikation prognostische Wertigkeit. Die neuroendokrinen Tumoren werden weiterhin nach ihrer Lokalisation eingeteilt.

Im Jahre 2010 erschien eine neue WHO-Klassifikation für neuroendokrine Tumoren, welche die WHO-Klassifikation von 2000 ablöste. Lediglich das Grading mit den Kriterien der Differenzierung und Proliferation wurde in der neuen Klassifikation beibehalten. Das Staging mit Lokalisation, Tumorgöße, Tumorausbreitung und Angioinvasion erfasst die TNM-Klassifikation von 2006. Dadurch ist es insbesondere möglich, fortgeschrittene Stadien mit Metastasen besser und differenzierter zu erfassen. Die WHO-Klassifikation von 2010 unterscheidet gut differenzierte (G1 und G2) neuroendokrine Tumore von schlecht differenzierten (G3) neuroendokrinen Karzinomen, was für die Abschätzung der

Prognose Relevanz hat. Alle neuroendokrinen Tumoren besitzen ein malignes Potential, eine Metastasierung geschieht aber in unterschiedlichem Ausmaß.

Eine Metastasierung von NPT erfolgt hauptsächlich in die regionalen Lymphknoten und die Leber, weiterhin in Peritoneum, Lunge und Nieren.

Seit 2010 wird in Anlehnung an die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society)-Leitlinien zusätzlich der Ki-67-Index zur Gradeinteilung herangezogen.

Der monoklonale Antikörper Ki-67 ist ein einfach einzusetzender Proliferationsmarker, welcher die klassische histopathologische Diagnostik mittels Bestimmung der Zellteilungsrate in Mitose befindlicher Zellen ablöst. Der Ki-67-Antikörper reagiert mit dem Antigen pKi-67, welches nur in Kernen proliferierender Zellen exprimiert wird. Ein weiterer Antikörper zum Nachweis des pKi-67 ist z.B. MIB-1. Einen Überblick über die TNM-Klassifikation und aktuelle Grading-Einteilung geben die folgenden Übersichten.

T - Primärtumor Zusatz „m“ für multiple Tumoren	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Keine Evidenz eines Primärtumors
	T1	Tumor beschränkt auf das Pankreas, Größe < 2cm
	T2	Tumor beschränkt auf das Pankreas, Größe 2-4 cm
	T3	Tumor beschränkt auf das Pankreas, Größe > 4 cm, oder Infiltration des Duodenums oder des Gallenganges
	T4	Tumor infiltriert benachbarte Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder Infiltration in die Wand großer Gefäße
N - regionale Lymphknoten	NX	Regionale LK können nicht beurteilt werden
	N0	Keine regionalen LK
	N1	Regionale LK-Metastasen
M - Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

Tab. 1: TNM-Klassifikation des Pankreas [14, 50]

Grad	Mitosenanzahl (10 HPF) ^a	Ki-67-Index (%) ^b
G1 (niedrig)	<2	≤2
G2 (intermediär)	2-20	3-20
G3 (hoch)	>20	>20

^a 10 HPF: high power field = 2 mm²; ^b MIB-1-Antikörper; % von 500-2000 Tumorzellen in Bereichen höchster Proliferationsaktivität (nuclear labeling)

Tab. 2: Grading von NET nach WHO-Klassifikation 2010 [14]

Die Prognose der einzelnen NPT ist entsprechend der unterschiedlichen Morphologien und klinischer Funktion sehr verschieden. Kleine, gutartige Tumoren, wie z.B. 90% der Insulinome können kurativ reseziert werden und haben somit eine ausgezeichnete Prognose. Bei den meisten anderen funktionellen NPT und den meisten nf-NPT ist die Prognose wesentlich ungünstiger. Dies ist begründet durch eine höhere Rezidivneigung oder Metastasenbildung von 50-80% bzw. das Vorhandensein von Metastasen zur Diagnosestellung in bis zu 30% [16].

Die Mehrzahl der nf-NPT wird erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch. Nur ein geringer Anteil kann als inzidenteller Tumor im Rahmen einer abdominalen Untersuchung bzw. im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen bei MEN-1-Patienten entdeckt werden. Die Prognose ist abhängig von einer frühzeitigen Diagnosestellung sowie einer zügigen und auf aktuellen Leitlinien basierenden Therapieplanung und -durchführung.

In verschiedenen Untersuchungen wurden bei nf-NPT als günstige prognostische Parameter eine vollständige Resektion des Primärtumors, keine synchronen Lebermetastasen und ein aggressives Vorgehen bei Lebermetastasen beschrieben [4, 42, 59]. Patienten mit metachronen Lebermetastasen haben bei multimodalem Management mittels Metastasenresektion, Chemoembolisation oder gezielter intraarterieller Chemotherapie eine zunehmend günstigere Prognose [48]. Synchroner Leberfiliae, nachweisbar bei mehr als 60% der Patienten, sind oft nicht resektabel und als prognostisch ungünstig zu werten [16]. Weiterhin konnten in einer Untersuchung von *Bettini, R. et al.* bei 180 Patienten mit einem nf-NPT LK-Metastasen, schlechte Differenzierung, Ki-67-Index >5 % und Gewichtsverlust als mortalitätsassoziierte Faktoren bestimmt werden [4].

In der Diagnostik und Differenzierung der NPT hat sich die Bestimmung verschiedenster Serummarker etabliert. Weiterhin sind bildgebende Verfahren, sowie nuklearmedizinische Untersuchungen von größter Wichtigkeit.

Laborchemisch können bei vorliegenden spezifischen Syndromen entsprechende Hormone bzw. Peptide (Insulin, Glukagon,...) mit erhöhten Serumkonzentrationen nachgewiesen werden. Des Weiteren wird seit einigen Jahren das Serum-Chromogranin A (CgA) als unspezifischer Marker neuroendokriner Tumoren, auch nicht-funktioneller Tumoren, bestimmt. Da bei nf-NPT keine spezifischen Hormone synthetisiert werden, hat sich das CgA als bester im Serum oder Plasma zu bestimmender Tumormarker zur Evaluation und vor allem zum Follow-Up bewährt. Ein erhöhter Plasma-CgA-Spiegel kann bei 60-100% der funktionellen und nicht-funktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren nachgewiesen werden. Die Sensitivität für den Nachweis von NPT liegt bei >60% bei vorhandener Metastasierung und <50% bei noch lokalisierter früher Tumorerkrankung [41, 43, 60]. Weitere Tumormarker, wie zum Beispiel die neuronenspezifische Enolase (NSE) oder Pankreatisches Polypeptid (PP) sind in ihrer Sensitivität dem CgA unterlegen. Die Höhe des CgA-Spiegels korreliert mit der Tumorlast, was auch Rückschlüsse auf ein Tumorwachstum geben kann. Es eignet sich bestens zur Beurteilung der therapeutischen Ansprechens, der Rezidivbeurteilung und Kontrolle des Tumorwachstums [41, 43, 44]. Jedoch ist CgA nicht spezifisch für neuroendokrine Tumoren, es zeigt ebenfalls erhöhte Werte bei Nierenfunktionsstörungen, Leberversagen, atrophischer Gastritis oder bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern.

Ein anderer, jedoch sehr unspezifischer Tumormarker ist das PP. Er weist eine sehr große patientenbezogene Variabilität auf und ist auch bei nicht-pankreatischen endokrinen Tumoren, postprandial und mit höherem Lebensalter erhöht. Auch verschiedenste Erkrankungen führen zu einem Anstieg des PP-Spiegels, z.B. Diabetes mellitus oder Alkoholabusus. Aus diesen Gründen sollte eine Bestimmung des PP-Spiegels in Kombination mit dem CgA-Spiegel erfolgen, wodurch eine erhöhte Sensitivität zur Diagnose eines nf-NPT erreicht wird [31, 47].

Eine frühzeitige Diagnosesicherung hat einen günstigen Einfluss auf die Prognose. Dies scheint vor allem durch den technischen Fortschritt mit verbesserter und neuer Gerätetechnik sowie ubiquitärer Verfügbarkeit moderner bildgebender Verfahren möglich. Als diagnostisches Standardverfahren hat sich die konventionelle Computertomographie (CT) etabliert. Auch als eine Folge der leichteren Verfügbarkeit wird die Indikation zur Durchführung einer konventionellen Computertomographie bei abdominellen Beschwerden heutzutage großzügiger gestellt. Eine zunehmend feine Bildauflösung mit sehr niedriger Schichtdicke sowie verschiedener Kontrastmittelstudien ermöglichen auch die Detektion kleinster Tumoren.

Bei bekannter Allergie auf jodhaltiges Kontrastmittel oder einer eingeschränkten Nierenfunktion wird die Magnetresonanztomographie (MRT) statt eines CT eingesetzt. Ein weiterer Vorteil der MRT liegt in einer besseren Sensitivität bezüglich der Darstellung von Lebermetastasen.

Zu den weiteren konventionellen breit verfügbaren Untersuchungsmöglichkeiten, welche sich auch in der Diagnostik von nf-NPT etabliert haben, gehört der Ultraschall, welcher neuerdings durch die Anwendung von Kontrastmittel zusätzliche Hinweise gibt. Als dynamische Untersuchung hat sie weiterhin den unbestreitbaren Vorteil, dass in Interaktion mit dem Patienten schmerzhafte Regionen gezielt untersucht und zudem funktionelle Aussagen, z.B. zur Durchblutung oder zur Darmtätigkeit getroffen werden können. Diese Verfahren sind jedoch in ihrer Sensitivität und Spezifität sehr vom jeweiligen Untersucher und dessen Erfahrung abhängig. Heutzutage werden die Ultraschalluntersuchungen ergänzend zum Standard-CT durchgeführt, um das Tumorstadium und Ausmaß der Metastasierung zu verifizieren. Die Endosonographie (endoskopischer Ultraschall = EUS) zeigt bei der Detektion kleinster Tumoren mit einer minimalen Größe von wenigen Millimetern die höchste Sensitivität, und dieses Verfahren ermöglicht eine Identifizierung der Primärtumoren von NPT in ca. 90% [41]. Eine immer wichtigere Rolle erfährt der EUS bei der Patientenbetreuung mit MEN-1. Bei diesen Patienten treten in 80-100% nf-NPT auf, welche sehr oft nur eine minimale Größe von <0,5 cm aufweisen. Mit der EUS lassen sich NPTs nachweisen, welche mit anderen konventionellen Bildgebungsverfahren nicht erfasst werden. Zur

weiteren Abklärung suspekter intrapancreatischer Areale bzw. abnormer Lymphknoten ist eine Feinnadelpunktion zur Histologiegewinnung im Zuge der EUS möglich. Eine sichere Diagnosestellung, im Besonderen die Differenzierung zwischen Adenokarzinom und nf-NPT ist durch das gewonnene Untersuchungsmaterial jedoch nur eingeschränkt möglich, so dass heutzutage auch aufgrund der Invasivität diese diagnostische Möglichkeit nur in ausgewählten Fällen durchgeführt wird. In der Literatur sind eine histologische Diagnosesicherheit von 80% bei Adenokarzinom und 46% bei nf-NPT angegeben [41].

In den letzten Jahren haben sich neben den konventionellen Verfahren, wie CT, MRT und Sonografie zunehmend nuklearmedizinische, funktionelle Verfahren einen festen Platz in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren gesichert. Diese bildgebenden Verfahren sind fähig, den Tumor und/oder dessen Metastasen durch Nachweis bestimmter Rezeptoren, welche an der Zellmembran lokalisiert sind, zu erfassen. Somit können bereits kleinste Veränderungen bei noch erhaltener Morphologie angezeigt werden. Bei der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SMS), einer Ganzkörper-Funktionsuntersuchung, die sich nunmehr seit Jahren in der Diagnostik neuroendokriner Tumoren etabliert hat, wird die meist hohe Dichte von Somatostatin-Rezeptoren an den Tumorzellwänden neuroendokriner Tumoren zunutze gemacht. Von den insgesamt 5 Rezeptorsubtypen zeigt die Mehrzahl dieser Tumoren eine Überexpression des Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2. Nach i.v.-Verabreichung eines Radiopharmakon, welches aus einem Chelatbildner, einem Somatostatinanalogon und einem kurzlebigen Gammastrahlen-emittierenden Isotop besteht, und dessen Bindung an die Somatostatin-Rezeptoren wird mittels einer Gammakamera die vom zerfallenen Isotop abgegebene Gammastrahlung detektiert und zu einem Bild verarbeitet. In der Routine wird heute als Somatostatinanalogon neben ^{111}In -DTPA Octreotide (Octreoscan®) auch $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TYR3-Octreotide (Tektrotyd®) verwendet, welche spezifisch an Rezeptor-Subtyp 2 und 5 binden. Die SMS erlangt heutzutage eine Sensitivität und Spezifität für den Nachweis NPT von 90 und 80% [14]. Eine Ausnahme stellt das Insulinom dar, welches aufgrund der geringen Dichte von Somatostatin-Rezeptoren und aufgrund der geringen Tumor-Größe in weniger als 25% gesichert werden kann [41]. Die

SMS zeigt bezüglich des Nachweises von Lebermetastasen die höchste Sensitivität, die von Tumorgröße, Dichte und Affinität der Somatostatin-Rezeptoren abhängig ist. Mit fast 90% Metastasen-Nachweis ist die SMS allen anderen Bildgebungsverfahren überlegen. Jedoch kann es auch aufgrund verschiedenster anderer Erkrankungen, welche ebenfalls aus Gewebe mit dichtem Somatostatin-Rezeptor-Status hervorgehen, zu einem falsch-positiven Ergebnis kommen, u.a. Schilddrüsenerkrankungen, Lymphom und das Cholangiokarzinom. Deshalb ist immer eine Beurteilung und Interpretation mit den klinischen und weiteren diagnostischen Ergebnissen zu erheben. Die SMS identifiziert zusätzlich den Rezeptorstatus der Metastasen, was für die Planung weiterer Therapieoptionen, wie bezüglich eines Octreotid-Verfahren oder einer Radiorezeptor-Tumorthérapie wichtig ist.

Ein neueres Verfahren zur Tumorlokalisation ist die Positronenemissionstomographie (PET). Diese Untersuchung ermöglicht eine Darstellung und quantitative Bewertung der Rezeptorexpression, welche den konventionellen radiologischen Verfahren sowie der SMS bei neuroendokrinen Tumoren überlegen ist. Häufig verwendete Radiotracer sind ^{68}Ga markierte Somatostatinanaloga, wie z.B. ^{68}Ga -DOTATOC, welche durch ihr hydrophileres Verhalten verglichen mit Octreotid zu einer schnelleren Ausscheidung von nichtgebundenen Radiotracer führt. Weiterer Vorteil ist eine noch bessere Auflösung als die SMS, so dass noch kleinere, tief sitzende sowie lediglich in geringem Maße Somatostatin-Rezeptor-exprimierende Läsionen erkannt werden. Die Aussagekraft bezüglich der präzisen anatomischen Lage nachgewiesener Tumoraktivität ist mit der alleinigen SMS oder PET eingeschränkt, so dass eine Kombination mit einem hochauflösenden anatomisch-darstellenden Verfahren wie dem CT entscheidende Vorteile bringt. Durch die Einführung der dualen Bildgebung mit einer Kombination aus funktioneller und morphologischer Bildgebung in einem Gerät können auch kleinste Gewebsveränderungen anatomischen Strukturen zugeordnet werden, was die diagnostische Aussagekraft der Untersuchung erhöht.

Diese neueren nuklearmedizinischen Untersuchungen stehen jedoch nur in Zentren zur Verfügung und werden vor allem zur weiterführenden Diagnostik und ggfs.

Verlaufsbeobachtungen angewendet. Als Standarddiagnoseverfahren haben sich Ultraschall, CT, MRT, endoskopische Untersuchungen und das Szintigramm bewährt, welche weitverbreitet und jedem Patienten schnell zugänglich sind.

Die Angiographie, welche eine hohe Sensitivität bezüglich Detektion typisch hypervaskularisierter neuroendokriner Tumoren und dessen Metastasen besitzt, hat im Laufe der Zeit zunehmend an Bedeutung verloren. Die Entwicklung modernster Spiral-CT-Technik und funktioneller Bildgebungsmöglichkeiten führte zur Ablösung dieser invasiven Diagnostik.

Zusammenfassend hat die ENETS 2012 einen Konsens bezüglich der Bildgebung formuliert. Empfohlen wird eine Kombination von Sonografie mit einem hochmodernen Kontrastmittel-CT oder –MRT, wobei dies von Radiologen und der Verfügbarkeit der Gerätetechnik abhängt. SMS ist weiterhin eine tragende Säule als Ganz-Körper-Untersuchung und Nachweis extrahepatischer Befunde, obwohl das PET anscheinend eine bessere Auflösung hat. Bei kleineren nf-NPT sollte weiterhin ein EUS durchgeführt werden. Eine kontrastmittelverstärkende Ultraschall-Untersuchung (CE-US) scheint eine Charakterisierung von NPT und Lebermetastasen zu ermöglichen [14].

Die Mehrzahl der nf-NPT kann trotz der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, so dass nur eine aggressive Therapie die Prognose und Überlebenszeit begünstigen kann.

Die Therapieoptionen bei nf-NPT sind breit gefächert und sollten interdisziplinär in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums diskutiert werden. Eine vollständige Heilung ist nur im frühen Krankheitsverlauf mit resektablem Primärtumor und einzeln vorhandenen Lebermetastasen durch eine vollständige Resektion der Tumorherde und –filiae möglich. Andere Behandlungsstrategien können keine Kuration erreichen, sondern nur palliativ eingesetzt werden. Ein operatives Vorgehen hat auch bei metachronen Lymphknoten- und/oder resektablen Lebermetastasen, sowie Rezidivtumoren zu einer verlängerten Überlebenszeit geführt und ist den Alternativoptionen überlegen. Aufgrund der zunehmenden Inzidenz von sporadisch auftretenden nf-NPT bei verbesserten Schnittbildverfahren mit der Detektion kleinster Tumoren entsteht eine Diskussion bezüglich des therapeutischen

Vorgehens. *Bettini et al.* haben in einer Untersuchung bei 81% aller nf-NPT einer Größe $<2\text{cm}$ ein benignes Verhalten nachgewiesen. Mit zunehmendem Tumordurchmesser stieg die Anzahl der malignen Tumoren, bei Tumorgößen über 4 cm zeigten lediglich 5 % ein benignes Wachstumsverhalten auf. Dementgegen war ein inzidenten Vorkommen überwiegend bei kleineren Tumoren zu bestimmen. *Bettini et al.* erarbeiteten eine Tumorgöße über 2 cm oder ein nicht inzidentes Auftreten als prädiktive Malignitätsfaktoren [6]. Bezugnehmend auf diese Daten können bei diesen Kleinsttumoren bis 2 cm engmaschige Kontrolluntersuchungen (3-monatig im ersten Jahr, 6-monatig in den nächsten 3 Jahren) gegenüber einer Pankreasresektion und der damit verbundenen peri- und postoperativen Komplikationen abgewogen werden. Bei allen anderen lokalisierten Tumoren $>2\text{cm}$ ist eine aggressive operative Entfernung die Therapie der Wahl [14]. Bei lokal fortgeschrittener Erkrankung mit nicht vollständig resezierbarem Primärtumor oder nicht komplett resezierbaren Lebermetastasen kommt in ausgewählten Fällen eine Debulking-Resektion zur Vermeidung lokaler Komplikationen in Frage, ein Einfluss auf das Überleben konnte bisher nicht nachgewiesen werden [5, 9], lediglich bei einer Tumormassenreduktion von $>90\%$ konnte eine Prognoseverbesserung erzielt werden [11]. Ein aggressives operatives Vorgehen mit der kompletten Entfernung von synchronen Lebermetastasen erzielt einen Überlebensvorteil mit einer 5-JÜL von 59-73% gegenüber Patienten bei denen die Lebermetastasen belassen worden mit 29% [10, 11]. Voraussetzungen sind eine vollständige Primärtumorresektion, keine extrahepatischen Metastasen und ein geringer Proliferationsindex (Ki-67). Trotz dessen tritt in 76-84% ein Tumorrezidiv in bis zu 5 Jahren auf [25, 53, 59].

Zu den heutigen palliativ wirkenden Therapiemöglichkeiten bei multiplen Lebermetastasen gehören lokal ablativ Verfahren, wie z.B. selektive Embolisation und Thermoablation, und die Radiotherapie. Eine Verlängerung der Lebenszeit konnte bisher durch diese Interventionen noch nicht nachgewiesen werden. Bei der Embolisation wird der Blutzufluss zu den metastasenbefallenen Leberbezirken unterbrochen, wodurch ein Sauerstoff- und Nährstoffmangel zum Absterben der Metastasen führen soll. Die transarterielle Chemoembolisation (TACE) bewirkt durch den zusätzlichen Einsatz eines nur direkt in das blutversorgende Gefäß

verabreichten Chemotherapeutikums eine zytotoxische Wirkung und Zerstörung der Metastasen. Diese Embolisations-Verfahren können wiederholt durchgeführt werden. Weitere lokal ablativ Verfahren sind die Radiofrequenzablation und die Laserinduzierte Thermotherapie (LITT), welche mittels direkter Wärmeeinwirkung Metastasen bis zu einer Größe von 5 cm zerstören können. Bei der Kryotherapie wird statt der Wärme eine ausgeprägte Kältewirkung ausgenutzt.

Lebermetastasen können ebenfalls mittels einer selektiven internen Radiotherapie (SIRT) behandelt werden. Dieses minimal invasive Verfahren beruht auf einer lokalen internen Bestrahlung der Metastasen durch kleine radioaktive Mikrosphären, welche selektiv mittels Katheter in die Metastasen-versorgende Leberarterie verabreicht werden. Die hochenergetische Strahlung führt zu einer Verkleinerung oder kompletten Zerstörung der Metastasen.

Eine weitere Therapieoption bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium ist eine medikamentöse Behandlung, zu welcher die Biotherapie mit dem Einsatz von Somatostatin-Analoga oder Interferon-alpha und die systemische Chemotherapie zählen.

Durch den therapeutischen Einsatz von Somatostatin-Analoga ist eine Stabilisierung des Tumorwachstums möglich. Dies konnte unter dem Einsatz von Octreotid sowie der Depotform Lanreotid in verschiedenen Studien nachgewiesen werden [8]. Des Weiteren ist in verschiedenen Untersuchungen festgestellt worden, dass Somatostatinanaloga eine Apoptose in neuroendokrinen Tumoren initiieren kann. Diese antiproliferative Wirkung kann ebenfalls durch eine Interferon-alpha-Therapie mit anderem Wirkmechanismus erzielt werden. Eine Kombinationstherapie mit Somatostatinanaloga und INF- α scheint einer Monotherapie überlegen [13]. Bei fehlendem Ansprechen der Biotherapie oder einem raschen Tumorwachstum von NPT hat der Einsatz systemischer Chemotherapeutika ihren Stellenwert. Die Kombination von Streptozotocin und 5-Fluorouracil oder Doxorubicin gilt als medikamentöse Standardtherapie. Bei schnell wachsenden und schlecht differenzierten nf-NPT hat der Einsatz von Etoposid und Cisplatin zu einer Verbesserung der sehr schlechten Prognose geführt [41].

Das Spektrum der vielfältigen Therapieoptionen bei metastasierten NPT wird durch die Radionuklidtherapie erweitert. Durch die Bindung eines radioaktiven Teilchens, welches hochenergetische Strahlung abgibt, an ein Somatostatinanaloga wird ein radioaktives Medikament erzeugt (z.Bsp. ^{90}Y -DOTATOC, ^{177}Lu -DOTATOC oder ^{177}Lu -DOTATATE), welches nach i.v.-Verabreichung und Bindung an Somatostatin-Rezeptor-tragende Zellen eine therapeutische Strahlenwirkung erzeugt. Die am häufigsten verwendeten Radionuklide sind das Yttrium-90 (^{90}Y) und Lutetium-177 (^{177}Lu), deren Strahlenwirkung auf wenige Millimeter konzentriert sind und somit selektiv auf die Tumorzellen wirken und das gesunde Gewebe weitestgehend geschont bleibt. Voraussetzung für das Ansprechen und die Durchführung dieser Therapie ist eine hohe Dichte von Somatostatin-Rezeptoren im Tumorgewebe. Diese wird zuvor durch ein PET/CT bestimmt. Es liegen jedoch bisher keine Langzeitdaten für die Radiopeptidtherapie vor. Anwendung findet diese Therapiemethode zunächst nur nach Versagen oder Unverträglichkeit etablierter Therapieverfahren.

Seit 2010 ist bei fortgeschrittenen metastasierten NPT eine zielgerichtete Therapie mit Wirkung in der Signalkette in der Tumorzelle zugelassen. Bisher können Everolimus, ein mTOR-Inhibitor und Sunitinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor eingesetzt werden. In einer Phase-III-Studie konnte die progressionsfreie Zeit unter Everolimus versus Placebo mehr als verdoppelt werden von 4,6 Monaten auf 11 Monate, das Progressionsrisiko sank um 65%. Sunitinib erhielt 2010 die Zulassung bei nicht resektablen oder metastasierten gut differenzierten, pankreatischen neuroendokrinen Tumoren nach einer Phase-III-Studie, in der das progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo ebenfalls mehr als verdoppelt wurde von 5,5 auf 11,4 Monate [I1, I2].

Trotz aller Weiter- und Neuentwicklungen in den therapeutischen Möglichkeiten bleibt festzustellen, dass der operative Eingriff mit der vollständigen Resektion des Primärtumors sowie vorhandener Metastasen das einzige kurative Therapieverfahren darstellt. Um dieses primäre Ziel der R0-Resektion zu erreichen, sind ein frühes Krankheitsstadium der nf-NPT und ein möglichst genaues prätherapeutisches Staging erforderlich.

2 Ziel der Arbeit

Die immer währende Weiterentwicklung und Neuentwicklung diagnostischer Untersuchungsmethoden und vor allem ihr immer flächendeckender und zunehmender Einsatz lassen eine häufigere und vor allem frühere Detektion von nf-NPT erwarten. Besonderer Stellenwert liegt dabei auf der CT-gestützten Diagnostik, welche als hochauflösendes Bildgebungsverfahren heutzutage weit verbreitet und allen Patienten schnell zugänglich ist. Aufgrund der stetig besser werdenden Bildauflösung mit nur noch sehr geringen Schichtdicken können immer kleinere Raumforderungen dargestellt werden. Dadurch sollten auch immer kleinere nf-NPT und deren Metastasen entdeckt werden können. Auch neuartige nuklearmedizinische und funktionelle Verfahren ergänzen die Standarddiagnostik und führen besonders in Kombination zu einem verbesserten Tumornachweis. Die breite Verfügbarkeit CT-basierender Diagnostik führt zu einem stetig zunehmenden Einsatz dieser Technik. Mittlerweile erlangt die CT-Untersuchung eine immer größere Bedeutung und gehört bei vielen Erkrankungen zur Standarddiagnostik. Weiterhin wird sie zunehmend zur Abklärung unklarer abdomineller Beschwerden oder im Rahmen von Screeninguntersuchungen eingesetzt. Aufgrund der heutzutage extrem häufigen Anwendung dieses hochauflösenden bildgebenden Verfahrens lässt sich ein verstärkter Nachweis besonders kleiner inzidenteller nf-NPT vermuten.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen vermeintlich häufigerer und qualitativ verbesserter diagnostischer Untersuchungsmethoden und die zunehmende Anwendung des CT auf den Krankheitsverlauf der sporadisch auftretenden nf-NPT retrospektiv zu untersuchen.

Folgende Hypothesen werden durch den Vergleich zweier Patientengruppen mit nf-NPT überprüft und diskutiert. Die Vergleichsgruppen erhielten Diagnostik und Therapie der nf-NPT in zwei aufeinanderfolgenden Jahrzehnten (1989-1999 vs. 2000-2009):

- Sporadische nf-NPT werden aktuell früher und somit im günstigeren Tumorstadium erkannt als früher.
- Es werden häufiger inzidentelle nf-NPT diagnostiziert.
- Die häufigere und qualitativ verbesserte CT-Diagnostik und bessere Verfügbarkeit bewirkt eine frühzeitigere Detektion von metachronen Metastasen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Beobachtungszeitraum Januar 1989 bis März 2009 wurden 162 Patienten mit Neuroendokrinen Pankreastumoren in der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie des Klinikums der Philipps-Universität Marburg behandelt. Die Abteilung wurde 2010 als Kompetenz- und Referenzzentrum für chirurgische Erkrankungen des Pankreas und für endokrine Chirurgie von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie anerkannt und ist zudem seit 01/2011 als ENETS-Kompetenzzentrum (European Neuroendocrine Tumor Society) zertifiziert. Bei 51 dieser Patienten konnte ein sporadischer maligner nf-NPT diagnostiziert werden, welcher klinisch ohne spezifische Symptome in Erscheinung trat. Als Malignitätskriterien wurden ein infiltrierendes Wachstum, eine Gefäßinvasion oder das Vorhandensein von Metastasen gewertet. Bei allen Tumoren erfolgten prätherapeutisch neben einer ausführlichen Anamnese und entsprechender Laboruntersuchungen die Durchführung eines Ultraschalls und/oder eines CT-Abdomens. Optional wurden ein SMS, CE-US, eine EUS oder ein MRT durchgeführt. Primäres Ziel des operativen Eingriffs stellte die R0-Resektion durch vollständige Resektion des Primärtumors sowie ggfs. einzeln vorhandener Lebermetastasen dar.

Im Anschluss an die erfolgreiche Tumorentfernung erfolgte eine regelmäßige standardisierte Tumornachsorge durch das Onkologische Zentrum der Internistischen Abteilung, welches u.a. ein CT-Abdomen und CT-Thorax zur Detektion metachroner Metastasen beinhaltete. Beim Nachweis solcher wurde das weitere Procedere im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz diskutiert und in den entsprechenden Abteilungen umgesetzt. Zum Einsatz kamen neben chirurgischen Eingriffen die Durchführung einer Chemotherapie und verschiedenste radiotherapeutische Interventionen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes haben sich die therapeutischen Vorgehensweisen in Anlehnung an die Medizinforschung und –entwicklung teilweise geändert und sind entsprechend verbessert worden.

Bei 41 der 51 Patienten mit primär auftretenden sporadisch malignen nf-NPT wurde aufgrund der vorliegenden Befunde ein potentiell kurativer Eingriff versucht, bei den übrigen 10 Patienten wurde bei bereits weit fortgeschrittenem Krankheitsstadium lediglich eine palliative Operation geplant.

Die Untersuchungsgruppen wurden nur von den potentiell kurativ behandelten Patienten mit einem sporadischen nf-NPT gebildet, die initial palliativ operierten Patienten wurden ausgeschlossen.

27 der 41 Patienten waren männlich und 14 weiblich mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (17-79 Jahre). Das Verfahren der Tumoresektion wurde in Abhängigkeit der Tumorage gewählt. Bei Tumoren des Pankreaskopfes erfolgte eine standardisierte pyloruserhaltende partielle Pankreatikoduodenektomie (PPPD) mit Lymphadenektomie. Pankreasschwanztumore wurden mittels einer distalen Pankreasresektion (Pankreaslinksresektion) entfernt. Solitäre Tumore bis zu einer Größe von 2cm konnten durch eine Enukleation erfolgreich therapiert werden. Eventuell einzeln vorhandene Lebermetastasen wurden ebenfalls durch eine Enukleation bzw. Leberteileresektion entfernt.

3.2 Datenerhebung und -verwaltung

Patientenangaben zu Alter und Geschlecht, sowie Datum und Art des Primäreingriffes mit zugehöriger Histologie und eventuell folgende adjuvante Therapien wurden retrospektiv nach Aktenlage erhoben und in einem Datenarbeitsblatt des Tabellenkalkulationsprogramms Excel zusammengeführt.

Der Tumordurchmesser wurde anhand von CT-Schnittbildern, oder wenn nicht durchgeführt durch andere Bildgebungsverfahren erfasst und nochmals im histologisch untersuchten Präparat gemessen. Beide Werte sind separat in die Tabelle aufgenommen worden.

Die histologische Befundung der Operationspräparate wurde entsprechend des Klassifikationswechsels neuroendokriner Pankreastumoren angepasst. Bis 1999 erfolgte die Einteilung nach der WHO-Klassifikation und ab 2000 wurden die

Tumoren im TNM-Schema klassifiziert. Die Angaben zum Ki-67-Proliferationsindex sind erst ab 2000 vollständig registriert.

In einem Follow-Up im März 2009 wurden weitere Parameter der Patienten des Beobachtungszeitraumes mit primär kurativer Operation eines spontanen nf-NPT zusammengetragen. Zu den erhobenen Daten gehörten der aktuelle Lebensstatus sowie die Beeinträchtigung durch Metastasen, welche sich auf den nf-NPT begründen. Diese Daten ließen sich teilweise aus dem elektronischen Klinikprogramm (Orbis) entnehmen, in welchem u.a. Arztberichte und Radiologiebefunde der regelmäßigen Tumornachsorgen gespeichert und verwaltet werden. Bei Patienten, welche nicht im Orbis erfasst waren, die sich nicht in der Tumornachsorge durch das Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Marburg (UKGM) befanden oder bei denen die Angaben älter als 6 Monate waren, wurde eine persönliche Telefonkontaktierung durchgeführt, wobei der Lebensstatus, das Vorhandensein metachroner Metastasen oder ggfs. der Todestag erfragt wurden. Die Excel-Datentabelle wurde mit den Follow-Up-Daten vervollständigt.

Eine Aufgliederung der Patienten in zwei Untergruppen in Abhängigkeit des Operationszeitpunktes wurde von Beginn an berücksichtigt, um einen Vergleich zwischen beiden Zeitabschnitten zu untersuchen. Gruppe 1 beinhaltet die Patienten des Beobachtungszeitraumes von 1989-1999 und Gruppe 2 den nachfolgenden Zeitraum von 2000 bis 2009. Die Tabelle 3 gibt einen Überblick der in der Studie berücksichtigten Patientenfälle.

		Anzahl	Durchschnittsalter
1989-1999	Männlich	11	
	Weiblich	7	
	Gesamt	18	52,83
2000-2009	Männlich	16	
	Weiblich	7	
	Gesamt	23	56,04

Tabelle 3: Patienten Übersicht

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mithilfe des Datenprozessors SPSS (Version 14; SPSS, Inc., Chicago, IL) angefertigt.

Die Erfassung von Häufigkeiten erfolgte durch deskriptive Verfahren, wie Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Median. Damit ließen sich Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, Vorhandensein synchroner bzw. metachroner Metastasen und die primäre Tumorgroße darstellen.

Aus den beobachteten Überlebenszeiten erfolgte die Schätzung der Überlebensraten mittels der Kaplan-Meier-Methode. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ für alle statistischen Tests angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

In dem Zeitraum von 01/1989 bis 03/2009 wurden 41 an einem sporadischem nf-NPT erkrankte Patienten mit kurativer Zielsetzung operativ behandelt, 14 Patienten waren weiblich und 27 männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren. Nach Aufteilung des Patientenkollektives in die 2 Untersuchungsgruppen in Abhängigkeit des Operationsdatums ergeben sich folgende Verteilungen. In der Untersuchungsgruppe 1, gekennzeichnet durch das Operationsdatum zwischen 1989 und 12/1999, sind 18 Patienten zusammengefasst und die Untersuchungsgruppe 2, mit einem Operationszeitpunkt zwischen 01/2000 und 03/2009, wird von 23 Patienten gebildet; beide Gruppen mit einem überwiegend männlichen Anteil.

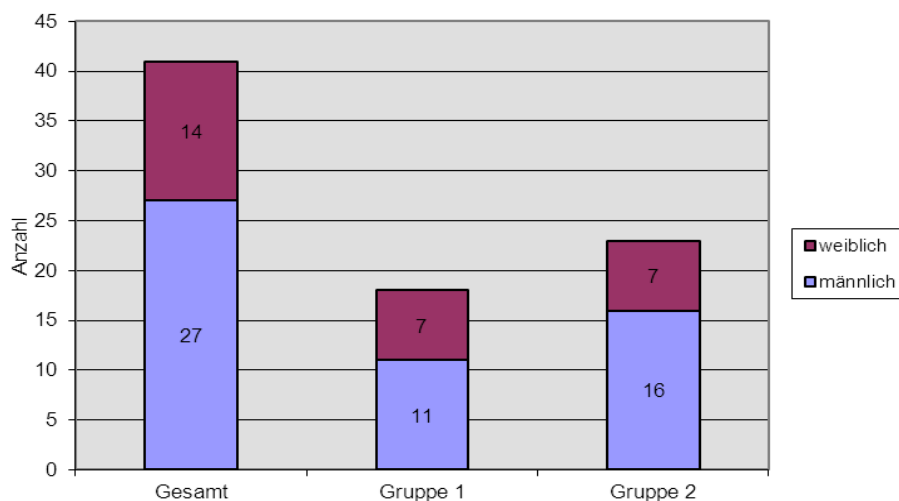


Diagramm 1: Geschlechtsverteilung

Das Patientenalter zum Zeitpunkt des operativen Eingriffs verteilt sich im Gesamtkollektiv von 17 bis 79 Jahren mit einem Durchschnitt von 55 Jahren. In der Gruppe 1 lag der Durchschnitt bei 52,8 Jahren mit einer Spanne von 17 bis 64 Jahren und in Gruppe 2 bei durchschnittlich 57,1 Jahren mit einem Alter zwischen 30 und 79 Jahren.

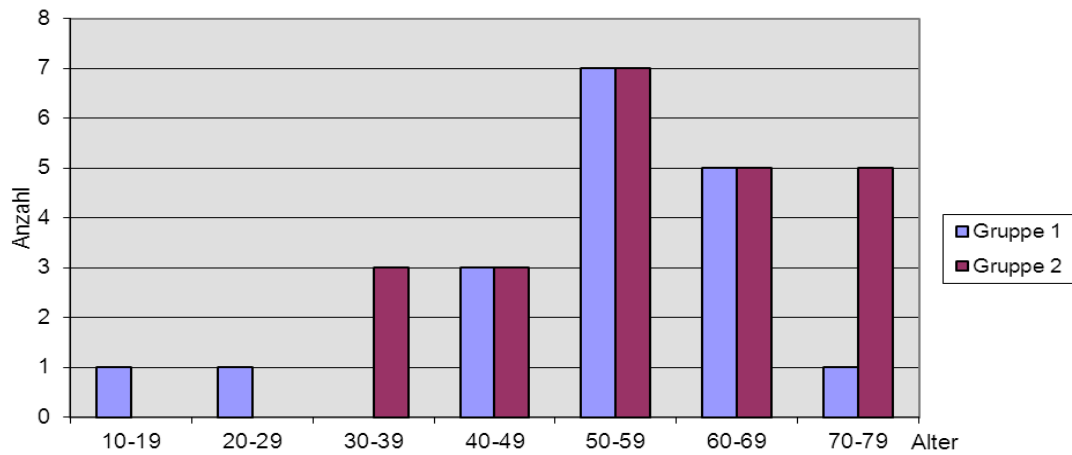


Diagramm 2: Altersverteilung

Im Altersverteilungsdiagramm ist in beiden Gruppen eine Gleichverteilung in den Altersstufen 40-69 Jahren erkennbar. Außerhalb der Normverteilung sind in Gruppe 1 zwei junge Patienten mit einem Alter zwischen 10 und 29 Jahren, was zu einer Erniedrigung des Durchschnittsalters dieser Gruppe führt. Demgegenüber befinden sich deutlich mehr ältere Patienten im Alter zwischen 70-79 Jahren in der zweiten Gruppe mit einer relativen Erhöhung des Durchschnittsalters. Zur deutlicheren Aussagekraft wurden die Medianen bestimmt. Das Mediane Alter in Gruppe 1 beträgt 56 Jahre zum Operationszeitpunkt verglichen mit 57 Jahren in Gruppe 2.

4.2 Krankheitscharakteristika

4.2.1 Präoperative Diagnostik

Zur Diagnostik der sporadisch auftretenden nf-NPT und ggfs. bereits vorhandener Metastasen sind multiple Bildgebungsverfahren angewendet wurden, welche mit der Zeit verbessert und durch neue Verfahren ergänzt wurden. Dabei ist bei lediglich 3 Patienten eine Diagnosestellung mit nur einem bildgebenden Verfahren erfolgt, bei den restlichen 38 Patienten wurde eine multimodale Diagnostik und Staging-Untersuchung mit mindestens 2 Untersuchungsmethoden durchgeführt. Als Bildgebungsverfahren wurden die Sonografie, CT, MRT, SMS und Endo-Sonografie sowie Kontrastmittel-Sonografie angewendet. Im Zeitraum 1989-1999 erfolgten insgesamt 50 bildgebende Untersuchungen bei 18 Patienten. Dies entspricht durchschnittlich 2,8 Untersuchungen pro Patient. In Gruppe 2 (2000-2009) wurden insgesamt 83 Untersuchungen bei 23 Patienten durchgeführt, entsprechend 3,6 Untersuchungen pro Patient.

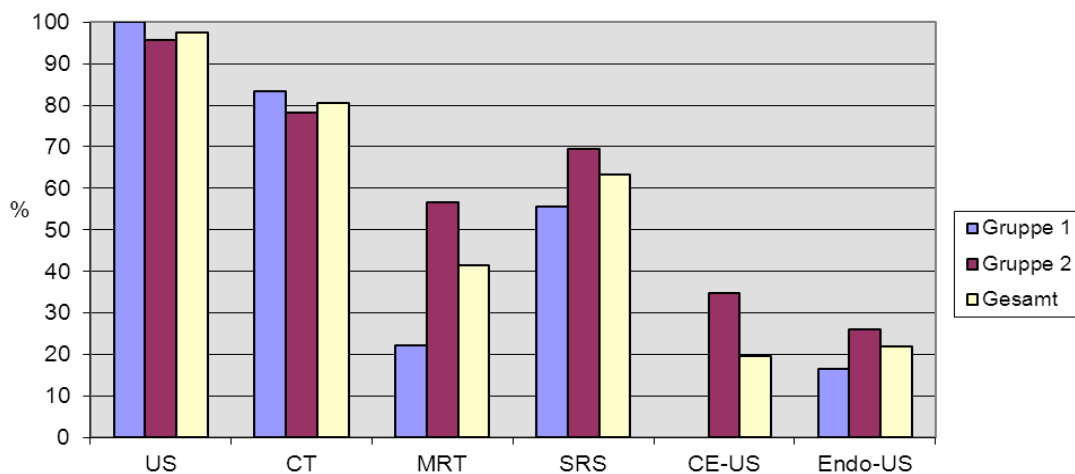


Diagramm 3: prozentuale Verteilung der Bildgebungsverfahren

Bei 40 der 41 Patienten (97,6%) erfolgte eine Abdomensonografie mit positivem Tumor- bzw. Metastasennachweis in 39 Untersuchungen. Der Primärtumor konnte bei 37 Patienten (92,5%) nachgewiesen werden, wobei in 7 Fällen neben dem Pankreastumor ein zusätzlicher Metastasennachweis möglich war. Bei 2 Patienten

konnte sonografisch nur eine Metastase dargestellt werden ohne Sicherung des Primärtumors, eine Abdomensonografie zeigte einen unauffälligen Befund ohne Tumor- bzw. Metastasennachweis.

Im Vergleich beider Untersuchungsgruppen ist kein wesentlicher Unterschied in der Sensitivität der Sonografie zu bestimmen. Während im Beobachtungszeitraum 1989-1999 in allen konventionellen Ultraschalluntersuchungen der Primärtumor oder/und Metastasen nachgewiesen werden konnten, war im Vergleichsbeobachtungszeitraum 2000-2009 in nur einer Untersuchung ein negativer Befund (95,5% positiv).

Als zweithäufigstes Diagnostikverfahren wurde die Computertomografie in 33 der 41 (80,5%) Patientenfälle angewendet. In Gruppe 1 zeigte sich bei allen 15 durchgeführten Untersuchungen ein positiver Nachweis von Tumor oder/und Metastase. Vergleichend zu Gruppe 2, mit positivem Tumor- und Metastasennachweis in 15 von 18 erfolgten CT-Untersuchungen ist eine höhere Detektionsrate in Gruppe 1 zu bestimmen, 100% vs. 83,3%. Ein weiteres diagnostisches Mittel ist die Magnetresonanztomografie (MRT) welche im ersten Beobachtungszeitraum bei 4 Patienten und im späteren bei 13 Patienten durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein deutlich häufigerer Einsatz des MRT in Gruppe 2 mit 57% vs. 22 % in Gruppe 1. Bei allen MRT-Untersuchungen ließen sich der Pankreastumor und ggfs. zusätzlich vorhandene Metastasen nachweisen. Dieses bildgebende Verfahren hat damit die höchste Sensitivität in dem betrachtenden Patientenkollektiv. Eine weitere für diese Tumorentität spezifische diagnostische Möglichkeit bietet die SMS, welche bei insgesamt 26 (63,4%) Patienten veranlasst wurde, wobei in 17 Untersuchungen ein positiver Befund (65,4%) resultierte. Die SMS wurde in der Vergleichsgruppe 2 mit einem Operationsdatum nach 2000 häufiger angewendet, in 69,6% vs. 55,6%. Als ergänzendes diagnostisches Hilfsmittel wurden die CE-US in insgesamt 8 Fällen (19,5%) und die EUS in 9 Fällen (22,0%) eingesetzt, wobei diese Verfahren erst in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung als ergänzendes Verfahren gewonnen haben. Die CE-US wurde ausschließlich für Patienten der zweiten Beobachtungsgruppe dokumentiert, die Endosonografie ebenso mit einem doppelten Einsatz gegenüber der früheren Beobachtungsgruppe.

Einen Überblick über die Anzahl der verschiedenen eingesetzten diagnostischen Methoden und der dadurch erzielten positiven Tumor- und/oder Metastasenachweis gibt die Tabelle 4.

	US	CT	MRT	SMS	CE-US	Endo-US
Gesamt (41 Patienten)						
Anzahl	40	33	17	26	8	9
%	97,6	80,5	41,5	63,4	19,5	22,0
positiver Nachweis	39	30	17	17	6	9
%	97,5	90,9	100	65,4	75,0	100
Gruppe 1 = 1989-1999 (18 Patienten)						
Anzahl	18	15	4	10	-	3
%	100	83,3	22,2	55,6	-	16,7
positiver Nachweis	18	15	4	7	-	3
%	100	100	100	70,0	-	100
Gruppe 2 = 2000-2009 (23 Patienten)						
Anzahl	22	18	13	16	8	6
%	95,7	78,3	56,5	69,6	34,8	26,1
positiver Nachweis	21	15	13	10	6	6
%	95,5	83,3	100	62,5	75	100

Tab. 4: Bildgebende Diagnostik

Neben der bildgebenden Diagnostik wurden die Hormon-Plasmaspiegel bestimmt, inbegriffen Gastrin, Insulin, Serotonin, Glucagon und Somatostatin. Diese Parameter waren bei allen Patienten normwertig.

4.2.2 Tumorlokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors und dessen Größe wurden durch die Anwendung der o.g. diagnostischen Methoden bestimmt. 16 der sporadischen nf-NPT waren im Pankreasschwanz lokalisiert, Tumoren des Pankreaskopfes ließen sich in 14 Fällen bestimmen und in 9 Fällen war der Tumor im Pankreaskorpus lokalisiert. Bei einem Patienten lag ein Tumor im Kopf- und Korpusbereich vor und einem weiteren Patienten mit einer Tumorausdehnung im gesamten Pankreas.

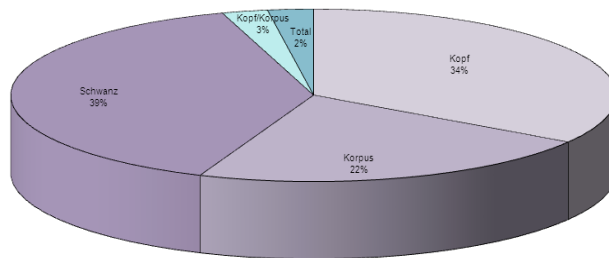


Diagramm 4: Tumorlokalisation im Pankreas (Gesamtpopulation)

4.2.3 Tumorgröße

Die Größe des Primärtumors wurde zunächst präoperativ mithilfe der bildgebenden Verfahren bestimmt, vornehmlich CT-basiert. Nach erfolgter Operation erfolgte eine weitere Größenbestimmung nach histopathologischer Aufarbeitung des Präparates mit Angabe des exakten Tumordurchmessers. In 5 Patientenfällen stellte sich bei kurativer Zielstellung intraoperativ ein deutlich fortgeschrittenes Stadium dar, so dass lediglich ein palliativer Eingriff durchgeführt wurde ohne Resektion des Primärtumors. Die histopathologische Tumorgröße wurde in diesen Fällen mit 0 mm gewertet. Dieser sich erst intraoperativ ergebene Therapiewechsel betraf 4 Patienten des früheren Beobachtungszeitraumes und 1 Patienten des späteren Zeitabschnittes ab 2000.

Die präoperativ bestimmte Tumorgröße des gesamten Patientenkollektives betrug durchschnittlich 55 mm (2-250), im Zeitraum 1989-1999 mit einem Durchschnitt von 56 mm (20-100) gegenüber 54 mm (2-250) im Zeitraum 2000-2009. Die diagnostisch bestimmte Tumorgröße war im Durchschnitt nahezu identisch und zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,89$). Vergleichend zeigte sich in

Gruppe 2 eine größere Spannweite mit Tumorgrößen von 2-250 mm gegenüber der zur Gruppe 1 zugeteilten Tumoren mit einer Größe von 20-100 mm.

Bei der histopathologisch bestimmten Tumorgröße ist in der Gesamtheit ein Durchschnitt von 49 mm vorliegend, Gruppe 1 mit 50 mm (0-125) vs. Gruppe 2 mit 49 mm (0-190). Daraus ergibt sich wiederum kein signifikanter Unterschied ($p=0,95$). Die Spannweite ist entsprechend der präoperativ bestimmten Größe ähnlich breit gefächert.

Aufgrund der 5 fehlenden histologischen Tumorgrößen-Bestimmungen und Angabe mit 0 mm nach intraoperativ dargestellter palliativer Situation wurde die histologische Durchschnitts-Tumorgröße verfälscht. Unter Ausschluss dieser Werte ergibt sich im Gesamtkollektiv eine histologisch bestimmte Durchschnittsgröße von 57 mm (1-190).

Im Vergleich beider Zeitabschnitte sind durchschnittlich deutlich kleinere Primärtumoren im jüngeren Zeitintervall mit 51 mm (1-190) gegenüber 64 mm (26-125) in den Jahren 1989-1999 zu ermitteln. Allerdings liegt ebenfalls ein breiteres Größenintervall im zweiten Beobachtungszeitraum vor mit Nachweis von Kleinsttumoren, aber auch überdurchschnittlich großen Primärtumoren.

Es ergibt sich eine Diskrepanz zwischen den bildmorphologisch und histologisch bestimmten Größenangaben. In den Jahren bis 1999 wurde der Tumor histologisch durchschnittlich 9,4 mm größer als bildmorphologisch bestimmt angegeben, dies entspricht einer Abweichung von ca. 17,2%. In Gruppe 2 konnte eine durchschnittlich um 3,7 mm geringere histopathologisch bestimmte Tumorgröße im Vergleich zur Bildmorphologie erhoben werden, entsprechend einer Abweichung von -6,8 %.

Tumorgröße	Gruppe 1	Gruppe 2	Ges	unter Ausschluss der nicht-Tumorresezierten Patienten		
				Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt
bildmorphologisch mm	56	54	55	54,4	54,5	54,4
Spanne	20-100	2-250	2-250	20-100	2-250	2-250
histopathologisch mm	50	49	49	63,8	50,8	57,3
Spanne	0-125	0-190	0-190	26-125	1-190	1-190
Abweichung				+17,2%	-6,8%	

Tab. 5: Tumorgröße

4.2.4 Abhängigkeit der Staging-Befunde von der Tumorgröße

In verschiedensten wissenschaftlichen Abhandlungen ist eine Größenabhängigkeit bezüglich der bildgebenden Detektion suspekter Befunde erwähnt. Zur detaillierten Betrachtung und Subanalyse wurden die Ergebnisse der CT-Befundung und der SMS in Abhängigkeit der Tumorgröße untersucht.

Im gesamten Beobachtungszeitraum bis 1999 wiesen alle nf-NPT einen Mindesttumordurchmesser von 20 mm auf. In dem folgenden Zeitintervall wurden auch kleinere Tumoren detektiert und behandelt.

Mittels CT-Diagnostik konnten wie in Tab. 4 dargestellt alle Tumoren des ersten Zeitabschnittes, jeweils über 20 mm, dargestellt werden. Nach 1999 war ebenfalls in 100% aller Tumoren über 20 mm eine CT-morphologische Darstellung möglich, Schwierigkeiten mit einem deutlichen Sensitivitätsverlust erbrachten kleinere Befunde. Nf-NPT mit einer Durchschnittsgröße von unter 20mm waren nur noch in 50% nachweisbar.

CT	1989-1999	2000-2009	
	>20 mm	<20mm	>20 mm
Negativ	0	3	0
TU	14	1	8
TU+MTS	1	2	4
MTS	0	0	0
Gesamt	15	6	12

Tab. 6: Positive CT-Befunde in Abhängigkeit der Tumorgröße

Mit der SMS war zwischen 1989-1999 in 7 von 10 Untersuchungen (70%) eine Tumoraktivität nachweisbar, davon in einem Fall lediglich eine Metastasendarstellung. Die Primärtumorgröße betrug wiederum mindestens 25 mm. Nach 1999 wurden insgesamt 16 SMS bei nf-NPT durchgeführt, 5 Patienten mit einem Tumordurchmesser von weniger als 25 mm. Bei lediglich einem dieser 5 Patienten (20%) war eine Tumoraktivität szintigrafisch nachweisbar. Bei den größeren Tumoren gelang in 82% ein positiver Nachweis.

SMS	1989-1999	2000-2009	
	>25 mm	<25mm	>25 mm
Negativ	3	4	2
TU	5	1	6
TU+MTS	1	0	3
MTS	1	0	0
Gesamt	10	5	11

Tab. 7: Positive SMS-Befunde in Abhängigkeit der Tumorgröße

4.2.5 Tumorgrading

Aufgrund der geänderten Tumoreinteilung durch die aktualisierte WHO-Klassifikation, insbesondere bezüglich der Grading-Einteilung, und Anwendung der TNM-Klassifikation ist eine vollständige Darstellung der Tumorformel nicht möglich. Für den Beobachtungszeitraum 2000-2009 konnte eine lückenlose Erhebung erfolgen, welche eine Übersicht des initialen Tumorstadiums möglich macht. Eine Gegenüberstellung beider Beobachtungsgruppen ist aufgrund fehlender Daten des ersten Beobachtungszeitraumes nicht möglich.

Die Mehrzahl der nf-NPT ab dem Jahr 2000 zeigte bereits ein lokal fortgeschrittenes Stadium. 57 % wurden als T3 bzw. T4-Stadium klassifiziert, im sehr günstigen T1-Stadium befanden sich lediglich 3 Patienten (13 %), die übrigen 7 Tumoren (30%) wurden histopathologisch als T2-Stadium eingestuft. In der Bewertung der Tumordifferenzierung verhält es sich gegensätzlich. 78 % aller nf-NPT sind durch eine gute Differenzierung gekennzeichnet, entsprechend einem G1-Stadium. Die übrigen 5 Tumoren (22%) zeigen eine mäßige Differenzierung. Entsprechend der Grading-Einteilung konnte in 18 der nf-NPT (78%) ein Ki-67-Index von bis zu 5 % bestimmt werden. Lediglich 5 Tumoren wiesen einen höheren Ki-67-Index bis 20% auf. Eine Übersicht über das initiale Tumorstadium der nf-NPT des Beobachtungszeitraumes 2000-2009 gibt Tabelle 8.

			% von 23
T-Stadium	T1-2	10	43
	T3-4	13	57
Grading	G1	18	78
	G2	5	22
	G3	-	-
Ki-67-Index	<5%	18	78
	-10%	2	9
	-20%	3	13

Tab. 8: Initiales Tumorstadium (2000-2009)

4.2.6 Metastasen

Die Entwicklung von Tumorabsiedlungen ist zu verschiedenen Zeitpunkten einer Tumorerkrankung möglich. Metastasen, welche zur Diagnosestellung vorhanden sind, werden als synchrone Metastasen bezeichnet. Davon zu unterscheiden sind metachrone Metastasen, welche erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten. Bei den 41 Patienten mit sporadisch auftretenden nf-NPT bestand in 24 Fällen (58,5%) eine synchrone Metastasierung. Diese war bei 7 Patienten ausschließlich in regionäre Lymphknoten zu verzeichnen, bei 13 lag bereits eine Tumorabsiedlung in die Leber vor. Weitere Metastasierungsorgane waren in Einzelfällen die Wirbelsäule, die Lunge und das Gehirn.

In der ersten Gruppe lag zum Diagnosezeitpunkt eine synchrone Metastasierung in 61% vor gegenüber 57 % der zweiten Gruppe. Daraus ergibt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorhandenseins synchroner Metastasen vor ($p=0,99$).

Synchrone Metastasierung	1988-1999	%	2000-2009	%	p-Wert
Lymphknoten	6	33,3	1	4,3	
Leber	2	11,1	6	26,1	
Peritoneum	1	5,6	0		
Vertebra	1	5,6	0		
LK+Lunge	1	5,6	0		
LK+Leber	0		5	21,7	
Leber+Gehirn	0		1	4,3	
Gesamt	11	61,1	13	56,5	

Tab. 9: Häufigkeit synchrone Metastasierung

Während bei 24 Patienten eine synchrone Metastasierung vorlag, konnte dies nur bei 10 Patienten mithilfe der präoperativen diagnostischen Untersuchungen und Abbildungen aufgedeckt werden. Die präoperative Detektionsrate einer synchronen Metastasierung war in Gruppe 1 bei 3 von 11 Patienten (27,3%) möglich vs. 7 von 13 Patienten (53,9%) in Gruppe 2.

Synchr. Metastasierung	gesamt	% von 41	1989-1999	% von 18	2000-2009	% von 23
Vorhanden	24	58,5	11	61,1	13	56,5
prä-op. diagnostiziert	10	24,4	3	16,7	7	30,4
Detektionsrate %	41,7		27,3		53,9	
Metachr. Metastasierung	18	43,9	9	50,0	9	39,1

Tab. 10: Nachweis synchroner und metachroner Metastasierung

Die Sicherstellung metachroner Metastasen erfolgte durch die regelmäßige Tumornachsorge, u.a. mit Durchführung eines CT-Abdomens. Bei 44% aller Patienten war im Verlauf der Nachsorge eine metachrone Metastasierung aufgetreten.

In der ersten Gruppe war das Vorkommen metachroner Metastasierungen mit 50 % gegenüber der zweiten Gruppe mit 39,1% sichtlich erhöht, jedoch bei deutlich verlängerter Nachbeobachtungszeit.

Die durchschnittliche Zeit bis zum Nachweis metachroner Filiae betrug bei den Patienten des Operationszeitraumes 1989 bis 1999 60,9 Monate (9-99) und zwischen 2000 und 2009 13,6 Monate (6-39). Daraus ergab sich ein signifikant kürzerer Durchschnittszeitraum zur Detektion metachroner Metastasen in der zweiten Gruppe ($p=0,01$).

4.3 Therapie

4.3.1 Operation

In Abhängigkeit der Tumorumlage, dessen Größe und dem Vorhandensein synchroner Metastasen wurde das operative Vorgehen geplant. Bei Tumoren im Pankreasschwanz erfolgte eine Pankreas-Linksresektion mit simultaner Splenektomie, bei zusätzlich vorhandenen resektablen Organmetastasen wurden diese ebenfalls reseziert. Tumoren des Pankreaskopfes wurden mittels einer partiellen Pankreasduodenektomie (PPD), z.T. pyloruserhaltend (PPPD) operativ entfernt. Kleine Tumoren mit einer Größe < 30 mm konnten in Einzelfällen enukleiert werden. Bei 5 Patienten (12,2%) war der intraoperative Befund deutlich fortgeschritten, so dass lediglich ein palliativer Eingriff erfolgte ohne Entfernung des Primärtumors.

Die Tabelle 11 gibt einen Überblick der angewendeten operativen Verfahren. Der am häufigsten durchgeführte Eingriff stellte die Pankreas-Linksresektion dar (36,6%) entsprechend der vorherrschenden Tumorlokalisation im Pankreasschwanz, und mit eingeschlossener Metastasenresektion sogar in 43,9 % aller operativen Interventionen. Die zweithäufigste durchgeführte Operation waren PPPD und PPD mit 7 von 41 (17,1%) bearbeiteten Patientenfällen, mit zusätzlicher Metastasenresektion in 22%. Die E nukleation stellte mit 12,2 % den dritthäufigsten kurativen Eingriff dar, darunter einmal mit einer zusätzlichen Metastasenresektion. Die anderen Operationsvorgehen sind vergleichsweise selten durchgeführt worden.

Operation	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamt	%	
PPPD und PPD	4	3	7	17,1	22,0
PPPD mit Lebersegmentresektion	1	1	2	4,9	
Linksresektion mit Splenektomie	7	8	15	36,6	43,9
Linksresektion mit Lebersegmentresektion	0	3	3	7,3	
E nukleation	1	3	4	9,8	12,2
E nukleation mit Metastasenresektion	1	0	1	2,4	
Pankreassegmentresektion	0	2	2	4,9	
Multiviszeralresektion	0	2	2	4,9	
GE+biliodigestive Anastomose	3	0	3	7,3	12,2
Exploration und Cholezystektomie	1	1	2	4,9	

Tab. 11: Übersicht operatives Vorgehen

4.3.2 Adjuvante Therapie

Als adjuvante Therapie sind verschiedene Prozeduren zum Einsatz gekommen. Diese wurden in Abhängigkeit des Krankheitsstadiums und des entsprechenden aktuellen wissenschaftlichen Standards festgelegt. 23 der 41 Patienten erhielten im gesamten Beobachtungszeitraum keine weiterführende Therapie, das entspricht einem prozentualen Anteil von 56%. Bei 2 Patienten (4,8%) wurde eine alleinige systemische Chemotherapie durchgeführt, weitere unimodale Therapieregimente mit Durchführung einer transarteriellen Chemoembolisation (TACE), Somatostatinanaloga oder selektiven internen Radiotherapie (SIRT) erfolgten jeweils bei einem Patienten (2,4%). Deutlich häufiger wurde eine multimodale Behandlung angewendet, welche immer eine Polychemotherapie beinhaltete. Von insgesamt 13 Patienten (32%) erhielten 6 eine Kombination von Biotherapie mittels Somatostatinanaloga und Polychemotherapie, 3 Patienten TACE oder SIRT in Kombination mit einer Chemotherapie, weitere 3 Somatostatinanaloga-TACE oder-SIRT mit einer Chemotherapie und bei einem Patienten eine Chemo- und Radiotherapie.

4.4 Überlebensanalyse

4.4.1 Follow-Up-Zeit

Bei allen 41 Patienten der untersuchten Gesamt-Kohorte erfolgte 04/2009 ein Follow-Up mit Bestimmung des Überlebensstatus. Aufgrund der verschiedenen Operationszeitpunkte ergaben sich unterschiedliche Follow-Up-Zeiten, welche die Zeit von Operationszeitpunkt bis zum Ereignis Tod oder dem zuletzt bestimmten Überlebensstatus bestimmt. Daraus resultiert eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 57,3 Monaten (1-223), wobei sich in der Untersuchungsgruppe 1 aufgrund des zeitigeren Operationsdatums eine durchschnittliche Follow-Up-Zeit von 84,1 Monaten (1-223) vs. Gruppe 2 mit 36,4 Monaten (1-122) ergab.

4.4.2 Outcome

Drei der 41 Patienten sind noch postoperativ, innerhalb von 30 Tagen nach der Operation, an der fortgeschrittenen Erkrankung und sich daraus ergebenden Komplikationen verstorben (7,3%). Weitere 11 Patienten (27%) des Gesamtkollektivs sind im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes verstorben (DOD). Bei 15 (37%) der überlebenden Patienten sind Metastasen oder Rezidive bekannt (AWD), welche therapiert werden. Die übrigen 12 Patienten (29%) waren zum Zeitpunkt des Follow-Up ohne Beeinträchtigung und Folgen ihrer behandelten Tumorerkrankung (NED).

Outcome	Gesamt	%	Gruppe 1	%	Gruppe 2	%
AWD	15	36,6	6	33,3	9	39,1
DOD	14	34,1	8	44,4	6	26,1
NED	12	29,3	4	22,2	8	34,8

Tab. 12: Übersicht Outcome

4.4.3 Überleben

Das kumulative Gesamtüberleben im Beobachtungszeitraum 1989-1999 erbrachte ein 5-Jahres-Überleben von 77,8% und eine 10-Jahres-Überlebensrate von 72,2%. In der späteren Untersuchungsgruppe war lediglich eine 5-Jahres-Überlebensrate von 66,7% zu ermitteln.

5 Diskussion

Die nichtfunktionellen neuroendokrinen Pankreastumoren sind aufgrund ihres biologischen Verhaltens eine kleine, jedoch bedeutsame Subgruppe aller NPT. 25% aller NPT produzieren keine Hormone bzw. biogene Peptide und werden dementsprechend erst durch ein lokales Tumorwachstum oder eine vorhandene Metastasierung symptomatisch, wobei in diesem meist fortgeschrittenen Stadium eine kurative Therapie nicht mehr eingeleitet werden kann. Prognostische Parameter für ein langes Überleben bei nf-NPT sind u.a. das Fehlen von Lebermetastasen und eine potentiell kurative Tumorsektion [48], was eine frühzeitige Diagnosestellung der Erkrankung erfordert. Verbesserte bildgebende Verfahren und neue Techniken führten zu einer erhöhten Sensitivität in der Diagnosestellung maligner Prozesse in den letzten Jahren. Allen voran konnten in der CT-Technologie hochauflösende Darstellungsverfahren und Kontrastmittelstudien weiterentwickelt werden. Zudem ist eine stetig zunehmende Verfügbarkeit und Anwendung der CT zu verzeichnen.

Diese Arbeit untersucht einerseits die Veränderung der diagnostischen Genauigkeit des weitverbreiteten und als Standardverfahren in der Diagnostik von NPT gewerteten CTs im Vergleich zweier zeitlich aufeinanderfolgender Dekaden. Um eine suffiziente Detektion und prognostische Vorhersage von nf-NPT zu erreichen sind neben dem CT zusätzlich weitere Bildgebungsverfahren, wie Ultraschall, CEUS, EUS und MRT notwendig, welche aufgrund der spezifischen Funktions- und Anwendungsweise möglicherweise CT-negative Metastasen darstellen können [36, 46, 52, 54, 55].

Die Patientencharakteristika der beiden vergleichenden Gruppen sind annähernd identisch. Die Geschlechtsverteilung zeigte in beiden Gruppen einen überwiegenden männlichen Anteil auf. Das mediane Alter war annähernd gleich mit 56 vs. 57 Jahre. Jedoch konnte eine Verschiebung der Altersspanne bestimmt werden. Während in Gruppe 1 das Erkrankungsalter zwischen 17 und 64 Jahren lag, wies die Gruppe 2 ein höheres Erkrankungsalter zwischen 30 und 79 Jahren auf. Zwischen 1989-1999 wurden 2 Patienten im Alter von 17 und 26 Jahren mit

einem sporadisch auftretenden nf-NPT operiert, was in diesem jungen Alter eine äußerst seltene Tumorentität ist und erst ab dem 40. Lebensjahr eine zunehmende Inzidenz aufweist. In einer Arbeit von *Halfdanarson et al.* betrug das Durchschnittsalter von 1346 Patienten mit einem nf-NPT 58,8 Jahre, entsprechend dem dieser Arbeit zu Grunde liegende verhältnismäßig sehr kleinen Kollektiv. Weiterhin konnte er einen deutlichen Inzidenzanstieg ab dem 40. Lebensjahr aufzeigen. Im jüngeren Alter war lediglich eine Inzidenz von 1,3/1 Mio. zu bestimmen. Die höchste Inzidenz konnte er zwischen 60 und 79 Jahren bestimmen mit 13/1 Mio. [21].

Ab dem Jahr 2000 wurden 5 Patienten im Alter über 70 Jahren operiert, gegenüber lediglich einem Patienten bis 1999. Dies könnte ein Hinweis auf eine zunehmende operative Intervention auch im fortgeschrittenen Lebensalter sein. Durch eine kontinuierliche Verbesserung der operativen und anästhesiologischen Möglichkeiten steht auch älteren Patienten mit ggfs. vorliegenden Komorbiditäten eine operative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Da nur eine radikale Operation mit Entfernung des Primärtumors, sowie ggfs. vorhandener solitärer Metastasen eine kurative Option darstellt, sollte auch ausgewählten Patienten in fortgeschrittenem Lebensalter diese Behandlungsmöglichkeit eingeräumt werden. Dies entspricht auch einem allgemeinen Trend in der Chirurgie, nachdem heutzutage häufiger auch ältere Patienten größeren Operationen unterzogen werden können, ohne einen Zuwachs an Komplikationen oder gar Mortalität in Kauf nehmen zu müssen. Das trifft auch auf Operationen des Pankreas zu [38].

Im gesamten Patientenkollektiv erfolgte in 93% eine multimodale Diagnostik, wobei das häufigste diagnostische Instrument die Sonografie mit einem Anteil von 98%, gefolgt vom CT mit 80% war. Die Durchführung dieser beiden Untersuchungen war in den Untersuchungszeiträumen nahezu identisch. Der ubiquitär verfügbare und einfach durchführbare Ultraschall, auch im ambulanten Bereich, stellt eine Basisdiagnostik bei abdomineller Schmerzsymptomatik dar.

Die Tumorbiologie und das Wachstumsverhalten der nf-NPT bedingen eine meist erst späte und uncharakteristische Symptomatik, u.a. unklare abdominelle Beschwerden. Neben laborchemischen Untersuchungen zählt eine

Abdomensonografie zur Basisdiagnostik. Die Qualität dieser einfachen und am häufigsten angewendeten Bildgebung ist jedoch stark untersucherabhängig. Zur Sicherung sonografisch auffälliger Befunde oder zur weiteren Abklärung unklarer abdominaler Schmerzen ohne sonografisches Äquivalent wird meist ein Kontrastmittel-CT des Abdomens durchgeführt. Diese Untersuchung ist heutzutage als Primärdiagnostikum bei NPT zur Diagnosesicherung und Beurteilung des Tumors zu werten [52]. Bei vorliegenden relativen Kontraindikationen, wie z.B. einer stark eingeschränkten Niereninsuffizienz oder ausgeprägter Kontrastmittelallergie ist ggfs. eine MRT-Untersuchung möglich.

Eine deutliche Anwendungssteigerung konnte in der MRT-Diagnostik nachgewiesen werden. Im Zeitraum bis 1999 wurden in 22% gegenüber dem folgenden Zeitabschnitt mit 57% MRT-Untersuchungen durchgeführt, was einer 2,5-fachen Erhöhung entspricht. Diese erhobenen Zahlen entsprechen denen in der Literatur und sind mit der zunehmenden Bedeutung in der Diagnostik von NPT aufgrund technologischer Weiterentwicklungen vereinbar. In verschiedensten Untersuchungen zeigte das MRT im Vergleich zum CT insbesondere eine deutlich höhere Sensitivität in der Detektion von Lebermetastasen bei fehlender Strahlenexposition und hoher Gewebeauflösung [12, 17, 52, 54], so dass diese immer zugänglichere Untersuchung in Bedeutung und Wertigkeit im Rahmen der Staginguntersuchung, vordergründig zur Abklärung einer Organmetastasierung anstieg.

In beiden Zeitabschnitten zeigte sich eine ähnlich häufige Anwendung des CT-Abdomen mit 83% vs. 78% in der späteren Gruppe. Eine Abnahme der CT-Diagnostik zu Gunsten des häufiger angewendeten MRT ist nicht ersichtlich. Dies bestätigt den hohen diagnostischen und unveränderten Wert des CT-Abdomens. Es ist aber auch ein Hinweis auf eine mögliche zunehmend unkritische Anwendung und Indikationsstellung für verschiedene bildgebende Verfahren bei einem Patienten, was vor allem unter ökonomischen Aspekten kritisch gesehen muss.

Des Weiteren konnte ein neuentwickeltes diagnostisches Mittel angewendet werden. Ein CE-US wurde erst durch die Weiterentwicklung der sonografisch-digitalen Bildverarbeitung und im besonderen Maße der verwendeten

Kontrastmittel möglich und erlangt einen immer größeren Stellenwert in der Diagnostik kleinster Tumoren [30, 42]. In unserem Beobachtungszeitraum war erst nach dem Jahr 2000 eine Anwendung des CE-US in 35 % Fällen zu verzeichnen.

Mit diesem Verfahren können auch Befunde gesichert werden, welche gegebenenfalls durch andere bildgebende Verfahren nicht erfasst werden. In der Literatur wird mittels CE-US eine diagnostische Sensitivität von Pankreastumoren und ggfs. vorhandener Lebermetastasen von 82-92 % [30, 42] beschrieben. Die von unserer Patientengruppe ermittelte Sensitivität für die Darstellung der malignen Befunde lag mit 75% unter denen in der Literatur angegebenen Werten. Aufgrund der nur geringen absoluten Anzahl von 8 CE-US sind diese erhobenen Werte jedoch nur sehr eingeschränkt beurteilbar.

Eine Beurteilung von CE-US-positiven Befunden sollte möglichst jedoch in Kombination mit weiteren diagnostischen Verfahren erfolgen, da eine Differenzierung und Dignitätsbestimmung nicht sicher bestimmt werden kann. *Sofuni et al.* haben ein tumorspezifisches Vaskularisations- und Perfusionsverhalten entsprechend der Tumorentität in einer kleinen Untersuchungsgruppe überprüft und für neuroendokrinen Pankreastumoren eine heterogene Hypervaskularisation und Hyperperfusion entgegen einer Hypovaskularisation und -perfusion in Adenokarzinomen mit einer Sensitivität von 87% bestimmt [55]. In einer weiteren Studie von *Malagò et al.* zeigten 63,1% der nf-NPT eine Hypervaskularisation im CE-US, lediglich 18,4 % stellten sich hypovaskularisiert dar, entsprechend der typischen Darstellung eines Karzinoms [39].

Bei den von uns mit CE-US untersuchten 8 Patienten mit nf-NPT konnten in 6 Untersuchungen (75%) sicher ein Pankreastumor nachgewiesen werden, die beiden anderen Untersuchungen waren negativ ohne Nachweis des Primärbefundes oder von Metastasen. Durch den ergänzenden CE-US konnten jedoch keine neuen pathologischen Befunde aufgedeckt werden. In einem Patientenfall war überraschenderweise sogar ein negativer CE-US bei sicherem Tumornachweis im konventionellen US, was als Indiz für eine deutliche Untersucherabhängigkeit einer Ultraschalluntersuchung gewertet werden kann.

Die ebenfalls in der NPT-Diagnostik angewendeten bildgebenden Verfahren, wie EUS und SMS zeigen in den späteren Zeitabschnitten einen geringen Anwendungszuwachs. Der EUS wurde im Zeitraum bis 1999 in 17% und im darauffolgenden Zeitabschnitt in 26% durchgeführt, gesamt in 22%. Diagnostische Bedeutung hat die EUS unter anderem auch in der Detektion von nf-NPT bei Patienten mit einem MEN-1-Syndrom, da diese Tumoren die häufigste MEN-1-bedingte Mortalitätsursache darstellen. In 2 Arbeiten ebenfalls aus dem ENETS-zertifizierten Zentrum der Phillips-Universität Marburg wurde die Sensitivität der EUS und Reproduktion der Ergebnisse bei NPT bei MEN-1-Patienten untersucht. Dabei konnte die EUS im Vergleich zum CT und SRS als sensitivste Bildgebung in der Detektion kleiner NPT bis zu 10 mm bestimmt werden. In nur 8% war ein CT-morphologischer Nachweis EUS-positiver Befunde möglich [29, 34].

In dieser Untersuchung konnte ebenfalls ein 100% Nachweis der primären Tumorbefunde erhoben werden. Jedoch ergibt sich kein weiterer Informationszuwachs durch die zusätzliche Anwendung eines EUS bei CT- oder MRT-positiven Befunden. Allenfalls bei metastasierter Erkrankung eines neuroendokrinen Tumors ohne Nachweis des Primärbefundes wäre eine EUS aufgrund der mitunter höchsten Sensitivität im Nachweis kleinster NPT bis zu 10 mm zielführend.

Die SMS wurde deutlich häufiger angewendet mit 56 % und 70%, im Gesamtzeitraum in 63%. Dies ist somit die nach dem US und CT häufigste durchgeführte Untersuchung und spiegelt als Ganzkörper-Funktionsuntersuchung den hohen Stellenwert in der Diagnostik der NPT dar. Mittels der SMS ist eine Abgrenzung gegenüber exokrinen Pankreastumoren möglich, was eine hohe prognostische und therapeutische Relevanz hat.

Durch das erst 2008 zugelassene Radiopharmakon ^{99m}Tc -Tektrotyd resultieren aufgrund besserer physikalischer Eigenschaften des Technetium-99m mit höher verwendbaren Aktivitäten eine verbesserte Bildqualität und eine erhöhte Sensitivität gegenüber Indium-Octreotid (OctreoScan[®]) [18]. Der Einsatz dieses neuen Radiopharmakon ist jedoch erst wenige Jahre möglich, so dass sich in diesem Patientenkollektiv eine erhöhte Inzidenz im Nachweis des Tumors sowie entsprechender Metastasen noch nicht widerspiegelt. Jedoch ist zukünftig mit

einer besseren Detektion neuroendokriner Tumoren durch diese funktionelle Untersuchung zu erwarten. Der limitierende Faktor der SMS besteht in der unzureichenden anatomischen Lokalisation der Herdbefunde, welche durch eine Octreotid-SPECT/CT-Untersuchung möglich ist.

Die SMS hat in der Darstellung von nf-NPT eine Sensitivitätsrate von 80-95 % [14]. Ihre Aussagekraft bei kleinen Befunden ist jedoch ebenfalls limitiert, Schwierigkeiten bei der Erkennung maligner Tumoren mit einem Durchmesser unterhalb von 25 mm werden in der Literatur angegeben [23]. Aufgrund der meist ausgeprägten Tumorgroße zum Diagnosezeitpunkt von ca. 5-6 cm ist ein hoher szintigrafischer Nachweis erklärbar. Eine diagnostische Herausforderung bilden kleine sporadisch auftretende nicht-funktionelle Tumoren. Die Untersuchungsbefunde decken sich mit den Literaturangaben. Im ersten Zeitabschnitt ließen sich 6 von 10 nf-NPT szintigrafisch nachweisen, wobei alle Tumoren einen Mindestdurchmesser von 26 mm aufwiesen. In der Darstellung von vorliegenden Metastasen hatte die SMS deutlich größere Schwierigkeiten, lediglich 25 % konnten verifiziert werden. In der späteren Dekade war eine Tumor- und Metastasendarstellung ähnlich häufig mit 62,6 bzw. 27,3 %. Bei genauerer Betrachtung der entsprechenden Tumorgroßen ist entsprechend der angegebenen Literatur eine Größenabhängigkeit erkennbar. 90% aller SMS-gesicherten Tumoren erreichten eine Größe von mindestens 25 mm, demgegenüber hatten 67% der SMS-negativen Tumoren einen Durchmesser unter 25 mm. Aufgrund der geringen absoluten Patientenzahl sind diese Ergebnisse jedoch nur hinweisend ohne eine statistische Aussagekraft. Dennoch spiegelt sich ebenfalls eine diagnostische Lücke in der Sicherung kleiner Primärtumoren dar. Durch US, CT und MRT sind meist auch kleinere morphologische Veränderungen detektierbar, jedoch bleibt durch diese Verfahren eine Differenzierung der fraglichen Läsion unzureichend bewertet.

Im Rahmen technischer Weiterentwicklung ist in den letzten Jahren ein neuentwickeltes Verfahren von Bedeutung, welches allerdings in dem untersuchten Patientenkollektiv noch nicht angewandt wurde. Das PET mit ⁶⁸Ga-DOTATOC in Kombination mit einer CT-Untersuchung ist der Octreotid-Szintigraphie überlegen [7, 32]. Mit diesem Verfahren können neuroendokrine Tumoren und deren

Metastasen ab einer Größe von 7 mm diagnostiziert werden, während es vergleichend mit der Octreotid-Szintigraphie Schwierigkeiten in der Erkennung maligner Tumore mit einem Durchmesser unterhalb von 25 mm gibt [23]. Des Weiteren ist durch den zeitgleich kombinierten Einsatz mit einem CT eine anatomische Zuordnung möglich. Diese PET/CT-Untersuchung ist sehr kostenintensiv und es gibt bisher keine generelle Kostenübernahme durch die Krankenkassen im Rahmen der Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren. Weiterhin ist sie momentan nur in wenigen Zentren verfügbar, was einen breiten und routinemäßigen Einsatz noch unmöglich macht. Perspektivisch ist ein größerer Stellenwert eines PET/CT in der Diagnostik und ggfs. auch in der Nachsorge zu erwarten.

Im Vergleich beider Untersuchungszeiträume ist eine kaum geänderte Wertigkeit der diagnostischen bildgebenden Verfahren ersichtlich. Während sich die konventionelle Sonografie und das CT als Primärdiagnostikum bestätigt haben, konnte eine deutliche Zunahme an MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden. Die SMS als funktionelles Verfahren mit der Möglichkeit einer Differenzierung und Sicherung neuroendokriner Tumoren ist ebenso als wichtiges Instrument in der Diagnostik der NPT bestätigt.

Perspektivisch wird die Sonografie in Ihrer Bedeutung als Erstdiagnostikum und richtungsweisende Untersuchung auch weiterhin bestehen bleiben, da diese Untersuchung ubiquitär zur Verfügung steht und auch im ambulanten Bereich weit verbreitet, schnell und nicht-invasiv sowie ohne Strahlenexposition durchführbar ist. Neben dem standardmäßigen CT-Abdomen werden zunehmend weitere bildgebende Verfahren, v.a. das MRT in Diagnostik und Staging der nf-NPT angewendet werden. Die SMS als funktionelle Untersuchung ist v.a. zur Differenzierung neuroendokriner Erkrankungen wegweisend. Neue Techniken, wie das PET/CT können hilfreich in der Detektion kleiner Tumoren und Metastasen sein. Dies ist gegenwärtig aufgrund der geringen Verfügbarkeit nur in ausgewählten Fragestellungen möglich.

Ein multimodales Vorgehen in der Diagnostik und Bildgebung der nf-NPT wurde in 93% aller Patientenfälle durchgeführt. Jedoch konnte ab 2000 eine

umfangreichere Bilddiagnostik mit der Anwendung multipler Verfahren nachgewiesen werden. Während von 1989-1999 durchschnittlich 2,8 Untersuchungen bei einem Patienten durchgeführt wurden, sind es in den folgenden 10 Jahren 3,6 Untersuchungen.

Die Anwendung mehrerer diagnostischer Mittel zur Abklärung pathologischer Befunde ist unter anderem einer breiteren Verfügbarkeit sowie schnellerer Untersuchungszeiten geschuldet. Erst durch kontinuierliche technische Weiterentwicklung ist eine immer bessere Diagnostik in Ausmaß und Sicherheit möglich.

Bezüglich der erhobenen diagnostischen Befunde konnten im Zeitraum 1989-1999 in allen CT- und US-Untersuchungen der Primärtumor oder bereits vorhandene Metastasen nachgewiesen werden, in den nachfolgenden 10 Jahren war lediglich in 83 % der CT-Diagnostik und in 95% der Sonografien ein positiver Befund zu erheben. Ein signifikanter Unterschied im Vergleich beider Zeitabschnitte liegt nicht vor. Die gezeigte Diskrepanz kann durch mehrere Parameter bedingt sein. Zum einen ist die Beurteilung vor allem der Sonografie stark untersucherabhängig, zum anderen ist die Tumorgöße von entscheidender Bedeutung. In älterer Literatur wurden verhältnismäßig geringe Identifikationsraten mittels US, CT und MRT von weniger als 20% bei NPT <1cm angegeben, Tumoren zwischen 1 und 3 cm konnten in 30-40% nachgewiesen werden und größere Tumoren in über 75%. In neueren Untersuchungen konnte eine deutlich verbesserte Sensitivität erreicht werden, für die Sonografie von nahezu 100% [39], für das CT von 86-92 % und MRT mit 91% bestimmt werden [26, 45], wobei keine Größenabhängigkeit angegeben wurde. Die von uns ermittelten Sensitivitätsraten im Gesamtkollektiv von 98% bei US, 91% bei CT und 100% bei MRT werden somit von anderen Literaturangaben bestätigt. Die jedoch bereits diskutierte Diskrepanz zwischen den Untersuchungsgruppen mit einer schlechteren Darstellung von Tumor und/oder Metastasen mittels CT und Sonografie im jüngeren Zeitabschnitt lässt vermehrt kleinere und somit erschwert detektierbare Tumoren vermuten. Zusammenfassend besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten bezüglich des durchschnittlichen präoperativ

gemessenem Tumordurchmessers von 56 mm vs. 54 mm ($p=0,89$) und des histopathologisch bestimmten Durchmessers 50 mm vs. 49 mm ($p=0,95$). Diese hoch erscheinende Primärtumorgröße ist äquivalent zu anderen wissenschaftlichen Untersuchungen mit ebenfalls durchschnittlich 6 cm Tumordurchmesser zum Diagnosezeitpunkt [48] und kann wiederum als ein Indiz für eine erst sehr späte Symptombildung der nf-NPT gewertet werden.

Nach genauerer Betrachtung der absoluten Tumordurchmesser ist entsprechend der Tumorgröße ein deutlicher Sensitivitätsverlust bezüglich der CT-basierten Tumordetektion bei Tumoren unter 2 cm zu beobachten. Im Beobachtungszeitraum 1989-1999 hatten alle Tumoren histopathologisch gemessen, bzw. präoperativ bildgebend mindestens einen Durchmesser von 26 mm. Alle diese Befunde konnten mit dem CT gesichert werden. Demgegenüber waren im Zeitraum 2000-2009 doch deutlich kleinere Tumoren eingeschlossen. Von 18 Patienten mit Durchführung einer präoperativen CT-Diagnostik war in 3 Fällen eine Tumordetektion nicht möglich, wobei postoperativ der histopathologische Tumordurchmesser jeweils unter 2 cm bestimmt wurde. Alle Tumoren über 20 mm konnten sicher computertomografisch gesichert werden, entsprechend den Ergebnissen zw. 1989 und 1999. Bei den kleineren Tumoren war lediglich ein Nachweis in 50% möglich. Eine Aussage bezüglich einer Sensitivitätssteigerung in der Diagnostik kleiner Befunde mit einem maximalen Tumordurchmesser von 2 cm lässt sich bei fehlender Kontrollgruppe nicht treffen.

Unter Ausschluss der letztendlich palliativ operierten Patienten zeigte sich weiterhin eine deutliche, jedoch nicht signifikante Differenz der histopathologischen Tumorgröße. In Gruppe 1 konnte durchschnittlich eine Tumorgröße von 64 mm gemessen werden, in Gruppe 2 lediglich 51 mm. Des Weiteren ist eine größere Spannweite erkennbar. Es konnten in jüngerer Zeit auch kleine nf-NPT mit deutlich besserer Prognose gesichert werden. Andererseits wurden auch Patienten mit größeren Primärtumoren und ggfs. begrenzt metastasierten Stadien operiert, entsprechend des geänderten Managements.

Im Gesamtbeobachtungszeitraum wurden 5 Patienten trotz primär kurativer Therapieplanung, welche sich auf die präoperativen Staginguntersuchungen begründet hatte, letztendlich palliativ operativ versorgt, da sich der intraoperative

Befund weiter fortgeschritten als erwartet darstellte und dadurch keine Möglichkeit einer kurativen Intervention bzw. einer mindestens 90%-igen Tumormassen-Reduktion mehr gegeben war. Vier dieser Patienten wurden im Zeitraum bis 1999 operiert, dies entspricht 22% aller Patienten dieses Zeitintervalls. Im folgenden Zeitraum betraf dies einen Patienten, entsprechend 4 %. Die Reduktion der Fehleinschätzung bezüglich der Tumorausdehnung und seiner Operabilität lässt eine kontinuierliche diagnostische Qualitätssteigerung vermuten. Ein weiteres Indiz einer geringeren diagnostischen Sicherheit im früheren Beobachtungszeitraum ist eine deutlich abweichende Tumorgößenbestimmung zwischen präoperativer Bildgebung und histopathologischem Ergebnis. Nach Ausschluss der palliativ operierten Patienten ergab sich in Gruppe 1 ein präoperativ zu niedrig bestimmter Tumordurchmesser mit einer durchschnittlichen Abweichung von 17,2 %. Zwischen 2000 und 2009 war lediglich in einem Fall ein Understaging mit folgender palliativer Intervention zu verzeichnen, weiterhin war die histopathologische Tumorgößenbestimmung annähernd der präoperativen Bildgebung gleich, sogar mit einem geringen durchschnittlichen Overstaging von 6,8 %.

Die Ergebnisse allein geben einen Hinweis auf eine zunehmend bessere diagnostische Sicherheit und Therapieplanung, welche neben verbesserten Technologien auch durch einen zunehmend multimodalen Einsatz verschiedenster Untersuchungen begründet ist und weiter optimiert wird.

Bezüglich der Detektion synchroner Metastasen könnte aufgrund der ermittelten Raten ebenso ein Hinweis für eine zunehmende Diagnosegenauigkeit vermutet werden. Bei nicht signifikantem Unterschied in der Inzidenz synchroner Metastasen ($p=0,99$) sind sowohl präoperativer Metastasennachweis sowie deren -verteilung in beiden Untersuchungsgruppen verschieden. Während im Zeitraum 1989-1999 in 11 Patienten (61,1%) eine synchrone Metastasierung vorlag, war dies mithilfe der präoperativ durchgeführten Bildgebung in nur 3 Fällen (16,7%) nachweisbar. Dies entspricht einer Detektionsrate von 27,3%. In der nachfolgenden Beobachtungszeit lag in 56,5 % eine synchrone Metastasierung vor, in den Staginguntersuchungen war in 30,4 % ein Metastasennachweis erbracht,

entsprechend einer Detektionsrate von 53,85%. Die annähernd doppelt so hohe Detektionsrate in jüngerer Zeit ist durch mehrere Faktoren begründet. Neben einer verbesserten Bildgebung ist ein Metastasennachweis in Abhängigkeit des befallenen Organes zu diskutieren.

In den Vergleichsgruppen fällt eine deutliche Zunahme an Fernmetastasen auf. Von 1989-1999 lag in 27,8% eine Fernmetastasierung vor, vergleichend zum späteren Zeitabschnitt mit ungefähr dem doppelten Vorkommen, in 52,2 %. Umgekehrt verhält es sich bei der solitären LK-Metastasierung mit gehäuftem Auftreten in der ersten Gruppe mit 33,3% vs. 4,3%, ein ausschließlich lokalisierter maligner nf-NPT lag in 38,9% vs. 43,5% vor.

Der bildmorphologische Nachweis von tumorsuspekten Raumforderungen ist abhängig vom verwendeten Verfahren und der Größe des Befundes. Somit können meist sehr kleine Metastasen nicht mit den in der Routine angewendeten US- und CT-Untersuchungen gesichert werden. Besonders schwierig ist die Bestimmung von Lymphknotenmetastasen. *Roche et al.* untersuchten den regionären Lymphknotenbefall bei Patienten mit einem Pankreasadenokarzinom. 9% der Lymphknoten unter 5 mm waren metastatisch verändert, 36% und 17% der 5-10mm bzw. über 10 mm großen Lymphknoten [51]. Allein die CT-Diagnostik ist in der Detektion von Lymphknotenmetastasen unzureichend. Um das präoperative Tumorstaging zu optimieren ist ein multimodales Verfahren möglichst mit dem Einsatz einer funktionell-anatomischen Ganzkörper-Bildgebung (ggfs. Octreotid-SPECT) zu überlegen. Die höchste Auflösung mit Nachweis von Tumorstrukturen ab 5 mm hat momentan nur ein ⁶⁸Ga GODATOC-PET/CT, welches jedoch sehr kostenintensiv und nur wenig verfügbar ist und nicht als Standard-Diagnostikum gezählt werden kann. Wenn dies nicht zur Verfügung steht, sollte eine SMS in Kombination mit einem CT durchgeführt werden, was die nächsthöchste Sensitivität aufweist. Eine sichere Indikation zum PET/CT stellt ein metastasierter neuroendokriner Tumor ohne sicher nachgewiesenen Primärtumor dar [49].

Als Ursache des zunehmenden Anteils metastasierter Erkrankungen in dieser Untersuchungsgruppe ist eine gezielte Patientenselektionierung zu diskutieren. Aufgrund der hochspezialisierten Zentren erfolgt eine ausgewählte Patientenzuweisung, v.a. bei ausgedehnten Befunden oder fortgeschrittener

metastasierter Erkrankung, welche durch die peripheren Kliniken nicht adäquat versorgt werden können. Der Klinik für Visceral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Philipps-Universität Marburg, als Kompetenzzentrum für neuroendokrine Pankreastumoren, werden somit vermutlich zunehmend Patienten mit einem fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumor des Pankreas zur möglichst kurativen Operation, entsprechend des aktuellen therapeutischen Regimes vorgestellt. Dies würde sich in einer erhöhten Rate synchroner Metastasierungen sowie einem mitunter größer werdenden Tumordurchmesser widerspiegeln.

Aufgrund einer Verschiebung des therapeutischen Regimes zu Gunsten einer aggressiven Operation auch bei Nachweis solitärer Metastasen sind in den letzten Jahren deutlich mehr Patienten im metastasierten Stadium operiert worden. Mit einer radikalen Operation bei einem initial metastasiertem Stadium eines zumeist langsam wachsenden nf-NPT wurde in mehreren Studien eine deutliche Prognoseverbesserung [25] erreicht, sowie ein daraus resultierendes 5-JÜL zwischen 59,9% und 73% [3, 10, 11, 53].

Möglichst sollte eine R0-Resektion, welche in bis zu 62% bei lokalfortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen möglich ist, erreicht werden [15, 16, 24]. Eine zytoreduktive Chirurgie mit der Entfernung von mindestens 90 % der Tumormasse (Debulking) und anschließender palliativer Maßnahmen kann ebenfalls die Prognose begünstigen. *Cusati et al.* wiesen bei hepatisch-metastasierten nf-NPT-Patienten ein tumorfreies 1- und 5-JÜL von 53,7% bzw. 10,7% nach erfolgreicher R0-Resektion nach. Patienten mit einer Debulking-Operation erreichten immerhin in 58,1% und 3,5% ein 1- bzw. 5-Jahres progressionsfreies Überleben. Die Gesamt-5-JÜL metastasierter nf-NPT nach erfolgter formaler R0-Resektion bzw. einer Debulking-OP >90% betrug 59,9 % [11]. Vergleichend konnte in anderen Studien bei einem nicht mehr resektablen Stadium lediglich eine 5-JÜL von 25-29% unter anderen zur Verfügung stehenden palliativen Maßnahmen erreicht werden [10, 59]. Für ein Metastasenvolumen von über 50% des Leberparenchyms konnte durch eine radikale Operation keine Prognoseverbesserung erzielt werden, so dass in diesem Stadium lediglich palliative Maßnahmen in Frage kommen [5]. Mit dem Wissen einer verbesserten Prognose mit Verlängerung der Lebenszeit durch eine radikale Operation, auch von

synchronen bzw. metachronen Metastasen, sowie von Lokalrezidiven werden immer mehr Patienten auch im metastasierten Stadium einer operativen Intervention zugezogen, wie sich dies auch im Zeitraum von 2000-2009 gegenüber 1989-1999 widerspiegelt. Allerdings sind eine hohe Rezidivrate sowie der Nachweis metachroner Metastasen bei initial metastasierter Erkrankungen bekannt. *Sarmiento et al.* konnten in einem Patientenkollektiv von 170 hepatisch-metastasierten neuroendokrinen Karzinomen mit formaler R0-Resektion eine Rezidivrate von 59% in 5 Jahren bestimmen [53].

In der Inzidenz synchroner (Lymphknoten- und Organmetastasen) und auch metachroner Metastasen ließ sich zwischen 1989-1999 und 2000-2009 kein signifikanter Unterschied bestimmen ($p=0.99$, $p=0.84$). Jedoch konnte in den letzten 10 Jahren ein signifikant kürzeres Zeitintervall bis zur Detektion von metachronen Metastasen oder eines Rezidivs durch ein Kontroll-CT erhoben werden ($p=0.01$). Bei den Patienten des ersten Beobachtungszeitraumes traten erst im Durchschnitt nach 61 Monaten metachrone Metastasen auf, in der zweiten Gruppe konnte bereits nach durchschnittlich 14 Monaten eine metachrone Metastasierung oder ein Rezidiv nachgewiesen werden. Diese auffallende Diskrepanz ist u.a. dem therapeutischen Regimewechsel mit zunehmender operativer Intervention auch im begrenzten metastasierten Stadium mit einer zusätzlichen Resektion synchroner Metastasen geschuldet.

Zwischen 2000 und 2009 wurden 11 initial fernmetastasiert Erkrankte einer potentiell kurativen Resektion unterzogen, metachrone Metastasen oder ein Rezidiv sind bei 7 dieser Patienten (64%) nach durchschnittlich 10,7 Monaten aufgetreten. 4 Patienten (36%) waren im Follow-Up tumorfrei. Bei einem weiteren Patienten im metastasierten Stadium stellte sich intraoperativ ein nicht mehr resektables Stadium dar, so dass lediglich ein palliativer Eingriff erfolgte und der Patient nach 4 Monaten verstarb. Die primär lokal begrenzten Tumoren, eingeschlossen 1 Patient mit isolierten LK-Metastasen, wiesen im Follow-Up lediglich eine metachrone Metastasierungsrate von 18 % auf, das Intervall bis zum Nachweis metachroner Metastasen betrug durchschnittlich 23,5 Monate.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei initial metastasierten nf-NPT auch nach potentiell kurativen Eingriffen mit einer frühzeitigen metachronen Metastasierung bzw. Frührezidiven zu rechnen ist und dementsprechend die Kontrolluntersuchungen angepasst werden sollten. Demgegenüber ist eine vergleichend niedrige Metastasierungsrate bei den initial lokalbegrenzten Tumoren nachgewiesen, so dass in den überwiegenden Fällen von einer Kuration ausgegangen werden kann. Dennoch sollte auch bei diesen Patienten langfristig eine Tumornachsorge erfolgen, da v.a. bei initial positiven Lymphknoten mit Spätmetastasen/- rezidiven zu rechnen ist.

Im früheren Betrachtungszeitraum bis 1999 wurde bei initial metastasierter Tumorerkrankung wie bereits zuvor diskutiert nur selten ein radikal chirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen. Durch strenge Selektionierung der nf-NPT-Patienten mit zurückhaltender Indikationsstellung für eine chirurgische Intervention im metastasierten Stadium sind in den früheren Jahren vor allem solitäre Primärtumoren dieser potentiell kurativen Therapie zugeteilt worden. Histologisch konnten bei 33,3% positive Lymphknoten bei unauffälliger Bildgebung bestimmt werden. Bei diesen überwiegend lokalisierten Tumorbefunden mit ggfs. nachgewiesenen LK-Metastasen, war eine metachrone Metastasierung in 50% nach durchschnittlich erst 61 Monaten aufgetreten. Dies unterstreicht die auch erst sehr späte Metastasierungsneigung von primär lokal formal R0-resezierten nf-NPT, in Unterscheidung zu einer schnellen metachronen Metastasierung von initial metastasierter Erkrankung und verdeutlicht die Notwendigkeit einer langfristigen Tumornachsorge, auch nach formal kurativer Resektion.

Eine vollständige Aufarbeitung und Einteilung der Tumoren entsprechend der TNM-Klassifikation der UICC von 2006 war für den Zeitraum 1989-1999 aufgrund limitierender Informationen und Gewebeproben retrospektiv nicht möglich.

Im Zeitraum 2000-2009 befanden sich knapp die Hälfte der Patienten (48%) in einem lokal fortgeschrittenem Stadium (T3 und T4) zum Diagnosezeitpunkt, obwohl nahezu alle Tumoren einen niedrigen Grading-Status (G1 78%, G2 22%) aufwiesen und ein geringer Ki-67 Index (<5% in 78%) vorlag. Weiterhin bestand in 57% bereits eine Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt. Diese Faktoren

unterstreichen die Aggressivität und den hohen Malignitätscharakter der scheinbar hochdifferenzierten sporadischen nf-NPT. Eine fehlende frühzeitige Symptomatik führt trotz einer hochdifferenzierten Tumorbiologie zu einem initial meist lokal fortgeschrittenem oder häufig bereits metastasierten Stadium mit eingeschränkter Prognose. Eine kurative Behandlung ist dann nur noch durch eine radikale Tumorentfernung einschließlich aller synchronen Lebermetastasen möglich. Das Ziel einer frühzeitigen Detektion von nf-NPT möglichst in einem T1/T2-Stadium und M0-Status wird auch in den folgenden Jahren aufgrund der Tumorbiologie und des daraus resultierenden anfänglich asymptomatischen Tumorwachstums nicht wesentlich gebessert werden. Lediglich durch einen erhöhten Nachweis inzidenter Tumoren sowie einer schnelleren und gezielteren Diagnostik bei uncharakteristischen abdominellen Beschwerden wäre ein frühzeitigeres und prognostisch günstigeres Stadium zu erzielen.

Die 5-JÜL-Raten liegen mit 77,8% im Zeitraum 1989-1999 günstiger als im späteren Zeitraum von 2000-2009 mit 66,7%. Durch eine veränderte Therapiezuweisung der nf-NPT-Patienten mit zunehmend radikaler Tumorentfernung bei lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankungen lässt sich diese geringere Überlebensrate bei initial deutlich schlechterer Prognose erklären. Bei den Patienten der frühen Zeitepoche konnte ein 10-JÜL von 72,2% erhoben werden, weitere Aussagen und Vergleiche zum Patientenüberleben sind aufgrund der zum Teil nur sehr kurzen Follow-Up-Periode nicht möglich. Eine Aussage bezüglich eines gesteigerten Überlebens bei inzidentellem nf-NPT kann aus dieser Untersuchung nicht geschlossen werden. Jedoch untersuchten *Haynes et al. 2011* das Überleben bei malignen inzidentellen nf-NPT. Sie konnten nach operativer Entfernung ein 5-JÜL von 49,8% erheben. Trotz inzidentellem Auftreten lag bereits in 72% ein Lymphknotenbefall und in 38% eine Fernmetastasierung vor, sodass dadurch auch ein erwarteter Überlebensvorteil nicht erreicht wurde. Die von uns erhobenen 5 JÜL-Raten sind in beiden Gruppen höher trotz fast ausschließlich nicht inzidenteller nf-NPT [22].

Aus der Gesamtheit der erhobenen Daten kann, trotz aller Limitationen, gezeigt werden, dass eine verbesserte und häufiger angewendete CT-basierte Diagnostik, auch in Zusammenschau mit weiteren diagnostischen Mitteln keine frühzeitigere Detektion mit entsprechend günstigerer Tumorformel bringt, wohl aber früher Rezidive und Metastasen nachweisen kann.

Beim Vorkommen unspezifischer Symptome und entsprechenden Risikofaktoren, sollte frühzeitig an Pankreastumoren, einschließlich der nf-NPT, gedacht und entsprechende Diagnostik auch multimodal eingeleitet werden. Der überwiegend maligne und potentiell hoch aggressive nf-NPT muss frühzeitig diagnostiziert werden um eine kurative Behandlungsstrategie einleiten zu können und den Patienten langfristig zu heilen. Eine zunehmende Bedeutung in der Primärdiagnostik der nf-NPT erhalten andere neu- und weiterentwickelte Verfahren, wie CE-US, MRT oder EUS, sowie das PET/CT welche ggfs. auch bei negativem CT- oder US-Befund einen intrapancreatischen Tumor nachweisen können. Zum jetzigen Zeitpunkt ist eine kombinierte und übergreifende Diagnostik mit bedarfsgerechter Bildgebung und weiteren klinischen und laborchemischen Parametern zur Diagnostik und Therapieplanung essentiell. Die Veränderung des Therapieregimes zugunsten der aggressiven operativen Resektion auch bei initial fortgeschrittenen Erkrankungen bedarf risikoangepasster Stagingkontrollen und weiterer technischer Innovationen um die Qualität der Tumor-Kontroll-Untersuchung zu steigern und frühzeitig ein Rezidiv oder Progress zu erkennen. Das ist die Voraussetzung, zeitnah weitere Interventionen einleiten zu können um dadurch ein Überlebensvorteil zu erzielen. Aufgrund der jedoch nur selten vorkommenden Tumorentität sollte eine Patientenbetreuung und Behandlung nur in entsprechenden Zentren erfolgen.

Prospektive Untersuchungen oder weitere repräsentative retrospektive Untersuchungen zu den diagnostischen Möglichkeiten und Veränderungen bei nf-NPT werden auch in Zukunft nur begrenzt möglich sein, da die Inzidenz vergleichsweise gering ist. Groß angelegte Multicenterstudien der einzelnen zertifizierten Zentren für die Behandlung der NPT (ENETS-Zentren) wären vermutlich in der Lage, Patientenkollektive zu generieren, welche eine bessere,

statistisch härtere Aussage ermöglichen. Überdies könnte eine Erhebung und Verwaltung ausgesuchter (Tumor-)Parameter in einem zentralen Tumorzentrum eine Grundlage für weitere umfangreichere Untersuchungen sein.

6 Zusammenfassung

Nichtfunktionelle-neuroendokrine Pankreastumoren (nf-NPT) sind eine selten vorkommende Tumorentität mit potentiell malignem Charakter. Aufgrund einer meist sehr späten und unspezifischen Symptomatik werden diese Tumoren vorrangig erst im lokal fortgeschrittenen oder bereits metastasierten Stadium diagnostiziert. Die Prognose jedoch ist abhängig u.a. von einer frühzeitigen Tumordetektion und einer kurativen chirurgischen Intervention.

Einen großen Stellenwert in der Diagnostik dieses erst spät in Erscheinung tretenden Tumors stellen die bildgebenden Verfahren dar, wobei die Abdomen-Sonografie und das CT des Abdomens als häufig angewendete und ubiquitär vorkommende Verfahren eine gesonderte Rolle in Anspruch nehmen und als Primärdiagnostikum zählen. Durch technische Verbesserungen und die stetig zunehmende Verbreitung und Durchführung einer CT-Diagnostik ist eine frühzeitigere Detektion von nf-NPT, auch inzidenteller Tumoren, zu erwarten.

In dieser Arbeit wurde an einem zertifizierten ENETS-Zentrum der Einfluss verbesserter CT-Technologie auf die Tumordetektion und das Outcome über einen 20-jährigen Zeitraum untersucht. 41 Patienten mit einem nf-NPT, welche sich einer potentiell kurativen Operation unterzogen haben, wurden retrospektiv in Abhängigkeit der Diagnosestellung in zwei Beobachtungszeiträume aufgeteilt, Gruppe 1: 1989-1999 vs. Gruppe 2: 2000-2009.

Eine gehäufte und frühzeitigere Detektion der nf-NPT konnte nicht erhoben werden, jedoch war eine nicht signifikante Größenreduktion der primär detektierten nf-NPT in neuerer Zeit zu ermitteln, Gruppe 1 mit einem CT-bestimmten Tumordurchmesser von 56 mm vs. 54 mm in Gruppe 2. Es gab Hinweise auf eine zunehmend detailliertere morphologische Darstellung mit dem CT, so dass eine exaktere Tumorbefundung mit Einschätzung der Operabilität und Resektabilität sowie Bestimmung der Tumorgöße möglich war. Der Nachweis synchroner Metastasen war nicht signifikant verändert (61% in Gruppe 1 vs. 57 % in Gruppe 2), lediglich die Ausdehnung different. In der jüngeren Zeitepoche (2000-2009) war in überwiegendem Maße eine Fernmetastasierung vorliegend, im früheren Zeitabschnitt vorrangig lediglich Lymphknotenmetastasen. Die zunehmende

Fernmetastasierung ist ein Indiz für den therapeutischen Regimewechsel mit zunehmend aggressiver radikaler Chirurgie, auch im metastasierten Stadium bei nachgewiesenem Überlebensvorteil.

Auch in Zukunft ist nicht mit einer frühzeitigeren Detektion sporadischer nf-NPT zu rechnen, da dies eine sehr seltene Erkrankung mit fehlender Symptomatik im Früh- und somit prognostisch günstigem Stadium ist. Allerdings kann die Prognose, wie bereits dargelegt, durch eine radikal-operative Therapie verbessert werden, welche neben der Tumorentfernung auch die Resektion synchroner und metachroner Metastasen beinhaltet. Grundvoraussetzung für eine adäquate und frühzeitige Chirurgie metachron auftretender Metastasen ist eine regelmäßige Tumornachsorge. In den letzten Jahren war ein signifikant kürzeres Zeitintervall bis zum Auftreten und Nachweis metachroner Metastasen zu bestimmen. In der ersten Gruppe war in 39% nach durchschnittlich 61 Monaten ein metachroner Metastasenbefall nach der initialen Tumorsektion zu beobachten, in der Gruppe 2 bei 43% nach durchschnittlich bereits 14 Monaten. Entsprechend des Therapieregime-Wechsels zeigte sich ebenfalls eine erniedrigte kumulative 5-Jahres-Überlebensrate in Gruppe 2 mit 66 % vs. 77 % in Gruppe 1.

Aufgrund der neuen Studienlage, welche auch im hepatisch metastasierten Initial-Tumorstadium eine radikale Operation mit verbesserter Prognose aufweist, wird heutzutage vermehrt diese Patientengruppe einer potentiell kurativen Operation unterzogen. Für diese Patientengruppe ist eine engmaschige Tumornachsorge mit entsprechender Bildgebung essentiell, um bei Metastasen- oder Rezidivnachweis frühzeitig weitere Maßnahmen einleiten zu können.

Die Therapie dieser selten vorkommenden Tumorentität sollte ausschließlich in Zentren mit entsprechender Erfahrung und interdisziplinärer Herangehensweise durchgeführt werden.

Um die in dieser Arbeit mit geringer Patientenzahl erhobenen Ergebnisse fundiert zu bestätigen oder weitere Untersuchungen an nf-NPT durchzuführen wäre eine Multicenter-Studie mit hoher Fallzahl empfehlenswert.

7 Summary

Non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors (nf-NPT) are a rare tumor entity of potentially malignant character. As the symptomatology usually appears very late and is non-specific, these tumors are often diagnosed at a locally advanced or already metastasized stage. However, the prognosis depends, among other things, on early detection of the tumor and a curative surgical intervention.

Imaging procedures play a very significant role in the diagnosis. Among these procedures, abdominal sonography and abdominal CT scans, as the most frequently used and easily available techniques, play an exceptionally important role and are considered to be the primary diagnostic tool. As a result of technical improvements and the fact that CT scan is being performed increasingly frequent, an earlier detection of nf-NPT, including incidental tumors, is to be expected. Tumors should not only be detected earlier but also smaller of size.

The aim of this study was to assess the impact of improved imaging on these features in a tertiary referral centre within a 20-year follow-up.

Forty-one patients with nf-NPT who underwent tumor resection were retrospectively divided in two groups according to the date of the initial diagnosis, group 1: 1989-1999 vs. group 2: 2000-2009.

It could not be shown that the continuously developing CT technology had influence on the initial tumor detection. In group 1, the mean reported CT-determined tumor size was 56 vs. 54 mm in group 2. However there were indications of an increased quality with regard to the morphological images achieved with the CT scan, enabling a more precise measurement of tumor size, and better assessment of operability and resectability.

The detection of synchronous metastases did also not differ significantly (61% in group 1 vs. 57 % group 2); only the spread of the metastases was different. More recently (2000-2009) distant metastases were predominantly shown, while in the earlier period lymph node metastases were more often detected. The increase in distant metastases is an indication of the change in the therapeutic regimen, with a tendency towards aggressive radical surgery, also in a metastasized stage.

Earlier detection of sporadic nf-NPT cannot be expected in the future either, as this is a very rare disease with a lack of symptomatology in the early stage. Nevertheless this is the stage with the most favourable prognosis. However, as has already been argued, the prognosis can be improved by radical surgical therapy which comprises, in addition to the removal of the tumor, the resection of synchronous and metachronous metastases if technically and oncologically possible.

The basic prerequisite for appropriate and early surgical treatment of metachronous metastases is regular post-operative care. In recent years metachronous metastases appeared and have been detected significantly earlier. Metachronous metastases were recorded in 39 % in group 1 with a mean interval from initial resection to diagnosis of the metastatic disease of 61 month vs. 43% in group 2 with a mean interval of 14 months. According to the change of therapeutic recommendations the cumulative 5-year-survival rate in group 2 was lower with a high rate of initial distant metastases to determine (77% in group 1 vs. 66% in group 2).

On the basis of current study results, which show that a radical operation leads to an improved prognosis even with hepatic metastases, this group of patients is more often subjected to potentially curative surgery. Close surveillance including regular imaging is essential for these patients in order to enable prompt introduction of further treatment measures, should metastasis or tumor recurrence be identified.

Therapy of this rare tumor entity should be carried out exclusively in medical centres with an appropriate experience and an interdisciplinary approach.

In order to proof the results and conclusions of this thesis, which were based on a limited number of patients, a multi-centre study should be conducted involving a large number of cases.

8 Literaturverzeichnis

1. Ambrosini, V. et al. (68)Ga-DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(4), 722-727 (2010)
2. Arnold, R. Introduction: Definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutics options. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 19(4), 491-505 (2005)
3. Bartsch, D. K. et al. Management of Nonfunctioning Islet Cell Carcinomas. *World J. Surg.* 24, 1418-1424 (2000)
4. Bettini, R. et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Annals of Oncology* 19, 903-908 (2008)
5. Bettini, R. et al. Primary tumour resection in metastatic nonfunctioning pancreatic endocrine carcinomas. *Dig Liver Dis.* 41, 49-55 (2009)
6. Bettini, R. et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 150, 75-82 (2011)
7. Budach, V. et al. PET/CT als therapiesteuerndes Instrument in der onkologischen Diagnostik und als Therapieverlaufsmarker. 4. Berliner PET/(CT) Symposium 22–26 (2006)
8. Capurso, G. et al. Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *Am J Gastroenterol.* 104(12), 3034-3041 (2009)
9. Capurso, G. et al. Role of resection of the primary pancreatic neuroendocrine tumour only in patients with unresectable metastatic liver disease: a systematic review. *Neuroendocrinology* 93, 223-229 (2011)
10. Chen, H. et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg.* 187(1), 88-92 (1998)
11. Cusati, D. et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. *J Am Coll Surg.* 215(1), 117-124 (2012)

12. Debray, M. P. et al. Imaging appearances of metastases from neuroendocrine tumors of the pancreas. *Br J Radiol* 74, 1065-1070 (2001)
13. Dromain, C. et al. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: Comparing four techniques. *Am J Roentgenol* 180, 121-128 (2003)
14. Falconi, M. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-Differentiated Pancreatic Non-Functioning Tumors. *Neuroendocrinology* 95, 120-134 (2012)
15. Fendrich, V. et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. *Annals of Surgery* 244(6), 845-851 (2006)
16. Fendrich, V. et al. Surgical management of pancreatic endocrine tumors. *Nature Reviews on Clinical Oncology* 6, 419-428 (2009)
17. Fingerle, A. et al. Vergleich von MS-CT und diffusionsgewichteter MRT in der Detektion von Lebermetastasen bei Patienten mit malignen Pankreastumoren. *Fortschr Röntgenstr* 181,VO226_6 (2009)
18. Gabriel, M et al. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med.* 44(5), 708-16 (2003)
19. Habr, F. et al. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of pancreatic cancer. *Front Biosci* 5, E30-E35 (2000)
20. Halfdanarson, T. R. et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 15, 409-427 (2008a)
21. Halfdanarson, T. R. et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol.* 19(10), 1727-1733 (2008b)
22. Haynes, A. B. et al. Implications of Incidentally Discovered, Nonfunctioning Pancreatic Endocrine Tumors; Short-term and Long-term Patient Outcomes. *Arch Surg.* 146(5), 534–538 (2011)

23. Henze, M. et al. Exceptional increase of Somatostatin receptor expression in pancreatic neuroendocrine tumour visualized with 68Ga-DOTATOC-PET. *Eur J Nucl Med* 31, 466 (2004)]
24. Hochwald, S. N. et al. Prognostic Factors in Pancreatic Endocrine Neoplasms: An Analysis of 136 Cases With a Proposal for Low-Grade and Intermediate-Grade Groups. *Journal of Clinical Oncology* 20(11), 2633-2642 (2002)
25. House, M. G. et al. Differences in survival for patients with resectable versus unresectable metastases from pancreatic islet cell cancer. *J Gastrointest Surg.* 10(1), 138-145 (2006)
26. Ichikawa, T. et al. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. *Radiology* 216, 163-171 (2000)
27. Jensen, R. T. Carcinoid and pancreatic endocrine tumors: recent advances in molecular pathogenesis, localization and treatment. *Oncology* 12, 368-377 (2000)
28. Kaltsas, G. A. et al. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors. *Endocrine Reviews* 25(3), 458-511 (2004)
29. Kann, P. H. et al. Small neuroendocrine pancreatic tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): least significant change of tumor diameter as determined by endoscopic ultrasound (EUS) imaging. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(7), 361-365 (2006)
30. Kitano, M. et al. Endoscopic ultrasonography and contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *Pancreatology* 2, 28-33 (2011)
31. Kouvaraki, M. A. et al. Surgical Treatment of Non-Functioning Pancreatic Islet Cell Tumors. *Journal of Surgical Oncology* 89 (3), 170-185 (2005)
32. Kowalski, J. et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol* 5, 42–48 (2003)
33. Krausz, Y. et al. SPECT/CT hybrid imaging with 111In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clinical Endocrinology* 59, 565-573 (2003)

34. Langer, P. et al. Prospective evaluation of imaging procedures for the detection of pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg.* 28(12), 1317-1322 (2004)
35. Legmann, P. et al. Pancreatic tumors: Comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol.* 170, 1315-1322 (1998)
36. Liang, H. et al. Management of nonfunctioning islet cell tumors of the pancreas. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 29(6), 457-460 (2007)
37. Liu, Y et al. The value of multidetector-row CT in the preoperativ detection of pancreatic insulinomas. *Radiol. Med.* 114(8), 1232-1238 (2009)
38. Makary, M. A. et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg.* 10(3), 347-356 (2006)
39. Malagò, R. et al. Contrast-enhanced sonography of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Roentgenol.* 192(2), 424-430 (2009)
40. Mertz, H. R. et al. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 52, 367-371 (2000)
41. Metz, D. C., Jensen, R. T. Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors: Pancreatic Endocrine Tumors. *Gastroenterology* 135(5), 1469-1492 (2008)
42. Mörk, H. et al. Analysis of neuroendocrine tumour metastases in the liver using contrast enhanced ultrasonography. *Scand J Gastroenterol.* 42(5), 652-662 (2007)
43. Nikou, G. C. et al. Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology* 8(4-5), 510-519 (2008)
44. Nobels, F. R. E. et al. Chromogranin A as Serum Marker for Neuroendocrine Neoplasia: Comparison with Neuron-Specific Enolase and the α -Subunit of Glycoprotein Hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2622-2628 (1997)
45. Owen, N.J. et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours. *Br J Radiol* 74, 968-973 (2001)
46. Papanikolaou, I. S. et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic disease-ist influence on surgical decision-making. An update 2008. *Pancreatology* 9(1-2), 55-65 (2009)

47. Panzuto, F. et al. Utility of combined use of plasma levels of chromogranin A and pancreatic polypeptid in the diagnosis of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. *J Endocrinol Invest* 27, 6-11 (2004)
48. Quyen, D. C. et al. Predictive Factors Associated With Long-Term Survival in Patients With Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Annals of Surgical Oncology*, 9(9), 855-862 (2002)
49. Ramage, J. K. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 61(1), 6–32 (2012)
50. Rindi, G. et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449, 395-401 (2006)
51. Roche, C. J. et al. CT and pathologic assessment of prospective nodal staging in patients with ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol.* 180(2), 475-80 (2003)
52. Rockall, A. G. et al. Imaging of neuroendocrine tumors (CT/MR/US). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 21(1), 43-68 (2007)
53. Sarmiento, J. M. et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg.* 197(1), 29-37 (2003)
54. Seemann, M.D. et al., Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res.* 11(2), 58-65 (2006)
55. Sofuni, A. et al. Differential diagnosis of pancreatic tumors using ultrasound contrast imaging. *J Gastroenterolo.* 40(5), 518-525 (2005)
56. Solorzano, C. C. et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: Survival results in a contemporary series of 163 patient. *Surgery* 130, 1078-1085 (2001)
57. Thorvardur, R. H. et al Pancreatic endocrine neoplsms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-Related Cancer* 15, 409-427 (2008)

58. Tomassetti, P. et al. Endocrine pancreatic tumors: factors correlated with survival. *Annals of Oncology* 16, 1806-1810 (2005)
59. Touzios, J. G. et al. Neuroendocrine Hepatic Metastasis: Does Aggressive Management Improve Survival? *Ann Surg* 241(5), 776-783 (2005)
60. Zatelli, M. C. et al. Chromogranin A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocrine-Related Cancer* 14, 473-482 (2007)

Internet-Verweise

- I1. Pharmazeutische Zeitung online. Tumoren: Neue Indikationen für Everolimus.
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=39327&no_cache=1&sword_list\[0\]=everolimus](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=39327&no_cache=1&sword_list[0]=everolimus)
(Stand 14.09.2011) (Zugriff 10.01.2014)
- I2. Pharmazeutische Zeitung online. Sunitinib mit weiterer Zulassung.
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36769&no_cache=1&sword_list\[0\]=sunitinib](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=36769&no_cache=1&sword_list[0]=sunitinib)
(Stand 06/2011) (Zugriff 10.01.2014)

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

in Marburg: Langer

in Göttingen: Bartels, Brockmüller, Burckhardt, Doenecke, Dunkelberg, Emons, Fleischer, Füzesi, Gottschalk, Groß, Grunewald, Hallier, Hellige, Herken, Karaus, Knepel, Kochen, Kuhn, Neumann, Ringert, Rüger, Saturnus, Schmidberger, Schweigerer, Weniger

9.2 Danksagung

Bei Herrn Professor Dr. med. Peter Langer möchte ich mich hiermit ganz herzlich für die Themenstellung, die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung sowie der Durchsicht der Arbeit bedanken.

Ebenfalls geht ein großer Dank an Professor Dr. med. Detlef Bartsch, der mir die Möglichkeit gab, eine Dissertationsarbeit in der Allgemein- und –Visceralchirurgie der Philipps-Universität Marburg anzufertigen und die notwendigen Akten einsehen zu können.

Ganz besonderer Dank möchte ich Frau Dr. med. Katja Maschuw aussprechen, die an der Mitwirkung und Erstellung des Papers maßgeblich beteiligt war und mir zu jeder Zeit eine wichtige und tragende Stütze war.

Prof. (apl.) Dr. med. Volker Fendrich danke ich für die Bereitstellung der vorliegenden Datenbanken.

Meiner Familie, ganz besonders meinem lieben Ehemann und meinen Eltern danke ich von ganzem Herzen für den immerwährenden Zuspruch und die permanente Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein außerordentlicher Dank gebührt auch meinem Kollegen und Freund Herrn Dr. Christian Weidemann, durch den erst ein Kontakt zu Prof. Dr. Langer hergestellt wurde. Des Weiteren hatte er immer wieder mit Motivation und Verständnis zur Seite gestanden.

9.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Einfluss einer CT-basierten bildgebenden Diagnostik auf das Management und den Verlauf nicht-funktioneller neuroendokriner Pankreastumore“ in der Klinik für Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie unter Leitung von Prof. Dr. med. Detlef K. Bartsch mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. P. Langer und Frau Dr. K. Maschuw ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Die vorliegende Arbeit wurde folgendermaßen publiziert:

Impact of CT-based diagnostic imaging on management and outcome of nonfunctioning pancreatic tumors.

Maschuw K, Fendrich V, Langer P, **Volland C**, Ramaswamy A, Bartsch DK.
Langenbecks Arch Surg. 2011 Dec;396(8):1181-6. Epub 2011 Feb 12