

Chirurgische Klinik und Poliklinik
der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. R. Siewert)

Nicht-duktales Primärtumoren des Pankreas

Eine Analyse des Patientenguts der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts
der Isar der Technischen Universität München von 1983- 1999

Barbara Thumann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ. – Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H.-J. D. Roder
2. Univ. – Prof. Dr. J. R. Siewert

Die Dissertation wurde am 24.06.02 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 13.11.02 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
2	Patienten und Methoden.....	6
2.1	Datenerhebung und -verwaltung	7
2.2.1	Datenerhebung.....	7
2.2.2	Datenverwaltung.....	11
2.2.3	Fallkontrolle	12
2.3	Auswertung und Statistik	12
3	Ergebnisse.....	13
3.1	Zystische Neoplasien	13
3.1.1	Seröse Zystadenome und muzinöse zystische Tumoren.....	14
3.1.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	14
3.1.1.2	Symptomatik	15
3.1.1.3	Diagnostik	16
3.1.2	Sonstige zystische Tumoren.....	20
3.1.3	Operatives Vorgehen	20
3.1.4	Postoperative Morbidität und Letalität	23
3.1.5	Pathologie.....	25
3.1.5.1	Seröse Zystadenome	25
3.1.5.2	Muzinöse zystische Tumoren.....	26
3.1.5.3	Sonstige zystische Neoplasien	29
3.1.6	Untersuchung von Einflußgrößen auf das Überleben von Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen.....	30
3.1.7	Langzeitergebnisse	34
3.2	Neuroendokrine Tumoren.....	36
3.2.1	Sporadische neuroendokrine Tumoren des Pankreas	36
3.2.1.1	Alters – und Geschlechtsverteilung.....	36
3.2.1.2	Symptomatik und Diagnostik.....	37
3.2.1.3	Operatives Vorgehen	43
3.2.1.4	Pathologie.....	46
3.2.1.5	Untersuchung von Einflußgrößen auf die Überlebenszeit von Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas	50

3.2.1.6	Langzeitergebnisse	57
3.2.2	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas im Rahmen eines MEN-I-Syndroms	59
4	Diskussion	63
4.1	Zystische Tumoren des Pankreas	63
4.2	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas	73
5	Zusammenfassung	82
6	Literaturverzeichnis	84
7	Anlagen	93
7.1	Erfassungsbogen zur prospektiven Erfassung von Patientendaten bei Primärtumoren des Pankreas	93
7.2	Zusätzlicher Dokumentationsbogen für neuroendokrine Primärtumoren des Pankreas.	94
8	Verzeichnisse	95
8.1	Abbildungsverzeichnis.....	95
8.2	Tabellenverzeichnis	96
8.3	Abkürzungsverzeichnis.....	98

1 Einleitung

Years from now
when you trundle in
thin and yellow, depressed,
for abdominal films,
you too will have forgotten
your pancreas; and the news 'It's cancer
of the pancreas' will hit
like an old family secret you knew all along;
'I'm sorry, but it's cancer
of the sweetbread !'
'Not the sweetbread!' - 'Yes,
and, with proper medical management
early surgery
and a very rigid diet,
you can look forward to at least
another three months'; when the pancreas goes
it goes.

Ron Charach (1979)

In Deutschland erkranken jährlich ungefähr 340000 Menschen an einer malignen Tumorerkrankung. Bösartige Tumoren des Pankreas stellen 3 % dieser Neuerkrankungen, im Gegensatz dazu verursachen sie jedoch 5,4 % aller tumorbedingten Todesfälle. Man kann davon ausgehen, daß sich Inzidenz und Mortalität von Bauchspeicheldrüsenkrebs decken. (Arbeitskreis bevölkerungsbedingter Krebsregister in Deutschland, 1999).

Pankreatische Primärtumoren lassen sich in epitheliale und mesenchymale Neoplasien gliedern. Mesenchymale Tumoren kommen im Pankreas außerordentlich selten vor (Wilentz 1998). Epitheliale Neoplasien können vom endokrinen oder vom exokrinen Anteil des Organs ausgehen. Weniger als 2 % aller pankreatischen Tumoren sind endokrinen Ursprungs (Carriaga 1995). Nicht-endokrine epitheliale Tumoren lassen sich weiter in solide oder zystische Tumoren unterscheiden (Wilentz 1998). Das duktales Adenokarzinom macht mit seinen Varianten über 90 % aller nicht-endokrinen epithelialen Tumoren des Pankreas aus (Klöppel 1996).

Die Prognose des duktales Adenokarzinoms ist schlecht. Bei den meisten Patienten ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine kurative Therapie mehr möglich. Mehr als 80 % der Patienten versterben innerhalb eines Jahres, weniger als 3 % überleben 5 Jahre (Warshaw 1992). Diese Situation mag wohl auch Ron Charach zum oben abgedruckten Absatz seines Gedichts über das Pankreas angeregt haben.

Auch wenn die duktaalen Adenokarzinome die überwiegende Mehrheit aller vom Pankreas ausgehenden Tumoren einnehmen, so muß man doch berücksichtigen, daß das Pankreas auch Ursprungsort einer Reihe weiterer benignen und malignen Neoplasien sein kann.

Im Gegensatz zum duktaalen Adenokarzinom besitzen viele der weniger häufigen Tumorentitäten des Pankreas eine günstige Prognose (De Jong 1993). Die Kenntnis der wichtigsten klinischen und pathologischen Charakteristika dieser Tumoren bildet die Grundlage für eine akkurate Therapie und macht so zumindest bei einem kleinen Teil der Patienten mit der Diagnose „Pankreastumor“ Langzeitüberleben möglich.

Ziel dieser Arbeit war es, das Kollektiv der zwischen 1983 und 1999 in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München wegen eines nicht-duktaalen Primärtumors des Pankreas operierten Patienten hinsichtlich folgender Fragestellungen zu analysieren:

- Welche nicht-duktaalen pankreatischen Tumorentitäten kamen im eigenen Patientengut vor, welchen Anteil machten sie aus?
- Was sind die Charakteristika nicht-duktaaler Tumoren des Pankreas? Wie lassen sie sich vom duktaalen Pankreaskarzinom abgrenzen?
- Welche Erfahrungen konnte man aus der chirurgischen Behandlung derartiger Tumoren in unserer Klinik gewinnen, welche Therapie ist für welche Tumorerkrankung angebracht?
- Welche Prognose haben die einzelnen Tumorentitäten? Welche Faktoren nehmen Einfluß auf die Prognose?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zielsetzung dieser Arbeit war es, die pankreatischen Primärtumoren des eigenen Patientenguts, die nicht zur Gruppe der duktaalen Adenokarzinome gehören, aufzuarbeiten. Für die Analyse in Frage kommende Tumoren mußten daher folgende Einschlußkriterien erfüllen:

- Tumorlokalisation ist eindeutig das Pankreas.
- Die Neoplasie ist nachweislich keine Metastase eines extrapancreatischen Primärtumors.
- Die Neoplasie gehört nachweislich nicht zur Gruppe der duktaalen Adenokarzinome des Pankreas.

In der Chirurgischen Klinik der Technischen Universität München unterzogen sich vom 1.1.1983 bis 31.12.1999 266 Patienten wegen eines Primärtumors des Pankreas einer chirurgischen Behandlung.

In Tabelle 1 wird die Verteilung der verschiedenen Tumorentitäten innerhalb dieses Patientenkollektivs dargestellt.

Tumorentität	n	%
duktaales Adenokarzinom	197	74,1
neuroendokriner Tumor	31	11,7
Zystadenokarzinom	16	6,0
Zystadenom	15	5,6
Riesenzellkarzinom	2	0,7
Sarkom	2	0,7
Lymphom	2	0,7
Azinuszellkarzinom	1	0,4

Tabelle 1: Verteilung der Tumorentitäten bei 266 Patienten mit Primärtumoren des Pankreas

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, lassen sich 3 größere Gruppen von Tumoren abgrenzen:

- Duktale Adenokarzinome (n=197)
- Zystische epitheliale Neoplasien: Zystadenome und Zystadenokarzinome (n=31)
- Neoplasien, die ihren Ursprung von endokrinen Zellen des Inselorgans bzw. des diffusen neuroendokrinen Systems nehmen (n=31)

69 Tumoren (25,9%) erfüllten die oben angeführten Kriterien. Anhand der in Tabelle 1 angeführten Fallzahlen erschien es sinnvoll, die Untersuchung auf die 2 großen Gruppen der zystischen Neoplasien sowie der neuroendokrinen Tumoren zu beschränken.

Die restlichen für die Analyse in Frage kommenden Tumorentitäten, nämlich Riesenzellkarzinome (n=2), Azinuszellkarzinome (n=1), Sarkome (n=2) und Lymphome (n=2) seien an dieser Stelle zur Vollständigkeit angeführt. Sie werden nicht in diese Arbeit miteinbezogen, da die kleinen Fallzahlen keine aussagekräftigen statistischen Auswertungen erlauben.

Das der Untersuchung zugrundeliegende Patientenkollektiv besteht also aus 31 Patienten mit zystischen Neoplasien und aus 31 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas.

2.2 Datenerhebung und -verwaltung

2.2.1 Datenerhebung

Seit dem 1.1.1983 werden die Daten aller Patienten, die in der chirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der TU München wegen eines Primärtumors des Pankreas operiert werden, prospektiv erfaßt.

Daten aus den unten beschriebenen Bereichen werden mittels eines vorgefertigten standardisierten Protokolls festgehalten. Dieses Erfassungsprotokoll bildet gleichzeitig die Grundlage für die computergestützte Datenverwaltung mit dem Statistik-Software-Paket „SPSS für Windows“. Der Erfassungsbogen findet sich als Anlage in Kapitel 7.1.

Folgende Daten werden im Protokoll aufgenommen:

- **Allgemeine Angaben**

Persönliche Daten wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht und Adresse des Patienten sowie Name und Adresse des behandelnden Hausarztes werden den Aufnahmeblättern der chirurgischen Klinik entnommen.

- **Angaben zur operativen Therapie**

Der Operationsbericht liefert das genaue Operationsdatum sowie Angaben zum operativen Vorgehen und Operationsverlauf.

- **Histologie**

Angaben zu makro- und mikroskopischen Befunden des Resektats werden den histopathologischen Gutachten des Pathologischen Instituts der TU München entnommen. Im Protokoll festgehalten werden Daten zu Tumorlokalisierung, Tumorgröße, histopathologischer Entität, Infiltration von Nachbarstrukturen, Lokalisation von Lymphknotenmetastasen, Perineuralscheideninfiltration, Residualtumor, Grading, TNM-Klassifikation, und UICC-Stadiengruppierung.

Für die Tumorentitäten dieser Untersuchung gibt es 2 relevante Klassifikationen, die verwendet werden.

Die Klassifikation der Zystadenokarzinome erfolgt nach der 1997 von der UICC überarbeiteten TNM-Klassifikation exokriner Pankreaskarzinome (Tabelle 2). Vor 1997 resezierte und daher nach der alten TNM-Klassifikation klassifizierte Tumoren wurden entsprechend den pathologischen Befunden nachklassifiziert.

Für die neuroendokrinen Tumoren wurde in den letzten Jahren eine neue Klassifikation von Capella et al. vorgeschlagen (Tabelle 3). Im Rahmen dieser Untersuchung wurde ein gesondertes, zusätzliches Erfassungsprotokoll für die in der neuen Klassifikation geforderten Parameter entworfen, auch dieses ist der Arbeit als Anlage in Kapitel 7.2 beigefügt. Viele dieser Parameter gleichen denen des alten Protokolls (Tumorlokalisierung, Tumorgröße, Infiltration, LK-Status, Fernmetastasen, Perineuralscheideninfiltration). Im wesentlichen neue Faktoren sind hormonelle Aktivität des Tumors, Art der produzierten Hormone, Angioinvasion, mitotische Aktivität und der Proliferationsindex. Die Daten werden wie beim alten Protokoll aus dem histopathologischen Gutachten entnommen.

- **Angaben zu postoperativem Verlauf und weiteren Maßnahmen**

Die Krankenhausverweildauer sowie die Dauer der Intensivbehandlung können ebenso wie Angaben zu prä-/ postoperativen Maßnahmen (Chemo-/Strahlentherapie) den Arztbriefen entnommen werden.

Das Erfassungsprotokoll wird schließlich zusammen mit einer Kopie des Operationsberichtes, des Berichts der histopathologischen Befundung und dem abschließenden Arztbrief archiviert. Zu allen 62 in diese Untersuchung miteinbezogenen Patienten liegt eine prospektive Dokumentation in dieser Art und Weise vor.

pTNM-Klassifikation

T Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor beschränkt sich auf Pankreas, ≤ 2 cm im größten Durchmesser
- T2 Tumor beschränkt sich auf Pankreas, > 2 cm im größten Durchmesser
- T3 Tumor erstreckt sich direkt in Duodenum, D. choledochus oder peripankreatisches Gewebe
- T4 Tumor erstreckt sich direkt in Magen, Milz, Kolon oder benachbarte große Gefäße

N Regionäre Lymphknoten

- NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 regionäre Lymphknotenmetastasen
 - N1a Metastase in einem einzelnen Lymphknoten
 - N1b Metastasen in multiplen regionären Lymphknoten

M Fernmetastasen

- MX Vorhandensein von Fernmetastasen nicht beurteilbar
- M0 keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1-2	N0	M0
Stadium II	T3	N0	M0
Stadium III	T1-3	N1	M0
Stadium IVa	T4	jedes N	M0
Stadium IVb	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung der Karzinome des exokrinen Pankreas (UICC 1997)

Für diese Arbeit wurden zusätzlich Informationen zu Symptomatik, präoperativer Diagnostik sowie postoperativen Komplikationen benötigt, die in der prospektiven Dokumentation nicht enthalten waren. Diese Daten wurden retrospektiv z.T. aus den mit den Erfassungsprotokollen archivierten Arztbriefen bzw. aus den im Krankenblattarchiv des Klinikums Rechts der Isar verwahrten Patientenakten entnommen.

Folgende Angaben wurden retrospektiv erhoben:

- Angaben zur Symptomatik

Bei den Patienten mit zystischen Neoplasien wurde das vom Patienten in der Anamnese angegebene Erstsymptom, das zur Diagnose des Tumorleiden geführt hatte, festgehalten. Bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren wurde bei funktionierenden Tumoren die entsprechende Symptomatik der hormonellen Überproduktion, bei nichtfunktionierenden Tumoren wiederum das zur Diagnose führende Erstsymptom dokumentiert.

Gruppe A	gut differenzierte endokrine Tumoren mit benignem Verhalten <ul style="list-style-type: none">- funktionierend- nicht funktionierend• auf das Pankreas begrenzt• < 2 cm Durchmesser (Mikroadenom <0,5 cm, Makroadenom >0,5cm)• nicht-angioinvasiv• ≤ 2 Mitosen pro 10 HPF• ≤ 2% Ki-67 positive Zellen
Gruppe B	gut differenzierte endokrine Tumoren mit borderline-Verhalten <ul style="list-style-type: none">- funktionierend- nicht funktionierend• auf das Pankreas begrenzt• ≥ 2 cm Durchmesser oder• angioinvasiv• > 2 Mitosen pro 10 HPF• > 2% Ki-67 positive Zellen
Gruppe C	niedrig-maligne endokrine Karzinome <ul style="list-style-type: none">- funktionierend- nicht funktionierend• > 3 cm bei Diagnose• lokal-infiltratives Wachstum oder Metastasen• 2-9 Mitosen pro 10 HPF• Angioinvasion oder PNS-Wachstum• 2 – 10 % Ki-67 positive Zellen
Gruppe D	hochmaligne endokrine Karzinome <ul style="list-style-type: none">• hochgradig atypische, kleine bis mittelgroße Zellen, in soliden Aggregaten liegend, oft mit zentraler Nekrose• bei Diagnose Leber – oder andere Fernmetastasen• auffällige Angioinvasion• > 10 Mitosen pro 10 HPF• > 10% Ki-67 positive Zellen• p53- Expression

Tabelle 3: Klassifikation neuroendokriner Tumoren des Pankreas (Capella 1994, Klöppel 1999)

- **Angaben zu präoperativer Diagnostik**

Für jeden Patienten wurden die wichtigsten Befunde aus körperlicher Untersuchung, Bildgebung, Endoskopie und Labordiagnostik (Tumormarker, Hormonspiegel) aus der Patientenakte entnommen.

- **Angaben zu postoperativen Komplikationen**

Informationen zu postoperativem Verlauf und Komplikationen sowie zusätzlich notwendigen therapeutischen Maßnahmen (operative Revision etc.) waren in den Arztbriefen und Krankenblättern enthalten.

2.2.2 Datenverwaltung

Parallel zur prospektiven schriftlichen Dokumentation erfolgt die elektronische Verwaltung der gewonnenen Daten mit dem Statistik –Software – Paket „SPSS für Windows“.

Sämtliche im Erfassungsprotokoll evaluierten Daten werden in einer Daten-Datei dieses Computerprogrammes festgehalten.

In der Datei wurden einige zusätzliche, im Protokoll nicht enthaltene Variablen eingerichtet, die v.a. für die Kalkulation von Überlebenszeiten von Nutzen sind.

Dies sind im einzelnen:

- **30-Tages-Letalität:** diese Variable markiert alle innerhalb 30 Tagen post operationem verstorbenen Patienten
- **Status:** diese Variable codiert den aktuellen Überlebensstatus (lebt/verstorben) jedes Patienten
- **Sterbedatum** (falls verstorben)
- **Datum des letzten Follow Up**
- **Überlebenszeit:** mittels einer mathematischen Funktion des Programms wird die aktuelle Überlebenszeit jedes Patienten als Zeitdifferenz zwischen Operationsdatum und Sterbedatum bzw. Datum des letzten Follow Up errechnet.

Die SPSS-Datei wird seit 1983 fortlaufend erweitert und ständig aktualisiert. Auf Überarbeitungen der UICC-Klassifikation wurde jeweils mit einer Nachklassifizierung des eigenen Patientenguts reagiert.

2.2.3 Fallkontrolle

Der postoperative Verlauf der Patienten wird durch telefonische Befragung der behandelnden Hausärzte, Nachsorgeuntersuchungen in der klinikeigenen Tumorambulanz sowie in enger Zusammenarbeit mit dem onkologischen Studiensekretariat der chirurgischen Klinik, das wiederum mit dem Tumorzentrum München kooperiert, verfolgt.

Dabei wird v.a. auf folgende Angaben Wert gelegt:

- Überlebensstatus des Patienten (Patient am Leben/ verstorben)
- wenn Patient verstorben: Todesursache und genaues Todesdatum
- wenn Patient am Leben: zuletzt erhobene Befunde zum Allgemeinzustand, Hinweise auf Progression der Tumorerkrankung (Lokalrezidiv/ Fernmetastasen)

Nach Abschluß des jährlichen Follow Up wird die gesamte Daten-Datei aktualisiert und eine Neukalkulation der aktuellen Überlebenszeiten durchgeführt.

Wenn es nicht möglich war, aktuelle Informationen zum Status eines Patienten einzuholen (z.B. durch Umzug des Patienten), so werden seine Daten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen.

2.3 Auswertung und Statistik

Alle statistischen Auswertungen wurden mit der Statistik-Software SPSS angefertigt. Die Schätzung der Überlebensraten aus den beobachteten Überlebenszeiten und die dazugehörige graphische Darstellung als Kurve erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Ein typisches Problem bei der Abschätzung von Überlebenszeiten sind die unvollständigen Angaben, die sich ergeben, wenn bei einer Beobachtungseinheit (hier beim Patienten) noch kein Endereignis (hier Tod) beobachtet werden konnte. Die Kaplan-Meier-Schätzung berücksichtigt die Überlebenszeiten aller Patienten so lange, wie diese beobachtet worden sind. Ist das interessierende Ereignis (hier also der Tod des Patienten) noch nicht eingetreten, oder fehlen aus anderen Gründen vollständige Angaben zur Überlebenszeit, so heißt die betreffende Überlebenszeit zensiert (Kaplan 1958). Als statistischer Test zum Vergleich von Überlebenskurven wurde der Log Rank-Test verwendet. Die Kaplan-Meier-Schätzung stellt zusammen mit dem Log Rank-Test die univariate Analyse der Fragestellung dar. Die mit den kleinen Fallzahlen verbundene geringe Anzahl von Endereignissen ließ keine multivariate Analyse zu.

3 Ergebnisse

3.1 Zystische Neoplasien

Vom 1.1.1983 – 31.12.1999 wurden in der Chirurgischen Klinik der TU München 31 Patienten wegen eines zystischen Primärtumors des Pankreas operiert. Damit stellt diese Gruppe von Tumoren einen Anteil von 11,6 % am Gesamtkollektiv aller in unserem Hause resezierten Primärtumoren des Pankreas.

Tabelle 4 zeigt, daß unter diesen 31 Patienten im wesentlichen 2 Arten zystischer Tumoren zu finden waren. Dies sind zum einen die serösen Zystadenome, zum anderen die muzinösen Zystadenome und Zystadenokarzinome, die unter dem Begriff „muzinöse zystische Tumoren“ subsummiert werden.

Tumorentität	n	%
seröse Zystadenome	12	38,7
muzinöse zystische Tumoren	17	54,8
- muzinöse Zystadenome	2	6,4
- muzinöse Zystadenokarzinome	15	48,4
intraduktal papillär-muzinöses Adenom	1	3,2
solid-pseudopapilläres Karzinom	1	3,2

Tabelle 4: Histopathologische Tumorentitäten bei 31 Patienten mit zystischen Tumoren des Pankreas

Die präoperative Unterscheidung dieser beiden Gruppen zystischer Tumoren ist von besonderer klinischer Bedeutung, da die serösen Zystadenome praktisch immer benignes Verhalten zeigen, die muzinösen zystischen Neoplasien jedoch zumindest als prämaligne Tumoren angesehen werden müssen (Compagno und Oertel 1978).

In den folgenden Abschnitten sollen die wichtigsten Unterschiede dieser beiden Gruppen zystischer Tumoren des Pankreas im Bezug auf Symptomatik, Diagnostik, therapeutisches Vorgehen, Pathologie und Langzeitverlauf herausgearbeitet werden.

Auf die 2 verbleibenden Tumoren (intraduktal papillär-muzinöser Tumor, solid-pseudopapilläres Karzinom) wird gesondert eingegangen.

3.1.1 Seröse Zystadenome und muzinöse zystische Tumoren

3.1.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Patienten mit serösen Zystadenomen waren durchschnittlich 60,3 Jahre (Spannweite 29 – 77), jene mit muzinösen zystischen Tumoren 55,7 Jahre (Spannweite 23 – 77) alt. Frauen mit muzinösen zystischen Tumoren (n=12) waren mit durchschnittlich 53,6 Jahren jünger als Männer (n=4) mit einem Durchschnittsalter von 60,8 Jahren.

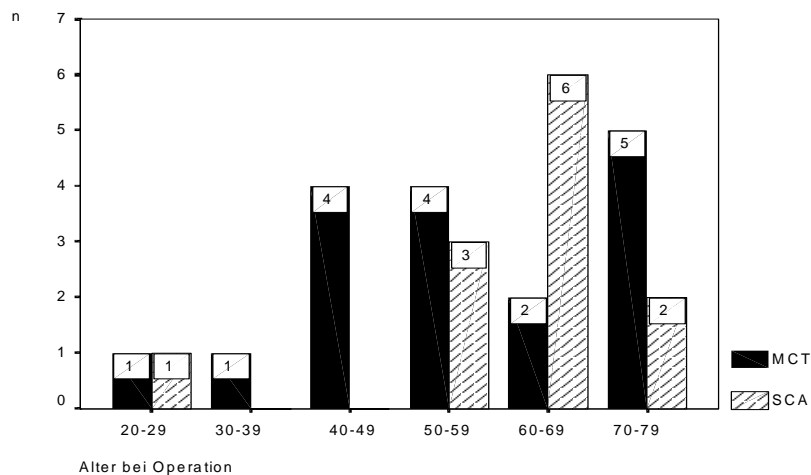


Abbildung 1: Altersverteilung bei serösen Zystadenomen (SCA, n=12) und muzinösen zystischen Tumoren (MCT, n=17)

In der Gruppe der serösen Zystadenome waren 8 Patienten (66,7 %) Frauen, 4 (33,3 %) Männer, damit ergibt sich ein Verhältnis weiblicher zu männlicher Patienten von 2 : 1. Auch in der Gruppe der muzinösen zystischen Tumoren waren die Frauen mit 70,6 % (n=12) häufiger betroffen als die Männer mit 29,4 % (n=5). Das Verhältnis Frauen : Männer beträgt hier 2,4 : 1.

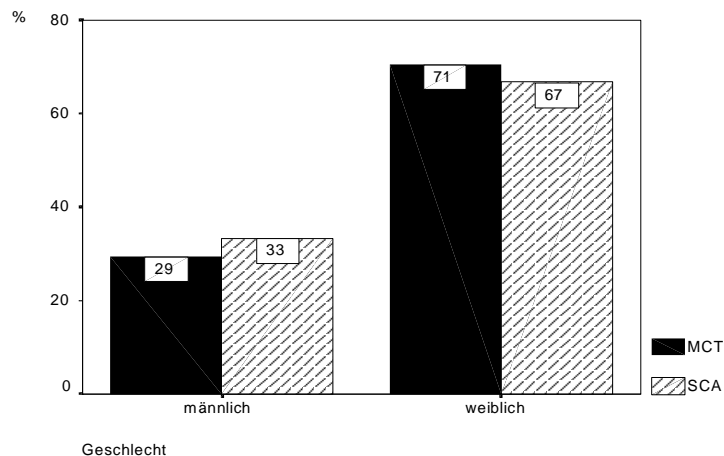


Abbildung 2: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit serösen Zystadenomen (SCA, n=12) und muzinösen zystischen Tumoren (MCT, n=17)

3.1.1.2 Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten mit **serösen Zystadenomen** gestaltete sich folgendermaßen:

Bei 4 Patienten wurde der Tumor als Zufallsbefund bei Routineuntersuchungen oder bei der Abklärung eines anderen Krankheitsbildes entdeckt.

4 Patienten klagten über teils diffuse, teils postprandiale Oberbauchschmerzen. Zusätzlich gaben einige von ihnen Übelkeit, Meteorismus und Nahrungsunverträglichkeiten sowie Ausstrahlung der Schmerzen in andere Körperpartien an.

Bei 2 Patienten war ein starker Gewichtsverlust (10 bzw. 11 kg) in einem kurzen Zeitraum (wenige Monate) aufgetreten.

Bei 2 Patienten war das Erstsymptom ein schmerzloser Ikterus, ein weiterer Patient zeigte das Krankheitsbild einer akuten Pankreatitis.

Eine Patientin wurde wegen eines Lokalrezidivs eines 13 Jahre zuvor in einer auswärtigen Klinik entfernten mikrozystischen Adenoms in unsere Klinik überwiesen.

Bei 3 Patienten war im Vorfeld ein Diabetes mellitus Typ II bekannt, keiner dieser Patienten war präoperativ insulinpflichtig.

Bei 2 Patienten (16,7 %) wurde zeitgleich ein Zweitkarzinom (ein Nierenzellkarzinom, ein Harnblasenkarzinom) diagnostiziert.

Bei keinem der Patienten mit serösen Zystadenomen war die Tumorerkrankung mit einer chronischen Pankreatitis assoziiert.

Bei Patienten mit **muzinösen zystischen Tumoren** zeigten sich folgende Symptome:

6 Patienten suchten den Arzt wegen unterschiedlich stark ausgeprägter Oberbauchschmerzen, die in einigen Fällen in Rücken bzw. Schulter ausstrahlten, auf. Bei 2 Patientinnen traten zu den abdominellen Schmerzen postprandiale Durchfälle und ein Gewichtsverlust von 3 bzw. 5 kg in wenigen Wochen hinzu.

2 Patienten tasteten bei sich selbst einen Tumor im Ober- oder Mittelbauch.

Bei einem Patient zeigte sich als Erstsymptom ein schmerzloser Ikterus, bei einem anderen eine akute Pankreatitis.

2 Patienten wurden durch gehäufte akute Schübe einer langjährig bekannten chronischen Pankreatitis auffällig, bei beiden war die Alkoholanamnese negativ.

Bei 4 Patienten wurde der Tumor als Zufallsbefund diagnostiziert.

5 Patienten wiesen in ihrer Anamnese einen Diabetes mellitus auf, ein Patient war bereits präoperativ insulinpflichtig.

Eine Patientin war 3 Jahre vor Aufnahme in unserer chirurgischen Klinik auswärts wegen einer symptomatischen Pankreasschwanzzyste mit einer Zystojejunostomie behandelt worden. Bei keinem Patienten mit muzinösem zystischen Tumor trat eine synchrone Tumorerkrankung auf.

Symptom	seröse Zystadenome (n=12)		muzinöse zystische Tumoren (n=17)	
	n	%	n	%
Oberbauchschmerzen	4	33,3	6	35,3
palpabler Tumor	0	0	2	11,8
Gewichtsverlust	2	16,7	2	11,8
schmerzloser Ikterus	2	16,7	1	5,9
akute Pankreatitis	1	8,3	1	5,9
Zufallsbefund	4	33,3	4	23,5
Assoziation mit chronischer Pankreatitis	0	0	2	11,8
Assoziation mit Diabetes mellitus	3	25,0	5	29,4

Tabelle 5: Häufigste Symptome seröser Zystadenome und muzinöser zystischer Tumoren im Vergleich

3.1.1.3 Diagnostik

Zur Lokalisationsdiagnostik wurden bei allen Patienten mit serösen Zystadenomen und muzinösen zystischen Tumoren eine **Ultraschalluntersuchung** des Abdomens und ein **CT Abdomen** durchgeführt.

In diesen Verfahren ließen sich bei den meisten Patienten die morphologischen Kriterien einer zystischen Raumforderung mit inhomogener Struktur, zystischen Anteilen, soliden Anteilen, Lobulierungen und Verkalkungen darstellen. Bei 4 Patienten präsentierte sich eine große singuläre Zyste. In den meisten Fällen konnte mit Ultraschall und CT weder die Tumorentität noch die Tumordignität mit ausreichender Sicherheit festgelegt werden. Das für das seröse Zystadenom in der Bildgebung als typisch erachtete „Honigwabenmuster“ zeigte sich nur bei einem von 12 serösen Zystadenomen. 2 Tumoren wurden nach Sonographie und CT als eindeutig maligne eingestuft. Im einen Fall wurden Lebermetastasen, im anderen Fall eine tumorbedingte Gefäßstenose nachgewiesen.

Die Schwierigkeiten bei der Einordnung der Tumoren führte dazu, daß bei den meisten Patienten eine Vielzahl weiterer Untersuchungen durchgeführt wurde (Tabelle 6).

diagnostisches Verfahren	seröse Zystadenome (n=12)		muzinöse zystische Tumoren (n=17)	
	n	%	n	%
Magnetresonanztomographie	7	58,3	3	17,6
Angiographie	5	41,7	9	52,9
ERCP/ MRCP	7	58,3	12	70,6
Ösophago-Gastro-Duodenoskopie	4	33,3	4	23,5
endoluminaler Ultraschall	4	33,3	6	35,3
Positronenemissionstomographie	3	25,0	0	0
Skelettszintigraphie	0	0	4	23,5
Punktion	3	25,0	10	58,8
sonstige *	0	0	2	11,8

Tabelle 6: Zusätzliche diagnostische Verfahren bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren (* Kolon-Kontrasteinlauf, MIBG-Szintigraphie bei je 1 Patient)

Bei 10 Patienten zusätzlich angefertigte **magnetresonanztomographische Aufnahmen** erwiesen sich gegenüber den Aufnahmen der Computertomographie als gleichwertig, zur Differenzierung der Tumoren ergaben sich auch in diesem Verfahren keine weiterführenden Ergebnisse.

Die am häufigsten angeforderte Zusatzuntersuchung war die **ERCP/MRCP** bei 19 Patienten. Bei 5 von 7 Patienten mit serösen Zystadenomen sowie bei 11 von 12 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren zeigten sich pathologische Befunde (Tabelle 7):

pathologischer Befund	seröse Zystadenome (n=7)		muzinöse zystische Tumoren (n=12)	
	n	%	n	%
Veränderungen am Ductus pancreaticus				
- Gangverlagerung	0	0	2	16,7
- Kaliberschwankungen	1	14,3	3	25,0
- Dilatation	1	14,3	2	16,7
- Gangstenose	2	28,6	1	8,3
- Gangabbruch	2	28,6	5	41,7
- Gangsystem nicht darstellbar	0	0	1	8,3
Veränderungen am Ductus choledochus				
- Gangstenose	2	28,6	0	0
Sonstige Befunde				
Tumor oder Tumorkavität darstellbar	0	0	3	25,0
Verbindung Tumor- Dct. pancreaticus	1	14,3	3	25,0
Gallertaustritt aus Papille	0	0	2	16,7
Fistel Dct. pancreaticus – Jejunum	0	0	1	8,3

Tabelle 7: Pathologische Befunde in der ERCP bei 19 Patienten (7 Patienten mit serösen Zystadenomen, 12 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren)

Im Rahmen der ERCP wurden bei 5 Patienten Biopsien aus verdächtigen Arealen entnommen (Ergebnisse siehe Tabelle 8).

Auch nach der bei 14 Patienten durchgeführten **Coeliaco-Mesentericographie** konnte keine sichere Unterscheidung zwischen serösen und muzinösen zystischen Tumoren getroffen werden.

Bei 10 Patienten wurde eine Untersuchung mit **endoluminalem Ultraschall** veranlasst. Diese Untersuchung konnte keine wesentlichen neuen Ergebnisse zur Diagnosefindung beitragen und erbrachte im Gegenteil bei 3 (30,0 %) Patienten widersprüchliche Ergebnisse.

Eine bei 3 Patienten mit serösen Zystadenomen durchgeführte **Positronenemissionstomographie (PET)** ergab jeweils eine mäßige, inhomogene Stoffwechselsteigerung im Tumorgebiet, die richtigerweise als Zeichen für einen gutartigen Prozeß gedeutet wurde. Diese Untersuchung wurde bei keinem Patienten mit muzinösem zystischen Tumor durchgeführt.

Durch eine **Skelettszintigraphie** wurden bei 4 Patienten, bei denen der Verdacht auf einen malignen Tumor bestand, Knochenmetastasen ausgeschlossen.

Bei 13 Patienten (3 mit serösen Zystadenomen, 10 mit muzinösen zystischen Tumoren) wurde versucht, durch Gewinnung einer **Tumorgewebeprobe** zu einer Artdiagnose zu gelangen. In 11 Fällen wurde Material für eine histologische, in 2 Fällen Material für eine zytologische Untersuchung gewonnen. Tabelle 8 stellt die Ergebnisse der präoperativen Probengewinnung und der postoperativen Histologie gegenüber.

Anhand der präoperativen Probengewinnung wurde die zutreffende histologische Diagnose bei 2 von 13 Patienten (15,4 %; Nr. 10/30) gestellt. Bei 5 Patienten (35,7 %; Nr. 2/3/10/30/31) konnte nur die Dignität des Tumors richtig beurteilt werden. Bei 6 Patienten (46,2 %) wurde weder die zutreffende Artdiagnose noch eine richtige Beurteilung der Tumordignität erreicht. Bei 3 dieser 6 Patienten wurde nicht genug Material für eine pathologische Beurteilung gewonnen.

Durch die Probengewinnung wurden bei keinem Patienten Komplikationen verursacht.

Patient Nr.	Ergebnis der präoperativen Probengewinnung	postoperative Histologie
Sonographisch gesteuerte Punktion (Histologie)		
2	schleimbildendes Adenokarzinom, G2	muzinöses Zystadenokarzinom, G3
4	schleimbildendes Epithel ohne Atypien	muzinöses Zystadenokarzinom, G1, entstanden auf dem Boden eines muzinösen Zystadenoms
Sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (Zytologie)		
8	epitheliale Zellen ohne Atypien	muzinöses Zystadenokarzinom, G2
31	epitheliale Zellen ohne Atypien	mikrozystisches seröses Zystadenom
CT-gesteuerte Punktion (Histologie)		
7	kein verwertbares Material gewonnen	muzinöses Zystadenokarzinom, G1
10	anaplastisches Karzinom	muzinöses Zystadenokarzinom mit Anteilen eines anaplastischen Karzinoms
26	kein verwertbares Material gewonnen	mikrozystisches seröses Zystadenom
30	mikrozystisches seröses Zystadenom	mikrozystisches seröses Zystadenom
Biopsien aus der ERCP (Histologie)		
1	kein verwertbares Material gewonnen	muzinöses Zystadenokarzinom, G2
3	Zellen eines Adenokarzinoms	muzinöses Zystadenokarzinom, G2
9	muzinöses Zystadenom	muzinöses Zystadenokarzinom, G2
12	schleimbildendes Adenom	muzinöses Zystadenokarzinom, G1
15	papillomatöse Neoplasie	muzinöses Zystadenokarzinom, G1

Tabelle 8: Vergleich präoperativer Probengewinnung und postoperativer Histologie bei 3 Patienten mit serösen Zystadenomen und 10 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren des Pankreas

Nach abgeschlossener präoperativer Diagnostik ging man von folgenden Verdachtsdiagnosen aus (Tabelle 9):

Verdachtsdiagnose	seröse Zystadenome (n=12)		muzinöse zystische Tumoren (n=17)	
	n	%	n	%
seröses Zystadenom	3	25,0	0	0
muzinöses Zystadenom	2	16,7	2	11,8
muzinöses Zystadenokarzinom	0	0	0	0
Zystadenom (unspezifiziert)	1	8,3	3	17,6
Zystadenokarzinom (unspezifiziert)	1	8,3	1	5,8
Zystadenom oder Zystadenokarzinom (nicht festgelegt)	4	33,3	1	5,8
duktales Adenokarzinom	0	0	4	23,5
Pseudozyste(n)	0	0	3	17,6
sonstige	1	8,3	3	17,6

Tabelle 9: Präoperative Verdachtsdiagnosen bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren

3.1.2 Sonstige zystische Tumoren

Neben den serösen Zystadenomen und muzinösen zystischen Tumoren wurden bei 2 Patienten andere zystische Tumorentitäten gefunden (siehe Tabelle 4). In diesem Abschnitt werden kurz die wichtigsten Ergebnisse zu Symptomatik und Diagnostik bei diesen Tumoren dargestellt.

Bei einer Patientin ergab sich in der postoperativen Histologie die Diagnose eines **intraduktal papillär-muzinösen Adenoms** (siehe Kapitel 3.1.5). Die Patientin war zum Diagnosezeitpunkt 73 Jahre alt. Bei Staginguntersuchungen wegen eines Harnblasenkarzinoms war im CT eine hypodense, septierte Raumforderung im Pankreaskorpus- und –schwanzbereich aufgefallen. In der ERCP zeigte sich ein massiv dilatierter, mit zähen Schleimmassen angefüllter Ductus wirsungianus. Anhand des ERCP-Befunds konnte präoperativ bereits die richtige Diagnose gestellt werden.

Bei einer anderen Patientin lautete die postoperative histologische Diagnose **solid-pseudopapilläres Karzinom**. Die 38-jährige Patientin suchte einen Arzt auf, nachdem sie bei sich selbst einen Tumor im Epigastrium getastet hatte. Sowohl in der Sonographie als auch im CT zeigte sich ein inhomogener kugelig Tumor im Pankreaskopf, der neben zystischen und soliden Anteilen auch Verkalkungen enthielt. Diagnostisch waren keine Malignitätszeichen nachweisbar. Eine CT-gesteuerte Punktion des Tumors ergab die richtige histologische Diagnose eines „solid-zystischen Tumors“.

3.1.3 Operatives Vorgehen

Alle 31 Patienten mit zystischen Primärtumoren des Pankreas wurden operiert, davon 30 Patienten in kurativer und eine Patientin in palliativer Intention.

Lokalisation der serösen Zystadenome

6 der 12 serösen Zystadenome waren im Pankreaskopf, 2 im Pankreaskorpus und 4 im Pankreasschwanz lokalisiert.

Operative Therapie der serösen Zystadenome

Bei den Tumoren im Pankreaskopfbereich bestand die operative Therapie in 3 Fällen in einer partiellen Duodenopankreatektomie (OP nach Whipple), in 2 Fällen in einer pyloruserhaltenden partiellen Duodenopankreatektomie (OP nach Traverso).

Bei einer Patientin war 13 Jahre zuvor in einer auswärtigen Klinik ein mikrozystisches seröses Zystadenom des Pankreaskopfes in einer modifizierten Whippelschen Operation reseziert worden. Der damalige Operateur hatte nur den tumorös veränderten Anteil des Pankreaskopfes entfernt, um möglichst viel Pankreasparenchym zu erhalten. In unserer Klinik erfolgte die Resektion des restlichen Pankreaskopfes (mit dem Tumorrezidiv) sowie die Anlage einer biliodigestiven Anastomose.

Bei den Patienten mit Tumoren im Pankreaskorpus und –schwanzbereich wurde in 4 Fällen eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie, in 2 Fällen eine milzerhaltende Pankreasschwanzresektion durchgeführt.

Wegen Verdachts auf Tumorinfiltration wurde bei 3 Patienten eine Pfortaderteilresektion vorgenommen. Eine Patientin mit Zweittumor in der linken Niere wurde in der selben Operation nephrektomiert.

Lokalisation der muzinösen zystischen Tumoren

Von den muzinösen zystischen Tumoren waren 6 im Pankreaskopf und 10 im Pankreasschwanz lokalisiert. Bei einer Patientin war das gesamte Pankreas von Tumor befallen.

Operative Therapie der muzinösen zystischen Tumoren

Bei den Patienten mit Tumoren im Pankreaskopf wurde in 4 Fällen eine partielle Duodenopankreatektomie (OP nach Whipple), in 2 Fällen eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (OP nach Traverso) durchgeführt.

Bei den muzinösen zystischen Tumoren im Pankreasschwanz wurde bei 9 Patienten eine Pankreaslinksresektion mit Splenektomie, bei einem Patienten eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion vorgenommen.

Bei der Patientin mit Totalinfiltration des Pankreas war man präoperativ von einer chronischen Pankreatitis mit massiver Kalk- und Pseudozystenbildung ausgegangen und hatte die Indikation zur Zystojejunostomie gestellt. Intraoperativ fasste man den Entschluß zur totalen Duodenopankreatektomie, Splenektomie, subtotalen Magenresektion und Hemikolektomie links.

Bei 4 weiteren Patienten waren z.T. mehrere Erweiterungseingriffe nötig. Wegen ausgeprägter Tumorinfiltration wurde bei 2 Patienten eine Kolonsegmentresektion, bei einem von beiden zusätzlich die totale Gastrektomie durchgeführt. In einem Fall mußte ein Teil der linken Nebenniere reseziert werden.

3 Patienten wiesen zum Operationzeitpunkt Lebermetastasen auf, die bei 2 Patienten erst intraoperativ entdeckt wurden. Bei 2 Patienten erfolgte eine Lebermetastasenresektion, beim dritten Patienten war die Metastasierung zu weit fortgeschritten, um operativ angegangen werden zu können.

Tumorlokalisation	seröse Zystadenome (n=12)		muzinöse zystische Tumoren (n=17)	
	n	%	n	%
Pankreaskopf	6	50,0	6	35,3
Pankreaskorpus	2	16,7	0	0
Pankreasschwanz	4	33,3	10	58,8
gesamtes Pankreas	0	0	1	5,9
Operationsmethode				
OP nach Whipple	4	33,3	4	23,5
OP nach Traverso	2	16,7	2	11,8
Pankreaslinksresektion gesamt	6	50,0	10	58,8
- mit Splenektomie	4	33,3	9	52,9
- ohne Splenektomie	2	16,7	1	5,9
totale Duodenopankreatektomie	0	0	1	5,9
Operationserweiterungen				
Erweiterungen bei n Patienten	4	33,3	5	29,4
Pfortaderteilresektion	3	25,0	0	0
Kolonsegmentresektion	0	0	3	17,6
subtotale Gastrektomie	0	0	1	5,9
totale Gastrektomie	0	0	1	5,9
Nephrektomie li.	1	8,3	0	0
Adrenalektomie li.	0	0	1	5,9
Lebermetastasenexzision	0	0	2	11,8

Tabelle 10: Operatives Vorgehen bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren des Pankreas

Operative Therapie bei den übrigen zystischen Tumoren des Pankreas

Das **intraduktal papillär-muzinöse Adenom** war im Pankreaskorpus- und -schwanz lokalisiert und wurde dementsprechend in einer erweiterten Pankreaslinksresektion mit Splenektomie reseziert.

Das **solid-pseudopapilläre Karzinom** lag im Pankreaskopf und wurde in einer partiellen Duodenopankreatektomie entfernt. Wegen fraglicher Infiltration des Kolons wurde zusätzlich eine Kolonsegmentresektion vorgenommen.

Die Ergebnisse zur Radikalität der operativen Therapie werden im Kapitel 3.1.5 behandelt.

3.1.4 Postoperative Morbidität und Letalität

Der postoperative stationäre Aufenthalt dauerte durchschnittlich 21,4 Tage (Spannweite 10 – 61 Tage), davon verbrachten die Patienten durchschnittlich 5,5 Tage auf der Intensivstation. Im Anschluß an die Operation traten bei 16 der 31 Patienten (51,6 %) Komplikationen auf. Unter dem Begriff „Komplikation“ werden alle Ereignisse im postoperativen Verlauf zusammengefasst, die zu einer Verzögerung der Genesung und damit zu einer Verlängerung des stationären Aufenthalts geführt haben.

Komplikationen	n	%
gesamt	16	51,6
allgemein	10	32,3
chirurgisch	10	32,3
Komplikationen in mehreren Bereichen	4	12,9
komplikationsbedingte operative Eingriffe	5	16,1
Krankenhausletalität	2	6,5

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen bei 31 Patienten mit zystischen Neoplasien

Bei rund einem Drittel der Patienten traten **allgemeine Komplikationen** auf, davon bei 3 Patienten mehrere gleichzeitig. Bei 3 Patienten entwickelte sich postoperativ ein Diabetes mellitus, der nur in einem Fall insulinpflichtig war. In 3 Fällen kam es zu kardio-pulmonalen Komplikationen. 3 Patienten mußten wegen Harnwegsinfekten antibiotisch behandelt werden. Der Verschuß des rechten Harnleiters führte bei einer Patientin zur vorübergehenden renalen Insuffizienz, dieselbe Patientin entwickelte im weiteren Verlauf einen thorakalen Herpes zoster. Eine Patientin zog sich bei einem Sturz im Rahmen der postoperativen Mobilisierung eine Schädelprellung und eine Fraktur des rechten Metakarpale V zu. Bei einer septischen Patientin kam es zur Einblutung in ein (nicht vorbekanntes) periventriculäres Subependymom im Bereich des 3./4. Ventrikels.

Bei 10 Patienten (32,3 %) traten **chirurgische Komplikationen** auf.

Das häufigste chirurgische Problem war die Pankreasfistel bei 5 Patienten (in 3 Fällen nach Pankreaslinksresektion, in 2 Fällen nach pyloruserhaltender partieller Duodenopankreatektomie), die jeweils durch Drainage ausbehandelt werden konnte.

Bei einer Patientin kam es nach gleichzeitiger Kolonsegmentresektion zu einer Nahtinsuffizienz im Bereich der Kolonanastomose. Im Rahmen der operativen Revision wurde ein Ileostoma angelegt, das 3 Monate später zurückverlegt wurde.

Bei 4 Patienten traten postoperativ Blutungen im Operationsgebiet auf. 3 Patienten mußten zur Blutstillung relaparotomiert werden, bei einem Patienten konnte die Blutung im Bereich der Gastroenterostomie durch endoskopische Unterspritzung gestoppt werden.

Bei 2 Patienten entwickelten sich intraabdominelle Abszesse, die mit Drainage und Antibiose behandelt wurden. Eine Patientin entwickelte im weiteren Verlauf eine Sepsis.

Bei 2 Patienten kam es zu Wundheilungsstörungen, in einem Fall wurde eine Bauchwandphlegmone operativ gespalten und drainiert.

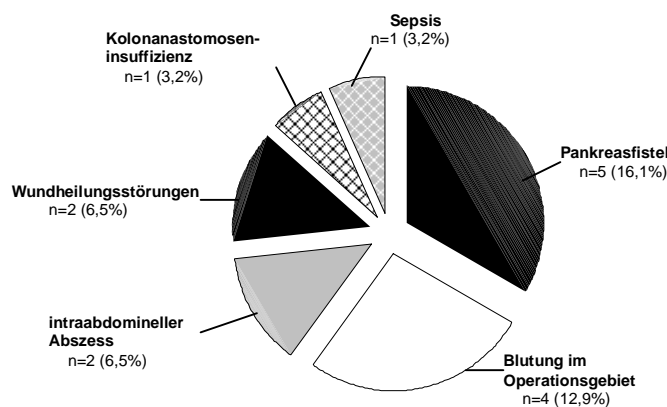


Abbildung 3: Chirurgische Komplikationen bei 31 Patienten mit zystischen Tumoren des Pankreas

2 Patienten verstarben während des stationären Aufenthaltes.

Bei einer Patientin kam es durch Einblutung in ein periventrikuläres Subependymom im Bereich des 3./4. Ventrikels zur allmählichen Tamponade des Ventrikelsystems. Wegen Liquorzirkulationsstörungen und zunehmender Eintrübung der Patientin wurde eine externe Ventrikeldrainage vorgenommen. Die Patientin verstarb einen Tag nach diesem Eingriff an einem Hirntodsyndrom bei septischem Multiorganversagen.

Ein weiterer Patient verstarb während seines stationären Aufenthalts. Bei ihm war es zu einer massiven Blutung aus einem Aneurysma spurium der A. lienalis gekommen. Nach einem mißlungenem Versuch der Embolisierung und nachfolgender Notoperation zur Blutstillung verstarb der Patient im protrahierten Schockzustand an Herz-Kreislaufversagen.

Die Operations- und Hospitalletalität im Patientengut der zystischen Neoplasien beträgt somit 6,5 %.

3.1.5 Pathologie

Die Verteilung der histologischen Tumortypen unter den 31 zystischen Neoplasien zeigt Tabelle 4 (siehe Seite 13).

Im Folgenden werden die pathologischen Charakteristika der einzelnen Tumorentitäten getrennt voneinander aufgearbeitet.

3.1.5.1 Seröse Zystadenome

12 (38,7 %) der resezierten zystischen Tumoren waren seröse Zystadenome. Ihre durchschnittliche Größe betrug 48 mm (Spannweite 30-90 mm). 6 Adenome waren im Pankreaskopf, 2 im Pankreaskorpus und 4 im Pankreasschwanz lokalisiert.

In 10 Fällen zeigte sich das Bild eines „mikrozystischen“ Adenoms. Makroskopisch waren diese Tumoren rundliche, scharf begrenzte Knoten mit weißlich-glasiger Schnittfläche. Mikroskopisch erkannte man zahlreiche kleine bis mittelgroße Zysten, die von kubischem glykogenreichem Epithel ohne Atypien ausgekleidet wurden. Zwischen den Zysten fanden sich schmale Säume aus zellarmem, hyalinisiertem Fasergewebe, bei manchen Tumoren im Zentrum auch breitere Bindegewebszüge, die zu angedeutet sternförmigen Narben zuliefen. Die meisten Tumoren waren außerdem von einer aus wenigen Faserschichten bestehenden Kapsel umgeben.

2 Tumoren waren sog. „oligozystische“ seröse Zystadenome. Sie bestanden aus wenigen, makroskopisch sichtbaren Zysten. Diese waren ebenso wie die der mikrozystischen Adenome mit einreihigem kubischen Epithel seröser Differenzierung ausgekleidet und enthielten klare, gelbliche Flüssigkeit. An wenigen Stellen fanden sich papilläre Strukturen ohne jegliche Atypien. Um die Zysten herum zeigten sich auch hier zellarme Bindegewebslamellen.

Alle 12 serösen Zystadenome wurden im Gesunden reseziert.

Ein Tumor war das Lokalrezidiv eines 13 Jahre zuvor entfernten mikrozystischen Adenoms. Bei einer Patientin traten synchron ein Nierenzellkarzinom (pT1, Nx, Mx, G1) und ein Subependymom im Bereich des 3./4. Ventrikels auf. Das Zusammentreffen dieser Tumorarten kann im Rahmen eines von-Hippel-Lindau-Syndrom vorkommen.

3.1.5.2 Muzinöse zystische Tumoren

Unter dem Begriff „muzinöse zystische Tumoren“ werden muzinöse Zystadenome, muzinöse Zystadenokarzinome und muzinöse zystische Tumoren mit Borderline-Verhalten zusammengefasst.

In der pathologischen Begutachtung wurden 2 (11,8 %) der 17 muzinösen zystischen Tumoren als muzinöse Zystadenome, 15 (88,2 %) als muzinöse Zystadenokarzinome beurteilt. Ein Borderline-Tumor fand sich im eigenen Patientengut nicht.

Das Verhältnis Zystadenom : Zystadenokarzinom beträgt 1 : 7,5.

Muzinöse Zystadenome

Beide muzinösen Zystadenome waren im Pankreaschwanz lokalisiert, der eine Tumor maß im größten Durchmesser 8 cm, der andere 10 cm.

Die Hauptmasse beider Tumoren machte jeweils eine große gekammerte Zyste aus, die zähen Schleim enthielt und zum umgebenden Pankreasparenchym durch ein breites Band aus zellarmem, kollagenisiertem Fasergewebe abgegrenzt war. In den Zysten waren Septen ausgebildet, deren Gewebe an ovariellies Stroma erinnerte. Die Zystenwände waren allseits von einem schleimbildenden Zylinderepithel mit basalständigen Kernen ausgekleidet, herdförmig waren dem Zylinderepithel papilläre Strukturen ohne Atypien aufgelagert. Intrazellulär und intraluminal konnte PAS-positiver Schleim nachgewiesen werden. In der Umgebung eines Tumors waren multilokulär zahlreiche kleine Zysten mit ebenfalls zylinderepithelialer Auskleidung ausgebildet.

Bei beiden Tumoren fanden sich keine Anzeichen von Atypie oder Malignität.

Die Resektion erfolgte jeweils im Gesunden.

Muzinöse Zystadenokarzinome

6 der 15 muzinösen Zystadenokarzinome waren im Pankreaskopf, 8 im Pankreasschwanz und ein Tumor im gesamten Pankreas lokalisiert. Ihre durchschnittliche Größe betrug 78 mm (Spannweite 10 – 225 mm).

Makroskopisch imponierten die meisten Tumoren als zystische Aggregate mit kleineren soliden Anteilen. Die Zystenlumina enthielten gelb-bräunlichen Schleim, den Zystenwänden waren des öfteren polypöse Strukturen aufgelagert. Mikroskopisch bestanden die Zysten aus einem vielfach gefalteten, teilweise papillären, zystischen Tumorgewebe aus muzinösen mehrreihigen Epithelien mit fokal höhergradiger Kernpolymorphie und vermehrten Mitosen. Das Stroma um die zystischen Formationen wurde von faserreichem Bindegewebe gebildet,

das ovariellen Stroma ähnelte. In der Umgebung der Tumoren erhaltenes normales Pankreasparenchym wies in den meisten Fällen Zeichen einer chronisch-fibrosierenden Entzündung auf.

In 3 Fällen hatte sich ein muzinöses Zystadenokarzinom offensichtlich auf dem Boden eines muzinösen Zystadenoms entwickelt. In der histopathologischen Begutachtung fanden sich bei diesen Neoplasien überwiegend adenomatöse Anteile mit fokalem Übergang in dysplastische sowie karzinomatöse Abschnitte.

Bei einem Tumor zeigten sich Anteile eines Riesenzelltumors vom Osteoblastoidtyp. Ein weiterer Tumor wies Abschnitte mit anaplastischen Karzinomzellen auf.

Graduierung

80 % der muzinösen Zystadenokarzinome dieses Patientenguts waren gut oder mäßiggradig differenziert (Tabelle 12). Bei keinem G1- bzw. G2-Tumor wurden Lymphknoten- oder Fernmetastasen nachgewiesen. Die 3 Tumoren, die als „niedrig differenziert“ eingestuft wurden, hatten zum Operationszeitpunkt bereits metastasiert (Lymphknotenmetastasen bei 2 Tumoren, Lebermetastasen bei allen 3 Tumoren).

Differenzierungsgrad	n	%
G1	5	33,3
G2	7	46,6
G3	3	20,0

Tabelle 12: Differenzierungsgrad von 15 muzinösen Zystadenokarzinomen

TNM-Klassifikation

Tabelle 13 enthält die Einteilung der Zystadenokarzinome nach der TNM-Klassifikation (UICC 1997, siehe Tabelle 2).

5 Tumoren blieben auf das Pankreas begrenzt (T1/T2), 10 infiltrierten in umgebende Strukturen (T3/T4). Am häufigsten von Infiltration betroffen waren das parapankreane Fettgewebe (n=5), Ductus choledochus (n=3) und das Duodenum (n=2). 2 Tumoren wuchsen in Magen und Kolon, einer von beiden zusätzlich in die Milz ein.

Im Durchschnitt wurden 15,1 Lymphknoten präpariert (Spannweite 0-31 Lymphknoten), bei 2 Patienten konnte eine Festlegung der N-Kategorie nach der TNM-Klassifikation nicht vorgenommen werden, weil zu wenig Lymphknoten präpariert wurden (0 bzw. 6 Lymphknoten). Bei 2 der übrigen 13 Patienten fanden sich Metastasen in parapankreaten Lymphknoten.

In 3 Fällen lagen zum Operationszeitpunkt Fernmetastasen in der Leber vor.

Wie oben bereits erwähnt, fand sich eine Metastasierung in Lymphknoten oder Leber ausschließlich bei niedrig differenzierten (G3) Tumoren.

	n	%
T-Kategorie		
pT1	1	6,7
pT2	4	26,7
pT3	8	53,3
pT4	2	13,3
N-Kategorie (2 Patienten werden wegen unzureichender Lymphknotenpräparation ausgeschlossen)		
pN0	11	84,6
pN1a	0	0
pN1b	2	15,4
M-Kategorie		
M0	12	80,0
M1	3	20,0

Tabelle 13: TNM-Klassifikation (UICC 1997) bei 15 Zystadenokarzinomen

UICC-Stadiengruppierung

Für die UICC-Stadiengruppierung (siehe Tabelle 2) ergab sich folgende Verteilung:

Stadium	n	%
I	5	33,3
II	6	40,0
III	0	0
IV a	1	6,7
IV b	3	20,0

Tabelle 14: UICC - Stadienverteilung bei 15 Zystadenokarzinomen

Residualtumor

Die Resektion des Primärtumors erfolgte bei 11 Patienten (80,0 %) im Gesunden (R0-Resektion).

Bei einem Patienten reichten mikroskopisch Tumorausläufer an den retropankreaten Absetzungsrand (R1-Resektion).

Bei 2 Patienten wurden die vorliegenden Lebermetastasen jeweils makroskopisch nicht im Gesunden entfernt, bei einem Patienten waren zusätzlich makroskopische Tumorreste am parenchymatösen und seitlichen Abtragungsrand verblieben. Die Lebermetastasierung eines weiteren Patienten war operativ nicht angebar. Somit lag bei allen 3 Patienten mit Lebermetastasen postoperativ ein R2-Status vor.

R-Status	n	%
R0	11	73,3
R1	1	6,7
R2	3	20,0

Tabelle 15: Residualtumor bei 15 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

3.1.5.3 Sonstige zystische Neoplasien

Bei 2 Patientinnen traten seltene Tumorentitäten auf, die zu den zystischen Neoplasien des Pankreas gerechnet werden.

Der Tumor der ersten Patientin war ein **intraduktal papillär-muzinöses Adenom**.

Makroskopisch imponierte im Pankreasschwanzresektat ein massiv dilatierter, schleimgefüllter Dct. wirsungianus (innerer Umfang bis 5,5 cm). Mikroskopisch war über eine Strecke von 7,5 cm anstelle des normalen Gangepithels ein hochzylindrisches muzinöses Epithel mit papillären Strukturen ausgebildet. In sehr umschriebenen Bereichen fand sich eine geringgradige epitheliale Dysplasie, im gesamten untersuchten Material waren aber weder schwere Dysplasie noch invasives Wachstum als Zeichen der Malignität nachweisbar. Im parapankreaten Gewebe wurden 11 tumorfreie Lymphknoten präpariert, es ergab sich kein Hinweis auf Fernmetastasen. Sowohl im intraoperativen Schnellschnitt als auch im Nachresektat reichte der Tumor an den parenchymatösen Abtragungsrand heran.

Bei der Patientin war gleichzeitig ein Harnblasenkarzinom diagnostiziert worden.

Bei einer zweiten Patientin lag ein **solid-pseudopapilläres Karzinom** vor.

Im Pankreaskopf fand sich ein 10 cm durchmessender, gekapselter, scharf begrenzter Tumor. Er zeigte eine inhomogene Schnittfläche mit septierten zystischen Abschnitten sowie soliden, von Faserzügen und kalkigen Schollen durchsetzten Gewebsanteilen. Mikroskopisch setzte sich der Tumor aus vielen monomorphen Zellen mit mittelgroßen rundlichen Zellkernen und mäßig breitem, hellem Zytoplasma zusammen. Abschnittsweise traten bandförmige Hyalinisierungen, dystrophische Verkalkungen sowie kleinere und größere Hohlräumbildungen auf. Außerdem fanden sich ausgedehnte Areale mit gefäßführenden Papillen, die von einem breiten, oft mehrschichtigen Epithel bedeckt wurden. Die fibröse Tumorkapsel wurde an der Grenze zum parapankreaten Fettgewebe an einigen Stellen von Tumorgewebe durchbrochen, in diesen Abschnitten lag eindeutig infiltratives Tumorwachstum vor.

Im anhängenden parapankreaten Fettgewebe sowie im Lig. hepatoduodenale fanden sich 11 tumorfreie Lymphknoten, es ergab sich kein Nachweis von Fernmetastasen.

Der Tumor wurde im Gesunden entfernt.

3.1.6 Untersuchung von Einflußgrößen auf das Überleben von Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluß verschiedener Parameter auf das Überleben von Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen (n=15) untersucht. Ein Patient verstarb perioperativ und muß daher von der Überlebensanalyse ausgeschlossen werden.

Folgende Einflußgröße wurden analysiert:

- pT-Kategorie
- pM-Kategorie
- UICC-Tumorstadium
- Differenzierungsgrad
- Alter der Patienten
- Geschlecht

Für die pN-Kategorie und den Residualtumorstatus wurde keine gesonderte Überlebensanalyse vorgenommen, denn

- nur Tumoren mit bereits erfolgter Fernmetastasierung wiesen Lymphknotenmetastasen auf.
- nur bei Patienten mit Fernmetastasen gelang die Resektion nicht im Gesunden. Ein R1-resezierter Patient ohne Fernmetastasen verstarb perioperativ und kommt für die Analyse nicht in Frage.

Die Analyse der pM-Kategorie erschien für diese beiden Parameter daher ausreichend repräsentativ.

Einfluß der T-Kategorie

Bei Zystadenokarzinomen, die auf das Pankreas begrenzt blieben (pT1/T2-Tumoren), betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 100 %. 71,4 % der Patienten mit pT3-klassifizierten Tumoren überlebten 5 Jahre, die beiden Patienten mit pT4-Tumoren verstarben innerhalb von 9

Monaten. Es wurde – bei kleiner Fallzahl - ein beinahe signifikanter Prognoseunterschied ($p=0,051$) zwischen den einzelnen pT-Kategorien festgestellt (Abbildung 4).

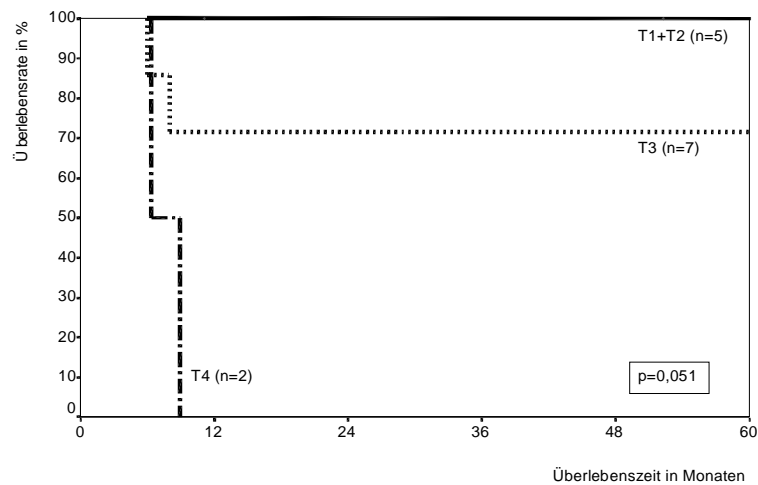


Abbildung 4: Einfluß der T-Kategorie auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Einfluß der M-Kategorie

Von den Patienten, die zum Zeitpunkt der Operation keine Fernmetastasen aufwiesen ($n=11$), überlebten 90,9 % 5 Jahre. Alle Patienten mit Fernmetastasen ($n=3$) verstarben innerhalb eines Zeitraums von 8 Monaten. Die Prognose zwischen beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich ($p < 0,0001$).

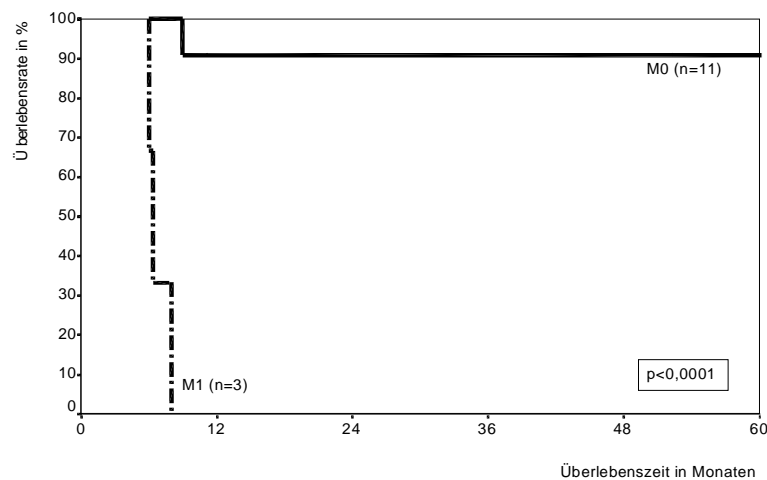


Abbildung 5: Einfluß der M-Kategorie auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Einfluß des UICC-Tumorstadiums

Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in den Tumorstadien I und II betrug 100 %. In keinem Fall wurde die Tumorerkrankung als Stadium III klassifiziert. Alle Patienten in den Stadien IV a und IV b verstarben innerhalb von 9 Monaten. Damit ergibt sich ein signifikanter Prognoseunterschied ($p < 0,0001$) zwischen den Stadien I/II und den Stadien IV a/ IV b bei den Zystadenokarzinomen unseres Patientenguts (Abbildung 6).

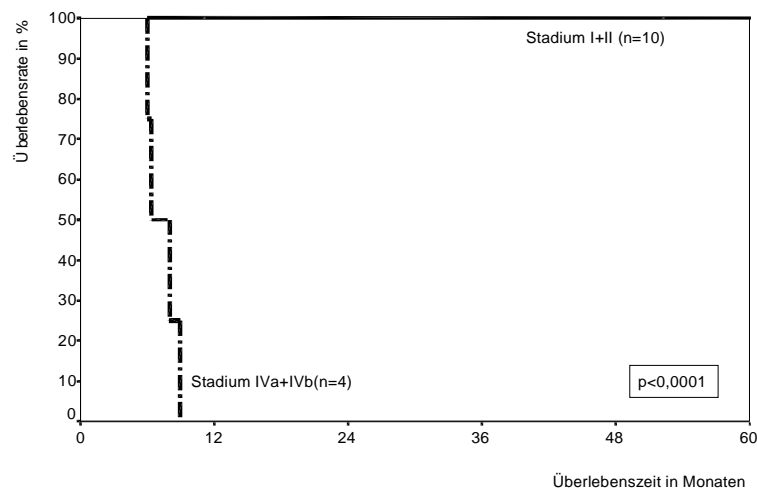


Abbildung 6: Einfluß des UICC-Stadiums auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Einfluß des Tumordifferenzierungsgrades

Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der Patienten mit G1-graduierten Tumoren betrug 100 %. 83,3 % der Patienten mit G2-graduierten Tumoren überlebten 5 Jahre. Alle Patienten mit G3-graduierten Tumoren verstarben innerhalb 8 Monaten. Es besteht ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den einzelnen Gruppen. An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, daß die Gruppe der Patienten mit G3-Tumoren und die Gruppe der Patienten mit Fernmetastasen identisch sind (Abbildung 7).

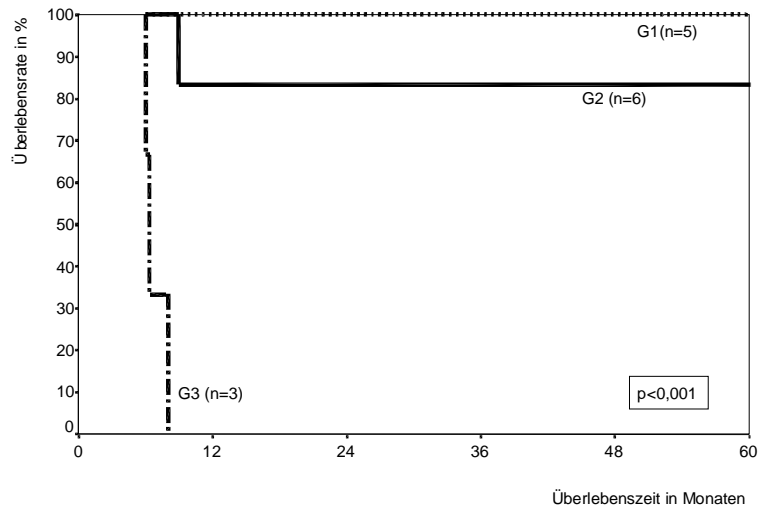


Abbildung 7: Einfluß des Tumordifferenzierungsgrades auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Einfluß des Alters des Patientens

Hierzu wird das Patientengut in 2 Gruppen aufgeteilt:

- Patienten, die zum Operationszeitpunkt jünger als 70 Jahre waren (n=9)
- Patienten, die zum Operationszeitpunkt 70 Jahre oder älter waren (n=5)

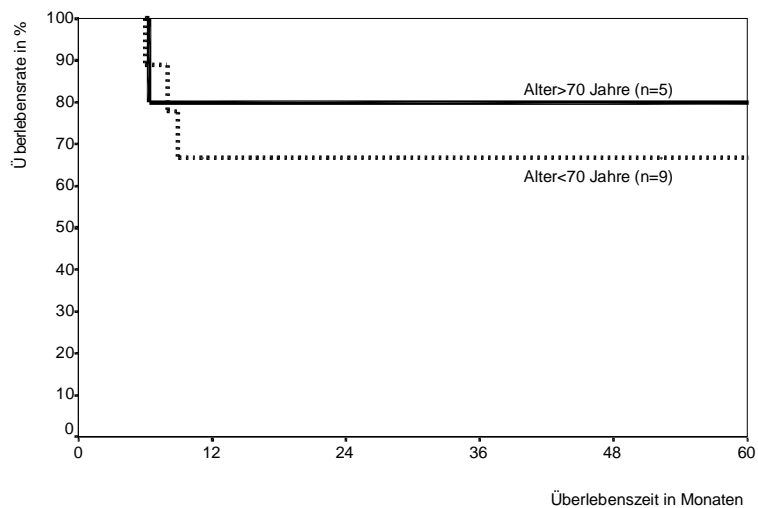


Abbildung 8: Einfluß des Patientenalters auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten unter 70 Jahren betrug 66,7 %, für Patienten über 70 Jahren 80,0 %. Es ergab sich kein signifikanter Prognoseunterschied (Abbildung 8).

Einfluß des Geschlechts

Die 5-Jahres-Überlebensrate betrug für die weiblichen Patienten mit Zystadenokarzinomen 80 %, für die männlichen Patienten 50 %. Zwischen den beiden Gruppen ergibt sich kein signifikanter Prognoseunterschied.

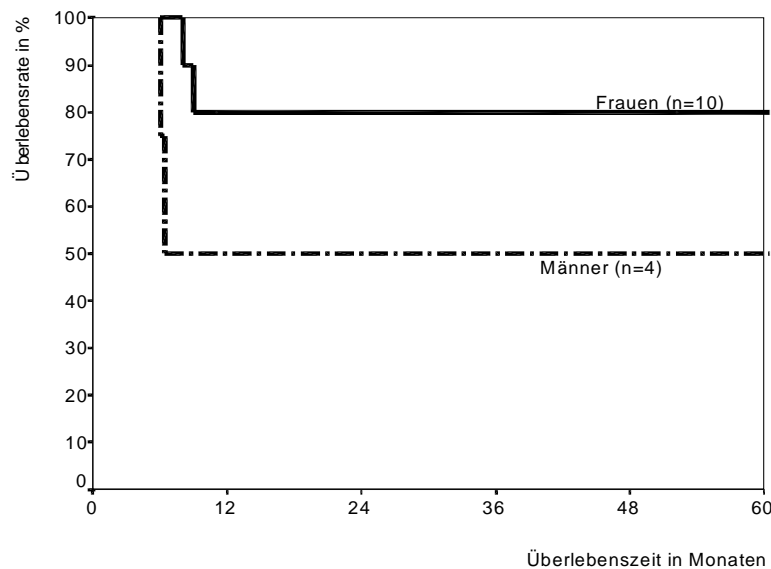


Abbildung 9: Einfluß des Geschlechts auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

3.1.7 Langzeitergebnisse

Die 31 Patienten mit zystischen Tumoren des Pankreas wurden im Durchschnitt 41,1 Monate nachbeobachtet (Spannweite 6-103 Monate). Angaben zu den Nachbeobachtungsmodalitäten finden sich in Kapitel 2.2.3 (S.12).

Benigne Läsionen

10 von 12 Patienten mit **serösen Zystadenomen** sind zum Datum des letzten Follow-Up (Herbst 1999) am Leben. Von den beiden übrigen Patienten verstarb eine Patienten während des stationären Aufenthalts (siehe Kapitel 3.1.4), die andere Patienten 7 Monate nach Operation in unserem Hause an einer tumorunabhängigen Ursache.

Beide Patientinnen mit **muzinösen Zystadenomen** sind ohne Zeichen eines Lokalrezidivs am Leben, die eine 9 Monate, die andere knapp 8 Jahre nach Operation.

Die Patientin mit **intraduktal-muzinösem Adenom** wurde einen Monat nach Pankreaslinksresektion mit Splenektomie in der Urologischen Klinik der TU Münchens

wegen eines synchron aufgetretenen Harnblasentumors (pT4, pN2, G3) zystektomiert und hysterektomiert. Sie verstarb bei Progression des urologischen Tumorleidens 10 Monate postoperativ.

In der Gruppe der benignen zystischen Neoplasien trat somit im Beobachtungszeitraum kein tumorbedingter Tod auf.

Maligne Läsionen

Die Patientin mit **solid-pseudopapillärem Karzinom** ist 7,75 Jahre nach Operation ohne Zeichen eines Lokalrezidivs oder Fernmetastasen am Leben.

Bei den 15 Patienten mit **muzinösen Zystadenokarzinomen** wurden bis Herbst 1999 6 tumorbedingte tödliche Verläufe beobachtet.

Ein Patient verstarb am 19. postoperativen Tag in unserer Klinik (siehe Kapitel 3.1.4).

Abbildung 10 stellt das Überleben von Patienten mit serösen und muzinösen Zystadenomen dem von Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen gegenüber. Perioperativ verstorbene Patienten (je Gruppe n=1) wurden von der Überlebensanalyse ausgeschlossen. Die 5-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der benignen Zystadenome beträgt 100 %, in der Gruppe der Zystadenokarzinome 71,4 %. Zum Vergleich ist zusätzlich die Überlebenskurve für Patienten mit duktalem Adenokarzinom (n=197) aufgetragen (5-Jahresüberlebensrate 9,7%).

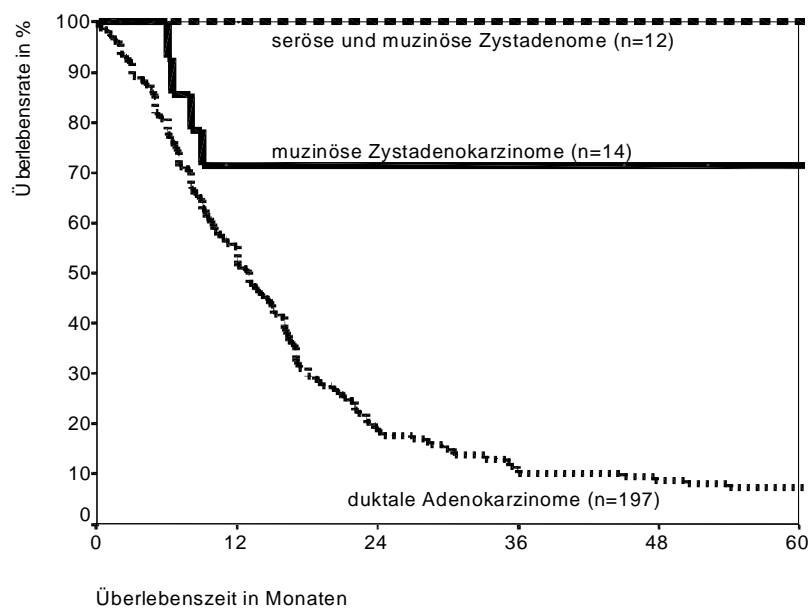


Abbildung 10: Überleben bei Patienten mit benignen Zystadenomen (n=12) Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen (n=14) und Patienten mit duktalem Adenokarzinomen (n=197)

3.2 Neuroendokrine Tumoren

Von 1982 – 1999 wurden in unserer Klinik 31 Patienten wegen eines primären neuroendokrinen Tumors (NET) des Pankreas operiert.

Bei 28 Patienten (90,3 %) trat der neuroendokrine Tumor sporadisch, bei 3 Patienten (9,7 %) im Rahmen eines Multiple endokrine Neoplasie (MEN)-1-Syndroms auf. Diese 3 Patienten werden getrennt von den Patienten mit sporadischen Tumoren in Kapitel 3.2.2 behandelt.

3.2.1 Sporadische neuroendokrine Tumoren des Pankreas

3.2.1.1 Alters – und Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter der 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas zum Zeitpunkt der Operation lag bei 57,4 Jahren (Spannweite: 27 – 77 Jahre). 6 der Patienten (21,4 %) waren 70 Jahre oder älter.

Der Häufigkeitsgipfel lag zwischen 50 und 59 Jahren, vor dem 40. Lebensjahr wurde in unserem Patientengut nur bei 2 Patienten ein neuroendokriner Tumor diagnostiziert (Abbildung 11).

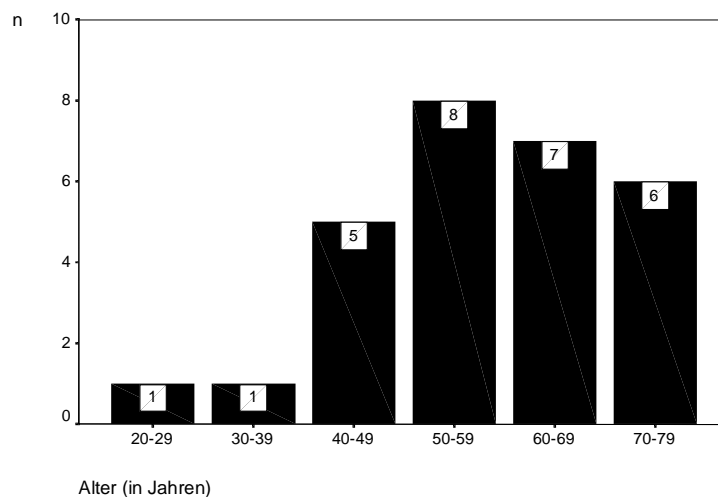


Abbildung 11: Altersverteilung bei 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren

19 Patienten waren Männer, 9 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten von 2,1 : 1.

Um auf Symptomatik, Diagnostik und therapeutisches Vorgehen eingehen zu können, ist zunächst eine weitere Unterscheidung der sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas sinnvoll, nämlich die in funktionierende und nicht funktionierende neuroendokrine Tumoren.

Von unseren 28 Patienten hatten 24 Patienten einen nicht funktionierenden, 4 Patienten einen funktionierenden neuroendokrinen Tumor (Abbildung 12). 3 funktionierende Tumoren waren Gastrinome, einer ein Vipom.

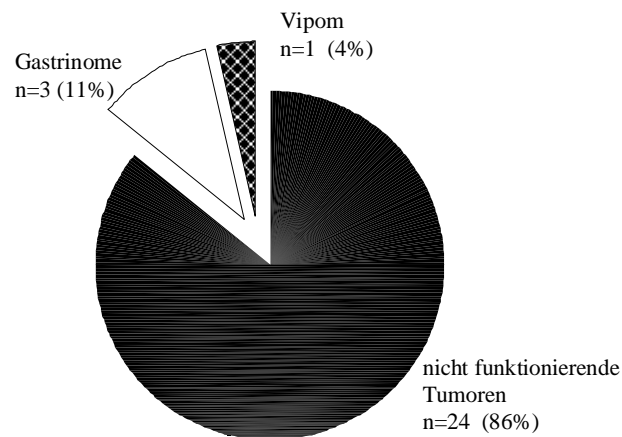


Abbildung 12: Typenverteilung bei 31 neuroendokrinen Tumoren

3.2.1.2 Symptomatik und Diagnostik

Symptomatik und Diagnostik funktionierender neuroendokriner Tumoren

Symptomatik und Diagnostik der Patienten mit Gastrinomen

2 Patientinnen fielen durch die Charakteristika eines Zollinger-Ellison-Syndroms auf. Beide klagten über länger bestehende, therapieresistente epigastrische Beschwerden, wässrige Diarrhöen mit Stuhlfrequenzen bis zu zwanzig Mal am Tag und starkem Gewichtsverlust im letzten halben Jahr vor stationärer Aufnahme. Der Gastrinbasalwert war bei beiden Patientinnen stark erhöht. Nach Stimulation mit Sekretin stellte sich jeweils ein mehr als 100-prozentiger Anstieg des Gastrinwerts nach 5 Minuten ein. Eine Magensaftsekretionsanalyse bei einer Patientin ergab pathologische Werte für den BAO (basal acid output) und den PAO (peak acid output), außerdem konnte bei ihr durch Biopsie der Antrumschleimhaut eine G-Zell-Hyperplasie ausgeschlossen werden.

In der Ösophago-Gastro-Duodenoskopie fiel bei beiden Patientinnen eine ausgeprägte Duodenitis mit multiplen erosiven Läsionen auf.

Durch bildgebende Verfahren ließen sich bei einer Patientin sowohl in der Sonographie als auch im Doppelspiral-CT eine Raumforderung im Pankreasschwanz mit Impression der V. lienalis sowie metastasensuspikte Läsionen in der Leber darstellen.

Bei der anderen Patientin gestaltete sich die Lokalisation des vermuteten Gastrinoms äußerst schwierig. Über den Zeitraum von einem Jahr war in mehrmals wiederholten Sonographien, Magnetresonanztomographien, Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphien, Endosonographien und Ösophago-Gastro-Duodenoskopien keine in Frage kommende Läsion darstellbar. Schließlich entdeckte man sowohl in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie als auch in einer Spiral-CTA eine metastasenverdächtige Mehranreicherung in der Leber. Daraufhin wurde die Indikation zur diagnostischen Laparoskopie gestellt, bei der sich ein gänzlich unauffälliger Befund für den gesamten Bauchraum ergab. Der beschriebene Befund in der Leber konnte weder palpatorisch noch sonographisch bestätigt werden. Im Duodenum fand sich bei sorgfältiger Austastung nach querer Duodenotomie nichts Verdächtiges. Es wurden intraoperativ Schnellschnittuntersuchungen von Gewebeproben aus dem Duodenum und von parapankreaten Lymphknoten gemacht, die sämtlich unauffällig waren. Erst in der postoperativen histopathologischen Gewebeuntersuchung fand sich in einem mesenterialen Lymphknoten eine Metastase eines Gastrin-bildenden neuroendokrinen Tumors. Nach einem postoperativ wiederum pathologischen Sekretin-Test wurde im Rahmen einer Coeliaco-Mesentericographie ein selektiver Sekretin-Test durchgeführt. Bei diesem zeigte sich, daß es zu pathologischen Gastrin-Werten bei Sekretin-Injektion in die A. hepatica communis und die A. gastroduodenalis kam. Damit ließ sich ein Primärtumor im Abflußgebiet dieser Arterien vermuten.

Ein dritter Patient zeigte eine weniger ausgeprägte Symptomatik mit epigastrischen Schmerzen und einem stark erhöhten Basal-Gastrinwert. Im Oberbauchsonogramm fiel eine Raumforderung im Pankreaskorpus mit Kompression der V. lienalis auf. Leider wurde präoperativ auf genauere Gastrinom-spezifische Diagnostik verzichtet, wohl weil die Anamnese der epigastrischen Beschwerden sehr kurz war.

Symptomatik und Diagnostik bei dem Patienten mit Vipom

Die Symptomatik bei dem Patienten mit Vipom (= Vasoaktives intestinales Peptid sezernierender Tumor) bestand in über mehrere Monate andauernden wässrigen Diarrhöen, die mit Stuhlfrequenzen von zu Beginn drei- bis fünfmal pro Tag und schließlich von bis zu zehnmal pro Tag auftraten. Dazu kam ein Gewichtsverlust von 6 kg in 3 Monaten.

Der VIP (Vasoaktives intestinales Peptid)-Wert im Serum war präoperativ stark erhöht. In der Sonographie und im CT stellte sich eine mindestens 10 cm große, inhomogene sowie grob septierte Raumforderung im Pankreasschwanzbereich dar, die von linker Niere und Milz nicht abgrenzbar war.

In der Coeliaco-Mesenteriacographie war ein gut vaskularisierter Tumor ohne Infiltration von Gefäßen, aber mit Kompression der V. lienalis zu sehen.

In der ERCP, ÖGD und Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie ergaben sich keine auffälligen Befunde.

Symptomatik und Diagnostik nicht funktionierender neuroendokriner Tumoren des Pankreas

Symptomatik

Die Symptomatik der 24 nicht-funktionierenden neuroendokrinen Tumoren in unserem Patientengut läßt sich im wesentlichen auf die räumliche Ausdehnung der Tumoren, Infiltration von Nachbarstrukturen und Ausbildung von Fernmetastasen zurückführen. Die häufigsten Symptome sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Symptom	n	%
Oberbauschmerzen	10	41,7
Übelkeit/ Erbrechen	5	20,8
Meteorismus	2	8,3
Sodbrennen	2	8,3
Gewichtsverlust	5	20,8
Leistungsminderung	3	12,5
Verschlußikterus	3	12,5
Zufallsbefund	6	25,0

Tabelle 16: Häufigste Symptome nicht funktionierender NET bei 24 Patienten

10 Patienten (41,7 %) beklagten sich über Oberbauschmerzen, die desöfteren mit einem Druck- oder Völlegefühl verbunden waren. Zusätzlich zu diesen Beschwerden wurden Übelkeit und Erbrechen (n=5), Meteorismus (n=2) sowie Sodbrennen (n=2) angegeben.

Bei 5 Patienten (16,7 %) trat innerhalb eines kurzen Zeitraums (4-6 Wochen) ein starker Gewichtsverlust (5-6 kg) auf. 3 Patienten (12,5 %) beklagten eine subjektive Leistungsminderung.

3 (12,5%) Patienten wurden durch einen schmerzlosen Ikterus auffällig.

Ein Patient litt unter Dysphagie, verbunden mit häufigem Erbrechen aufgenommener Nahrung.

Eine Patientin fiel durch Erstmanifestation eines Diabetes mellitus mit Durstgefühl, Polyurie und Gewichtsabnahme auf.

Bei 6 Patienten wurde die Tumorerkrankung bei der Abklärung eines anderen organischen Leidens oder bei einer Routineuntersuchung entdeckt.

Bei einem Patienten fielen während einer transthorakalen Strumektomie durch das Zwerchfell hindurch Buckel im Bereich der Leber auf, die man nach Probeentnahme histologisch als Metastasen eines neuroendokrinen Karzinoms identifizieren konnte.

Bei 4 Patienten wurde zeitgleich eine weitere Tumorerkrankung diagnostiziert, nämlich ein Prostatakarzinom (pT3c, pN0, Mx, G3, R1) , ein Harnblasenkarzinom (pT2, G3), ein Pleuramesotheliom (G3) sowie ein Adenokarzinom des Pankreas (pTis, pN0, M0).

Bei 2 Patienten war ein Diabetes mellitus Typ II b seit Jahren bekannt, wobei dieser in einem Fall insulinpflichtig war.

Diagnostik

Zur Lokalisationsdiagnostik wurden bei allen Patienten konventioneller **Ultraschall** und **Computertomographie** mit Gabe von Kontrastmittel eingesetzt.

8 der nichtfunktionierenden Tumoren waren im Pankreaskopf, 3 im Pankreaskorpus und 13 im Pankreasschwanz lokalisiert.

Die Sonographie zeigte überwiegend echoarme Raumforderungen mit inhomogener Echostruktur und teils zystischen Formationen. Dazu passend stellten sich die Tumoren in der Computertomographie als stark kontrastmittelaufnehmende, ebenfalls inhomogene Strukturen dar.

Ein Teil der Tumoren zeigte sich rund, glatt berandet und auf das Pankreas begrenzt, mit verdrängendem Wachstum. Bei den übrigen Tumoren ließen sich anhand der Größe, der unscharfen Begrenzung gegenüber Nachbarstrukturen und dem Nachweis der Infiltration großer Gefäße maligne Prozesse vermuten. Einen Tumor hielt man bis zur Operation aufgrund der ausgeprägten Mageninfiltration für ein primäres Magenkarzinom mit Übergreifen auf den Pankreasschwanz. Ein Tumor war durch kein bildgebendes Verfahren darstellbar, er wurde aufgrund seiner Größe (4 mm) als Nebenbefund der histopathologischen Befundung eines Adenokarzinoms im Pankreaskopf entdeckt.

Bei 6 Patienten konnten in der Sonographie und im CT gleichermaßen präoperativ Lebermetastasen diagnostiziert werden.

Bei einigen Patienten wurden **weitere Verfahren** zur Diagnosefindung eingesetzt.

Bei 7 Patienten (25 %) zusätzlich angefertigte **MRT-Aufnahmen** erbrachten dem CT entsprechende Befunde.

Zur Darstellung der Gefäßsituation wurde bei 14 Patienten (50 %) eine **Coeliaco-Mesentericographie** veranlaßt. Bei 13 Patienten zeigten sich die Tumoren (sowie bei 3 Patienten zusätzlich Lebermetastasen) als hypervaskularisierte Raumforderungen mit starker Kontrastmittel-Aufnahme. Bei 8 Patienten konnten Verschlüsse, bei 3 weiteren Verdrängung oder Impression von großen Gefäßen wie der Pfortader oder V. lienalis nachgewiesen werden. Eine bei 13 Patienten (46,4 %) vorgenommene **Ösophago-Gastro-Duodenoskopie** ergab bei 6 Patienten keinen pathologischen Befund. Bei 3 Patienten fanden sich entzündliche Veränderungen, die nicht mit der Tumorerkrankung in Verbindung gebracht werden konnten. Bei einem Patienten schien die Magenvorderwand durch eine extragastrale Raumforderung imprimiert. Bei einem anderen Patienten wurde eine auffällige Schleimhautfalte biopsiert, die Histologie ergab die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors. In einem Fall beschrieb der endoskopierende Arzt ein exulzierend wachsendes subkardiales Magen-Karzinom mit Infiltration der Kardia und Übergreifen auf den distalen Ösophagus; eine Probeentnahme ergab Anteile eines anaplastischen Karzinoms, so daß man bei diesem Patienten bis zur pathologischen Befundung des OP-Präparats von einem Magenkarzinom ausging.

Bei einer Patientin wurde im Bulbus duodeni eine tumorverdächtige Vorwölbung biopsiert, die Histologie ergab einen neuroendokrinen Tumor.

Bei 8 Patienten (28,6 %) wurde im Rahmen der ÖGD **endoluminaler Ultraschall** eingesetzt. Die Untersuchung erbrachte, wie auch bei den zystischen Neoplasien, z.T. widersprüchliche Ergebnisse.

In der **ERCP** ergaben sich bei 10 von 14 Patienten (71,4 %) pathologische Befunde. In 5 Fällen war dies ein Abbruch, in 2 Fällen eine Stenose des Ductus pancreaticus sowie in weiteren 2 Fällen eine Stenose des distalen Dct. choledochus. Dabei entsprach die Stelle des Abbruchs bzw. der Stenose bei allen Patienten der Lokalisation des Tumors in Ultraschall/CT/MRT. Bei einer Patientin kam eine große Tumorköhle im Pankreaskopf zur Darstellung, eine Probeentnahme ergab nur nekrotisches Material.

Durch **Skelettszintigraphie** wurden bei 7 Patienten Knochenmetastasen ausgeschlossen.

In der **MIBG-(Meta-Jod-Benzylguanidin)-Szintigraphie** zeigte sich bei einem von 2 Patienten an der Stelle des Tumors eine Tracer-Mehranreicherung. Beim anderen Patienten

blieb der Tumor stumm, dafür ließen sich Lebermetastasen, die zuvor in keinem anderen Verfahren gesehen worden waren, als Belegungsdefekte darstellen.

Bei 3 Patienten (10,7 %) wurde eine **Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie** durchgeführt. Bei allen 3 Patienten zeigten sich die Tumoren sowie die bei 2 Patienten bestehenden Lebermetastasen als Somatostatin-Rezeptor-positives Gewebe.

Bei 14 Patienten (58,3 %) wurde präoperativ eine Probe aus dem Primärtumor (Tabelle 17) und/ oder einer Metastase (Tabelle 18) entnommen.

Pat.-Nr.	Ergebnis der präoperativen Probengewinnung	postoperative Histologie
sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion (Zytologie)		
12	Zellen eines hochdifferenzierten Karzinoms	maligner NET
19	Zellpopulation aus hochdifferenziertem, papillär wachsendem Adenokarzinom	maligner NET
31	zu wenig Material	benigner NET
sonographisch gesteuerte Punktion		
19	atypische Drüseninfiltrate eines Adenokarzinoms	maligner NET
CT-gesteuerte Punktion (Histologie)		
7	maligner NET, MIB-1-Proliferationsrate 5-7 %	maligner NET
15	trabekulär gebauter NET, MIB-1-Proliferationsrate < 2%	maligner NET
25	hochdifferenzierter NET	benigner NET
28	zu wenig Material	Borderline-NET
Biopsie aus Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (Histologie)		
1	NET mit Atypien	maligner NET
14	NET mit Nachweis von Gastrin	maligner NET (nicht-funktionierend)
17	undifferenziertes Karzinom	hochmaligner NET
Biopsie aus der ERCP (Histologie)		
3	nekrotisches Material	maligner NET
diagnostische Laparatomie (Histologie)		
8	trabekulär wachsender NET	benigner NET

Tabelle 17: Ergebnisse von Probeentnahmen aus dem Primärtumor bei 12 Patienten

Anhand des gewonnenen Materials wurde bei 8 Patienten (57,1 %) die Diagnose eines neuroendokrinen Tumors gestellt, bei 3 (21,4%) die eines Karzinoms. In 3 Fällen (21,4 %) war zu wenig oder unbrauchbares Material gewonnen worden. Bei keinem Patienten kam es durch die Biopsie zu Komplikationen.

Pat.-Nr.	Ergebnis der präoperativen Probengewinnung	postoperative Histologie
12	Metastase eines trabekulär wachsenden neuroendokrinen Karzinoms	maligner NET
15	Metastase eine trabekulär-alveolär aufgebauten Tumors	maligner NET
18	Metastase eines Karzinoïdtumors	maligner NET
26	Metastase eines neuroendokrinen Karzinoms	maligner NET

Tabelle 18: Ergebnisse von Probeentnahme aus Lebermetastasen bei 4 Patienten

Nach Abschluß der präoperativen Diagnostik ging man bei 16 von 24 Patienten (66,7 %) mit nicht funktionierenden Tumoren von einem neuroendokrinen Tumor des Pankreas aus. Bei 8 dieser 16 Patienten war der neuroendokrine Tumor histologisch gesichert. Bei 7 Patienten (29,2 %) bestand der Verdacht auf ein Pankreaskarzinom, bei 2 dieser Patienten hatte die präoperative Probengewinnung die Diagnose eines Adenokarzinoms ergeben. Ein Patient wurde in Annahme des Vorliegens eines primären Magenkarzinoms operiert.

3.2.1.3 Operatives Vorgehen

Operationsmethoden

Alle 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas wurden operiert, 21 von ihnen in kurativer Intention. Bei den übrigen 7 Patienten erfolgte eine palliative Operation.

Bei den Tumoren im Pankreasschwanz- und Korpusbereich (n=19) bestand die operative Therapie in 16 Fällen in einer Pankreaslinksresektion mit Splenektomie, in 2 Fällen in einer milzerhaltenden Pankreaslinksresektion. In einem Fall mußte die geplante Pankreaslinksresektion wegen Infiltration des parenchymatösen Absetzungsrandes zur totalen Pankreatektomie erweitert werden, die Rekonstruktion erfolgte pyloruserhaltend (nach Traverso).

Aufgrund der Infiltration von Nachbarstrukturen wurden bei 7 Patienten folgende weitere operative Schritte notwendig:

- Magenteilresektion, Adrenalektomie links
- Resektion der großen Kurvatur, des duodeno-jejunalen Übergangs, der linken Kolonflexur sowie Pfortaderteilresektion
- totale Gastrektomie, transhiatale Ösophagusresektion, Ösophagojejunostomie Roux-Y

- Querkolonresektion
- Resektion der li. Kolonflexur, Nephrektomie
- Thrombektomie der V. mesenterica sup./ V. portae

Bei den Tumoren im Pankreaskopfbereich (n=9) wurde bei 6 Patienten eine partielle Duodenopankreatektomie (OP nach Whipple), bei 2 Patienten eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (OP nach Traverso) und bei einem Patienten eine Tumorenukleation vorgenommen.

Auch hier mußte die Resektion bei einem Patienten durch eine Pfortaderteilresektion, bei einem anderen durch die Resektion der rechten Kolonflexur erweitert werden.

Bei 6 Patienten wurden außerdem eine oder mehrere Lebermetastasen durch Keilexzision entfernt.

	n	%
Tumorlokalisation		
Pankreaskopf	9	32,1
Pankreaskorpus	4	14,3
Pankreasschwanz	15	53,6
Operationsmethode		
Whipple	6	21,4
Traverso	2	7,1
tot. Pankreatektomie	1	3,6
Linksresektion gesamt	18	64,3
- mit Splenektomie	16	57,2
- ohne Splenektomie	2	7,1
Tumorenukleation	1	3,6
Operationserweiterungen		
Pfortaderteilresektion	2	7,1
Leberkeilexzision	6	21,4
Kolonsegmentresektion	4	14,3
Magenteilresektion (bei Pankreaslinksresektion)	3	10,7
Sonstige (siehe S.43)	5	17,9

Tabelle 19: Operatives Vorgehen bei 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren

Postoperative Morbidität und Letalität

Die 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas verbrachten postoperativ durchschnittlich 19,6 Tage (Spannweite 10-50 Tage) in stationärer Behandlung, die Intensivbehandlung dauerte durchschnittlich 4,9 Tage (Spannweite 2-22 Tage)

Bei 14 Patienten traten im postoperativen Verlauf Komplikationen auf.

Komplikationen	n	%
gesamt	14	50
allgemein	7	25,0
chirurgisch	7	25,0
Krankenhausletalität	1	3,6

Tabelle 20: Postoperative Komplikationen bei 28 Patienten

Bei 7 Patienten (25,0 %) kam es nach der Operation zu **allgemeinen Komplikationen**. Die häufigste Komplikation war ein postoperativer Diabetes mellitus, der bei 3 Patienten (10,7 %) auftrat und nur bei einem Patienten (nach totaler Pankreatektomie) insulinpflichtig wurde. Ein Patient entwickelte postoperativ einen Harnwegsinfekt, ein weiterer eine Pneumonie. Bei einem Patienten traten vorübergehend Gerinnungsstörungen auf. Bei einem Patienten verzögerte sich die postoperative Genesung durch eine lagerungsbedingte Armplexusläsion.

Bei 7 Patienten traten postoperativ **chirurgische Komplikationen** auf, bei 4 Patienten nach partieller Duodenopankreatektomie, bei 3 Patienten nach Pankreaslinksresektion.

Das am häufigsten auftretende chirurgische Problem war die Pankreasfistel (n=5).

Bei einer Patientin bildete sich zusätzlich ein Biliom aus. Eine Cholangitis sowie ein infiziertes Hämatom bei je einem Patienten konnten drainiert bzw. antibiotisch behandelt werden.

Bei keinem Patienten war eine komplikationsbedingte Relaparatomie erforderlich.

Komplikation	n	%
Pankreasfistel	5	17,9
Leberinsuffizienz bei Truncus-coeliacus –Verschluß	1	3,6
Cholangitis	1	3,6
infiziertes Hämatom	1	3,6
Biliom	1	3,6

Tabelle 21: Chirurgische Komplikationen bei 7 von 28 Patienten

Eine Patientin verstarb postoperativ nach OP nach Whipple im Leberausfallskoma nach Truncus-coeliacus –Verschluß.

Somit beträgt die postoperative Letalität bei sporadischen NET im eigenen Patientengut 3,6 %.

3.2.1.4 Pathologie

Im folgenden Kapitel werden die pathologischen Befunde aller 28 sporadischen NET unseres Patientenguts besonders im Hinblick auf die in Kapitel 2 beschriebene Klassifikation neuroendokriner Tumoren von Capella et al. analysiert.

Allgemeine Angaben

9 (32,1 %) der Tumoren waren im Pankreaskopf, 4 (14,3%) im Pankreaskorpus, 15 (53,6%) im Pankreasschwanz lokalisiert. Eine klinische Symptomatik im Sinne eines „funktionierenden“ Tumors lag bei 4 Patienten vor (siehe Abbildung 12, S.37).

Residualtumorstatus

Bei 21 Patienten (75 %) wurde der Tumor im Gesunden entfernt (R0-Resektion). Bei 6 Patienten (21,4 %) verblieben mikroskopische (R1-Resektion), bei einem Patienten (3,6 %) makroskopische Tumorreste (R2-Resektion).

Tumorgröße

Die durchschnittliche Größe aller 28 operierten Tumoren betrug 56 mm (Spannweite 2-150 mm).

5 (20,8%) der nichtfunktionierenden und einer (25,0 %) der funktionierenden Tumoren waren kleiner als 2 cm.

10 (41,7%) der nichtfunktionierenden, hingegen 3 (75,0%) der funktionierenden Primärtumoren blieben auf das Pankreas beschränkt.

Infiltration von Nachbarstrukturen

Infiltration von	n	%
parapancreanem Fettgewebe	13	46,4
Duodenum	1	3,6
Ductus choledochus	1	3,6
Magen	4	14,3
Milz	2	7,1
Kolon	3	10,7
Ösophagus	1	3,6
großen Gefäßen	5	17,9

Tabelle 22: Infiltrierte Nachbarstrukturen bei 15 von 28 sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

15 Tumoren (53,6%) infiltrierten benachbarte Organe oder Strukturen (Tabelle 22). Von den funktionierenden Tumoren infiltrierte nur das Vipom Nachbarstrukturen, die Gastrinome blieben allesamt auf das Pankreas begrenzt.

Angioinvasion

Eine Invasion von Tumorzellen in Gefäße war bei 17 Tumoren (60,7 %) histologisch nachweisbar, in 5 Fällen waren große Gefäße wie die V. lienalis oder V. portae betroffen.

Bei 2 funktionierenden Tumoren (50,0 %) und bei 15 von 24 nichtfunktionierenden Tumoren (62,5 %) war histologisch Gefäßinvasion nachweisbar. 94,1 % der Tumoren mit Angioinvasion waren größer als 2 cm, hingegen waren 50 % der Tumoren ohne Nachweis von Angioinvasion kleiner als 2 cm.

Lymphknotenmetastasierung

Bei 12 Patienten (1 Patient mit funktionierendem NET, 11 mit nichtfunktionierendem NET) wurde eine Lymphknotenmetastasierung festgestellt. Bei allen 12 Tumoren mit Lymphknotenmetastasen wurde histologisch auch eine Angioinvasion nachgewiesen. Bei 3 Patienten war eine Beurteilung des Lymphknotenstatus nicht möglich, weil keine Lymphknoten präpariert wurden.

Bei den übrigen 13 Patienten fand sich keine Metastasierung.

	n	%
LK-Befall	12	48,0
erste Station	8	32,0
erste + zweite Station	3	12,0
zweite Station	1	4,0
LK tumorfrei	13	52,0
LK-Befall – funktionierende Tumoren (n=4)		
LK-Befall positiv	1	25,0
LK-Befall – nichtfunktionierende Tumoren (n=21)		
LK-Befall positiv	11	52,4

Tabelle 23: LK-Status bei 25 Patienten mit sporadischem NET (3 Patienten wegen unzureichender Präparation ausgeschlossen)

Fernmetastasen

Bei 9 Patienten (32,1%) lagen zum Operationszeitpunkt Fernmetastasen vor. Diese befanden sich bei allen Patienten in der Leber und bei einem Patienten zusätzlich im Omentum majus.

Einer der 9 metastasierten Tumoren war funktionierend (Gastrinom), dieser Tumor zeigte gleichzeitig angioinvasives Verhalten.

Histologisches Bild

Histologisch boten die Tumoren ein Bild von soliden, trabekulären oder pseudoglandulären Tumorzellverbänden, umgeben von gut vaskularisiertem Bindegewebsstroma.

Neben monomorphen, manchmal geringgradig pleomorphen Tumorzellen mit kleinen, rundlichen Zellkernen und eosinophilem Zytoplasma fanden sich bei v.a. bei schlechter differenzierten Tumoren auch Zellformen mit vergrößerten, z.T. entrundeten Zellkernen mit distinkten Nukleolen. Ein Tumor bestand in weiten Abschnitten aus anaplastischen Tumorzellen.

Immunhistochemisches Färbeverhalten

Alle 28 Tumoren ließen sich anhand der immunhistochemischen neuroendokrinen Marker NSE, Synaptophysin, Chromogranin, Phe 5 sowie Versilberungstechniken der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren zuordnen. Zudem konnte in einem Teil der Tumoren die Produktion von Hormonen nachgewiesen werden. Die von Capella et. al. vorgeschlagene Bestimmung der MIB-1-(Ki-67)-Proliferationsrate wurde nur bei wenigen Tumoren durchgeführt, daher erscheint eine Auswertung hier nicht sinnvoll.

• funktionierende Tumoren

Der klinischen Symptomatik entsprechend wurde bei 2 der funktionierenden Tumoren Gastrin, bei einem VIP nachgewiesen. Der Primärtumor des dritten funktionierenden Gastrinoms reagierte nicht mit Antikörpern gegen Gastrin, dafür aber eine Lymphknotenmetastase des Tumors.

Zwei Gastrinome erwiesen sich als multihormonal: ein Tumor exprimierte zusätzlich Glukagon, der andere VIP und Serotonin.

Außerdem konnte bei je einem Gastrinom die Expression von α - bzw. β -HCG nachgewiesen werden.

• nicht funktionierende Tumoren

Bei 13 der 24 nichtfunktionierenden Tumoren ließ sich keine Hormonproduktion, bei 2 Tumoren die Produktion eines, bei 9 Tumoren die Produktion mehrerer Hormone nachweisen (Tabelle 24).

Hormonproduktion	n	%
kein Hormon	13	54,2
1 Hormon	2	8,3
mehrere Hormone	9	37,5
Glukagon	5	20,8
Pankreatisches Polypeptid (PP)	4	16,7
Serotonin	4	16,7
Gastrin	3	12,5
Insulin	2	8,3
C-Peptid	2	8,3
Somatostatin	2	8,3
Vasoaktives intestinales Polypeptid (VIP)	1	4,2
Calcitonin	1	4,2

Tabelle 24: Hormonnachweis bei nicht funktionierenden Tumoren (n=24)

5 nichtfunktionierende Tumoren exprimierten z.T. mehrere Tumorantigene (Tabelle 25).

Tumorantigen	n	%
CEA	3	12,5
α -HCG	1	4,2
β -HCG	2	8,3
AFP	1	4,2

Tabelle 25: Tumorantigenexpression bei nicht funktionierenden Tumoren (n=24)

Einteilung der Tumoren nach der von Capella et al. vorgeschlagenen Tumorklassifikation

Anhand der gewonnenen Daten sollen im folgenden Abschnitt die sporadischen neuroendokrinen Tumoren unseres Patientengutes in die von Capella et al. vorgeschlagenen klinisch-pathologischen Untergruppen eingeteilt werden. Die Kriterien für die Zuordnung zu einer bestimmten Gruppe sind aus Tabelle 3 (Kapitel 2.2.1) ersichtlich.

Der Proliferationsindex und die Mitosenzahl wurde nur für wenige Tumoren bestimmt und können deshalb nicht als Parameter zur Gruppeneinteilung herangezogen werden. Die übrigen Parameter sind in Tabelle 26 zusammengefasst.

	n	%
Tumorgröße		
Tumor < 2 cm	6	21,4
Tumor ≥ 2 cm	22	78,6
lokale Infiltration		
auf Pankreas beschränkt	13	46,4
Infiltration von Nachbarstrukturen	15	53,6
Angioinvasion	17	60,7
PNS-Wachstum	0	0
Metastasierung		
Lymphknotenmetastasen	12 (von 25)	48,0
Fernmetastasen	9	32,1
Klinik		
funktionierend	4	14,3
nichtfunktionierend	24	85,7

Tabelle 26: Wichtigste Merkmale neuroendokriner Tumoren bei 28 Patienten

Bei Einteilung der Tumoren nach den in der Klassifikation vorgeschlagenen Richtlinien ergibt sich folgende Verteilung:

Gruppe		n	%
A	gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit benignem Verhalten	4	14,3
B	gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit borderline-Verhalten	4	14,3
C	gut differenzierte neuroendokrine Karzinome	19	67,9
D	schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome	1	3,6

Tabelle 27: Capella-Gruppenverteilung bei 28 neuroendokrinen Tumoren

Die Gruppe der gut differenzierten neuroendokrinen Karzinome (Gruppe C) macht mit 67,9 % den größten Teil des Patientengutes aus. Ihr gehören auch alle 4 funktionierenden Tumoren an.

3.2.1.5 Untersuchung von Einflußgrößen auf die Überlebenszeit von Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

Im Folgenden wird der Einfluß der in der Klassifikation neuroendokriner Tumoren von Capella et al. geforderten Parameter auf die Überlebenszeit unserer Patienten mit

sporadischen neuroendokrinen Tumoren (n=28) untersucht. Die perioperativ verstorbene Patientin wird von den Überlebensanalysen ausgeschlossen.

Untersucht wurden folgende Größen:

- Tumorgröße
- Infiltration von Nachbarstrukturen
- Angioinvasion
- Lymphknotenmetastasierung
- Fernmetastasen
- Gruppenzugehörigkeit (A-D)
- Residualtumorstatus (wird in der Capella-Klassifikation nicht gefordert)

Einfluß der Tumorgröße

Tabelle 28 zeigt die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit Tumoren <2 cm und Tumoren \geq 2cm. Für die beiden Gruppen ergab sich – wohl wegen der kleinen Patientenzahl (n=6) in der ersten Gruppe- kein signifikanter Unterschied. Die tendenziell bessere Prognose bei einer Tumorgröße unter 2 cm läßt sich aus den Überlebenskurven in Abbildung 13 ableiten.

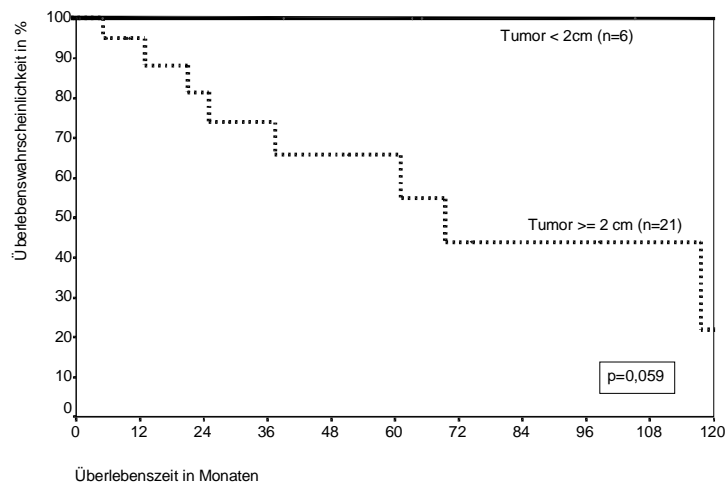


Abbildung 13: Einfluß der Tumorgröße auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

	Tumor < 2cm (n=6)	Tumor ≥ 2cm (n=21)
5-JÜR	100 %	65,8 %
10-JÜR	100 %	21,9 %

Tabelle 28: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgröße

Einfluß der Tumorausdehnung

Für Patienten, deren Tumoren auf das Pankreas begrenzt blieben, ergab sich in der Überlebensanalyse eine signifikant bessere Prognose ($p < 0,05$) als für Patienten, deren Tumoren in Nachbarstrukturen infiltrierte (Abbildung 14).

Tabelle 29 zeigt die 5- und 10-Jahres-Überlebensraten für die beiden Untergruppen.

	Tumor bleibt auf Pankreas beschränkt (n=12)	Tumor infiltrierte in Nachbarstrukturen (n=15)
5-JÜR	100 %	62,2 %
10-JÜR	100 %	0 %

Tabelle 29: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung

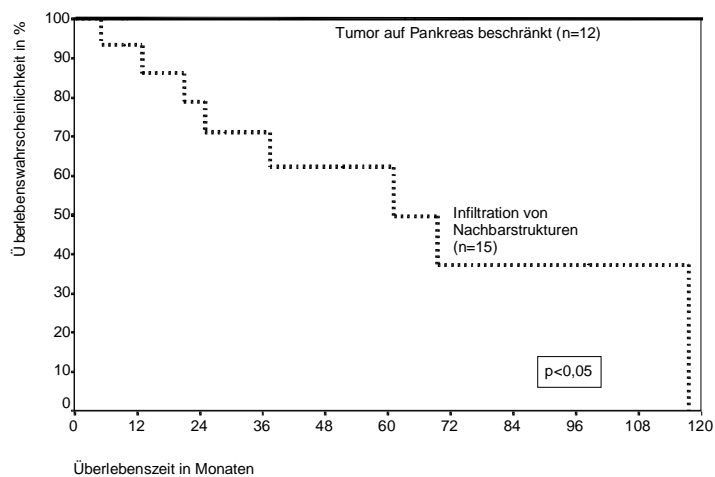


Abbildung 14: Einfluß der Tumorausdehnung auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Einfluß der Angioinvasion

Für Patienten mit angioinvasiv wachsenden Tumoren besteht eine signifikant ungünstigere Prognose ($p < 0,05$) als für Patienten mit Tumoren ohne Angioinvasion (Abbildung 15).

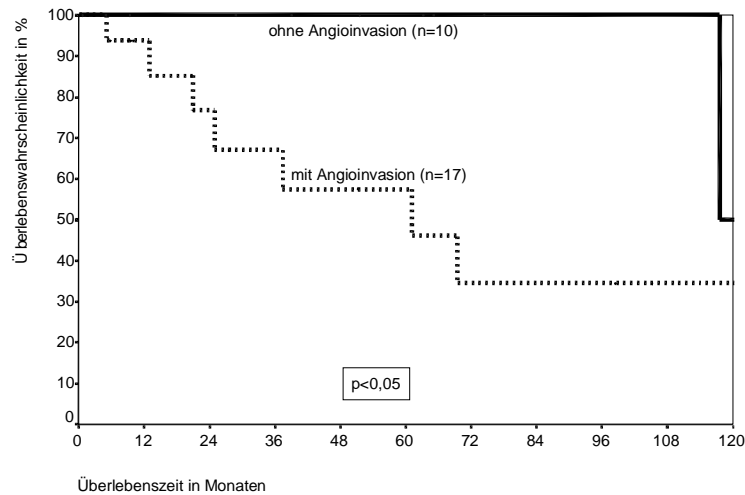


Abbildung 15: Einfluß der Angioinvasion auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Der Abfall der Überlebensrate von 100% nach 5 Jahren auf 50 % nach 10 Jahren in der Gruppe der Tumoren ohne Angioinvasion (Tabelle 30) erklärt sich dadurch, daß bisher nur 2 Patienten über 100 Monate nachbeobachtet wurden, einer der beiden (=50%) verstarb 118 Monate post operationem.

	keine Angioinvasion (n=10)	Angioinvasion (n=17)
5-JÜR	100 %	57,5 %
10-JÜR	(50 %)	34,5 %

Tabelle 30: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit der Angioinvasion

Einfluß der Lymphknotenmetastasierung

Bei der Untersuchung dieses Parameters mußten 3 Patienten ausgeschlossen werden, weil bei ihnen keine Lymphknoten im Operationsresektat präpariert wurden. Es ergaben sich 2 gleichstarke Gruppen (je Gruppe n=12) von Patienten mit bzw. ohne Lymphknotenbefall. Für die beiden Gruppen besteht ein signifikanter Überlebensunterschied ($p < 0,05$, siehe Abbildung 16).

Tabelle 31 zeigt die 5-, 7 und 10-Jahresüberlebensraten für beide Gruppen im Vergleich.

Die 7-Jahres-Überlebensrate wurde bestimmt, weil in der Gruppe der Tumoren mit Lymphknotenmetastasen kein Patient bisher länger als 8 Jahre nachbeobachtet wurde.

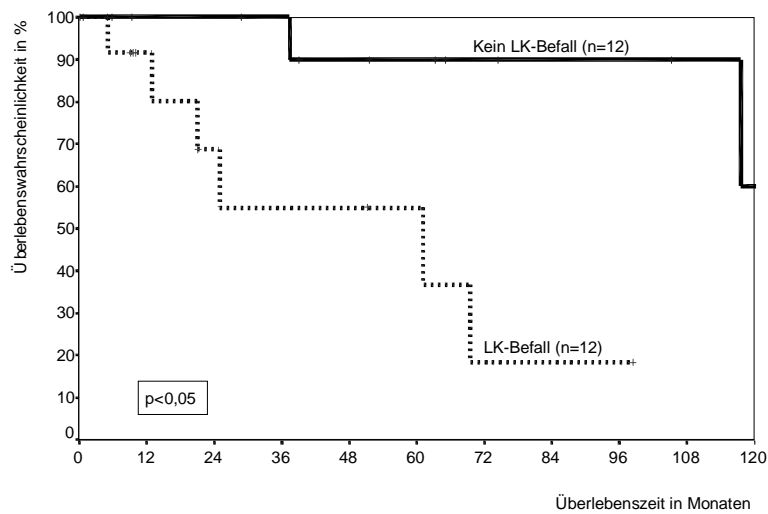


Abbildung 16: Einfluß der Lymphknotenmetastasierung auf die Überlebenszeit bei 24 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

	kein Lymphknotenbefall (n=12)	Lymphknotenbefall (n=12)
5-JÜR	85,7 %	55,0 %
7-JÜR	85,7 %	18,3 %
10-JÜR	42,9 %	-

Tabelle 31: 5-, 7- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung

Einfluß der Fernmetastasierung

Die Fernmetastasierung hatte für die Patienten unseres Patientengutes keine prognostische Bedeutung (Abbildung 17). Für die Gruppe der Patienten mit Fernmetastasen (n=9) und die Gruppe der Patienten ohne Fernmetastasen ergaben sich ähnliche Überlebensraten nach 5 und 10 Jahren (Tabelle 32).

	M0 (n=9)	M1 (n=18)
5-JÜR	76,2 %	72,9 %
10-JÜR	38,1 %	36,5 %

Tabelle 32: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

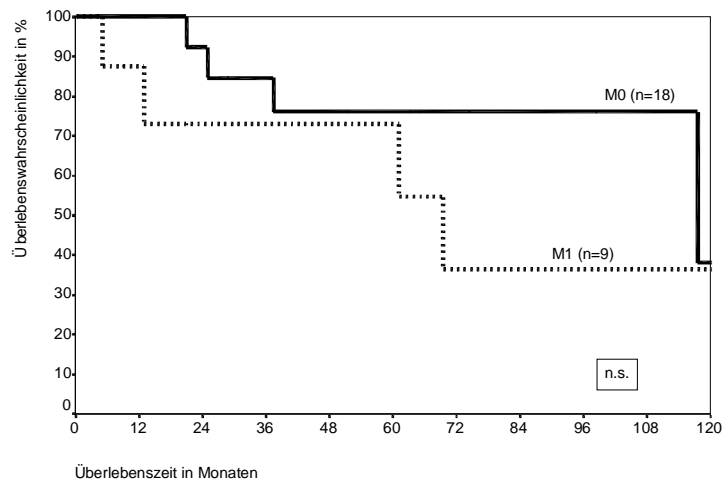


Abbildung 17: Einfluß der Fernmetastasierung auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Einfluß der Gruppenzugehörigkeit

Abbildung 18 trägt die Überlebenswahrscheinlichkeiten für die einzelnen klinisch-pathologischen Untergruppen nach Capella et al. gegeneinander auf.

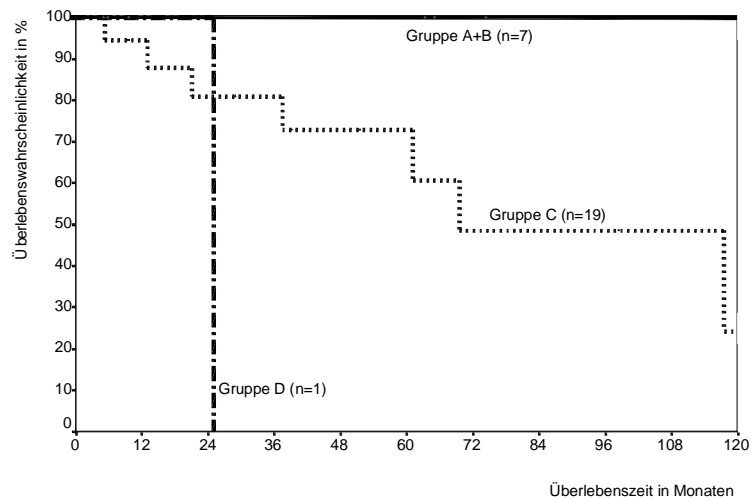


Abbildung 18: Einfluß der Gruppen der Capella-Klassifikation auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

In den Gruppen der gut differenzierten endokrinen Tumoren mit benignem bzw. Borderline-Verhalten (Gruppe A und B) ist im Beobachtungszeitraum kein Patient verstorben. Die 5-Jahres-Überlebensrate für die Patienten mit niedrig-differenzierten endokrinen Karzinomen (Gruppe C) beträgt 72,9 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 24,3 %. Der einzige Patient mit einem hochmalignem endokrinen Karzinom (Gruppe D) verstarb 25 Monate post

operationem. Für einen sinnvollen Signifikanztest sind die Untergruppen in ihrer Zahl zu ungleichmäßig verteilt.

Einfluß des Residualtumorstatus

Patienten, bei denen die Tumorresektion im Gesunden erfolgte (R0- Resektion; n=20) zeigen eine tendenziell bessere Prognose als Patienten mit R1- oder R2- Resektion (n=7). Ein signifikanter Prognoseunterschied konnte bei ungleichmäßiger Gruppenverteilung aber nicht nachgewiesen werden (Abbildung 19).

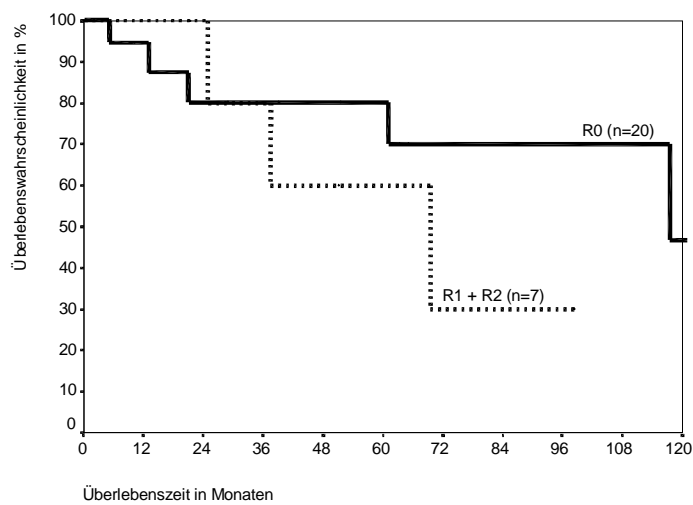


Abbildung 19: Einfluß des Residualtumorstatus auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

	R0 (n=20)	R1+R2 (n=7)
5-JÜR	80,2 %	60,0 %
10-JÜR	46,8 %	-

Tabelle 33: 5- und 10-Jahres Überlebensraten in Abhängigkeit vom Residualtumorstatus

3.2.1.6 Langzeitergebnisse

Therapie im weiteren Verlauf

Im weiteren Verlauf mußten sich 4 Patienten wegen eines Tumorrezidivs oder Metastasen einer erneuten Operation unterziehen. Ein Patient wurde über einen Zeitraum von 6 Jahren zweimal wegen eines Lokalrezidivs und einmal zur Lebermetastasenresektion relaparotomiert, eine schließlich noch angestrebte Lebertransplantation konnte wegen extrahepatischer Metastasierung nicht mehr durchgeführt werden. Bei den 3 übrigen Patienten wurde eine Reoperation wegen eines Lokalrezidivs durchgeführt, in einem Fall war eine Resektion des Rezidivs nicht möglich.

Bei 10 Patienten wurde im Anschluß an die operative Therapie eine Chemotherapie, bei einem Patienten zusätzlich eine lokale Bestrahlung durchgeführt.

Bei 4 Patienten wurde wegen eines späteren Auftreten eines Lokalrezidivs oder Fernmetastasen eine Chemotherapie durchgeführt.

Ein Patient erhielt bei Irresektabilität eines Lokalrezidivs eine palliative Bestrahlung.

Therapie	n	%
keine	14	51,9
Chemotherapie	11	40,7
Radiatio	2	7,4
Relaparatomie	4	14,8

Tabelle 34: Therapie im weiteren Verlauf bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas (eine perioperativ verstorbene Patientin ist ausgeschlossen)

Status des Patientenguts zum Zeitpunkt des letzten Follow-Up

Zum Zeitpunkt des letzten Follow Up (Herbst 1999) waren von den 28 Patienten, die sich wegen eines sporadischen NET des Pankreas in unserer Klinik einer chirurgischen Behandlung unterzogen hatten, 18 Patienten am Leben. Bei 13 Patienten zeigte sich während eines durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraums von 51,6 Monaten (Spannweite 5-166 Monate) kein Hinweis auf ein Tumorrezidiv oder Fernmetastasen. Bei 5 Patienten bestanden im Herbst 1999 ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen.

9 Patienten waren tumorabhängig durchschnittlich 38,9 Monate (Spannweite 5-117 Monate) post perationem verstorben.

Ein Patient war der Progression seines gleichzeitig aufgetretenen Harnblasenkarzinoms erlegen.

	n	%
verstorben	10	35,7
- perioperativ	1	3,6
- tumorabhängig	8	28,6
- tumorunabhängig	1	3,6
am Leben	18	64,3
- mit Rezidiv/ Metastasen	5	17,9
- rezidivfrei	13	46,4

Tabelle 35: Status von 28 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas im Herbst 1999

Die 5-Jahres-Überlebensrate für das gesamte Patientengut beträgt 74,8 %, die 10-Jahres-Überlebensrate 38,5 %. Im Vergleich dazu ist die Überlebenskurve für Patienten mit duktalem Adenokarzinom aufgetragen (Abbildung 20).

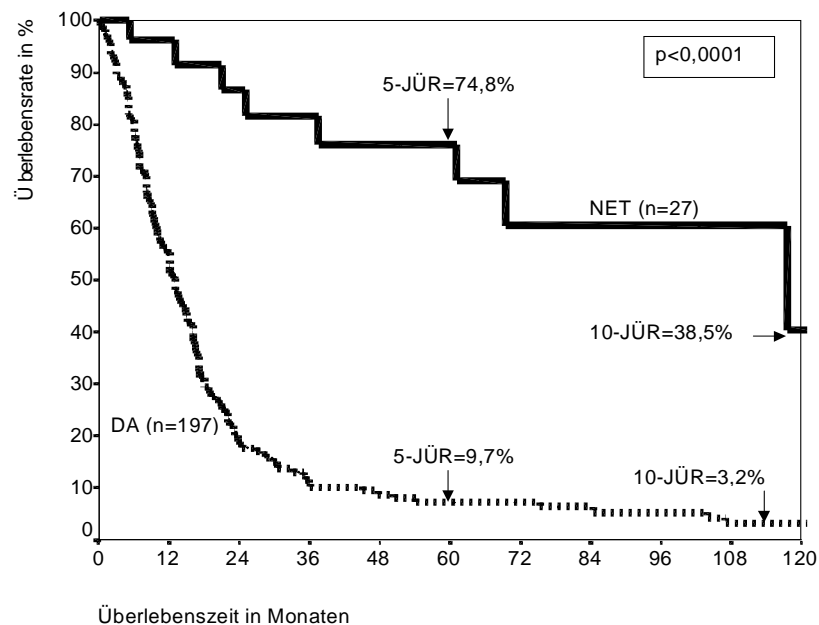


Abbildung 20: Gesamtüberleben von Patienten mit sporadischen NET des Pankreas (NET, n=27) im Vergleich zu Patienten mit duktalem Adenokarzinom (DA, n=197)

3.2.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas im Rahmen eines MEN-I-Syndroms

Von 1983 – 1999 wurden in unserer Chirurgischen Klinik 3 Patientinnen wegen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas, die im Rahmen eines MEN-I-Syndroms aufgetreten waren, operativ behandelt. Wegen der kleinen Patientenzahl werden die wichtigsten Ergebnisse für jede Patientin gesondert in Form einer Fallbeschreibung dargestellt.

Patientin 1

Die erste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 46 Jahre alt, in ihrer Familie war das MEN-Syndrom bereits bekannt.

Die Patientin hatte den Arzt wegen seit einem Jahr bestehenden Sodbrennens konsultiert.

In der Labordiagnostik fielen erhöhte Werte für Kalzium, alkalische Phosphatase und Parathormon sowie ein erniedrigter Wert für Phosphat auf. Die Serumwerte für Pankreatisches Polypeptid, Gastrin, Glukagon und Insulin waren allesamt erhöht.

In der Bildgebung fielen multiple Tumoren im gesamten Pankreas sowie eine Vergrößerung beider Nebennieren auf, an den Nebenschilddrüsen war kein pathologischer Befund zu erkennen. Im CCT wurde ein hypophysärer Tumor ausgeschlossen.

Zunächst wurde die Hyperkalziämie in Form einer subtotalen Parathyroidektomie therapeutisch angegangen, um diese als Grund für eine Erhöhung der gastrointestinalen Hormonwerte ausschließen zu können. Im resezierten Gewebe fanden sich mehrere Nebenschilddrüsenadenome.

3 Monate später wurden - bei immer noch erhöhten Werten für die gastrointestinalen Hormone - die tumorösen Befunde in Pankreas und Nebenniere angegangen. Intraoperativ zeigten sich mehrere Knoten im gesamten Verlauf des Pankreaskorpus und -schwanzes, so daß eine milzerhaltende Pankreaslinksresektion vorgenommen wurde. In beiden Nebennieren zeigte sich je ein Adenom, nur bei einer Nebenniere war eine organerhaltende Resektion möglich.

In der histopathologischen Befundung fanden sich vier 2-6 cm große neuroendokrine Tumoren sowie Mikroadenome, Nesidioblastose und duktulo-insuläre Proliferationen im gesamten Pankreasresektat. Die endokrinen Pankreastumoren wiesen immunhistochemisch positive Reaktionen mit Antikörpern gegen NSE, Phe 5, Chromogranin, Glukagon, PP und Gastrin auf.

In 8 präparierten Lymphknoten fanden sich keine Tumormetastasen.

Ein Jahr nach Pankreaslinksresektion wurde eine Hysterektomie vorgenommen, in deren Rahmen auch eine Revision des Oberbauchs erfolgte.

Hierbei zeigten sich multiple peripankreatisch gelegene Raumforderungen, die sich in der Histologie als Lymphknotenmetastasen eines neuroendokrinen Tumors erwiesen.

In der Coeliaco-Mesentericographie ließ sich ein Tumor mit enger Beziehung zum Pankreaskopf nachweisen, der Sekretintest fiel hochpathologisch aus.

In Anbetracht dieser Befunde wurde die Indikation zur Restpankreatektomie gestellt, die im Sinne einer OP nach Whipple erfolgte. Ein postoperativ durchgeführter Sekretintest ergab Normalwerte.

Die Patientin ist nunmehr 8,5 Jahre nach Restpankreatektomie ohne weitere Manifestation ihres MEN-I-Syndroms am Leben.

Patientin 2

Die zweite Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 28 Jahre alt. Bei ihr war es nach länger bestehenden Oberbauchbeschwerden zu einem Gewichtsverlust und signifikantem Leistungsabfall gekommen. Im Rahmen verschiedener Arztbesuche waren wiederholt erhöhte Blutzuckerwerte festgestellt worden. Typische Hautveränderungen wie bei einem Glukagonom waren zu keinem Zeitpunkt aufgetreten.

Auch bei dieser Patientin war ein familiäres MEN-I-Syndrom bekannt.

In der Bildgebung zeigte sich ein ca. 5 cm großer Tumor im Pankreaskopf, es konnten keine erhöhten Blutwerte für gastrointestinale Hormone, insbesondere für Glukagon, nachgewiesen werden.

Es erfolgte in unserer Klinik schließlich die Enukleation des Tumors aus dem Pankreaskopf. Die histopathologische Befundung ergab einen gut differenzierten neuroendokrinen Tumor des Pankreas, dessen Gewebe immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Chromogranin A, NSE, Glukagon und VIP reagierte. Die MIB-Proliferationsrate betrug 1%.

Der Tumor wurde mikroskopisch nicht im Gesunden entfernt, daher wurde beschlossen, die Patientin nach einer Erholungsphase von 3 Monaten einer Nachoperation zu unterziehen.

Da sich die Patientin bereits nach einem Monat mit Oberbauchschmerzen und einer zystischen Formation im Operationsgebiet vorstellte, wurde die Relaparatomie früher als geplant vorgenommen. Aus technischen Gründen war es jedoch nicht möglich, die Duodenopankreatektomie durchzuführen, so daß eine biliodigestive Ananostomose und eine Exklusions-Gastroenterostomie angelegt wurden.

Im Frühjahr 2000 wurde schließlich die Nachresektion des Pankreaskopfes im Sinne einer Operation nach Whipple vorgenommen.

Die histopathologische Befundung des Pankreaskopfresektats ergab eine Makro- und Polynesie des Pankreasgewebes mit Ausbildung einzelner Mikroadenome. Die Mikroadenome zeigten immunhistochemisch eine positive Reaktion mit Antikörpern gegen Insulin und C-Peptid sowie eine schwach positive Reaktion für Somatostatin. Es waren keine Tumorreste oder ein Lokalrezidiv des vorbekannten Glukagonoms nachweisbar. Im parapankreaten Fettgewebe wurden 13 tumorfreie Lymphknoten präpariert.

Patientin 3

Die dritte Patientin war bei Vorstellung in unserer Klinik 50 Jahre alt.

Die Patientin war mit den Charakteristika eines Zollinger-Ellison-Syndroms auffällig geworden. In ihrer Familie war das MEN-I-Syndrom bekannt.

Zunächst war die bei manifestem Hyperparathyreoidismus bestehende Hyperkalzämie in einer auswärtigen Klinik durch subtotale Parathyroidektomie therapeutisch angegangen worden.

Im Pankreaskopf-, -korpus und -schwanz sowie peripapillär wurden endoskopisch und endosonographisch multiple Tumoren nachgewiesen, die im selektiven Sekretintest gastrinpositiv waren.

Es erfolgte die Laparatomie mit Pankreaslinksresektion, Splenektomie, Enukektion eines Tumorknotens aus dem Pankreaskorpus, Duodenotomie und Enukektion eines parapapillären Knotens.

Die histopathologische Befundung ergab die Diagnose von multiplen hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren im Bereich des Pankreas und Duodenum. Im Pankreasschwanzresektat waren alle Übergänge von hyperplastischen Inseln zu mikroadenomatöser Hyperplasie und neoplastischen Formationen erkennbar.

Nur der parapapilläre Tumor reagierte mit Antikörpern gegen Gastrin, die übrigen Tumoren blieben immunhistochemisch stumm. Die MIB-1-Proliferationsrate wurde mit 1-2 % bestimmt.

Die Tumoren wurden mikroskopisch nicht im Gesunden entfernt.

Im postoperativen Verlauf zeigten sich weiterhin erhöhte Gastrinwerte sowie mehrfach pathologische Sekretintests. Bei der selektiven Bestimmung von Gastrin nach

Sekretinstimulation waren nach wie vor deutlich erhöhte Gastrinwerte für das Abflußgebiet der V. mesenterica superior, des Konfluens und der V.portae nachweisbar.

Die molekulare Diagnostik ergab eine Deletion von 14 Basenpaaren im Exon 10 des Menin-Gens.

In Kenntnis dieser Befunde wurde im Oktober 1999 die partielle Duodenopankreatektomie mit Antrektomie durchgeführt.

Im Pankreaskopfresektat und im Duodenum fanden sich histopathologisch multiple Gastrinome von max. 8 mm Größe sowie eine Mikrokarzinoidose.

Bei Entlassung der Patientin lag der basale Gastrinwert im Normbereich.

4 Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, die im eigenen Patientengut vorhandene Subpopulation von Patienten mit pankreatischen Primärtumoren, die keine duktaalen Adenokarzinome sind, genauer zu analysieren. Bei den in Tabelle 1 dargestellten Fallzahlen erschien es sinnvoll, die Analyse auf die 2 größten Untergruppen nicht-duktaaler Tumoren, nämlich die zystischen epithelialen Tumoren und die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas zu beschränken. In der folgenden Diskussion werden die wichtigsten Teile der eigenen Ergebnisse mit denjenigen anderer Autoren verglichen. Zystische epitheliale Tumoren und neuroendokrine Tumoren stellen 2 völlig verschiedene Gruppen von Tumoren dar. Deshalb werden sie, wie schon im Ergebnisteil, getrennt voneinander präsentiert.

Neben den eingangs formulierten Fragen wird in der Gruppe der zystischen Tumoren auf die Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Tumoren, in der Gruppe der neuroendokrinen Tumoren auf alle Aspekte, die mit der Capella-Klassifikation in Verbindung stehen, genauer eingegangen.

4.1 Zystische Tumoren des Pankreas

Die zystischen Tumoren des Pankreas stellen eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasien dar. Aus älteren Veröffentlichungen geht hervor, daß sie rund 10 % aller zystischen Läsionen und etwa 1 % aller Tumoren des Pankreas ausmachen (Becker 1965, Warren 1966, Cubilla 1984).

Im eigenen Patientengut stellen diese Tumoren einen Anteil von 11,6 % aller Primärtumoren des Pankreas. Dieser vergleichsweise hohe Anteil an zystischen Tumoren läßt sich zum einen auf die Konzentration derartig seltener Tumoren in einer chirurgischen Universitätsklinik zurückführen. Zum anderen werden mit der zunehmenden Verfeinerung von Diagnosetechniken in den letzten Jahren immer mehr zystische Läsionen und somit auch mehr zystische Tumoren im Pankreas diagnostiziert (Fernandez-del Castillo 1995).

Vor 1978 wurden die zystischen Tumoren des Pankreas lediglich in Zystadenome und Zystadenokarzinome unterschieden. Im Jahre 1978 schlugen die Pathologen Compagno und Oertel in zwei grundlegenden Arbeiten die heute allgemein anerkannte Klassifikation zystischer Tumoren vor. Seitdem unterscheidet man die Gruppe der serösen (mikro-)zystischen Adenome mit praktisch immer benignem Verhalten von der Gruppe der muzinösen (makro-)zystischen Neoplasien, die als potentiell maligne einzuschätzen sind (Compagno et Oertel 1978).

Inzwischen wurde das Spektrum der zystischen Neoplasien des Pankreas um einige eigenständige Tumorentitäten erweitert. Dies sind zum einen die intraduktal papillär-muzinösen Tumoren (Ohashi 1982), zum anderen die solid-pseudopapillären Tumoren (Frantz 1959). Seltene zystische Tumoren sind der solid-zystische Azinuszelltumor (Cantrell 1981) und zystische Formen neuroendokriner Tumoren. Zystische degenerierte duktales Adenokarzinome können zystische Tumoren vortäuschen. Das Pankreas ist außerdem gelegentlich Sitz von ungewöhnlichen zystischen Tumoren wie Teratomen, Lymphangiomen und Hämangiomen.

Im eigenen Patientengut sind die muzinösen zystischen Tumoren mit 54,8 % die am stärksten repräsentierte Entität, gefolgt von den serösen Zystadenomen mit 38,7 %. Dies deckt sich mit den Angaben anderer Autoren, die für die muzinösen zystischen Neoplasien Häufigkeiten von 43-62 %, für die serösen Zystadenome von 26-45 % angeben (siehe Tabelle 36). Zur Häufigkeit der selteneren zystischen Tumorentitäten im Pankreas gibt es wenig Angaben. Nach den Ergebnissen einer großen französischen Multizenter-Studie von 522 Fällen primärer zystischer Tumoren des Pankreas (LeBorgne et al. 1999) sowie einer weiteren großen Serie von 130 Patienten (Fernandez-del Castillo et. al. 1995) sind die intraduktal papillär-muzinösen Tumoren mit einem Anteil von 10 % an allen primären zystischen Neoplasien des Pankreas stärker vertreten als die solid-pseudopapillären Tumoren mit 3-4 %. Im eigenen Patientengut konnte bei kleiner Fallzahl (n=31) im Beobachtungszeitraum von 1983 – 1999 jeweils ein solcher Tumor diagnostiziert werden. Die folgende Diskussion beschränkt sich auf die serösen und muzinösen zystischen Tumoren.

Erstautor/ Jahr/ n	MCT (%)	SCA (%)	IPMT (%)	SPT (%)
Compagno 1978 (n=75)	54,7	45,3	-	-
Warshaw 1990 (n=67)	62,7	26,9	3,0	4,4
Fernandez-Del Castillo 1995 (n=130)	49,0	31,5	11,5	3,0
Schmidt-Rohlfing 1998 (n=68)	47,1	26,5	14,7	4,4
Hashimoto 1998 (n=51)	41,2	39,2	9,8	9,8
LeBorgne 1999 (n=522)	43,6	32,6	10,6	4,2
TU München 1983 – 1999 (n=31)	54,8	38,7	3,2	3,2

Tabelle 36: Verteilung zystischer Tumorentitäten in den bislang größten veröffentlichten Serien zystischer Neoplasien des Pankreas (MCT = muzinöse zystische Tumoren, SCA= seröse Zystadenome, IPMT = intraduktal papillär-muzinöser Tumor, SPT = solid-pseudopapillärer Tumor)

Seröse Zystadenome sind zystische Tumoren aus kuboidem serösem Epithel, die praktisch immer benignes Verhalten zeigen. In der Literatur ist bisher nur von wenigen Fällen seröser Zystadenokarzinome berichtet worden (George 1989, Kamei 1991, Yoshimi 1992). Diese

machen weniger als 1 % aller bisher beschriebenen serösen zystischen Tumoren aus (Fernandez-del Castillo 1995).

Von vielen Autoren wird für die serösen Zystadenome universell der von Compagno und Oertel geprägte Ausdruck “mikrozystische Adenome” benützt. Nachdem in den letzten Jahren mehrmals von Fällen “makrozystischer” seröser Adenome berichtet wurde (Warshaw 1990, Lewandrowski 1992, Egawa 1994, Sperti 2000) ist diese Bezeichnung jetzt überholt. Die mikrozystischen Adenome stellen zwar die häufigere, aber dennoch lediglich eine von zwei in der WHO-Klassifikation von 1996 unterschiedenen Varianten des serösen Zystadenoms dar.

Mikrozystische seröse Zystadenome sind scharf begrenzte Tumoren, die sich aus zahlreichen honigwabenartig angeordneten Zysten mit Durchmessern von wenigen Millimetern bis maximal 2 cm zusammensetzen. Die Zysten enthalten wässrige klare Flüssigkeit und gruppieren sich oft um eine zentrale sternförmige Bindegewebsnarbe, die verkalkt sein kann. Das mikroskopische Bild erinnert an die Alveolarstruktur der Lunge. Unzählbar viele kleine Zysten werden von glykogenreichem kubischem und zum Teil abgeflachtem Epithel ausgekleidet und durch dünne Lagen Bindegewebe voneinander getrennt. Im Epithel finden sich weder Atypien noch mitotische Aktivität (Compagno und Oertel 1978).

Oligozystische seröse Adenome sind im Gegensatz zur mikrozystischen Variante unscharf begrenzt und bestehen aus wenigen, mindestens 1-2 cm großen Zysten. Eine zentrale Bindegewebsnarbe findet sich bei dieser Variante nicht. Mikroskopisch fehlt das alveoläre Erscheinungsbild. Die Makrozysten enthalten wie die Zysten der mikrozystischen Variante seröse Flüssigkeit und werden von kubischem glykogenreichem Epithel ohne Atypien ausgekleidet (Lewandrowski 1992, Klöppel 1996, Sperti 2000).

Die oligozystische Variante macht im eigenen Patientengut 16,7 % der serösen Zystadenome sowie 6,5 % aller zystischen Neoplasien des Pankreas aus. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Lewandrowski et al., bei denen oligozystische seröse Zystadenome einen Anteil von 6,3 % an allen zystischen Tumoren einnahmen (Lewandrowski 1992).

Compagno und Oertel gaben für ihre Patienten mit serösen Zystadenomen (Studienzeitraum 1949 – 1976) ein mittleres Alter vom 68 Jahren und eine durchschnittliche Tumorgroße von 10,8 cm an (Compagno und Oertel 1978). Im eigenen Patientengut (Studienzeitraum 1983 – 1999) betrug das mittlere Alter 60,3 Jahre, die Tumoren waren durchschnittlich 4,8 cm groß. Auch in anderen Studien der letzten Jahre finden sich ein jüngeres Durchschnittsalter und eine geringere Tumorgroße (Talamini 1992, Kimura 1999, LeBorgne 1999, Nagel 2002). Diese Ergebnisse zeigen, daß seröse Zystadenome nicht, wie Compagno und Oertel annahmen, Tumoren des älteren Menschen sind, sondern aufgrund ihres langsamen Wachstums und des häufig

asymptomatischen Verlaufes erst zu einem späteren Zeitpunkt entdeckt werden. Seröse Zystadenome treten bei Patienten in mittlerem Alter auf und werden mit der zunehmenden Verbesserung bildgebender Verfahren immer früher diagnostiziert.

Das seröse Zystadenom betrifft häufiger Frauen als Männer (Compagno und Oertel 1978, Pyke et al. 1992, LeBorgne et al. 1999, Nagel 2002), auch im eigenen Patientengut waren zwei Drittel der Patienten weiblich. Die WHO-Klassifikation von 1996 gibt an, daß die oligozystische Variante des serösen Zystadenoms bei beiden Geschlechtern gleich häufig sei (Klöppel 1996). Inwieweit diese Aussage gehalten werden kann, müssen größere Serien zeigen. Die bisher größte veröffentlichte Studie oligozystischer seröser Zystadenome umfasste 7 Patienten, davon waren 5 Frauen (Sperti 2000).

Die muzinösen zystischen Tumoren kommen hauptsächlich bei Frauen im Alter von 40 - 60 Jahren vor, Männer mit diesen Tumoren weisen einen höheren Altersdurchschnitt auf (Compagno und Oertel 1978). Dazu passen auch die Ergebnisse im eigenen Patientengut. 70,6 % unserer Patienten waren Frauen, ihr durchschnittliches Alter betrug 53,6 Jahre und lag damit deutlich unter dem Durchschnittsalter der Männer mit 60,8 Jahren.

Muzinöse zystische Tumoren können unilokulär und multilokulär vorkommen. Sie bestehen aus großen zystischen Hohlräumen, die von einer dicken fibrösen Kapsel umgeben sind und zähen Schleim enthalten. Auf den Zysteninnenwänden finden sich zum Teil solide Auflagerungen.

Die Zysten sind von schleimproduzierendem Zylinderepithel ausgekleidet, das häufig papilläre Strukturen formt. Neben den zystischen Arealen und der fibrösen Kapsel findet sich oft eine exzentrische solide Komponente aus dichtem Bindegewebe, das an ovariellles Stroma erinnert. Im Gegensatz zu den serösen Zystadenomen stellen die muzinösen zystischen Tumoren des Pankreas bezüglich ihres biologischen Verhaltens eine sehr uneinheitliche Tumorentität dar.

In den meisten Tumoren beobachtet man die Koexistenz benignen, dysplastischer und malignen Epithelabschnitte in unterschiedlicher Verteilung. Um die Dignität eines Tumors zu bestimmen, ist eine lückenlose Untersuchung des gesamten Tumorsektats nötig. Dies kann sich in der Praxis sehr schwierig gestalten. Compagno und Oertel berichteten von 2 Fällen, in denen sie nach 47 bzw. 66 Gewebelöcken den Nachweis eines Karzinoms erbrachten (Compagno und Oertel 1978). Angesichts dieser Schwierigkeiten hat es sich inzwischen allgemein durchgesetzt, auch muzinöse Zystadenome zumindest als Präkanzerosen zu betrachten.

Warshaw et al. zeigten, daß das Epithel muzinöser Tumoren im Durchschnitt nur zu 65 % aus muzinösem Zylinderepithel, sonst jedoch aus serösem Epithel besteht, außerdem fanden sie bei 72 % der Tumoren unvollständiges Epithel. Durchschnittlich waren etwa 40% des Epithel

abgedeckt, in einem Fall waren es aber sogar 98 % (Warshaw et al. 1990). Aus der Untersuchung eines nicht repräsentativen Zystenabschnitts (z.B. bei einer Biopsie oder Schnellschnittuntersuchung) bzw. aus der ungenauen Untersuchung des Operationsresektats können also neben einer Falschbeurteilung der Tumordignität die Fehldiagnosen „seröses Zystadenom“ oder „Pseudozyste“ resultieren.

In der WHO-Klassifikation von 1996 werden die muzinösen zystischen Tumoren in benigne Zystadenome, Borderline-Tumoren mit mäßiggradiger Dysplasie und maligne Zystadenokarzinome unterschieden. In der Literatur hat sich diese Einteilung bisher nicht durchgesetzt. Die meisten Autoren differenzieren nach wie vor lediglich eine benigne Form, das muzinöse Zystadenom von seiner malignen Form, dem muzinösen Zystadenokarzinom.

Das Verhältnis Zystadenom - Zystadenokarzinom variiert in den einzelnen Studien sehr stark. Im eigenen Patientengut beträgt es 1 : 7,5, bei Le Borgne et al. (1999) 2 : 1, bei Warshaw et al. (1990) etwa 1 : 1. Diese Unterschiede resultieren vermutlich weniger aus einer tatsächlich stark variierenden Verteilung als vielmehr aus den oben beschriebenen Schwierigkeiten bei der pathologischen Untersuchung. Da das Risiko einer pathologischen Fehldiagnose gegeben und das unsichere biologische Potential muzinöser zystischer Tumoren weitgehend bekannt ist, sollte auch bei fehlendem Malignitätsnachweis auf die Bezeichnung „muzinöses Zystadenom“ verzichtet werden (Compagno und Oertel 1978, Warshaw 1990). Stattdessen sollte sowohl für benigne Tumoren als auch für Tumoren mit unsicherem biologischem Verhalten der Ausdruck „muzinöse zystische Neoplasie“ verwendet werden. Für Tumoren mit nachgewiesenem invasivem Wachstum ist die Anwendung des Begriffs „muzinöses Zystadenokarzinom“ zur Betonung der definitiven Malignität angebracht.

Die zystischen Tumoren des Pankreas sind durch langsames Wachstum gekennzeichnet und bleiben daher klinisch oft über einen langen Zeitraum stumm. Wenn symptomatische Beschwerden auftreten, so sind diese meist durch den raumfordernden Effekt des Tumors bedingt. Ab welcher Tumorgöße sich Beschwerden manifestieren, hängt von der Lokalisation des Tumors ab. Da die zystischen Tumoren häufig (im eigenen Patientengut in 54,9 %) vom Pankreaskorpus- und -schwanz ausgehen, können sie über einen langen Zeitraum unbemerkt zu beträchtlicher Größe heranwachsen. Dies verdeutlicht auch die Tatsache, daß zystische Neoplasien im eigenen Patientengut zum Diagnosezeitpunkt durchschnittlich 6,7 cm, duktales Adenokarzinome hingegen nur 3,4 cm groß waren.

Die Symptome zystischer Tumoren des Pankreas sind uncharakteristisch und eignen sich nicht zur Unterscheidung seröser und muzinöser bzw. benignen und malignen Tumoren. 29 % unserer

Patienten waren asymptomatisch, andere Autoren geben höhere Zahlen (32-44 %) an (Warshaw 1990, LeBorgne 1999, Harper 2002). Als häufigste symptomatische Beschwerden werden abdominelle Schmerzen mit Begleitsymptomen wie Völlegefühl, Übelkeit oder diskreter Ausstrahlung in andere Körperpartien angegeben. Größere Tumoren lassen sich als abdominelle Raumforderungen tasten. Typische Symptome maligner Prozesse wie Gewichtsverlust, Schwächegefühl oder Leistungsknick sind bei zystischen Tumoren ungewöhnlich und kamen im eigenen Patientengut sowohl bei benignen als auch malignen Prozessen gleich häufig vor. Die für das duktales Adenokarzinom des Pankreas typische extrahepatische Gallenwegsobstruktion mit konsekutivem schmerzlosen Ikterus ist bei den zystischen Tumoren ein selten beobachtetes Symptom (Compagno und Oertel 1978, Warshaw et al. 1990). Bei den muzinösen zystischen Tumoren liegt die Erklärung dafür in der bevorzugten Tumorlokalisation im Pankreasschwanz. Doch auch bei den serösen Zystadenomen, die zu 50 % im Pankreaskopf lokalisiert sind, kommt es nur in wenigen Fällen (im eigenen Patientengut in 2 Fällen) zum obstruktiven Ikterus (Compagno und Oertel 1978, Pyke et al 1992). Dies läßt sich darauf zurückführen, daß die serösen Zystadenome von den zentroazinären Zellen ausgehen (Lo et al. 1977), die sich in der Peripherie des Pankreasparenchyms finden. Ein Gallengangverschluss entsteht nicht durch direkte Gangokklusion wie beim duktalem Adenokarzinom, sondern durch Gangkompression des Tumors von außen, was erst bei zunehmender Tumorgroße der Fall ist.

Sonographie und Computertomographie sind zur Lokalisationsdiagnostik zystischer Tumoren des Pankreas ideal geeignet. Im eigenen Patientengut konnten alle zystischen Tumoren anhand dieser Verfahren lokalisiert werden. Die Unterscheidung der einzelnen Tumorentitäten aber bereitet trotz der stetigen Verbesserung der bildgebenden Verfahren große Schwierigkeiten, da sich die verschiedenen zystischen Neoplasien viele Charakteristika teilen (Warshaw et al. 1990). In einer retrospektiven Einfachblindstudie, bei der 3 Radiologen unabhängig voneinander CT-Bilder von 50 Patienten mit zystischen Pankreastumoren beurteilten, wurde die richtige Diagnose bei serösen Zystadenomen je nach Untersucher in 23-41 % gestellt. Muzinöse zystische Tumoren wurden in 75 –100 % richtig eingeschätzt, was wohl vor allem daran liegt, daß die Autoren auch die Diagnose „nicht sicher zuzuordnen“ als richtige Diagnose bei muzinösen zystischen Tumoren gelten ließen (Curry 2000). In einer ähnlich konzipierten Studie von Procacci et al. zur diagnostischen Anwendung der Computertomographie bei zystischen Tumoren des Pankreas konnte in nur 60 % der Fälle eine richtige Diagnose gestellt werden (Procacci 1999). Unsere eigenen Erfahrungen sowie viele veröffentlichte Studien (Warshaw 1990, Talamini 1992, DeCalan 1995, Brenin 1995, LeBorgne 1999) bestätigen diese

Ergebnisse. Es ist nach wie vor so, daß seröse und muzinöse zystische Neoplasien durch kein bildgebendes Verfahren verlässlich differenziert werden können.

Ältere Studien berichteten, daß seröse Zystadenome durch ihre Hypervaskularität in der Angiographie leicht von den hypovaskulären muzinösen zystischen Neoplasien unterscheidbar seien (Uflacker 1980, Friedman 1983). Auch dies konnte in neueren Studien nicht bestätigt werden. Warshaw et al. fanden Hypervaskularität nur bei 40 % ihrer serösen Zystadenome, jedoch auch bei 33 % der muzinösen Zystadenokarzinome (Warshaw 1990). In einer Studie von DeCalan et al. konnte bei 18 durchgeführten Angiographien in keinem Fall eine exakte Diagnose der Tumorentität gestellt werden (DeCalan 1995). Auch die im eigenen Patientengut durchgeführten Angiographien erbrachten keine Tumorartdiagnose, sondern wurden vielmehr zur Abklärung der Resektabilität des jeweiligen Tumors benötigt.

Die Positronenemissionstomographie (PET) scheint sich in letzter Zeit als zusätzliches diagnostisches Verfahren in schwierigen Fällen zu bewähren. Eine jüngst veröffentlichte Arbeit zeigte bei Anwendung der PET zusammen mit der Computertomographie auf 56 Patienten zur Unterscheidung von benignen von malignen zystischen Tumoren des Pankreas eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 97 % (Sperti 2001). Im eigenen Kollektiv wurde die PET zwar nur drei mal eingesetzt, in allen Fällen wurde die Tumordignität anhand dieses Verfahrens jedoch richtig eingeschätzt.

Die im eigenen Patientengut am häufigsten durchgeführte Untersuchung war die ERCP. Sie ist zur Unterscheidung seröser und muzinöser zystischer Tumoren nicht geeignet. Zystische Tumoren stehen nur in wenigen Fällen mit dem Ductus wirsungianus in Verbindung. Im Normalfall lassen sich daher von außen verursachte Gangveränderungen (Gangverschiebung, Gangstenose, Gangabbruch) feststellen, die nicht für die einzelnen Tumorentitäten bzw. nicht einmal für zystische Raumforderungen an sich spezifisch sind. Die ERCP eignet sich allerdings besonders zur Diagnose des intraduktal papillär-muzinösen Tumors. Bei dieser seltenen Neoplasie (s.o.) zeigt sich in der ERCP ein massiv dilatiertes Gangsystem mit Füllungsdefekten, die Schleimplaques entsprechen (Fernandez-DelCastillo 1995). Der einzige im eigenen Patientengut vorkommende derartige Tumor konnte mittels ERCP richtig identifiziert werden.

Im eigenen Patientengut wurde bei 14 Patienten mit verschiedenen Verfahren (sonographisch gesteuerte Punktion, CT-gesteuerte Punktion, ERCP) präoperativ eine Tumorprobe entnommen (Tabelle 8). Dabei wurden die oben angesprochenen Probleme der Heterogenität des Zystenepithels deutlich. Bei 9 von 10 Patienten, bei denen die postoperative Diagnose „muzinöses Zystadenokarzinom“ lautete, wurde anhand der präoperativen Biopsie keine oder eine falsche Diagnose gestellt. In 5 Fällen wurde der Tumor fälschlicherweise benigne

eingeschätzt. Man muß daraus die Konsequenz ziehen, daß eine präoperative Biopsie keinen Wert für die Differentialdiagnose zystischer Tumoren besitzt. Ihr Einsatz verkennt vielmehr die Biologie zystischer Tumoren und erbringt irreführende Ergebnisse. Ähnliche Schlüsse zogen auch Compagno und Oertel (1978), Helpap (1985) und Warshaw (1990).

Eine besser geeignete Differenzierungsmethode zystischer Prozesse im Pankreas scheint die Analyse der Zystenflüssigkeit zu sein. Lewandrowski et al. berichteten, daß sie durch die Kombination von Zytologie und Messung von Viskosität, CEA- und CA 125-Konzentration in der Zystenflüssigkeit muzinöse zystische Neoplasien verläßlich von serösen Zystadenomen unterscheiden konnten. Pseudozysten und seröse Zystadenome wiederum ließen sich durch den Amylasegehalt der Zystenflüssigkeit mit großer Sicherheit differenzieren (Lewandroski 1993). Sperti et al. konnten durch Kombination der Werte für CA 19-9 im Serum und CA-72-4 in der Zystenflüssigkeit 19 von 20 muzinösen bzw. malignen Zysten richtig erkennen (Sperti 1996). Eigene Erfahrungen zu diesen oder ähnlichen Methoden liegen nicht vor.

Ein häufiges diagnostisches Problem ist neben der Differenzierung der einzelnen Tumorentitäten die Unterscheidung neoplastischer Zysten von Pankreaspseudozysten, die 80 – 90 % aller zystischen Läsionen im Pankreas ausmachen (Warshaw 1987). In der Literatur wurde von Fehldiagnoseraten bis zu 57 % (Delcore 1992) berichtet. In zwei neueren Serien beträgt die Fehldiagnoserate etwa 9 % (Fernandez-DelCastillo 1995, LeBorgne 1999), was sich mit unseren eigenen Ergebnissen deckt. Im eigenen Patientengut wurde bei 3 Patienten (9,7 %) initial die Fehldiagnose „Pseudozyste“ gestellt.

Mehrere Richtlinien sind zur Unterscheidung neoplastischer Zysten von Pseudozysten hilfreich.

Bei Patienten mit Pankreaspseudozysten findet sich in der Anamnese entweder eine Episode rezidivierender akuter Pankreatitiden oder eine chronische Pankreatitis. Letztere kommt häufiger bei männlichen Patienten mit positiver Alkoholanamnese vor. Zystische Tumoren kommen überwiegend bei Frauen vor, weisen unspezifische Symptome und sehr selten eine vorrausgehende Anamnese bezüglich des Pankreas auf. Dennoch schließt eine entzündliche Erkrankung des Pankreas einen zystischen Tumor nicht völlig aus. Eine unserer eigenen Patientinnen war über 13 Jahre hinweg wegen rezidivierender Pankreatitiden in Behandlung. Erst bei einer Laparatomie zur internen Drainage wurde klar, daß dieses Krankheitsbild durch ein Zystadenokarzinom mit inzwischen 22,5 cm Durchmesser verursacht war.

Bei 50 – 75 % der Patienten mit Pseudozysten findet sich eine Erhöhung des Wertes für Amylase im Serum, bei zystischen Tumoren liegt dieser im Normbereich. In der Bildgebung sind Pseudozysten meist unilokulär und weisen im Gegensatz zu zystischen Tumoren keine soliden Komponenten, Septierungen oder Verkalkungen der Zystenwand auf. In der ERCP zeigt sich bei

Pseudozysten in bis zu 70 % eine Kommunikation zwischen Zyste und Pankreasgang, bei Tumoren ist dies selten. In der Zystenflüssigkeit von Pseudozysten zeigen sich hoher Amylasegehalt, niedrige Viskosität und niedrige Konzentration von Tumormarkern (Fernandez-del Castillo 1995).

Wegen der großen diagnostischen Unsicherheiten hat sich allgemein die Tumorsektion als Therapie der Wahl für alle zystischen Neoplasien des Pankreas durchgesetzt. Bei den muzinösen zystischen Tumoren ist eine vollständige Tumorentfernung in Anbetracht der Tatsache, daß sie als potentiell maligne eingeschätzt werden müssen, unumgänglich. Doch auch bei den benignen serösen Zystadenomen sprechen viele Argumente für eine Resektion. Wie oben ausgeführt ist es so, daß zystische Neoplasien trotz der Möglichkeiten der modernen Diagnostik nicht mit ausreichender Sicherheit unterschieden werden können. Entscheidet man sich für die Beobachtung eines serösen Zystadenoms, so nimmt man auch die Möglichkeit einer Fehldiagnose mit all ihren Folgen (maligne Entartung, Progression, Metastasierung) in Kauf. Es besteht zudem die kleine, aber vorhandene Möglichkeit, daß ein seröses Zystadenokarzinom vorliegt. Weiterhin können zunächst kleine, asymptomatische Tumoren mit zunehmender Größe Probleme wie gastrointestinale Blutungen, akute oder chronische Pankreatitiden sowie eine Gallenwegsobstruktion verursachen (Pyke 1992). Nicht zuletzt muß man an die psychische Belastung denken, die eine Beobachtung der Tumoren für die Patienten mit sich bringt (Horvath 1999).

Die Wahl der Operationsmethode hängt zum einen von der Lokalisation, zum anderen von der Ausdehnung des Tumors ab.

Tumoren im Pankreaskorpus und –schwanz werden durch Pankreaslinksresektion entfernt. Scharf begrenzte, benigne erscheinende Tumoren können dabei parenchymsparend und milzerhaltend reseziert werden. Bei malignen Tumoren kann das Resektionsausmaß in Abhängigkeit von der Tumorfreiheit der Resektionsränder zur subtotalen Pankreaslinksresektion mit Splenektomie ausgedehnt werden.

Für Tumoren im Pankreaskopf ist die Standardoperation die partielle Duodenopankreatektomie nach Kausch-Whipple. Auch hier gibt es für scharf begrenzte Tumoren Möglichkeiten der eingeschränkten Resektion. Dies ist zum einen die pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie nach Traverso, zum anderen die duodenerhaltende Pankreaskopfresektion. Wenn es die Tumorausdehnung erfordert, kann die Resektion hier zur subtotalen bzw. totalen Duodenopankreatektomie ausgedehnt werden.

Erweiterungseingriffe, zu denen auch die Pfortartereilresektion gehört, sind sinnvoll, wenn dadurch eine R0-Resektion erreicht werden kann.

Der Stellenwert der Enukleation benigner randständiger Tumoren wird kontrovers diskutiert. In einer Serie von Pyke et al. war die Enukleation seröser Zystadenome mit hohen Letalitäts- und Reoperationsraten verbunden (Pyke 1992). Bei einem Vergleich von Resektion und Enukleation muzinöser Zystadenome zeigten sich als Vorteile der Enukleation eine kürzere Operationsdauer, geringerer intraoperativer Blutverlust und niedrigere Letalität, als Nachteile eine höhere Morbidität und längere Krankenhausaufenthalte (Talamini 1998). Eigene Erfahrungen zur Enukleation von Zystadenomen liegen nicht vor.

In letzter Zeit wird zunehmend vom Einsatz laparoskopischer Verfahren, insbesondere bei benignen Tumoren im Pankreasschwanzbereich berichtet (Fabre 2002, Bahrlehner 2001). Diese Option bleibt momentan sicherlich spezialisierten Zentren vorbehalten. Fraglich ist, ob bei Tumoren, die diagnostisch in ihrer Dignität nicht eindeutig festlegbar sind, onkologisch-chirurgische Radikalitätskriterien bei laparoskopischer Operation in ausreichendem Maße eingehalten werden können. Im eigenen Patientengut wurden keine laparoskopischen Tumorresektionen durchgeführt.

Pankreaschirurgie kann in spezialisierten Zentren heute mit geringer postoperativer Letalität durchgeführt werden (Lieberman 1995). Für die Duodenopankreatektomie wurde bereits in großen Serien eine Null-Letalität berichtet (Trede 1990, Cameron 1993). Für das eigene Patientengut lag die postoperative Letalität bezogen auf die zystischen Pankreastumoren mit 6,5 % (n=2) relativ hoch, für das Gesamtkollektiv aller pankreatischen Primärtumoren jedoch bei nur 2,8 %. Dennoch muß man bedenken, daß einige Patienten aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters oder schwerwiegender Begleiterkrankungen für derartig große viszeralchirurgische Eingriffe nicht geeignet sind. Hier muß man den Nutzen einer Tumorresektion gegen die Risiken des Eingriffs sorgfältig abwägen.

Unsere Daten zeigen in Übereinstimmung mit anderen Arbeiten, daß die Prognose für Patienten mit serösen und muzinösen Zystadenomen nach Resektion exzellent ist. Im eigenen Patientengut konnte bei diesen Patienten in einem maximalen Nachbeobachtungszeitraum von 8 Jahren kein tumorbedingter Tod festgestellt werden.

Für muzinöse Zystadenokarzinome werden in der Literatur 5-Jahresüberlebensraten von 50-70 % angegeben (Compagno und Oertel 1978, Warshaw 1990, Delcore 1992, LeBorgne 1999). Die 5-Jahres-Überlebensrate für die muzinösen Zystadenokarzinome im eigenen Patientengut beträgt 71,9 % und liegt damit erheblich über derjenigen der dukta-

Adenokarzinome von 9,7 %. Dieser Überlebensvorteil gilt nach unseren eigenen Erfahrungen aber nicht uneingeschränkt für alle muzinösen Zystadenokarzinome. In einer univariaten Analyse von Prognosefaktoren beim muzinösen Zystadenokarzinom konnten wir (bei kleiner Patientenzahl) zeigen, daß die Überlebenszeit signifikant mit dem Differenzierungsgrad des Tumors korreliert ist. Alle Patienten, deren Tumoren mit G3 graduiert worden waren, verstarben innerhalb von 8 Monaten. Eine ähnliche Korrelation zwischen Differenzierungsgrad des Tumors und Überlebenszeit wurde auch schon von ReMine et al. beobachtet. Letztere stellten die Vermutung auf, daß die hohe 5-Jahres-Überlebensrate von 68 % bei Hodgkinson et al. (1978) daher rührte, daß 20 von 21 Tumoren einen niedrigen Malignitätsgrad aufwiesen (ReMine 1987). Dagegen waren in ihrem eigenen Patientkollektiv, in dem sie eine 5-Jahres-Überlebensrate von 20 % berechneten, 6 von 11 Tumoren schlecht differenzierte Tumoren, die zum Diagnosezeitpunkt bereits metastasiert hatten. Der Einfluß des Tumorgradings auf die Prognose wurde ansonsten bisher kaum beachtet. Allerdings wurde von einigen Autoren bemerkt, daß muzinöse Zystadenokarzinome ab dem Zeitpunkt, an dem sie Metastasen setzen, zu Tumoren mit einer äußerst schlechten Prognose werden (Warshaw 1990, Delcore 1992, Horvath 1999). Im eigenen Patientengut fiel wiederum auf, daß nur bei Patienten mit G3-Tumoren zum Operationszeitpunkt Lymphknoten- und Fernmetastasen nachweisbar waren. Dies legt nahe, daß sich innerhalb der muzinösen Zystadenokarzinome zwei tumorbiologisch und prognostisch unterschiedliche Gruppen abgrenzen lassen. Die eine Gruppe beinhaltet G1- und G2-Tumoren mit exzellenter Prognose (5-JÜR 83,3 %), die andere Gruppe niedrig differenzierte, metastasierende Tumoren mit einer maximalen Überlebenszeit von unter einem Jahr. Während die Tumorresektion für Patienten der ersten Gruppe gute Langzeitergebnisse verspricht, hat sie bei Patienten mit niedrig differenzierten Zystadenokarzinomen nach eigenen Erfahrungen lediglich palliativen Charakter.

4.2 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas sind selten. Es existieren nur wenig Daten zur Epidemiologie dieser Tumoren. In einer älteren Arbeit wird für neuroendokrine Tumoren des Pankreas eine Prävalenz von weniger als 1 : 100000 Einwohner angegeben (Moldow 1968). Eine Umfrage an 16 westdeutschen Universitätskliniken ergab, daß pro Jahr einer von 2 Millionen Einwohnern wegen eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas chirurgisch behandelt wird (Kümmerle 1978). In unselektiertem Autopsiematerial finden sich bei

systematischer Untersuchung des Pankreas in etwa 1% der Fälle klinisch unauffällige neuroendokrine Tumoren (Grimelius 1975). Das amerikanische SEER-Projekt gibt an, daß weniger als 2 % aller pankreatischen Primärtumoren endokrinen Ursprungs sind (Carriaga 1995). Im eigenen Patientengut machen neuroendokrine Tumoren einen Anteil von 11,7 % aus. Dieser hohe Anteil an neuroendokrinen Tumoren spiegelt weniger die tatsächliche Verteilung pankreatischer Tumorentitäten als vielmehr die Zuweisungspraxis an unsere Klinik als chirurgische Universitätsklinik wieder.

Tumoren des endokrinen Pankreas gehen von Zellen aus, die zum diffusen neuroendokrinen Zellsystem gehören. In den Zellen neuroendokriner Tumoren können zum einen unspezifische Produkte, die von allen neuroendokrinen Zellen gebildet werden, zum anderen spezifische Hormone und Neurotransmitter nachgewiesen werden. Unspezifische Produkte sind z.B. neuronenspezifische Enolase (NSE), Chromogranine oder Synaptophysin. An spezifischen Produkten können in pankreatischen neuroendokrinen Tumoren zum einen eutop, d.h. im normalen adulten Pankreas gebildete Hormone (Insulin, Glukagon, Somatostatin, Pankreatisches Polypeptid), zum anderen Hormone des Gastrointestinaltrakt (Gastrin, VIP) und ektope Hormone (ACTH, Calcitonin, Parathormon) exprimiert werden.

Neuroendokrine Tumoren, die durch exzessive Hormonproduktion ein distinktes klinisches Syndrom hervorrufen, werden als „funktionierend“ bezeichnet. Demgegenüber heißen Tumoren, die keine hormonell bedingte Symptomatik verursachen, „nicht funktionierend“. Während Kent und Mitarbeiter den Anteil nicht funktionierender Tumoren am eigenen Patientengut noch mit 15 % angaben (Kent 1981), wurde in den letzten Jahren durchweg von höheren Zahlen berichtet. Diese reichen von 30 % (Solcia 1991) bis hin zu 76 % (Schwab 1997). Im eigenen Patientengut liegt der Anteil der nicht funktionierenden Tumoren mit 86 % sogar noch höher, was sich z.T. auf die Zuweisungspraxis an unsere Klinik zurückführen läßt. Eine weitere mögliche Erklärung für den Zuwachs liegt darin, daß nicht funktionierende Tumoren aufgrund des Fehlens eines hormonellen Syndroms lange (unter Umständen lebenslang) asymptomatisch sind und mit der stetigen Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahren öfter zufällig entdeckt werden. Dies zeigt sich darin, daß 25 % der nicht funktionierenden Tumoren im eigenen Patientengut Zufallsbefunde bei der Abklärung anderweitiger Beschwerden waren. Die Symptome nicht funktionierender neuroendokriner Tumoren sind meist vage und ähneln denen des weitaus häufigeren duktalem Pankreaskarzinoms. Es ist vorstellbar, daß früher ein Teil der nicht funktionierenden Tumoren für Pankreaskarzinome gehalten wurde. In Anbetracht der Tumorgröße (Durchschnittsgröße

im eigenen Patientengut: 5,6 cm) und häufig bereits erfolgten Metastasierung war eine Operation dann nach dem normalen Procedere beim duktalem Pankreaskarzinom nicht indiziert. Auch im eigenen Patientengut ging man nach Abschluß der präoperativen Diagnostik immerhin noch bei 29,2 % der Patienten mit nicht funktionierenden neuroendokrinen Tumoren von einem duktalem Adenokarzinom aus.

Zur Lokalisationsdiagnostik neuroendokriner Tumoren des Pankreas werden die Standardverfahren Sonographie, CT und MRT eingesetzt. Im eigenen Patientengut konnten 26 von 28 Tumoren mit Ultraschall/ CT/ MRT lokalisiert werden, was sich auf den hohen Anteil an nicht funktionierenden Tumoren zurückführen läßt. Die Lokalisation funktionierender Tumoren gelingt allein mit diesen Verfahren in nur rund 50% der Fälle (Orbuch 1995). Bei Versagen der Standardverfahren zur Tumorlokalisierung kommen verschiedene weitere diagnostische Verfahren in Frage. Rösch et al. konnten funktionierende pankreatische neuroendokrine Tumoren endosonographisch mit einer Sensitivität von 82 % und einer Spezifität von 95 % entdecken. (Rösch 1992). Somatostatin-Rezeptor-positive neuroendokrine Tumoren können mittels Octreotidszintigraphie dargestellt werden (Van Eyck 1993). Selektive Arteriographie und Pfortadersampling sind invasive Lokalisationsmethoden, mit denen bei Versagen anderer Verfahren funktionierende neuroendokrine Tumoren mit einer Sensitivität von etwa 80 % nachgewiesen werden können (Strader 1995).

Bei funktionierenden Tumoren läßt sich die Artdiagnose anhand der typischen, hormonell verursachten Symptomatik und dem Nachweis der Konzentrationserhöhung des entsprechenden Hormons oder Peptids im Serum leicht stellen. Auch bei einem Teil der nicht funktionierenden neuroendokrinen Tumoren ist immunhistochemisch die Expression von zumindest einem Hormon nachweisbar. Im eigenen Patientengut ließen sich bei 8,3 % der Tumoren ein Hormon, bei 37,5 % der Tumoren mehrere Hormone nachweisen. Für das Ausbleiben eines hormonellen Syndroms trotz Hormonnachweises kommen verschiedene Gründe in Betracht. Zum einen kann die produzierte Menge Hormon zu gering sein, um eine Symptomatik auszulösen. Weiterhin ist es möglich, daß eine biologische inaktive Form des Hormons ausgeschüttet wird. Außerdem ist denkbar, daß das produzierte Hormon keine spezifische Symptomatik verursacht (wie z.B. beim Pankreatischen Polypeptid) oder bisher nicht bekannt ist und daher nicht nachgewiesen werden kann (Klöppel 1988).

Die Terminologie neuroendokriner Tumoren des Pankreas (und auch anderer Organe) wird in der Literatur sehr uneinheitlich gehandhabt. Die unter anderem verwendeten Synonyme „Karzinoid“, „Apudom“ und „Inselzelltumor“ sind unpräzise oder falsch. In den letzten Jahren hat es sich in der Literatur durchgesetzt, alle Tumoren, in denen unspezifische neuroendokrine Marker nachweisbar sind, als „neuroendokrine Tumoren“ zu bezeichnen. Durch die Weiterentwicklung immunhistochemischer Techniken sind Pathologen heute in der Lage, neuroendokrine Tumoren anhand einer Vielzahl von Markern sehr genau zu charakterisieren. Trotz aller Fortschritte gelingt es jedoch nur bei schlecht bzw. undifferenzierten Tumoren, das biologische Verhalten neuroendokriner Tumoren anhand ihrer Histologie bzw. Immunhistochemie vorrauszusagen.

Neuroendokrine Tumoren sind in den meisten Fällen gut differenzierte Tumoren ohne auffällige Atypien. Ihre histologischen Wachstumsmuster lassen weder auf die Art der produzierten Hormone noch auf ihren Malignitätsgrad schließen (Solcia 1991). Einzige sichere Malignitätskriterien sind die Invasion umgebender Strukturen und Organe sowie der Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (Klöppel 1988, Solcia 1991). Im allgemeinen läßt sich anhand des vom Tumor hervorgerufenen hormonellen Syndroms die Prognose des betroffenen Patienten besser vorraussagen als anhand der morphologischen Befunde (Solcia 1991). Nicht-funktionierende Tumoren lassen sich in Abwesenheit eindeutiger Malignitätskriterien prognostisch nur schwer einordnen.

1994 wurde von einer Gruppe von Autoren eine neue Klassifikation neuroendokriner Tumoren vorgeschlagen (Capella 1994). Prinzip dieser klinikopathologischen Klassifikation ist es, neuroendokrine Tumoren auf der Basis etablierter morphologischer und funktioneller Parameter so einzuteilen, daß eine Aussage zur Prognose des betroffenen Patienten getroffen werden kann. Die wichtigsten Kategorisierungsprinzipien sind dabei die Einteilung nach Ursprungsorgan und nach biologischem Verhalten des neuroendokrinen Tumors. Anhand des histologischen Differenzierungsgrades, der Tumorgroße, Tumorausdehnung (Infiltration, Metastasen), Angioinvasion, proliferativer Aktivität und hormoneller Aktivität klassifiziert man neuroendokrine Tumoren in benigne Tumoren, Borderline-Tumoren, sowie Karzinome mit niedrig- und hochgradig malignem Verhalten.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit der Capella- Klassifikation am eigenen Patientengut geprüft. Dabei interessierte erstens, ob die in der Klassifikation zur Gruppeneinteilung verlangten Parameter im eigenen Patientengut prognostische Bedeutung hatten. Zweitens wurde untersucht, ob sich zwischen den resultierenden Untergruppen Überlebensunterschiede zeigen.

Dabei waren durch die Zusammensetzung des Patientenguts Einschränkungen vorgegeben. Zunächst reichte die Patientenzahl mit $n=28$ nicht dazu aus, eine multivariate Analyse der evaluierten Parameter durchzuführen. Weiterhin wiesen nur 4 der 28 Patienten (14,3 %) einen funktionierenden Tumor auf. Alle 4 Patienten wurden zudem innerhalb der letzten 3 Jahre behandelt, der Nachbeobachtungsraum ist also noch zu kurz, um eine Aussage gegenüber den nicht funktionierenden Tumoren treffen zu können.

In der univariaten Analyse erwiesen sich folgende Parameter im eigenen Patientengut als signifikant prognostisch ungünstiger: Infiltration von Nachbarstrukturen, Angioinvasion, Lymphknotenmetastasierung. Die ersten beiden Parameter wurden auch in anderen Studien in der univariaten Analyse als prognostische Einflußgrößen herausgestellt (La Rosa 1996, Pelosi 1996, Gentil-Perret 1997). Bei Gentil-Perret et al. zeigte die multivariate Analyse die Invasion über das Pankreas hinaus als stärksten unabhängigen Prognosefaktor auf.

Lymphknotenmetastasen waren in einer weiteren Studie in der univariaten Analyse mit einem signifikantem Überlebensnachteil korreliert (Madeira 1998). In den meisten anderen Studien wurde die prognostische Bedeutung von Lymphknotenmetastasen nicht separat evaluiert.

Bei stark ungleichmäßiger Gruppenverteilung (siehe Abbildung 13) war eine Tumorgroße über 2 cm im eigenen Patientengut tendenziell, aber nicht signifikant prognostisch ungünstiger ($p=0,059$). In der Literatur finden sich unterschiedliche Angaben zum Einfluß der Tumorgroße auf die Prognose. In den Studien von Pelosi (1996), La Rosa (1996) und Gentil-Perret (1997) findet sich kein Zusammenhang zwischen Tumorgroße und Überleben, bei Madeira (1998) zeigt sich zumindest in der univariaten Analyse ein signifikanter Einfluß auf die Prognose. Pelosi et al. bringen in ihrer Arbeit den berechtigten Einwand vor, daß die Tumorgroße eigentlich kein Maß für die Dignität eines Tumors sein kann, da sie ein Parameter ist, der u.a. von der Proliferationsaktivität des Tumors und der Wachstumszeit bis zu seiner Entdeckung abhängt (Pelosi 1996).

Interessanterweise hat eine zum Operationszeitpunkt vorhandene Fernmetastasierung keinen signifikant negativen Einfluß auf die Überlebenszeit unserer Patienten. Dem widerspricht die Studie von Madeira et al., in der sich die Präsenz von Lebermetastasen zum Operationszeitpunkt als unabhängiger negativer Prognosefaktor herauskristallisiert hat. In der selben Studie stellte sich auch die unvollständige Primärtumorresektion als unabhängiger negativer Prognosefaktor heraus. Außerdem war die Progression von Lebermetastasen in der univariaten Analyse mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Madeira 1998). Diese beiden Parameter wären eine mögliche Erklärung dafür, daß sich die Präsenz von Lebermetastasen im eigenen Patientengut nicht signifikant negativ auf die Überlebenszeit ausgewirkt hat. Bei 6

von 9 unserer Patienten mit Lebermetastasen wurde der Primärtumor vollständig entfernt. Bei 3 der 9 Patienten erfolgte auch die Lebermetastasenresektion im Gesunden. Zudem wurden alle Patienten mit Lebermetastasen postoperativ einer adjuvanten/ additiven Therapie unterzogen. Durch diese Maßnahmen wurde zum einen eine weitere Streuung von Tumorzellen durch den Primärtumor, zum anderen die Progression der Lebermetastasen verhindert.

Mehrere Studien der letzten Jahre haben die prognostische Bedeutung des Ki-67-Proliferations-Indexes bestätigt und gefestigt. Pelosi et al. konnten in der multivariaten Analyse mehrerer Parameter bei 54 neuroendokrinen Tumoren des Pankreas zeigen, daß nur ein Ki-67-Proliferationsindex $> 5\%$, jedoch keiner der Parameter der Capella-Klassifikation, unabhängiger negativer Prognosefaktor ist (Pelosi 1996). In einer Studie von 61 nicht funktionierenden Tumoren des Pankreas erwiesen sich Angioinvasion und ein Ki-67-Proliferationsindex $> 2\%$ als sensitivste und spezifischste Marker von Malignität. Anhand des Cut-off-Wertes von 2% für den Ki-67-Proliferationsindex konnten die Autoren Tumoren ohne Zeichen von Malignität in zwei prognostisch unterschiedliche Gruppen (benigne Tumoren sowie Borderline-Tumoren) unterteilen (La Rosa 1996). Bei Gentil-Perret et al. war der MIB-1-Proliferationsindex (äquivalent mit Ki-67-Proliferationsindex) signifikant mit Tumorgröße, histologischem Differenzierungsgrad, lokaler Invasion, Metastasen und den Gruppen der Capella-Klassifikation korreliert. Patienten, deren Tumoren einen MIB-1-Proliferationsindex von $> 4\%$ aufwiesen, hatten einen signifikanten Überlebensnachteil (Gentil-Perret 1998). Der Ki-67-Proliferationsindex wurde in die letzte veröffentlichte Version der Capella-Klassifikation bereits miteinbezogen (Klöppel 1999). Im eigenen Patientengut wurde der Ki-67-(MIB-1-) Proliferationsindex nur bei wenigen Patienten bestimmt, daher kann keine Aussage dazu getroffen werden.

Bei der Einteilung der Tumoren des eigenen Patientenguts in die Untergruppen der Capella-Klassifikation fiel vor allem auf, daß die Gruppen A-D in ihrer Zahlenstärke sehr ungleichmäßig verteilt sind. Die Mehrheit aller Tumoren ($67,9\%$) wurde der Gruppe C (gut differenzierte neuroendokrine Karzinome) zugeteilt. Im eigenen Patientengut zeichnen sich zwischen den Gruppen der Capella-Klassifikation auf jeden Fall Prognoseunterschiede ab (Abbildung 18). In den Gruppen A und B wurden im Nachbeobachtungszeitraum keine, in der Gruppe C hingegen 7 tumorbedingte Todesfälle beobachtet. Der einzige Patient der Gruppe D verstarb 25 Monate nach Operation. Eine Varianzanalyse macht bei der ungleichmäßigen Verteilung der Gruppen allerdings keinen Sinn, die Ergebnisse müßten mit größeren Fallzahlen bestätigt werden.

Bisher haben nur wenige Autoren die Capella-Klassifikation auf ihr Patientengut angewendet. Die Zahlen aus diesen Studien sind in Tabelle 37 aufgetragen. Wenn man alle bisher veröffentlichten Fälle zusammenfasst, ergibt sich, daß die Gruppe der gut differenzierten Karzinome (Gruppe C) wie im eigenen Patientengut über 50 % aller pankreatischen neuroendokrinen Tumoren ausmacht. Heymann et al. machen in ihrer Arbeit den Vorschlag, die Gruppe C anhand des Ki-67-Proliferationsindex in weitere prognostische Untergruppen zu unterteilen (Heymann 2000). Dies erscheint auch bei Betrachtung des eigenen Patientenguts sinnvoll, da diese Gruppe Patienten mit sehr unterschiedlich fortgeschrittenen Tumorstadien vereint.

Capella-Gruppe →	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Gruppe D	
Erstautor/ Jahr/ n ↓	n	%	n	%	n	%	n	%
La Rosa 1996 (n=61)*	16	26,2	11	18,0	29	47,5	5	8,2
Gentil-Perret 1997 (n=35)	5	14,3	4	11,4	24	68,6	2	5,7
Mantke 1999 (n=6)	1	16,7	0	0	5	83,3	0	0
Heymann 2000 (n=82)	30	36,6	4	4,9	41	50,0	7	8,5
TU München 1999 (n=28)	4	14,3	4	14,3	19	67,9	1	3,6
alle zusammen	56	26,4	23	10,8	118	55,7	15	7,1

Tabelle 37: Zusammenfassung aller bisher publizierten Studien, in denen die Capella-Klassifikation angewendet wurde (* nur nicht funktionierende Tumoren eingeschlossen)

Gentil-Perret, La Rosa und Heymann fanden in der univariaten Analyse jeweils eine gute Korrelation zwischen den Capella-Gruppen und der Überlebensprognose (Gentil-Perret 1997, La Rosa 1996, Heymann 2000). Die Capella-Klassifikation scheint also mit einfachen Mitteln eine prognostisch relevante Einschätzung der Tumoren zu ermöglichen. Es ist wünschenswert, daß sie zur weiteren Validierung auf breiter Basis angewandt wird.

Die chirurgische Therapie steht bei der Behandlung pankreatischer neuroendokriner Tumoren an erster Stelle. Es sollte, wann immer möglich, die kurative Resektion des Tumors angestrebt werden. Die Wahl der Operationsmethode erfolgt je nach Lage und Ausdehnung des Tumors. Bei kleinen Tumoren der Gruppen A und B sind parenchymsparende Verfahren indiziert. Bei Tumoren der Gruppen C und D sollte die Operation nach onkologischen Gesichtspunkten erfolgen (Höfler 1997). Aufgrund des hohen Anteils an malignen Tumoren (71,4 %) wurden im eigenen Patientengut vor allem radikale chirurgische Eingriffe durchgeführt (Tabelle 19). Operationsletalität und -morbidity sind dabei mit 3,6% und 50 % mit den Ergebnissen von Phan et al. vergleichbar, die die Letalität mit 2,8 % und die Morbidity mit 43 % angeben (Phan 1998).

Im Gegensatz zum Vorgehen beim duktalem Adenokarzinom des Pankreas wird der Resektion von Lebermetastasen bei fortgeschrittenen pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine wichtige therapeutische Rolle zugeschrieben (McEntee 1990, Carty 1992, Søreide 1992, Que 1995, Yao 2001). Nach vollständiger Resektion neuroendokriner Tumoren mit begrenzter Lebermetastasierung wurde von 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 100 % berichtet (McEntee 1990, Carty 1992, Chen 1998, Yao 2001). Ob palliatives Tumordebulking bei neuroendokrinen Tumoren mit fortgeschrittener Metastasierung einen positiven Einfluß auf die Überlebenszeit hat, ist unklar. Ein Überlebensgewinn wurde in keiner der bisher veröffentlichten Studien eindeutig nachgewiesen (McEntee 1990, Carty 1992, Que 1995, Chamberlain 2000, Sato 2000). Weiterhin existiert bisher keine prospektiv randomisierte Studie, die den Nutzen der palliativen Debulking-Chirurgie gegenüber anderen Therapiestrategien aufgezeigt hätte. Pederzoli et al. schlagen deshalb vor, bei metastasierten neuroendokrinen Tumoren des Pankreas ein Tumordebulking nur dann durchzuführen, wenn eine kurative Resektion des Primärtumors machbar erscheint. Auf diese Weise kann die Tumorerkrankung auf die Leber beschränkt werden, die additiver Therapie besser zugänglich ist als das Pankreas (Pederzoli 1999).

Anhand der Erfahrungen im eigenen Patientengut kann keine Aussage über den Nutzen der Debulkingchirurgie getroffen werden. Bei allen Patienten mit palliativem Debulking erfolgte postoperativ eine additive Chemo- oder Strahlentherapie. Es ist retrospektiv nicht festlegbar, in welchem Ausmaß die einzelnen Therapiebausteine die Prognose unserer Patienten beeinflußt haben.

Möglicherweise könnte der Erfolg oder Mißerfolg einer chirurgischen Debulking-Therapie vom Ki-67-Proliferationsindex abgeleitet werden. Die Ergebnisse von Pederzoli et al. sprechen dafür, daß Patienten mit Tumoren mit niedrigeren Ki-67-Indizes nach Debulking längere Überlebenszeiten aufweisen (Pederzoli 1999).

Selbst wenn eine Tumormassenreduktion keinen lebensverlängernden Effekt mit sich bringt, so kann sie dennoch als rein palliative Maßnahme eingesetzt werden. Die Tumorverkleinerung zur Verhinderung von Sekundärkomplikationen wie Obstruktionen der Magen-Darm-Passage, Blutungen und Pankreatitiden kann von großem Nutzen sein (Thompson 1988). Bei funktionierenden Tumoren können die z.T. lebensbedrohlichen Auswirkungen der hormonellen Syndrome vermindert oder beseitigt werden können (Thompson 1988, McEntee 1990, Søreide 1992, Que 1995).

Für irresektable neuroendokrine Karzinome stehen inzwischen eine Reihe weiterer, nicht chirurgischer Therapieoptionen zur Verfügung.

Durch Chemotherapie mit Kombinationen aus Streptozocin, 5-Fluorouracil und Doxorubicin kann bei 40-60 % der Patienten mit pankreatischen neuroendokrinen Tumoren eine partielle Remission beobachtet werden. Die mediane Remissionsdauer liegt bei etwa 2 Jahren (Eriksson 2000).

Somatostatin-Analoga (z.B. Octreotid) können wirkungsvoll zur Inhibierung der durch hormonelle Überproduktion verursachten Symptomatik neuroendokriner Tumoren eingesetzt werden. Neben der „biochemischen“ Remission wurde in einigen Studien auch eine antiproliferative Wirkung von Somatostatin-Analoga nachgewiesen (Kvols 1987, Saltz 1993, Arnold 1996, Aparicio 2001). Hier ist hinzuzufügen, daß nur bei wenigen Patienten eine signifikante Tumorregression, dafür aber bei rund 50 % der Patienten ein vorübergehender Stillstand der Tumorerkrankung von mindestens 3 bis hin zu mehr als 36 Monaten beobachtet wurde (Arnold 1996, Aparicio 2001).

Auch durch Interferon alpha können Hormonsekretion und Wachstum neuroendokriner Tumoren kontrolliert werden. Wie bei den Somatostatin-Analoga wird hier weniger eine Tumorreduktion als vielmehr ein Stillstand des Tumorwachstums beobachtet (Eriksson 1989). Bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Tumoren, bei denen die Octreotid-Monotherapie versagt hat, kann durch Kombinationstherapie mit Interferon alpha und Octreotid ein antiproliferativer Effekt erreicht werden (Frank 1999).

Im eigenen Patientengut beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für neuroendokrine Tumoren der Gruppen A und B (benige und Borderline-Tumoren) 100 %, die für Tumoren der Gruppen C und D (neuroendokrine Karzinome) 67,7%. Die Daten sind damit mit den Zahlen anderer Autoren vergleichbar (Schwab 1997, Phan 1998, Heymann 2000), und zeigen, daß maligne endokrine Tumoren im Gegensatz zu duktalem Adenokarzinom (5-Jahres-Überlebensrate im eigenen Patientengut 9,7 %) eine ausgesprochen günstige Prognose besitzen. Bei Patienten mit der Diagnose „Pankreaskarzinom“, die trotz diagnostisch gesicherter fortgeschrittener Tumorerkrankung einen protrahierten Verlauf zeigen, sollte differentialdiagnostisch immer an einen nicht funktionierenden neuroendokrinen Pankreastumor gedacht werden. Selbst bei fortgeschrittener Tumorerkrankung lassen sich bei diesen Tumoren mit interdisziplinären Therapiekonzepten lange Überlebenszeiten bei guter Lebensqualität erreichen.

5 Zusammenfassung

Von 1983 – 1999 wurden in der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München 266 Patienten wegen eines Primärtumors des Pankreas operiert. Histopathologisch waren 197 Tumoren (74,1 %) duktale Adenokarzinome. Unter den übrigen 69 Tumoren fanden sich 31 neuroendokrine Tumoren (11,7 %), 31 zystische epitheliale Tumoren (11,7 %), 2 Riesenzellkarzinome (0,7 %), 2 Sarkome (0,7 %), 2 Lymphome (0,7 %) und 1 Azinuszellkarzinom (0,4 %).

Die Gruppe der zystischen epithelialen Tumoren sowie die Gruppe der neuroendokrinen Tumoren wurden bezüglich Symptomatik, Diagnostik, operativer Therapie, Pathologie und Prognose untersucht.

In der Gruppe der zystischen Tumoren fanden sich 12 seröse Zystadenome, 17 muzinöse zystische Tumoren (2 muzinöse Zystadenome, 15 Zystadenokarzinome), ein solid-pseudopapilläres Karzinom und ein intraduktal papillär-muzinöses Adenom. Die Symptomatik der zystischen Tumoren war unspezifisch, eine exakte präoperative Differenzierung der einzelnen Tumorentitäten gelang nur in wenigen Fällen. Alle Patienten wurden operiert, die postoperative Morbidität betrug 51,6 %, die Krankenhausletalität 6,5 %. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 41,1 Monaten war bei den Patienten mit benignen zystischen Tumoren kein tumorbedingter Tod zu beobachten. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen beträgt 71,4 %. Für die Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen (n=15) wurde eine univariate Analyse verschiedener Einflußgrößen auf die Überlebenszeit durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß Tumoren mit Fernmetastasierung zum Operationszeitpunkt, UICC-Stadium IV a/b sowie mit niedrigem Differenzierungsgrad (G3) mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden waren. Nur G3-graduierte Zystadenokarzinome (n=3) wiesen Lymphknoten- oder Fernmetastasen auf. Alle Patienten mit G3-Tumoren verstarben innerhalb von 8 Monaten, während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit G1- und G2-Tumoren 100 % bzw. 83,3 % betrug.

Unter den 31 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren waren die Tumoren bei 28 Patienten (90,3 %) sporadisch, bei 3 (9,7 %) im Rahmen eines Multiple-endokrine Neoplasie (MEN)-I-Syndroms aufgetreten. Unter den 28 sporadischen neuroendokrinen Tumoren fanden sich 24 (85,7 %) nicht funktionierende und 4 (14,3 %) funktionierende Tumoren. Drei funktionierende Tumoren waren Gastrinome, einer ein Vipom.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren wurde präoperativ die richtige Diagnose gestellt. Bei 21 Patienten wurde eine kurative Resektion des Tumors, bei 7 Patienten eine palliative Debulking-Operation durchgeführt. Die postoperative Komplikationsrate betrug 50 %, die Operationsletalität 3,6 %.

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Anwendung der 1994 erstmals publizierten Klassifikation neuroendokriner Tumoren von Capella et al. auf das eigene Patientengut, die in der Klassifikation geforderten Parameter wurden auf ihre prognostische Bedeutung untersucht. In der univariaten Analyse zeigte sich, daß Angioinvasion des Tumors, Tumordinvasion über das Pankreas hinaus und Lymphknotenmetastasen mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert waren. Nach den Richtlinien der Capella-Klassifikation wurden 4 Tumoren (14,3 %) als gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit benignem Verhalten (Gruppe A), 4 Tumoren (14,3 %) als gut differenzierte neuroendokrine Tumoren mit Borderline-Verhalten (Gruppe B), 19 Tumoren (67,9 %) als gut differenzierte neuroendokrine Karzinome (Gruppe C) und 1 Tumor (3,6 %) als schlecht differenziertes neuroendokrines Karzinom (Gruppe D) klassifiziert. Zwischen den einzelnen Gruppen zeigten sich bei ungleichmäßiger Verteilung keine signifikanten, jedoch tendenzielle Überlebensunterschiede. In einem durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 51,6 Monaten wurde in den Gruppen A und B kein tumorbedingter Tod beobachtet. In der Gruppe C beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 67,7 %. Der einzige Patient der Gruppe D verstarb 25 Monate post operationem.

Im Gegensatz zu den duktalem Adenokarzinomen (5-Jahres-Überlebensrate im eigenen Patientengut 9,7 %) weisen sowohl die zystischen epithelialen Tumoren als auch die neuroendokrinen Tumoren des Pankreas eine äußerst günstige Prognose auf. Eine Ausnahme stellen hierbei nach eigenen Erfahrungen G3-graduierte muzinöse Zystadenokarzinome dar, bei denen die maximale Überlebenszeit im eigenen Patientengut bei 8 Monaten lag.

Durch präzise Diagnostik mit nachfolgender kurativer Tumorresektion ist es bei vielen nicht-duktalem Primärtumoren des Pankreas im Gegensatz zu den duktalem Adenokarzinomen möglich, eine dauerhafte Heilung zu erzielen.

6 Literaturverzeichnis

Aparicio T., Ducreux M., Baudin E., Sabourin J.C., De Baere T., Mitry E., Schlumberger M., Rougier P.

Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours.

Eur. J. Cancer 37 (2001) 1014-19

Arbeitsgemeinschaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland
Krebs in Deutschland.

2. aktualisierte Auflage, Saarbrücken, 1999

Arnold R., Trautmann M.E., Creutzfeldt W., Benning R., Benning M., Neuhaus C., Jurgensen R., Stein K., Schäfer H., Bruns C., Dennler H.J.

Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours.

Gut 38 (1996) 430-38

Bärlechner A., Anders S., Schwetling R.

Die laparoskopische Pankreaslinksresektion bei Tumoren. Erste klinische Erfahrungen.

Zentralbl. Chir. 126 (2001) 482-85

Becker W.F., Welsh R.A., Pratt H.S.

Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas.

Ann. Surg. 161 (1965) 845-60

Brenin D.R., Talamonti M.S., Yang E.Y., Sener S.F., Haines G.K., Joehl R.J., Nahrwold D.L.
Cystic neoplasms of the pancreas. A clinicopathologic study, including DNA flow cytometry.

Arch. Surg. 130 (1995) 1048-54

Cameron J.L., Pitt H.A., Yeo C.J., Lillemoe K.D., Kaufman H.S., Coleman J.

One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality.

Ann. Surg. 217 (1993) 430-35

Cantrell B.B., Cubilla A.L., Erlandson R.A., Fortner J., Fitzgerald P.J.

Acinar cell cystadenocarcinoma of human pancreas.

Cancer 47 (1981) 410-16

Capella C., Heitz P.U., Höfler H., Solcia E., Klöppel G.

Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut.

Digestion 55 (1994) 11-23

Carriaga M.T., Henson D.E.

Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas.

Cancer 75 (1995) 171-90

Carty S.E., Jensen R.T., Norton J.A.

Prospective study of aggressive resection of metastatic pancreatic endocrine tumors.

Surgery 112 (1992) 1024-31

Chamberlain R.S., Canes D., Brown K.T., Saltz L., Jarnagin W., Fong Y., Blumgart L.
Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes?
J. Am. Coll. Surg. 190 (2000) 432-45

Charach R.
A poem about the pancreas.
N. Engl. J. Med. 300 (1979) 508

Chen H., Hardacre J., Uzar A., Cameron J., Choti M.
Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival?
J. Am. Coll. Surg. 187 (1998) 88-93

Compagno J., Oertel J.E.
Microcystic adenomas of the pancreas (glycogen-rich cystadenomas): a clinicopathologic study of 34 cases.
Am. J. Clin. Pathol. 69 (1978) 289-98

Compagno J., Oertel J.E.
Mucinous cystic neoplasms of the pancreas with overt and latent malignancy (cystadenocarcinoma and cystadenoma). A clinicopathologic study of 41 cases.
Am. J. Clin. Pathol. 69 (1978) 573-80

Cubilla A.L., Fitzgerald P.J.
Tumours of the exocrine pancreas. Atlas of Tumor Pathology.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1984, second edition

Curry C.A., Eng J., Horton K.M., Urban B., Siegelman S., Kuszyk B.S., Fishman E.K.
CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment?
AJR Am. J. Roentgenol 175 (2000) 99-103

De Calan L., Levard H., Hennes H., Fingerhut A.
Pancreatic cystadenoma and cystadenocarcinoma: diagnostic value of preoperative morphological investigations.
Eur. J. Surg. 161 (1995) 35-40

De Jong S.A., Pickleman J., Rainsford K.
Nodular tumors of the pancreas. The importance of laparotomy.
Arch. Surg. 128 (1993) 730-34

Delcore R., Thomas J.H., Forster J., Hermreck A.S.
Characteristics of cystic neoplasms of the pancreas and results of aggressive surgical treatment.
Am. J. Surg. 164 (1992) 437-41

Egawa N., Maillet B., Schroder S., Mukai K., Klöppel G.
Serous oligocystic and ill-demarcated adenoma of the pancreas: a variant of serous cystic adenoma.
Virchows Arch. 424 (1994) 13-17

- Eriksson B., Oberg K.
Neuroendocrine tumours of the pancreas.
Br. J. Surg. 87 (2000) 129-31
- Fabre J.M., Dulucq J.L., Vacher C., Lemoine M.C., Wintringer P., Nocca D., Burgel J.S., Domergue J.
Is laparoscopic left pancreatic resection justified?
Surg. Endosc. 3 (2002) online first
<http://link.springer.de/link/service/journals/00464/contents/01/9206/paper/index.html>
am 10.06.2002
- Fernandez-del Castillo C., Warshaw A.L.
Cystic tumors of the pancreas.
Surg. Clin. North. Am. 75 (1995) 1001-16
- Frank M., Klose K.J., Wied M., Ishaque N., Schade-Brittinger C., Arnold R.
Combination therapy with octreotide and alpha-interferon: effect on tumor growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors.
Am. J. Gastroenterol. 94 (1999) 1381-87
- Frantz V.K.
Atlas of Tumour Pathology.
Section VII, Fascicles 27 and 28. Tumours of the pancreas.
Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1959
- Friedman A.C., Lichtenstein J.E., Dachman A.H.
Cystic neoplasms of the pancreas. Radiological-pathological correlation.
Radiology 149 (1983) 45-50
- Gentil-Perret A., Mosnier J.F., Buono J.P., Berthelot P., Chipponi J., Balique J.G., Cuilleret J., Dechelotte P., Boucheron S.
The relationship between MIB-1 proliferation index and outcome in pancreatic neuroendocrine tumors.
Am. J. Clin. Pathol. 109 (1998) 286-93
- George D.H., Murphy F., Michalski R., Ulmer B.G.
Serous cystadenocarcinoma of the pancreas: a new entity?
Am. J. Surg. Pathol. 13 (1989) 61-66
- Grimelius L., Hultquist G.T., Stenkvist B.
Cytological differentiation of asymptomatic pancreatic islet cell tumours in autopsy material.
Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histol. 365 (1975) 275-88
- Harper A.E., Eckhauser F.E., Mulholland M.W.
Resectional therapy for cystic neoplasms of the pancreas.
Am. Surg. 68 (2002) 353-58
- Hashimoto L., Walsh R.M., Vogt D., Henderson J.M., Mayes J., Hermann R.
Presentation and management of cystic neoplasms of the pancreas.
J. Gastrointestinal Surg. 2 (1998) 504-08

- Heitz P.U., Kasper M., Polak J.M., Klöppel G.
Pancreatic endocrine tumors.
Hum. Pathol. 13 (1982) 263-71
- Helpap B., Wolff P.
Cystische Pankreasneoplasien.
Chirurg 56 (1985) 41-45
- Heymann M.F., Joubert M., Nemeth J., Franc B., Visset J., Hamy A., le Borgne J.,
le Neel J.C., Murat A., Cordel S., le Bodic M.F.
Prognostic and immunohistochemical validation of the capella classification of pancreatic
neuroendocrine tumours: an analysis of 82 sporadic cases.
Histopathology 36 (2000) 421-32
- Hodgkinson D.J., ReMine W.H., Weiland L.H.
A clinicopathologic study of 21 cases of pancreatic cystadenocarcinoma.
Ann. Surg. 188 (1978) 679-84
- Höfler H., Stier A., Schusdziarra V., Siewert J.R.
Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas und
ihre therapeutische Relevanz.
Chirurg 68 (1997) 107-15
- Horvath K.D., Chabot J.A.
An aggressive resectional approach to cystic neoplasms of the pancreas.
Am. J. Surg. 178 (1999) 269-74
- Kamei K., Funabiki T., Ochiai M., Amano H., Kasahara M., Sakamoto T.
Multifocal pancreatic serous cystadenoma with atypical cells and focal perineural invasion.
Int. J. Pancreatol. 10 (1991) 161-72
- Kaplan E.L., Meier P.
Nonparametric estimation from incomplete observations.
Am. Stat. Assoc. J. 53 (1958) 457-81
- Kent R.B., van Heerden J.A., Weiland L.H.
Nonfunctioning islet cell tumors.
Ann. Surg. 193 (1981) 185-90
- Kimura W., Makuuchi M.
Operative indications for cystic lesions of the pancreas with malignant potential - our
experience.
Hepatogastroenterology 46 (1999) 483-91
- Klöppel G., Solcia E., Longnecker D.S., Capella C., Sobin L.H.
In Collaboration with Pathologists in 7 Countries
Histological typing of tumours of the exocrine pancreas
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996, second edition

- Klöppel G., Heitz P.U.
Pancreatic endocrine tumors.
Pathol. Res. Pract. 183 (1998) 155-68
- Klöppel G., Solcia E., Capella C., Heitz P.U.
Classification of neuroendocrine tumours.
Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 31 (1999) 111-16
- Kümmerle F., Rückert K.
Chirurgie des endokrinen Pankreas in der Bundesrepublik: Ergebnisse einer Umfrage.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978) 729-32
- Kvols L.K., Buck M., Moertel C.G., Schutt A.J., Rubin J., O'Connell M.J., Hahn R.G.
Treatment of metastatic islet cell carcinoma with a somatostatin analogue (SMS 201-995).
Ann. Intern. Med. 107 (1987) 162-68
- La Rosa S., Sessa F., Capella C., Riva C., Leone B.E., Klersy C., Rindi G., Solcia E.
Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours.
Virchows Arch. 429 (1996) 323-33
- Le Borgne J., de Calan L., Partensky C.
Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multiinstitutional retrospective study of 398 cases. French Surgical Association.
Ann. Surg. 230 (1999) 152-61
- Lewandrowski K., Warshaw A., Compton C.
Macrocytic serous cystadenoma of the pancreas: a morphologic variant differing from microcystic adenoma.
Hum. Pathol. 23 (1992) 871-75
- Lewandrowski K.B., Southern J.F., Pins M.R., Compton C.C., Warshaw A.L.
Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cysts. A comparison of pseudocysts, serous cystadenomas, mucinous cystic neoplasms, and mucinous cystadenocarcinoma.
Ann. Surg. 217 (1993) 41-47
- Lieberman M.D., Kilburn H., Lindsey M., Brennan M.F.
Relation of perioperative deaths to hospital volume among patients undergoing pancreatic resection for malignancy.
Ann. Surg. 222 (1995) 638-45
- Lo J.W., Fung C.H.K., Yonan T.N.
Cystadenoma of the pancreas: an ultrastructural study.
Cancer 39 (1977) 2470-74
- Madeira I., Terris B., Voss M., Denys A., Sauvanet A., Flejou J.F., Vilgrain V., Belghiti J., Bernades P., Ruszniewski P.
Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area.
Gut 43 (1998) 422-27

Mantke R., Manger T., Schulz H.U., Ridwelski K., Pross M., Gunther T., Lippert H.
Multimodal treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and the ampulla of Vater.
Dig. Surg. 16 (1999) 145-51

McEntee G.P., Nagorney D.M., Kvols L.K., Moertel C.G., Grant C.S.
Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors.
Surgery 108 (1990) 1091-96

Meyer W., Köhler J., Gebhardt C.
Cystic neoplasms of the pancreas - cystadenomas and cystadenocarcinomas.
Langenbecks Arch. Surg. 384 (1999) 44-49

Moldow R.E., Connelly R.R.
Epidemiology of pancreatic cancer in Connecticut.
Gastroenterology 55 (1968) 677-86

Nagel M., Dobrowolski F., Bunk A., Saeger H.D.
Das seröse Cystadenom des Pankreas.
Chirurg 71 (2000) 424-28

Ohashi K., Murakami Y., Maruyama M.
Four cases of mucin-producing cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater.
Prog. Dig. Endoscopy 20 (1982) 348-51

Orbuch M., Doppman J.L., Jensen R.T.
Localization of pancreatic endocrine tumors.
Semin. Gastrointest. Dis. 6 (1995) 90-101

Pederzoli P., Falconi M., Bonora A., Salvia R., Sartori N., Contro C., Marcucci S., Bassi C.
Cytoreductive surgery in advanced endocrine tumours of the pancreas.
Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 31 (1999) 207-12

Pelosi G., Bresaola E., Bogina G., Pasini F., Rodella S., Castelli P., Iacono C., Serio G., Zamboni G.
Endocrine tumors of the pancreas: Ki-67 immunoreactivity on paraffin sections is an independent predictor for malignancy: a comparative study with proliferating-cell nuclear antigen and progesterone receptor protein immunostaining, mitotic index, and other clinicopathologic variables.
Hum Pathol 27 (1996) 1124-34

Phan G.Q., Yeo C.J., Hruban R.H., Lillemoe K.D., Pitt H.A., Cameron J.L.
Surgical experience with pancreatic and peripancreatic neuroendocrine tumors: review of 125 patients.
J. Gastrointest. Surg. 2 (1998) 472-82

Procacci C., Biasiutti C., Carbognin G., Accordini S., Bicego E., Guarise A., Spoto E., Andreis I.A., De Marco R., Megibow A.J.
Characterization of cystic tumors of the pancreas: CT accuracy.
J. Comput. Assist. Tomogr. 23 (1999) 906-12

Pyke C.M., van Heerden J.A., Colby T.V., Sarr M.G., Weaver A.L.
The spectrum of serous cystadenoma of the pancreas. Clinical, pathologic, and surgical aspects.

Ann. Surg. 215 (1992) 132-39

Que F.G., Nagorney D.M., Batts K.P., Linz L.J., Kvols L.K.
Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas.

Am. J. Surg. 169 (1995) 36-42

Reed N.S.

Management of neuroendocrine tumours.

Clin. Oncol. 11 (1999) 295-302

ReMine S.G., Frey D., Rossi R.L., Munson J.L., Braasch J.W.

Cystic neoplasms of the pancreas.

Arch. Surg. 122 (1987) 443-46

Rösch T., Lightdale C.J., Botet J.F., Boyce G.A., Sivak M.V., Yasuda K., Heyder N., Palazzo L., Dancygier H., Schusdziarra V.

Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography.

N. Engl. J. Med. 326 (1992) 1721-26

Saltz L., Trochanowski B., Buckley M., Heffernan B., Niedzwiecki D., Tao Y., Kelsen D.
Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors.

Cancer 72 (1993) 244-48

Sato T., Konishi K., Kimura H., Maeda K., Yabushita K., Tsuji M., Demachi H., Miwa A.
Strategy for pancreatic endocrine tumors.

Hepatogastroenterology 47 (2000) 537-39

Schmidt-Rohlfing B., Siech M., Mattfeldt T., Schoenberg M.H., Beger H.G.

Zystische Neoplasien des Pankreas: operative Therapie und Heilungschancen.

Z. Gastroenterol. 36 (1998) 939-45

Schneider C., Reck T., Greskotter K.R., Kockerling F., Gall F.P.

Zystische Pankreastumoren.

Langenbecks Arch. Chir. 378 (1993) 281-87

Schwab M., Knoll M.R., Jentschura D., Hagmüller E.

Hormoninaktive neuroendokrine Tumoren des Pankreas.

Chirurg 68 (1997) 705-09

Solcia E., Sessa F., Rindi G., Bonato M., Capella C.

Pancreatic endocrine tumours: general concepts; nonfunctioning tumours and tumours with uncommon function.

In „Endocrine pathology of the gut and pancreas“,

Dayal Y. (Ed.), CRC Press, Boca Raton, 1991, 105-31

- Soreide O., Berstad T., Bakka A., Schrumpf E., Hanssen L.E., Engh V., Bergan A., Flatmark A.
Surgical treatment as a principle in patients with advanced abdominal carcinoid tumors.
Surgery 111(1992) 48-54
- Sperti C., Pasquali C., Guolo P., Polverosi R., Liessi G., Pedrazzoli S.
Serum tumor markers and cyst fluid analysis are useful for the diagnosis of pancreatic cystic tumors.
Cancer 78 (1996) 237-43
- Sperti C., Pasquali C., Perasole A., Liessi G., Pedrazzoli S.
Macrocystic serous cystadenoma of the pancreas: clinicopathologic features in seven cases.
Int. J. Pancreatol. 28 (2000) 1-7
- Sperti C., Pasquali C., Chierichetti F., Liessi G., Ferlin G., Padrazzoli S.
Value of 18-fluorodesoxyglucose positron emission tomography in the management of patients with cystic tumors of the pancreas.
Ann. Surg. 234 (2001) 675-80
- Strader D.B., Doppmann J.L., Orbuch M., Jensen R.T., Metz D.C.
Functional localization of pancreatic endocrine tumours.
In „Endocrine tumours of the pancreas“
Mignon M., Jensen R.T. (Ed.), Karger, Basel, 1995, 282-97
- Talamini M.A., Moesinger R., Yeo C.J., Poulouse B., Hruban R.H., Cameron J.L., Pitt H.A.
Cystadenomas of the pancreas: is enucleation an adequate operation?
Ann. Surg. 227 (1998) 896-903
- Talamini M.A., Pitt H.A., Hruban R.H., Boitnott J.K., Coleman J., Cameron J.L.
Spectrum of cystic tumors of the pancreas.
Am. J. Surg. 163 (1992) 117-23
- Thompson G.B., van Heerden J.A., Grant C.S., Carney J.A., Ilstrup D.M.
Islet cell carcinomas of the pancreas: a twenty-year experience.
Surgery 104 (1988) 1011-17
- Trede M., Schwall G., Saeger H.D.
Survival after pancreatoduodenectomy. 118 consecutive resections without an operative mortality.
Ann. Surg. 211 (1990) 447-58
- UICC: TNM-Klassifikation maligner Tumoren
Wittekind Ch., Wagner G. (Hrsg.)
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, 5. Auflage
- Uflacker R., Amaral N.M., Lima S., Aakhus T., Pereira E., Kuroda K.
Angiography in cystadenoma and cystadenocarcinoma of the pancreas.
Acta Radiol. Diagn. 21 (1980) 189-95

- Van Eyck C.H., Bruining H.A., Reubi J.C., Bakker W.H., Oei H.Y., Krenning E.P., Lamberts S.W.
Use of isotope-labeled somatostatin analogs for visualization of islet cell tumors.
World J. Surg. 17 (1993) 444-47
- Warren K.W., Athanassiades S., Frederick P., Kune G.A.
Surgical treatment of pancreatic cysts: review of 183 cases.
Ann. Surg. 163 (1966) 886-91
- Warshaw A.L., Rutledge P.L.
Cystic tumors mistaken for pancreatic pseudocysts.
Ann. Surg. 205 (1987) 393-98
- Warshaw A.L., Compton C.C., Lewandrowski K., Cardenosa G., Mueller P.R.
Cystic tumors of the pancreas. New clinical, radiologic, and pathologic observations in 67 patients.
Ann. Surg. 212 (1990) 432-43
- Warshaw A.L., Fernandez-del Castillo C.
Pancreatic carcinoma.
N. Engl. J. Med. 326 (1992) 455-65
- Wilentz R.E., Hruban R.H.
Pathology of cancer of the pancreas.
Surg. Oncol. Clin. N. Am. 7 (1998) 43-65
- Yao K.A., Talamonti M.S., Nemcek A., Angelos P., Chrisman H., Skarda J., Benson A.B., Rao S., Joehl R.J.
Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors.
Surgery 130 (2001) 682-85
- Yoshimi N., Sugie S., Tanaka T., Aijin W., Bunai Y., Tatematsu A., Okada T., Mori H.
A rare case of serous cystadenocarcinoma of the pancreas.
Cancer 69 (1992) 2449-53
- Zanow J., Gellert K., Benhidjeb T., Müller J.M.
Cystische Tumoren des Pankreas.
Chirurg 67 (1996) 719-24

Verlauf

Dauer der Intensivbehandlung in Tagen:

Krankenhausverweildauer in Tagen:

Präoperative Maßnahmen: (1) RCTx

(2) CTx + RCTx

Postoperative Maßnahmen: (1) RCTx

(2) CTx

(3) RTx

7.2 Zusätzlicher Dokumentationsbogen für neuroendokrine Primärtumoren des Pankreas

Patient:

Geburtsdatum:

Op-Datum:

Tumorklassifikation:.....

Größter Durchmesser des Tumors:

Tumor ≥ 2 cm ? Ja Nein

Invasion von Nachbarstrukturen: Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

Angioinvasion: Ja Nein

PNS-Wachstum: Ja Nein

Mitosen pro 10 HPF:

MIB-1-Proliferationsrate:

P53-Expression? Ja Nein

Lymphknoten-Metastasen: Ja Nein

Zahl präparierter LK:

Zahl befallener LK:

Lokalisation der befallenen LK:

Fernmetastasierung: Ja Nein

Lokalisation der Fernmetastasen:

Expression neuroendokriner Marker: Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

Expression von Hormonen? Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

Expression von Tumormarkern? Ja Nein

Wenn ja, welche?.....

Klinisch funktionierender Tumor? Ja Nein

Wenn ja, welche Symptomatik?.....

Capella-Gruppe: A B C D

8 Verzeichnisse

8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung bei serösen Zystadenomen und muzinösen zystischen Tumoren

Abbildung 2: Geschlechtsverteilung bei Patienten mit serösen Zystadenomen und muzinösen zystischen Tumoren

Abbildung 3: Chirurgische Komplikationen bei 31 Patienten mit zystischen Tumoren des Pankreas

Abbildung 4: Einfluß der T-Kategorie auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 5: Einfluß der M-Kategorie auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 6: Einfluß des UICC-Stadiums auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 7: Einfluß des Tumordifferenzierungsgrades auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 8: Einfluß des Patientenalters auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 9: Einfluß des Geschlechts auf die Überlebenszeit bei 14 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Abbildung 10: Überleben bei Patienten mit benignen Zystadenomen, Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen und Patienten mit duktalem Adenokarzinomen

Abbildung 11: Altersverteilung bei 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren

Abbildung 12: Typenverteilung bei 31 neuroendokrinen Tumoren

Abbildung 13: Einfluß der Tumorgroße auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Abbildung 14: Einfluß der Tumorausdehnung auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Abbildung 15: Einfluß der Angioinvasion auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Abbildung 16: Einfluß der Lymphknotenmetastasierung auf die Überlebenszeit bei 24 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Abbildung 17: Einfluß der Fernmetastasierung auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Abbildung 18: Einfluß der Gruppen der Klöppel-Klassifikation auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren

Abbildung 19: Einfluß des Residualtumorstatus auf die Überlebenszeit bei 27 Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

Abbildung 20: Gesamtüberleben von Patienten mit sporadischen NET des Pankreas im Vergleich zu Patienten mit duktalem Adenokarzinom

8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung der Tumorentitäten bei 266 Patienten mit Primärtumoren des Pankreas

Tabelle 2: TNM-Klassifikation und Stadiengruppierung der Karzinome des exokrinen Pankreas (UICC 1997)

Tabelle 3: Klassifikation neuroendokriner Tumoren des Pankreas (Capella 1994, Klöppel 1999)

Tabelle 4: Histopathologische Tumorentitäten bei 31 Patienten mit zystischen Tumoren des Pankreas

Tabelle 5: Häufigste Symptome seröser Zystadenome und muzinöser zystischer Tumoren im Vergleich

Tabelle 6: Zusätzliche diagnostische Verfahren bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren

Tabelle 7: Pathologische Befunde in der ERCP bei 19 Patienten (7 Patienten mit serösen Zystadenomen, 12 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren)

Tabelle 8: Vergleich präoperativer Probengewinnung und postoperativer Histologie bei 3 Patienten mit serösen Zystadenomen und 10 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren des Pankreas

Tabelle 9: Präoperative Verdachtsdiagnosen bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren

Tabelle 10: Operatives Vorgehen bei 12 Patienten mit serösen Zystadenomen und 17 Patienten mit muzinösen zystischen Tumoren des Pankreas

Tabelle 11: Postoperative Komplikationen bei 31 Patienten mit zystischen Neoplasien

Tabelle 12: Differenzierungsgrad von 15 muzinösen Zystadenokarzinomen

Tabelle 13: TNM-Klassifikation (UICC 1997) bei 15 Zystadenokarzinomen

Tabelle 14: UICC - Stadienverteilung bei 15 Zystadenokarzinomen

Tabelle 15: Residualtumor bei 15 Patienten mit muzinösen Zystadenokarzinomen

Tabelle 16: Häufigste Symptome nicht funktionierender NET bei 24 Patienten

Tabelle 17: Ergebnisse von Probeentnahmen aus dem Primärtumor bei 12 Patienten

Tabelle 18: Ergebnisse von Probeentnahme aus Lebermetastasen bei 4 Patienten

Tabelle 19: Operatives Vorgehen bei 28 Patienten mit sporadischen neuroendokrinen Tumoren

Tabelle 20: Postoperative Komplikationen bei 28 Patienten

Tabelle 21: Chirurgische Komplikationen bei 7 von 28 Patienten

Tabelle 22: Infiltrierte Nachbarstrukturen bei 15 von 28 sporadischen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas

Tabelle 23: LK-Status bei 25 Patienten mit sporadischem NET

Tabelle 24: Hormonnachweis bei nicht funktionierenden Tumoren

Tabelle 25: Tumorantigenexpression bei nicht funktionierenden Tumoren

Tabelle 26: Wichtigste Merkmale neuroendokriner Tumoren bei 28 Patienten

Tabelle 27: Capella-Gruppenverteilung bei 28 neuroendokrinen Tumoren

Tabelle 28: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Tabelle 29: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Tumorausdehnung

Tabelle 30: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit der Angioinvasion

Tabelle 31: 5-, 7- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Lymphknotenmetastasierung

Tabelle 32: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit von der Fernmetastasierung

Tabelle 33: 5- und 10-Jahres-Überlebensraten in Abhängigkeit vom Residualtumorstatus

Tabelle 34: Therapie im weiteren Verlauf bei 27 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas

Tabelle 35: Status von 28 Patienten mit sporadischen NET des Pankreas im Herbst 1999

Tabelle 36: Verteilung zystischer Tumorentitäten in den bislang größten veröffentlichten Serien zystischer Neoplasien des Pankreas

Tabelle 37: Zusammenfassung aller bisher publizierten Studien, in denen die Capella-Klassifikation angewendet wurde

8.3 Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CCT	Schädel-Computertomographie
CT	Computertomographie
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatographie
IPMT	intraduktal papillär-muzinöser Tumor
HCG	humanes Choriongonadotropin
HPF	high power field
JÜR	Jahresüberlebensrate
LK	Lymphknoten
MCT	muzinöser zystischer Tumor
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
MIBG	Meta-Jod-Benzylguanidin
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NET	neuroendokriner Tumor
NSE	neuronenspezifische Enolase
OP	Operation
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PNS	Perineuralscheiden
PP	Pankreatisches Polypeptid
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results Program
SCA	seröses Zystadenom
s.o.	siehe oben
SPT	solid-pseudopapillärer Tumor
u.a.	unter anderem
UICC	Union International Contre le Cancer
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. J.D. Roder für die Bereitstellung des Themas, die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten und seine Unterstützung sowie konstruktive Kritik bei der Erstellung der Arbeit.

Frau Susanne Brunnhölzl möchte ich für ihre tatkräftige Unterstützung in allen Bereichen, insbesondere bei EDV-technischen Fragen danken.

Frau Gabriele Raths danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Dokumentation und Nachsorge der Patienten.

Frau Raymonde Busch gebührt mein Dank für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung der Daten sowie für die Anleitung bei der Software SPSS.

Meinen Eltern Maria und Dr. Herbert Klingshirn gilt mein Dank für ihren moralischen und materiellen Beistand während der gesamten Studienzeit.

Last but not least danke ich meinem Mann Albert Thumann für seine ständige Unterstützung und die vielen Stunden, die er für Korrekturen und Computerprobleme erübrigt hat.