

Aus dem Institut für Pathologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. C. Röcken)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**FUNKTIONELL AKTIVE VERSUS FUNKTIONELL NICHT AKTIVE,  
SPORADISCHE, GASTRIN PRODUZIERENDE, NEUROENDOKRINE TUMOREN  
DES DUODENUM: VERGLEICH VON HISTOPATHOLOGISCHEN MERKMALEN,  
LOKALISATION, FUNKTIONELLER AKTIVITÄT, BIOLOGISCHEM VERHALTEN  
UND FOLLOW-UP**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**MARKUS JOHANNES ROSENTRAEGER**  
aus  
Eckernförde

Kiel 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christoph Röcken, Institut für Pathologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Heiner Mönig, Klinik für Innere Medizin I

Tag der mündlichen Prüfung: 31.01.2017

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 28.11.2016 von  
Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Neuroendokrine Tumoren des Duodenum	1
1.2. Gastrin und Zollinger-Ellison-Syndrom	2
1.3. Gastrin produzierende neuroendokrine Tumoren des Duodenum	5
1.3.1. Gastrinome (FA-GAS-NET)	6
1.3.2. Funktionell nicht aktive sporadische NET (FNA-GAS-NET)	7
1.4. Fragestellung und Zielsetzung	9
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>10</b>
2.1. Patienten und Gewebe	10
2.2. Hormonexpressionsanalyse	10
2.3. Definition der Tumoren	11
2.4. WHO-Klassifikation und Grading	11
2.5. TNM-Krankheitsstadien	12
2.6. Analyse des klinischen Verlaufs	12
2.7. Statistische Methoden	12
2.8. Ethik	13
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
3.1. Alter und Geschlecht	14
3.2. Lokalisation und Größe	14
3.3. Immunprofil	14
3.4. Histopathologische Merkmale	15
3.5. Infiltrationstiefe und Proliferation	15
3.6. Analyse klinischer Merkmale und des Erkrankungsverlaufs	17
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>25</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>31</b>
7.1. Mikroskopische Abbildungen	31
7.2. Tabellen	33
7.3. Ethikvotum	40
7.4. Danksagung	42
7.5. Lebenslauf	43
7.6. Veröffentlichung	44

## Abkürzungsverzeichnis

CCK	Cholezystokinin
EC	enterochromaffin
ECL	enterochromaffin-like
FA-GAS-NET	funktionell aktive GAS-NET
FNA-GAS-NET	funktionell nicht aktive GAS-NET
GAS	Gastrin
GAS-NET	Gastrin produzierende neuroendokrine Tumoren
GEP-NEN	neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems
GRP	Gastrin freisetzendes Peptid
IQR	Interquartilenbereich
MEN-1	multiple endokrine Neoplasie Typ 1
NET	neuroendokriner Tumor
NEC	neuroendokrines Karzinom
PDX-1	Pancreatic and duodenal homeobox 1
PP	pankreatisches Polypeptid
PYY	Peptid Tyrosin Tyrosin
SHH	Sonic hedgehog
SSTR2	Somatostatinrezeptor
TNM	Classification of Malignant Tumours
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organisation
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom

## 1. Einleitung

### 1.1. Neuroendokrine Tumoren des Duodenum

Unter den abdominalen Raumforderungen nehmen die neuroendokrinen Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NEN) eine besondere Stellung ein. Sie sind selten und besitzen durch ihr langsames Wachstum eine deutlich bessere Prognose als die übrigen abdominalen Karzinome [Modlin et al. 2008, Oberg 1997, Pape et al. 2008]. Die Einführung einer neuen Klassifikation der GEP-NEN im Jahr 1995 [Capella et al. 1995] hat seither die Erforschung der Pathologie, Genetik und Biologie dieser Tumoren in starkem Maße stimuliert und zu neuen Erkenntnissen geführt.

GEP-NEN sind charakterisiert durch ihre Fähigkeit, Peptidhormone und biogene Amine zu produzieren und zu sezernieren. Sie treten sowohl im Duodenum als auch im gesamten Gastrointestinaltrakt auf und werden entweder durch eine spezifische endokrine Symptomatik klinisch auffällig, oder durch Symptome, die durch ihr Wachstum und ihre Ausbreitung hervorgerufen werden [Arnold 2005, Plöckinger und Wiedenmann 2004, 2005].

Das Duodenum ist eines der Organe mit der größten Vielfalt von NET (Tab. 1). Trotz einer relativ einheitlichen Morphologie sind sie hinsichtlich ihrer Biologie heterogen. Aufgrund der sich daraus ergebenden diagnostischen, prognostischen und therapeutischen Fragestellungen wurden parallel eine WHO- und eine TNM-Klassifikation entwickelt, deren Einteilungskriterien sich sowohl überlagerten, als auch ergänzten [Klöppel et al. 2004, Rindi et al. 2006]. 2010 erfolgte eine umfangreiche Überarbeitung beider Klassifikationen, die nun eine gegenseitige Ergänzung in den Vordergrund stellt [Schott et al. 2011]. Insbesondere die aktuelle WHO-Klassifikation [Rindi et al. 2010] erfuhr eine deutliche Vereinfachung des bisherigen komplizierten klinisch-pathologischen Klassifikationsschemas, das nun noch folgende Kriterien berücksichtigt:

- (1) Differenzierung
- (2) Proliferation

Die Berücksichtigung von funktioneller Aktivität und der Assoziation mit hereditären oder anderen Erkrankungen erfolgt durch die Beschreibung der einzelnen Tumorentitäten. Des Weiteren geht die WHO-Klassifikation 2010 davon aus, dass alle GEP-NEN ein malignes Potential aufweisen, sich jedoch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zu metastasieren unterscheiden [Rindi et al. 2010].

2006 wurde eine TNM Stadieneinteilung für die NET des oberen Gastrointestinaltrakts vorgeschlagen [Rindi et al. 2006], die 2010 in die offizielle TNM-Klassifikation des UICC aufgenommen wurde [Wittekind und Meyer 2010]. Diese GEP-NEN spezifische TNM-Klassifikation berücksichtigt ergänzend zur WHO-Klassifikation folgende klinisch-pathologische Kriterien [Wittekind und Meyer 2010]:

- (1) Lokalisation im Gastrointestinaltrakt
- (2) Tumorgroße
- (3) Tumorausbreitung (lokale Infiltration, Metastasen)
- (4) Angioinvasion

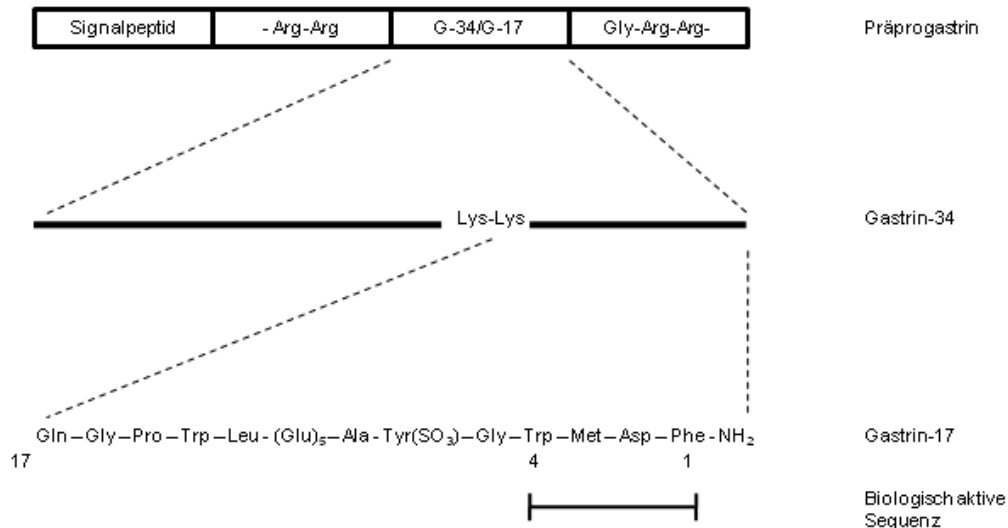
Die Erhebung und Zusammenführung dieser einzelnen Befunde erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen. Nur so ist die Einordnung eines GEP-NEN in entsprechende Prognosegruppen und die Initialisierung spezifischer Therapie- und Nachsorgekonzepte gewährleistet.

Untersuchungsgegenstand der vorliegenden Arbeit sind die sporadischen Gastrin produzierenden NET des Duodenums. Im Folgenden werden zunächst das biologische Profil des Peptidhormons Gastrin und das Zollinger-Ellison-Syndrom als Manifestation einer überschießenden Hormonbildung durch Gastrin produzierende neuroendokrine Tumoren (GAS-NET) vorgestellt. Anschließend wird kurz der Forschungsstand zu den GAS-NET zusammengefasst und die offenen Fragestellungen, welche Grundlage für die vorliegende Arbeit waren, dargestellt.

## **1.2. Gastrin und Zollinger-Ellison-Syndrom**

1905 wurde auf der Suche nach einem Faktor, der die Pepsin- und Magensäuresekretion stimuliert, erstmals von Eddins et al. in Mukosaextrakten aus

der Pylorusregion von Katzen eine wirksame Substanz identifiziert und als Gastrin bezeichnet. Die Demonstration als vorrangiger Stimulator der Magensäuresekretion erbrachte 1942 Komarov im Tierversuch gefolgt von Gregory und Tracy, denen 1964 die Isolierung und Aufklärung der chemischen Struktur gelang [Modlin et al. 1997].



**Abbildung 1: Gastrin.** Dieses Peptidhormon entsteht aus dem 110 Aminosäuren langen Präprogastrin. Durch Abtrennen des Signalpeptids und weiterer Sequenzen entstehen das Progastrin und die wichtigsten bioaktiven Produkte G-34 und G-17. Die biologisch aktive Aminosäuresequenz ist unterstrichen [Gregory et al. 1964].

Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Peptidhormon, dessen kodierendes Gen auf Chromosom 17q12 liegt, und das wie alle Peptidhormone einer spezifischen posttranskriptionellen Prozessierung unterliegt. Die initial aus 110 Aminosäuren synthetisierte Vorstufe des Gastrins, das Präprogastrin, erfährt hierbei am rauen endoplasmatischen Retikulum durch Abtrennen mehrerer Aminosäuren die Umwandlung zum Progastrin. Abschließend erfolgt innerhalb des Golgi-Apparates und der sekretorischen Vesikel eine weitere Prozessierung zu zwei biologisch wirksamen Formen, die zellspezifisch nachweisbar sind und stimulusabhängig freigesetzt werden: GAS-34 und GAS-17, die in den G-Zellen im Antrum des Magens und im proximalen Duodenum synthetisiert werden, wobei im Magen überwiegend die Sekretion von GAS-17 und im Duodenum die von GAS-34 erfolgt. [Sawada und Dickinson 1997].

Hauptsächliche Stimuli für eine Gastrinfreisetzung aus G-Zellen sind eine proteinreiche Nahrungsaufnahme und ein postprandialer Dehnungsreiz auf die Magenwand, der zur Aktivierung cholinergischer Neurone führt. Als weiterer Reiz wurde das Gastrin freisetzende Peptid (GRP) identifiziert.

Ein Absinken des pH-Wertes im Magen und Nachlassen des Dehnungsreizes haben hingegen über mehrere Zwischenschritte eine durch Somatostatin vermittelte Inhibition der Gastrinfreisetzung und so eine Reduktion der Säuresekretion zur Folge [White und Doherty 2008].

Die Wirkung von Gastrin wird über den CCK-2-Rezeptor vermittelt, der sich an der Oberfläche von ECL-(enterochromaffin-like)-Zellen der Magenschleimhaut befindet. Gastrin stimuliert die Synthese und Freisetzung von Histamin aus ECL-Zellen, die damit durch die Bindung an den basalen Histamin-2-Rezeptor der Parietalzellen der Magenschleimhaut eine endoluminale Säuresekretion induzieren. Über den CCK-2-Rezeptor auf Parietalzellen stimuliert Gastrin ebenso direkt die Säuresekretion [Boushey und Drucker 2003, Sawada und Dickinson 1997].

NET manifestieren sich entweder durch unspezifische Symptome, die durch ein progredientes Größenwachstum hervorgerufen werden, oder durch ihre endokrinologische Aktivität. Ein Gastrinom ist als ein funktionell aktiver NET definiert, der mit den klinischen Symptomen einer unangemessen hohen Gastrinproduktion assoziiert ist [Komminoth et al. 2004]. Dieser Symptomkomplex wurde erstmals 1955 von Zollinger und Ellison in Zusammenhang mit endokrinen Tumoren des Pankreas beschrieben und seither als Zollinger-Elison-Syndrom (ZES) bezeichnet [Zollinger und Ellison 1955].

Folgende Symptome sind unter dem ZES zusammengefasst: (1) Hypergastrinämie, (2) Hypersekretion von Gastrin, (3) rezidivierende oder therapierefraktäre Ulkuserkrankung von Magen oder Duodenum, (4) Gastroösophagealer Reflux, (5) Diarrhö [Hoffmann et al. 2005, Komminoth et al. 2004, Zollinger und Ellison 1955].

Die klinischen Symptome des ZES (Tab. 2) lassen sich auf die, durch vermehrte Gastrinausschüttung hervorgerufene Säuresekretion der Parietalzellen zurückführen. So verursacht der erniedrigte pH-Wert im Magen Schleimhautschäden und die entsprechenden Beschwerden sowohl im Ösophagus, als auch in den nachfolgenden Abschnitten des Verdauungstraktes. So sind Magen und Duodenum die häufigsten Lokalisationen für das Auftreten von schweren therapierefraktären und



rezidivierenden Ulcera. In einer aktuellen Arbeit wurde das Vorkommen von heterotoper Magenschleimhaut im Duodenum von Patienten mit ZES als weitere Ursache vor allem der atypischen Duodenalulcera diskutiert [Kohan et al. 2009].

Eine Diarrhö tritt sowohl als Folge von Schleimhautirritationen im Dünndarm, als auch aufgrund der Inaktivierung von Lipasen und des Ausfällens von Gallensäuren auf [Hoffmann et al. 2005].

2005 wurde in der Übersichtsarbeit von Hoffmann et al. die Häufigkeit einer klinischen Symptomatik im Sinne eines ZES bei duodenalen NET mit ca. 10 % angegeben, einer weiteren Veröffentlichung zufolge lag der Anteil bei 23 % [Anlauf et al. 2006]. Damit stellt das ZES zwar den häufigsten hormonellen Symptomkomplex unter den NET des Duodenums dar, über 70 % zeigen jedoch trotz positiver Immunhistochemie für verschiedene Hormone keine funktionelle Aktivität im Sinne eines klinisch relevanten Syndroms [Hoffmann et al. 2005].

Nach Hoffman et al. zeigten alle Patienten mit ZES einen erhöhten Serumgastrinwert, 79 % eine Ulkuserkrankung des Magens oder Duodenums, 32 % mit oberer gastrointestinaler Blutung als Folge, 73 % eine Diarrhö und 59 % eine gastroösophageale Refluxerkrankung [Hoffmann et al. 2005].

### **1.3. Gastrin produzierende neuroendokrine Tumoren des Duodenums**

Insgesamt sind die NET des Duodenums mit 5-8 % aller GEP-NET selten [Capella et al. 2010, Hoffmann et al. 2005]. Die Gastrin produzierenden NET (GAS-NET) sind durch eine dominierende Immunoreaktivität der Tumorzellen für Gastrin charakterisiert [Capella et al. 2010] und haben mit 50 % [Hoffmann et al. 2005] bis 66 % [Capella et al. 2010, Klöppel et al. 2004] den größten Anteil an den duodenalen NET. Laut einer aktuellen Arbeit sind von den duodenalen GAS-NET ca. 50 % funktionell aktiv, also mit einem ZES assoziiert [Anlauf et al. 2006, Capella et al. 2010].

Die in vorangegangenen Arbeiten über GEP-NET verwendeten Definitionen des Gastrinoms und des Vorhandenseins eines ZES lassen sich teilweise als unklar oder zumindest als uneinheitlich bezeichnen und haben dazu geführt, dass die Angaben über die Häufigkeit der Gastrinome im Zeitraum von 1989 bis 2004 zwischen 1,5 %

und 23 % der duodenalen NET schwanken [Hoffmann et al. 2005]. Anlauf et al. folgend sollte die Bezeichnung Gastrinom somit nur für FA-GAS-NET verwendet werden, ohne das Vorliegen eines ZES sind GAS-NET als funktionell nicht aktiv (FNA-GAS-NET) zu bezeichnen [Anlauf et al. 2006].

### **1.3.1. Gastrinome (FA-GAS-NET)**

Duodenale Gastrinome können entweder sporadisch (75-80 %), oder in Assoziation mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN-1) auftreten. Im Gegensatz zu den sporadischen sind die MEN-1 assoziierten Gastrinome hereditär, treten multipel auf und entstehen aus hyperplastischen Gastrinzelläsionen und Mikrogastrinomen, die als Vorläuferläsionen bezeichnet werden [Anlauf et al. 2007c].

Sporadische Gastrinome des Duodenums sind normalerweise nicht größer als 1 cm [Klöppel et al. 2004] und haben an den duodenalen GAS-NET einen Anteil von 53 % [Anlauf et al. 2006]. Sie kommen solitär vor und sind vorzugsweise (> 90 %) in den ersten beiden von vier Abschnitten des Duodenums lokalisiert [Hoffmann et al. 2005]. Dies korreliert mit dem überwiegenden Vorkommen von G-Zellen in der Mucosa des proximalen Duodenums, die als Ursprung der sporadischen Gastrinome angenommen werden [Zogakis et al. 2003].

Duodenale sporadische Gastrinome zeigen typischerweise eine trabekuläre oder pseudoglanduläre Architektur hochdifferenzierter Zellen [Klöppel 2007]. Immunhistochemisch reagieren sie stark positiv auf Synaptophysin und Chromogranin A. Der dominierende Anteil der Tumorzellen zeigt eine starke Immunreaktivität für Gastrin. Untergeordnete Expressionen von weiteren gastrointestinalen Hormonen wie Cholezystokinin, pankreatischem Polypeptid, Neurotensin, Somatostatin, Serotonin oder humanem Choriongonadotropin sind beschrieben worden [Capella et al. 1991, Gurevich et al. 2003, Hoffmann et al. 2005].

Die Tumorzellen sporadischer duodенaler Gastrinome weisen einen hohen Differenzierungsgrad auf und zeigen eine niedrige Teilungsrate, die überwiegend zwischen 2 % und 10 % liegt [Klöppel und Anlauf 2007].

Trotzdem und trotz des meist auf die duodenale Mucosa und Submucosa begrenzten Wachstumsverhaltens [Klöppel 2007] liegen zum Diagnosezeitpunkt in knapp der

Hälfte der Fälle bereits Metastasen in den lokoregionären Lymphknoten vor. Lebermetastasen treten in 5 % der Fälle auf und werden in Bezug auf die Mortalität als prognostisch wichtigster Faktor genannt. Im späten Krankheitsverlauf ist das Auftreten von Knochenmetastasen beschrieben. Die 10 Jahres Überlebensrate liegt bei durchschnittlich 94 % [Hoffmann et al. 2005].

Sporadische Gastrinome des Pankreas zeigen hierzu im Vergleich einen im Mittel größeren Primärtumor (3,8 cm), ein häufigeres Auftreten von Lebermetastasen (22 %) und eine mit 59 % deutlich geringere 10 Jahres Überlebensrate [Hoffmann et al. 2005, Weber et al. 1995, Yu et al. 1999].

Galt zunächst über einen langen Zeitraum das Pankreas als häufigste Lokalisation der Gastrinome [Hofmann et al. 1973, Thom et al. 1991, Zollinger und Ellison 1955] hat sich zunehmend die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Mehrheit der Gastrinome duodenalen Ursprungs ist [Klöppel et al. 2004, Norton et al. 1999, Sugg et al. 1993]. Aufgrund ihrer geringen Größe sind duodenale Gastrinome insbesondere durch bildgebende Verfahren schwierig zu lokalisieren, so dass die zumeist deutlich größeren lokoregionären Lymphknotenmetastasen irrtümlicherweise pankreatischen Ursprungs gedeutet wurden [Donow et al. 1991, Klöppel und Anlauf 2007, Pipeleers-Marichal et al. 1993]. Durch Nachweis organspezifischer Transkriptionsfaktoren (SHH und PDX-1) scheint eine immunhistochemische Zuordnung von gastrinpositiven Lymphknotenmetastasen zu den Organen Duodenum oder Pankreas möglich geworden [Fendrich et al. 2009], die jedoch nicht unwidersprochen geblieben ist [Hermann et al. 2011].

### **1.3.2. Funktionell nicht aktive sporadische NET (FNA-GAS-NET)**

Die funktionell nicht aktiven NET haben mit 70-98 % den größten Anteil an den duodenalen NET [Anlauf et al. 2006, Garbrecht et al. 2008, Hoffmann et al. 2005]. Trotz ihrer immunhistochemisch deutlichen Expression von Gastrin in der überwiegenden Zahl der Tumorzellen sind sie nicht mit hormonellen Syndromen assoziiert [Hoffmann et al. 2005, Klöppel et al. 2004]. 34 % der FNA-NET des Duodenums exprimieren immunhistochemisch überwiegend Gastrin und sind somit als FNA-GAS-NET zu bezeichnen. Das Verhältnis von FNA-GAS-NET zu FA-GAS-NET des Duodenums wurde mit 1,2 : 1 angegeben [Anlauf et al. 2006]. Ähnlich den

FA-GAS-NET des Duodenums sind nachrangige Koexpressionen der in Abschnitt 1.3.1. genannten Peptidhormone und Amine beschrieben [Capella et al. 2010, Capella et al. 1991, Hoffmann et al. 2005]. Capella et al. zeigten 1991 in FNA-GAS-NET eine häufigere Koexpression von Somatostatin als in sporadischen Gastrinomen des Duodenums. Weitere histopathologische Eigenschaften wie Größe, Wachstumsmuster und Differenzierungsgrad sind als ähnlich oder identisch mit den sporadischen duodenalen FA-GAS-NET beschrieben [Capella et al. 2010].

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von sporadischen FNA-GAS-NET im Duodenum und der vorherigen Langzeiteinnahme von Protonenpumpeninhibitoren wurde 2006 durch Merchant et al. dargestellt. Auch die Häufigkeit von Infektionen mit *Helicobacter pylori* korreliert mit der Diagnose sporadischer FNA-GAS-NET [Merchant et al. 2006].

Im Gegensatz zu den sporadischen FA-GAS-NET des Duodenums, die bereits Gegenstand vieler umfangreicher histopathologischer und klinischer Studien waren, wurde vor allem der klinische Verlauf duodenaler FNA-GAS-NET bisher nicht unabhängig von den übrigen duodenalen FNA-NET oder im Vergleich mit den sporadischen Gastrinomen des Duodenums betrachtet.

Das prognostisch günstigere Verhalten der FNA-GAS-NET gegenüber den FA-GAS-NET ist in der Literatur erwähnt [Capella et al. 2010, Capella et al. 1991, Hoffmann et al. 2005, Klöppel et al. 2004, Solcia et al. 1998], jedoch lassen sich diese Aussagen alle auf die Arbeit von Capella et al. 1991 zurückführen, die sich mit einer Serie von 44 endokrinen Tumoren des oberen Dünndarms befasste. Capella et al. integrierten auch MEN-1 assoziierte Fälle. Wie Anlauf et al. später zeigten, unterscheiden sich die MEN-1-Tumoren jedoch ätiologisch und pathogenetisch grundsätzlich von den sporadischen GAS-NET des Duodenums [Anlauf et al. 2007a, Anlauf et al. 2007b, Anlauf et al. 2007c]

#### **1.4. Fragestellung und Zielsetzung**

Zielsetzung der vorliegenden retrospektiven Studie ist es also, die klinischen und pathobiologischen Unterscheidungsmerkmale zwischen sporadischen FNA-GAS-NET und FA-GAS-NET des Duodenums anhand einer Tumorserie zu

charakterisieren und das in der Literatur vermutete prognostisch günstigere Verhalten der FNA-GAS-NET zu bestätigen (Alternativhypothese).

Im Einzelnen wurden hierzu folgende Eigenschaften der Tumoren analysiert:

- (1) Hormonelle Aktivität (ZES)
- (2) Größe und Lokalisation
- (3) Pathobiologisches Verhalten
- (4) WHO-Klassifikation (Differenzierung und Proliferation) und TNM-Stadium
- (5) Klinischer Verlauf

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Patienten und Gewebe

In der vorliegenden Arbeit wurde in Paraffin eingebettetes Tumormaterial von 41 Patienten untersucht, das zwischen 1984 und 2008 in den NET-Archiven der Institute für Pathologie der Universitäten Kiel, Düsseldorf und Berlin gesammelt wurde. Ein Teil dieser Tumoren war bereits Gegenstand früherer Studien, die sich mit der Histopathologie und Genetik von NET befassen [Anlauf et al. 2007a, Anlauf et al. 2006, Anlauf et al. 2005, Garbrecht et al. 2008, Pipeleers-Marichal et al. 1993]. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit einem sporadischen duodenalen GAS-NET, das heißt ohne Assoziation mit einem MEN-1-Syndrom oder anderen hereditären Erkrankungen eingeschlossen. Hinweise auf dieses Syndrom wie das Vorhandensein multipler GAS-NET, anderer MEN-1-assoziiierter Tumoren oder von Vorläuferläsionen führten zum Ausschluss solcher Fälle. Die Patienten wurden je nach klinischer Symptomatik den Untergruppen „funktionell nicht aktive GAS-NET“ (FNA-GAS-NET, n = 17) und „funktionell aktive GAS-NET“ (FA-GAS-NET, n = 24) zugeordnet. Von den mit 4 % Formaldehyd oder Bouin'scher Lösung fixierten Gewebeblöcken wurden zur histopathologischen Analyse 3-4 µm dünne Schnitte angefertigt, die zuerst mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) und im Anschluss immunhistochemisch gefärbt wurden. Die Schnitte wurden mit einem Axioskop 50 Mikroskop (Zeiss, Oberkochen, Germany) analysiert und fotografiert.

### 2.2. Hormonexpressionsanalyse

Die Untersuchung umfasste die immunhistochemische Expressionsanalyse der neuroendokrinen Marker Synaptophysin und Chromogranin A, der Hormone Gastrin, Serotonin und Somatostatin sowie eines Somatostatinrezeptors (SSTR2) unter Verwendung etablierter Antikörper (Tab. 3) [Gurevich et al. 2003, Papotti et al. 2002, Volante et al. 2004].

### **2.3. Definition der Tumoren**

Ein NET wurde dann als GAS-NET klassifiziert, wenn die Tumoren entweder ausschließlich eine Immunoreaktivität für Gastrin zeigten, oder neben gastrinpositiven Tumorzellen einzelne Zellen mit einer Positivität für andere Peptidhormone enthielten [Capella et al. 2000]. Hierzu wurde die Anzahl Gastrin produzierender Zellen eines NET semiquantitativ ausgewertet: > 0-5 % (+), > 5-10 % (1+), > 10-20 % (2+), > 20-40 % (3+), > 40-60 % (4+), > 60-80 % (5+), > 80-100 % (6+). NET mit einer Expression von Gastrin in weniger als 5 % der Tumorzellen wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Das Vorliegen eines funktionell aktiven Tumors wurde mittels Durchsicht der Patientenakten gemäß der Definition eines Zollinger-Ellison-Syndroms analysiert [Komminoth et al. 2004]. Aufgrund der fehlenden Bestimmung oder unvollständiger Dokumentation eines präoperativen Nüchternserumgastrin-spiegels oder Sekretintests bei einer Vielzahl der ausgewerteten Fälle musste hier die klinische Symptomatik eines ZES als alleiniges Kriterium der funktionellen Aktivität herangezogen werden. Ein ZES wurde angenommen, wenn mindestens eine rezidivierende oder therapierefraktäre Ulkuserkrankung des Magens, bzw. Duodenums vorlag oder weitere Kriterien wie Hypergastrinämie, gastroösophagealer Reflux und Diarrhö (Tab. 2) gegeben waren [Campana et al. 2005, Komminoth et al. 2004, Zollinger und Ellison 1955].

### **2.4. WHO-Klassifikation und Grading**

Gemäß der WHO-Kriterien 2010 (Differenzierung und Proliferation) wurden die untersuchten GAS-NET als neuroendokrine Tumoren (NET) G1, G2 oder neuroendokrine Karzinome G3 (NEC) klassifiziert (Tab. 1) [Rindi et al. 2010]. Die Einteilung des Gradings erfolgte durch die Bestimmung der proliferativen Aktivität der Tumoren anhand der Anzahl Ki-67-positiver Zellen. Hierzu wurden die Schnitte mit dem Antikörper MIB-1 gegen das Proliferationsantigen Ki-67 (Tab. 3) gefärbt, der speziell teilungsaktive Zellkerne markiert. Anschließend erfolgte die Auszählung von je 2000 Tumorzellen in Gebieten mit höchster Kernanfärbung und Angabe des Anteils teilungsaktiver Zellen in Prozent (Tab. 5) [Rindi et al. 2010, Wittekind und Meyer 2010].

## **2.5. TNM-Krankheitsstadien**

Im Jahr 2006 wurde im Rahmen einer Konsensuskonferenz eine TNM-Klassifikation für NET des Vorder- und Mitteldarms vorgeschlagen und 2010 in aktualisierter Form in die allgemeine TNM-Klassifikation maligner Tumoren der UICC übernommen. Diese berücksichtigt Tumorgöße und Infiltrationsmuster, Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen und/oder Fernmetastasen. Diese Klassifikation wurde der Stadieneinteilung zugrunde gelegt [Rindi et al. 2006, Wittekind und Meyer 2010]. Das Krankheitsstadium wurde somit unter Berücksichtigung von Tumorgöße, infiltrativem Wachstum und dem Vorhandensein von Metastasen festgelegt (Tab. 4).

## **2.6. Analyse des klinischen Verlaufs**

Es wurden die Art der chirurgischen Intervention, das rezidivfreie und das Gesamtüberleben, das Auftreten eines Zollinger-Ellison-Syndroms sowie die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren erfasst. Repräsentative Verlaufsdaten waren für 34 der 41 Patienten (83 %) mit einem GAS-NET verfügbar.

## **2.7. Statistische Methoden**

Als Nullhypothese wurde ein ähnliches klinisch-biologisches Verhalten beider Tumorsubgruppen, als Alternativhypothese ein aggressiveres, bzw. maligneres Verhalten der funktionell aktiven Tumorgruppe definiert. Das Signifikanzniveau  $\alpha$  wurde mit 5 % festgelegt. Berechnete p-Werte geben die Wahrscheinlichkeit an, unter Gültigkeit der Nullhypothese in der durchgeführten Teststatistik die in dieser Stichprobe vorliegende Merkmalsverteilung oder ein extremeres Ergebnis zu erhalten.

Die Merkmalsverteilung ist aufgrund der erkrankungsspezifischen Auswahlkriterien als nichtparametrisch anzunehmen. Daher wurden für den Vergleich der beiden Untergruppen der Mann-Whitney-U-Test (zweiseitig) zur Verteilungsanalyse der numerisch skalierten Merkmale (Alter, Tumorgöße, Proliferationsrate) und der exakte Fisher-Test für die ordinal oder nominal skalierten Merkmale verwendet. Zur



Berechnung der Testgrößen wurde das Computerprogramm „R“ verwendet. Die Analyse histopathologischer Merkmale blieb auf rein deskriptive Methoden beschränkt.

## **2.8. Ethik**

Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Universität Kiel genehmigt (D430/2005, siehe Anhang).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Alter und Geschlecht

Der Altersmedian der gesamten Stichprobe lag bei 64 (36 – 88) Jahren. Das Verhältnis der Geschlechter lag insgesamt bei 27 Männern und 14 Frauen (2,1 : 1).

In der Untergruppe der FNA-GAS-NET lag der Median des Alters bei 69 (36 – 81) Jahren und das Geschlechterverhältnis bei 12 Männern und 5 Frauen (2,4 : 1).

In der Gruppe FA-GAS-NET lag der Altersmedian bei 57 (38 – 88) Jahren. Die Geschlechterverteilung entsprach 15 Männern und 9 Frauen (1,7 : 1).

Alter ( $p = 0,15$ ) und Geschlecht ( $p = 0,59$ ) zeigten in den Untergruppen keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung und konnten als Störgrößen ausgeschlossen werden (Tab. 8).

#### 3.2. Lokalisation und Größe

Von den FNA-GAS-NET waren alle (16 von 16 (100 %)) im ersten Abschnitt des Duodenums zu finden. Der überwiegende Teil der FA-GAS-NET war ebenfalls im ersten Abschnitt (D1, Bulbus) des Duodenum lokalisiert (7 von 14, 50 %), gefolgt von 6 Tumoren (43 %) im zweiten Abschnitt (D2, Pars descendens) und einem Tumor (7 %) im vierten Abschnitt (Pars ascendens). (Tab. 6, 7 und 8).

Es bestand kein signifikanter Größenunterschied ( $p = 0,32$ ) zwischen FNA-GAS-NET (Median: 7,0 mm, IQR: 3,0 mm) und FA-GAS-NET (Median: 7,0 mm, IQR: 4,5 mm).

#### 3.3. Immunprofil

Bei allen 17 FNA-GAS-NET färbten sich mehr als 20 % der Tumorzellen kräftig mit Antikörpern gegen Gastrin an (Tab. 6). Koexpressionen für Serotonin und Somatostatin fanden sich in je einem Fall. Alle 17 FNA-GAS-NET exprimierten Chromogranin A in mehr als 40 % und Synaptophysin in mehr als 60 % der Tumorzellen.

Bei allen 24 FA-GAS-NET färbten sich ebenso mehr als 20 % der Tumorzellen kräftig mit Antikörpern gegen Gastrin an (Tab. 7). Koexpressionen für Serotonin und

Somatostatin fanden sich hingegen in je zwei Fällen. In 22 von 24 FA-GAS-NET färbten sich mehr als 10 % der Tumorzellen kräftig mit Antikörpern gegen Chromogranin A an (in zwei Fällen zeigte sich keine Anfärbung) und in 23 von 23 FA-GAS-NET zeigten sich mehr als 40 % positiv für Synaptophysin.

Nahezu alle Tumoren (FNA-GAS-NET: 15 von 16, FA-GAS-NET: 20 von 22) zeigten eine membranäre Färbung mit Antikörpern gegen den SSTR-2.

Signifikante Unterschiede in der Immunreaktivität konnten zwischen den Subgruppen nicht nachgewiesen werden.

### **3.4. Histopathologische Merkmale**

Die FNA-GAS-NET zeigten einen überwiegend trabekulären Aufbau mit häufigen pseudoglandulären aber teilweise auch nodulären oder soliden Anteilen (12 von 17, 71 %). 4 von 17 (24 %) zeigten einen überwiegend soliden Aufbau mit untergeordneten trabekulären Anteilen. Psammomkörper waren in keinem der FNA-GAS-NET zu finden.

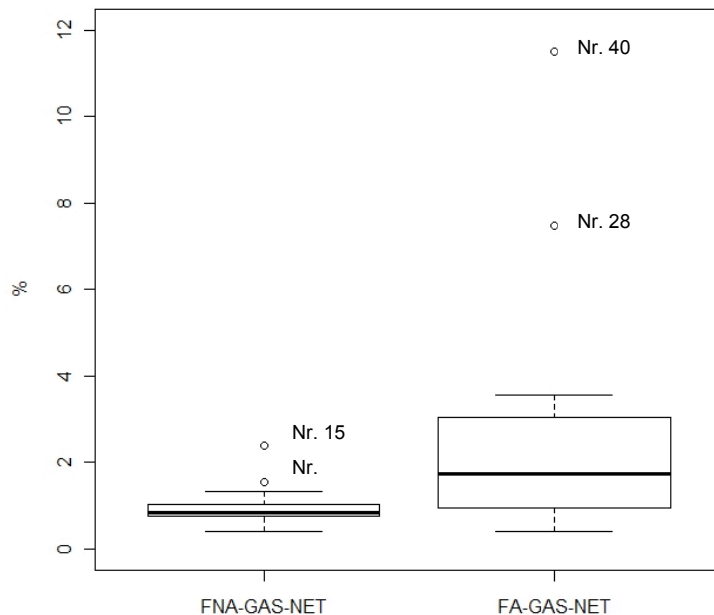
In 11 von 24 FA-GAS-NET (46 %) ließ sich ebenso ein überwiegend trabekulärer Aufbau mit meist pseudoglandulären Anteilen und in 9 Tumoren (38 %) ein überwiegend solider Aufbau beobachten. Psammomkörper fanden sich in 4 der FA-GAS-NET (17 %).

Eine Angioinvasion wurde in keiner der Gruppen beobachtet.

### **3.5. Infiltrationstiefe und Proliferation**

Hinsichtlich des infiltrativen Wachstumsverhaltens zeigte sich, dass ausgehend von der Submucosa des Duodenums, sowohl eine Ausbreitung von Tumorzellen Richtung Lumen, in die Mucosa, als auch Richtung Organwand in die Muscularis propria oder organüberschreitend in das Pankreas zu beobachten war.

In der Gruppe der FNA-GAS-NET blieben die Tumoren überwiegend (12 von 17,



**Abbildung 2: Proliferationsindex Ki-67.** Boxplots mit Vergleich der Proliferationsraten (Ki-67 immunreaktive Zellen je 2000 Tumorzellen in %) zwischen FNA- und FA-GAS-NET. Proliferationsrate der FA-GAS-NET ist signifikant höher ( $p = 0,01$ ).

71 %) auf die Submucosa und Mucosa beschränkt, (Abb. 4). In 5 Fällen (29 %) zeigte sich jedoch auch eine Infiltration der Muscularis propria. Organüberschreitendes Wachstum fand sich in den untersuchten FNA-GAS-NET nicht.

Die Proliferationsrate lag in der Gruppe der FNA-GAS-NET bei einem Median von 0,848 % (IQR 0,217 %).

Unter den FA-GAS-NET blieben hingegen 8 von 20 Tumoren (40 %) in ihrer Ausdehnung auf

die Mucosa und Submucosa beschränkt und in 10 Fällen (50 %) ließ sich eine Infiltration bis in die Muscularis propria erkennen (Abb. 5). Organüberschreitendes Wachstum zeigte sich mit Infiltration des Pankreas in nur einem Fall (5 %) (Tab. 7 und 8).

Die FA-GAS-NET wiesen im Median eine Proliferationsrate von 1,74 % (IQR 2,01 %) auf.

Hinsichtlich der Infiltrationstiefe zeigte sich zwar, dass von den FNA-GAS-NET 29 % und von den FA-GAS-NET 55 % bis in die Muscularis propria oder weiter vorgedrungen waren, der Unterschied stellte sich jedoch als nicht signifikant heraus ( $p = 0,18$ ).

Der Unterschied in den Proliferationsraten (FNA-GAS-NET 0,848 %, FA-GAS-NET 1,74 %) erwies sich hingegen mit  $p = 0,012$  als signifikant (Abb. 2).

### **3.6. Analyse klinischer Merkmale und des Erkrankungsverlaufs**

Hinsichtlich der Analyse des klinischen Verlaufs ist zunächst der hohe Anteil der Zufallsbefunde bei der Erstdiagnose der FNA-GAS-NET in 12 von 13 Fällen (92 %) zu erwähnen und die hierbei meist zuvor erfolgte Therapie mittels endoskopischer Resektion in 9 von 14 Fällen (64 %). Eine offene Resektion mittels Duodenotomie oder Bilroth-I bzw. -II erfolgte in 4 von 14 Fällen (29 %) (Tab. 8).

Die kontinuierliche Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren über mindestens 6 Wochen vor dem Diagnosezeitpunkt erfolgte bei 6 von 9 Patienten (67 %).

Bezüglich der Häufigkeit von Metastasen zeigte sich, dass unter den FNA-GAS-NET lediglich in einem von 17 Fällen (6 %) Lymphknotenmetastasen auftraten.

Die Einteilung in Krankheitsstadien nach der TNM-Klassifikation ergab in 13 von 17 Fällen (76 %) das Stadium I, in 3 Fällen (18 %) das Stadium IIa und in einem Fall das Stadium IIIb (6 %).

In einem Fall (6 %) trat 6 Monate nach Therapiebeginn ein Lokalrezidiv auf. Das krankheitsfreie Überleben betrug im Median 46 (IQR 55) Monate und entsprach damit der Beobachtungszeit. Todesfälle aufgrund der neuroendokrinen Tumorerkrankung traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht auf, bei 4 Patienten trat jedoch der Tod aufgrund einer nicht mit FNA-GAS-NET assoziierten Erkrankung ein (Tab. 6).

Im Gegensatz hierzu lag der Anteil der Zufallsbefunde bei der Erstdiagnose in der Gruppe der FA-GAS-NET bei 6 von 18 Fällen (33 %). Die Therapie mittels endoskopischer Resektion erfolgte in einem von 21 Fällen (5 %). Eine offene Resektion des Primärtumors durch Duodenotomie, Bilroth-I-, -II- oder Whipple-Operation erfolgte in 18 Fällen (86 %) (Tab. 8). Bei 2 Patienten (10 %) erfolgte eine Entfernung von Lymphknotenmetastasen durch eine Oberbauchlaparotomie ohne Lokalisation eines Primarius (Tab. 7, Nr. 26 und 30). In einem Fall wurde im Verlauf zusätzlich eine Leberteilresektion durchgeführt (Tab. 7, Nr. 40).

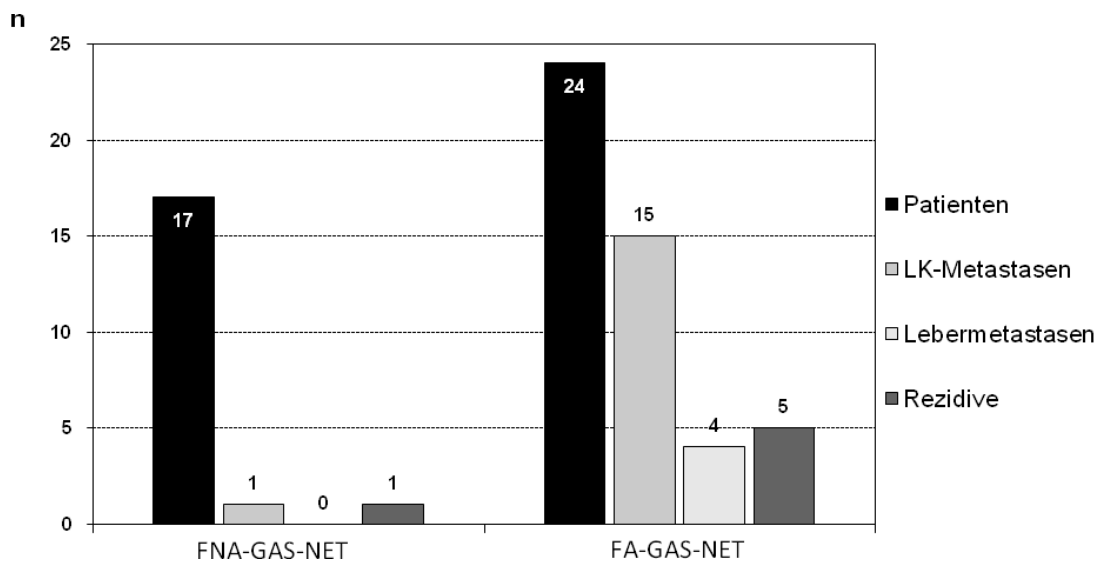
Die kontinuierliche Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren über mindestens 6 Wochen vor dem Diagnosezeitpunkt erfolgte bei 7 von 10 Patienten (70 %).

In der Gruppe der FA-GAS-NET wiesen 15 von 20 Fällen (75 %) regionale Lymphknotenmetastasen auf, eine zusätzliche Metastasierung in die Leber bestand in 4 Fällen (20 %).

Die Einteilung in Krankheitsstadien nach der TNM-Klassifikation ergab hier in 2 von 20 Fällen (10 %) das Stadium I, in 3 Fällen (15 %) das Stadium IIa, in 11 Fällen (55 %) das Stadium IIIb und in 4 Fällen (20 %) das Stadium IV (Tab. 8).

Rezidive der FA-GAS-NET traten in 5 von 18 Fällen (28 %) zwischen 7 und 84 Monaten nach Therapie auf. Das krankheitsfreie Überleben betrug im Median 50,5 (IQR 75,75) Monate bei einer Beobachtungszeit von im Median 54,5 (IQR 101,5) Monaten (Tab. 8). Ein Patient (Tab. 7, Nr. 37) starb 20 Monate nach Diagnose an Leberversagen aufgrund des FA-GAS-NETs, bei 4 Patienten trat der Tod innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufgrund einer nicht mit FA-GAS-NET assoziierten Erkrankung ein (Tab. 7).

Im statistischen Vergleich zeigte sich, dass der Anteil an Zufallsbefunden mit 92 % in der Gruppe der FNA-GAS-NET signifikant höher war ( $p = 0,001$ ) als unter den FA-GAS-NET mit 33 % (Tab. 8).



**Abbildung 3:** Vergleich der Häufigkeit von Metastasierung und Tumorrezidiven zwischen 17 FNA- und 24 FA-GAS-NET. LK, Lymphknoten.

Hinsichtlich der Therapie ergab die statistische Analyse einen mit 86 % signifikant höheren Anteil ( $p < 0,001$ ) offener chirurgischer Resektionsverfahren unter den FA-GAS-NET als in der Vergleichsgruppe (29 %).

Wie in Abb. 3 erkennbar stellte sich deutlich heraus, dass in der Subgruppe der FA-GAS-NET (75 %) häufiger Metastasen auftraten als in der Gruppe der FNA-GAS-NET (6 %). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $< 0,001$  signifikant. Diese Beobachtung setzt sich in der Einteilung nach TNM-Stadien fort, die ergab, dass 75 % der Patienten mit einem FA-GAS-NET einem Stadium  $\geq$  III zuzuordnen waren, wohingegen dies nur auf 6 % der Patienten mit einem FNA-GAS-NET zutraf ( $p < 0,001$ ).

Im Auftreten von Rezidiven (FNA-GAS-NET 6 %, FA-GAS-NET 28 %) zeigte sich zwar ein tendenzieller Unterschied, der jedoch mit  $p = 0,12$  nicht signifikant war.

In der Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren vor Diagnose zeigte sich ebenso kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,9$ ).

#### 4. Diskussion

GAS-NET sind in dieser Studie als gut differenzierte neuroendokrine Neoplasien definiert, die Gastrin ausschließlich oder als dominierendes Peptidhormon exprimieren. 41 sporadische duodenale GAS-NET wurden je nach Vorliegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) zwei Subgruppen, den FNA- oder FA-GAS-NET, zugeordnet. Vorrangiges Ziel der Arbeit war es, klinisch-pathologische Kriterien zu finden, die den meist maligneren Erkrankungsverlauf der FA-GAS-NET im Vergleich mit den FNA-GAS-NET erklären könnten.

Das Alter der Patienten, mit duodenalen GAS-NET, lag im Median bei 64 (36 – 88) Jahren. In den Subgruppen war ein Unterschied der Altersmediane zum Diagnosezeitpunkt erkennbar, der jedoch statistisch nicht signifikant war (FNA-GAS-NET 69 (36 – 81) Jahre, FA-GAS-NET 57 (38 – 88) Jahre,  $p = 0,15$ ). Das Erkrankungsalter duodenaler FNA-NET wird, wie in dieser Serie beobachtet, in der aktuellen Literatur einhellig im Bereich der 6. Lebensdekade genannt. Das mittlere Alter der mit einem ZES assoziierten NET zum Diagnosezeitpunkt wird jedoch mit  $41 \pm 2$  Jahren deutlich niedriger angegeben als durch uns beobachtet. [Capella et al. 2010, Hoffmann et al. 2005, Solcia et al. 1998]. Hinsichtlich der Verteilung der Geschlechter zeigte sich in beiden Subgruppen eine leichte Dominanz des männlichen Geschlechts (Verhältnis m/w: FNA-GAS-NET 2,4 : 1, FA-GAS-NET 1,7 : 1,  $p = 0,59$ ). Dies entspricht in etwa den Angaben der aktuellen Literatur (Verhältnis m/w 1,5 : 1 [Capella et al. 2010], 1,9 : 1 [Hoffmann et al. 2005]).

Die Ergebnisse zum überwiegend trabekulären Wachstumsmuster der gut differenzierten Tumorzellen und zur Lokalisation von > 90 % der GAS-NET in den ersten beiden Abschnitten des Duodenums unterschieden sich in den Subgruppen kaum und glichen den Angaben der aktuellen Literatur [Capella et al. 2010, Hoffmann et al. 2005, Klöppel 2007]. Die Größe der Tumoren unterschied sich in den Subgruppen nicht signifikant (FNA-GAS-NET 7 mm (IQR 3), FA-GAS-NET 7 mm (IQR 4,5),  $p = 0,32$ ) und lag im Bereich der bisher publizierten Werte [Capella et al. 2010, Capella et al. 1991, Donow et al. 1991, Hoffmann et al. 2005, Klöppel 2007].



In der Intensität der Immunreaktivität für Gastrin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen FNA- und FA-GAS-NET, was bestätigt, dass die Produktion von Gastrin nicht zwingend auch eine gesteigerte Sekretion und damit Symptome eines ZES nach sich ziehen muss [Heitz et al. 2004]. Capella et al. beobachteten eine häufigere Koexpression von Somatostatin in FNA-GAS-NET gegenüber FA-GAS-NET, woraus die Vermutung abgeleitet wurde, dass die auf die Gastrinfreisetzung hemmende parakrine Wirkung des Somatostatins in diesen Tumoren ursächlich für deren funktionelle Inaktivität sei [Capella et al. 2010, Capella et al. 1991, Sawada und Dickinson 1997]. Da zusätzliche Immunreaktivität auf Somatostatin neben der vorrangigen für Gastrin nur in wenigen Tumoren auftrat und sich in ihrer Häufigkeit in den Subgruppen kaum unterschied (FNA-GAS-NET n = 1, FA-GAS-NET n = 2), konnte dieser Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Ein deutlich signifikanter Unterschied ( $p = 0,012$ ) ergab sich beim Vergleich der Proliferationsraten von FNA-GAS-NET mit FA-GAS-NET (median 0,85 % versus 1,7 %). Auch Lymphknoten- (75 %) und Lebermetastasen (20 %) traten in der Gruppe der FA-GAS-NET signifikant ( $p < 0,001$ ) häufiger auf (siehe Abschnitt 3.6.). Dieser Unterschied setzte sich in der Eingruppierung in die TNM-Klassifikation fort, die ein signifikant weiter fortgeschrittenes Erkrankungsstadium in der Gruppe der FA-GAS-NET ergab (75 % vs. 6 % im TNM-Stadium  $\geq$  III), wenn auch die Tumoren hinsichtlich der Infiltrationstiefe keine statistisch signifikante Differenz zeigten.

Erkrankungsrezidive nach chirurgisch-kurativem Therapieansatz waren unter den FA-GAS-NET (28 % vs. 6 %) zwar erkennbar häufiger, dieser Unterschied war jedoch mit  $p = 0,18$  nicht signifikant. Tumorassoziierte Todesfälle wurden im Beobachtungszeitraum, der im Median 49 (IQR 76) Monate betrug, nur in einem Fall (Tab. 7, Nr. 37) beobachtet.

Zwischen den Subgruppen war kein Unterschied in der Langzeiteinnahme (mindestens 6 Wochen) von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) zu erkennen. Eine Bestätigung der These, dass eine langfristige PPI-Einnahme mit der Entstehung von FNA-GAS-NET zusammenhänge [Merchant et al. 2006], konnten wir somit nicht zeigen.

Charakteristisch für die FNA-GAS-NET war die zufällige Entdeckung der Tumoren (92 %) mit anschließender überwiegend endoskopischer Resektion (64 %, FA-GAS-NET 5 %). Sowohl die inzidentelle Diagnose ( $p = 0,001$ ), als auch die endoskopische Resektion ( $p < 0,001$ ) waren unter den FNA-GAS-NET signifikant häufiger zu beobachten.

Die Tatsache, dass das Vorkommen funktionell nicht aktiver NET des Duodenum seit 1986 einen stetigen Anstieg aufweist, der auf den im gleichen Zeitraum ebenso gestiegenen Einsatz der Ösophagogastroduodenoskopie zurückgeführt wird [Capella et al. 2010, Hoffmann et al. 2005], legt den Schluss nahe, dass sich die zunehmende Entdeckung der FNA-GAS-NET durch diesen Zusammenhang erklären lässt.

Bereits 1991 untersuchten Capella et al. in einer retrospektiven Arbeit endokrine Tumoren des Duodenum und proximalen Jejunum und beschrieben eine höhere Metastasierungsrate (25 % vs. 0 %) und eine häufigere Infiltration der Muscularis (58 % vs. 19 %) durch ZES-assoziierte Tumoren gegenüber funktionell inaktiven Gastrinzelltumoren [Capella et al. 1991]. Es wurden hierbei jedoch verschiedene endokrine Tumoren (Gastrinome, Somatostatinome, gangliozytische Paragangliome) untersucht und in den Vergleich der GAS-NET auch MEN-1-assoziierte Fälle mit einbezogen, was die Aussagekraft insgesamt einschränkte und weitere Studien zu diesem Thema notwendig macht.

Wie bereits Hoffmann et al. thematisierten, ist insbesondere die Definition funktionell nicht aktiver duodener NET und die Abgrenzung gegenüber ihren funktionell aktiven Gegenspielern von entscheidender Bedeutung für das Verständnis und die Analyse des klinischen und pathobiologischen Verhaltens dieser Tumoren. In vielen Arbeiten zu duodenalen NET bleiben diese Definitionen und Abgrenzungen jedoch unklar [Hoffmann et al. 2005]. So bestand auch in der vorliegenden Arbeit das Hauptproblem darin, eindeutige Kriterien zu finden, die eine sichere Beurteilung der funktionellen Aktivität und damit auch eine genaue Einteilung in die Subgruppen erlauben. Als genaues Einteilungskriterium sollte hierfür ein Sekretintest oder zumindest ein präoperativer Serumgastrinspiegel vorliegen [O'Toole et al. 2009]. Es stellte sich jedoch heraus, dass häufig erst nach endoskopischer oder chirurgischer Entfernung des Tumors das Vorliegen eines GAS-NET erkannt wurde, sodass in den meisten Fällen keine präendoskopischen oder präoperativen Serumgastrinspiegel zur Verfügung standen. Wir kamen somit nicht umhin, die weniger eindeutigen

Kriterien der klinischen Anamnese hinsichtlich einer ZES-Symptomatik zur Einteilung in die Subgruppen heranzuziehen.

Dieses Problem ist sicherlich zum einen der klinischen Unauffälligkeit der FNA-GAS-NET geschuldet und somit ein generelles diagnostisches Problem dieser Tumorgruppe. Zum anderen kommt der retrospektive Aufbau dieser Arbeit erschwerend hinzu, der uns zu einer Anpassung an die teilweise lückenhafte Dokumentation und Zugänglichkeit klinischer Daten zwang. Die Seltenheit der untersuchten Tumoren macht es des Weiteren erforderlich, auch bis zu 30 Jahre zurückliegende Fälle in die Analyse mit einzubeziehen, wodurch das Problem des unvollständigen klinischen Verlaufs noch verschärft wird.

Es kann angenommen werden, dass durch die Unsicherheiten in der Subgruppenzuteilung und durch den teilweise lückenhaften klinischen Verlauf im Ergebnis dieser Arbeit eine Abschwächung der Unterschiede zwischen FNA- und FA-GAS-NET zustande gekommen ist. So ließe sich auch erklären, dass z. B. das mediane Alter der FA-GAS-NET (57 Jahre) deutlich von den Angaben der Literatur ( $41 \pm 2$  Jahren) in Richtung des mittleren Alters der FNA-GAS-NET abweicht (6. Lebensdekade) [Hoffmann et al. 2005].

Weiter muss darauf hingewiesen werden, dass aufgrund des retrospektiven Aufbaus dieser Arbeit eine Randomisierung der Stichprobe nicht möglich war, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit für Einflüsse durch Störgrößen erhöht. Auch wenn Alter und Geschlecht, die häufigsten Störgrößen, auf ihre Wirkung als solche untersucht wurden und dies als äußerst unwahrscheinlich bewertet werden konnte, bleibt die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt eingeschränkt. Berechnete p-Werte und angegebene Signifikanzen sind somit eher als deskriptiv zu betrachten.

Auch wenn die Unterschiede in Tumorgröße, Infiltrationstiefe und Rezidivhäufigkeit in der vorliegenden Arbeit nicht signifikant waren, wurde die Hypothese, dass duodenale FA-GAS-NET ein maligneres Wachstumsverhalten zeigen als FNA-GAS-NET, vor allem durch signifikante Unterschiede in Metastasierungshäufigkeit und Proliferationsrate, bestätigt. Die Einteilung in TNM-Stadien, die sowohl Tumorgröße, Infiltrationstiefe als auch Metastasierung berücksichtigt, zeigt ebenfalls signifikant weiter fortgeschrittene Erkrankungsstadien in der Gruppe der FA-GAS-NET und lässt somit ebenso auf ein maligneres Wachstumsverhalten schließen. Auf eine erhöhte Mortalität in der Gruppe der FA-GAS-NET wirkte sich dies allerdings

nicht aus. Allenfalls eine nicht signifikant erhöhte Rezidivrate in dieser Gruppe legt die Vermutung nahe, dass Effekte auf das Gesamtüberleben zwar vorhanden, jedoch aufgrund des hohen Erkrankungsalters und damit verbundener Komorbiditäten schwierig zu quantifizieren sind.

Unter Berücksichtigung der Metastasierungshäufigkeit, Proliferationsrate und der TNM-Stadien ließen sich die duodenalen FA-GAS-NET tendenziell als niedrig maligne Tumoren bezeichnen, die nach vollständiger Resektion weitgehend eine gute Prognose erkennen lassen. Dies stimmt mit den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten überein, die eine Metastasierung in die Leber als wichtigsten prognostischen Faktor angeben [Hoffmann et al. 2005, Norton et al. 2004, Weber et al. 1995, Yu et al. 1999].

Eine möglichst vollständige Resektion von Primärtumor und Metastasen einerseits und eine suffiziente Blockade der Säuresekretion andererseits gelten als Therapieverfahren der Wahl [Jensen et al. 2006, Norton et al. 2004, Zogakis et al. 2003] und machten in der Gruppe der FA-GAS-NET den Hauptanteil (95 %) der Therapieverfahren aus. Die FNA-GAS-NET lassen sich hingegen als überwiegend benigne bezeichnen, sodass deren endoskopische Resektion als alleinige kurative Therapie in der Mehrzahl der Fälle ausreichend erscheint.

Offen bleibt die Frage nach Ursachen für die erhöhte Malignität der FA-GAS-NET gegenüber den FNA-GAS-NET. Wir konnten zwar zeigen, dass die FA-GAS-NET eine signifikant höhere Proliferationsrate aufweisen, warum sich dies jedoch nicht in einem Unterschied der Tumorgrößen fortsetzte, bleibt unklar.

Da sich die Intensität der Immunreaktivität für Gastrin in beiden Tumorarten nicht unterscheidet und Gastrin somit in beiden Tumorarten sowohl produziert, als auch intrazellulär gespeichert wird, stellt sich die Frage, welche Faktoren eine Ausschüttung von Gastrin und damit das Auftreten klinischer Symptome eines ZES verhindern bzw. deutlich abschwächen.

Um die Aussagen dieser retrospektiven Studie zu untermauern und die noch offenen Fragen zu klären, sind weitere Arbeiten, insbesondere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

## 5. Zusammenfassung

Sporadische Gastrin produzierende neuroendokrine Tumoren (GAS-NET) des Duodenums können aufgrund ihrer hormonellen Aktivität in GAS-NET mit und ohne Zollinger-Ellison-Syndrom unterschieden werden. Da Hinweise vorlagen, dass GAS-NET mit funktioneller Aktivität mit einem maligneren Wachstumsverhalten der Tumoren assoziiert sind als GAS-NET ohne funktionelle Aktivität, wurde dieser Aspekt an 41 sporadischen duodenalen GAS-NET vertiefend untersucht. Funktionell aktive (FA-GAS-NET) und funktionell nicht aktive Tumoren (FNA-GAS-NET) wurden hinsichtlich ihrer histopathologischen Eigenschaften und ihres klinischen Verlaufs retrospektiv analysiert.

24 (59 %) der 41 Tumoren gehörten den FA-GAS-NET an. Wir konnten zeigen, dass die FA-GAS-NET eine signifikant höhere Proliferationsrate aufwiesen als die FNA-GAS-NET (1,74 % vs. 0,85 %,  $p = 0,012$ ). FA-GAS-NET hatten häufiger Lymphknotenmetastasen (75 % vs. 6 %,  $p < 0,001$ ) und zeigten Lebermetastasen, die es in der Gruppe der FNA-GAS-NET nicht gab. Damit lag bei den FA-GAS-NET ein fortgeschritteneres TNM-Stadium vor als bei den FNA-GAS-NET (75 % vs. 6 % im TNM-Stadium  $\geq$  III,  $p < 0,001$ ). Signifikante Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder des Auftretens von Rezidiven konnten wir allerdings nicht zeigen. Im Gegensatz zu den FA-GAS-NET, die zumeist durch ein offenes chirurgisches Verfahren entfernt wurden, erfolgte die Resektion der FNA-GAS-NET überwiegend endoskopisch.

Zusammenfassend ergibt die Gegenüberstellung von FA-GAS-NET und FNA-GAS-NET, dass die FA-GAS-NET eine etwas höhere Proliferationsaktivität und ein höheres Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose zeigen als die FNA-GAS-NET. FA-GAS-NET besitzen somit ein etwas höheres Malignitätspotential als FNA-GAS-NET. Klinisch bedeutsam ist, dass FNA-GAS-NET in den meisten Fällen durch endoskopische Resektion kurativ behandelt werden können.

## 6. Literaturverzeichnis

- Anlauf, M., Garbrecht, N., Bauersfeld, J., Schmitt, A., Henopp, T., Komminoth, P., Heitz, P. U., Perren, A. & Klöppel, G. (2007a). Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch* **451 Suppl 1**, S29-38.
- Anlauf, M., Garbrecht, N., Henopp, T., Schmitt, A., Schlenger, R., Raffel, A., Krausch, M., Gimm, O., Eisenberger, C. F., Knoefel, W. T., Dralle, H., Komminoth, P., Heitz, P. U., Perren, A. & Klöppel, G. (2006). Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* **12(34)**, 5440-6.
- Anlauf, M., Perren, A., Henopp, T., Rudolf, T., Garbrecht, N., Schmitt, A., Raffel, A., Gimm, O., Weihe, E., Knoefel, W. T., Dralle, H., Heitz, P. U., Komminoth, P. & Klöppel, G. (2007b). Allelic deletion of the MEN1 gene in duodenal gastrin and somatostatin cell neoplasms and their precursor lesions. *Gut* **56(5)**, 637-44.
- Anlauf, M., Perren, A. & Klöppel, G. (2007c). Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology* **74(5)**, 279-84.
- Anlauf, M., Perren, A., Meyer, C. L., Schmid, S., Saremaslani, P., Kruse, M. L., Weihe, E., Komminoth, P., Heitz, P. U. & Klöppel, G. (2005). Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type 1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology* **128(5)**, 1187-98.
- Arnold, R. (2005). Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19(4)**, 491-505.
- Boushey, R. P. & Drucker, D. J. (2003). Gastrointestinal hormones and gut endocrine tumors. In *Williams Textbook of Endocrinology* (ed. P. R. Larsen), pp. 1785-1795. Saunders Elsevier: Philadelphia, Pa.
- Campana, D., Piscitelli, L., Mazzotta, E., Bonora, M., Serra, C., Salomone, L., Corinaldesi, R. & Tomassetti, P. (2005). Zollinger-Ellison syndrome. Diagnosis and therapy. *Minerva Med* **96(3)**, 187-206.
- Capella, C., Arnold, R., Klimstra, D. S., Klöppel, G., Komminoth, P., Solcia, E. & Rindi, G. (2010). Neuroendocrine neoplasms of the small intestine. In *WHO classification of tumours of the digestive system* (ed. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise). IARC: Lyon.
- Capella, C., Heitz, P. U., Capella, C., Riva, C., Rindi, G., Sessa, F., Usellini, L., Chiaravalli, A., Carnevali, L. & Solcia, E. (1991). Histopathology, hormone products, and clinicopathological profile of endocrine tumors of the upper small intestine: A study of 44 cases. *Endocrine Pathology* **2**, 92-110.

- Capella, C., Heitz, P. U., Hofler, H., Solcia, E. & Klöppel, G. (1995). Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* **425(6)**, 547-60.
- Capella, C., Solcia, E., Sobin, L. H. & Arnold, R. (2000). Endocrine tumours of the small intestine. In *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* (ed. L. A. Aaltonen), pp. 77-82. IARC Press: Lyon.
- Donow, C., Pipeleers-Marichal, M., Schroder, S., Stamm, B., Heitz, P. U. & Klöppel, G. (1991). Surgical pathology of gastrinoma. Site, size, multicentricity, association with multiple endocrine neoplasia type 1, and malignancy. *Cancer* **68(6)**, 1329-34.
- Fendrich, V., Ramerth, R., Waldmann, J., Maschuw, K., Langer, P., Bartsch, D., Slater, E., Ramaswamy, A. & Rothmund, M. (2009). Sonic hedgehog and pancreatic-duodenal homeobox 1 (Pdx1) expression distinguish between duodenal and pancreatic gastrinomas. *Endocr Relat Cancer*.
- Garbrecht, N., Anlauf, M., Schmitt, A., Henopp, T., Sipos, B., Raffel, A., Eisenberger, C. F., Knoefel, W. T., Pavel, M., Fottner, C., Musholt, T. J., Rinke, A., Arnold, R., Berndt, U., Plockinger, U., Wiedenmann, B., Moch, H., Heitz, P. U., Komminoth, P., Perren, A. & Klöppel, G. (2008). Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer* **15(1)**, 229-41.
- Gregory, H., Hardy, P. M., Jones, D. S., Kenner, G. W. & Sheppard, R. C. (1964). The antral hormone gastrin. Structure of gastrin. *Nature* **204**, 931-933.
- Gurevich, L., Kazantseva, I., Isakov, V. A., Korsakova, N., Egorov, A., Kubishkin, V. & Bulgakov, G. (2003). The analysis of immunophenotype of gastrin-producing tumors of the pancreas and gastrointestinal tract. *Cancer* **98(9)**, 1967-1976.
- Heitz, P. U., Komminoth, P., Perren, A., Klimstra, D. S., Dayal, Y., Bordi, C., Lechago, J., Centeno, B. A. & Klöppel, G. (2004). Pancreatic Endocrine Tumours: Introduction. In *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs* (ed. R. A. DeLellis, R. V. Lloyd and P. U. Heitz), pp. 177-182. IARC Press: Lyon.
- Hermann, G., Konukiewitz, B., Schmitt, A., Perren, A. & Klöppel, G. (2011). Hormonally defined pancreatic and duodenal neuroendocrine tumors differ in their transcription factor signatures: expression of ISL1, PDX1, NGN3, and CDX2. *Virchows Arch*.
- Hoffmann, K. M., Furukawa, M. & Jensen, R. T. (2005). Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19(5)**, 675-697.
- Hofmann, J. W., Fox, P. S. & Wilson, S. D. (1973). Duodenal wall tumors and the Zollinger-Ellison syndrome. Surgical management. *Arch Surg* **107(2)**, 334-339.

- Jensen, R. T., Niederle, B., Mitry, E., Ramage, J. K., Steinmuller, T., Lewington, V., Scarpa, A., Sundin, A., Perren, A., Gross, D., O'Connor, J. M., Pauwels, S., Klöppel, G., Conference, F. C. & Society, E. N. T. (2006). Gastrinoma (duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology* **84(3)**, 173-182.
- Klöppel, G. (2007). Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **21(1)**, 15-31.
- Klöppel, G. & Anlauf, M. (2007). Gastrinoma--morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr* **119(19-20)**, 579-84.
- Klöppel, G., Perren, A. & Heitz, P. U. (2004). The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci* **1014**, 13-27.
- Kohan, E., Oh, D., Wang, H., Hazany, S., Ohning, G. & Pisegna, J. R. (2009). Duodenal bulb mucosa with hypertrophic gastric oxyntic heterotopia in patients with Zollinger ellison syndrome. *Diagn Ther Endosc* **2009**, 298381.
- Komminoth, P., Perren, A., Oberg, K., Rindi, G., Bordi, C., Klöppel, G. & Heitz, P. U. (2004). Gastrinoma. In *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. of Tumours of Endocrine Organs* (ed. R. A. DeLellis, R. V. Lloyd, P. U. Heitz and C. Eng), pp. 191 -- 194. IARCPress: Lyon.
- Merchant, S. H., VanderJagt, T., Lathrop, S. & Amin, M. B. (2006). Sporadic duodenal bulb gastrin-cell tumors: association with Helicobacter pylori gastritis and long-term use of proton pump inhibitors. *Am J Surg Pathol* **30(12)**, 1581-1587.
- Modlin, I. M., Kidd, M., Marks, I. N. & Tang, L. H. (1997). The Pivotal Role of John S. Edkins in the Discovery of Gastrin. *World Journal of Surgery* **21(2)**, 226-234.
- Modlin, I. M., Oberg, K., Chung, D. C., Jensen, R. T., de Herder, W. W., Thakker, R. V., Caplin, M., Delle Fave, G., Kaltsas, G. A., Krenning, E. P., Moss, S. F., Nilsson, O., Rindi, G., Salazar, R., Ruszniewski, P. & Sundin, A. (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* **9(1)**, 61-72.
- Norton, J. A., Alexander, H. R., Fraker, D. L., Venzon, D. J., Gibril, F. & Jensen, R. T. (2004). Does the use of routine duodenotomy (DUODX) affect rate of cure, development of liver metastases, or survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome? *Ann Surg* **239(5)**, 617-25; discussion 626.
- Norton, J. A., Fraker, D. L., Alexander, H. R., Venzon, D. J., Doppman, J. L., Serrano, J., Goebel, S. U., Peghini, P. L., Roy, P. K., Gibril, F. & Jensen, R. T. (1999). Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* **341(9)**, 635-644.
- O'Toole, D., Grossman, A., Gross, D., Delle Fave, G., Barkmanova, J., O'Connor, J., Pape, U. F. & Plockinger, U. (2009). ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology* **90(2)**, 194-202.

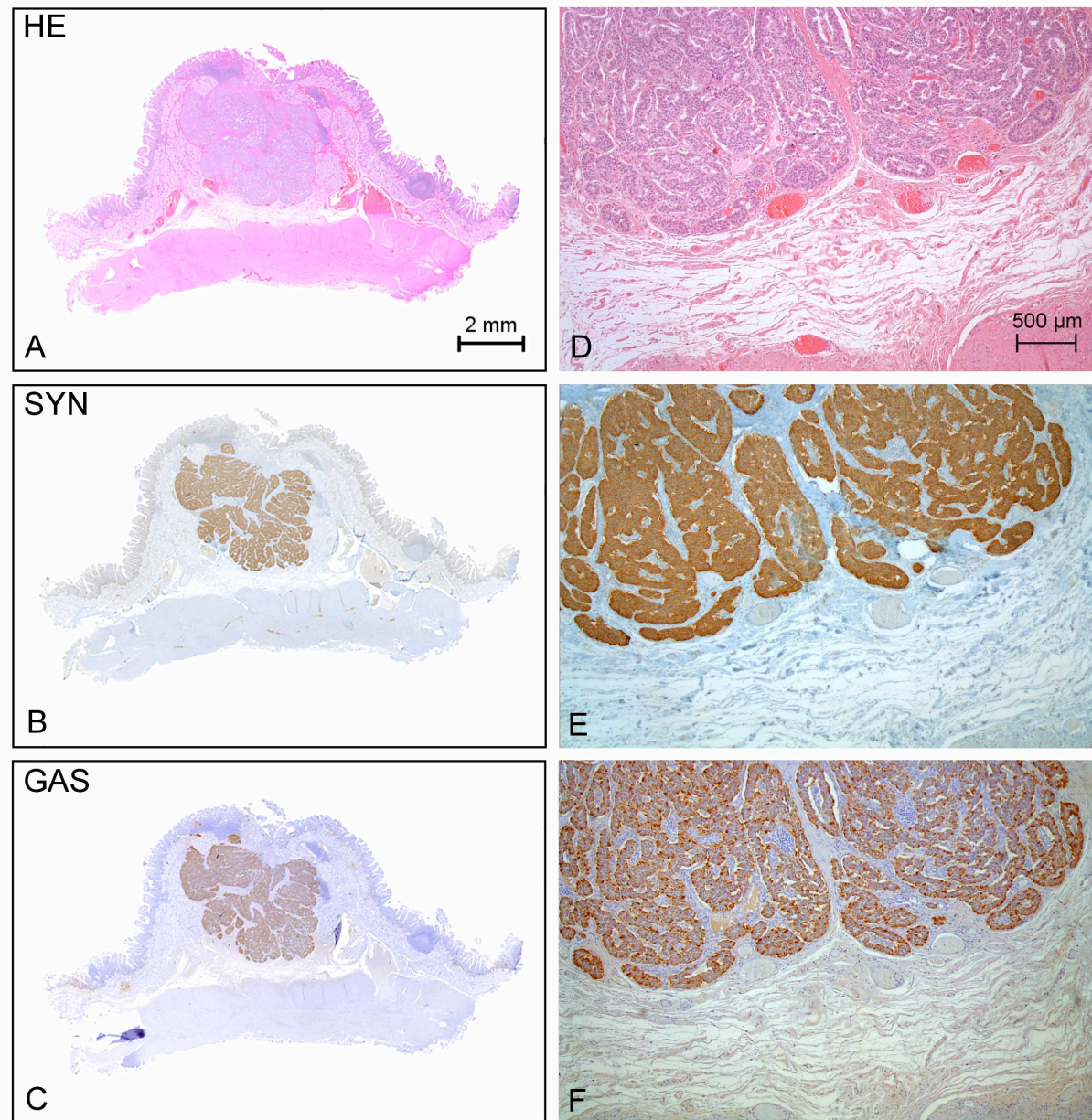


- Oberg, K. (1997). Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* **70(5-6)**, 501-508.
- Pape, U. F., Jann, H., Muller-Nordhorn, J., Bockelbrink, A., Berndt, U., Willich, S. N., Koch, M., Rocken, C., Rindi, G. & Wiedenmann, B. (2008). Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* **113(2)**, 256-65.
- Papotti, M., Bongiovanni, M., Volante, M., Allia, E., Landolfi, S., Helboe, L., Schindler, M., Cole, S. L. & Bussolati, G. (2002). Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* **440(5)**, 461-75.
- Pipeleers-Marichal, M., Donow, C., Heitz, P. U. & Klöppel, G. (1993). Pathologic aspects of gastrinomas in patients with Zollinger-Ellison syndrome with and without multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* **17(4)**, 481-8.
- Plöckinger, U. & Wiedenmann, B. (2004). Diagnosis of non-functioning neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumours. *Neuroendocrinology* **80 Suppl 1**, 35-8.
- Plöckinger, U. & Wiedenmann, B. (2005). Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19(4)**, 553-76.
- Rindi, G., Arnold, R., Bosman F. T. & al. (2010). Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In *WHO classification of tumours of the digestive system* (ed. F. T. Bosmann, F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise). IARC: Lyon.
- Rindi, G., Klöppel, G., Alhman, H., Caplin, M., Couvelard, A., de Herder, W. W., Eriksson, B., Falchetti, A., Falconi, M., Komminoth, P., Korner, M., Lopes, J. M., McNicol, A. M., Nilsson, O., Perren, A., Scarpa, A., Scoazec, J. Y. & Wiedenmann, B. (2006). TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* **449(4)**, 395-401.
- Sawada, M. & Dickinson, C. J. (1997). The G cell. *Annu Rev Physiol* **59**, 273-298.
- Schott, M., Klöppel, G., Raffel, A., Saleh, A., Knoefel, W. T. & Scherbaum, W. A. (2011). Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Dtsch Arztebl* **108 (18)**, 305-312.
- Solcia, E., Capella, C., Fiocca, R., Sessa, F., La-Rosa, S. & Rindi, G. (1998). Disorders of the endocrine system. In *Pathology of the gastrointestinal tract* (ed. H. Goldman). Williams&Wilkins: Baltimore.
- Sugg, S. L., Norton, J. A., Fraker, D. L., Metz, D. C., Pisegna, J. R., Fishbeyn, V., Benya, R. V., Shawker, T. H., Doppman, J. L. & Jensen, R. T. (1993). A

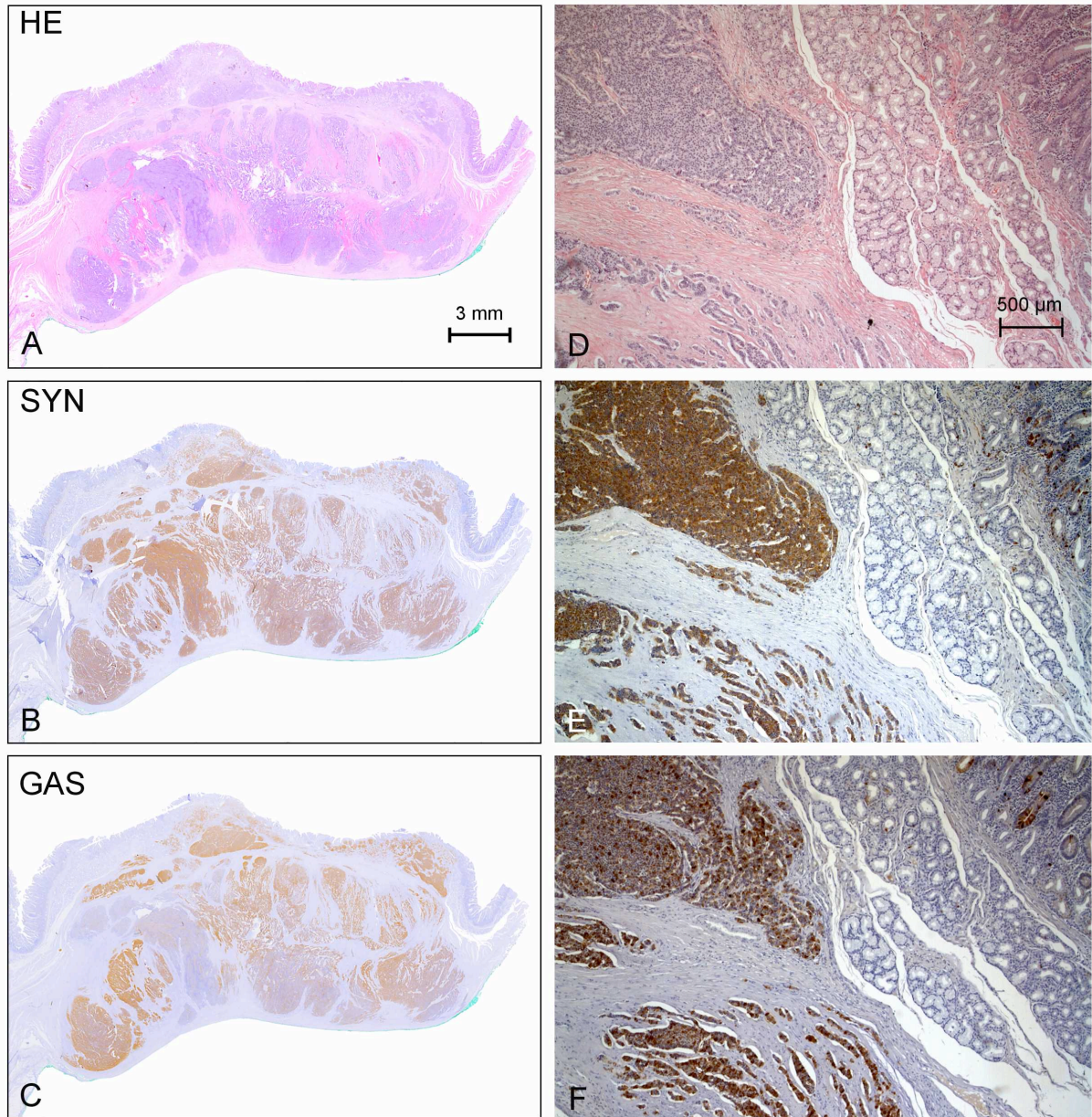
- prospective study of intraoperative methods to diagnose and resect duodenal gastrinomas. *Ann Surg* **218(2)**, 138-144.
- Thom, A. K., Norton, J. A., Axiotis, C. A. & Jensen, R. T. (1991). Location, incidence, and malignant potential of duodenal gastrinomas. *Surgery* **110(6)**, 1086-91; discussion 1091-3.
- Volante, M., Bozzalla-Cassione, F. & Papotti, M. (2004). Somatostatin receptors and their interest in diagnostic pathology. *Endocr Pathol* **15(4)**, 275-291.
- Weber, H. C., Venzon, D. J., Lin, J. T., Fishbein, V. A., Orbuch, M., Strader, D. B., Gibril, F., Metz, D. C., Fraker, D. L. & Norton, J. A. (1995). Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology* **108(6)**, 1637-1649.
- White, M. L. & Doherty, G. M. (2008). Gastrinomas (Zollinger-Ellison-Syndrome). In *Clinical Endocrine Oncology* (ed. J. A. H. Wass). Blackwell: Malden, Mass.
- Wittekind, C. & Meyer, H. J. (2010). *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Wiley-VCH-Verlag: Weinheim.
- Yu, F., Venzon, D. J., Serrano, J., Goebel, S. U., Doppman, J. L., Gibril, F. & Jensen, R. T. (1999). Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* **17(2)**, 615-630.
- Zogakis, T. G., Gibril, F., Libutti, S. K., Norton, J. A., White, D. E., Jensen, R. T. & Alexander, H. R. (2003). Management and outcome of patients with sporadic gastrinoma arising in the duodenum. *Ann Surg* **238(1)**, 42-48.
- Zollinger, R. M. & Ellison, E. H. (1955). Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* **142(4)**, 709-23; discussion, 724-8.

## 7. Anhang

### 7.1. Mikroskopische Abbildungen



**Abbildung 4: Duodener FNA-GAS-NET.** Übersicht (A-C) und Hocharlöfung 50fach (D-F). Trabekuläres Wachstumsmuster und Begrenzung auf die Lamina submucosa ohne Infiltration der Lamina muscularis propria. Hämatoxylin und Eosin (H&E, A und D); Synaptophysin (SYN, B und E); Gastrin (GAS, C und F).



**Abbildung 5: Duodener FA-GAS-NET.** Übersicht (A-C) und Hocharflösung 50fach (D-F). Solides Wachstumsmuster und Infiltration der Lamina muscularis propria. Hämatoxylin und Eosin (H&E, A und D); Synaptophysin (SYN, B und E); Gastrin (GAS, C und F).

## 7.2. Tabellen

**Tabelle 1:** WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien des Dünndarms [Rindi et al. 2010]

- 
1. Neuroendokriner Tumor (NET)
    - NET G1 (Karzinoid)
    - NET G2
  2. Neuroendokrines Karzinom G3 (NEC)
    - Großzelliges NEC
    - Kleinzelliges NEC
  3. Gemischt adenoneuroendokrines Karzinom
  4. EC-Zell, Serotonin produzierende NET
  5. Gangliozytisches Paragangliom
  6. Gastrinom
  7. L-Zell, Glucagon-like-Peptid produzierender und PP/PYY-produzierende NET
  8. Somatostatin produzierender NET
- 

**Tabelle 2:** Zollinger-Ellison-Syndrom [Hoffmann et al. 2005, Komminoth et al. 2004, Zollinger und Ellison 1955]

- 
1. Hypergastrinämie (Serumgastrinspiegel nüchtern > 1000 pg/ml)
  2. Hypersekretion von Gastrin (Sekretintest > 200 pg/ml<sup>a</sup>)
  3. Rezidivierende/therapieresistente Ulkuserkrankung (Magen und/oder Duodenum)
  4. Gastroösophagealer Reflux
  5. Diarrhö
- 

<sup>a</sup>Differenz der Serumgastrinspiegel vor und nach Gabe von Sekretin

**Tabelle 3:** Liste der Primärantikörper

Antigen	Code	Quelle/ Literaturangabe	Verdünnung	Spezies
Chromogranin A	E 001	Linaris, Wertheim, Deutschland	1:2/1:1 <sup>a</sup>	Maus, monoklonal
Gastrin	G 17	Paesel, Frankfurt, Deutschland	1:3000/1:200 <sup>a</sup>	Kaninchen, polyklonal
Ki-67	M 7240	DAKO, Hamburg, Deutschland	1:50	Maus, monoklonal
Serotonin	5HT H209	DAKO, Hamburg, Deutschland	1:20	Maus, monoklonal
Serotonin	5HT 43H37R	INC/IBL, Hamburg, Deutschland	1:60000	Kaninchen, polyklonal
Somatostatin	A 0566	DAKO, Hamburg, Deutschland	1:200	Kaninchen, polyklonal
Somatostatin	BM 715	Biermann, Bad Nauheim, Deutschland	1:40 <sup>a</sup>	Ratte, polyklonal
sstr2 <sup>b</sup>	SS-800	Biotrend, Köln, Deutschland	1:1000	Kaninchen, polyklonal
Synaptophysin	A0010	DAKO, Hamburg, Deutschland	1:50	Kaninchen, polyklonal

<sup>a</sup>Verdünnung für Immunofluoreszenz;

<sup>b</sup>sstr2, Somatostatinrezeptor 2

**Tabelle 4:** TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung für endokrine Tumoren des Duodenum/der Ampulla/ des proximalen Jejunum [Rindi et al. 2006, Wittekind und Meyer 2010]

<b>T - Primärtumor</b>				
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden			
T0	kein Primärtumor Vorhanden			
T1	Tumor infiltriert Lamina propria oder Submukosa und Größe ≤ 1 cm <sup>a</sup>			
T2	Tumor infiltriert Muskularis propria oder Subserosa oder Größe > 1 cm			
T3	Tumor infiltriert Pankreas oder Retroperitoneum			
T4	Tumor infiltriert Peritoneum oder andere Organe			
	Für jedes T, (m) zufügen bei multiplen Tumoren			
<b>N - regionäre Lymphknotenmetastasen</b>				
Nx	regionäre Lymphknoten können nicht bestimmt werden			
N0	keine regionären Lymphknotenmetastasen			
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen			
<b>M - Fernmetastasen</b>				
M0	Keine Fernmetastasen			
M1	Fernmetastasen			
<b>Krankheitsstadien</b>				
Stadium	I	T1	N0	M0
Stadium	IIa	T2	N0	M0
	IIb	T3	N0	M0
Stadium	IIIa	T4	N0	M0
	IIIb	Jedes T	N1	M0
Stadium	IV	Jedes T	Jedes N	M1

<sup>a</sup>Für ampulläres gangliozytisches Paragangliom: Tumor auf die Ampulla vateri begrenzt

**Tabelle 5:** Grading für gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren [Rindi et al. 2010, Wittekind und Meyer 2010]

<b>Grad</b>	<b>Mitosenanzahl (pro 10 HPF)<sup>a</sup></b>	<b>Ki-67 Index (%)<sup>b</sup></b>
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

<sup>a</sup>1 HPF: high power field = 2mm<sup>2</sup>, mind. 50 Felder (40x Vergrößerung, Gebiete mit höchster mitotischer Dichte).

<sup>b</sup>MIB1 Antikörper; in % von 2000 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung

**Tabelle 6:** Klinisch-pathologische Daten zu Patienten mit funktionell nicht aktiven neuroendokrinen Tumoren (FNA-GAS-NET) des Duodenum.

Nr.	Alter/Geschlecht <sup>a</sup>	Inzidenz- telle Diagnose	ZES	Lokali- zation <sup>b</sup>	OP <sup>c</sup>	Grös- se (mm)	GAS <sup>d</sup> IR	SOM <sup>d</sup> IR	SER <sup>d</sup> IR	Ki-67 (%) <sup>e</sup>	Psam- mom- körper	Infiltrationstiefe <sup>f</sup>	Metas- tasen <sup>g</sup>	TNM	TNM Sta- dium	PPI <sup>h</sup>	Rezidiv	Krankheits- freies Über- leben (M)	Follow-Up Zeitraum (M)
1	64 w	n.b.	nein	D1	n.b.	7	4+	(+)	(+)	0,80	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	n.b.	nein	216	216 <sup>§</sup>
2	80 m	ja	nein	D1	AUT	7	6+	(+)	-	n.b.	nein	Subm, Muc	nein	pT1 pN0 pM0	I	n.b.	nein	0	0 <sup>§</sup>
3	73 m	ja	nein	D1	n.b.	10	5+	-	-	0,93	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0	I	n.b.	nein	132	132
4	71 m	ja	nein	D1	DT	10	4+	2+	-	0,73	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	nein	nein	122	122
5	64 m	n.b.	nein	D1	n.b.	8	6+	-	(+)	0,85	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0	I	n.b.	nein	78	78
6	36 m	n.b.	nein	D1	ER	6	4+	-	-	0,41	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	n.b.	nein	6	6
7	57 m	ja	nein	D1	B I	12	4+	(+)	1+	0,85	nein	Subm, Musc	Lk*	pT2 pN1 cM0 R0	IIIb	nein	nein	37	37
8	80 m	ja	nein	D1	B II	5	3+	(+)	-	0,76	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	nein	nein	20	20 <sup>§</sup>
9	69 m	ja	nein	D1	ER	6	5+	(+)	(+)	0,76	nein	Subm, Muc, Musc	nein	pT2 cN0 cM0 R0	IIa	ja	nein	1	1 <sup>§</sup>
10	77 m	nein	nein	D1	ER	6	6+	(+)	-	1,1	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0 R0	IIa	ja	nein	46	46
11	57 m	ja	nein	D1	ER	2	6+	(+)	(+)	0,89	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	ja	nein	75	75
12	60 w	ja	nein	D1	DT	15	5+	-	-	0,79	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0 R0	IIa	n.b.	nein	49	49
13	72 w	ja	nein	D1	ER	2	4+	(+)	(+)	1,3	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	ja	nein	58	58
14	78 w	ja	nein	n.b.	ER	7	4+	(+)	(+)	0,76	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	ja	nein	11	11
15	48 m	ja	nein	D1	ER	8	3+	-	-	2,4	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	ja	nein	20	20
16	57 m	ja	nein	D1	ER	3	4+	(+)	-	0,90	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0 R0	I	n.b.	nein	58	58
17	81 w	n.b.	nein	D1	ER	3	4+	-	-	1,54	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0 R0	I	n.b.	ja	24	30

<sup>a</sup> Alter (Jahre); w, weiblich; m, männlich<sup>b</sup> D1-4, 1.-4. Abschnitt des Duodenum<sup>c</sup> AUT, Autopsie; BII, Billroth II; B I, Billroth I; DT, Duodenotomie; ER, endoskopische Resektion<sup>d</sup> GAS IR, Gastrin Immunoreaktivität; SOM IR, Somatostatin Immunoreaktivität; SER IR, Serotonin Immunoreaktivität: - keine Reaktivität; (+), > 0-5 %; 1+, > 5-10 %; 2+, > 10-20 %; 3+, > 20-40 %; 4+, > 40-60 %; 5+, > 60-80 %; 6+ > 8-100 %<sup>e</sup> Ki-67 immunreaktive Zellen je 2000 Tumorzellen<sup>f</sup> Muc, Mucosa; Subm, SubMucosa; Musc, Muscularis<sup>g</sup> Lk, regionale Lymphknotenmetastasen; Leb, Lebermetastasen; \*, gastrinpositive Metastasen<sup>h</sup> PPI, Protonenpumpeninhibitor; Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren über mindestens 6 Wochen vor Diagnose<sup>§</sup> Tod nicht mit FNA-GAS-NET assoziiert

n.b., nicht bekannt; M, Monate



**Tabelle 7:** Klinisch-pathologische Daten zu Patienten mit funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren (FA-GAS-NET) des Duodenum.

Nr.	Alter/Geschlecht <sup>a</sup>	Inzidenz- telle Diagnose	ZES <sup>b</sup>	Lokali- sation <sup>c</sup>	OP <sup>d</sup>	Grös- se (mm)	GAS <sup>e</sup> IR	SOM <sup>e</sup> IR	SER <sup>e</sup> IR	Ki- 67 (%) <sup>f</sup>	Psam- mom- körper	Infiltrations- tiefe <sup>g</sup>	Metas- tasen <sup>h</sup>	TNM	TNM Stadium	PPJ <sup>i</sup>	Rezi- div	Krankheits- freies Überleben (M)	Follow-Up Zeitraum (M)
18	81 w	ja	Ulc duod	D2	AUT	9	3+	(+)	-	0,80	no	Subm, Musc	Lk*	pT2 pN1 pM0	IIIb	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
19	51 w	nein	Ulc duod, Gas	D1	n.b.	8	6+	(+)	-	n.b.	nein	Subm	n.b.	pT1 Nx	n.b.	n.b.	nein	n.b.	n.b.
20	44 m	nein	Diar, Ulc duod, Gas	n.b.	n.b.	n.b.	4+	(+)	(+)	2,3	nein	n.b.	Lk*, Leb	Tx pN1 cM1	IV	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
21	49 m	n.b.	Ulc ventr	n.b.	ER	12	6+	-	-	n.b.	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0	IIa	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
22	54 m	nein	Ulc duod, Gas	n.b.	AUT	n.b.	4+	n.b.	n.b.	n.b.	nein	n.b.	Lk*, Leb*	Tx pN1 pM1	IV	n.b.	nein	n.b.	n.b.
23	51 m	n.b.	Ulc ventr	D1	DT	6	6+	-	-	n.b.	nein	Subm	nein	pT1 cN0 cM0	I	n.b.	nein	48	48
24	57 m	nein	Ulc duod, Ulc ventr, Gas	n.b.	B I, Whip	11	4+	-	-	1,3	nein	Subm, Muc	Lk*	pT2 pN1 cM0	IIIb	nei n	ja	90	353
25	53 w	nein	Ulc duod, Gas	D2	DT, Whip	6	6+	(+)	-	1,3	ja	Subm	Lk*	pT1 pN1 cM0	IIIb	nei n	ja	36	120
26	59 m	nein	Ulc ventr	n.b.	LA	n.b.	6+	-	-	2,3	nein	n.b.	Lk*	Tx pN1 cM0	IIIb	n.b.	nein	84	84
27	38 m	nein	Ulc duod, Ulc ventr	D4	Whip	8	4+	-	-	2,2	nein	Subm, Muc	Lk*	pT1 pN1 cM0	IIIb	ja	nein	168	168
28	48 w	nein	Ulc duod, Gas	D2	DT	6	6+	-	-	7,5	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0	IIa	ja	nein	156	156
29	44 m	n.b.	Ulc duod	D2	Whip	10	3+	(+)	(+)	3,6	nein	Subm, Musc, Pank	Lk*	pT3 pN1 cM0	IIIb	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
30	69 m	nein	Ulc ventr, Diar, Gas	n.b.	LA	n.b.	6+	4+	-	3,0	ja	n.b.	Lk*	Tx pN1 cM0	IIIb	ja	nein	96	96
31	88 w	ja	Ulc duod	D1	Ulc Ex	4	6+	(+)	3+	0,41	nein	Subm, Muc, Musc	n.b.	pT2 Nx	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
32	67 w	ja	Ulc duod	D2	Ulc Ex	4	4+	-	(+)	3,1	ja	Subm	n.b.	pT1 Nx	n.b.	n.b.	nein	0	0 <sup>§</sup>
33	43 m	n.b.	Ulc ventr	n.b.	DT	7	6+	-	-	0,86	nein	Subm, Musc	Lk*	pT1 pN1 cM0	IIIb	n.b.	nein	56	56
34	74 m	nein	Ulc duod, Diar	D1	B II	6	6+	2+	-	1,1	nein	Subm, Muc	nein	pT1 cN0 cM0	I	ja	nein	12	12 <sup>§</sup>
35	39 w	n.a	Ulc duod	n.b.	DT	5	4+	-	-	0,70	nein	Subm	Lk*	pT1 pN1 cM0	IIIb	n.b.	nein	0	0 <sup>§</sup>
36	82 w	ja	Ulc ventr	D1	DT	7	4+	(+)	(+)	0,64	nein	Subm, Musc	nein	pT2 cN0 cM0	IIa	ja	nein	53	53 <sup>§</sup>
37	66 m	nein	Ulc ventr	D2	Whip	17	5+	-	-	1,2	ja	Subm, Muc, Musc	Lk*, Leb*	pT2 pN1 pM1	IV	ja	ja	7	20 <sup>+</sup>
38	80 w	n.b.	Ulc ventr	n.b.	n.b.	3	6+	-	2+	3,4	nein	Subm, Muc	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
39	57 m	nein	Diar, Gas	D1	B II	13	6+	(+)	(+)	2,1	nein	Subm, Muc, Musc	Lk*	pT2 pN1 cM0 R0	IIIb	ja	ja	18	20
40	71 m	ja	Ulc duod	D1	Whip, HEPX	22	5+	(+)	-	11,5	nein	Subm, Muc, Musc	Lk*, Leb*	pT2 pN1 pM1	IV	n.b.	ja	17	19
41	77 m	ja	Ulc ventr	n.b.	Whip	11	4+	(+)	(+)	1,3	nein	Subm, Musc	Lk*	pT2 pN1 cM0	IIIb	nei n	nein	125	125

---

<sup>a</sup> Alter (Jahre); w, weiblich; m, männlich

<sup>b</sup> Symptome des Zollinger-Ellison Syndroms: Ulc duod, Ulcera duodeni; Ulc ventr, Ulcera ventriculi (Ulcerata jeweils rezidivierend und/oder therapieresistent); Diar, Diarrhö; Gas, Hypergastinämie

<sup>c</sup> D1-4, 1.-4. Abschnitt des Duodenum

<sup>d</sup> AUT, Autopsie; LA, Lymphadenektomie, BII, Billroth II; B I, Billroth I; Whip, Whipple-OP; HEPX, Leberteilresektion; DT, Duodenotomie; ER, endoskopische Resektion; Ulc Ex, Ulcusexzision

<sup>e</sup> GAS IR, Gastrin Immunoreaktivität; SOM IR, Somatostatin Immunoreaktivität; SER IR, Serotonin Immunoreaktivität: - keine Reaktivität; (+), > 0-5 %; 1+, > 5-10 %; 2+, > 10-20 %; 3+, > 20-40 %; 4+, > 40-60 %; 5+, > 60-80 %, 6+ > 8-100 %

<sup>f</sup> Ki-67 immunreaktive Zellen je 2000 Tumorzellen

<sup>g</sup> Muc, Mucosa; Subm, Submucosa; Musc, Muscularis; Pank, Pankreas;

<sup>h</sup> Lk, regionale Lymphknotenmetastasen; Leb, Lebermetastasen; \*, gastrinpositive Metastasen

<sup>i</sup> PPI, Protonenpumpeninhibitor: Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren über mindestens 6 Wochen vor Diagnose

<sup>§</sup> Tod nicht mit FA-GAS-NET assoziiert

<sup>\*</sup> Tod mit FA-GAS-NET assoziiert

n.b., nicht bekannt; M, Monate

**Tabelle 8:** Vergleich klinischer und histologischer Merkmale zwischen FNA- und FA-GAS-NET.

Merkmal	Anzahl (%)			p
	FNA-GAS-NET	FA-GAS-NET	Gesamt	
Anzahl Patienten	17	24	41	
Alter [J] ( $\tilde{x}_{0,5}$ (Spannweite))	69,0 (36–81)	57,0 (38–88)	64,0 (36–88)	0,15
Geschlecht männlich	12 (71 %)	15 (63 %)	27 (66 %)	0,59
Tumorgröße [mm] ( $\tilde{x}_{0,5}$ (IQR))	7,0 (3,0)	7,0 (4,5)	7,0 (4,25)	0,32
Lokalisation <sup>b</sup>				
D1	16/16 (100 %)	7/14 (50 %)	23/30 (77 %)	
D2	0	6/14 (43 %)	6/30 (20 %)	
D4	0	1/14 (7 %)	1/30 (3 %)	
Proliferation <sup>a</sup> ( $\tilde{x}_{0,5}$ (IQR))	0,848 (0,217)	1,74 (2,01)	1,09 (1,42)	0,012
Infiltration Submucosa	17/17 (100 %)	20/20 (100%)	37/37 (100%)	
+ Mucosa	7/17 (41 %)	8/20 (40%)	15/37 (40%)	
+ Muscularis	5/17 (29 %)	10/20 (50%)	15/37 (40%)	0,18
+ Pankreas	0	1/20 (5%)	1/37 (3%)	
Zufallsbefunde	12/13 (92 %)	6/18 (33%)	18/31 (58%)	0,0010
PPI <sup>c</sup>	6/9 (67 %)	7/10 (70%)	13/19 (68%)	0,9
Therapie <sup>d</sup>				0,00022
ER	9/14 (64 %)	1/21 (5%)	10/35 (31%)	
Offene Res	4/14 (29 %)	18/21 (86%)	22/35 (63%)	
LK-Metastasen	1/17 (6 %)	15/20 (75%)	16/37 (43%)	0,000023
Lebermetastasen	0	4/20 (20%)	4/37 (11%)	
TNM-Stadien				0,000024
I	13/17 (76 %)	2/20 (10%)	15/37 (40,5%)	
IIa	3/17 (18 %)	3/20 (15%)	6/37 (16,3%)	
IIIb	1/17 (6 %)	11/20 (55%)	16/37 (32,4%)	
IV	0	4/20 (20%)	4/37 (10,8%)	
Rezidive	1/17 (6 %)	5/18 (28%)	6/35 (17%)	0,18
Krankheitsfreies Überleben [M] ( $\tilde{x}_{0,5}$ (IQR))	46,0 (55,0)	50,5 (75,75)	48,0 (67,0)	
Beobachtungszeit [M] ( $\tilde{x}_{0,5}$ (IQR))	46,0 (55,0)	54,5 (101,5)	49,0 (76,0)	

<sup>a</sup> Ki-67 immunreaktive Zellen je 2000 Tumorzellen in %

<sup>b</sup> D1-4, 1.-4. Abschnitt des Duodenums gemäß internationaler Einteilung

<sup>c</sup> PPI, Protonenpumpeninhibitor: Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren über mindestens 6 Wochen vor Diagnose

<sup>d</sup> ER, endoskopische Resektion; Offene Res, Offene Resektionsverfahren

$\tilde{x}_{0,5}$  Median, IQR Interquartilbereich, LK Lymphknoten, J Jahre, M Monate

### 7.3. Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

**ETHIK-KOMMISSION**



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn  
Dr. med. M. Anlauf  
Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Schittenhelmstr. 10  
24105 Kiel

Schwanenweg 20  
D-24105 Kiel  
Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum:  
1.9.2005

#### **Ihr Antrag an die Deutsche Forschungsgemeinschaft**

**Az:** D 430/05 (bitte stets angeben)  
**Vorläuferläsionen und Genetik hereditärer neuroendokriner Tumoren des Duodenum und Pankreas**

**Ihr Schreiben vom:** 21.8.2005 (Eingang 24.8.2005)

Sehr geehrter Herr Kollege Anlauf,

vielen Dank für Ihren obengenannten Antrag einschließlich der Patienteneinwilligungserklärungen. Aus der Einwilligungserklärung für die Blutprobe geht nicht hervor, wieviel ml Blut untersucht werden und ob die Blutuntersuchung im Rahmen einer Routineblutentnahme erfolgt oder ob eine zusätzliche Blutentnahme erfolgt. Bitte ergänzen Sie diese Informationen und senden Sie uns die geänderte Einwilligungserklärung zu.

Nach Durchsicht der Unterlagen durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie ansonsten keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub  
Vorsitzender der Ethik-Kommission  
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT  
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**

**ETHIK-KOMMISSION**



Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Herrn  
Dr. med. M. Anlauf  
Institut für Allgemeine Pathologie und  
Pathologische Anatomie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel  
Michaelisstr. 11  
24105 Kiel

Postadresse:  
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9  
D-24105 Kiel  
Telefon 04 31 / 597-18 09  
Telefax 04 31 / 597-53 33

Datum:

06.01.2006

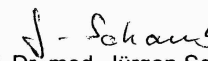
**Ihr Antrag an die Deutsche Forschungsgemeinschaft**

**AZ:** D 430/05 (bitte stets angeben)  
**Vorläuferläsionen und Genetik hereditärer neuroendokriner  
Tumoren des Duodenum und Pankreas**  
**Antrag vom:** 21.8.2005 (Eingang 24.8.2005)  
**Überarb. Antrag:** 02.01.2006

Sehr geehrter Herr Kollege Anlauf,

vielen Dank für die überarbeitete Patienteninformation zu obengenanntem Antrag.  
Nach Durchsicht der Unterlagen durch mich als Vorsitzenden der Ethik-Kommission  
bestehen gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine berufsethischen und  
berufsrechtlichen Bedenken. Eine Versicherung halte ich nicht für notwendig, da bei  
sachgemäßer Blutabnahme, die ich unterstelle, Komplikationen extrem selten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Jürgen Schaub  
Vorsitzender der Ethik-Kommission  
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

#### **7.4. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Günter Klöppel, ehemaliger Direktor des Institutes für Allgemeine Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für die Vergabe des Themas, die Bereitstellung der wissenschaftlichen Infrastruktur, sowie die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung. Die Durchführung dieser Arbeit war nur auf Grund seiner jahrelangen Archivierung neuroendokriner Tumoren möglich.

Insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Röcken, Direktor des Institutes für Allgemeine Pathologie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, möchte ich für die spontane Übernahme der wissenschaftlichen Betreuung nach der Emeritierung Prof. Dr. med. Klöppels und für die Hilfe beim Abschluss der Arbeit danken.

Bei Frau Dr. med. Nele Garbrecht möchte ich mich für die außergewöhnlich gute und insbesondere geduldige Mitbetreuung, für die stets motivierende Unterstützung bei der Durchführung der Arbeiten, sowie für ihre konstruktive Kritik bedanken.

Frau Dr. med. U. Plöckinger, Abteilung für Hepatologie und Gastroenterologie, Charité, Campus Virchow Klinikum Berlin sowie Herrn Dr. med. A. Raffel, Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf, danke ich für die Bereitstellung von Gewebe und Follow-Up-Daten.

Mein weiterer Dank gilt den medizinisch-technischen Assistentinnen Maike Pacena und Anja Bredtmann für die hilfsbereite Unterstützung bei den Laborarbeiten, Waldemar Strauss für die geduldige Hilfe bei der Bildbearbeitung und den anderen Mitarbeitern des Instituts für Pathologie in Kiel für Ihre Unterstützung.

Großer Dank gilt auch meiner Mutter für ihre geduldige Begleitung und motivierende Gespräche. Abschließend möchte ich meiner Frau und meinen Kindern für den finalen Motivationsschub danken, der zur Vollendung dieser Arbeit noch nötig war.

## 7.5. Lebenslauf

### Angaben zur Person

Name: Rosentraeger  
Vorname: Markus Johannes  
Geburtsdatum: 30.07.1981, Eckernförde  
Wohnort: Jägersberg 21, 24103 Kiel  
Familienstand: verheiratet, drei Kinder

### Schulbildung

1988 – 1992 Freie Waldorfschule Kiel  
1992 – 2001 Hans-Geiger-Gymnasium Kiel  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Studium

10/2002 – 09/2003 Studium der Physik an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
10/2003 – 07/2009 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
07/2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
12/2009 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,

### Beruflicher Werdegang

02/2010 – 04/2011 Diakonissenkrankenhaus Flensburg, Assistenzarzt in der Klinik für Urologie  
seit 05/2011 Tätigkeit als Assistenzarzt in der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel

## 7.6. Veröffentlichung

Rosentraeger, M. J., Garbrecht, N., Anlauf, M., Raffel, A., Knoefel, W. T., Wiedenmann, B. & Klöppel, G. (2016). Syndromic versus non-syndromic sporadic gastrin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum: comparison of pathological features and biological behavior. *Virchows Arch* **468**, 277-87.