



Fakultät für Medizin

aus dem Institut für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

der Technischen Universität München

Direktor: Prof. Dr. Wilko Weichert

**Charakterisierung von paragangliomartigen neuroendokrinen
Tumoren des Pankreas**

Matthias Tobias Otto Karl Johannes Christoph Maria

Freiherr von Hornstein

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Wilko Weichert

2. Priv.-Doz. Dr. Guido von Figura

Die Dissertation wurde am 22.01.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2020 angenommen.

Widmung:

Meinen Eltern:

Desi und Jos

Meinen Geschwistern:

Hubertus, Georg, Carolina, Antonia und Christoph

Meinen Großeltern:

Leonie und Hans, Ines und Josef

Meiner Großtante und meinem Großonkel:

Gretel und Fred

1. Inhaltsverzeichnis

1.	Inhaltsverzeichnis	3
2.	Abkürzungsverzeichnis	4
3.	Einleitung.....	5
3.1.	Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas.....	5
3.2.	Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der PanNETs.....	6
3.3.	Histologie neuroendokriner Wachstumsmuster.....	8
3.4.	Neuroendokrine Wachstumsmuster in Bezug zur Hormonproduktion.....	9
3.5.	Ziel und Fragestellung	10
4.	Material und Methoden.....	11
4.1.	Patienten und Gewebe.....	11
4.2.	Methoden.....	11
4.2.1.	Histologie.....	11
4.2.2.	Immunhistochemie	12
4.3.	Statistik.....	14
5.	Ergebnisse.....	15
5.1.	Klinisch-pathologische Daten	15
5.2.	Histologie und Immunhistochemie in 36 konsekutiv resezierten PanNETs	16
5.2.1.	Immunhistochemie	17
5.3.	Histologie und Immunhistochemie der Somatostatin-positiven PanNETs.....	20
5.3.1.	Immunhistochemie	20
5.3.2.	Korrelation der Wachstumsmuster mit der Hormonproduktion.....	23
5.4.	Phäochromozytome	24
5.5.	Neuroendokrine Tumoren des Duodenums	26
6.	Diskussion	29
7.	Zusammenfassung	36
8.	Bildanhang.....	37
8.1.	PanNETs.....	37
8.2.	Phäochromozytome	41
8.3.	Neuroendokrine Tumoren des Duodenums	42
9.	Literaturverzeichnis	43
10.	Abbildungsverzeichnis.....	50
11.	Tabellenverzeichnis.....	51
12.	Diagrammverzeichnis.....	52
13.	Danksagung	53

2. Abkürzungsverzeichnis

ca	circa
CC 1	Cell Conditioner 1
CC 2	Cell Conditioner 2
CD 117	Cluster of Differentiation 117, Tyrosin-Protein Kinase KIT
CD 31	Cluster of Differentiation 31
CD 56	Neurales Zelladhäsionsmolekül 1
CK 18	Zytokeratin 18
cm	Zentimeter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
HE	Hämatoxylin und Eosin
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HPF	High-Power Field
MEN1	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MiB1	Molecular Immunology Borstel (Monoklonaler Antikörper)
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NENs	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokriner Tumor
NF1	Neurofibromatose Typ 1, Morbus Recklinghausen
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP-Präparate	Operationspräparate
PA 22	Verschlüsselungscode für neuroendokrine Tumore des Pankreas
PanNECs	Neuroendokrine Karzinome des Pankreas
PanNENs	Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas
PanNETs	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas
P-Wert	Signifikanzwert
s.u.	Siehe unten
S-100	S-100 Protein
SDH	Succinat-Dehydrogenase (Enzym)
SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2	Succinat-Dehydrogenase-Untereinheiten
SDHB	Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B
TU München	Technische Universität München
usw.	und so weiter
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
versus	gegen(über), im Gegensatz zu
VHL	von-Hippel-Lindau
VIPom	Verner-Morrison-Syndrom
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

3. Einleitung

3.1. Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (PanNENs) sind nahezu in allen Fällen epithelialer Herkunft, und daher Zytokeratin-positiv (Konukiewicz et al. 2018). Sie exprimieren die neuroendokrinen Marker Synaptophysin, neuronenspezifische Enolase (NSE) und in vielen Fällen auch Chromogranin A (Ricardo V. Lloyd et al. 2017). CD 56 ist ein Marker, der in zahlreichen neuroendokrinen Neoplasien zwar positiv, allerdings für neuroendokrine Neoplasien nicht ausreichend spezifisch ist, und daher nur in Kombination mit den oben aufgeführten neuroendokrinen Markern verwendet werden sollte (Kloppel 2011, Konukiewicz et al. 2018). Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2019 teilt die PanNENs anhand morphologischer Kriterien ein und unterscheidet zwischen gut-differenzierten PanNENs, den neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (PanNETs), und schlecht-differenzierten PanNENs, den neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas (PanNECs) (WHO Editorial Board 2019). PanNETs werden anhand des Proliferationsindex oder der Mitoserate in G1-, G2- und G3-Tumoren subklassifiziert. Die PanNETs Grad 3-Kategorie wurde erst 2017 in die WHO-Klassifikation aufgenommen. In diese Kategorie fallen gut-differenzierte neuroendokrine Tumoren, die eine erhöhte Proliferation (über 20%) aufweisen (Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Das immunhistochemische und das genetische Profil der PanNETs G3 entspricht nach bisherigen Kenntnissen weitgehend den der G1- und G2-Tumoren (Konukiewicz et al. 2017, Konukiewicz et al. 2018).

PanNECs sind definitionsgemäß G3 und haben meist eine sehr hohe Proliferation (WHO Editorial Board 2019). Mehrere Arbeiten aus den letzten Jahren haben gezeigt, dass es sich bei PanNETs G3 und PanNECs um unterschiedliche Tumorentitäten mit distinktem morphologischem und genetischem klinischem Profil handelt (Yachida et al. 2012, Konukiewicz et al. 2017, Konukiewicz et al. 2018). Tabelle 1 fasst die Graduierung der PanNENs nach der aktuellen WHO-Klassifikation 2019 zusammen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit NETs des Pankreas, PanNECs werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Tabelle 1: Graduierung der PanNENs nach aktueller WHO-Klassifikation (modifiziert nach WHO 2019) (Ricardo V. Lloyd et al. 2017, WHO Editorial Board 2019)

Klassifikation/ Grade	Mitosen (10HPF) ¹	Ki-67 Proliferationsindex (%) ²
Gut-differenzierte PanNENs		
PanNET G1	< 2	< 3 %
PanNET G2	2 – 20	3 – 20 %
PanNET G3	> 20 %	> 20 %
Schlecht-differenzierte PanNENs		
PanNEC (G3)	> 20 %	> 20 %
kleinzellig		
großzellig		
Gemischte neuroendokrine-nicht-neuroendokrine Neoplasien		

¹ 10 HPF (high-power field) = 2,0 mm², mind. 50 Felder in den Arealen mit der höchsten mitotischen Dichte

² in % von ≥ 500 Tumorzellen in Gegenden mit höchster nukleärer Färbung

3.2. Pathologisch-anatomische und klinische Aspekte der PanNETs

Makroskopisch haben PanNETs im Durchschnitt einen Durchmesser von ca. 2 bis 5 cm (Kulke et al. 2010, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Die Farbe der Tumoren variiert von rötlich bis gelblich. Die Konsistenz der Tumoren ist variabel und kann, je nach Tumorsubtyp, weich oder hart sein. Kleinere PanNETs sind meist scharf begrenzt, wohingegen größere Tumoren eher multinodulär erscheinen und ein invasives Wachstum in die umliegenden Gewebe (z.B. Milz, Duodenum) zeigen können (Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Etwa zwei Drittel der operativ resezierten PanNETs sind im Pankreaskopf lokalisiert (Kent et al. 1981, Venkatesh et al. 1990, Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

Mikroskopisch zeigen PanNETs meist ein typisches organoides, endokrin-typisches Wachstumsmuster (s.u.) (Soga and Tazawa 1971, Cubilla and Hajdu 1975, Hruban RB et al. 2007, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Die Tumorzellen weisen meist einen quaderförmigen Aufbau mit einem eosinophilen, teils basophilen Zytoplasma auf. Das Stroma variiert und zeigt fibrotische Anteile, umgeben von kapillargroßen Gefäßen bis zu Bereichen mit hyalinisiertem Kollagen. Die runden bis ovalen Zellkerne sind meist einheitlich in Größe und Form und haben ein grobkörnig getüpfeltes „Salz und Pfeffer“- Aussehen (Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

PanNETs können sowohl sporadisch, als auch in Form von hereditären Syndromen auftreten. Sporadische PanNETs zeigen in bis zu 44% der Fälle MEN1-, in bis zu 25% der Fälle DAXX- und in bis zu 18% der Fälle ATRX-Mutationen. Zwischen 12% und 14% der Tumoren weisen Alterationen in Genen des mTOR-Signalwegs auf (Corbo et al. 2010, Jiao et al. 2011, Scarpa et al. 2017). In 10% bis 20% der Fälle sind PanNETs mit erblich bedingten Syndromen assoziiert. Dazu zählen z.B. die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1, das Von Hippel-Lindau Syndrom, die Neurofibromatose Typ 1, die tuberöse Sklerose und die Glukagon-Zell-Hyperplasie (Esposito et al. 2015, Sipos et al. 2015, Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

Die relative Häufigkeit der PanNETs beträgt zwischen zwei und fünf Prozent. Die Inzidenz liegt bei unter einem Fall pro 100.000 Personenjahre in der Gesamtbevölkerung (Halfdanarson et al. 2008, Franko et al. 2010, Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

Damit liegen sie hinter den konventionellen duktaalen Adenokarzinomen an zweiter Stelle der malignen Neoplasien des Pankreas (Bosman et al. 2010, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). PanNETs weisen eine gleichmäßige Geschlechterverteilung bei hoher Altersspanne auf. Die höchste Inzidenz befindet sich zwischen 30 und 60 Jahren, wobei die Inzidenz von PanNETs über die letzten 40 Jahre stetig zugenommen hat. Dieser stetige Anstieg über die letzten 40 Jahre ist vermutlich in erster Linie auf die verbesserte Diagnostik zurückzuführen (Boyar Cetinkaya et al. 2017, Leoncini et al. 2017, Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

Alle PanNETs sind potentiell maligne aber wachsen in der Regel langsam. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 82,7%, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 73,6% (Rindi et al. 2012). Klinisch symptomatisch werden PanNETs in der Regel erst in lokal fortgeschrittenen Stadien bei zunehmender Tumorgröße, Invasion angrenzender Organe oder Fernmetastasen (Ricardo V. Lloyd et al. 2017, WHO Editorial Board 2019). Metastasen können sowohl als regionäre Lymphknotenmetastasen als auch als Fernmetastasen vorkommen. Fernmetastasen treten vor allem in späten Tumorstadien auf, betreffen zunächst die Leber und können im Verlauf in nahezu jeder Lokalisation vorkommen (Kent et al. 1981, Venkatesh et al. 1990, Hruban RB et al. 2007, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Eine Expression von SSTR2 und SSTR5 zeigen Hinweise auf eine günstigere Prognose (Song et al. 2016). Funktionell aktive PanNETs, d.h. Hormon-produzierende PanNETs, welche klinisch mit einer charakteristischen Hormon-assoziierten Symptomatik einhergehen werden entsprechend des produzierten Hormons als Insulinom, Glukagonom, Gastrinom, Somatostatinom, VIPom, usw. bezeichnet. Nicht-funktionelle Tumoren sind nicht mit der Produktion von Hormonen assoziiert (Ricardo V.

Lloyd et al. 2017, WHO Editorial Board 2019). Zur Häufigkeit und zur hormonellen Symptomatik funktioneller PanNETs siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Einteilung und Charakteristika der neuroendokrinen Pankreastumoren (Tabelle modifiziert) (Komminoth and Perren 2015)

PanNEN	Geschlecht	Häufigkeit	Malignität	Syndrom	Symptome
Funktionell inaktiver Tumor	m = w	50 – 70 %	> 75 %		Keine hormonelle Symptomatik
Insulinom	m ≤ w	40 – 70 %	5 – 10 %	Insulinom-Syndrom	Hypoglykämie
Gastrinom	m > w	10 – 20 %	60 – 90 %	Zollinger-Ellison-Syndrom	Peptische Ulzera, Diarrhöe
VIPom	m ≤ w	3 %	80 %	Verner-Morrison-Syndrom	Wässrige Diarrhöe, Hypochlorhydrie, Hypokaliämie, Anämie
Glukagonom	m ≤ w	1 %	60 %	Glukagonom-Syndrom	Nekrolytisches migratorisches Erythem, Glossitis, Mundwinkelrhagaden, Diabetes mellitus, Gewichtsverlust
Somatostatinom	m < w	< 1%	70 %	Somatostatin-Syndrom	Diabetes mellitus, Steatorrhöe, Cholelithiasis

m=männlich, w=weiblich

3.3. Histologie neuroendokriner Wachstumsmuster

Die Klassifikation neuroendokriner Tumoren anhand des Wachstumsmusters geht bis weit in das letzte Jahrhundert zurück und wurde Anfang der siebziger Jahre maßgeblich von Jun Soga und Kenji Tazawa geprägt. Soga und Tazawa unterschieden bei neuroendokrinen Neoplasien unterschiedlicher Lokalisationen (Bronchus, Magen, proximales Duodenum, Pankreas, Dünndarm, Appendix, Kolon, Rektum) vier distinkte Wachstumsmuster (Typ A-D) und ein gemischtes Wachstumsmuster. Insgesamt wurden in der Arbeit von Soga und Tazawa 62 Fälle analysiert, wobei das Pankreas mit nur zwei Fällen nicht repräsentativ abgebildet wurde. Als Wachstumsmuster Typ A wurden Neoplasien mit solide-nestartigem Aufbau bezeichnet. Ein Typ B Wachstumsmuster zeichnet sich durch trabekuläre oder bandartige, häufig-anastomosierende Tumorzellen aus. Wachstumsmuster Typ C bestehen aus Tumorzellen mit tubulärer, azinärer oder rosettenartiger Wuchsform. Als Typ D Wachstumsmuster wurden Neoplasien mit geringerer oder atypischer Differenzierung bezeichnet. Gemischte Wachstumsmuster lagen bei einer Kombination aus den Mustern A-D vor (Soga and Tazawa 1971).

Übertragen auf das Pankreas ist aus der Literatur bekannt, dass die oben genannten Wachstumsmuster in PanNETs zwar vorkommen, die Einteilung aber nicht vollständig ist

(Garbrecht et al. 2008, Konukiewicz et al. 2011, McCall et al. 2012, Klöppel 2015) und um weitere im Pankreas vorkommende Wachstumsmuster ergänzt werden müsste. Dazu zählen vor allem die Tumoren mit sklerosierendem, zystischem und paragangliomartigem Wachstumsmuster.

3.4. Neuroendokrine Wachstumsmuster in Bezug zur Hormonproduktion

Es hat sich gezeigt, dass spezielle neuroendokrine Wachstumsmuster in verschiedenen Organen charakteristischerweise mit einer bestimmten Hormonproduktion assoziiert sind. Burke et al. haben herausgefunden, dass sporadische und NF1-assoziierte duodenale Somatostatin-positive NETs häufig ein pseudoglanduläres Muster mit Psammomkörpern aufweisen und in der Regel an der Papilla Vateri lokalisiert sind (Burke et al. 1989). NETs des terminalen Ileums sind in nahezu allen Fällen Serotonin-positiv und zeigen ein solides, nestartiges Wachstumsmuster mit peripherer Palisadenstellung der Tumorzellen (Burke et al. 1997). Das Wachstumsmuster medullärer Schilddrüsenkarzinome ist klassischerweise solide mit Zellnestern und weist in etwa 80% der Tumoren Amyloid auf, das aus abgelagertem Calcitonin entsteht, welches durch den Tumor verstärkt sezerniert wird (Franc et al. 1998, Chernock and Hagemann 2015).

Das Pankreas nimmt in Bezug auf die Heterogenität der neuroendokrinen Wachstumsmuster eine besondere Stellung ein, und steht hier im Kontrast zu den vergleichsweise homogenen NETs des terminalen Ileums. Gleiches gilt für die Heterogenität der Hormonproduktion (nicht-Hormon-produzierend/monohormonal/multihormonal). Einige Wachstumsmuster konnten mit der Produktion eines bestimmten Hormons assoziiert werden. Konukiewicz et. al haben dargelegt, dass zystisch wachsende PanNETs in 63% der Fälle Glukagon exprimieren (Konukiewicz et al. 2011). Serotonin-produzierende PanNETs sind mit einem trabekulär-sklerosierenden Wachstumsmuster assoziiert (Shi et al. 2010, McCall et al. 2012), gerade einmal 16% der Serotonin-negativen PanNETs zeigten ein ähnliches Wachstumsmuster (McCall et al. 2012). Insulin-produzierende PanNETs weisen in der Regel ein trabekuläres oder solides Wachstumsmuster auf (Ricardo V. Lloyd et al. 2017).

Das paragangliomartige Wachstumsmuster konnte in Einzelfällen mit der Produktion von Somatostatin assoziiert werden (Garbrecht et al. 2008). Paragangliomartige PanNETs zeigen durch ihren zytologischen und histologischen Aufbau mit typischem „Zellballenmuster“ Ähnlichkeiten zu Paragangliomen und Phäochromozytomen, also endokrinen Neoplasien nicht-epithelialen Ursprungs. In der Literatur existieren eine Reihe von Fallberichten, die das

Vorkommen von primären pankreatischen Paragangliomen suggerieren, wobei die pathologisch-anatomischen Berichte in den einzelnen Fallberichten unvollständig, bzw. inkonklusiv sind und daher nicht klar wird, ob es sich bei einigen dieser Fälle nicht möglicherweise um paragangliomartige PanNETs handelt (Bartley et al. 1966, Cope et al. 1974, Zamir et al. 1984, Malthouse et al. 1992, Fujino et al. 1998, Parithivel et al. 2000, Ohkawara et al. 2005, Kim et al. 2008, Tsukada et al. 2008, He et al. 2011, Higa and Kapur 2012, Al-Jiffry et al. 2013, Borgohain et al. 2013, Straka et al. 2014, Zhang et al. 2014, Meng et al. 2015, Ginesu et al. 2016, Lin et al. 2016, Nguyen et al. 2018). Systematische Arbeiten zur Charakterisierung von paragangliomartigen PanNETs existieren bisher nicht. Eine definitive Abgrenzung der PanNETs zu primären pankreatischen Paragangliomen ist allerdings vor allem im Hinblick auf das klinisch-therapeutische Vorgehen essentiell.

3.5. Ziel und Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist die ausführliche Charakterisierung von PanNETs hinsichtlich des histologischen Wachstumsmusters in Assoziation zur Hormonproduktion. Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei insbesondere auf den PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster. Im Einzelnen sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie viele OP-Präparate von PanNETs finden sich im Institutsarchiv in den Jahren von 2007 bis 2017?
2. Wie ist die Verteilung der histologischen Wachstumsmuster?
3. Wie häufig ist das paragangliomartige Wachstumsmuster?
4. Wie häufig ist die Expression der Inselhormone in PanNETs?
5. Gibt es eine Assoziation zwischen dem paragangliomartigen Wachstumsmuster und der Somatostatin-Expression?
6. Was sind die Gemeinsamkeiten und Unterschiede von paragangliomartigen PanNETs und Phäochromozytomen?
7. Wie ist die Beziehung von paragangliomartigen PanNETs zu Somatostatin-produzierenden NETs des Duodenums?

4. Material und Methoden

4.1. Patienten und Gewebe

Zur Akquirierung der Fälle wurde sowohl das hausinterne, als auch das Archiv des Konsultationszentrums für neuroendokrine Tumoren des Instituts für Pathologie der Technischen Universität München herangezogen. Beide Archive wurden mit den Stichworten „Neuroendokrine Tumoren des Pankreas“, „Neuroendokrine Karzinome des Pankreas“, „Somatostatin-produzierende neuroendokrine Tumoren“, „PA 22“, „NET Pankreas“ und „NEC Pankreas“ durchsucht. Nach „NEC Pankreas“ wurde deshalb gesucht, da einige Tumoren, die nach der alten WHO-Klassifikation als PanNECs klassifiziert wurden, nach der neuen WHO-Klassifikation von 2017 und 2019 als PanNETs klassifiziert werden. Bei allen Fällen handelte es sich um Formalin-fixierte und in Paraffin eingebettete Operationspräparate. Biopsie-Material und zytologische Proben wurden nicht eingeschlossen. Folgende Merkmale wurden bestimmt: Diagnose, Tumorgöße, Alter und Geschlecht. Als Kontrollgruppe dienten zehn Phäochromozytome und zehn Somatostatin-positive neuroendokrine Tumoren des Duodenums. Die Untersuchungen wurden von der Ethikkommission der TU München genehmigt (Dokumentenummer: 281/19s).

4.2. Methoden

4.2.1. Histologie

Von den Paraffinblöcken wurden jeweils zwei Mikrometer dicke Schnitte mit einem Mikrotom angefertigt und mittels Hämatoxylin und Eosin (HE) gefärbt, die Standardfärbung in der histopathologischen Routinediagnostik. Hierzu wurden die Schnittpräparate mit Xylol entparaffiniert und in absteigender Alkoholreihe rehydriert. Anschließend erfolgte die Anfärbung saurer Strukturen mit Hämatoxylin nach Mayer. Nach kurzem Spülen mit destilliertem Wasser wurden die basischen Strukturen mit Eosin gegengefärbt, gefolgt von einer erneuten Spülung mit destilliertem Wasser. Abschließend wurde zur Fixierung der Gewebeproben die Alkoholreihe in aufsteigender Reihenfolge durchlaufen und mit Pertex eingedeckt (Welsch et al. 2014).

Alle Tumoren wurden gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation von 2017 und 2019 eingeteilt (Ricardo V. Lloyd et al. 2017, WHO Editorial Board 2019) und anhand ihres prädominanten

histologischen Wachstumsmusters klassifiziert. Das histologische Wachstumsmuster war dann prädominant, wenn es auf einem Schnittpräparat mehr als 50% der Tumorfläche einnahm. Die Tumoren wurden in die folgenden typischen neuroendokrinen Wachstumsmuster unterteilt: solide, trabekulär, pseudoglandulär, azinär, diffus und alveolär.

Lag bei soliden PanNETs ein typisches „Zellballenmuster“ vor, wurde der Tumor als „paragangliomartig“ subklassifiziert. Zur Vereinfachung und besseren Unterscheidung wurde das solide-paragangliomartige Wachstumsmuster als „paragangliomartig“ angegeben. Lag neben dem prädominanten Wachstumsmuster noch ein zweites Muster vor, wurde dies vermerkt. Ebenso wurden Besonderheiten der Morphologie des Tumorstromas, falls vorhanden, festgehalten.

4.2.2. Immunhistochemie

Zur immunhistochemischen Beurteilung der Fälle wurden Färbungen für Synaptophysin, Chromogranin A, MiB1, Somatostatin, CD 31, CK 18, S-100, Insulin, Glukagon und Pankreatisches Polypeptid (PP) angefertigt. Für die Somatostatin-positiven Fälle wurden zudem immunhistochemische Färbungen für SDHB und CD 117 durchgeführt. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der verwendeten Antikörper.

Tabelle 3: Immunhistochemische Antikörper

Antikörper	Klon	Verdünnung	Kontrollgewebe	Hitzeinduzierte Vorbehandlung	Inkubationszeit der Antikörper	Firma
Synaptophysin	Polyklonal	Vorverdünnt	Ileum	CC1 mild	32 min	Ventana
Chromogranin	LK2H10	1 : 5000	Pankreas	CC1 mild	32 min	Boehringer
Ki-67	MIB-1	1 : 50	Appendix	CC1 mild	20 min	Dako
Somatostatin	Polyklonal	1 : 1000	Pankreas	CC1 mild	28 min	Dako
CD 31	Jc-70A	1 : 50	Plazenta	CC1 standard	28 min	Dako
CK 18	CY-90	1 : 2000	Appendix	CC1 mild	16 min	Sigma - Aldrich
S-100	Polyklonal	1 : 6000	Appendix	CC1 mild	28 min	Dako
Insulin	HUI-018	1 : 1000	Pankreas	CC1 mild	28 min	Novoclone
Glukagon	Polyklonal	1 : 100	Pankreas	CC2 mild	32 min	Cell Marque
PP	Polyklonal	1 : 2000	Pankreas	CC1 mild	20 min	Dako
SDHB	Polyklonal	1 : 200	Paragangliom	CC1 standard	32 min	Sigman - Aldrich
CD 117	C-Kit	1 : 200	Colon	CC1 standard	20 min	Dako

Färbeprotokoll

Das Färbeprotokoll ist mit Ausnahme von speziellen Zwischenschritten bei allen Färbungen ähnlich. Alle Färbungen wurden mit Hilfe des „BenchMark XT“ von VENTANA durchgeführt. Im Folgenden wird eine Übersicht über den Ablauf der Färbungen gegeben. Der Cell Conditioner CC 1 von Roche entspricht laut Herstellerangaben einem Citratpuffer, CC 2 von Roche einem EDTA-Puffer. Die Angaben zu den jeweiligen Cell Conditioner mit „mild“ und „standard“ beziehen sich auf die Einwirkzeit. „Mild“ entspricht einer Einwirkzeit von 30 Minuten, „standard“ einer Einwirkzeit von 60 Minuten.

Zunächst erfolgte eine Hitzevorbehandlung des Objektträgers. Nach mehrmaligem Waschen wurden die Objektträger auf 76 Grad Celsius aufgeheizt. Danach wurden die Objektträger erneut gewaschen und die Präparate anschließend deparaffiniert. Als nächstes erfolgte eine hitzeinduzierte Vorbehandlung mit CC 1 oder CC 2 bei 95 Grad (siehe Tabelle 3). Nach mehrmaligem Spülen wurden die Objektträger auf 37 Grad Celsius erhitzt. Anschließend erfolgte für alle Färbungen die Titration mit dem entsprechenden Antikörper. Die Verdünnungen und die dazugehörigen Antikörper mit Inkubationszeit sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Danach wurde wieder gespült und die Objektträger erneut auf 37 Grad Celsius erhitzt. Anschließend wurden die Antikörper mit dem „ultraView Universal DAB Detection Kit“ von VENTANA nachgewiesen. Daraufhin wurde bei den Präparaten, nach mehrmaligem Spülen mit Reaktionspuffern und Aufheizen der Objektträger auf 37 Grad Celsius, die entsprechende Gegenfärbung mit Hämatoxylin durchgeführt (Inkubationszeit von 8 Minuten). Zum Schluss erfolgte die Nach-Gegenfärbung mit „Bluing Reagent“, einer wässrigen Lösung von gepuffertem Lithiumcarbonat (Inkubationszeit von 4 Minuten) und mehrfachen Spülen.

Auswertung

Im Fall von Synaptophysin, Chromogranin A, CK 18, SDHB, S-100, Somatostatin, Insulin, Glukagon und PP wurden zytoplasmatische-, im Fall von S-100 und Ki-67 nukleäre- und im Fall von CD 31 und CD 117 membranäre Positivität als spezifisch gewertet. Bei Positivität wurde jeweils zwischen vereinzelter (< 5%), fokaler und diffuser Positivität unterschieden. Der Proliferationsindex wurde mit Hilfe des MiB1 Antikörpers in dem Areal mit der höchsten Proliferationsrate bestimmt (Ricardo V. Lloyd et al. 2017, WHO Editorial Board 2019).

4.3. Statistik

Die Statistik wurde mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS 26.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) ausgewertet. Die histologischen Wachstumsmuster wurden mit der Hormonproduktion unter Verwendung des Chi-Quadrats und des exakten Fisher-Tests korreliert. Ein P-Wert von $< 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

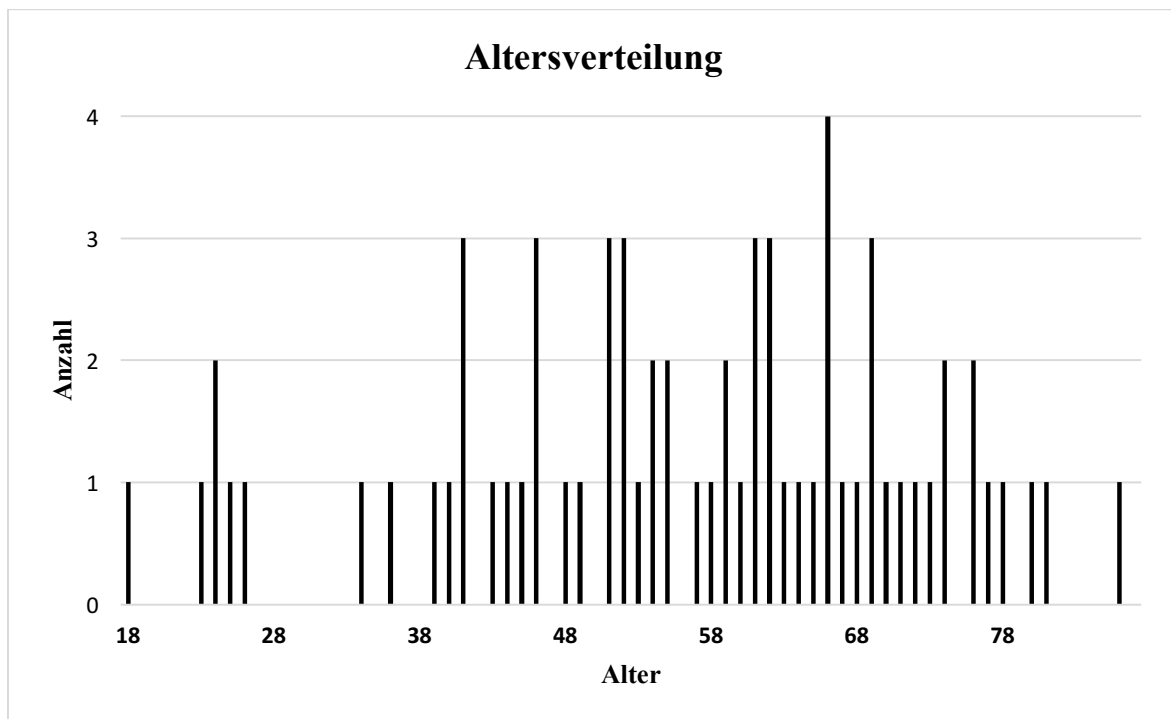
5. Ergebnisse

5.1. Klinisch-pathologische Daten

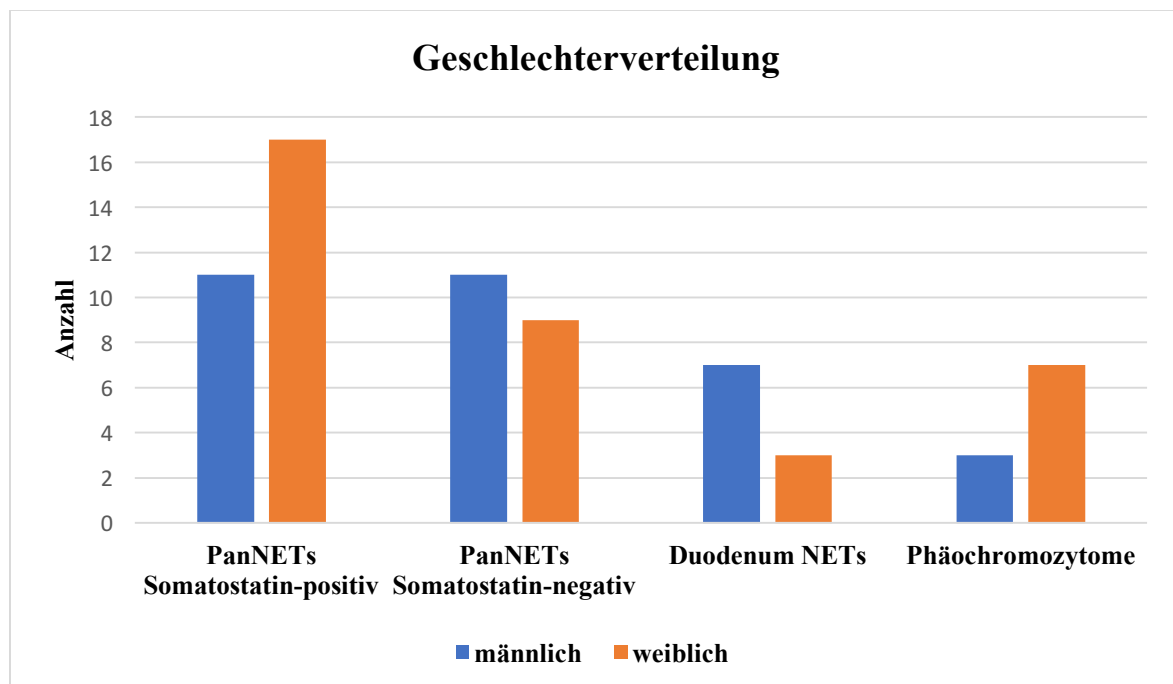
Insgesamt wurden 86 PanNETs in dem hausinternen Archiv von 2007 bis 2017 gefunden. Davon wurden 36 Fälle in die Studie eingeschlossen. Bei den übrigen Fällen handelte es sich um Biopsiematerial, zytologisches Material oder um Konsiliarfälle, welche in der Serie der hausinternen Fälle nicht berücksichtigt wurden. Zusätzlich wurden in einem zweiten Schritt aus dem Konsultationsarchiv für neuroendokrine Tumoren die Serie der Somatostatin-produzierenden Tumore um zwölf Somatostatin-positive Tumoren erweitert. Insgesamt wurden demnach 48 PanNETs untersucht. Als Kontrollgruppe dienten zehn Somatostatin-positive NETs des Duodenums und zehn Phäochromozytome.

Von den 68 in die Studie eingeschlossenen Patienten war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 86 Jahre alt, bei einem mittleren Alter von 56,1 Jahren (Diagramm 1).

Diagramm 1: Altersverteilung



32 Patienten waren männlich und 36 weiblich. Diagramm 2 zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Geschlechter innerhalb der verschiedenen Gruppen.

Diagramm 2: Geschlechterverteilung

Die durchschnittliche Tumorgröße der 68 Fälle betrug 4,0 cm. Der kleinste Tumor war 0,5 cm, der größte Tumor 18 cm groß. In fünf Fällen konnte keine genaue Tumorgröße ermittelt werden.

5.2. Histologie und Immunhistochemie in 36 konsekutiv resezierten PanNETs

Es wurden 36 konsekutiv resezierte PanNETs von 2007 bis 2017 untersucht. 18 Patienten waren männlich, 18 weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 55,5 Jahren. Der jüngste Patient war bei Erstdiagnose 18 Jahre und der älteste 81 Jahre alt. Der kleinste Tumordurchmesser lag bei 0,6 cm, der größte Tumor war 16 cm groß, bei einem Größendurchschnitt von 4,0 cm. In einem Fall konnte keine Tumorgröße ermittelt werden.

Sieben PanNETs (19%) zeigten ein paragangliomartiges Wachstumsmuster, wovon ein PanNET zusätzlich eine sekundäre trabekuläre Komponente aufwies. 17 PanNETs (47%) zeigten ein solides Wachstumsmuster, davon hatten fünf Fälle eine zusätzliche trabekuläre und ein Fall eine zusätzliche pseudoglanduläre Komponente. Zwölf PanNETs (33%) zeigten ein trabekuläres Wachstumsmuster, wovon jeweils fünf Tumoren eine zusätzliche pseudoglanduläre und solide Komponente aufwiesen. Ein PanNET mit trabekulärem Muster

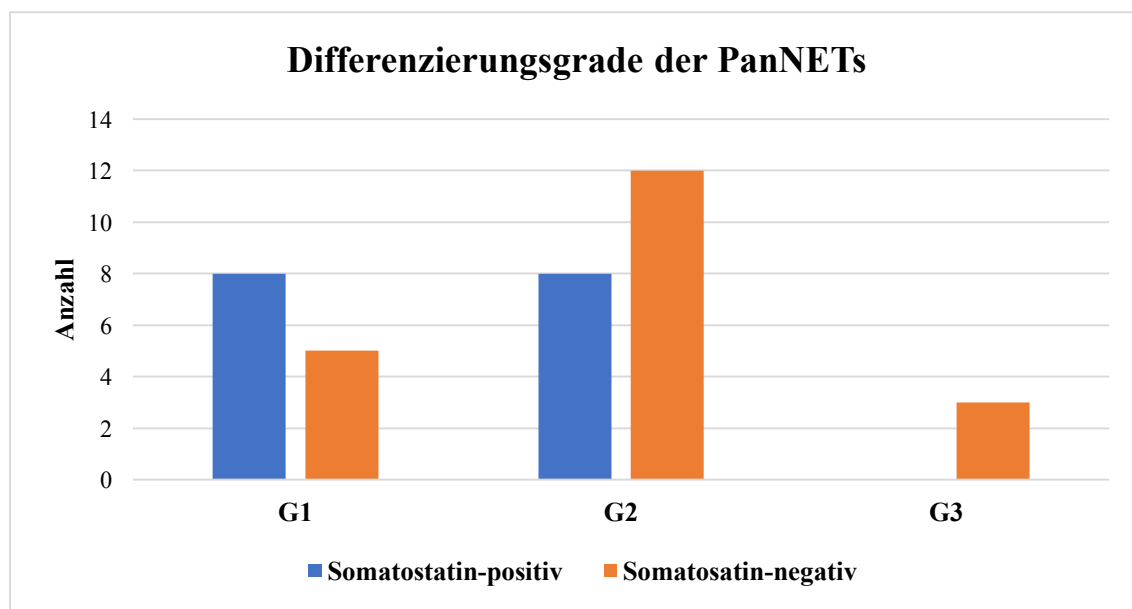
fiel zusätzlich durch ein sklerosiertes Stroma auf (hier als gyriformes Wachstum bezeichnet). In Abbildung 1 im Bildanhang sind die drei typischen Wachstumsmuster (paragangliomartig, solide und trabekulär) in PanNETs abgebildet.

5.2.1. Immunhistochemie

Alle 36 PanNETs waren diffus Synaptophysin- und Zytokeratin-positiv. Mit Ausnahme von zwei Fällen waren alle PanNETs Chromogranin A-positiv, davon waren 29 diffus, vier fokal und in einem Fall einzelne Zellen positiv. 13 PanNETs (36%) wurden als G1-, 20 (56%) als G2- und drei (8%) als G3-Tumoren klassifiziert. Abbildung 2 im Bildanhang zeigt den Ki-67 Index eines G1- und G2-Tumors.

16 PanNETs (44%) waren Somatostatin-positiv, drei Fälle zeigten eine diffuse und sechs Fälle eine fokale Somatostatin-Positivität. Sieben Fälle hatten zumindest einzelne Somatostatin-positive Zellen. Diagramm 3 zeigt eine Übersicht der Differenzierungsgrade der PanNETs in Abhängigkeit zur Somatostatin-Positivität.

Diagramm 3: Übersicht der Differenzierungsgrade der PanNETs (2007 – 2017)

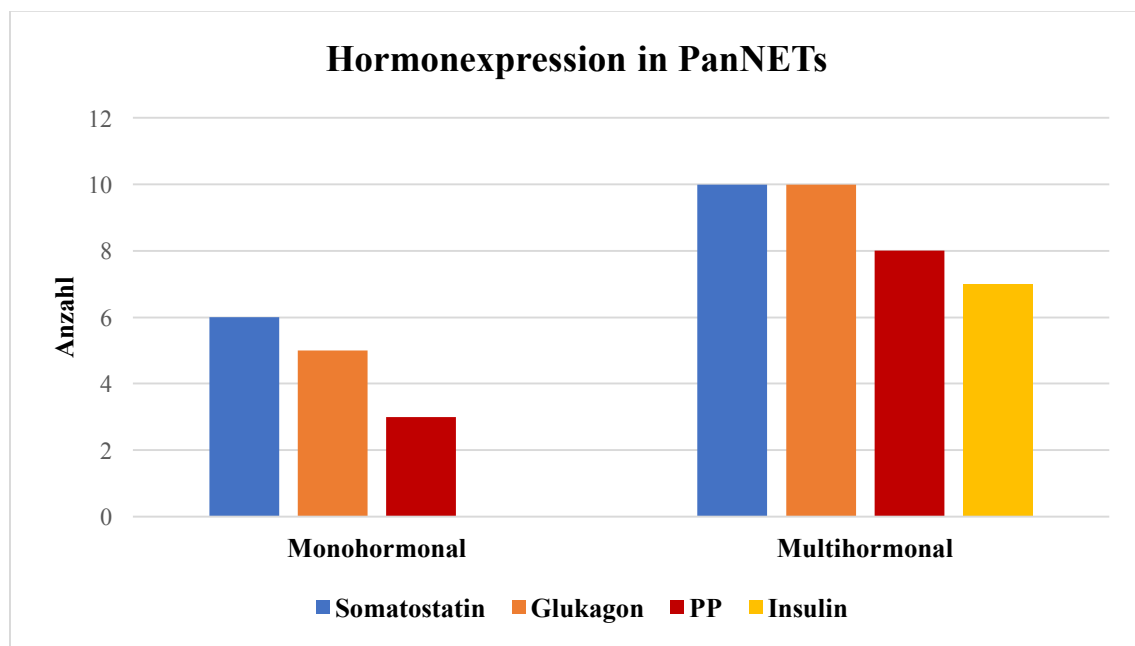


14 Tumoren (39%) waren monohormonal, 14 (39%) multihormonal und acht (22%) zeigten keine Hormonexpression. Von den monohormonalen PanNETs exprimierten sechs (43%) Somatostatin, fünf (36%) Glukagon und drei PanNETs (21%) PP. Keiner der PanNETs zeigte eine monohormonale Expression von Insulin. Von den multihormonalen PanNETs

exprimierten zehn (71%) Somatostatin, zehn (71%) Glukagon, acht (57%) PP und sieben PanNETs (50%) Insulin (siehe Diagramm 4). Abbildung 3 im Bildanhang zeigt die Expression von Somatostatin, Insulin, Glukagon und PP in PanNETs.

Von den sieben PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster waren alle Fälle (100%) Somatostatin-, zwei (29%) Insulin-, zwei (29%) Glukagon- und ein Fall (14%) PP-positiv.

Diagramm 4: Hormonexpression in PanNETs von 2007 – 2017



Acht Fälle (22%) hatten S-100-positive Sustentakularzellen. Die Tumorzellen waren in 16 Fällen (44%) S-100-positiv, teils zytoplasmatisch (13 Fälle), teils nukleär (1 Fall) und in zwei der Fälle sowohl zytoplasmatisch, als auch nukleär (Abbildung 4 im Bildanhang).

Jeweils zwei trabekuläre und paragangliomartige PanNETs, sowie ein solider PanNET zeigten ein auffälliges kapillarreiches Gefäßmuster, vier dieser fünf Fälle (80%) waren Somatostatin-produzierende Tumoren. Abbildung 5 im Bildanhang zeigt den Vergleich von einem normalen CD 31- mit einem kapillarreichen CD 31-Gefäßmuster.

Tabelle 4 fasst die klinisch-pathologischen Daten der PanNETs aus der Routinediagnostik von 2007 bis 2017 zusammen. Bei zwei angegebenen Wachstumsmustern entspricht das zuerst Angegebene dem prädominanten Wachstumsmuster, das zweite angegebene Wachstumsmuster entspricht der zusätzlich vorhandenen sekundären Komponente.

Tabelle 4: Fallübersicht der PanNETs von 2007 – 2017

Fall	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Histologie	Immunhistochemie									
					Syn	CG	Ki-67	Som	S-100	CK 18	CD 31	Insulin	Glukagon	PP
1	44	m	6,0	trabekulär, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+++	((z))	+++	n	-	-	++
2	40	w	2,2	trabekulär, gyriform	+++	++	< 3%	+	(z)	+++	n	+	+	-
3	34	w	3,2	solide	+++	+++	< 3%	++	z	+++	n	++	-	++
4	52	m	14	trabekulär, pseudoglandulär	+++	-	< 3%	++	-	+++	kap	-	-	-
5	48	m	1,9	trabekulär, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+	-	+++	n	+++	+++	-
6	71	m	1,7	solide	+++	+++	3%	++	z, s	+++	n	-	-	-
7	72	w	3,5	solide, trabekulär	+++	++	5%	+	z	+++	n	+	+	+
8	77	w	2,6	paragangliomartig	+++	+++	4%	++	-	+++	n	-	-	-
9	73	w	3,0	paragangliomartig	+++	+++	19%	++	-	+++	n	-	-	-
10	67	m	1,5	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	++	z	+++	n	-	++	-
11	23	m	4,0	trabekulär, solide	+++	+++	5%	+	-	+++	kap	+++	+	-
12	36	m	2,2	paragangliomartig	+++	+++	3%	+	z	+++	n	-	-	-
13	46	w	5,1	solide	+++	+++	18%	+	z	+++	n	-	-	-
14	52	w	0,7	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+++	((s))	+++	kap	-	-	++
15	62	w	1,7	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+	((s))	+++	n	+++	-	-
16	60	w	4,5	paragangliomartig, trabekulär	+++	+++	4%	+++	z, s	+++	kap	++	+	-
17	54	m	5,0	solide, trabekulär	+++	+++	4%	-	s	+++	kap	-	++	-
18	78	w	16	solide	+++	+	25%	-	-	+++	n	-	-	+
19	62	m	3,2	trabekulär, solide	+++	+++	7%	-	-	+++	n	-	++	-
20	41	m	0,7	solide, trabekulär	+++	+++	6%	-	z, s	+++	n	-	+	-
21	76	m	9,0	trabekulär, solide	+++	+++	< 3%	-	-	+++	n	-	-	+
22	43	w	1,7	solide	+++	+++	4%	-	-	+++	n	-	++	-
23	68	w	5,5	solide	+++	++	25%	-	-	+++	n	-	-	-
24	46	m	2,8	solide	+++	+++	< 3%	-	-	+++	n	-	+++	+
25	52	w	3,5	solide, trabekulär	+++	+++	21%	-	z	+++	n	-	-	-
26	81	w	n/a	trabekulär, pseudoglandulär	+++	-	< 3%	-	-	+++	n	-	++	-
27	69	m	0,8	solide, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	-	z, nu	+++	n	-	+++	++
28	61	w	3,8	solide	+++	+++	10%	-	z	+++	n	-	-	+
29	54	m	0,6	trabekulär	+++	+++	8%	-	-	+++	n	-	++	++
30	45	w	4,0	trabekulär, solide	+++	++	12%	-	(z)	+++	n	-	-	-
31	58	m	3,5	trabekulär, solide	+++	+++	4%	-	-	+++	n	-	++	++
32	41	w	3,2	trabekulär, pseudoglandulär	+++	+++	12%	-	(nu)	+++	n	-	-	-
33	55	w	3,0	solide	+++	+++	< 3%	-	(z, s, nu)	+++	n	-	-	-
34	66	m	7,5	solide, trabekulär	+++	+++	5%	-	-	+++	n	-	-	-
35	18	m	1,4	solide	+++	+++	15%	-	(s)	+++	n	-	-	-
36	74	m	6,0	solide	+++	+++	10%	-	-	+++	n	-	-	-

w=weiblich, m=männlich, Syn= Synaptophysin, CG=Chromogranin A, Ki-67=Proliferationsindex, Som=Somatostatin, PP=Pankreatisches Polypeptid, (+++)=diffus positiv, (++)=fokal positiv, (+)=vereinzelt positive Zellen, (-)=negativ, n=normal, kap=kapillarreich, z=diffuse zytoplasmatische Positivität, (z)=fokale zytoplasmatische Positivität, ((z))=vereinzelt zytoplasmatische Positivität, nu=diffuse nukleäre Positivität, (nu)=fokale nukleäre Positivität, s=diffus positive Sustentakularzellen, (s)=fokal positive Sustentakularzellen, ((s))=vereinzelt positive Sustentakularzellen

5.3. Histologie und Immunhistochemie der Somatostatin-positiven PanNETs

In diesem Abschnitt werden alle Somatostatin-positiven PanNETs (n=16) aus der konsekutiv-resezierten Serie von 2007 bis 2017 zuzüglich der zwölf Somatostatin-positiven Konsultationsfälle behandelt. Somit wurden insgesamt 28 Somatostatin-positive PanNETs untersucht. Elf Patienten waren männlich (39%), 17 weiblich (61%). Das durchschnittliche Alter innerhalb der Gruppe der Somatostatin-positiven PanNETs betrug 53,7 Jahre, das Alter variierte zwischen 23 und 77 Jahren. Der kleinste Tumordurchmesser lag bei 0,7 cm, der größte Tumor war 14 cm groß, bei einem Größendurchschnitt von 3,9 cm. In drei Fällen konnte keine Tumorgröße ermittelt werden.

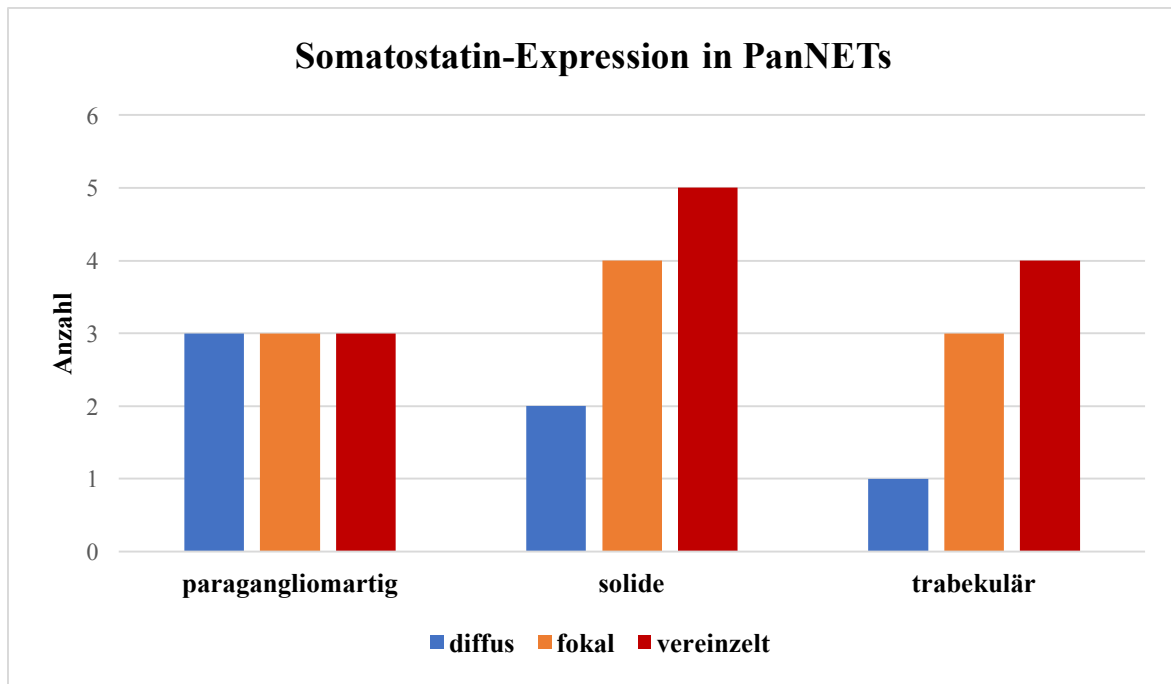
Neun PanNETs (32%) hatten ein paragangliomartiges Wachstumsmuster, einer davon zeigte eine zusätzliche trabekuläre Komponente. Elf PanNETs (39%) hatten ein solides Wachstumsmuster, davon wiesen vier Fälle eine zusätzliche trabekuläre und ein Fall eine zusätzliche glanduläre Komponente auf. Acht PanNETs (29%) zeigten ein trabekuläres Wachstumsmuster, wovon einige Tumoren eine pseudoglanduläre (3 Fälle), solide (1 Fall), gyriforme (1 Fall) und ein Fall eine zusätzliche paragangliomartige Komponente aufwies.

5.3.1. Immunhistochemie

Alle 28 Somatostatin-positiven PanNETs waren diffus Synaptophysin- und Zytokeratin-positiv. Bis auf zwei Fälle exprimierten alle Fälle Chromogranin A., in 22 PanNETs (79%) mit einer diffusen und in vier Fällen (14%) mit einer fokalen Positivität. Der Ki-67 Index variierte zwischen < 3% und 25%. 15 Fälle (54%) wurden als G1-, zwölf (43%) als G2- und ein Fall (4%) als G3-Tumor klassifiziert.

Sechs der PanNETs (21%) waren diffus und zehn (36%) fokal positiv für Somatostatin. Zwölf Fälle (43%) zeigten einzelne Somatostatin-positive Zellen. In Diagramm 5 wird das Wachstumsmuster in Bezug auf eine diffuse, fokale und vereinzelte Somatostatin-Positivität dargestellt.

Neun PanNETs (32%) waren monohormonal, die übrigen 19 Fälle (68%) waren multihormonal, davon waren neun (47%) Insulin-, elf (58%) Glukagon- und elf (58%) PP-positiv. Von den neun Somatostatin-positiven PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster waren fünf (56%) multihormonal. In jeweils zwei Fällen (22%) wurde neben Somatostatin zusätzlich Insulin, Glukagon und PP exprimiert.

Diagramm 5: Histologische Wachstumsmuster Somatostatin-positiver PanNETs

Sieben PanNETs (25%) hatten S-100-positive Sustentakularzellen. Die Tumorzellen waren in 15 Fällen (54%) zytoplasmatisch S-100-positiv, ein Fall (4%) war zusätzlich nukleär S-100-positiv.

Fünf PanNETs (18%) wiesen ein besonders kapillarreiches Gefäßmuster auf, zwei zeigten ein paragangliomartiges Wachstumsmuster und ein weiterer wies zumindest eine paragangliomartige Komponente im Wachstumsmuster auf. Bis auf einen Fall waren alle PanNETs feingranulär zytoplasmatisch SDHB-positiv. CD 117 war in allen Fällen negativ, in einem Fall war die Auswertung aus technischen Gründen bei regelrecht verlaufender Kontrollreaktion nicht möglich.

Abbildung 6 im Bildanhang zeigt einen Somatostatin-positiven PanNET mit paragangliomartigem Wachstumsmuster, immunhistochemischer Synaptophysin-, Chromogranin A-, CK 18- und SDHB-Positivität, geringer Proliferation (< 3%, G1) und kapillarreichem Gefäßmuster.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die klinisch-pathologischen Daten der 28 Somatostatin-positiven PanNETs. Bei zwei angegebenen Wachstumsmustern entspricht das zuerst Angegebene dem prädominanten Wachstumsmuster, das zweite angegebene Wachstumsmuster entspricht der zusätzlich vorhandenen sekundären Komponente.

Tabelle 5: Fallübersicht Somatostatin-positiver PanNETs

Fall	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Histologie	Immunhistochemie										
					Syn	CG	Ki-67	Som	S-100	CK18	CD 31	Insulin	Glukagon	PP	SDHB
1	24	w	7,0	solide	+++	+++	< 3%	+	(s)	+++	n	-	-	+	+++
2	64	m	1,2	paragangliomartig	+++	+++	10%	+++	(z, nu)	+++	n	-	-	+++	+++
3	63	m	n/a	solide	+++	+++	6%	+++	(s)	+++	n	-	-	-	+++
4	24	w	7,0	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+	-	+++	n	-	-	-	+++
5	65	w	2,5	trabekulär	+++	++	< 3%	+	z	+++	n	-	++	++	+++
6	39	w	n/a	trabekulär	+++	+++	< 3%	++	-	+++	n	-	+	-	+++
7	49	m	8,5	trabekulär, paragangliomartig	+++	+++	25%	++	z	+++	kap	-	-	-	+++
8	75	w	n/a	solide, trabekulär	+++	-	18%	+	-	+++	n	-	-	+	+++
9	76	w	1,3	solide, glandulär	+++	+++	< 3%	+	((s))	+++	n	+++	+	++	+++
10	61	m	5,0	solide, trabekulär	+++	++	15%	++	(z)	+++	n	-	-	+++	+++
11	41	w	2,0	solide	+++	+++	< 3%	+++	((z))	+++	n	-	++	-	+++
12	66	w	5,0	solide, trabekulär	+++	+++	< 3%	++	(z)	+++	n	+	+++	++	+++
13	44	m	6,0	trabekulär, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+++	((z))	+++	n	-	-	++	+++
14	40	w	2,2	trabekulär, gyriform	+++	++	< 3%	+	(z)	+++	n	+	+	-	+++
15	34	w	3,2	solide	+++	+++	< 3%	++	z	+++	n	++	-	++	+++
16	52	m	14	trabekulär, pseudoglandulär	+++	-	< 3%	++	-	+++	kap	-	-	-	+++
17	48	m	1,9	trabekulär, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+	-	+++	n	+++	+++	-	+++
18	71	m	1,7	solide	+++	+++	3%	++	z, s	+++	n	-	-	-	+++
19	72	w	3,5	solide, trabekulär	+++	++	5%	+	z	+++	n	+	+	+	+++
20	77	w	2,6	paragangliomartig	+++	+++	4%	++	-	+++	n	-	-	-	+++
21	73	w	3,0	paragangliomartig	+++	+++	19%	++	-	+++	n	-	-	-	+++
22	67	m	1,5	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	++	z	+++	n	-	++	-	-
23	23	m	4,0	trabekulär, solide	+++	+++	5%	+	-	+++	kap	+++	+	-	+++
24	36	m	2,2	paragangliomartig	+++	+++	3%	+	z	+++	n	-	-	-	+++
25	46	w	5,1	solide	+++	+++	18%	+	z	+++	n	-	-	-	+++
26	52	w	0,7	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+++	((s))	+++	kap	-	-	+	+++
27	62	w	1,7	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+	((s))	+++	n	+++	-	-	+++
28	60	w	4,5	paragangliomartig, trabekulär	+++	+++	4%	+++	z, s	+++	kap	++	+	-	+++

w=weiblich, m=männlich, Syn= Synaptophysin, CG=Chromogranin A, Ki-67=Proliferationsindex, Som=Somatostatin, PP=Pankreatisches Polypeptid, (+++)=diffus positiv, (++)=fokal positiv, (+)=vereinzelt positive Zellen, (-)=negativ, n=normal, kap=kapillarreich, z=diffuse zytoplasmatische Positivität, (z)=fokale zytoplasmatische Positivität, ((z))=vereinzelt zytoplasmatische Positivität, (nu)= fokale nukleäre Positivität, s=diffus positive Sustentakularzellen, (s)=fokal positive Sustentakularzellen, ((s))=vereinzelt positive Sustentakularzellen, n/a=nicht auswertbar

5.3.2. Korrelation der Wachstumsmuster mit der Hormonproduktion

Alle PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster zeigten eine diffuse, fokale oder vereinzelte Somatostatin-Positivität. Das paragangliomartige Wachstumsmuster war in Somatostatin-negativen Tumoren nicht zu beobachten (Tabelle 6). Die statistische Auswertung ergab somit, dass PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster statistisch signifikant ($p=0,004$) mit der Produktion von Somatostatin assoziiert sind. Tabelle 7 zeigt die Chi-Quadrat Analyse, sowie die Analyse des exakten Tests nach Fisher. Weitere Korrelationen zwischen den Wachstumsmustern und der Hormonproduktion wurden nicht gefunden.

Tabelle 6: Kreuztabelle; Wachstumsmuster und Somatostatin-Expression in PanNETs

		Somatostatin		Gesamt
		positiv (diffus, fokal, einzeln)	Negativ	
Wachstumsmuster	nicht-PG	19	20	39
	PG	9	0	9
Gesamt		28	20	48

nicht-PG=nicht paragangliomartig, PG=paragangliomartig

Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test Analyse mit SPSS 26.0

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (einseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,912 ¹	1	0,005		
Exakter Test nach Fisher				0,006	0,004
Anzahl der gültigen Fälle	48				

¹ 1 Zelle (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 3,75.

5.4. Phäochromozytome

Zum Vergleich wurden zehn Operationspräparate von Phäochromozytomen untersucht. Drei Patienten waren männlich (30%), sieben weiblich (70%). Das Alter variierte zwischen 25 und 80 Jahren, der Altersdurchschnitt lag bei 53,7 Jahren. Der kleinste Tumordurchmesser lag bei 3,0 cm, der größte Tumor war 9,0 cm groß, bei einem Größendurchschnitt von 4,8 cm.

Das klassische Zellballenmuster lag in sieben Fällen (70%) vor. Die übrigen drei Fälle zeigten in zwei Fällen (20%) ein diffuses und in einem Fall (10%) ein alveoläres Wachstumsmuster. Alle Fälle waren diffus Synaptophysin- und Chromogranin A-positiv und zeigten keine Zytokeratin-Expression. Der Ki-67 Index lag in sieben Fällen (70%) bei < 3% und in drei Fällen (30%) zwischen vier und 20%. Somatostatin war in einem Fall (10%) diffus und in drei Fällen (30%) vereinzelt positiv. Acht Fälle (80%) hatten S-100-positive Sustentakularzellen, ein Fall zeigte zusätzlich eine zytoplasmatische S-100-Positivität in den Tumorzellen. CD 31 zeigte in allen Fällen ein normal dichtes Gefäßmuster. Alle Fälle waren feingranulär zytoplasmatisch SDHB-positiv.

Abbildung 7 im Bildanhang zeigt ein Phäochromozytom mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster, Synaptophysin-Expression, S-100-positiven Sustentakularzellen und einem normalen Gefäßmuster. Abbildung 8 im Bildanhang zeigt die diffuse Somatostatin-Expression in einem Phäochromozytom.

Tabelle 8 fasst die klinisch-pathologischen Daten der Phäochromozytome zusammen.

Tabelle 8: Fallübersicht der Phäochromozytome

Fall	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Histologie	Immunhistochemie							
					Syn	CG	Ki-67	Som	S-100	CK 18	CD 31	SDHB
1	80	w	4,5	paragangliomartig	+++	+++	20%	-	-	-	n	+++
2	55	w	3,0	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+	s	-	n	+++
3	26	w	4,0	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	-	s	-	n	+++
4	61	m	9,0	paragangliomartig	+++	+++	4%	-	s	-	n	+++
5	25	w	7,0	paragangliomartig	+++	+++	18%	-	-	-	n	+++
6	46	m	3,2	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+++	s	-	n	+++
7	51	w	5,5	paragangliomartig	+++	+++	< 3%	+	s	-	n	+++
8	66	w	3,5	diffus	+++	+++	< 3%	-	s	-	n	+++
9	53	m	4,5	alveolär	+++	+++	< 3%	-	s, z	-	n	+++
10	74	w	3,5	diffus	+++	+++	< 3%	+	s	-	n	+++

w=weiblich, m=männlich, Syn= Synaptophysin, CG=Chromogranin A, Ki-67=Proliferationsindex, Som=Somatostatin, (+++)=diffus positiv, (++)=fokal positiv, (+)=vereinzelt positive Zellen, (-)=negativ, n=normales Gefäßmuster, z=diffuse zytoplasmatische Positivität, s= diffus positive Sustentakularzellen

5.5. Neuroendokrine Tumoren des Duodenums

Zum Vergleich wurden zehn Operationspräparate von NETs des Duodenums untersucht. Sieben Patienten waren männlich (70%), drei weiblich (30%). Das Alter variierte zwischen 51 und 86 Jahren, bei einem Altersdurchschnitt von 63,3 Jahren. Die durchschnittliche Tumorgröße lag bei 3,2 cm. Der kleinste Tumor war 0,5 cm, der größte 18 cm groß. In einem Fall konnte keine Tumorgröße festgestellt werden.

Sechs Tumoren (60%) zeigten ein solides Wachstumsmuster, wovon vier Fälle eine zusätzliche pseudoglanduläre und je ein Fall eine azinäre bzw. trabekuläre Komponente aufwies. Zwei Tumoren (20%) zeigten ein trabekuläres, einer (10%) ein pseudoglanduläres und einer (10%) ein paragangliomartiges Wachstumsmuster.

Alle Fälle waren diffus Synaptophysin- und Zytokeratin-positiv. Sechs waren diffus und vier fokal Chromogranin A-positiv. Der Ki-67 Index lag in acht Fällen (80%) bei $< 3\%$ (G1) und in zwei Fällen (20%) bei vier Prozent (G2). Somatostatin war in acht Fällen (80%) diffus, in jeweils einem Fall (10%) fokal bzw. vereinzelt positiv. Sieben Fälle (70%) hatten S-100-positive Sustentakularzellen, ein Fall zeigte eine zytoplasmatische S-100-Positivität der Tumorzellen. CD 31 zeigte in neun Fällen (90%) ein normal dichtes Gefäßmuster, in einem Fall war die Auswertung aus technischen Gründen bei regelrecht verlaufender Kontrollreaktion nicht möglich. Alle Fälle waren feingranulär zytoplasmatisch SDHB-positiv.

Abbildung 9 im Bildanhang zeigt einen NET des Duodenums mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster, Synaptophysin-Expression, diffuser Somatostatin-Positivität und S-100-positiven Sustentakularzellen. Abbildung 10 im Bildanhang zeigt einen NET des Duodenums mit zytoplasmatischer S-100-Positivität der Tumorzellen und normalem Gefäßmuster. Eine Zusammenfassung aller klinisch-pathologischen Daten der NETs des Duodenums stellt Tabelle 9 dar.

Tabelle 10 zeigt eine Zusammenfassung der histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse dieser Arbeit.

Tabelle 9: Fallübersicht der NETs des Duodenums

Fall	Alter	Geschlecht	Größe (cm)	Histologie	Immunhistochemie							
					Syn	CG	Ki-67	Som	S-100	CK 18	CD 31	SDHB
1	59	m	2,5	solide, pseudoglandulär	+++	++	< 3%	+++	-	+++	n/a	+++
2	62	m	0,5	solide, pseudoglandulär	+++	++	< 3%	+++	s	+++	n	+++
3	86	m	1,3	solide, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+++	s	+++	n	+++
4	51	w	0,5	paragangliomartig	+++	++	< 3%	+++	s	+++	n	+++
5	69	m	2,5	pseudoglandulär	+++	+++	4%	+++	s	+++	n	+++
6	57	m	2,1	trabekulär	+++	+++	4%	+++	s	+++	n	+++
7	59	w	n/a	trabekulär	+++	+++	< 3%	++	-	+++	n	+++
8	69	m	18	solide, trabekulär	+++	++	< 3%	+++	s	+++	n	+++
9	51	m	0,7	solide, azinär	+++	+++	< 3%	+	z	+++	n	+++
10	70	w	1,1	solide, pseudoglandulär	+++	+++	< 3%	+++	s	+++	n	+++

w=weiblich, m=männlich, Syn= Synaptophysin, CG=Chromogranin A, Ki-67=Proliferationsindex, Som=Somatostatin, (+++)=diffus positiv, (++)=fokal positiv, (+)=vereinzelt positive Zellen, (-)=negativ, n=normales Gefäßmuster, z=diffuse zytoplasmatische Positivität, s=diffus positive Sustentakularzellen, n/a=nicht auswertbar

Tabelle 10: Zusammenfassung der histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse

	n	Syn	CG	CK 18	paragangliomartig	STKZ	kapillarreich	SDHB
Somatostatin-positive PanNETs	28	100%	93%	100%	32%	25%	18%	96%
Somatostatin-negative PanNETs	20	100%	95%	100%	0%	20%	5%	n.u.
NETs des Duodenums	10	100%	100%	100%	10%	70%	0%	100%
Phäochromozytome	10	100%	100%	0%	70%	80%	0%	90%

n=Anzahl, Syn=Synaptophysin, CG=Chromogranin A, Som=Somatostatin, STKZ=Sustentakularzellen, kapillarreich=CD 31 kapillarreiches Gefäßmuster, n.u.=nicht untersucht

6. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war die ausführliche Charakterisierung von PanNETs in einer konsekutiv resezierten Serie von 2007 bis 2017 hinsichtlich des histologischen Wachstumsmusters und der Hormonproduktion. Dabei lag der Fokus insbesondere auf der Charakterisierung der Beziehung von paragangliomartigen PanNETs und der Produktion von Somatostatin. In einem zweiten Schritt wurden die Somatostatin-produzierenden PanNETs aus der konsekutiv resezierten Serie von 2007 bis 2017 um weitere Somatostatin-produzierende PanNETs aus dem Archiv des Konsultationszentrums erweitert. Es hat sich gezeigt, dass alle PanNETs mit paragangliomartigen Wachstumsmuster Somatostatin-produzierende Tumoren sind. Trotz der morphologischen Ähnlichkeit der paragangliomartigen PanNETs zu Phäochromozytomen handelt es sich um zwei unterschiedliche Tumorentitäten, da alle paragangliomartigen PanNETs im Gegensatz zu Phäochromozytomen Zytokeratin exprimieren. Das paragangliomartige Wachstumsmuster kommt in NETs des Duodenums seltener vor.

Die in dieser Arbeit eingesetzten Methoden umfassten konventionell-histologische und immunhistochemische Untersuchungen. Der Vorteil der immunhistochemischen Untersuchung ist, dass die Antikörper das Antigen in Zellen mit positivem Signal im Gewebeverband erkennen und das zu erkennende Protein innerhalb der Zelle lokalisieren (membranär, zytoplasmatisch, nukleär). Die eingesetzten Antikörper und dessen Färbeprotokolle waren in der Routinediagnostik bereits etabliert und zählen zu Standardverfahren in der Pathologie. Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Antikörper in einem Testlauf erneut geprüft und anschließend für die Färbungen der Fälle verwendet. Für alle Antikörper standen externe oder interne Positivkontrollen zur Verfügung.

Um einen Überblick über die Häufigkeit der histologischen Wachstumsmuster zu erhalten, wurde für diese Arbeit eine Serie von 36 konsekutiv resezierten PanNETs des diagnostischen Eingangs von 2007 bis 2017 zusammengestellt und im Hinblick auf das histologische Wachstumsmuster reklassifiziert. Biopsie-Material, zytologisches Material und Konsultationsfälle wurden in dieser Serie nicht berücksichtigt. Trotz einer Vielzahl von in der Literatur verwendeten unterschiedlichen Begriffen für die Beschreibung von neuroendokrinen Wachstumsmustern konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass es sich bei den prädominanten neuroendokrinen Wachstumsmustern im Pankreas in erster Linie um solide und trabekuläre

Muster handelt, die sich ihrerseits nochmals anhand von Merkmalen des Stromas und der Vaskularisation subklassifizieren lassen. Eine Subgruppe solider wachsenden PanNETs zeigte eine paragangliomartige Histologie mit klassischem „Zellballenmuster“, wie es für Phäochromozytome und Paragangliome typisch ist. In dieser Arbeit lag ein besonderer Fokus auf den paragangliomartigen PanNETs, die in der Literatur bereits beschrieben wurden (Garbrecht et al. 2008) und mit der Expression von Somatostatin assoziiert werden konnten. 19% der PanNETs aus der konsekutiv resezierten Serie dieser Arbeit zeigten ein paragangliomartiges Wachstumsmuster. Die übrigen Tumoren waren prädominant solide (47%) oder trabekulär (33%) aufgebaut, in einigen Fällen in Kombination mit einer sekundären Wachstumskomponente.

Im nächsten Schritt wurde die Hormonexpression in den konsekutiv resezierten PanNETs getestet. In dieser Arbeit waren 39% der PanNETs multi- und 39% monohormonal. 22% der PanNETs zeigten keine Hormonexpression. Interessanterweise ist Somatostatin das Hormon, welches am häufigsten nachgewiesen werden konnte. Dies gilt sowohl für die monohormonalen- (Somatostatin in 43%, gefolgt von Glukagon in 36% und PP in 21%), als auch für die multihormonalen PanNETs (Somatostatin und Glukagon in je 71%, PP in 57% und Insulin in 50% positiv). Der häufige Nachweis von Somatostatin steht zum Teil in Kontrast zu früher veröffentlichten Studien. Somatostatin-positive PanNETs werden in der Literatur in unterschiedlichen Arbeiten mit einer Häufigkeit von zwei bis vier Prozent angegeben (Garbrecht et al. 2008, Kim et al. 2015). In der Arbeit um Garbrecht et al. machten die Somatostatin-positiven PanNETs einen Anteil von vier Prozent (21/541) aus, allerdings wurden lediglich Tumoren mit einer Somatostatin-Expression von mehr als fünf Prozent der Tumorzellen als Somatostatin-positiv gewertet (Garbrecht et al. 2008). In dieser Arbeit wurden in 44% der Fälle eine Expression von Somatostatin beobachtet, darunter wurden allerdings auch PanNETs mit lediglich einzelnen Somatostatin-positiven Tumorzellen erfasst (in 44% der Somatostatin-produzierenden PanNETs lagen weniger als fünf Prozent Somatostatin-positiv Tumorzellen vor). Kapran et al. konnten 2006 Somatostatin als das am häufigsten vorkommende Hormon in multihormonalen PanNETs nachweisen (Kapran et al. 2006).

Bezüglich einer Multihormonalität von PanNETs variieren die Angaben in der Literatur stark von 33 bis 69% der Fälle (Heitz et al. 1982, Mukai et al. 1982, Liu et al. 1985, Le Bodic et al. 1996, Kapran et al. 2006). Dieses Phänomen dürfte zum einen daran liegen, dass, wie es oben bereits für Somatostatin beschrieben wurde, der Cut-off für den Nachweis eines Hormons

unterschiedlich war, und zum anderen, dass sich die Spezifität der verfügbaren Antikörper im Laufe der Jahre verbessert hat.

Zur besseren Charakterisierung der Somatostatin-produzierenden PanNETs wurden die Somatostatin-positiven PanNETs aus der konsekutiv resezierten Serie von 2007 bis 2017 um zwölf Somatostatin-produzierende PanNETs aus dem Konsultationsarchiv erweitert. 39% der Somatostatin-positiven PanNETs zeigten ein solides Wachstumsmuster, gefolgt vom paragangliomartigen (32%) und trabekulären (29%) Wachstumsmuster. Neun (32%) der Somatostatin-positiven PanNETs waren monohormonal; Insulin, Glukagon und PP waren in neun, elf und elf Fällen koexprimiert. Vier der paragangliomartigen PanNETs zeigten eine monohormonale Somatostatin-Positivität.

Interessant ist, dass in der Arbeit von Garbrecht et al. in Somatostatin-positiven PanNETs am häufigsten ein trabekuläres Wachstumsmuster zu erkennen war (Garbrecht et al. 2008).

Das paragangliomartige Wachstumsmuster war statistisch signifikant mit der Expression von Somatostatin assoziiert ($p=0,004$) und wurde in Somatostatin-negativen Tumoren nicht beobachtet. Die Assoziation von neuroendokrinen Wachstumsmustern mit der Produktion eines bestimmten Hormons ist in der Literatur aus verschiedenen NETs unterschiedlicher Organe bekannt und wurde bereits auch in PanNETs beschrieben. Ein trabekuläres oder solides Wachstumsmuster konnte verstärkt in Insulin-produzierenden PanNETs festgestellt werden (Ricardo V. Lloyd et al. 2017) und in 63% produzierten zystisch wachsende PanNETs Glukagon (Konukiewitz et al. 2011). Ein trabekuläres Wachstumsmuster in Kombination mit einem charakteristisch sklerosierten Stroma war häufiger in Serotonin-produzierenden Tumoren zu finden (McCall et al. 2012). Der Grund, weshalb ein bestimmtes Wachstumsmuster mit einer bestimmten Hormonproduktion assoziiert ist, ist bisher nicht bekannt und kann für einige der Muster nur diskutiert werden. In zystisch wachsenden PanNETs werden in der Literatur ischämische Nekrosen, Blutungen, Angioektasien oder die Sekretion von seröser Flüssigkeit durch die Tumorzellen als eine mögliche Ursache für die zystischen Veränderungen diskutiert (Konukiewitz et al. 2011). Es wird beschrieben, dass das Zystenlumen von neoplastischen endokrinen Zellen ausgekleidet ist und die Tumorzellen möglicherweise ihre Hormone entlang des Zystenlumens in die Zystenhöhle freisetzen und somit zur Ausbildung der Zysten beitragen (Yagihashi et al. 1992, Ligneau et al. 2001, Konukiewitz et al. 2011). Anhaltspunkte für den Mechanismus der Entstehung eines „Zellballenmusters“ ergeben sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit nicht. Ob es an der

Produktion von Somatostatin liegt konnte nicht bewiesen werden, da das Hormon häufig auch in PanNETs ohne paragangliomartiges Wachstumsmuster nachgewiesen wurde.

Die paragangliomartige Morphologie der PanNETs lässt an eine Beziehung dieser Tumorgruppe zu Phäochromozytomen und Paragangliomen denken. Phäochromozytome sind intra-adrenale endokrine Neoplasien des Nebennierenmarks, Paragangliome sind extra-adrenale endokrine Neoplasien (Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Phäochromozytome und Paragangliome gehen aus der Neuralleiste hervor und sind nicht-epithelien Ursprungs (Lee et al. 2006, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Paragangliome entstehen aus den parasymphatischen- und sympathischen Grenzsträngen und kommen in vielen Körperregionen vor, am häufigsten im Kopf- und Halsbereich, sowie entlang der sympathischen Nervenketten im Bauch- und Beckenbereich (Chen et al. 2010, Ricardo V. Lloyd et al. 2017). Zwischen 30% und 40% der Phäochromozytome bzw. Paragangliome haben einen hereditären Ursprung, etwa die Hälfte davon ist auf eine Keimbahnmutation im SDH-Komplex (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2) zurückzuführen, ein weiterer großer Teil auf Mutationen, die mit einem Von Hippel-Lindau Syndrom assoziiert sind (Papathomas et al. 2013, Ricardo V. Lloyd et al. 2017, Gill 2018, Turchini et al. 2018). Alterationen im SDH-Komplex lassen sich immunhistochemisch mit einem Antikörper gegen SDHB darstellen, wobei der zytoplasmatische Verlust ein Hinweis auf eine Genalteration sein kann (Papathomas et al. 2015, Konukiewicz et al. 2018).

Primäre pankreatische Paragangliome wurden in der Literatur in einzelnen Fällen beschrieben. Da sich die Therapie von PanNETs und Paragangliomen grundlegend unterscheidet (Chirurgie und/oder systemische Therapie *versus* chirurgische Therapie) ist eine klare Abgrenzung von paragangliomartigen PanNETs zu primären "echten" Paragangliomen von großer Bedeutung (Parithivel et al. 2000, Press et al. 2014, Anja Rinke et al. 2018). Zum Vergleich von paragangliomartigen PanNETs mit endokrinen Neoplasien nicht-epithelialen Ursprungs wurden zehn Phäochromozytome untersucht. Alle Phäochromozytome zeigten erwartungsgemäß eine Expression von Synaptophysin und Chromogranin A in Kombination mit fehlender Reaktion für Zytokeratin. Die Zytokeratin-Positivität in allen paragangliomartigen PanNETs grenzte diese, trotz des „Zellballenmusters“, klar von den Phäochromozytomen und Paragangliomen ab. S-100 und Somatostatin eigneten sich für diese Abgrenzung nicht, da S-100-positive Sustentakularzellen in 22% der paragangliomartigen PanNETs zu finden waren und 40% der Phäochromozytome Somatostatin exprimierten. Ebenso war der immunhistochemische Verlust von SDHB, der eigentlich ein Hinweis auf eine

klassische Genalteration der Phäochromozytome und Paragangliome ist (Papathomas et al. 2015, Konukiewicz et al. 2018), kein Unterscheidungsmerkmal, da in einem Fall der paragangliomartigen PanNETs SDHB im Zytoplasma der Tumorzellen immunhistologisch nicht nachgewiesen werden konnte. CD 117 spielt in der Unterscheidung ebenfalls keine Rolle, da es in allen Fällen negativ war.

Im Hinblick dieser Erkenntnisse wurden die in der angloamerikanischen Literatur als primäre pankreatische Paragangliome veröffentlichten Fälle zusammengetragen (Bartley et al. 1966, Cope et al. 1974, Zamir et al. 1984, Malthouse et al. 1992, Fujino et al. 1998, Parithivel et al. 2000, Ohkawara et al. 2005, Kim et al. 2008, Tsukada et al. 2008, He et al. 2011, Higa and Kapur 2012, Al-Jiffry et al. 2013, Borgohain et al. 2013, Straka et al. 2014, Zhang et al. 2014, Meng et al. 2015, Ginesu et al. 2016, Lin et al. 2016, Nguyen et al. 2018). Dabei hat sich gezeigt, dass die pathologisch-anatomische Diagnose in einzelnen Fällen unvollständig hinsichtlich der Expression von Zytokeratin bzw. inkonklusiv bezüglich der Positivität ist. Einige dieser Fälle stellen möglicherweise paragangliomartige PanNETs dar. Primäre pankreatische Paragangliome scheinen eine absolute Rarität zu sein. Die Tabelle 11 zeigt eine kommentierte Liste der als primäre Paragangliome des Pankreas veröffentlichten Fälle.

Tabelle 11: Kommentierte Liste von NENs, die in der angloamerikanischen Literatur als Paragangliome des Pankreas beschrieben wurden (Konukiewicz et al. 2020)

Jahr¹	Autor	Fälle	Hauptunterscheidungsmerkmal	Kommentar
1966	Bartley et. al	2	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
1974	Cope et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
1984	Zamir et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
1992	Malthouse et. al	2	“near to the head of the pancreas”	Nicht sicher im Pankreas
1998	Fujino et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2000	Parithivel et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2005	Ohkawara et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2008	Kim et. al	1	„CK negativ“	“well marginated mass, displacing the bile duct”
2008	Tsukada et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.

2011	He et. al	1	„CK positiv“	p.p.
2012	Higa et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2013	Borghain et. al	1	„CK negativ“	“well circumscribed round, like a football”
2013	Al-Jiffry et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2014	Zhang et. al	2	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2014	Straka et. al	1	„Paragangliom“	CK n.u., d.u.
2015	Meng et. al	2	“CK in beiden Fällen positiv”	p.p.
2016	Ginesu et. al	1	„CK negativ“	Das Bild der CK-Färbung zeigt eine fokale CK-Positivität
2016	Lin et. al	1	„CK negativ“	“tumor on the body of the pancreas”
2018	Nguyen et. al	1	„CK negativ“	Wahrscheinlich gut abgrenzbar, „solid mass involving the pancreatic tail“

¹ Zwei Fälle, die im Jahr 1987 veröffentlicht wurden, enthielten keine Informationen auf PubMed, CK=Zytokeratin, n.u.=nicht untersucht, d.u.=Diagnose unklar, p.p.=wahrscheinlich paragangliomartiger PanNET

Somatostatin lässt sich häufig auch in NETs des Duodenums nachweisen (WHO Editorial Board 2019). NETs des Duodenums sind Tumoren, die aus Zellen des diffusen neuroendokrinen Zellsystems hervorgehen (Attanoos and Williams 1991, Fraenkel et al. 2012). Die Inzidenz der duodenalen NETs ist seit 1983 deutlich angestiegen (Fitzgerald et al. 2015), was vermutlich auf ein verbessertes Screening und eine bessere endoskopische Diagnostik zurückzuführen ist (Fitzgerald et al. 2008, Fraenkel et al. 2012, Scherubl et al. 2013). Duodenale NETs sind häufig Hormon-produzierende Tumoren, die in den meisten Fällen Gastrin und Somatostatin produzieren. (Kloppel et al. 2004, Hoffmann et al. 2005, Jensen et al. 2006). Zum Vergleich der Somatostatin-produzierenden PanNETs mit den Somatostatin-produzierenden duodenalen NETs wurde eine Kontrollgruppe von zehn duodenalen NETs untersucht. Auffallend war, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit duodenalen NETs (63,3 Jahre) zehn Jahre über dem der Patienten mit Somatostatin-positiven PanNETs (53,7 Jahre) lag. Das paragangliomartige Wachstumsmuster kam in den Somatostatin-produzierenden duodenalen NETs zwar vor, war aber seltener (32% versus 10%). Umgekehrt fanden sich in den Somatostatin-positiven Tumoren des Duodenums häufiger

Sustentakularzellen als im Pankreas (70% *versus* 25%). Wie im Pankreas waren ebenfalls alle duodenalen NETs Zytokeratin-positiv.

Fünf Somatostatin-positive PanNETs fielen durch ein besonders kapillarreiches Stroma auf, wie es aus serös-zystischen Neoplasien des Pankreas bekannt ist, die häufig im Zusammenhang mit einem VHL-Syndrom stehen (Hruban RB et al. 2007). Als Grund wird eine Inaktivierung des VHL-Gens angegeben, was zu einem Anstieg des Hypoxie-induzierten Faktors (HIF) und somit zu einer stärkeren Vaskularisierung der Blutgefäße durch eine verstärkte Produktion von VEGF (*vascular endothelial growth factor*) führte (Hruban RB et al. 2007). Das für die Entwicklung eines VHL-Syndroms verantwortliche Gen liegt auf dem Chromosom 3p25 und kodiert für ein Protein, welches den Abbau des HIF fördert (Latif et al. 1993). Es konnte gezeigt werden, dass Rezeptor-Tyrosinkinasen-Inhibitoren wie Sunitinib die Angiogenese der Tumoren hemmen und somit die Tumorlast von PanNETs reduzieren können, was eine effektive Therapieoption bei Patienten mit metastasierten, nicht-resektablen Tumoren darstellt (Raymond et al. 2011, Raymond et al. 2018). Ob diese Therapie in solchen PanNETs mit kapillarreichem Stroma noch effektiver funktioniert, müsste in größeren Fallserien und klinischen Studien untersucht werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PanNETs mit einem paragangliomartigen Wachstumsmuster signifikant mit der Produktion von Somatostatin assoziiert sind. Die Expression von Somatostatin beschränkt sich allerdings nicht auf paragangliomartige PanNETs, sondern ist das Hormon, welches sich am häufigsten in mono- und multihormonalen PanNETs nachweisen lässt. Paragangliomartige PanNETs grenzen sich trotz ihrer morphologischen Ähnlichkeit klar durch die Expression von Zytokeratinen von Phäochromozytomen ab. „Echte“ Paragangliome des Pankreas sind eine absolute Rarität und sollten aufgrund des klinisch-therapeutischen Vorgehens unbedingt von paragangliomartigen PanNETs abgegrenzt werden.

7. Zusammenfassung

Das Pankreas nimmt in Bezug auf die Heterogenität der neuroendokrinen Wachstumsmuster und der Hormonexpression im Vergleich zu neuroendokrinen Tumoren anderer Lokalisationen eine besondere Stellung ein. Es hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass bestimmte neuroendokrine Wachstumsmuster im Pankreas mit der Produktion eines bestimmten Hormons assoziiert sind. Zystische PanNETs sind häufig Glukagon-positiv und trabekulär-sklerosierende PanNETs exprimieren häufig Serotonin. Das Ziel der Arbeit war die ausführliche Charakterisierung der neuroendokrinen Wachstumsmuster von PanNETs und die Untersuchung der Hormonproduktion. Der Fokus lag dabei insbesondere auf den paragangliomartigen PanNETs. Dabei sollte geklärt werden, inwiefern paragangliomartige PanNETs mit der Produktion von Somatostatin assoziiert sind. Die paragangliomartigen PanNETs wurden anschließend mit einer Kontrollgruppe von Phäochromozytomen und duodenalen neuroendokrinen Tumoren verglichen.

Insgesamt wurden 48 Patienten mit resezierten PanNETs in die Studie eingeschlossen. Zum Vergleich wurden zehn Phäochromozytome und zehn duodenale NETs untersucht. Alle Fälle wurden gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation klassifiziert und hinsichtlich des histologischen Wachstumsmusters untersucht. Anschließend wurden die Fälle immunhistochemisch mit Antikörpern gegen Synaptophysin, Chromogranin A, MiB1, Somatostatin, CD 31, CK 18, S-100, Insulin, Glukagon und PP gefärbt und ausgewertet.

Alle NETs waren Zytokeratin-positiv, während die Phäochromozytome Zytokeratin-negativ waren. Neun PanNETs zeigten ein paragangliomartiges-, 24 ein solides- und 15 ein trabekuläres Wachstumsmuster. 28 PanNETs waren Somatostatin-positiv, davon sechs mit einer diffusen- und zehn mit einer fokalen Positivität. In zwölf PanNETs waren einzelne Somatostatin-positive Zellen zu sehen. Das paragangliomartige Wachstumsmuster war statistisch signifikant mit der Produktion von Somatostatin assoziiert und war in Somatostatin-negativen Tumoren nicht zu finden. 40% der Phäochromozytome zeigten eine Expression von Somatostatin, in einem Fall mit einem diffusen Expressionsmuster.

Paragangliomartige PanNETs sind mit der Produktion von Somatostatin assoziiert und unterscheiden sich von Phäochromozytomen durch die Expression von Zytokeratinen. „Echte“ Paragangliome des Pankreas sind eine absolute Rarität und sollten aufgrund des klinisch-therapeutischen Vorgehens unbedingt von paragangliomartigen PanNETs abgegrenzt werden.

8. Bildanhang

8.1. PanNETs

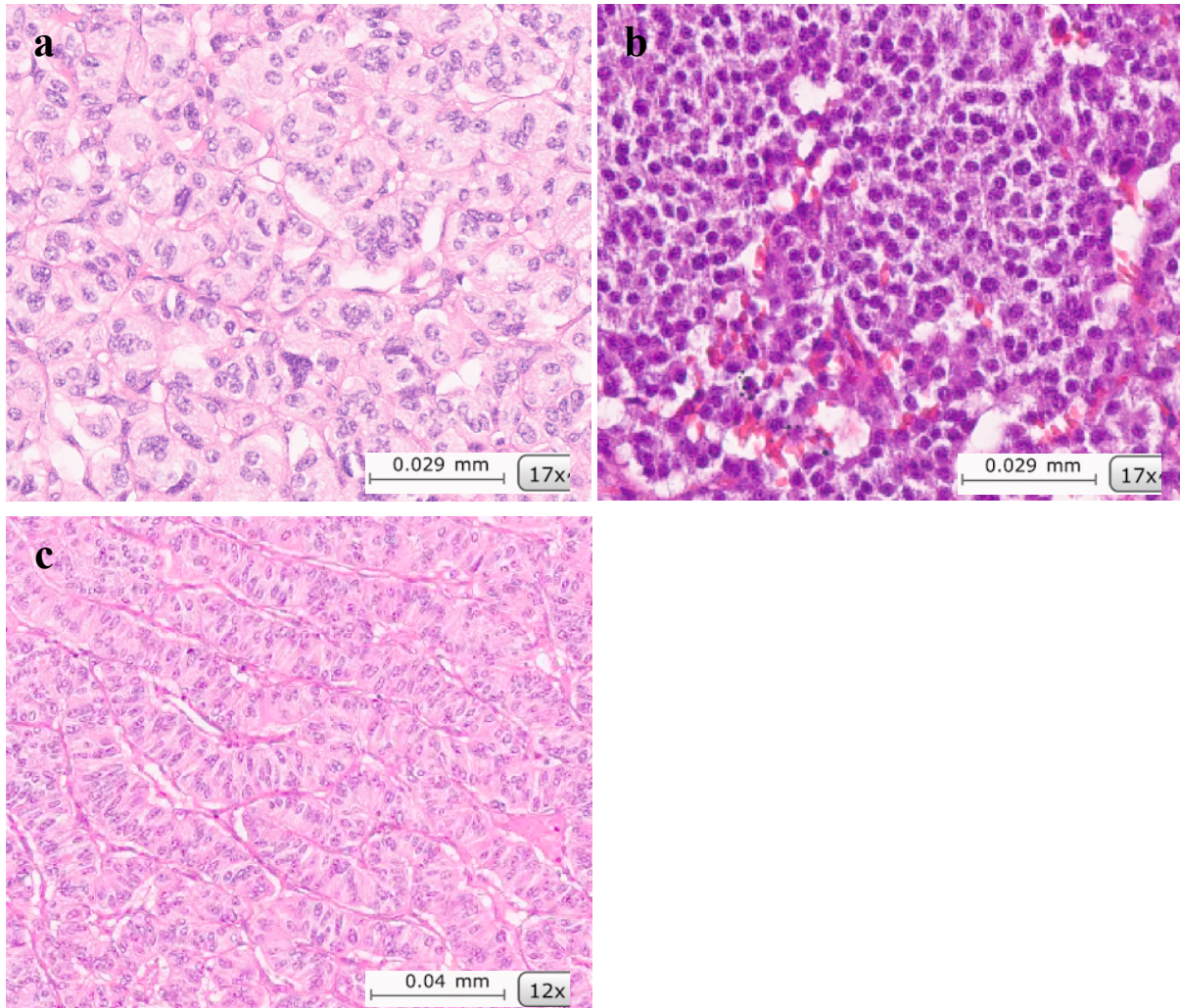


Abbildung 1: Verschiedene Wachstumsmuster in PanNETs. **(a)** Paragangliomartiges Wachstumsmuster, **(b)** solides Wachstumsmuster und **(c)** trabekuläres Wachstumsmuster.

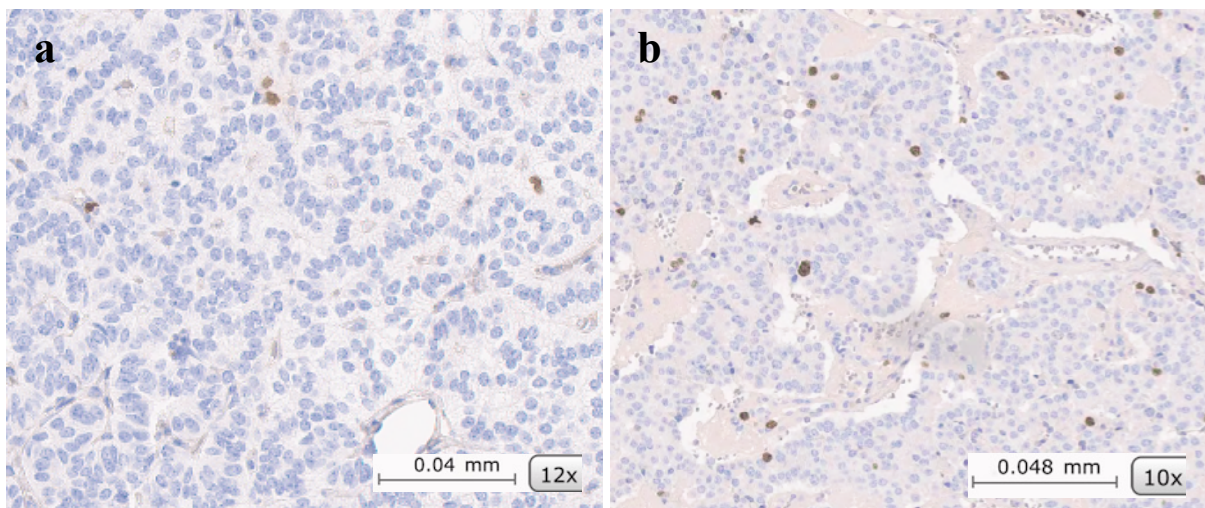


Abbildung 2: Ki-67 Index eines **(a)** G1- und **(b)** G2-Tumors.

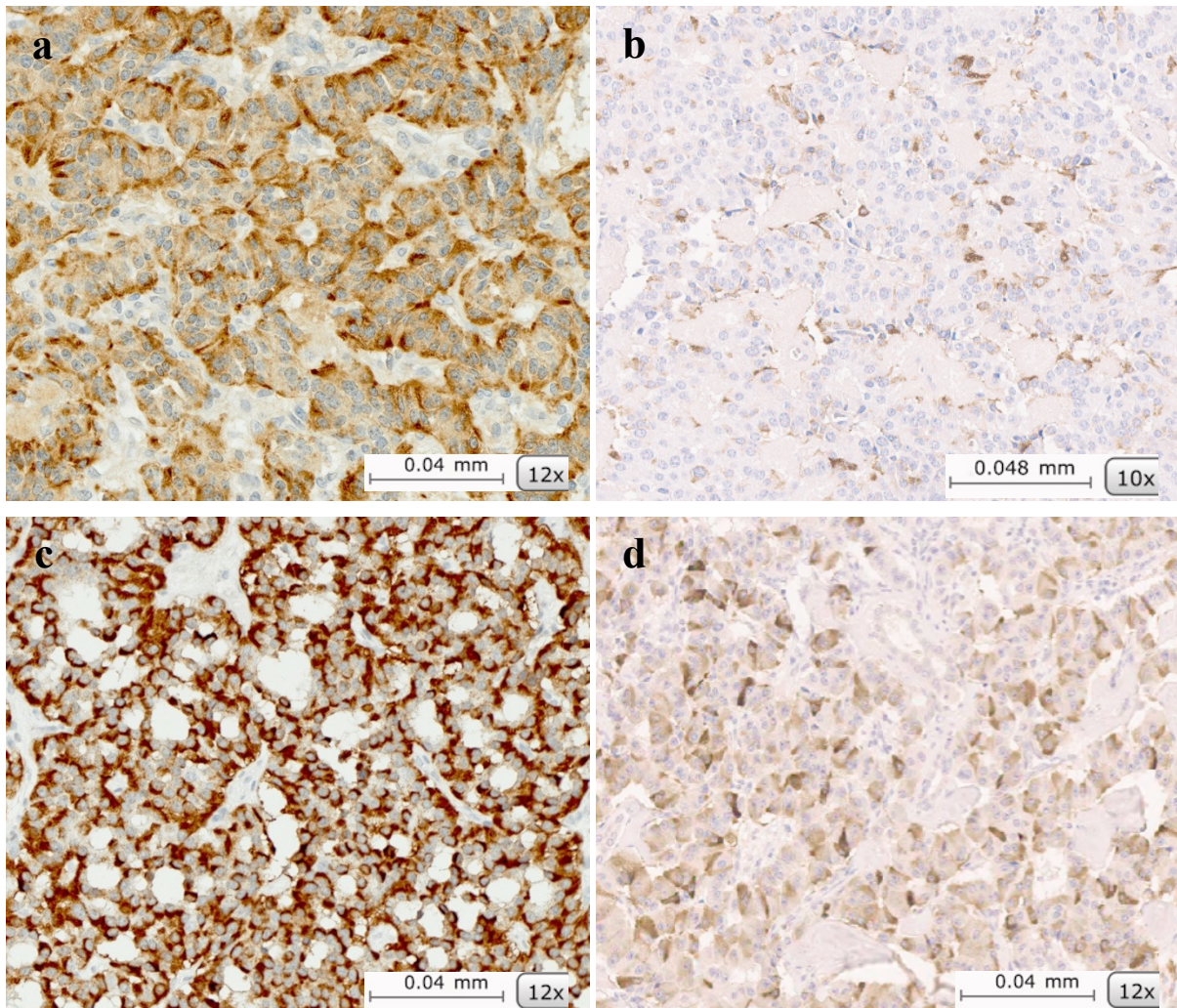


Abbildung 3: Expression der Pankreashormone in PanNETs. **(a)** Somatostatin (diffus), **(b)** Insulin (fokal), **(c)** Glukagon (diffus) und **(d)** PP (diffus).

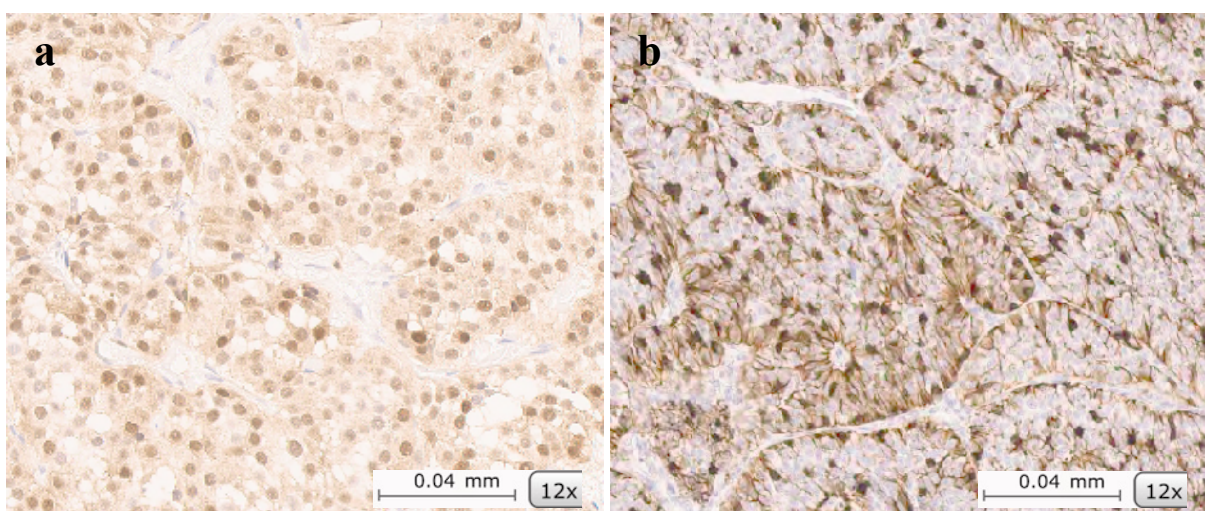


Abbildung 4: S-100 in PanNETs. **(a)** Zytoplasmatische und nukleäre Expression und **(b)** zytoplasmatische Expression, sowie Sustentakularzellen.

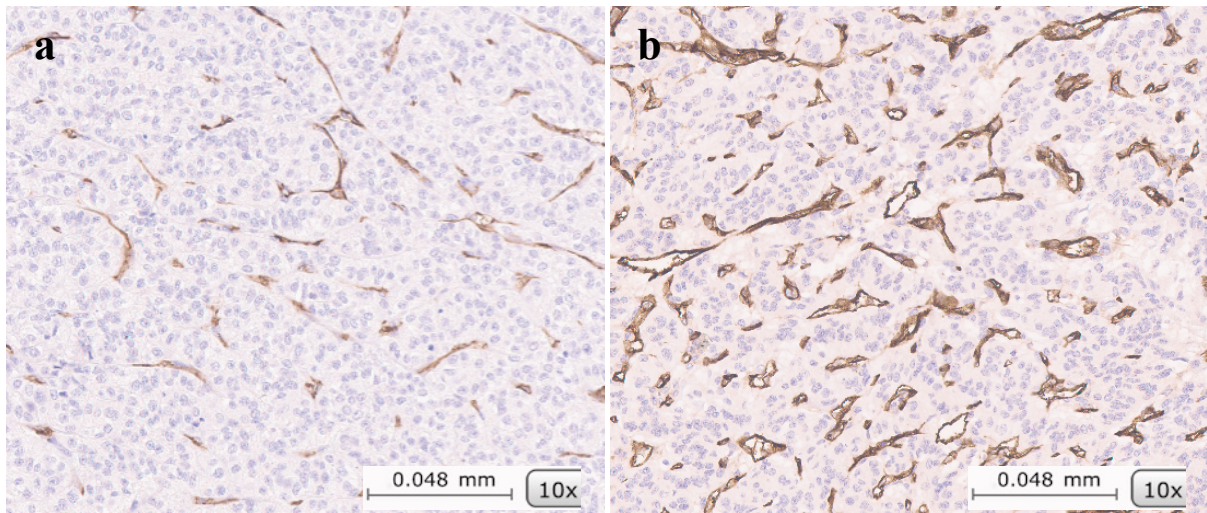


Abbildung 5: CD 31 in PanNETs. (a) Normales Gefäßmuster und (b) kapillarreiches Gefäßmuster.

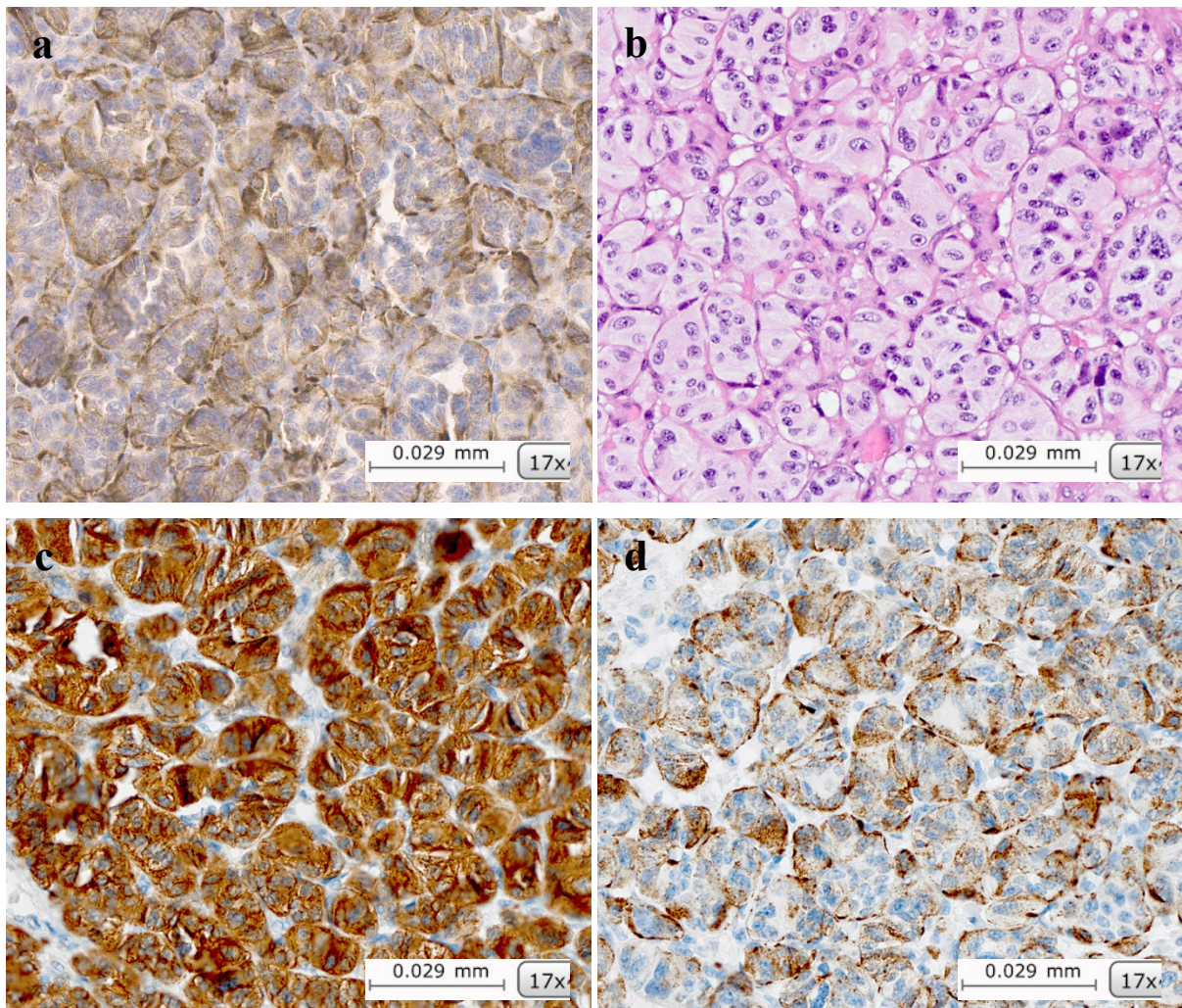


Abbildung 6: (Fortsetzung folgt)

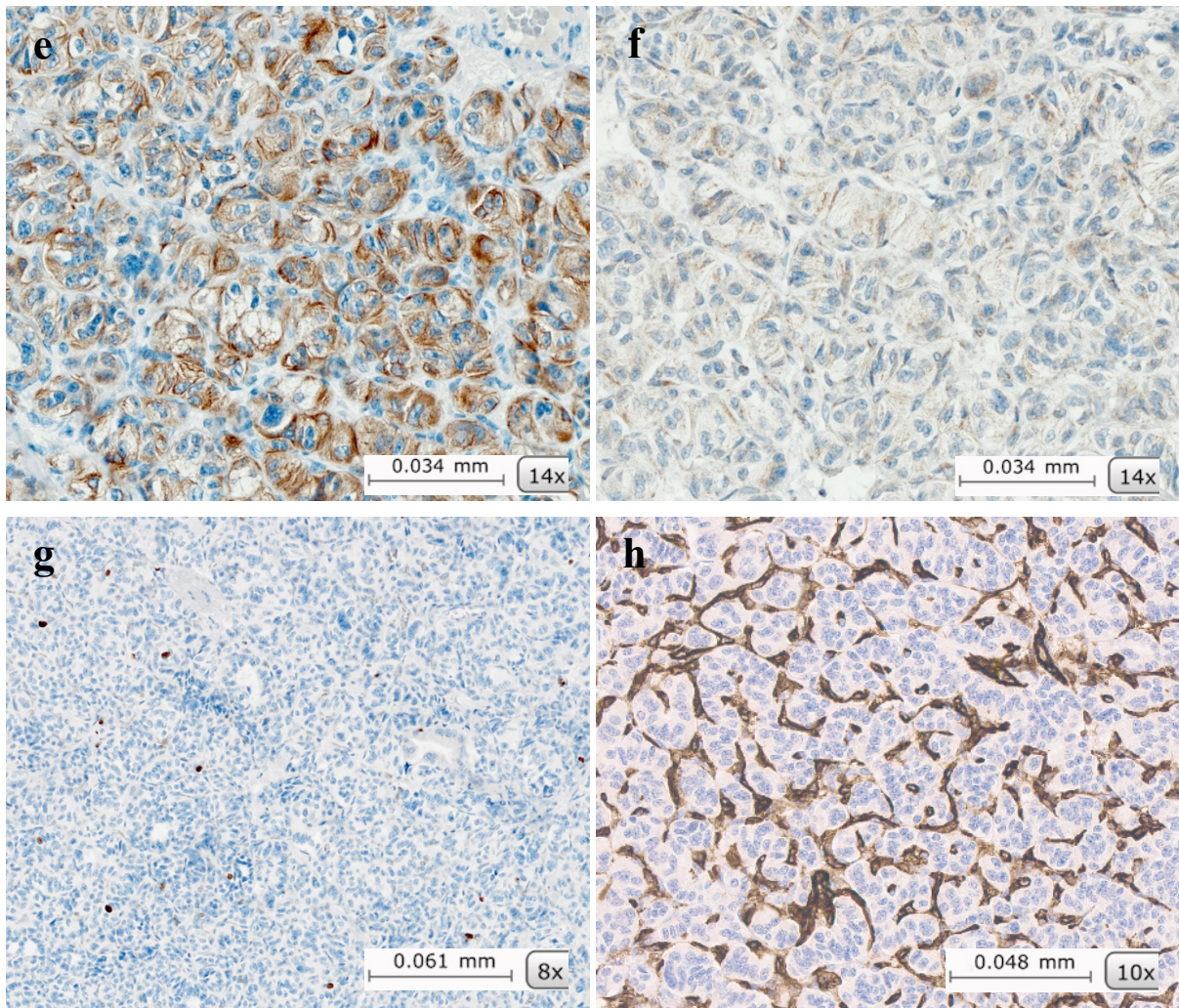


Abbildung 6: (a) Somatostatin-positiver PanNET mit (b) paragangliomartigem Wachstumsmuster, (c) immunhistochemischer Synaptophysin-, (d) Chromogranin A-, (e) CK 18- und (f) SDHB-Positivität, (g) geringer Proliferation (< 3%, G1) und (h) kapillarreichem Gefäßmuster.

8.2. Phäochromozytome

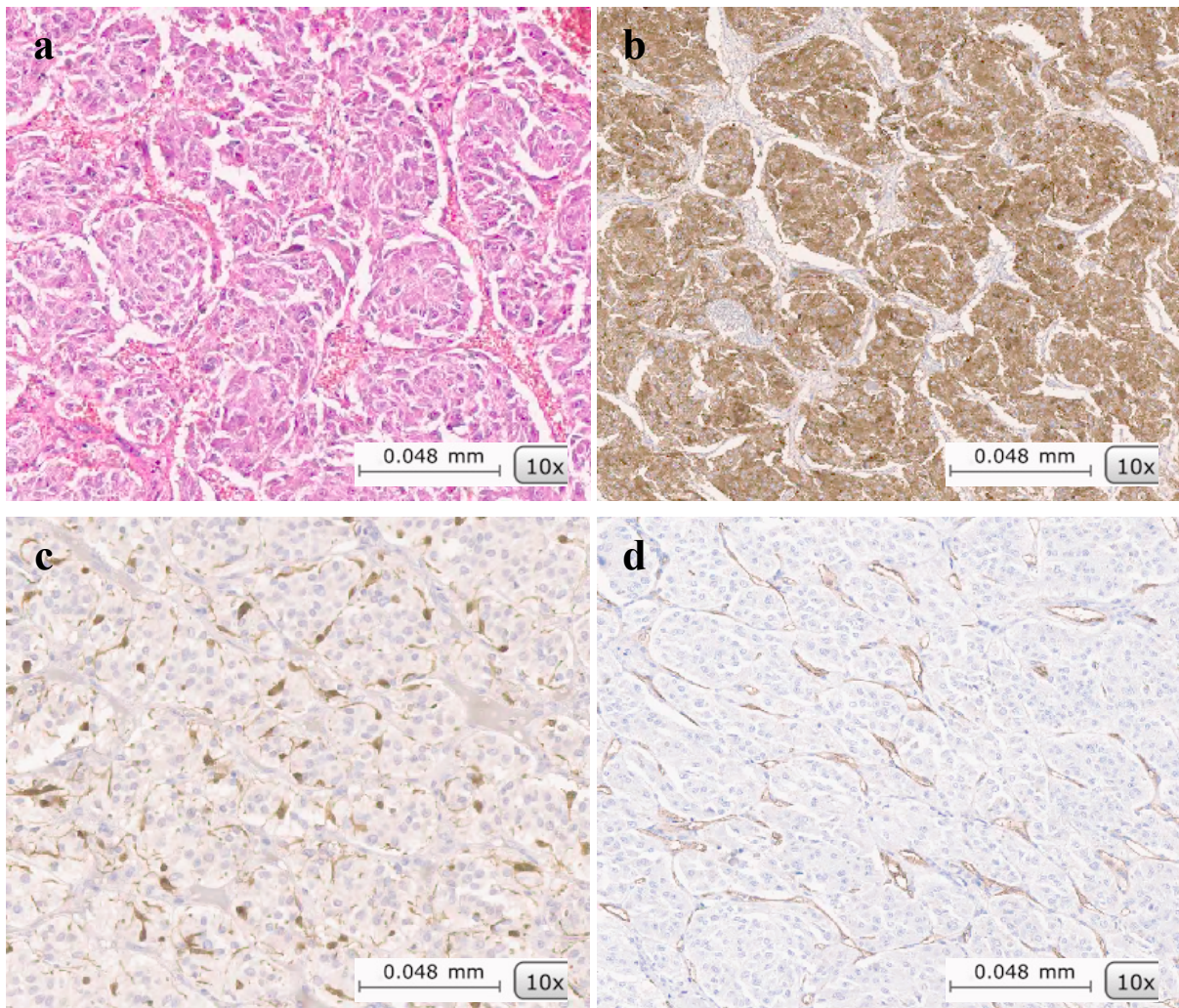


Abbildung 7: Phäochromozytom mit (a) paragangliomartigem Wachstumsmuster, (b) Synaptophysin-Expression, (c) S-100-positiven Sustentakularzellen und (d) normalem Gefäßmuster.

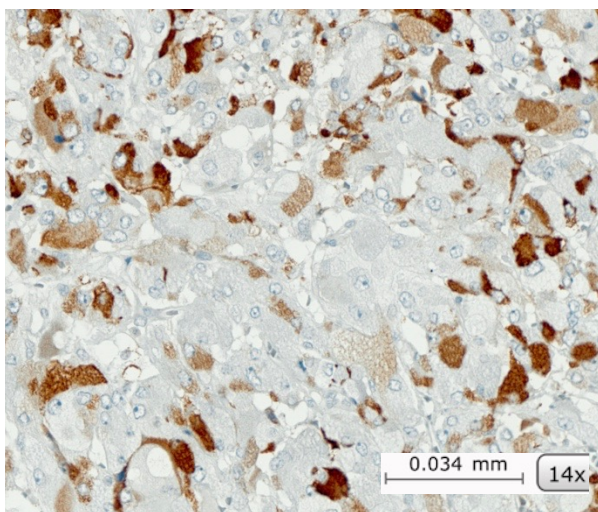


Abbildung 8: Diffuse Somatostatin-Expression in einem Phäochromozytom.

8.3. Neuroendokrine Tumoren des Duodenums

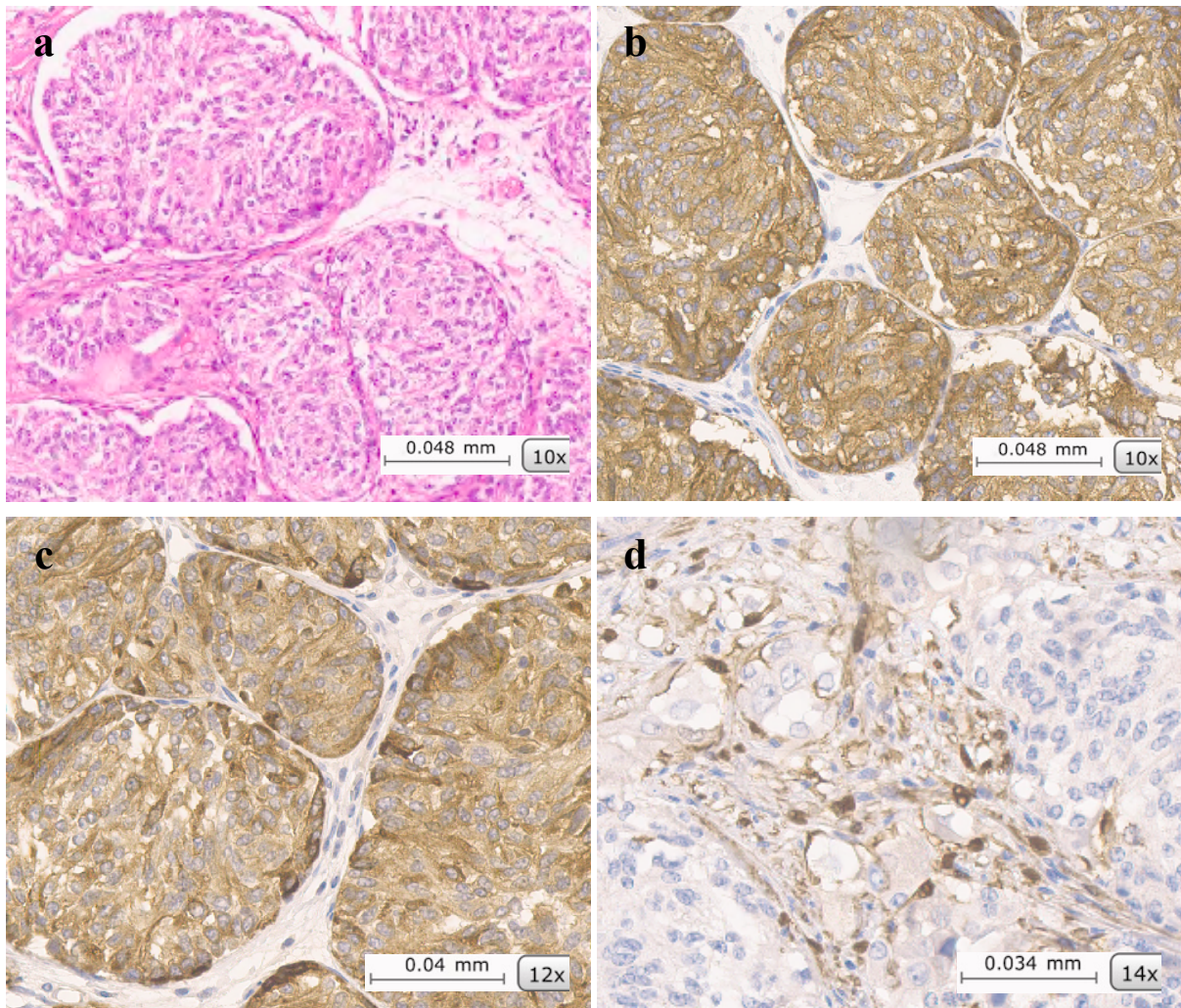


Abbildung 9: NET des Duodenums mit (a) paragangliomartigem Wachstumsmuster, (b) Synaptophysin-Expression, (c) diffuser Somatostatin-Positivität und (d) S-100-positiven Sustentakularzellen.

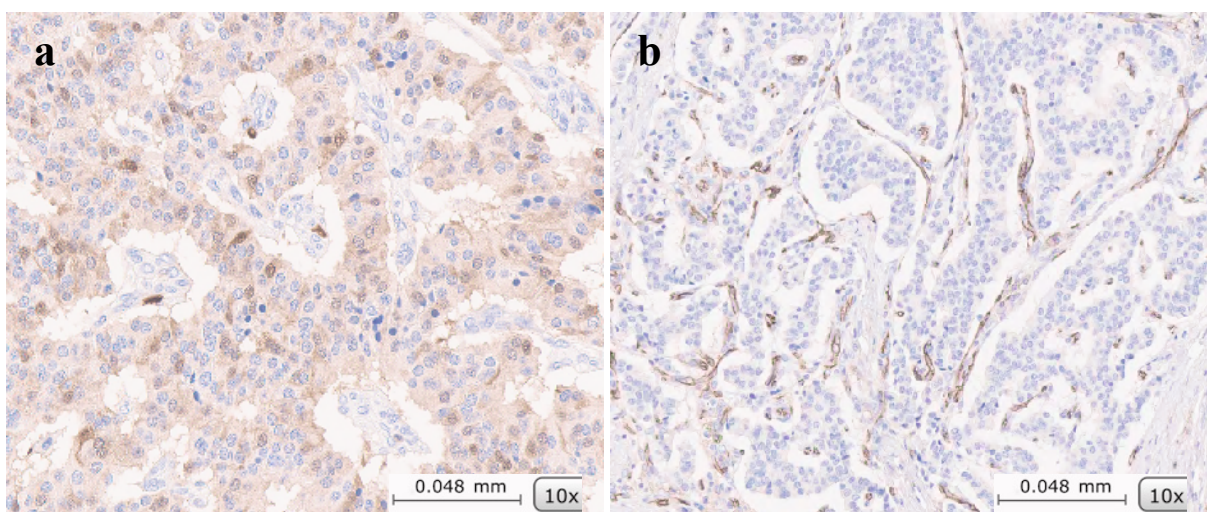


Abbildung 10: NET des Duodenums mit (a) zytoplasmatischer S-100-Positivität der Tumorzellen und (b) normalem Gefäßmuster.

9. Literaturverzeichnis

Al-Jiffry, B. O., Y. Alnemary, S. H. Khayat, M. Haiba and M. Hatem (2013). "Malignant extra-adrenal pancreatic paraganglioma: case report and literature review." BMC Cancer **13**: 486.

Anja Rinke, Bertram Wiedenmann, Christoph Auernhammer, Peter Bartenstein, Detlef K. Bartsch, Nehara Begum, Siegbert Faiss, Christian Fottner, Bernhard Gebauer, Peter Goretzki, Petra Lynen Jansen, Gabriele Pöpperl, Hans Scherübl, Matthias M. Weber, Thomas Mathias Gress and M. Pavel (2018). "S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore - AWMF-Reg. 021-27." Z Gastroenterol **56**(6): 583-681.

Attanoos, R. and G. T. Williams (1991). "Epithelial and neuroendocrine tumors of the duodenum." Semin Diagn Pathol **8**(3): 149-162.

Bartley, O., P. H. Ekdahl and L. Hulten (1966). "Paraganglioma simulating pancreatic cyst." Acta Chir Scand **132**(3): 289-297.

Borgohain, M., G. Gogoi, D. Das and M. Biswas (2013). "Pancreatic paraganglioma: An extremely rare entity and crucial role of immunohistochemistry for diagnosis." Indian J Endocrinol Metab **17**(5): 917-919.

Bosman, F. T., F. Carneiro, R. H. Hruban and N. D. Theise (2010). WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).

Boyar Cetinkaya, R., B. Aagnes, E. Thiis-Evensen, S. Tretli, D. S. Bergestuen and S. Hansen (2017). "Trends in Incidence of Neuroendocrine Neoplasms in Norway: A Report of 16,075 Cases from 1993 through 2010." Neuroendocrinology **104**(1): 1-10.

Burke, A. P., B. H. Federspiel, L. H. Sobin, K. M. Shekitka and E. B. Helwig (1989). "Carcinoids of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 65 tumors." Am J Surg Pathol **13**(10): 828-837.

Burke, A. P., R. M. Thomas, A. M. Elsayed and L. H. Sobin (1997). "Carcinoids of the jejunum and ileum: an immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases." Cancer **79**(6): 1086-1093.

Chen, H., R. S. Sippel and K. Pacak (2010). "The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer." Pancreas **39**(6): 775-783.

Chernock, R. D. and I. S. Hagemann (2015). "Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas." Am J Clin Pathol **143**(6): 768-777.

Cope, C., S. H. Greenberg, J. J. Vidal and E. A. Cohen (1974). "Nonfunctioning nonchromaffin paraganglioma of the pancreas." Arch Surg **109**(3): 440-442.

Corbo, V., I. Dalai, M. Scardoni, S. Barbi, S. Beghelli, S. Bersani, L. Albarello, C. Doglioni, C. Schott, P. Capelli, M. Chilosi, L. Boninsegna, K. F. Becker, M. Falconi and A. Scarpa (2010). "MEN1 in pancreatic endocrine tumors: analysis of gene and protein status in 169 sporadic neoplasms reveals alterations in the vast majority of cases." Endocr Relat Cancer **17**(3): 771-783.

Cubilla, A. L. and S. I. Hajdu (1975). "Islet cell carcinoma of the pancreas." Arch Pathol **99**(4): 204-207.

Esposito, I., A. Segler, K. Steiger and G. Kloppel (2015). "Pathology, genetics and precursors of human and experimental pancreatic neoplasms: An update." Pancreatology **15**(6): 598-610.

Fitzgerald, T. L., S. O. Dennis, S. D. Kachare, N. A. Vohra and E. E. Zervos (2015). "Increasing incidence of duodenal neuroendocrine tumors: Incidental discovery of indolent disease?" Surgery **158**(2): 466-471.

Fitzgerald, T. L., Z. J. Hickner, M. Schmitz and E. J. Kort (2008). "Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry." Pancreas **37**(2): 134-138.

Fraenkel, M., M. K. Kim, A. Faggiano and G. D. Valk (2012). "Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours." Best Pract Res Clin Gastroenterol **26**(6): 691-703.

Franc, B., M. Rosenberg-Bourgin, B. Caillou, N. Dutrieux-Berger, J. Floquet, M. Houcke-Lecomte, E. Justrabo, F. Lange, F. Labat-Moleur, M. F. Le Bodic, M. Patey, A. Beauchet, J. P. Saint-Andre, G. Hejblum and G. Viennet (1998). "Medullary thyroid carcinoma: search for histological predictors of survival (109 proband cases analysis)." Hum Pathol **29**(10): 1078-1084.

Franko, J., W. Feng, L. Yip, E. Genovese and A. J. Moser (2010). "Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients." J Gastrointest Surg **14**(3): 541-548.

Fujino, Y., Y. Nagata, K. Ogino, H. Watahiki, H. Ogawa and Y. Saitoh (1998). "Nonfunctional paraganglioma of the pancreas: report of a case." Surg Today **28**(2): 209-212.

Garbrecht, N., M. Anlauf, A. Schmitt, T. Henopp, B. Sipos, A. Raffel, C. F. Eisenberger, W. T. Knoefel, M. Pavel, C. Fottner, T. J. Musholt, A. Rinke, R. Arnold, U. Berndt, U. Plockinger, B. Wiedenmann, H. Moch, P. U. Heitz, P. Komminoth, A. Perren and G. Kloppel (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): 229-241.

Gill, A. J. (2018). "Succinate dehydrogenase (SDH)-deficient neoplasia." Histopathology **72**(1): 106-116.

Ginesu, G., M. Barmina, P. Paliogiannis, M. Trombetta, M. Cossu, C. Feo, F. Addis and A. Porcu (2016). "Nonfunctional paraganglioma of the head of the pancreas: A rare case report." Int J Surg Case Rep **28**: 81-84.

Halfdanarson, T. R., J. Rubin, M. B. Farnell, C. S. Grant and G. M. Petersen (2008). "Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors." Endocr Relat Cancer **15**(2): 409-427.

He, J., F. Zhao, H. Li, K. Zhou and B. Zhu (2011). "Pancreatic paraganglioma: A case report of CT manifestations and literature review." Quant Imaging Med Surg **1**(1): 41-43.

Heitz, P. U., M. Kasper, J. M. Polak and G. Klöppel (1982). "Pancreatic endocrine tumors: Immunocytochemical analysis of 125 tumors." Hum Pathol **13**(3): 263-271.

Higa, B. and U. Kapur (2012). "Malignant paraganglioma of the pancreas." Pathology **44**(1): 53-55.

Hoffmann, K. M., M. Furukawa and R. T. Jensen (2005). "Duodenal neuroendocrine tumors: Classification, functional syndromes, diagnosis and medical treatment." Best Pract Res Clin Gastroenterol **19**(5): 675-697.

Hruban RB, Pitman MB and Klimstra DS (2007). Tumors of the Pancreas. In: AFIP atlas of tumor pathology, Series 4, Fascicle 6. Washington DC: The American Registry of Pathology.

Jensen, R. T., G. Rindi, R. Arnold, J. M. Lopes, M. L. Brandi, W. O. Bechstein, E. Christ, B. G. Taal, U. Knigge, H. Ahlman, D. J. Kwkkeboom and D. O'Toole (2006). "Well-differentiated duodenal tumor/carcinoma (excluding gastrinomas)." Neuroendocrinology **84**(3): 165-172.

Jiao, Y., C. Shi, B. H. Edil, R. F. de Wilde, D. S. Klimstra, A. Maitra, R. D. Schulick, L. H. Tang, C. L. Wolfgang, M. A. Choti, V. E. Velculescu, L. A. Diaz, Jr., B. Vogelstein, K. W. Kinzler, R. H. Hruban and N. Papadopoulos (2011). "DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors." Science **331**(6021): 1199-1203.

Kapran, Y., J. Bauersfeld, M. Anlauf, B. Sipos and G. Kloppel (2006). "Multihormonality and entrapment of islets in pancreatic endocrine tumors." Virchows Arch **448**(4): 394-398.

Kent, R. B., J. A. van Heerden and L. H. Weiland (1981). "Nonfunctioning islet cell tumors." Ann Surg **193**(2): 185-190.

Kim, J. Y., M. S. Kim, K. S. Kim, K. B. Song, S. H. Lee, D. W. Hwang, K. P. Kim, H. J. Kim, E. Yu, S. C. Kim, H. J. Jang and S. M. Hong (2015). "Clinicopathologic and prognostic significance of multiple hormone expression in pancreatic neuroendocrine tumors." Am J Surg Pathol **39**(5): 592-601.

Kim, S. Y., J. H. Byun, G. Choi, E. Yu, E. K. Choi, S. H. Park and M. G. Lee (2008). "A case of primary paraganglioma that arose in the pancreas: the Color Doppler ultrasonography and dynamic CT features." Korean J Radiol **9 Suppl**: S18-21.

Kloppel, G. (2011). "Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms." Endocr Relat Cancer **18 Suppl 1**: S1-16.

Klöppel, G. (2015). "Neoplasien des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems des Gastrointestinaltrakts." Der Pathologe **36**(3): 237-245.

Kloppel, G., A. Perren and P. U. Heitz (2004). "The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification." Ann N Y Acad Sci **1014**: 13-27.

Komminoth, P. and A. Perren (2015). "Was ist neu in der Pathologie neuroendokriner Tumoren des Pankreas?" Pathologie **36(3)**: 220 - 228.

Konukiewitz, B., A. Agaimy, W. Weichert and G. Kloppel (2018). "[Neuroendocrine neoplasms of the head and neck]." Pathologie **39(1)**: 27-34.

Konukiewitz, B., T. Enosawa and G. Kloppel (2011). "Glucagon expression in cystic pancreatic neuroendocrine neoplasms: an immunohistochemical analysis." Virchows Arch **458(1)**: 47-53.

Konukiewitz, B., M. Jesinghaus, K. Steiger, A. M. Schlitter, A. Kasajima, B. Sipos, G. Zamboni, W. Weichert, N. Pfarr and G. Kloppel (2018). "Pancreatic neuroendocrine carcinomas reveal a closer relationship to ductal adenocarcinomas than to neuroendocrine tumors G3." Hum Pathol **77**: 70-79.

Konukiewitz, B., A. M. Schlitter, M. Jesinghaus, D. Pfister, K. Steiger, A. Segler, A. Agaimy, B. Sipos, G. Zamboni, W. Weichert, I. Esposito, N. Pfarr and G. Klöppel (2017). "Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20%." Mod Pathol **30(4)**: 587-598.

Konukiewitz, B., M. von Hornstein, M. Jesinghaus, K. Steiger, W. Weichert, S. Detlefsen, A. Kasajima and G. Klöppel (2020). "Pancreatic neuroendocrine tumors with somatostatin expression and paraganglioma-like features" [published online ahead of print, 2020 Jul 12]. Hum Pathol. 2020;S0046-8177(20)30127-1.

Kulke, M. H., L. B. Anthony, D. L. Bushnell, W. W. de Herder, S. J. Goldsmith, D. S. Klimstra, S. J. Marx, J. L. Pasieka, R. F. Pommier, J. C. Yao and R. T. Jensen (2010). "NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas." Pancreas **39(6)**: 735-752.

Latif, F., K. Tory, J. Gnarr, M. Yao, F. M. Duh, M. L. Orcutt, T. Stackhouse, I. Kuzmin, W. Modi, L. Geil and et al. (1993). "Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene." Science **260(5112)**: 1317-1320.

Le Bodic, M. F., M. F. Heymann, M. Lecomte, N. Berger, F. Berger, A. Louvel, C. De Micco, M. Patey, A. De Mascarel, F. Burtin and J. P. Saint-Andre (1996). "Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine neoplasia, type I." Am J Surg Pathol **20(11)**: 1378-1384.

Lee, K. Y., Y. W. Oh, H. J. Noh, Y. J. Lee, H. S. Yong, E. Y. Kang, K. A. Kim and N. J. Lee (2006). "Extraadrenal paragangliomas of the body: imaging features." AJR Am J Roentgenol **187(2)**: 492-504.

Leoncini, E., P. Boffetta, M. Shafir, K. Aleksovskaja, S. Boccia and G. Rindi (2017). "Increased incidence trend of low-grade and high-grade neuroendocrine neoplasms." Endocrine **58(2)**: 368-379.

Ligneau, B., C. Lombard-Bohas, C. Partensky, P. J. Valette, A. Calender, J. Dumortier, G. Gouysse, J. Boulez, B. Napoleon, F. Berger, J. A. Chayvialle and J. Y. Scoazec (2001). "Cystic

endocrine tumors of the pancreas: clinical, radiologic, and histopathologic features in 13 cases." Am J Surg Pathol **25**(6): 752-760.

Lin, S., L. Peng, S. Huang, Y. Li and W. Xiao (2016). "Primary pancreatic paraganglioma: a case report and literature review." World J Surg Oncol **14**(1): 19.

Liu, T. H., H. C. Tseng, Y. Zhu, S. X. Zhong, J. Chen and Q. C. Cui (1985). "Insulinoma. An immunocytochemical and morphologic analysis of 95 cases." Cancer **56**(6): 1420-1429.

Malthouse, S. R., L. Robinson and S. C. Rankin (1992). "Ultrasonic and computed tomographic appearances of paraganglioma simulating pancreatic mass." Clin Radiol **45**(4): 271-272.

McCall, C. M., C. Shi, A. P. Klein, B. Konukiewitz, B. H. Edil, T. A. Ellison, C. L. Wolfgang, R. D. Schulick, G. Kloppel and R. H. Hruban (2012). "Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement." Hum Pathol **43**(8): 1169-1176.

Meng, L., J. Wang and S. H. Fang (2015). "Primary pancreatic paraganglioma: a report of two cases and literature review." World J Gastroenterol **21**(3): 1036-1039.

Mukai, K., J. C. Grotting, M. H. Greider and J. Rosai (1982). "Retrospective study of 77 pancreatic endocrine tumors using the immunoperoxidase method." Am J Surg Pathol **6**(5): 387-399.

Nguyen, E., M. Nakasaki, T. K. Lee and D. Lu (2018). "Diagnosis of paraganglioma as a pancreatic mass: A case report." Diagn Cytopathol **46**(9): 804-806.

Ohkawara, T., H. Naruse, H. Takeda and M. Asaka (2005). "Primary paraganglioma of the head of pancreas: contribution of combinatorial image analyses to the diagnosis of disease." Intern Med **44**(11): 1195-1196.

Papathomas, T. G., R. R. de Krijger and A. S. Tischler (2013). "Paragangliomas: update on differential diagnostic considerations, composite tumors, and recent genetic developments." Semin Diagn Pathol **30**(3): 207-223.

Papathomas, T. G., L. Oudijk, A. Persu, A. J. Gill, F. van Nederveen, A. S. Tischler, F. Tissier, M. Volante, X. Matias-Guiu, M. Smid, J. Favier, E. Rapizzi, R. Libe, M. Curras-Freixes, S. Aydin, T. Huynh, U. Lichtenauer, A. van Berkel, L. Canu, R. Domingues, R. J. Clifton-Bligh, M. Bialas, M. Vikkula, G. Baretton, M. Papotti, G. Nesi, C. Badoual, K. Pacak, G. Eisenhofer, H. J. Timmers, F. Beuschlein, J. Bertherat, M. Mannelli, M. Robledo, A. P. Gimenez-Roqueplo, W. N. Dinjens, E. Korpershoek and R. R. de Krijger (2015). "SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T)." Mod Pathol **28**(6): 807-821.

Parithivel, V. S., M. Niazi, A. K. Malhotra, K. Swaminathan, A. Kaul and A. K. Shah (2000). "Paraganglioma of the pancreas: literature review and case report." Dig Dis Sci **45**(2): 438-441.

Press, D., M. Akyuz, C. Dural, S. Aliyev, R. Monteiro, J. Mino, J. Mitchell, A. Hamrahian, A. Siperstein and E. Berber (2014). "Predictors of recurrence in pheochromocytoma." Surgery **156**(6): 1523-1528.

Raymond, E., L. Dahan, J. L. Raoul, Y. J. Bang, I. Borbath, C. Lombard-Bohas, J. Valle, P. Metrakos, D. Smith, A. Vinik, J. S. Chen, D. Horsch, P. Hammel, B. Wiedenmann, E. Van Cutsem, S. Patyna, D. R. Lu, C. Blanckmeister, R. Chao and P. Ruzsniwski (2011). "Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors." N Engl J Med **364**(6): 501-513.

Raymond, E., M. H. Kulke, S. Qin, X. Yu, M. Schenker, A. Cubillo, W. Lou, J. Tomasek, E. Thiis-Evensen, J. M. Xu, A. E. Croitoru, M. Khasraw, E. Sedlackova, I. Borbath, P. Ruff, P. E. Oberstein, T. Ito, L. Jia, P. Hammel, L. Shen, S. V. Shrikhande, Y. Shen, J. Sufliarsky, G. N. Khan, C. Morizane, S. Galdy, R. Khosravan, K. C. Fernandez, B. Rosbrook and N. Fazio (2018). "Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours." Neuroendocrinology **107**(3): 237-245.

Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Günter Klöppel and J. Rosai (2017). WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).

Rindi, G., M. Falconi, C. Klersy, L. Albarello, L. Boninsegna, M. W. Buchler, C. Capella, M. Caplin, A. Couvelard, C. Doglioni, G. Delle Fave, L. Fischer, G. Fusai, W. W. de Herder, H. Jann, P. Komminoth, R. R. de Krijger, S. La Rosa, T. V. Luong, U. Pape, A. Perren, P. Ruzsniwski, A. Scarpa, A. Schmitt, E. Solcia and B. Wiedenmann (2012). "TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study." J Natl Cancer Inst **104**(10): 764-777.

Scarpa, A., D. K. Chang, K. Nones, V. Corbo, A.-M. Patch, P. Bailey, R. T. Lawlor, A. L. Johns, D. K. Miller, A. Mafficini, B. Rusev, M. Scardoni, D. Antonello, S. Barbi, K. O. Sikora, S. Cingarlini, C. Vicentini, S. McKay, M. C. J. Quinn, T. J. C. Bruxner, A. N. Christ, I. Harliwong, S. Idrisoglu, S. McLean, C. Nourse, E. Nourbakhsh, P. J. Wilson, M. J. Anderson, J. L. Fink, F. Newell, N. Waddell, O. Holmes, S. H. Kazakoff, C. Leonard, S. Wood, Q. Xu, S. Hiriyur Nagaraj, E. Amato, I. Dalai, S. Bersani, I. Cataldo, A. P. Dei Tos, P. Capelli, M. Vittoria Davi, L. Landoni, A. Malpaga, M. Miotto, V. L. J. Whitehall, B. A. Leggett, J. L. Harris, J. Harris, M. D. Jones, J. Humphris, L. A. Chantrill, V. Chin, A. M. Nagrial, M. Pajic, C. J. Scarlett, A. Pinho, I. Rومان, C. Toon, J. Wu, M. Pinese, M. Cowley, A. Barbour, A. Mawson, E. S. Humphrey, E. K. Colvin, A. Chou, J. A. Lovell, N. B. Jamieson, F. Duthie, M.-C. Gingras, W. E. Fisher, R. A. Dagg, L. M. S. Lau, M. Lee, H. A. Pickett, R. R. Reddel, J. S. Samra, J. G. Kench, N. D. Merrett, K. Epari, N. Q. Nguyen, N. Zeps, M. Falconi, M. Simbolo, G. Butturini, G. Van Buren, S. Partelli, M. Fassan, K. K. Khanna, A. J. Gill, D. A. Wheeler, R. A. Gibbs, E. A. Musgrove, C. Bassi, G. Tortora, P. Pederzoli, J. V. Pearson, N. Waddell, A. V. Biankin, S. M. Grimmond and I. Australian Pancreatic Cancer Genome (2017). "Correction: Corrigendum: Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours." Nature **550**(7677): 548-548.

Scherubl, H., B. Streller, R. Stabenow, H. Herbst, M. Hopfner, C. Schwertner, J. Steinberg, J. Eick, W. Ring, K. Tiwari and S. M. Zappe (2013). "Clinically detected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors are on the rise: epidemiological changes in Germany." World J Gastroenterol **19**(47): 9012-9019.

Shi, C., S. S. Siegelman, S. Kawamoto, C. L. Wolfgang, R. D. Schulick, A. Maitra and R. H. Hruban (2010). "Pancreatic duct stenosis secondary to small endocrine neoplasms: a manifestation of serotonin production?" Radiology **257**(1): 107-114.

Sipos, B., J. Sperveslage, M. Anlauf, M. Hoffmeister, T. Henopp, S. Buch, J. Hampe, A. Weber, P. Hammel, A. Couvelard, W. Hobling, W. Lieb, B. O. Boehm and G. Kloppel (2015). "Glucagon cell hyperplasia and neoplasia with and without glucagon receptor mutations." J Clin Endocrinol Metab **100**(5): E783-788.

Soga, J. and K. Tazawa (1971). "Pathologic analysis of carcinoids. Histologic reevaluation of 62 cases." Cancer **28**(4): 990-998.

Song, K. B., S. C. Kim, J. H. Kim, D. W. Seo, S. M. Hong, K. M. Park, D. W. Hwang, J. H. Lee and Y. J. Lee (2016). "Prognostic Value of Somatostatin Receptor Subtypes in Pancreatic Neuroendocrine Tumors." Pancreas **45**(2): 187-192.

Straka, M., R. Soumarova, M. Migrova and C. Vojtek (2014). "Pancreatic paraganglioma - a rare and dangerous entity. Vascular anatomy and impact on management." J Surg Case Rep **2014**(7).

Tsukada, A., Y. Ishizaki, B. Nobukawa and S. Kawasaki (2008). "Paraganglioma of the pancreas: a case report and review of the literature." Pancreas **36**(2): 214-216.

Turchini, J., V. K. Y. Cheung, A. S. Tischler, R. R. De Krijger and A. J. Gill (2018). "Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma." Histopathology **72**(1): 97-105.

Venkatesh, S., N. G. Ordonez, J. Ajani, P. N. Schultz, R. C. Hickey, D. A. Johnston and N. A. Samaan (1990). "Islet cell carcinoma of the pancreas. A study of 98 patients." Cancer **65**(2): 354-357.

Welsch, U., W. Kummer and T. Deller (2014). Lehrbuch Histologie, 4. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.

WHO Classification of Tumours Editorial Board (2019). Digestive System Tumours, 5th Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC).

Yachida, S., E. Vakiani, C. M. White, Y. Zhong, T. Saunders, R. Morgan, R. F. de Wilde, A. Maitra, J. Hicks, A. M. Demarzo, C. Shi, R. Sharma, D. Laheru, B. H. Edil, C. L. Wolfgang, R. D. Schulick, R. H. Hruban, L. H. Tang, D. S. Klimstra and C. A. Iacobuzio-Donahue (2012). "Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors." Am J Surg Pathol **36**(2): 173-184.

Yagihashi, S., N. Yagihashi and K. Nagai (1992). "Cystic pancreatic glucagonoma in contact with insulinoma found in a hypoglycemic patient." Pathol Res Pract **188**(6): 751-756.

Zamir, O., G. Amir, O. Lernau, Z. Ne'eman and S. Nissan (1984). "Nonfunctional paraganglioma of the pancreas." Am J Gastroenterol **79**(10): 761-763.

Zhang, L., Q. Liao, Y. Hu and Y. Zhao (2014). "Paraganglioma of the pancreas: a potentially functional and malignant tumor." World J Surg Oncol **12**: 218.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verschiedene Wachstumsmuster in PanNETs.....	37
Abbildung 2: Ki-67 Index eines G1- und G2-Tumors.....	37
Abbildung 3: Expression der Pankreashormone in PanNETs	38
Abbildung 4: S-100 in PanNETs	38
Abbildung 5: CD 31 in PanNETs	39
Abbildung 6: Somatostatin-positiver PanNET mit paragangliomartigen Wachstumsmuster .	39
Abbildung 7: Phäochromozytom mit paragangliomartigem Wachstumsmuster	41
Abbildung 8: Diffuse Somatostatin-Expression in einem Phäochromozytom	41
Abbildung 9: NET des Duodenums mit paragangliomartigem Wachstumsmuster.....	42
Abbildung 10: NET des Duodenums mit S-100-Positivität und normalem Gefäßmuster.....	42

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Graduierung der PanNENs nach aktueller WHO-Klassifikation	6
Tabelle 2: Einteilung und Charakteristika der neuroendokrinen Pankreastumoren	8
Tabelle 3: Immunhistochemische Antikörper.....	12
Tabelle 4: Fallübersicht der PanNETs von 2007 – 2017	19
Tabelle 5: Fallübersicht Somatostatin-positiver PanNETs	22
Tabelle 6: Kreuztabelle; Wachstumsmuster und Somatostatin-Expression in PanNETs	23
Tabelle 7: Chi-Quadrat-Test Analyse mit SPSS 26.0	23
Tabelle 8: Fallübersicht der Phäochromozytome	25
Tabelle 9: Fallübersicht der NETs des Duodenums	27
Tabelle 10: Zusammenfassung der histologischen und immunhistochemischen Ergebnisse..	28
Tabelle 11: Kommentierte Liste von NENs, die in der angloamerikanischen Literatur als Paragangliome des Pankreas beschrieben wurden.....	33

12. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Altersverteilung	15
Diagramm 2: Geschlechterverteilung	16
Diagramm 3: Übersicht der Differenzierungsgrade der PanNETs (2007 – 2017).....	17
Diagramm 4: Hormonexpression in PanNETs von 2007 – 2017	18
Diagramm 5: Histologische Wachstumsmuster Somatostatin-positiver PanNETs	21

13. Danksagung

Ich bedanke mich recht herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Wilko Weichert, der es mir ermöglichte an dem Institut für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TU München zu promovieren. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Björn Konukiewitz für die erstklassige Betreuung in meinem Promotionsvorhaben.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Günter Klöppel möchte ich mich ebenfalls für seine Unterstützung und den informativen Input bedanken. Als Experte im Bereich der neuroendokrinen Tumoren hat er maßgebend zu dieser Doktorarbeit beigetragen.

Mein weiterer Dank gilt Frau Dr. med. vet. Katja Steiger und dem gesamten Laborteam des Instituts für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der TU München, die mich stets unterstützt haben.

Meinen Eltern möchte ich im Speziellen für ihre großartige Unterstützung und den Beistand im gesamten Medizinstudium danken. Ohne sie wäre mein Medizinstudium und somit auch mein Promotionsvorhaben nicht möglich gewesen. Ich kann euch gar nicht genug danken, für alles was ihr mir ermöglicht habt.