

Eingereicht von  
**Kristina Fellhofer**

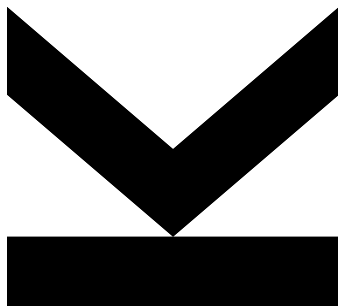
Angefertigt am  
**Ordensklinikum Linz  
Barmherzige Schwestern**

Beurteiler / Beurteilerin  
**Prim. Univ. Prof. Dr.  
Rainer Schöfl**

# **DIAGNOSTIK UND THERAPIE DES INSULINOMS**

**EIN REVIEW UND EINE RETROSPEKTIVE DATENANALYSE**

November 2022



**Masterarbeit**  
zur Erlangung des akademischen Grades  
**Dr. med. univ.**  
im Masterstudium  
**Humanmedizin**

## EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Masterarbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt bzw. die wörtlich oder sinngemäß entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Linz, 30.11.2022

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials that appear to be 'JK'.

## **GENDER ERKLÄRUNG**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im folgenden Text auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Personenbegriffe verzichtet. Gemeint und angesprochen sind – sofern zutreffend – immer beide Geschlechter.

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	6
Summary.....	8
1. Insulinom .....	9
1.1. Allgemeines .....	9
1.2. Historie .....	9
1.3. Ätiologie .....	10
1.1. Pathologie und Klassifikation neuroendokriner Neoplasien .....	11
1.2. Klinik.....	13
1.2.1. Differentialdiagnosen der Hypoglykämie .....	14
1.3. Evaluierung der Hypoglykämie.....	15
1.3.1. Modifizierter oraler Glukosetoleranz Test .....	15
1.3.2. Dumping Test .....	16
1.3.3. 72-Stunden Fastentest.....	16
1.4. Tumorlokalisierung .....	18
1.4.1. Nicht invasive Verfahren .....	18
1.4.2. Invasive Verfahren .....	19
1.4.3. Intraoperative Tumorlokalisierung.....	21
1.5. Diagnostik des MEN1 Syndroms.....	21
1.6. Therapie.....	23
1.6.1. Operative Therapieverfahren .....	23
1.6.2. Lokal ablativ Therapieverfahren.....	24
1.6.3. Symptomatische Therapie .....	26
1.6.4. Therapie des malignen Insulinoms .....	27
1.6.5. Therapie des MEN1-assoziierten Insulinoms .....	28
1.7. Prognose und Follow-up.....	29
1.8. Praxis der Insulinomdiagnostik und -therapie .....	31
2. Experimenteller Teil .....	32
2.1. Studienziel .....	32
2.2. Material und Methodik .....	33
2.2.1. Studiendesign.....	33
2.2.2. Auswahl der Studienteilnehmer .....	33
2.3. Datenerfassung .....	34
2.4. Statistik .....	35
2.5. Ethische Erwägungen.....	35

2.6. Ergebnisse .....	36
2.6.1. Patientencharakteristika .....	36
2.6.2. Symptomatik .....	36
2.6.3. Biochemische Diagnostik .....	37
2.6.4. Lokalisierung .....	38
2.6.5. Interventionelle Therapie .....	40
2.6.6. Primärintervention .....	40
2.6.7. Histopathologie .....	42
2.6.8. Rezidiveingriff mittels EUS-RFA .....	42
2.6.9. Langfristiger Interventionserfolg .....	43
3. Diskussion .....	44
3.1. Biochemische Diagnostik .....	44
3.2. Chirurgische Therapieverfahren .....	44
3.3. EUS-RFA .....	45
3.4. Limitationen .....	46
4. Fazit und Ausblick .....	47
5. Abbildungsverzeichnis .....	48
6. Tabellenverzeichnis .....	48
7. Abkürzungsverzeichnis .....	49
8. Literaturverzeichnis .....	50

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Insulinome sind sehr seltene, neuroendokrine Tumore des Pankreas, welche sich meist durch eine Hypoglykämie präsentieren. Als Goldstandard der Insulinom-Diagnostik gilt der 72-Stunden Fastentest, der den Nachweis einer endogenen Hyperinsulinämie erlaubt.

Therapeutisch stellt die chirurgische Enukleation oder Resektion das Standardverfahren bei solitären Insulinomen dar, jedoch konnten im Zuge der letzten Jahre hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit gute Ergebnisse für die Endosonographie-gezielte Radiofrequenzablation (EUS-RFA) als minimal-invasive Therapieoption gezeigt werden.

**Methodik:** Diese Studie stellt eine retrospektive Datenerhebung von 7 Patienten mit histologisch gesichertem Insulinom dar, welche im Zeitraum von 01.01.2003 bis 31.12.2020 am Ordensklinikum Linz betreut wurden. Dabei wurden Arztbriefe, Operationsprotokolle sowie Bild- und Pflegedokumentationen aus dem Krankenhausinformationssystem „SAP® Logon Pad 740“ ausgewertet.

**Ergebnisse:** Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung gaben 5 der 7 Patienten (71,4%) an, bereits seit längerer Zeit unter der Hypoglykämie-Symptomatik zu leiden. Als häufigstes Symptom wurde die Verwirrtheit genannt (66,7%). Bei 6 von 7 Patienten erfolgte die Durchführung eines Fastentests, welcher sich in allen Fällen durch das Erreichen der Whipple Trias nach spätestens 48 Stunden positiv zeigte.

Für die chirurgische Tumoroperation wurde entweder ein offener (42,9%) oder ein laparoskopischer Zugangsweg (57,1%) geplant. In 2 Fällen (50%) erfolgte eine Konversion auf eine offene Tumoroperation, da das Insulinom laparoskopisch nicht lokalisiert werden konnte. Ein primärer Eingriffserfolg konnte bei 85,7% der operativen Tumorentfernungen erzielt werden. Die durchschnittliche Größe der entfernten Läsionen betrug 12,2mm. Alle Läsionen waren solitär, 83,3% wiesen einen Ki-67-Index  $\leq 2\%$  auf (G1). Ein Insulinom wurde mit einem Proliferationsindex von 4% G2 klassifiziert. Die häufigste Komplikation war die Pankreasfistel (57,1%), welche besonders nach Pankreaslinksresektionen zu beobachten war. Im Follow-up gaben alle Patienten mit erfolgreicher Tumorentfernung eine vollständige klinische Symptombefreiung an.

Bei jener Patientin, welche unter persistierenden Hypoglykämien litt (primäres Therapieversagen), wurde ein Rezidiveingriff mittels EUS-RFA durchgeführt. Es handelte sich dabei um ein 9mm großes Insulinom des Pankreas corpus mit einem Ki-67-Index von 1%. Unmittelbar postinterventionell konnte eine Normalisierung des Blutzuckers sowie ein Sistieren der klinischen Symptomatik beobachtet werden. Unerwünschte Nebenwirkungen (Pankreatitis, Perforation, Blutung) traten keine auf. Auch in einer Nachsorgeuntersuchung 4 Wochen nach der EUS-RFA präsentierte sich die Patientin symptomfrei.

**Conclusio:** Der 72-h Fastentest ist aufgrund seiner hohen Sensitivität eine wegweisende Untersuchung in der Diagnose von Insulinomen. Überdies kann er neben der primären Diagnostik von Insulinomen auch einen wichtigen Beitrag in der Kontrolle des Operations- oder Interventionserfolges einer EUS-RFA leisten.

Therapeutisch stellt die EUS-RFA eine sinnvoll kurative, minimal-invasive Therapieoption zur chirurgischen Tumor-OP dar, welche mittelfristig in der Lage ist, benigne Insulinome erfolgreich zu therapieren. Eine Nachsorgezeitraum von 4 Wochen scheint nicht ausreichend, um mögliche späte Tumorrezidive auszuschließen. Zur Überprüfung des langfristigen Therapieerfolges der

EUS-RFA sind weitere prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Nachbeobachtungszeit unabdingbar.

**Schlüsselwörter:** Pankreas, Neuroendokrine Tumore, pNET, Insulinom, 72-h Fastentest, EUS-RFA, Radiofrequenzablation

## Summary

**Background:** Insulinoma is a very rare neuroendocrine tumor of the pancreas, which usually presents with hypoglycemia. The gold standard of insulinoma diagnosis is the 72-hour supervised fasting test, which allows detection of endogenous hyperinsulinemia. Therapeutically, surgical enucleation or resection is the standard procedure for solitary insulinomas. In recent years, several studies have demonstrated technical feasibility and safety of endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation (EUS-RFA) as a minimally invasive treatment option instead of surgery.

**Methods:** This study is a retrospective data collection of 7 patients with histologically confirmed insulinoma, who were treated at the Ordensklinikum Linz in the period from 01.01.2003 to 31.12.2020. Physician's documentations, intraoperative protocols, as well as image and nursing documentation from the hospital information system "SAP® Logon Pad 740 " were evaluated.

**Results:** At the time of initial presentation, 5 of the 7 patients (71.4%) reported that they had been suffering from hypoglycemic symptoms for a longer time. The most common symptom reported was confusion (66.7%). Fasting test was performed in 6 of 7 patients, which was positive in all cases by reaching Whipple's triad after 48 hours at the latest. Either an open (42.9%) or a laparoscopic approach (57.1%) was planned for the surgical tumor operation. In 2 cases (50%), conversion to open tumor surgery was performed because the insulinoma could not be localized laparoscopically. Primary surgical success was achieved in 85.7% of surgical tumor removals. The average size of the removed lesions was 12.2mm. All lesions were solitary, and 83.3% had a Ki-67  $\leq$  2% (G1). One insulinoma was classified G2 based on a proliferation index of 4%. The most common complication was pancreatic fistula (57.1%), which was seen especially after distal pancreatic resection. At follow-up, all patients with successful tumor removal reported complete freedom of clinical symptoms. In the patient who suffered from persistent hypoglycemia (primary treatment failure), recurrent intervention was performed by EUS-RFA. It was a 9mm insulinoma of the pancreatic corpus with a Ki-67 of 1%. There was a rapid clinical response with normalization of blood glucose levels immediately after the intervention. No adverse events (pancreatitis, perforation, bleeding) occurred. In a follow-up 4 weeks after the EUS-RFA, the patient also presented symptom-free.

**Conclusion:** Due to its high sensitivity, the 72-h fasting test is a pioneering early test in the diagnosis of insulinomas. In addition to the primary diagnosis of insulinoma, it can also make an important contribution to monitoring the clinical success of surgery or EUS-RFA intervention. Therapeutically, EUS-RFA represents a useful curative, minimally invasive therapeutic procedure, which is capable of successfully treating benign insulinomas in the medium term. A follow-up period of 4 weeks seems insufficient to exclude possible late tumor recurrences. Further prospective studies with a larger patient population and a longer follow-up period are essential to verify the long-term success of the therapy.

**Keywords:** pancreas, neuroendocrine tumors, pNET, insulinoma, 72-h fasting test, EUS-RFA, radiofrequency ablation



## 1. Insulinom

### 1.1. Allgemeines

Das Insulinom ist ein seltener neuroendokriner Tumor, welcher sich fast immer durch eine symptomatische Hypoglykämie bemerkbar macht. (1)

Neuroendokrine Tumore sind durch das Vorhandensein neuroendokriner Zellen definiert, welche neben verschiedenen Peptidhormonen auch biogene Amine produzieren sowie sezernieren. Als Speicherort dieser Moleküle dienen große zytoplasmatische Vesikel, welche, so wie die kleinen ‚synaptischen‘ Vesikel typische Membranproteine aufweisen. Jene Proteine sind als Markerproteine bekannt und erlauben den immunhistochemischen Nachweis der neuroendokrinen Zellen und im Weiteren der neuroendokrinen Tumore. Zu den Markerproteinen der großen Vesikel werden Chromogranin A und B gezählt, die Membran der kleinen Vesikel enthält Synaptophysin. Aufgrund der gemeinsamen Expression von Synaptophysin peptidhormonproduzierender Zellen und Neuronen wurde der Terminus der ‚neuroendokrinen Zellen‘ gewählt. (2)

Eine klinische Einteilung der neuroendokrinen Tumore gelingt durch die Unterscheidung in funktionell aktive sowie funktionell inaktive Tumore. Funktionell aktive Tumore kennzeichnen sich durch eine ungehemmte Hormonsekretion, welche in der für sie typischen Symptomatik resultiert. Im Gegensatz dazu stehen die funktionell inaktiven Tumore, welche zwar durchaus Hormone produzieren können, diese jedoch nicht sezernieren oder deren Sekretion zu keiner klinischen Symptomatik führt. (3)

Neuroendokrine Tumore können fast ubiquitär im Körper vorkommen. Am häufigsten sind sie jedoch im gastropankreatischen System beherbergt, wo 70% aller NEN lokalisiert sind. Auch das Insulinom ist Teil der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) und stellt einen Vertreter der funktionell aktiven Tumore dar. Es repräsentiert den häufigsten endokrin-aktiven Tumor des Pankreas, wenngleich die Inzidenz mit 1-4/1.000.000 Einwohner und Jahr sehr niedrig ist. (1,2)

Das Insulinom kann grundsätzlich in jedem Alter vorkommen, es weist jedoch einen Inzidenzgipfel im fünften Lebensjahrzehnt auf und wurde bisher nur selten vor dem 15. Lebensjahr diagnostiziert. Bezüglich der Geschlechterverteilung lässt sich eine leichte Prädominanz des weiblichen Geschlechts feststellen (59%). In einem überwiegenden Teil der Fälle (90%) handelt es sich um einen solitären, benignen Tumor mit einer Größe von meist unter 2cm, in 50% der Fälle liegt die Größe des Insulinoms sogar unter 1,3cm. Das heißt aber, dass 10% der Insulinome multipel vorkommen, was erhebliche diagnostische Schwierigkeiten und erfolglose Operationen bedingen kann. (1)

Insulinome sind nahezu immer im Pankreas lokalisiert und sehr gleichmäßig auf Caput, Corpus und Cauda pancreatis verteilt. Extrapankreatische Insulinome sind mit einer Inzidenz von unter 2% äußerst selten und finden sich dann am häufigsten in der Duodenalwand. (4)

### 1.2. Historie

1869 beschrieb der deutsche Medizinstudent Paul Langerhans im Zuge seiner Dissertation ‚Beiträge zur mikroskopischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse‘ inselartige Zellformationen, welche heute als die Langerhans’schen Inseln bezeichnet werden. Das Insulin selbst sowie dessen Bedeutung wurden erst 1922 durch die Experimente von Banting und Best bekannt. Es gelang ihnen, pankreatisches Sekret eines Hundes zu extrahieren, welches sie später

diabetischen Tieren injiziert. Die daraus resultierende Reduktion der Blutzuckerwerte konnte somit in Zusammenhang mit dem extrahierten Sekret gebracht werden. Tatsächlich war es jedoch der Physiologe Nicolae Paulescu, der bereits im Jahre 1921 und somit als Erster seine Ergebnisse zu Insulin und dessen Wirkung, welches er unter dem Namen Pankretin patentieren ließ, veröffentlichte. Der US-amerikanische Chirurg Seale Harris, der bei Banting die Auswirkungen einer Insulinüberdosierung beobachtet hatte, berichtete 1924 über Patienten mit nicht diabetes-assoziierten Hypoglykämien und vermutete als mögliche Ursache der Symptomatik einen Hyperinsulinismus. Der erste pathologisch nachgewiesene Fall von Hyperinsulinismus, ein 40-jähriger Arzt, der unter wiederkehrenden Anfällen von Bewusstlosigkeit und Krämpfen litt, wurde 3 Jahre später von Wilder, Allan und Robertson publiziert. Die Obduktion des Patienten zeigte ein Pankreaskarzinom mit Lebermetastasen, welche deutlich an die Inselzellen der Bauchspeicheldrüse erinnerten. Ein aus diesen Metastasen gewonnenes Extrakt führte nach Injektion in ein Kaninchen zu einer merklichen Senkung der Blutglukose.

Aufgrund der Tatsache, dass bei dem Patienten zudem auch Nierensteine gefunden wurden, und bereits 6 Jahre zuvor ein Familienmitglied an einer ähnlichen Symptomatik verstorben war, lässt den Zusammenhang mit einer Multiplen Endokrinen Neoplasie vom Typ 1 vermuten. 1929 wurde die erste erfolgreiche Operation zur Heilung des Hyperinsulinismus von dem kanadischen Chirurgen Roscoe R. Graham durchgeführt. Bei der Patientin, welche bereits seit vielen Jahren unter unterschiedlichen hypoglykämischen Symptomen litt, konnte durch die Operation eine völlige Anfallsfreiheit erreicht werden. (5)

### 1.3. Ätiologie

Die überwiegende Mehrheit der Insulinome tritt sporadisch auf, etwa 8% der Fälle stehen jedoch in Zusammenhang mit einer Multiplen endokrine Neoplasie vom Typ 1. (1)

Die Multiple Endokrine Neoplasie vom Typ 1 (MEN1) ist ein familiäres Tumorsyndrom mit einer Inzidenz von 1-10/100.000. Klinisch ist es durch das kombinierte Auftreten von endokrinen Tumoren charakterisiert. Am häufigsten finden sich Tumore bzw. Hyperplasie der Nebenschilddrüse, die zum primären Hyperparathyreoidismus führen und bei 90-100% der MEN1-Patienten beobachtet werden, gefolgt von pankreatischen endokrinen Neoplasien (pNEN) mit etwa 40% und Tumoren der Adenohypophyse (ca. 30%). Zu den weiteren MEN1 assoziierten Neoplasien werden neben Nebennierenrindentumoren und Lipome auch Angiofibrome oder Kollagenome gezählt. (6)

Typischerweise folgt die MEN1 einem autosomal-dominanten Erbgang, wobei 90% der Patienten einen betroffenen Elternteil haben. In lediglich 10% der Fälle ist die MEN1 Folge von *de novo* Keimbahnmutationen. (7)

Das von der Mutation betroffenen Gen, MEN1, ist auf dem langen Arm von Chromosom 11 (11q13) lokalisiert und codiert für das Protein Menin, welches als ‚Gerüstprotein‘ eine wichtige Rolle bei der Transkription, der Zellteilung, der Genomstabilität, sowie der Proliferation hat. Bisher konnten über 1200 MEN1 Keimbahnmutationen identifiziert werden, die sich über die gesamte codierende Region des Gens erstrecken. Am häufigsten finden sich Frameshift- (41%) und Nonsense-Mutationen (23%), die zu einem Translationsstopp und so einem verkürzten Protein mit reduzierter oder fehlender Funktion führen. Ein Großteil der MEN1-Mutationen (75 %) sind inaktivierend und weisen auf die Rolle von MEN1 als Tumorsuppressorgen hin. (7) Die Tumorentstehung im Zuge von MEN1 kann durch die sogenannte ‚Two hit Hypothese‘ von Knudson erklärt werden. Durch eine zweite inaktivierende Mutation („second hit“) des MEN1

Gens in somatischen Zellen bei bereits bestehender Keimbahnmutation („first hit“) kommt es zum Funktionsverlust des Gens, was die Entstehung einer Neoplasie begünstigt. (8) Interessanterweise scheint es keinen Zusammenhang zwischen dem Locus der Mutation und dem klinischen Erscheinungsbild der MEN1 zu geben. In mehreren Studien wurden dieselben MEN1 Genmutationen in verschiedenen Familien hinsichtlich der Tumormanifestationen verglichen. Hier zeigte sich ein breites Spektrum an MEN1 assoziierten Tumoren, sodass von einer fehlender Genotyp-Phänotyp Korrelation ausgegangen werden muss. (9)

## 1.1. Pathologie und Klassifikation neuroendokriner Neoplasien

Die histopathologische Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie gelingt durch den Nachweis neurosekretorischer Markerproteine, welche entweder in small-dense-core (Synaptophysin), oder in large-dense-core Vesikeln (Chromogranin A) vorliegen. Besonders in hoch differenzierten NET ist Synaptophysin aufgrund des fast ubiquitären Vorkommens der small-dense-core Vesikeln ein sehr sensitiver diagnostischer Marker. Optional kann eine immunhistochemische Analyse weiterer tumorspezifischer Hormone, im Falle des Insulinoms mit Insulin oder Proinsulin, erfolgen. (10)

Bis zur WHO Klassifikation vom Jahr 2010 wurde zwischen hochdifferenzierten NET mit benignem Verhalten und hoch-, bzw. gering-differenzierten neuroendokrinen Karzinomen unterschieden. Seither wird der Begriff ‚NET‘ für gut differenzierte Tumore mit niedriger bis mittlerer Proliferationstendenz gebraucht (NET G1, NET G2). Davon abzugrenzen sind die schlecht differenzierten, hochproliferativen neuroendokrinen Karzinomen, welche mit NEC abgekürzt werden. Überbegrifflich wird der Terminus NEN (neuroendokrine Neoplasie) verwendet. Im Unterschied zur früheren WHO Klassifikation sieht die WHO-Klassifikation von 2010 in allen neuroendokrinen Neoplasien ein Malignitätspotential. 2017 wurde eine neue Kategorie pankreatischer neuroendokriner Tumoren vorgestellt, die panNET G3, welche zwar eine erhöhte proliferative Aktivität aufweisen, jedoch morphologisch gut differenziert erscheinen und sich so von den NEC abgrenzen. (11) Diese Differenzierung ist aufgrund der unterschiedlichen therapeutischen Verfahren von großer klinischer Relevanz. Während panNEC typischerweise auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen, werden panNET vorwiegend multimodal chirurgisch, chemotherapeutisch oder nuklearmedizinisch behandelt. (12)

Die Grundlage des Gratings der panNEN bildet die proliferative Aktivität der Neoplasien, welche sowohl anhand des KI-67-Index als auch an der Mitosezahl gemessen werden kann. Aufgrund der höheren Genauigkeit wird die Verwendung des KI-67-Index bevorzugt. (13) Bei gut differenzierten G1 Tumoren liegt dieser bei bis zu 3%, bei den G2 NET bei 3-20% und bei den G3 NET bei >20% (Tabelle 1). (11) Zur Unterscheidung der G3 panNET von den NECs kann auch die Bestimmung des Rb1-, sowie TP53 Mutationsstatus hilfreich sein, da sich bei schlecht differenzierten Neoplasien häufiger genetische Alterationen zeigen. (14)

Eine dritte Klassifikationsgruppe wird von den gemischten neuroendokrinen nichtneuroendokrinen Neoplasien (MiNEN) gebildet. Sie sind durch eine vielfältige Struktur und eine schlechte Abgrenzbarkeit gegenüber Karzinomen mit einer neuroendokrinen Komponente gekennzeichnet. (11)

Differenzierung	Grad	KI-67-Index (%) <sup>a</sup>	Mitosezahl (10 HPF) <sup>b</sup>
Gut differenziert	<b>panNET</b>		
	G1	<3	>2
	G2	3-20	2-20
	G3	>20	>20
Schlecht differenziert	<b>panNEC</b> kleinzellig großzellig	>20	>20
Überwiegend schlecht differenziert	<b>MINEN</b>		

**Tabelle 1:** WHO 2017 Klassifikation pankreatischer neuroendokriner Neoplasien (11)

<sup>a</sup> MIB1 Antikörper; % von 2000 Tumorzellen in Arealen der größten Kernmarkierung; <sup>b</sup> 10 HPF (High Power Field) = 2mm<sup>2</sup>, mindestens 40 Felder (bei 40x Vergrößerung) evaluiert in Arealen der größten mitotischen Dichte

Folgend der S2K-Leitlinie ‚Neuroendokrine Tumore‘ aus dem Jahr 2018 soll neben der histologischen Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien in NET und NEC und dem Grading auch die TNM-Klassifikation angeführt werden. (15)

Die 2017 erschienene UICC-Klassifikation für pNET entwickelte, basierend auf der ENETS-Klassifikation von Rindi G et al., ein separates Staging für gut differenzierte neuroendokrine Tumore (Tabelle 2). (16)

<b>NET G1-G3</b>
<b>TX</b> Primär Tumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b> Kein Anhalt für einen primär Tumor
<b>T1</b> begrenzt auf Pankreas, <2cm
<b>T2</b> begrenzt auf Pankreas, 2-4cm
<b>T3</b> begrenzt auf Pankreas, >4cm oder Invasion in Duodenum oder Gallengang
<b>T4</b> Tumor-Invasion in angrenzende Organe (Magen, Milz, Kolon, Neben-Niere) oder in die Wand großer Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesenterica sup.)
<b>NX</b> Regionäre LK können nicht beurteilt werden
<b>N0</b> keine regionären LK-Metastasen
<b>N1</b> Regionäre LK befallen
<b>M0</b> keine Fernmetastasen
<b>M1</b> Fernmetastasen
- <b>M1a</b> nur Lebermetastasen
- <b>M1b</b> extrahepatische Metastasen
- <b>M1c</b> hepatische und extrahepatische Metastasen

**Tabelle 2:** TNM-Klassifikation NET G1-G3, modifiziert nach (16)

## 1.2. Klinik

Wie bereits eingangs erwähnt zählt das Insulinom zu den funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren und ist durch eine überschießende Insulinproduktion charakterisiert.

Folge der Hyperinsulinämie ist eine Hypoglykämie, welche als die häufigste Manifestationsform der Insulinome gilt. (17) Die charakteristische Symptomatik der Hypoglykämie lässt sich durch die Whipple'sche Trias beschreiben. Erstmalige Erwähnung fand dieses Syndrom in der Arbeit 'The surgical therapy of hyperinsulinism' des Chirurgen A.O. Whipple. Dieser kam zu dem Schluss, dass eine pankreatische Insulinomoperation nur nach Erfüllung gewisser Kriterien, welche hinweisend auf ein Insulinom waren, der späteren Whipple-Trias, durchzuführen sei. (18)

### Whipple Trias:

- Typische Symptome, welche auf eine Hypoglykämie schließen lassen.
- Laborchemischer Nachweis erniedrigter Glukosekonzentrationen während des Auftretens der Symptome.
- Sistieren der Symptomatik bei Normalisierung der Blutglukosewerte. (18)

In der Literatur finden sich unterschiedliche Grenzwerte zur Definition der Hypoglykämie. Je nach Empfehlung werden Werte zwischen 40mg/dl bis 55mg/dl als unterer Grenzwert angegeben. (19,20)

Eine Unterteilung der Hypoglykämie erfolgt nach der vorherrschenden Symptomatik in neuroglykopen sowie autonom-vegetativ. Besonders das Gehirn ist anfällig für die Auswirkungen der aus dem Insulinüberschuss resultierenden Hypoglykämie, da es keine eigene Glukose herstellen kann und auf eine ständige Glukosebereitstellung angewiesen ist. Zur Deckung des zerebralen Energiebedarfs wird Glukose kontinuierlich über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn transportiert. Im Falle einer Blutzuckersenkung kann der Diffusionsgradient nicht ausreichend aufrechterhalten werden und es resultieren neuroglykopenischen Symptome, welche sich durch Verwirrtheit, Änderungen im Verhalten, Schwindel, Sehstörungen, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit oder auch Amnesie präsentieren können. Während nur kurz dauernde Hypoglykämien in der Regel nicht zu anhaltenden zerebralen Schäden führen, können schwere oder sich wiederholende hypoglykämische Episoden durchaus in neurologischen Defiziten resultieren. (21,22) Die neuroglykopenischen Beschwerden werden initial nicht selten als neuropsychische Erkrankungen missinterpretiert, wodurch es zu einer signifikanten Verzögerung der Diagnose kommen kann. Oft besteht die Symptomatik bereits Monate bis Jahre bevor das Insulinom erkannt wird. (23)

Die Wahrnehmung einer Unterzuckerung wird hauptsächlich durch die autonom-vegetative Symptomatik der gegenregulatorischen Maßnahmen bei einer Hypoglykämie verursacht. (22) Bei sinkenden Blutglukosekonzentrationen werden neben Glukagon, Katecholaminen und, im Falle längerer Hypoglykämien, auch Glukokortikoide, sowie Somatotropin mobilisiert, welche eine Wiederherstellung des euglykämischen Zustandes bewirken sollen. (21)

Neben Palpitationen oder Tremor zählen auch Unruhe und Nervosität zu den adrenerg vermittelten Symptomen. Das Gefühl des Heißhungers, Übelkeit oder starkes Schwitzen werden durch die cholinerge Komponente des vegetativen Nervensystems verursacht. (22)

Vegetativ-autonome Symptomatik	Neuroglykopenische Symptomatik
Unruhe	Verwirrtheit
Nervosität	Schwindel
Tremor	Sehstörungen
Schwitzen	Müdigkeit
Heißhunger	Kopfschmerzen
Palpitationen	Amnesie
Reizbarkeit	Krampfanfälle und Koma

**Tabelle 3:** Beispiele für die Symptomatik des Insulinoms

Zwar lässt sich die Hypoglykämie bei Insulinomen besonders im Fastenzustand (73%) oder unter körperlicher Belastung beobachten, da aber die Symptomatik in etwa 6% der Fälle auch ausschließlich postprandial auftreten kann, muss auch bei postprandialen Hypoglykämien differentialdiagnostisch an ein Insulinom gedacht werden. (17)

### 1.2.1. Differentialdiagnosen der Hypoglykämie

Während hypoglykämische Symptome relativ häufig auftreten, kommen Hypoglykämien, aufgrund der physiologischen gegenregulatorischen Maßnahmen des Körpers bei sinkenden Glukosespiegeln nur selten vor. Eine Ausnahme davon stellen jedoch Diabetiker dar, bei denen die Hypoglykämie als Folge der medikamentösen Therapie häufiger zu beobachten ist. Die sehr unspezifische Symptomatik kann daher besonders bei Nichtdiabetikern zu einer diagnostischen Herausforderung werden. (24)

Unter Fastenbedingungen lassen sich auch bei gesunden Patienten Blutzuckerwerte von <50 mg/dl messen, weshalb ein laborchemisch erniedrigte Glukosespiegel alleinig nicht ausreichend ist, um die Diagnose der Hypoglykämie zu sichern. Vielmehr müssen die Kriterien der Whipple Trias (siehe oben) erfüllt sein, um von einer Hypoglykämie sprechen zu können. (19,25)

Die frühere Einteilung in Nüchtern-, sowie postprandiale Hypoglykämie gilt heute als weitgehend überholt. Viel wesentlicher ist die Klassifizierung nach klinischen Merkmalen, welche unterschiedliche Ursachen der Unterzuckerungen bei kranken, beziehungsweise (vermeintlich) gesunden Patienten annimmt. (19) Während bei Patienten mit kritischen Erkrankungen vor allem die Wechselwirkung der Medikamente mit der Grunderkrankung (besonders Nieren-, sowie Leberinsuffizienzen oder auch schweren Infektionen) eine tragende Rolle spielt, treten bei gesunden Personen Hypoglykämien hauptsächlich in Folge von endogenem Hyperinsulinismus oder durch die (unabsichtliche sowie gewollte) Verabreichung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln auf. (19,26)

Neben den Insulinomen, welche den größten Anteil der Hyperinsulinämie-bedingten Hypoglykämien ausmachen, kann auch das sogenannte NIPHS (noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome) zu dieser Gruppe gezählt werden. Dabei handelt es sich um ein sehr seltenes Syndrom, welches erstmals 1999 von Service et al. beschrieben wurde. Charakteristisch ist das Auftreten von vorzugsweise postprandialen hypoglykämischen Episoden sowie einer negativen radiologische Bildgebung (für Insulinome). Chirurgische Resektate weisen Zeichen einer Nesidioblastose (Inselzellhyperplasie) auf. (27)

Überdies können Hypoglykämien auch infolge unterschiedlicher Magenoperationen als sogenanntes ‚Spätdumping‘ meist 1 bis 3 Stunden nach Nahrungsaufnahme (besonders bei kohlenhydratreicher Nahrung) auftreten. Durch die verminderte oder fehlende Pylorusfunktion

des Magens kommt es zu einer raschen Resorption von Glukose, was die Ausschüttung Gastrointestinaler Hormone stimuliert und eine vermehrte Insulinausschüttung mit daraus resultierender Hypoglykämie zur Folge hat. (28)

Eine weitere Ursache kann das sogenannte Insulin-Autoimmun-Hypoglykämie-Syndrom sein, welches in Asien eine überdurchschnittlich hohe Inzidenz aufweist und als Folge verschiedener Virusinfektionen oder Medikamente auftreten kann. Die Symptomatik manifestiert sich in der späten postprandialen Phase, wenn sich das, als Reaktion auf die Nahrungsaufnahme sezernierte und an den zirkulierenden Antikörper gebundene, Insulin vom Antikörper löst. (29) Von besonderer klinischer Relevanz sind zudem bestimmte Medikamente, wobei hier vor allem Insuline sowie Glitazone und Sulfonylharnstoffe zu nennen sind. Überdies konnten eine Reihe weiterer Medikamente als Auslöser von Hypoglykämien identifiziert werden. Murad et al. untersuchte in einer systematischem Übersichtsarbeit 2696 Fälle von Hypoglykämien, welche in Zusammenhang mit der Einnahme von Medikamenten standen. Die am häufigsten genannten Pharmazeutika dabei waren: Chinolon-Antibiotika, Pentamidine, Chinine, beta-Blocker, ACE-Hemmer sowie IGF. (30)

Als nicht zu vernachlässigen gelten natürlich chronische, aber auch akute Lebererkrankungen, welche über eine verminderte Glukoneogenese oder Glykogenolyse zur Hypoglykämie und im schlimmsten Fall zum Tod führen können. (31)

### 1.3. Evaluierung der Hypoglykämie

Sofern der Verdacht auf eine Hypoglykämie besteht und diese durch das Vorhandensein der Whipple Trias bestätigt werden konnte, muss eine intensivere Abklärung erfolgen. (20)

Für das weitere diagnostische Vorgehen ist die detaillierte Anamnese (inklusive der genauen Medikation) essentiell. Sowohl der Zeitpunkt der Symptomatik (postprandial oder nüchtern) als auch die Dauer sowie alle auslösenden und lindernden Faktoren können Aufschluss über die Ursache der Hypoglykämie geben. Laborchemisch werden die Bestimmung von Plasmaglukose, Insulin, C-Peptid, Proinsulin und  $\beta$ -Hydroxybutyrat sowie ein Screening auf orale Antidiabetika (alle Sulfonylharnstoffe sowie Meglitinide) durchgeführt. Da die Testung idealerweise im Zuge einer hypoglykämischen Episode erfolgt, wird die Hypoglykämie durch eine i.v. Injektion von 1,0 mg Glukagon korrigiert und die Reaktion der Plasmaglukose gemessen. Die Bestimmung dieser Laborwerte ermöglicht es, zwischen einer Hyperinsulinämie-bedingten Hypoglykämie (endogen oder exogen) sowie anderen Ursachen zu differenzieren. (20)

Zudem existieren eine Reihe von Untersuchungen, welche zur weiterführenden Diagnostik bei Hypoglykämien angewandt werden. Im Folgenden werden, aufgrund der besonderen klinischen Relevanz, neben dem oralen Glukosetoleranztest und dem Dumping Test vor allem der 72-Stunden Fastentest, der als Goldstandard der Insulinomdiagnostik gilt, beschrieben. (19)

#### 1.3.1. Modifizierter oraler Glukosetoleranz Test

Zur Abklärung und Differentialdiagnostik von Hypoglykämien kann ein modifizierter oraler Glukosetoleranztest (OGTT) dienen, welcher über einen verlängerten Zeitraum von 5 Stunden erfolgt. Dieser ermöglicht die Erfassung einer postprandialen Hypoglykämie-Symptomatik. Die Untersuchung wird nüchtern (10-14stündige Nahrungskarenz) durchgeführt. Nach Trinken einer glukosehaltigen Flüssigkeit (75g Glukose) erfolgt die stündliche Bestimmung von Glukose, Insulin und C-Peptid, wobei sich reaktive Hypoglykämien meist durch einen Glukoseabfall nach 2-5 Stunden und einen deutlichen Anstiegs des Insulins präsentieren. Die Interpretation der

Ergebnisse soll dabei nie isoliert, sondern in Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik erfolgen. (32)

### **1.3.2. Dumping Test**

Der Dumping Test dient der Objektivierung der häufig infolge von Magenoperationen auftretenden Symptomatik, welche sich entweder als Frühdumping (Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Herzklopfen, Diarrhoe oder Schwindel) meist 15-30 Minuten nach Nahrungsaufnahme oder als Spätdumping (siehe 1.2.1) präsentieren kann. Dazu werden vor und nach Zufuhr einer hochkalorischen Testmahlzeit oder Flüssignahrung Hämatokrit, Puls sowie Serumglukose gemessen. Ein Anstieg des Pulses und des Hämatokrits nach etwa 30-45 Minuten deuten dabei auf das Vorliegen eines Frühdumpings hin, ein Abfall der Serumglukose nach 90-120 Minuten hingegen auf ein Spätdumping-Syndrom. Selbige Untersuchung eignet sich auch dazu, die Wirksamkeit der Therapie (meist Acarbose oder SSA) zu beurteilen. (33)

### **1.3.3. 72-Stunden Fastentest**

Aufgrund des hohen Hypoglykämie-Risikos sollte die Durchführung des Fastentests im stationären Setting erfolgen. Der Beginn des Fastens wird durch den Zeitpunkt der letzten Nahrungsaufnahme markiert, während der Untersuchung sollen alle nicht lebensnotwendigen Medikamente abgesetzt werden. Initial und in 6-stündigen Abständen werden neben der Plasmaglukose auch das Plasmainsulin, die C-Peptid Konzentration, Proinsulin, und das beta-Hydroxybutyrat bestimmt. Sofern der Plasmaglukosespiegel auf einen Wert von  $<60\text{mg/dl}$  sinkt, soll eine Intensivierung der Messungen erfolgen. Nach Beendigung des Fastens erfolgt die Verabreichung von i.v. Gukagon oder Glukose (i.v. oder oral) und die Messung der Plasmaglukose nach 10, 20 und 30 Minuten. Eine frühzeitige Beendigung des Hungerversuchs kann bei Vorliegen eines der Abbruchkriterien erfolgen. Im Gegensatz zur früheren Empfehlung, den Fastentest auch bei asymptomatischen Patienten mit BZ-Werten  $<45\text{mg/dl}$  zu beenden, soll dies laut aktuelleren Guidelines kein Abbruchkriterium mehr darstellen. Als Grund dafür werden die teils sehr niedrigen Plasmaglukosespiegel gesunder Personen genannt, welche ein falsch positives Ergebnis liefern würden. (19,20)

#### **Abbruchkriterien des 72-Stunden Fastentest:**

- BZ  $<45\text{ mg/dl}$  bei Auftreten der Hypoglykämie-Symptomatik
- BZ  $<55\text{ mg/dl}$  ohne gleichzeitiger Hypoglykämie-Symptomatik, wenn zuvor die Whipple Trias (unproviziert) dokumentiert wurde (20)

#### **1.3.3.1. Physiologische Grundlagen**

Physiologischerweise führt die Erniedrigung der Blutglukosekonzentration im Zuge von längerem Fasten neben der Freisetzung von Glukagon zu einer Hemmung der Insulinfreisetzung aus pankreatischen Betazellen. Diese Mechanismen fördern die hepatische Glukoseproduktion, sowie die Mobilisierung der Glykogenspeicher, um so die Glukosekonzentration im Normbereich zu halten. Im Falle eines endogenen Hyperinsulinismus kommt es zu einem Versagen dieses Regelkreises, da die fehlende Hemmung der Insulinsekretion einen vollständigen Abbau der Glykogenspeicher und daraus folgend eine Zunahme der Serumglukose verhindert. (34) Im Hungertest versucht man dies durch die Gabe von Glukagon und den daraus resultierenden Anstieg der Glukosewerte im Blut deutlich zu machen (mindestens  $25\text{mg/dl}$ ). (20)



### 1.3.3.2. Interpretation

In der Literatur finden sich teils sehr unterschiedliche Kriterien zur Interpretation der Werte des Hungerversuchs. Nach der klinischen Praxis Guideline von Cryer et al. sind die Diagnosekriterien für den biochemischen Nachweis einer hyperinsulinämischen Hypoglykämie dann erbracht, wenn sich neben einem BZ <55 mg/dl auch absolut erhöhte Insulinspiegel ( $\geq 3$  mIU/l) sowie Proinsulin-Spiegel von  $\geq 5,0$  pmol/l zeigen. Die Bestimmung des C-Peptids, welches als Spaltprodukt bei der Umwandlung von Proinsulin zu Insulin entsteht, dient dem Ausschluss exogener Ursachen und kann ab einer Konzentration von  $\geq 0,6$  ng/ml als beweisend für einen endogenen Hyperinsulinismus erachtet werden. (20)

Zur umfassenderen differentialdiagnostischen Interpretation des 72-h Fastentests wird von der französischen Endokrinologie Gesellschaft folgender Diagnosepfad empfohlen (Abbildung 1). (35)

Die Dauer des Fastens variierte lange Zeit zwischen 12 und 48 Stunden, bis in den 1950er Jahren eine Fastendauer von 72 Stunden für asymptotische Patienten empfohlen wurde. (36) Das Ergebnis jüngerer Studien, wonach ein Großteil der Insulinom-Patienten bereits nach 48 Stunden einen positiven Fastentest hatten, führte jedoch zu Diskussionen über den Nutzen einer darüberhinausgehenden Dauer. In einer Untersuchung von Hirshberg et al. hatten 66,9% der 127 Patienten bereits nach 24 Stunden und 94,5% nach 48 Stunden einen pathologischen Fastentest. (37) Ähnliche Ergebnisse zeigte auch eine Studie von Quinker et al., bei der 22 von 23 (95,7%) der Patienten innerhalb von 48 Stunden eine Neuroglykopenie entwickelten und somit die Kriterien für einen positiven Fastentest erfüllten. (38) Andere Autoren empfehlen jedoch weiterhin eine verlängerte Fastendauer von 72 Stunden, umso die Möglichkeit von Fehldiagnosen zu minimieren. In seltenen Fällen kann auch innerhalb der 72 Stunden kein positives Ergebnis erreicht werden. (39)

Als wichtig zu beachten gilt, dass der Nachweis eines endogenen Hyperinsulinismus keine endgültige Diagnose eines Insulinoms erlaubt, da auch andere Pathologien, wie beispielsweise eine Nesidioblastose zu einer ähnlichen Symptomatik führen können. (40)

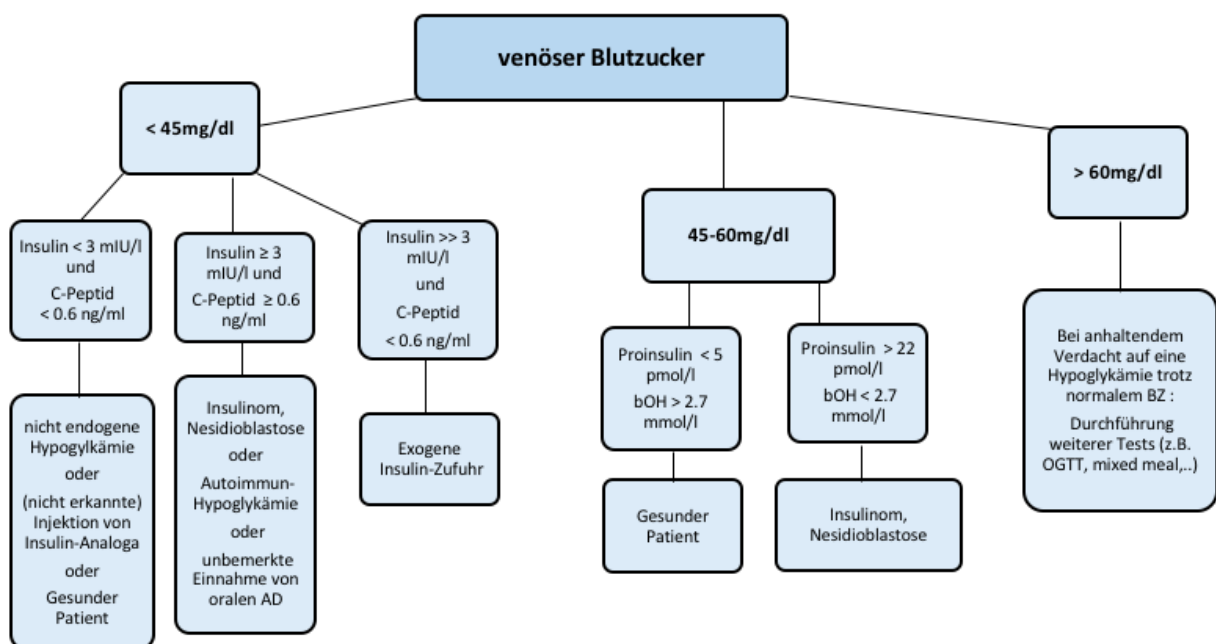


Abbildung 1: Diagnosepfad 72-Stunden Fastentest, modifiziert nach (35)

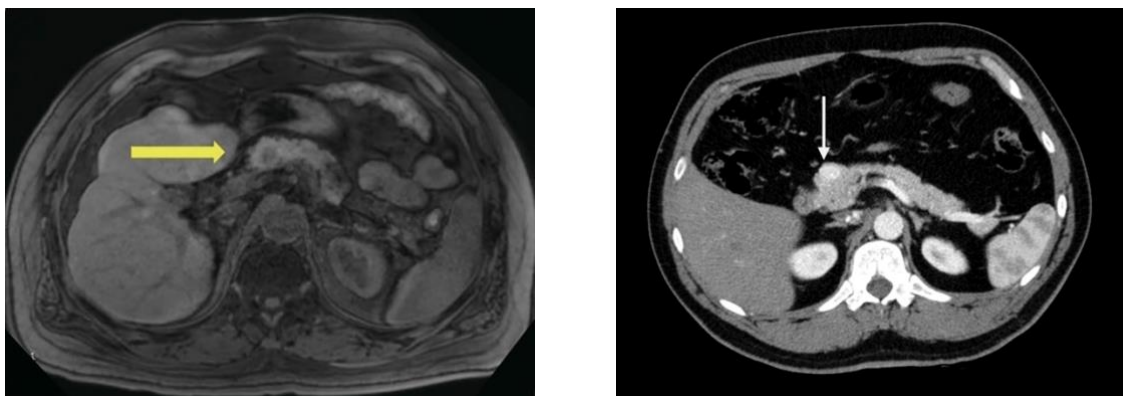
## 1.4. Tumorlokalisierung

Sobald aufgrund einer entsprechenden Klinik sowie einem positiven Fastentest der Verdacht auf ein Insulinom besteht, ist es wichtig die vermutete/n Läsion/en möglichst exakt zu lokalisieren. In der Vergangenheit konnte aufgrund der eingeschränkten bildgebenden Verfahren oftmals keine genaue Lokalisierung des Insulinoms erfolgen, was manchmal eine erfolglose Tumorresektion zur Folge hatte (der Chirurg war dann auf seine tastenden Finger und die intraoperative Sonographie angewiesen). Heute gibt es jedoch eine Vielzahl an Möglichkeiten, die Lokalisation des biochemisch diagnostizierten Insulinoms sowohl prä-, als auch intraoperativ möglichst genau zu bestimmen, um so eine gezielte Tumoroperation vornehmen zu können. (41,42) Eine grobe Unterscheidung der lokalisierenden Verfahren kann hierbei in nicht invasive, sowie invasive Methoden erfolgen.

### 1.4.1. Nicht invasive Verfahren

Zu den nicht invasiven diagnostischen Verfahren zählen unter anderem die transabdominelle Sonografie, das CT sowie das MRT. Auch wenn der Vorteil der drei erst genannten Varianten in deren niederschweligen Verfügbarkeit liegt, ist ihre Aussagekraft hinsichtlich der Lokalisation besonders bei kleinen Tumoren <1cm limitiert. (43)

Im Unterschied zu normalem Parenchym oder anderen pankreatischen Tumoren präsentieren sich Insulinome im KM-CT aufgrund ihrer Hypervaskularisation meist durch eine verstärkte Kontrastmittelanreicherung während der arteriellen sowie portalvenösen Phase des Mehrschicht-CTs. Im MRT lassen sich die Neoplasien gut durch eine niedrige Signalintensität in T1-gewichteten Sequenzen und eine hohe Signalintensität in den T2-gewichteten Sequenzen erkennen (Abbildung 2). Überdies bieten CT und MRT die Möglichkeit, das Vorhandensein von Metastasen oder großen (malignen) Tumormassen sowie Gefäßinfiltration zu beurteilen. (44)



**Abbildung 2:** (links – gelber Pfeil) MRT-Darstellung eines Insulinoms, Quelle: (45) ; (rechts – weißer Pfeil) CT-Darstellung eines Insulinoms, Quelle: <https://www.cureus.com/articles/25917-pancreatic-insulinoma-case-report-of-rare-tumor>

Während die Sensitivität der transabdominellen Sonografie stark variiert und in nahezu allen Studien unter 70% liegt, konnten durch die Verwendung von kontrastmittelverstärktem Ultraschall (CEUS) wesentlich bessere Ergebnisse erzielt werden. (46)

Eine Studie von An et al. untersuchte 31 Patienten mit 37 operativ gesicherten Insulinomen. Mithilfe des konventionellen Ultraschalls konnten 9 der 37 (24,3%) Neoplasien dargestellt und korrekt lokalisiert werden. Durch den Einsatz des CEUS erhöhte sich die Sensitivität auf 86,5% (32 der 37) und die Lokalisationsgenauigkeit auf 81,1% (30/37). (47) Einen Einfluss auf die

Sensitivität der Sonografie hat neben der Größe des Insulinoms vor allem auch die Lokalisation welche besonders bei Tumoren im Caput sowie der Cauda reduziert ist. (48)

Zusätzlich zur Schnittbildgebung konnten sich im Zuge der letzten Jahre verschiedene molekulare bildgebende Verfahren zur Lokalisierung neuroendokriner Tumore etablieren. Neuroendokrine Tumoren überexprimieren an der Oberfläche häufig spezifische Peptidhormonrezeptoren, welche die Kontrolle der Zellproliferation und Hormonsekretion steuern und als molekulare Angriffspunkte in der Tumordiagnostik sowie -therapie dienen können. Als eines der ersten Beispiele für Rezeptor-Targeting gelten Somatostatinrezeptoren (SSTR), von denen vor allem der Subtyp 2 eine wichtige Rolle spielt, da dieser auf 80-90% der NET exprimiert wird. Eine Ausnahme hiervon stellen jedoch die Insulinome sowie medullären Schilddrüsenkarzinome dar, bei denen andere Rezeptoren, im Besonderen GLP1 oder auch CCK-2, exprimiert werden. (49)

Synthetische Somatostatin-Analoga (SSA) wie beispielsweise das 8-Aminosäure-Derivat Octreotid, werden mit verschiedenen Radioisotopen (z.B.  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$  oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) radioaktiv markiert und so in der Bildgebung neuroendokriner Tumore eingesetzt. Aufgrund der geringen bis fehlenden Oberflächenexprimierung von Somatostatin Rezeptoren auf Insulinomen ist eine SSA-SPECT/CT-Bildgebung jedoch nur in 40-50% der Fälle erfolgreich. (50,51)

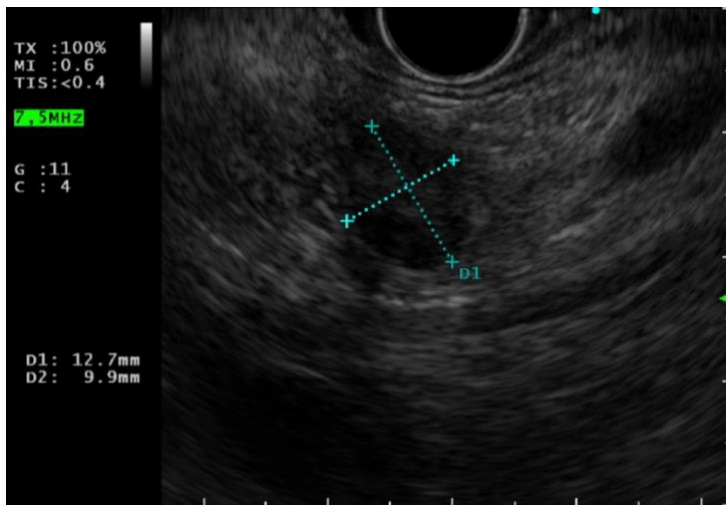
Eine neue Klasse von Somatostatin-Analoga, die mit dem Positronen-emittierenden Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  markierten Somatostatin-Analoga für die PET/CT-Bildgebung, konnte sich aufgrund der höheren Genauigkeit sowie niedrigeren Strahlendosis verglichen mit der SRS (Somatostatin Rezeptor Szintigrafie) als derzeitiger Goldstandard für NET etablieren. (52) Im Laufe der Zeit wurden verschiedene  $^{68}\text{Ga}$ -markierte Tracer für die molekulare Bildgebung entwickelt, welche zusammenfassend als  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Peptide bezeichnet werden. Studien zur  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SSR Bildgebung bei Insulinomen zeigten teils sehr unterschiedliche Ergebnisse (Sensitivität von 25% bei Sharma et al. vs. 90% bei Nockel et al). (53,54)

Während Insulinome eine vergleichsweise geringe Dichte an SSTR aufweisen, konnte eine GLP-1 Rezeptor Überexprimierung bei nahezu 100% der Insulinome festgestellt werden. (49) Auf Basis dieser Erkenntnisse gelang im Jahr 2008 erstmals die Darstellung und Lokalisierung zweier Insulinome mittels GLP1 Rezeptor Szintigrafie unter Verwendung von  $^{111}\text{In}$ -markiertem Exendin-4 als Tracer. Auch in der Proof of Principle Studie konnten die Insulinome bei allen 6 Patienten korrekt lokalisiert werden. Im Einklang dazu stehen weitere prospektiven Studien, die eine sehr hohe Sensitivität von 95% für die GLP1- Bildgebung zeigen. (55,56)

Im direkten Vergleich der rezeptorbasierten Verfahren kann festgehalten werden, dass sich die GLP1 Bildgebung gut eignet, um benigne solitäre Insulinome zu diagnostizieren. Im Falle maligner Neoplasien weist sie aufgrund einer niedrigen Rezeptordichte jedoch nur eine limitierte Sensitivität auf. Hier scheinen SSTR-2 basierte Methoden überlegen zu sein. (57)

#### 1.4.2. Invasive Verfahren

Ist die Lokalisierung mithilfe der nicht-invasiven Methoden nicht möglich, können verschiedene invasive Lokalisationsverfahren angewandt werden, wobei hier besonders die Endosonographie (EUS) hervorzuheben ist. (42) Der Vorteil der Untersuchung liegt zum einen in der minimalen Invasivität, zum anderen in der hohen räumlichen Auflösung, welche eine relativ exakte Lokalisierung auch kleiner, und multipler Läsionen, ermöglicht. Typischerweise präsentieren sich Insulinome in der EUS als homogene, echoarme, scharf begrenzte, runde Raumforderungen (Abbildung 3). (58)



**Abbildung 3:** Endosonographie eines Insulinoms, dargestellt als hypoechogene Raumforderung  
Quelle: Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern

Neben der EUS wird auch die selektive arterielle Kalziumstimulation (SACST) mit hepatischer Venenblutentnahme zur präoperativen Tumorlokalisierung genutzt. (42)

Das Verfahren stellt eine Kombination aus arterieller Stimulation verschiedener Anteile des Pankreas und hepatovenöser Blutentnahme dar. Durch sequenzielle Kalziuminjektionen in die pankreasversorgenden Arterienäste wird die Degranulierung neoplastischer Betazellen induziert. Die Degranulierung der Zellen führt zu einem Konzentrationsanstieg des Insulins im Portalvenenblut und dann Lebervenenblut, welcher in gewissen zeitlichen Abständen gemessen werden kann. Wird eine Insulinom-versorgende Arterie stimuliert, kann durch die erhöhte Insulinkonzentration in den entsprechenden venösen Blutproben auf die Lokalisation der Neoplasie rückgeschlossen werden. So deutet ein Anstieg der Insulinkonzentration nach Kalziuminfusion in die Arteria gastroduodenalis oder Arteria mesenterica superior auf eine Läsion des Pankreaskopfes oder -halses hin, während eine Reaktion nach Injektion in die Arteria splenica das Insulinom im Körper oder Schwanz des Pankreas vermuten lässt. (59)

Wang et al. analysierte anhand von 337 Patienten die Wertigkeit der selektiven arteriellen Kalziumstimulation mit hepatischer Venenblutentnahme zur präoperativen Lokalisierung von Insulinomen. Die Ergebnisse (gepoolte Sensitivität und Spezifität von 0,93 beziehungsweise 0,86) legen einen hohen diagnostischen Nutzen nahe. (60)

Neben der Lokalisierung der Insulinome kann das Verfahren auch bei der Unterscheidung von okkulten Insulinomen (negative Bildgebung) und einer Nesidioblastose-bedingten Hyperinsulinämie hilfreich sein. Im Falle eines Insulinanstiegs infolge von Stimulation zweier pankreasversorgender Arterien liegt der Verdacht einer diffusen Hypersekretion nahe, es lässt jedoch nicht den definitiven Ausschluss eines Insulinoms zu. In einer Studie von Thompson et al., welche die Unterscheidung von Insulinomen und diffuser Nesidioblastose mithilfe der selektiven arteriellen Kalziumstimulation untersuchte, zeigten zwar 75% der Nesidioblastose-Patienten einen positiven Anstieg in mindestens zwei arteriellen Versorgungsgebieten, jedoch konnte dieser Anstieg auch bei 25% der Insulinom-Patienten beobachtet werden. (61)

Obwohl die SACST eine sehr sensitive Methode ist, wird sie in den meisten Zentren nicht mehr routinemäßig eingesetzt, da sie invasiv, technisch anspruchsvoll und zudem teuer ist und weitgehend durch die bildgebenden Verfahren (vor allem PET-CT und EUS) abgelöst wurde. (62)

### 1.4.3. Intraoperative Tumorlokalisierung

Im Zuge einer offenen Tumoroperation sollte neben einer routinemäßig durchgeführten Exploration (Inspektion sowie Palpation des Pankreas) auch ein intraoperativer Ultraschall (IOUS) erfolgen. (42) Der IOUS ermöglicht die Darstellung kleiner Läsionen und die Bestimmung der Nähe des Insulinoms zum Bauchspeicheldrüsen- oder Gallengang. Im Falle einer laparoskopischen Tumorentfernung wird er als notwendige Voraussetzung zur sicheren intraoperativen Insulinom-Diagnose angesehen. Bei der offenen Tumorentfernung führt er zu einer Erhöhung der Erfolgsrate auf über 90%, da abhängig von der Lokalisation des Insulinoms oftmals keine korrekte Lokalisierung alleine durch die Palpation und Inspektion möglich ist. (15) Die Sensitivität des IOUS lag bei den von Mehrabi et al. analysierten Studien zwischen 62,5% und 100%, wobei sie in über 76% der Fälle größer als 90% war. (46) Die höchste Erfolgsquote kann jedoch bei kombinierter Anwendung beider Verfahren erreicht werden. (63)

## 1.5. Diagnostik des MEN1 Syndroms

Das Auftreten der Insulinome kann auch im Zusammenhang mit der multiplen endokrinen Neoplasie vom Typ1 stehen. Sie machen etwa 10-30% aller pankreatischen Neoplasien des Tumorsyndroms aus und sind nach den Gastrinomen die zweithäufigsten Vertreter der funktionell aktiven pNET. Insgesamt lässt sich bei etwa 10-18% der MEN1 Patienten ein Insulinom diagnostizieren, in bis zu 10% der Fälle stellt es die Erstmanifestation eines MEN1 dar. (64)

Dass die Diagnose frühzeitig gestellt werden soll, zeigt sich in der hohen Mortalität unbehandelter MEN1 Syndrome (50% der MEN1 Patienten sterben vor dem 50. LJ). (6) Bevor jedoch eine definitive Diagnose möglich ist, muss der Verdacht auf das Vorliegen eines MEN1 bestehen. Dieser ist laut den Clinical Practice Guidelines für das MEN1 aus dem Jahr 2012 besonders bei Auftreten spezifischer Pathologien der Nebenschilddrüse, gastropankreatischer neuroendokriner Tumoren oder auch bei Auftreten von primär nicht MEN1-assoziierten Neoplasien zu erheben:

- Spezifische Pathologien der Nebenschilddrüse (multiple Adenome, rezidivierender Hyperparathyreoidismus)
- Gastrinom
- multiple pankreatische NET unter 40 Jahren
- Entwicklung von zwei oder mehr nicht primär für das MEN1 typische Tumore, beispielsweise Tumore der Nebenschilddrüse sowie Nebennierentumore (64)

In Bezug auf die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumore ist mit Ausnahme von Gastrinomen, deren isoliertes Auftreten unabhängig vom Alter hinsichtlich eines MEN1 abgeklärt werden sollte, nur das Vorhandensein multipler NET hinweisend auf ein MEN1. (64) Die aktuelle SK2 Leitlinie ‚Neuroendokrine Tumore‘ hingegen sieht auch bei isolierten Insulinomen, speziell bei jungen Patienten (unter 30 Jahren), einen Vorteil in der genetischen Abklärung hinsichtlich des Tumorsyndroms. (15) Grund dafür ist die Tatsache, dass bei MEN1 assoziierten Insulinomen im Unterschied zu den sporadischen ein gehäuftes Auftreten unter 40 Jahren beobachtet werden kann. Zudem ist auch bei Personen mit der klinischen Diagnose einer MEN1 sowie erstgradigen Verwandten eine MEN1 Mutationsanalyse indiziert. Die genetische Analyse dient somit nicht nur der Konfirmation klinischer MEN1 Syndrome, sondern auch der

Identifikation von MEN1 Mutationsträgern im familiären Umfeld, um so möglichst frühzeitig therapeutisch intervenieren zu können. (64) Neueste Daten konnten zeigen, dass im Vergleich zu biochemischen oder radiologischen Untersuchungen die Diagnose des MEN1 bei Familienangehörigen mithilfe einer genetischen Abklärung im Durchschnitt 10 Jahre früher gestellt werden konnte. (65)

Da das unbehandelte MEN1 Syndrom mit einer vergleichsweise hohen Mortalität assoziiert ist, wird bei Hochrisiko-Personen (Mutationsträgern) ein intensives biochemisches sowie radiologisches Screening bereits in sehr jungen Jahren empfohlen.

So sollten ab einem Alter von 5 Jahren, dies stellt den jüngsten symptomatischen Fall eines Insulinoms dar, jährliche Insulin- sowie Glukosemessungen zur möglichen Früherkennung der pNET erfolgen. Die Empfehlungen der aktuellen klinischen Praxisleitlinien der Endokrinen Gesellschaft für das MEN1 sind in Abhängigkeit von der jeweiligen Tumorentität in Tabelle 6 aufgelistet. Das Alter des Screening-Beginns richtet sich dabei weitgehend nach den frühesten Erstmanifestationen der jeweiligen Neoplasien. (64)

Tumor	Beginn Screening (Jahre)	Laboruntersuchungen	Bildgebung
Tumore der Nebenschilddrüse	8	Kalzium, PTH	-
Gastrinom	20	Gastrin	-
Insulinom	5	Nüchternglukose, Insulin	-
Andere pNET	<10	CgA, PP, Glukagon, VIP	Jährlich MRT, CT oder EUS
Tumore der Adenohypophyse	5	PRL, IGF-1	MRT (alle 3 Jahre)
Tumore der Nebenniere	<10	Nur bei Anzeichen eines funktionellen Tumors und/oder Tumor bildgebend >1cm	Jährlich MRT oder CT
Thymus- und Bronchial- NET	15	-	MRT oder CT (1-2 jährlich)

**Tabelle 4:** Screening Empfehlungen bei MEN1 Hochrisiko Personen, modifiziert nach (64)

Wie bereits erwähnt, ist die Identifikation der pNET aufgrund des hohen Malignomrisikos und der vergleichsweise schlechten Prognose von besonderer Bedeutung. Derzeit ist, wie aus Tabelle 4 ersichtlich wird, unter anderem der Nachweis spezifischer Serumentumormarker entscheidend. Jüngste Studien stellen aufgrund der niedrigen Sensitivität der Tumormarker (CgA, PP sowie Glukagon) deren diagnostische Relevanz infrage, wodurch die bildgebende Diagnostik mittels MRT, CT sowie EUS in dieser Fragestellung noch mehr an Bedeutung gewinnt. (66,67) Neben der Schnittbildgebung konnte, wie auch bei den sporadische pNET, durch den Einsatz von nuklearmedizinischen Verfahren, im Besonderen des <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT eine deutlich verbesserte Erkennung der Läsion/en erreicht werden. Eine Ausnahme stellen hierbei jedoch wiederum die Insulinome aufgrund der nur spärlichen Somatostatin-Rezeptorexpression, dar. (68)

Häufig werden bei Patienten mit MEN1 assoziierten Insulinomen multiple pNET festgestellt. Ein Großteil der bildgebenden Verfahren ermöglicht zwar eine Lokalisierung, jedoch keine funktionelle Unterscheidung der Läsionen, was die Identifizierung des Insulinoms ungleich schwieriger macht. Bei diesen Patienten kann die selektive arterielle Kalziumstimulation mit hepatischer Venenblutentnahme zur Unterscheidung von nicht funktionellen und funktionellen pankreatischen Neoplasien hilfreich sein (64)

## **1.6. Therapie**

Therapeutisch stellt die chirurgische Enukektion oder Resektion, welche sowohl offen als auch laparoskopisch durchgeführt werden kann, das Standardverfahren bei solitären Insulinomen dar. Im Zuge der letzten Jahre konnten bei ausgewählten Patientengruppen auch mithilfe lokal ablativer Verfahren gute Ergebnisse erzielt werden. Zudem gibt es medikamentöse Optionen, welche als symptomatische Therapie vor einer Operation sowie bei inoperablen und metastasierten Tumoren eine klinische Relevanz besitzen. (69)

### **1.6.1. Operative Therapieverfahren**

Patienten mit gutartigen Insulinomen gelten nach vollständiger Entfernung des Tumors als geheilt. Aufgrund der hohen Erfolgsrate chirurgischer Therapieverfahren werden diese primär zur Therapie benigner Insulinome empfohlen. (69) Die Enukektion und Pankreasteilresektion sind gegenüber der formalen (onkologischen) Pankreasresektion grundsätzlich zu bevorzugen, wobei die Enukektion besonders bei solitären benignen und oberflächlich gelegenen Tumoren mit einem Abstand zum Pankreasgang von mindestens 2-3mm indiziert ist. (70) Da bei der Tumorenukektion das Pankreasparenchym weitgehend unversehrt bleibt, besteht kein Risiko einer späteren endo-, oder exokrinen Insuffizienz. Die Lage des Insulinoms im Pankreas, sowie dessen Abstand zum Pankreasgang bestimmt darüber, ob die Tumorentfernung offen oder laparoskopisch durchgeführt wird. (15)

Seit der ersten laparoskopischen Insulinomentfernung im Jahr 1996 konnte in mehreren Studien die sichere und erfolgreiche Durchführung, besonders für kleine, solitäre Tumore, welche im Körper oder Schwanz des Pankreas lokalisiert sind, bestätigt werden. (71,72) Vorteile der Laparoskopie scheinen zudem ein kürzerer Krankenhausaufenthalt sowie eine beschleunigte Genesung zu sein. (46) Im Gegensatz zur offenen Operation kann bei der Laparoskopie eine intraoperative Lokalisierung des Insulinoms nicht durch eine bimanuelle Palpation des Pankreas durchgeführt werden, wodurch der IOUS eine wichtige Rolle in der Lokalisierung des Insulinoms einnimmt. Die Durchführung des IOUS stellt heute eine Voraussetzung bei der laparoskopischen aber auch bei der konventionellen Insulinomentfernung dar. (15)

Wenn sich die Laparoskopie als nicht möglich erweist, kann während der Operation der Wechsel auf einen offenen Zugang erfolgen. In der Meta-Analyse von Mehrabi et al. war dies in 17% der Fälle notwendig. Als häufigste Ursache (49,2%) wurde die Nähe des Tumors zu Gefäß- oder Gangstrukturen angegeben, weitere Gründe waren eine fehlende intraoperative Lokalisierung, die Lage des Tumors im Pankreaskopf, Malignität sowie Blutungen. Die Morbidität zeigte sich bei den beiden Verfahren mit 35.4% bei der offenen Tumorentfernung und 32.8% bei der Laparoskopie in etwa gleich. (46)

Als häufigste postoperative Komplikation gelten Pankreasfisteln, welche verglichen mit den Pankreas(teil)resektionen besonders nach Enukektionen zu beobachten sind.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es sich in diesen Fällen meist um transiente, klinisch nicht relevante Fisteln handelt. Zu den weiteren chirurgischen Komplikationen zählen Abszesse, Wundinfektionen, Pseudozysten und Blutungen. Als Folge von großflächigen Pankreasresektionen können endo- sowie exokrine Insuffizienz auftreten, seltener werden Pankreatitiden oder Pulmonalembolien beschrieben. Die durchschnittliche postoperative Sterblichkeitsrate lag bei den von Mehrabi et al. untersuchten Insulinom-Patienten mit offenen Tumoroperationen bei 3,7%. Diese traten meist in Zusammenhang mit malignen oder metastasierten Insulinomen auf. Als weitere wichtige Gründe wurden Peritonitiden oder eine Sepsis als Folge von Fisteln, intraabdominale Blutungen, Pankreatitiden sowie Abszesse genannt. Die Mortalitätsrate infolge laparoskopischer Tumorentfernungen lag bei 0%. (46)

Für den Fall, dass trotz biochemischer und bildgebender Diagnose eine intraoperative Lokalisierung des Insulinoms nicht möglich ist, muss von der Durchführung einer blinden Pankreasresektion abgeraten werden. (15) Die Annahme, ein okkultes Insulinom könne durch eine blinde Resektion geheilt werden, führte in der Vergangenheit vermehrt zu einer endokriner Pankreasinsuffizienz und einer erhöhten Mortalität. (41)

### **1.6.2. Lokal ablativ Therapieverfahren**

Gemäß den ENETS Leitlinien für pankreatische neuroendokrine Tumore kann vor allem, aber nicht nur bei allgemeiner Inoperabilität aufgrund von Komorbiditäten der Patienten die lokale Ablation der Insulinome in Betracht gezogen werden. (69) In den letzten Jahren wurden besonders für die endosonographische Radiofrequenzablation sowie die Alkoholinstillation gute Ergebnisse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der minimal invasiven Therapieverfahren beschrieben. (73)

#### **1.6.2.1. Endosonographische Radiofrequenzablation**

Die Radiofrequenzablation ist ein Verfahren, bei dem aus Strom Radiowellen erzeugt werden, die eine thermische Schädigung im Gewebe hervorrufen. Die Applikation kann perkutan, intraoperativ oder endoskopisch erfolgen. Endoskopisch wird sie oberflächlich mukosal verwendet (z.B. Barrett-Ösophagus, GAVE-Syndrom oder Strahlenproktitis) oder wie im Falle der EUS-RFA über eine Nadel, die endosonographisch gezielt durch die Wand von Magen oder Duodenum in das Pankreas eingestochen wird. (74)

Die Größe der Ablationszone ist dabei von der Wattanzahl, der Länge der RFA-Nadelspitze sowie der Zeitdauer abhängig. Für die Ablation großer Läsionen kann die Elektrode unter EUS-Visualisierung neu positioniert werden, um eine weitere andere Zone abzutragen. (75)

Im Jahr 1999 konnten Goldberg et al. als Erste den möglichen Nutzen der EUS-RFA in der Behandlung von pankreatischen Tumoren zeigen. Seine Arbeit umfasste eine histologische Untersuchung des ablierten (gesunden) Pankreasgewebes in Schweinemodellen, die entweder unmittelbar nach der RFA oder 15 Tage später durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich eine blutende Zone, die den zentralen, koagulierten, nekrotischen Bereich umgab und sich nach 2 Wochen in fibrotisches Narbengewebe umwandelte. (76)

Während in weiteren Tierversuchen die Durchführbarkeit und Sicherheit der RFA von pankreatischen Tumoren belegt werden konnte, zeigten frühe klinische Studien hohe Komplikationsraten mit einer Mortalität sowie Morbidität von bis zu 25 bzw. bis zu 40%. Zu beachten gilt, dass die RFA in diesen Studien meist intraoperativ, bei hohen Temperaturen (>90°) und an großen Tumoren durchgeführt wurde. (77,78)



Als im Vergleich zur intraoperativen RFA weniger invasive und komplikationsärmere Alternative konnte sich daher in den letzten Jahren die Endosonographie-gezielte Radiofrequenzablation (EUS-RFA) etablieren. (79)

Hervorzuheben ist eine prospektive, multizentrische Studie von Barthet et al., der die Sicherheit der EUS-RFA in der Behandlung pankreatischer Neoplasien untersuchte. Von den 30 inkludierten Patienten hatten 12 Patienten insgesamt 14 neuroendokrine Neoplasien, 17 Patienten wiesen zystische Tumore (16 IPMNs, 1MCA) auf (Exklusion eines Patienten aufgrund der finalen Diagnose einer pankreatischen Metastase eines Nierenkarzinoms). Insgesamt kam es zu drei (10%) interventionsbedürftigen Komplikationen, wovon zwei bereits bei den ersten beiden Patienten auftraten. Die erste Komplikation manifestierte sich als akute Pankreatitis, die zweite Komplikation war eine Dünndarmperforation infolge einer RFA im Bereich des Processus uncinatus. Als Reaktion auf diese unerwünschten Ereignisse wurde die Etablierung einer entsprechenden Prophylaxe zur Verhinderung von akuten Pankreatitiden (Diclofenac), Infektionen (Antibiose) sowie Perforationen (Verhinderung exzessiver RFA-Anwendung durch präinterventionelle Flüssigkeitsentfernung bei PCN) veranlasst, was zu einer deutlichen Verringerung der Komplikationsrate auf 3.5% bei den weiteren 28 Patienten führte. Neben den genannten schwerwiegenden Komplikationen kam es lediglich zum Auftreten postprozeduraler Schmerzen (20%), die gut auf eine analgetische Therapie ansprachen. Zusätzlich zur Sicherheit als primärem Endpunkt der Studie wurde auch die Effektivität der EUS-RFA durch zweimalige Follow-up Untersuchungen 6 und 12 Monate postinterventionell untersucht. Als signifikantes Ansprechen der Therapie wurde ein vollständiges Verschwinden oder Größenreduktion der Läsion um >50% gewertet. 6 Monate nach der Intervention zeigten 65% der pankreatischen zystischen Neoplasien ein signifikantes Ansprechen, in der 1 Jahreskontrolle zeigte sich ein Anstieg auf 70,5%. Auch bei den NETs konnte eine Erhöhung von initial (6 Monate) 71% auf 85,7% (12 Monate) festgestellt werden. Als Ursache für das verzögerte Ansprechen wurde die Stimulierung einer systemischen Immunantwort durch freiwerdende intrazelluläre Antigene (Ablations-induzierte Apoptose) diskutiert. (80)

In einem Follow-up dieser Patientengruppe 3 Jahre nach der EUS-RFA konnte ein völliges Verschwinden von 12 der 14 NET beobachtet werden, was einer Erfolgsrate von 85,7% entspricht. Bei einem der 12 Patienten wurde die EUS-RFA bei der 1-Jahreskontrolle als nicht erfolgreich gewertet (Größenreduktion <50%), am Ende des Follow-up konnte die ursprüngliche Läsion jedoch bildgebend nicht mehr nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu zeigte sich im 3-Jahres Follow-up ein Rezidiv eines NET des Corpus pancreatis, welches zuvor nicht mehr dargestellt werden konnte. Ein Patient, der bereits in der 12-Monatskontrolle eine Größenreduktion um weniger als 50% hatte, entwickelte im weiteren Verlauf trotz erneuter EUS-RFA der Läsion Lebermetastasen.(81)

In einer weiteren Studie wurde die Effektivität und Sicherheit der EUS-RFA spezifisch bei der Therapie benigner Insulinome analysiert. Von den 6 inkludierten Patienten erhielten 4 eine EUS-RFA. Verwendet wurden 2 unterschiedliche Sondensysteme, die 19G Habib Sonde (Boston Scientific) mit 50 Watt für 90 Sekunden und die 19G EUSRA-Sonde (50W, Taewong). Bei 3 der 4 Patienten konnte ein unmittelbares klinisches sowie laborchemisches Ansprechen festgestellt werden. Eine Patientin wurde bei Primärversagen der Habib Sonde erneut radiofrequenzabliert (Habib Sonde), was zum Verschwinden der Symptomatik führte. Im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6,5 Monaten zeigten sich keine unmittelbaren oder längerfristige Komplikationen. (82)

### 1.6.2.2. Endosonographische Ethanol Ablation

Neben der EUS-RFA wurde in der Vergangenheit noch ein weiteres minimal-invasives Therapieverfahren des Insulinoms beforscht, die endosonographisch gezielte Ethanol-Ablation (EUS EA). Die Instillation von Ethanol in den Tumor bewirkt über die Mechanismen der zellulären Dehydrierung, Proteindenaturierung sowie Gefäßokklusion eine Koagulationsnekrose und so eine mögliche Ablation des Tumors. (83)

Ethanol als Ablationsmittel wurde aufgrund der Kosteneffizienz und der leichten Verfügbarkeit schon länger besonders in der Therapie von soliden Leber- oder Nierentumoren eingesetzt. Während die Ablation dieser Tumore vorzugsweise perkutan erfolgte, führten Gan et al. 2006 erstmals eine Endosonographie-gezielte Ethanol Ablation bei zystischen Pankreastumoren durch. (84) Auf Basis dieser Ergebnisse untersuchten Jürgensen et al. die EUS-gezielte Ethanol-Ablation als minimal-invasives Therapieverfahren auch bei neuroendokrinen pankreatischen Tumoren. (85) Garg et al. konnte in einer Meta-Analyse, welche 7 Studien mit insgesamt 81 EUS-EA therapierten Patienten inkludierte, eine klinische Erfolgsrate von 82% feststellen. Als klinischer Erfolg wurden eine postinterventionelle Symptombefreiung (funktionelle Neoplasien) oder ein vollständiges Verschwinden (nicht funktionell) der neuroendokrinen pankreatischen Neoplasie gewertet. Zu Komplikationen kam es in 11,5% der Fälle, wobei neben der akuten Pankreatitis auch abdominelle Schmerzen zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten. (73)

Bisher gibt es keine definierten Richtlinien zur Durchführung der Ethanol-Ablation. Mehrheitlich werden 95-99%iger Alkohol und eine Menge von 0,5-6ml verwendet, wobei sich ein Zusammenhang zwischen der Injektion von höheren Alkoholmengen (>3ml) und dem Auftreten von Komplikationen zeigt. Aufgrund der besseren Reproduzierbarkeit der EUS-RFA hat die Ethanol-Ablation einen nur noch untergeordneten Stellenwert in der Therapie der pNETs. (86)

### 1.6.3. Symptomatische Therapie

Da die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Insulinomen chirurgisch oder interventionell geheilt werden kann, ist die medikamentöse Behandlung nur für die präoperative Kontrolle des Blutzuckerspiegels, für Patienten mit inoperabler metastasierter Erkrankung oder für Patienten, die sich einer chirurgischen oder interventionellen Behandlung nicht unterziehen können oder wollen vorgesehen. Neben den diätetischen Maßnahmen, welche die Vermeidung von langen Fastenperioden und die Zufuhr von komplexen Kohlenhydraten zur langsamen Absorption beinhalten, gibt es eine Reihe medikamentöser Therapieoptionen zur Kontrolle der Hypoglykämien. (42)

Am häufigsten wird dabei Diazoxid verwendet, womit in etwa 60% der Fälle eine erfolgreiche Symptomkontrolle erreicht werden kann. (87) Diazoxid bewirkt über die Öffnung ATP-abhängiger Kaliumkanäle der pankreatischen Betazellen eine Hemmung der Insulinausschüttung, was in weiterer Folge zur Erhöhung der Serum-Glukosekonzentration führt. Bei nicht ausreichender Wirksamkeit des Medikaments ist die zusätzliche Verabreichung eines Glukokortikoids möglich. (15,42)

In der Wissenschaft herrscht Uneinigkeit über die Ausprägung der unterschiedlichen Somatostatinrezeptor-Subtypen bei Insulinomen. Grundsätzlich scheinen jedoch maligne Insulinome eine höhere Somatostatin-Rezeptordichte vom Subtyp 2 aufzuweisen, wodurch sich eine Besserung der Symptomatik durch den Einsatz von Somatostatin-Analoga erwarten lässt. Insgesamt sprechen etwa 50% der Patienten auf eine Behandlung mit dieser Substanzgruppe an. Aufgrund der hemmenden Wirkung auf die Glukagonsekretion kann es jedoch auch zu einer Verschlechterung der Symptomatik kommen. (88)

Bei therapierefraktären Hypoglykämien kann zudem eine Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus in Betracht gezogen werden. Die durch das Medikament häufig verursachten Hyperglykämien werden dabei als Symptom-Kontrolle bei Insulinomen genutzt. In Fallberichten und Studien mit kleinen Patientengruppen konnte gezeigt werden, dass Everolimus bereits innerhalb weniger Tage zu einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels führte. (89,90)

Eine Untersuchung von Bernand et al. analysierte die Effekte bei metastasierten Insulinomen. Die Studienpatienten wurden vor dem Start der Therapie bereits mit anderen Substanzgruppen behandelt, welche jedoch keinen Erfolg brachten. Bei 11 der 12 (91%) Insulinom-Patienten zeigte sich unter Everolimus eine vollständige Remission der Symptome. (91)

Bisher gibt es keine umfassende Kenntnis über den Wirkmechanismus des mTOR-Inhibitors zur symptomatischen Hypoglykämie-Kontrolle. Man geht jedoch von einer Everolimus-induzierten Reduktion der Insulinsekretion sowie einem Rückgang der Insulinrezeptoren pankreatischer Betazellen aus, was zu einer verminderten Insulinproduktion, sowie -freisetzung führt. (92)

Einen weiteren therapeutischen Ansatz stellt die Peptid-Radiorezeptor-Therapie (PRRT) dar. Dabei wird ein Somatostatin-Analogon mit einem  $\beta$ -emittierenden Nuklid, meist  $^{177}\text{Lu}$  Lutetium oder  $^{90}\text{Y}$  Yttrium, markiert. Nach der Bindung an die SSTRs und der Internalisierung des Rezeptorkomplexes wirkt die ionisierende Strahlung, die die Tumor-DNA schädigt und zum Zelltod führt. (93)

Auf Basis der Ergebnisse aus mehreren Phase II Studien sowie der prospektiven NETTER-1 Studie, welche die Peptid-Radiorezeptor-Therapie mit anderen Therapiemöglichkeiten verglich, erfolgte eine Zulassung der PRRT bei gastropankreatischen NETs. Neben den zytoreduktiven Effekten führt die PRRT auch zu einer Symptom-Kontrolle bei refraktärer Hypoglykämie, wodurch sie als wichtige therapeutische Option bei malignen Insulinomen angesehen werden kann. (94) Zu den Nebenwirkungen der PRRT gehören neben gastrointestinalen Symptomen auch die mit Verzögerung auftretenden radiotoxischen Effekte. Häufig (62%) kann es zu vorübergehendem Haarausfall kommen, in seltenen Fällen wurde auch von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einer dauerhaften Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder Hepatotoxizität berichtet. (95)

Besonders bei progredienten und metastasierten Insulinomen kann auch eine systemische Chemotherapie zum Einsatz kommen. (15) Bereits seit vielen Jahren wird die Streptozotocin (STZ)-basierte Chemotherapie zur Behandlung neuroendokriner Tumore eingesetzt. In Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) zeigten retrospektive Datenerhebungen bei pankreatischen NETs Remissionsraten von etwa 30-40%. (96,97) Je nach Verfügbarkeit der STZ-basierten Chemotherapie kann alternativ auch die Verwendung von Temozolomid +/- Capecitabin in Betracht gezogen werden. (15)

#### 1.6.4. Therapie des malignen Insulinoms

Derzeit gibt es keine etablierten histopathologischen Kriterien zur Klassifizierung der Dignität von Insulinomen. (69) Während maligne Insulinome tendenziell größer sind und meist einen höheren Proliferationsindex aufweisen, kann die Dignität alleine anhand dieser Parameter nicht bestimmt werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass 40–80% der metastasierten Insulinome kleiner als 2cm waren. (71,98,99)

Maligne Insulinome weisen oft ein erhöhtes Proinsulin/Insulin-Verhältnis im Serum auf, was durch eine schlechte Differenzierung und daraus resultierender Sekretion von Vorläuferhormonen erklärt werden könnte. (100) Basierend auf einer lokoregionalen Invasion oder dem Vorhandensein von Fernmetastasen sind etwa 10% der Insulinome als maligne

einzuordnen. Am häufigsten metastasieren Insulinome dabei in die Leber und die Lymphknoten. (46)

Therapeutisch sollte bei Verdacht auf eine maligne Neoplasie ohne Fernmetastasen eine vollständige Resektion des Insulinoms inklusive der regionalen Lymphknoten erfolgen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen sollen nach Möglichkeit auch diese vollständig reseziert werden. Beim Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist zusätzlich die Entfernung aller Lymphknoten im Lig. hepatoduodenale und der periaortalen LK indiziert. (15)

Metastasierte Insulinome stellen oft eine therapeutische Herausforderung dar, da auch eine medikamentöse Therapie in vielen Fällen nur eine vorübergehende Besserung der Symptomatik erzielen kann. Insbesondere bei hoher Tumorlast sollten daher frühzeitig loko-regionäre Verfahren evaluiert werden. Ein Beispiel dafür stellt die hepatische Embolisations-therapie dar, durch die eine Reduktion der hormonell-bedingten Symptomatik erreicht werden kann. Die transarterielle Embolisations-therapie (TAE) basiert auf der Infusion von kleinen Partikeln in die tumorversorgende Leberarterie. Ziel der TAE ist es, den Blutzufuhr des Tumors zu behindern, um so eine ischämische Nekrose der Tumorzellen zu induzieren. Darüber hinaus kann auch eine Mischung des Embolisats mit Chemotherapeutika infundiert werden (Transarterielle Chemo-Embolisation - TACE). Häufig verwendet werden dabei Doxorubicin, Cisplatin, Miriplatin, Gemcitabin, Streptozotocin, Mitomycin C oder 5-Fluorouracil. (101)

Ein vergleichsweise neues Embolisationsverfahren ist die selektive interne Radiotherapie (SIRT), auch Radioembolisation (RE) genannt. Dabei erfolgt die transarterielle Applikation eines an die Partikel gebundenen  $\beta$ -Strahlers, welche nach Anreicherung zu einer inneren Radio-, bzw. Brachytherapie und so zur Zerstörung der Lebermetastasen führt. (102)

Folgend der S2K-Leitlinie ‚Neuroendokrine Tumore‘ kann die SIRT zur Symptomlinderung hormonell-aktiver NET-Lebermetastasen in Erwägung gezogen werden, jedoch gibt es bisher nicht genügend Daten, um den Nutzen abschließend beurteilen zu können. (15)

### 1.6.5. Therapie des MEN1-assoziierten Insulinoms

Gleich wie bei sporadischen Insulinomen stellt auch bei MEN1 assoziierten Insulinomen die Kontrolle der überschießenden Insulinsekretion durch die Tumorentfernung das primäre Therapieziel dar. (15)

Da bei der MEN1 Insulinome häufig auch multipel oder in Kombination mit anderen, meist nicht funktionellen pNETs auftreten können, ist eine erfolgreiche Symptomkontrolle nur durch Entfernung aller hormonproduzierender Tumore zu erreichen. Im Falle multipler pankreatischer NETs sollte präoperativ geklärt werden, welche der Pankreastumore Insulinome sind. (42) Dies kann beispielsweise durch eine präoperative SACST erfolgen. (59) Um den Erfolg der Tumorentfernung sicher beurteilen zu können, wird zudem ein IOUS sowie die Messung der intraoperativen Serumglukose vor und nach Tumorentfernung empfohlen. (15)

Im Zuge der Insulinomentfernung können auch synchron auftretende inaktive pankreatische NENs, welche größer als 1-2cm sind, mitentfernt werden. Bei den NF-p-NEN mit einer Größe von <2cm ist hingegen keine Indikation zur Entfernung gegeben. Als Grund dafür gilt die relativ geringe Metastasierungswahrscheinlichkeit kleiner (<1cm) NF-p-NEN, welche bei etwa 4% liegt. (15,103)

Die Therapie des MEN1 entspricht weitgehend der Behandlung sporadischer pNETs und beinhaltet neben der chirurgischen und minimal-invasiven Tumorentfernung auch die bei den pNETs angewandten medikamentösen sowie radiologischen Therapieverfahren. (64) Die

Beweise für ihre Wirksamkeit basieren dabei auf anekdotischen Fallberichten und Fallserien mit kleinen Patientengruppen. (104)

Aufgrund des besseren Verständnisses der Rolle von Menin bei der Tumorentstehung und Zellproliferation konnten im Zuge der letzten Jahre neue Therapieansätze zur Behandlung des MEN1 entwickelt werden. Bisher wurden diese vor allem in präklinischen Studien getestet, große klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit sind noch ausstehend. Bei den genannten Therapien handelt es sich neben der MEN1-Genersatztherapie, auch um die epigenetische Modulation, bei der es durch den Einsatz bestimmter Modulatoren zur Hemmung der Zellproliferation und einer erhöhten Apoptoserate kommt. Ein weiterer Therapieansatz basiert auf der Regulierung des WNT-Signalweges durch Antagonisierung von  $\beta$ -Catenin. Bei Mäusen, welche ein Knockout von  $\beta$ -Catenin und Menin der pankreatischen Betazellen hatten, konnte eine geringere Anzahl und Größe von pNETs sowie eine höhere Überlebensrate gezeigt werden. Zudem stellen Antiangiogenese-Therapien, die zusätzlich zu VEGF auch den Fibroblasten-Wachstumsfaktor inhibieren, und ein auf mehrere Rezeptoren abzielendes Somatostatin-Analogon Gegenstand aktueller Forschungen dar. (105)

## 1.7. Prognose und Follow-up

Bei Patienten mit nicht-metastasiertem Insulinom entspricht das Gesamtüberleben dem der allgemeinen Bevölkerung. In einer Untersuchung von Peltola et al. beträgt die 10-Jahres-Überlebensrate 87 % bei nicht-metastasierten und 33 % bei metastasierten Insulinomen. (106) Dies entspricht weitgehend den Resultaten von Service et al., die von 91 bzw. 29% Gesamtüberleben berichteten. (1) Die wichtigsten Gründe für eine reduzierte Überlebensrate waren dabei das Vorhandensein von Metastasen sowie ein fortgeschrittenes Patientenalter. (106)

Bei 6-monatiger Symptombefreiheit nach Insulinomentfernung gelten die Patienten als in Remission. Im Gegensatz zu sporadischen Insulinomen kommt es bei MEN1 Patienten häufiger zu Rezidiven. Nach 20 Jahren wurden Rezidivraten von 21% beschrieben, während sie bei sporadischen Insulinomen nur 7% beträgt. (1)

Auch wenn die Datenlage zur Nachsorge begrenzt ist, wird sie grundsätzlich bei allen Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien befürwortet. In Abhängigkeit vom Tumorstadium umfasst sie neben laborchemischen und bildgebenden auch endoskopische Verfahren (Tabelle 5). Die laborchemische Kontrolle sollte sowohl die Insulinom-spezifischen Biomarker (Nüchternblutglukose, Insulin, Pro-Insulin und C-Peptid) und, bei initialer Erhöhung, auch die Bestimmung von Chromogranin A beinhalten. Eine Bildgebung mittels CT/MRT/US oder Somatostatin-basierten Verfahren ist grundsätzlich nur bei nicht resezierten sowie metastasierten Insulinomen notwendig, der Verdacht auf ein Lokal-Rezidiv sollte zuerst mittels EUS abgeklärt werden. Die Dauer der Tumornachsorge richtet sich nach der Tumorbilogie und wird individuell festgelegt, bei sporadischen Insulinomen mit nur geringer Metastasierungswahrscheinlichkeit und niedrigem Progressionsrisiko kann auch eine einmalige Nachsorge ausreichend sein. (15)

Insulinom	Status	Intervall	Tumormarker	Endos kopie	CT/ MRT/ US	SRI	Ergänzende Bemerkung
solitär	rese- ziert	einmalig nach 3-6 Monaten	- CgA <sup>a</sup> (bei initialer Erhöhung) - Nüchtern-BZ - Insulin - Pro-Insulin - C-Peptid	-	-	-	- Fastentest: bei Wieder- auftreten der Symptomatik - EUS: bei Verdacht auf Lokalrezidiv
lokalisiert oder metas- tasiert	nicht- resezie rt	3-6 Monate	- CgA <sup>a</sup> (bei initialer Erhöhung) - Nüchtern-BZ - Insulin - Pro-Insulin - C-Peptid	-	3-6 Monate	12 Monate <sup>b</sup>	- EBUS: bei V.a. progressive Erkrankung

**Tabelle 5:** Nachsorge Empfehlungen Insulinom, modifiziert nach (107); <sup>a</sup> bei initialer Erhöhung im Verlauf bestimmen, <sup>b</sup> falls bei Diagnose positiv

Für Patienten mit einer Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ 1 gelten die entsprechend dem Organ des Primärtumors empfohlenen Nachsorgekontrollen. Ergänzend dazu soll auch bei fehlender klinischer Symptomatik die in Kapitel 1.5 beschriebene jährliche Screening-Untersuchung durchgeführt werden. (15)

## 1.8. Praxis der Insulinomdiagnostik und -therapie

Als Zusammenfassung der Literatur lassen sich somit hilfreiche Schritte für die **Praxis der Insulinomdiagnostik und -therapie** ableiten:

- 1. Verdacht schöpfen** (Hypoglykämie-Symptomatik > neuroglykopene und/oder vegetative Symptomatik)
- Ausschluss anderer Ursachen der Hypoglykämie und **Sichern der endokrinen Hypoglykämie (Fastentest)**
- 3. Lokalisierung der Neoplasie** mittels nicht invasiver sowie invasiver Verfahren, insbesondere EUS und PET-CT
- 4. Chirurgische Entfernung** oder **endosonographisch gezielte Ablation** des Insulinoms (v.a. EUS-RFA)
- 5. Medikamentöse Verhinderung von Hypoglykämien** - präoperativ und palliativ (metastasiert)

## **2. Experimenteller Teil**

### **2.1. Studienziel**

Die Studie setzt sich zum Ziel, einen Überblick über das Patientenkollektiv sowie die diagnostischen (biochemisch und bildgebend) und therapeutischen Verfahren des Insulinoms im Zeitraum von 01.01.2003 bis 31.12.2020 am Ordensklinikum Linz zu schaffen.

Da sich Insulinom-Patienten oft mit hypoglykämischen Symptomen präsentieren und der 72 Stunden Fastentest ein essentieller Bestandteil der folgenden Diagnostik ist, soll anhand der Auswertung der Patientendaten versucht werden, die Relevanz dieser Untersuchung als frühes diagnostisches Werkzeug bei hypoglykämischen Symptomen zu analysieren.

Zudem werden die derzeit verfügbaren therapeutischen Optionen beim Insulinom mit den therapeutischen Maßnahmen, der am Ordensklinikum Linz behandelten Patienten hinsichtlich Indikationen, möglicher Komplikationen und Ergebnissen verglichen. Ein besonderer Fokus wird dabei auf die EUS-RFA als neues, minimalinvasives, ablatives Verfahren gelegt. Aufgrund der bisher nur limitierten Studienlage der EUS-RFA in der Therapie von Insulinomen soll die folgende Studie dazu dienen, zusätzliche Informationen über dieses Therapieverfahren hinsichtlich Sicherheit und Outcome zu erlangen.



## **2.2. Material und Methodik**

### **2.2.1. Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung der Insulinom-Patienten am Ordensklinikum Linz im Zeitraum vom 01.01.2003 bis 31.12.2020.

### **2.2.2. Auswahl der Studienteilnehmer**

Über das IT-System des Ordensklinikums Linz wurde eine Datenabfrage durchgeführt, welche zu 44 Patienten führte. Nach Prüfung aller Ein-, und Ausschlusskriterien, sowie Exklusion von Doppelnennungen erfolgte eine Reduktion auf 7 für die Studie geeignete Personen.

#### **2.2.2.1. Einschlusskriterien**

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, die an der Abteilung für Gastroenterologie des Ordensklinikums Linz im genannten Zeitraum aufgrund eines Insulinoms vorstellig wurden und über die oben genannte Datenabfrage erfasst wurden. Zudem wurden auch Patienten miteingeschlossen, bei welchen die Erstvorstellung oder Diagnosestellung in einem auswärtigen Krankenhaus erfolgte und die Weiterbehandlung am OKL erfolgte, sofern die für einen Einschluss benötigten Daten im Krankenhausinformationssystem (KIS) vorliegend waren.

Für das Vorliegen eines Insulinoms muss:

- eine histologische Sicherung einer endokrinen Neoplasie erfolgt sein, welche in Zusammenschau mit der Klinik die Diagnose eines Insulinoms erlaubt, oder
- das vermutete Insulinom chirurgisch oder endosonographisch lokalisiert und die Patienten durch eine Tumor OP oder eine RFA symptomfrei geworden sein

#### **2.2.2.2. Ausschlusskriterien**

Zum Ausschluss aus der Studie kam es in folgenden Fällen:

- Patienten bei denen primär der Verdacht auf ein Insulinom bestand, aufgrund von weiterführender laborchemischer oder bildgebender Abklärung keine Bestätigung der Verdachtsdiagnose erfolgen
- Patienten, welche aufgrund der Datenauswertung namentlich in den spezifischen Diagnoselisten geführt wurden, von denen jedoch kein Datenmaterial eruiert werden konnte

## 2.3. Datenerfassung

Die Datenerfassung des Patientenkollektivs erfolgte mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft® Excel Version 16.30. In Tabelle 6 ist eine Auflistung der erhobenen Parameter ersichtlich:

<b>Patientenbezogene Daten</b>		Geburtsdatum Geschlecht BMI Alter bei Diagnosestellung Grund der Erstvorstellung Relevante Nebendiagnosen MEN1 Assoziation
<b>Diagnostik</b>	Klinik	Symptomatik (autonom-vegetativ, neuroglykopen) Dauer der Symptomatik (in Monaten) Vorhandensein der Whipple Trias
	Laborchemische Diagnostik	72-Stunden Fastentest - Testdauer - Abbruchkriterien - Glukose t=0, Glukose Test Ende - Insulin t=0, Insulin Test Ende - C-Peptid Test Ende
<b>Lokalisierung</b>	Präoperativ	CT MRT Abdomen Sonografie Endosonographie MRCP DOPA-PET GA-68 DOTANOC PET/CT Octreotidscan
	Intraoperativ	Intraoperatives Tasten Intraoperativer Schall SACST
		Singulär/Multipel
<b>Operationsmethode</b>	Laparoskopisch/Offen	Enukleation Pankreaslinksresektion Pankreaskopfresektion Pankreassegmentresektion
	Minimal-invasive Verfahren	EUS-RFA EUS-EA
<b>Komplikationen</b>	OP-bezogen	Arrosionsblutung Pankreasfistel

		Pankreaszyste/-abszess Pankreatitis Sepsis Tod
	persistierende Hypoglykämie	Weiterbehandlung
<b>Histopathologie</b>		Tumorgröße Grading Proliferationsindex
<b>Interventionserfolg</b>		Klinisch Bildgebend Laborchemisch
<b>Nachsorge</b>		Zeitpunkt (in Monaten postinterventionell) Klinik Bildgebung

**Tabelle 6:** Datenerfassung

## 2.4. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Microsoft® Excel. Die Daten wurden mittels Standardverfahren der deskriptiven Statistik ausgewertet. Für numerische Daten wurden Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen (SD) errechnet. Die Darstellung der kategorischen Daten erfolgte mittels absoluter und relativer Häufigkeit. Alle Werte wurden auf die erste Dezimalstelle gerundet.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, sind nicht alle Datensätze vollständig. Im Folgenden wird vorab beschrieben, wie viele Datensätze für das jeweilige Merkmal analysiert werden konnten.

## 2.5. Ethische Erwägungen

Da diese Studie als retrospektive Studie konzipiert ist, ist für die eingeschlossenen Patienten kein Risiko zu erwarten.

Alle in dieser Studie durchgeführten Methoden erfüllen ethische Standards und sind im Einklang mit den Anforderungen der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der JKU Linz. Ein positives Ethikvotum (1033/2022) ist vorliegend.

## 2.6. Ergebnisse

### 2.6.1. Patientencharakteristika

In diese Studie wurden 7 Patienten aufgenommen, welche die erforderlichen Einschlusskriterien erfüllen konnten. 5 davon waren weiblich (71,4%), 2 männlich (28,6%) - alle zusammen hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein durchschnittliches Alter von 54,6 Jahren, wobei der jüngste Patient 43,9 Jahre und die älteste Patientin 85,9 Jahre war. Bei keinem unserer Patienten konnte eine Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 nachgewiesen werden.

Grund der Erstvorstellung am Ordensklinikum Linz war in 4 Fällen das Auftreten akuter hypoglykämischer Symptome. 3 Patienten wurden von einem peripheren KH zur weiteren Abklärung und Therapie bei Verdacht auf ein Insulinom an das OKL transferiert.

### 2.6.2. Symptomatik

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (im OKL oder peripheren KH) gaben 5 Personen (71,4%) an, bereits eine längere Zeit unter den Symptomen einer Hypoglykämie zu leiden. Die angegebene Zeitdauer reicht dabei von mehreren Monaten bis Jahre, wobei aufgrund des retrospektiven Studiendesigns eine genauere Erhebung nicht möglich war.

Ein Patient, der seit etwa 3 Jahren an wiederkehrenden Sehstörungen (Doppelbilder) litt und in weiterer Folge Verwirrtheit, Parästhesien sowie rezidivierenden Schwindel entwickelte, wurde 11 Monate psychotherapeutisch betreut, bevor aufgrund eines Kollapses mit einem BZ von 50 mg/dl der Verdacht auf ein Insulinom gestellt wurde. Eine weitere Patientin gab Parästhesien sowie wiederholtes Schwächegefühl mit multiplen Episoden von Bewusstseinsverlust seit mehreren Jahren an.

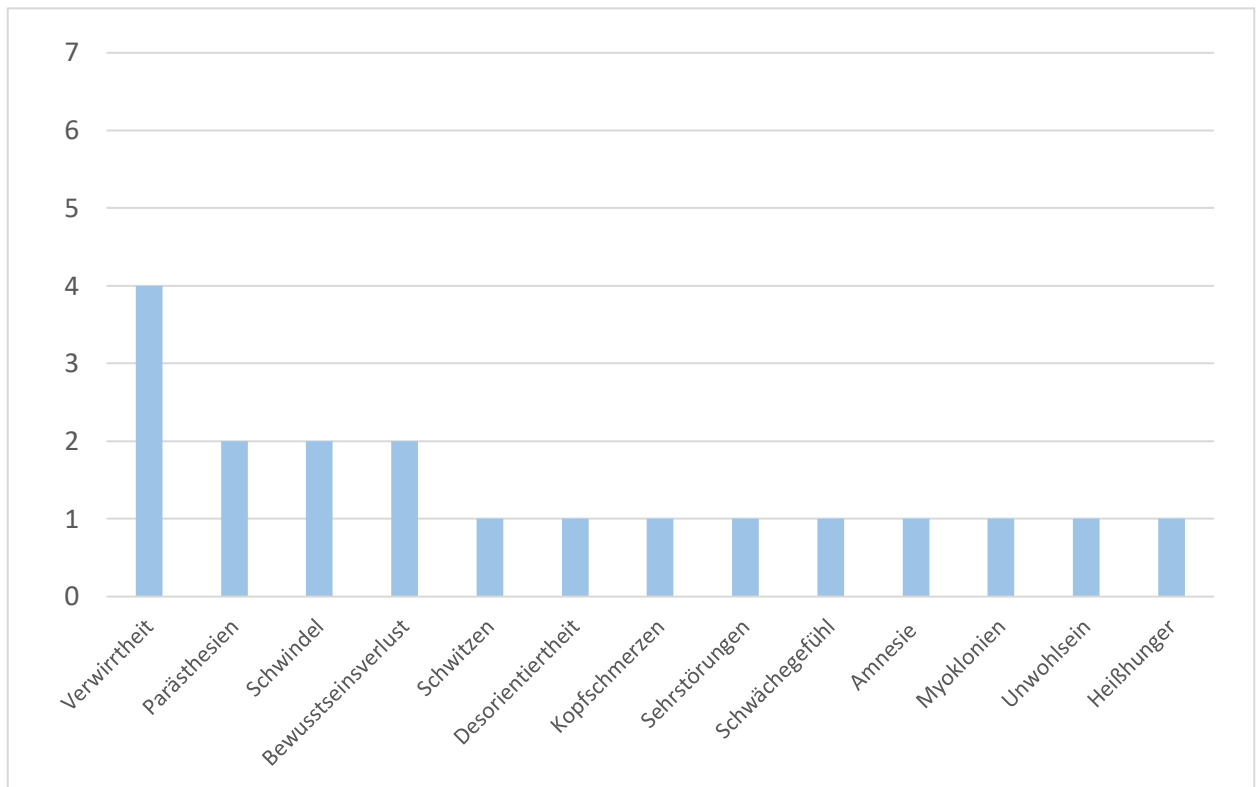
Anamnestisch berichteten 3 Patienten, dass es durch Zuführen glukosehaltiger Nahrung zum Verschwinden der Symptomatik gekommen sein, bei einer Patientin führten die Symptome (Verwirrtheit, Desorientiertheit) zur notfallmäßigen Vorstellung in einem Krankenhaus, wo durch Besserung der Symptomatik auf Glukose-Infusion die Whipple Trias bestätigt werden konnte. Bei 2 Patienten (28,6%) handelte es sich um die Ernstmanifestation einer Hypoglykämie mit vorrangig neuroglykopenen Symptomen und rascher Besserung der Symptomatik, sowie BZ-Anstieg durch eine Glukose-Infusion (positive Whipple-Trias).

Patient	Symptomdauer	Symptomatik
1	13 Monate	Hypoglykämische Symptome im Zuge von sportlicher Betätigung
2	8 Monate	Anfallsartiger Heißhunger und Unwohlsein
3	6 Monate	Verwirrtheit, Desorientiertheit und Kopfschmerzen
4	3 Jahre	Initiale Sehstörungen (Doppelbilder), Verwirrtheit, Parästhesien, Schwindel, Bewusstseinsverlust
5	Mehrere Jahre	Parästhesien, Schwächegefühl, Bewusstseinsverlust
6	Erstmanifestation	Verwirrtheit, Myoklonien, Schwitzen
7	Erstmanifestation	Schwindel, Verwirrtheit, retrograde Amnesie

**Tabelle 7:** Symptomatik und Symptomdauer der Insulinom-Patienten

### 2.6.3. Biochemische Diagnostik

Hinsichtlich der Symptommhäufigkeit konnten 6 Datensätze ausgewertet werden. (Exklusion von Pat. 1 aufgrund unspezifischer Symptomatik). Die Verwirrtheit war mit 66,7% das häufigste Symptom. Je 33,3% gaben Parästhesien, Schwindel sowie einen Bewusstseinsverlust an. Seltener (je 16,6%) konnten auch andere hypoglykämie Symptome beobachtet werden (Abb. 4).

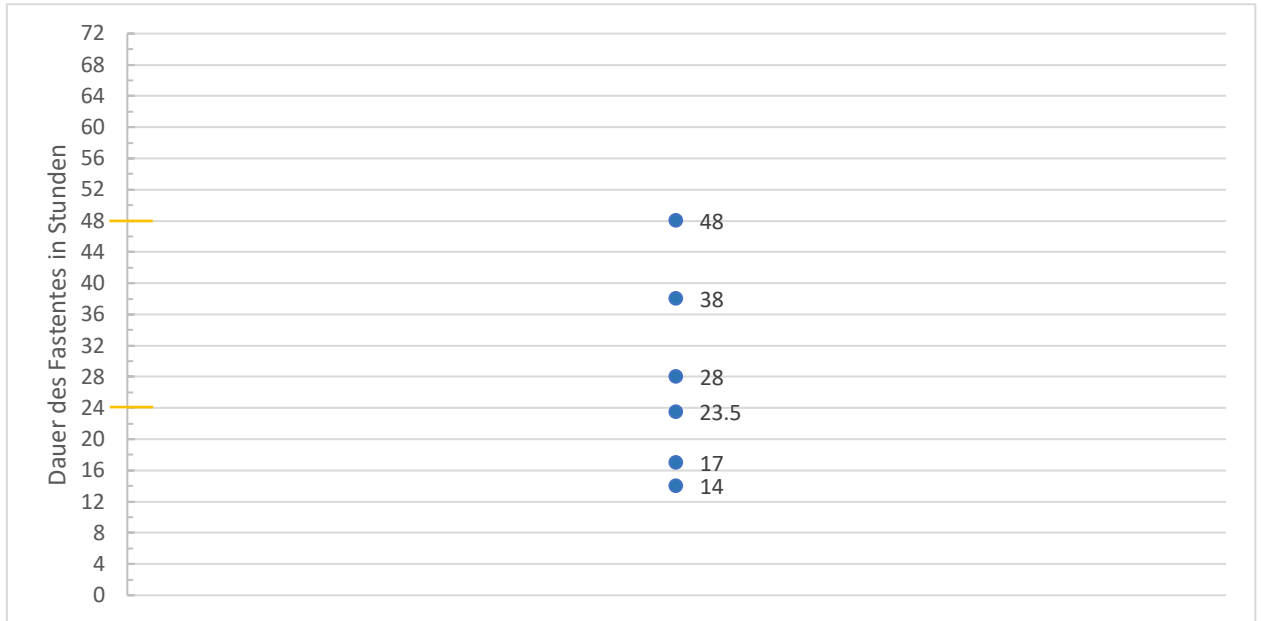


**Abbildung 4:** Häufigkeit der Symptome im Patientenkollektiv

Bei entsprechender Symptomatik wurde zur weiteren Diagnostik ein Hungerversuch durchgeführt. Daten zur Auswertung der Untersuchung waren bei 6 der 7 Patienten vorliegend. Eine Patientin, welche primär nicht im OKL vorstellig wurde, konnte aufgrund fehlender Dokumentation nicht bei der Auswertung des Fastentests berücksichtigt werden. Eine einmalige Insulin-Bestimmung zeigte sich jedoch mit 40,1 mU/l und einem C-Peptid von 6,7 ng/ml deutlich über der Norm.

Bei einer Patientin erfolgte eine frühzeitige Beendigung des Fastentests nach 6 Stunden bei Erreichen eines BZ-Werten von 38 mg/dl. Die korrelierenden Insulin- sowie C-Peptid Werte befanden sich jedoch in der Norm, sodass bei Verdacht auf ein Insulinom ein prolongierter Fastentest durchgeführt wurde. Dieser zeigte sich dann nach 28 Stunden durch eine symptomatische Hypoglykämie mit einem BZ von 36 mg/dl und rascher Besserung der Symptomatik auf Glukosegabe positiv.

Von 6 untersuchten Patienten kam es bei 50% bereits nach 24 Stunden zum Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie, die weiteren 50% erfüllten nach spätestens 48 Stunden die Kriterien für das Vorliegen eines positiven Testergebnisses.



**Abbildung 5:** Dauer des Fastentests in Stunden

Tabelle 8 zeigt die bei Beendigung der Untersuchung gemessenen Werte für Glukose, Insulin sowie C-Peptid der Insulinom-Patienten. Für einen Patienten konnte keine exakte Erhebung der Insulin- und C-Peptidkonzentration erfolgen, es wurde jedoch eine serielle Erhöhung der genannten Werte gemessen. Die absoluten Fasteninsulin-, sowie C-Peptidkonzentrationen lagen bei allen Patienten über der Normwertgrenze von 5 mU/l beziehungsweise 0,6 ng/ml, was in Zusammenschau mit der positiven Whipple Trias das Vorliegen einer endogenen Hyperinsulinämie bestätigt.

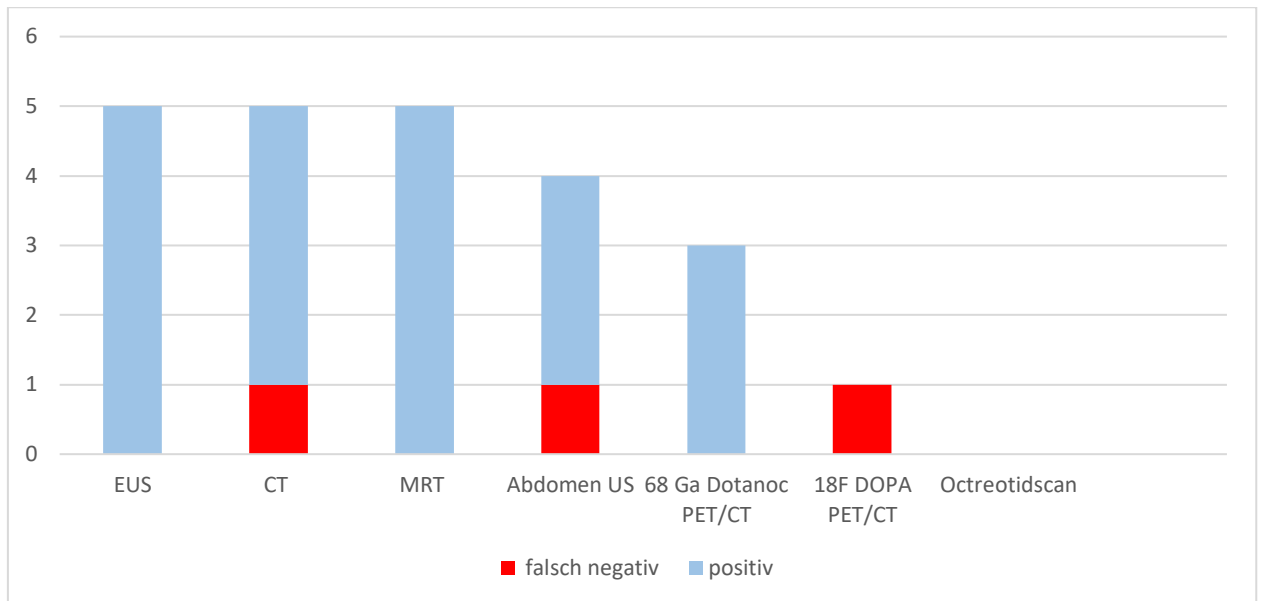
Patient	Testdauer (in Stunden)	Glukose (mg/dl)	Insulin (mU/l)	C-Peptid (ng/ml)
1	48	39	seriell erhöht	seriell erhöht
2	38	34	5,3	2,16
3	17	39	9,0	2,35
4	23,5	22	11,2	2,59
5	14	19	6,8	1,5
6	28	36	7,9	3,4

**Tabelle 8:** Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid bei Beendigung des Fastentests

#### 2.6.4. Lokalisierung

Nach erfolgter biochemischer Sicherung der Hyperinsulinämie-bedingten Hypoglykämie kamen unterschiedliche bildgebende Verfahren zur primären Lokalisierung des Insulinoms zum Einsatz. Am häufigsten wurden im Patientenkollektiv dabei das CT, die EUS sowie das MRT des Abdomens (71,4%), gefolgt von der Abdomen Sonografie (57,1%) verwendet.

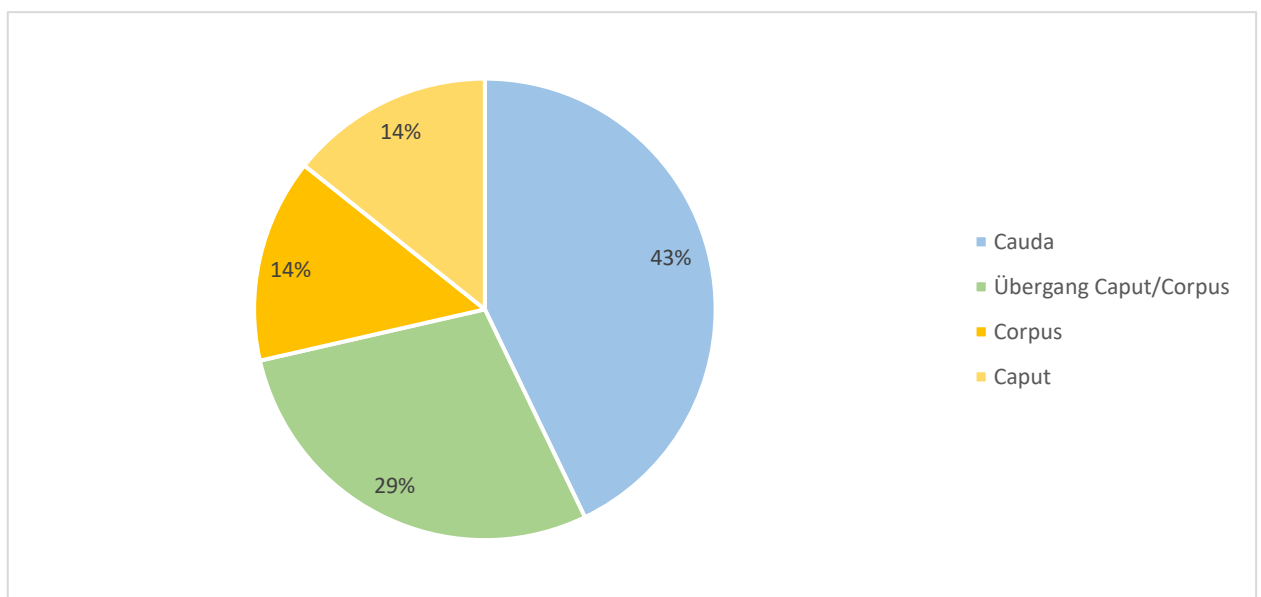
Die PET/CT Untersuchung mit <sup>68</sup>Ga DOTANOC markiertem Tracer wurde bei drei Patienten (42,9%) zur präoperativen Lokalisierung genutzt, das <sup>18</sup>F DOPA PET/CT hingegen nur bei einem Patienten. In keinem der Patientenfälle wurde eine Lokalisierung mithilfe des Octreotidskans durchgeführt.



**Abbildung 6:** Häufigkeit der zur Lokalisierung des Insulinoms verwendeten bildgebenden Verfahren, inklusive Darstellung positiver sowie falsch negativer Ergebnisse

Insgesamt wurden bei den Patienten 23 Untersuchungen zur Lokalisierung der biochemisch gesicherten Insulinome durchgeführt. Bei knapp 13% (3/23) der Untersuchungen zeigte sich ein falsch negatives Ergebnis, wobei keine Häufung bei einer bestimmten Methode beobachtet werden konnte. Bei keinem der Patienten konnten multiple Insulinome festgestellt werden.

Bildgebend hatten 3 Patienten (42,9%) ein Insulinom der Cauda pancreatis, zwei Insulinome (28,6%) waren im Bereich des Überganges von Caput zum Corpus zu finden, bei jeweils einem Patienten fand sich die Neoplasie im Corpus bzw. im Caput pancreatis.



**Abbildung 7:** Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der intrapankreatischen Lokalisation der Insulinome, (n=7)

### 2.6.5. Interventionelle Therapie

Im folgenden Abschnitt wurden die operativen und minimal-invasiven therapeutischen Verfahren der Insulinom-Patienten hinsichtlich klinischen und technischen Erfolges sowie Langzeit-Outcome analysiert.

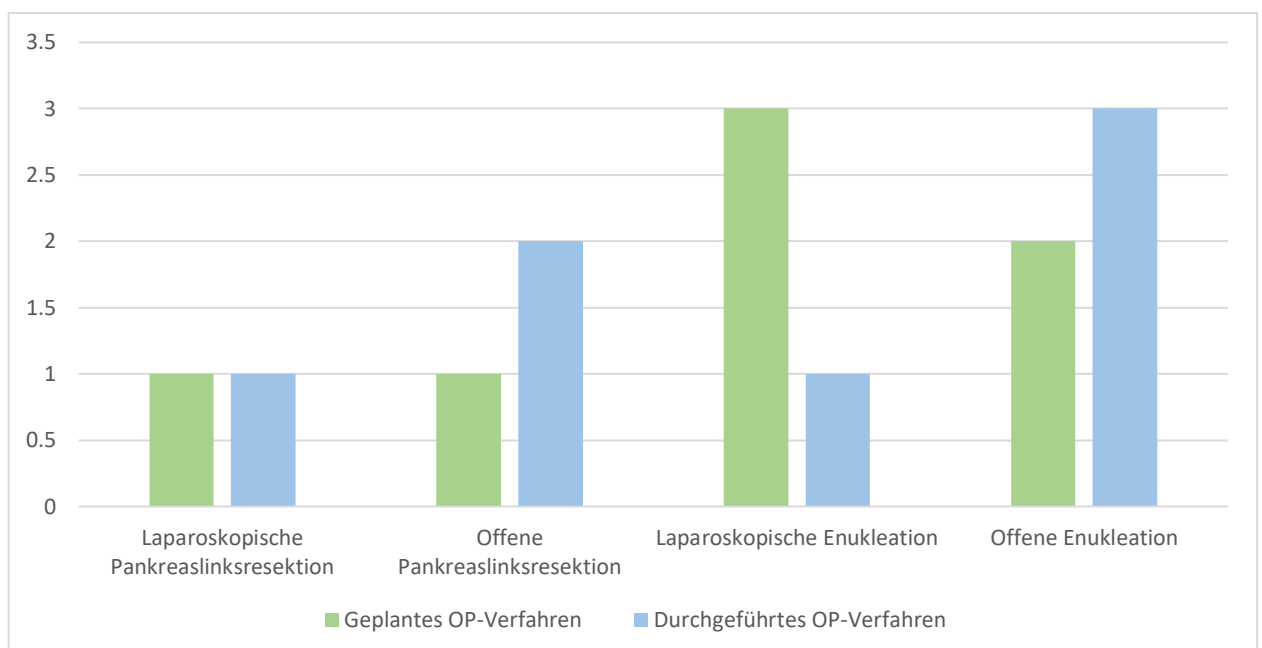
Insgesamt wurden in der Studienpopulation 8 Eingriffe zur Insulinomentfernung durchgeführt, wobei es sich in 7 Fällen um eine primäre chirurgische Intervention handelte. Bei einer Patientin musste aufgrund persistierender Hypoglykämien ein erneuter Eingriff (EUS-RFA) erfolgen.

### 2.6.6. Primärintervention

Für die chirurgische Tumoroperation wurde entweder ein offener (42,9%) oder laparoskopischer Zugangsweg (57,1%) geplant.

In 2 Fällen (50%) war jedoch der Umstieg auf eine offene Operation notwendig, da das Insulinom laparoskopisch nicht lokalisiert werden konnte. Bei einem der Patienten konnte nach Konversion eine Lokalisierung der Neoplasie mithilfe des IOUS erfolgen, aufgrund erfolgloser Palpation wurde jedoch anstelle der geplanten Enukleation eine Pankreaslinksresektion durchgeführt. Im zweiten Fall handelte es sich um ein Insulinom im Pankreaskopf, welches zunächst weder laparoskopisch noch offen geortet werden konnte (negative Exploration und IOUS). Erst nach Durchführung des Kocher-Manövers und positivem Palpationsbefundes konnte die Enukleation des Insulinoms erfolgen.

Insgesamt wurden bei den Patienten 2 verschiedenen Operationsverfahren angewandt. Alle Tumore der Cauda pancreatis (42,9%) wurden im Zuge einer Pankreaslinksresektion entfernt. Insulinome, welche sich im Caput, Corpus oder im Übergangsbereich befanden konnten enukleiert werden (57,1%).



**Abbildung 8:** Vergleich der geplanten und durchgeführten Operationsverfahren zur Insulinomentfernung am OKL



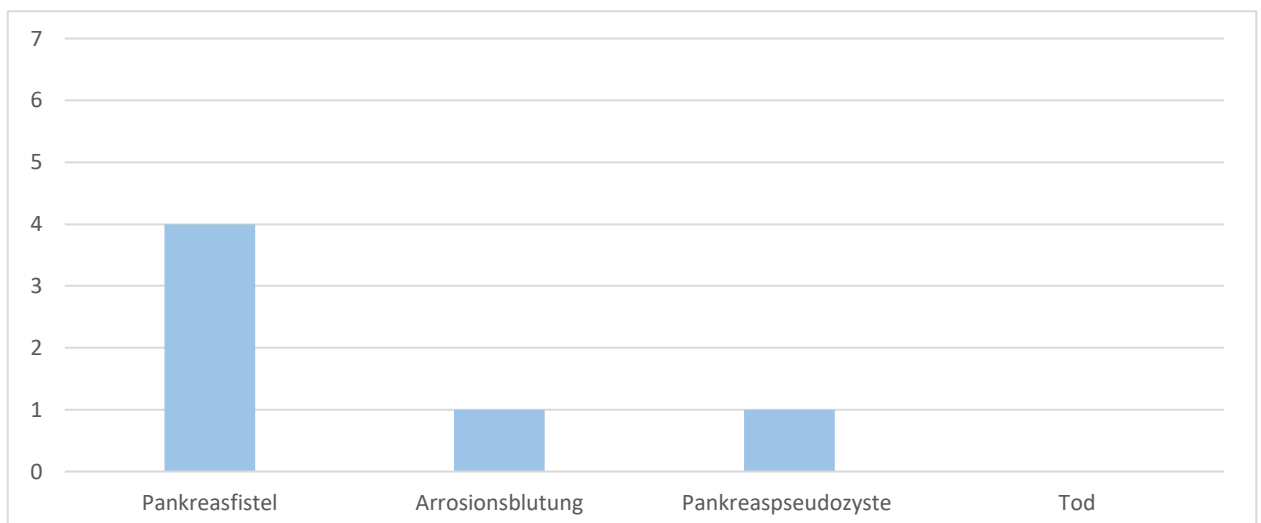
### 2.6.6.1. Technischer und unmittelbarer klinischer Erfolg

Als technischer Interventionserfolg wurden die erfolgreiche operative Entfernung der endokrinen Neoplasie mit histologischer Sicherung definiert. Dieser wurde bei 6 der 7 Patienten angegeben (85,7%). In einem Fall zeigte die intraoperative Schnellschnitt-Untersuchung große Inselzellnester, histologisch gelang jedoch kein Nachweis der endokrinen Neoplasie. Postoperativ waren nachher 85,7% der Patienten klinisch symptomfrei. Dieser Wert korreliert mit dem prozentuellen Anteil der erfolgreich entfernten Insulinome. Eine Patientin zeigte eine ausgeprägte persistierende Hypoglykämie-Symptomatik, weshalb eine medikamentöse Therapie mit dem SSA Lanreotid etabliert wurde.

### 2.6.6.2. Komplikationen

Insgesamt zeigte sich die Operationsverfahren als sicher, es gab keine letalen Komplikationen. Die postoperative Pankreasfistel war mit 57,1% (4 Patienten) die häufigste postoperative Komplikation. Während bei 2 Patienten die daraus resultierende akute Flüssigkeitsansammlung erfolgreich drainiert werden konnte, kam es bei den anderen beiden Patienten zur Entwicklung einer Walled-off Nekrose mit nachfolgender Nekrosektomie.

Als weitere Komplikation wurde eine symptomatische Pankreaspseudozyste (14,3%) dokumentiert. Zudem zeigte sich bei einem Patienten eine Arrosionsblutung aus der Arteria lienalis, welche durch die Implantation eines Stentgrafts gestillt werden konnte. Da bei dem Patienten eine postoperative Pankreasfistel bekannt war, kann von einer fistelassoziierten Arrosionsblutung ausgegangen werden.



**Abbildung 9:** Häufigkeit der postoperativen Komplikationen

Werden die postoperativen Komplikationen in Abhängigkeit des durchgeführten Operationsverfahren analysiert, zeigt sich ein gehäuftes Auftreten von Pankreasfisteln besonders nach Pankreaslinksresektionen (100%) sowie in Folge einer (offenen) Tumorenukleation (25%).

### 2.6.7. Histopathologie

Die mittlere Tumorgöße der entfernten Insulinome (n=6) betrug 12 mm (10-18mm). Alle Läsionen waren solitär, 83,3% wiesen einen Proliferationsindex (Ki-67)  $\leq 2\%$  auf (G1). Ein Insulinom wurde auf Basis eines Proliferationsindex von 4% G2 klassifiziert.

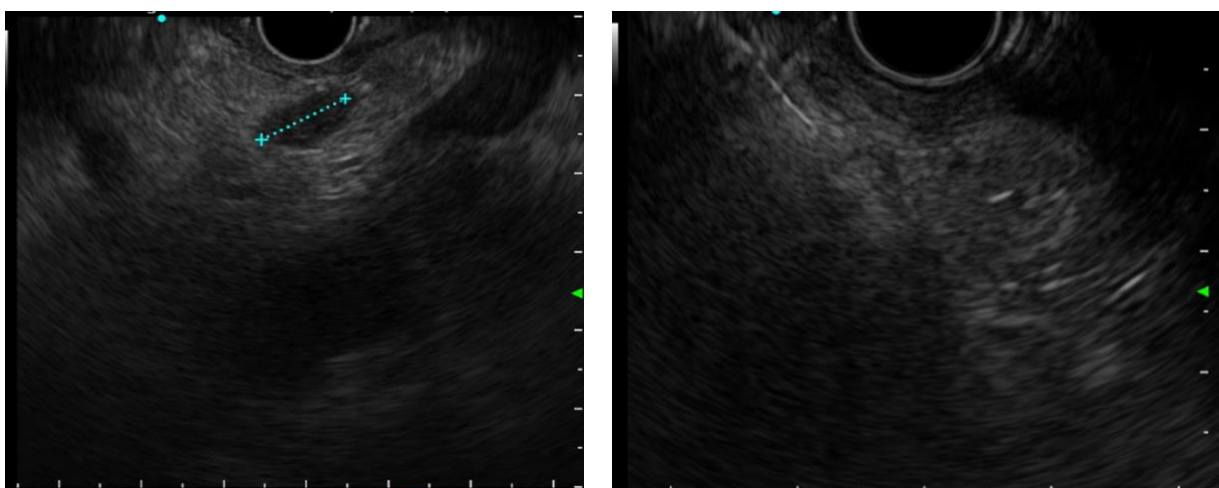
Bei einer Patientin war aufgrund einer erfolglosen Tumorentfernung kein OP-Präparat zur histopathologischen Aufarbeitung vorliegend. Das Zellmaterial einer anschließenden Endosonographie-gezielten Feinnadelbiopsie ergab einen gut differenzierten NET G1 (Ki-67 von 1%).

### 2.6.8. Rezidiveingriff mittels EUS-RFA

Bei jener Patientin, die infolge einer frustranen Tumorentfernung unter persistierender Hypoglykämien litt, wurde zur weiteren Diagnostik ein 18-F DOPA PET-CT sowie eine erneute Endosonographie durchgeführt. Im PET-CT konnte jedoch kein Nachweis einer F18 DOPA speichernden Läsion des Pankreas gefunden werden. Endosonographisch zeigte sich eine Insulinom-typische Läsion distal des vormals entfernten Pankreasgewebes im Corpus, sie wurde histologisch gesichert und die Indikation zur erneuten Insulinomentfernung mittels EUS-RFA gestellt.

#### 2.6.8.1. Prozedere

Mithilfe der Endosonographie konnte im Corpus pancreatis eine echoarme Läsion mit einer Größe von 9x11mm im Abstand von 6mm zum Pankreasgang dargestellt werden (Abb. 10). Nach Punktieren der Läsion an der tiefsten Stelle mit einer 19G EUS-RFA Nadel (Starmed, South Korea) erfolgte die impedanzgesteuerte RFA mit 50 Watt. Durch Neupositionierung der Nadel an 3 verschiedenen Stellen konnte so eine vollständige Ablation der endokrinen Neoplasie erreicht werden. Als technischer Erfolg wurden ein deutlicher Impedanzanstieg sowie die sichtbare Ablationsreaktion (hyperechogene Bläschenbildung) gewertet.



**Abbildung 10:** Bild rechts – 9x11mm großes Insulinom der Patientin vor der EUS-RFA, Bild links – Positionierung der EUS-RFA Nadel im Insulinom mit sichtbarer Ablationsreaktion (hyperechogene Bläschenbildung)

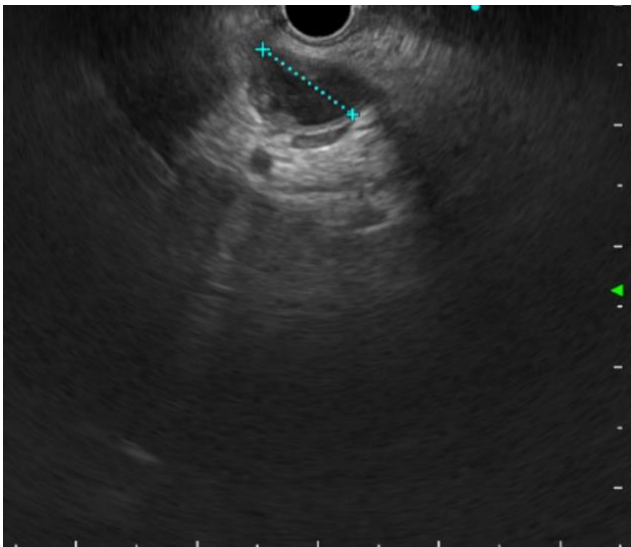
### 2.6.8.2. Unmittelbarer Outcome

Nach der EUS-RFA präsentierte sich die Patientin in gutem Allgemeinzustand. Es zeigten sich keine Anzeichen für unmittelbare peri-, sowie postinterventionelle Komplikationen (Pankreatitis, Perforation, Blutung). Klinisch sowie laborchemisch kam es im weiteren stationären Verlauf zu keinen erneuten Hypoglykämien.

Auch in einer Nachkontrolle 4 Wochen später war die Patientin symptomfrei.

Endosonographisch konnte im Bereich des Pankreas corpus eine etwa 2 cm große hypoechogene semiliquide Raumforderung ohne Kontrastmittelanreicherung dargestellt werden, welche als postinterventionelles Residuum interpretiert wurde. (Abb. 8).

Die laborchemischen Werte für Insulin (3,6 mU/l) und C-Peptid (1,45 ng/ml) befanden sich im Normbereich, weshalb auf Wunsch der Patientin und bei klinisch sowie endosonographisch fehlendem Hinweis auf ein Insulinom auf die Durchführung eines Fastentest verzichtet wurde.



**Abbildung 11:** Endosonographie des abliierten Insulinoms 4 Wochen nach der EUS-RFA, 18,3mm große hypoechogene, semiliquide Raumforderung im Pankreas corpus im Sinne eines postinterventionellen Residuums

### 2.6.9. Langfristiger Interventionserfolg

Zur Erhebung des langfristigen Interventionserfolges wurden die Daten aus Nachuntersuchungen, Wiedervorstellungen und anderen Aufenthalten im Ordensklinikum analysiert. Bei 3 Patienten erfolgten in 3- bis 6-monatigen Abständen regelmäßige onkologische Nachkontrollen mit laborchemischer und klinischer Untersuchung sowie Bildgebung mittels G68 DOTANOC PET/CT oder CT-Abdomen, welche keine Hinweise auf einen Rezidivtumor zeigten. Weitere 3 Patienten gaben im Zuge klinischer Nachuntersuchungen eine völlige Beschwerdefreiheit an. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum der Patienten lag bei 18,5 Monaten.

Jene Patientin, die aufgrund persistierender Hypoglykämien eine erneute Intervention mittels EUS-RFA erhielt, wurde nach einer einmaligen Nachsorgekontrolle 4 Wochen postinterventionell nicht mehr am OKL vorstellig. Eine telefonische Kontaktaufnahme mit der Hausärztin der Patientin 2 Jahre nach der EUS-RFA brachte keine Hinweise auf ein Tumorrezidiv, jedoch fanden auch im niedergelassenen Bereich keine spezifischen Nachkontrollen statt.

### **3. Diskussion**

Das Ziel der Studie war es, die Relevanz des 72-h Fastentests in der biochemischen Diagnose von Insulinomen zu bewerten. Weiters wurden die unterschiedlichen therapeutischen Verfahren benigner Insulinome hinsichtlich Komplikationen sowie technischem und klinischem Interventionserfolg verglichen.

#### **3.1. Biochemische Diagnostik**

Bei dem im Rahmen dieser Studie analysierten Patientenkollektiv bestätigte sich die Relevanz des 72h-Fastentestes in der Diagnostik eines Insulinoms: Bei allen Patienten mit einem histologisch gesicherten Insulinom zeigte sich ein positiver Ausgang dieser Untersuchung. Diese Daten unterstreichen die Wertigkeit als Goldstandard, den der 72 Stunden Fastentest seit vielen Jahren in der Diagnostik von Insulinomen im klinischen Alltag genießt.

In der Literatur wird von einigen Autoren die Diskussion angeregt, dass auch eine verkürzte Testdauer von 48 Stunden ausreichend wäre. Als Argumentationsgrundlage dienen hierbei Daten, die zeigen, dass 92-96% der Patienten bereits innerhalb von 48 Stunden einen positiven Fastentest nachweisen können. (37,38) Auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten zeigte sich ein positives Testergebnis in allen Fällen innerhalb von 48 Stunden. Aufgrund des kleinen Patientenkollektives lässt sich daraus jedoch keine Empfehlung für eine Verkürzung der Dauer ableiten.

Während die Bewertung des Fastentests ursprünglich nur auf Basis einer erfüllten Whipple Trias erfolgte, wurde im Zuge der letzten Jahre vermehrt auch die Bestimmung verschiedener weiterer laborchemischer Werte in die Diagnose der endogenen Hyperinsulinämie miteinbezogen. Vezzosi et al. konnten zeigen, dass sich der von Service et al. empfohlene Cut-off Wert von 0,6 ng/ml für C-Peptid bei BZ-Werten von <45 mg/dl gut zur laborchemischen Diagnosestellung eines Insulinoms eignet. (108) Auch in der vorliegenden Studie konnte zum Zeitpunkt der symptomatischen Hypoglykämie bei allen Patienten ein erhöhtes C-Peptid (>0,6 ng/ml) gemessen werden. Im Gegensatz dazu sahen wir eine (asymptomatische) Insulinom-Patientin mit einer Fastenglukose von 38 mg/dl, die korrelierenden Insulin- sowie C-Peptidkonzentrationen befanden sich jedoch im Normbereich. Diese Ergebnisse legen nahe, dass auch eine normwertige C-Peptidkonzentration bei erniedrigten BZ-Werten von <45 mg/dl keinen Ausschluss eines Insulinoms erlaubt.

#### **3.2. Chirurgische Therapieverfahren**

Mit den Fortschritten der laparoskopischen Operationstechniken wird in der Literatur über eine wachsende Zahl erfolgreicher laparoskopischer Resektionen von Insulinomen berichtet. (109) Dennoch erfolgt in etwa 20-33% der Fälle ein Umstieg auf eine offene Operation, wobei neben technischen Schwierigkeiten vor allem die negative intraoperative Tumorlokalisierung zu den Hauptgründen für eine Konversion gezählt werden. Unsere Studie zeigte eine höhere Konversionsrate von 50%, wobei jedoch die niedrige Gesamtanzahl von insgesamt 4 geplanten laparoskopischen Verfahren beachtet werden muss. In beiden Fällen wurde als Grund eine erfolglose intraoperative Lokalisierung des Insulinoms angegeben.

Als häufigste postoperative Komplikation chirurgischer Operationsverfahren gelten Pankreasfisteln, welche in 3-60% beschrieben werden. (46) Die große Bandbreite ist dabei am ehesten durch die unterschiedlichen Definitionsstandards bedingt. Bei uns lag die Gesamtmorbidität im Zusammenhang mit Pankreasfisteln bei 57,1%, wobei es sich in allen Fällen um klinisch relevante PF mit einer Drainagedauer von über 3 Wochen handelte. Einige Studien berichten zudem von einer ähnlichen Häufigkeit der PF nach laparoskopischen wie offenen Operationen. (71,72) Unsere Ergebnisse stehen, bei einer Komplikationsrate von 60% (3 von 5 Patienten) infolge einer laparoskopischen und 50% (1 von 2 Patienten) infolge einer offenen Tumor-OP, im Einklang mit diesen Publikationen.

### 3.3. EUS-RFA

Während die chirurgische Tumorentfernung nach wie vor als therapeutisches Standardverfahren bei Insulinomen gilt, konnten im Zuge der letzten Jahre gute Ergebnisse hinsichtlich Durchführbarkeit und Sicherheit der EUS-RFA als minimal-invasive Therapieoption bei NET gezeigt werden. Zu den umfangreichsten Studien zählt dabei jene von Barthet et al. durchgeführte prospektive, multizentrische Studie, welche insgesamt 30 Patienten, darunter 12 Patienten mit pankreatischen NETs, aber auch zystische Tumore inkludierte. Er konnte, basierend auf einem gezielten Einsatz der EUS-RFA Nadel, eine technische Erfolgsrate von 100% erzielen. (80)

Als führende Komplikation der EUS-RFA gilt die akute Pankreatitis, welche in etwa 7,8% der Fälle auftritt. Seltener können auch schwerwiegende Folgen, wie nekrotisierende Pankreatitiden oder Perforationen beobachtet werden. (73) Barthet et al. konnten durch die Etablierung einer präinterventionellen Prophylaxe einen deutlichen Rückgang der Komplikationsrate erreichen. Nachdem bei den ersten beiden Studienpatienten eine akute Pankreatitis sowie eine Dünndarmperforation auftraten, wurde eine Modifikation des Protokolls (rektales Diclofenac, Antibiotika-Gabe, sowie Verhinderung einer exzessiven RFA-Nutzung durch präinterventionelle Flüssigkeitsabsaugung bei zystischen Neoplasien) vorgenommen, wodurch sich die Komplikationsrate von insgesamt 10% (3 von 30 Patienten) auf 3,5% reduzierte (1 von 28 Patienten). (80)

Bei unserer Patientin konnten keine unmittelbaren EUS-RFA assoziierten Komplikationen beobachtet werden. Unklar ist jedoch, ob eine dementsprechende Prophylaxe verabreicht wurde, wodurch sich in der vorliegenden Studie der Stellenwert einer prophylaktischen Therapie zur Reduktion der Komplikationsrate nicht bewerten lässt.

Der langfristige klinische Interventionserfolg der EUS-RFA bei pNETs wird in der Literatur mit 82 bis 96% angegeben. Als Kriterium dafür gilt die klinische Symptombefreiung sowie eine bildgebend (meist endosonographisch) sichtbare Größenreduktion der Neoplasie. (73)

In vielen dieser Berichte sind Insulinome aufgrund der niedrigen Inzidenz unterrepräsentiert, wodurch es nur wenige Studien mit kleiner Patientenzahl gibt, welche den Interventionserfolg speziell bei Insulinomen beschreiben. Hervorzuheben ist dabei eine Untersuchung von Svoboda et al., welcher anhand von 4 EUS-RFA therapierten Patienten die sichere und effektive Durchführung der EUS-RFA bei Insulinomen zeigen konnte. Im Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6,5 Monaten blieben alle Patienten symptomfrei. (82)

Aufgrund der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen konnte in unserer Studie nur der mittelfristige Interventionserfolg der EUS-RFA bewertet werden, welcher durch eine unauffällige Bildgebung (hypoechogenes Areal, welches als Residuum gewertet wurde), eine klinische Symptombefreiheit sowie normwertigem Insulin und C-Peptid gegeben war. Auf Wunsch der Patientin wurde kein erneuter Fastentest durchgeführt. Da jedoch im Zuge der EUS-RFA keine histologische Sicherung des (entfernten) Insulinoms erfolgen kann und der Interventionserfolg bei funktionellen NET vorwiegend anhand der Symptombefreiheit gemessen wird, wäre zur Sicherung des Therapieerfolges die Durchführung eines postinterventionellen Hungerversuchs dennoch zu empfehlen gewesen.

Zudem erachten wir eine Nachbeobachtungsdauer von 4 Wochen auch aufgrund eines möglichen späten Therapieversagens als unzureichend. Barthet et al. untersuchte in einer Studie das Langzeit Outcome der EUS-RFA therapierten Patienten über einen Zeitraum von mindestens 3 Jahre. Während sich die Erfolgsrate 1 bzw. 3 Jahre nach der EUS-RFA mit 85,7% stabil zeigte, kam es bei einem Patienten zu einem späten Rezidiv trotz völligem Verschwinden der Neoplasie in der 1-Jahreskontrolle. (81) Auf Basis dieser Ergebnisse sollte zum Ausschluss eines Rezidivs oder eines verzögerten Therapieversagens die Nachsorge der Patienten über einen Zeitraum von mindestens 12 Monate fortgeführt werden.

### **3.4. Limitationen**

Als Limitation dieser Studie ist vor allem die geringe Patientenzahl zu nennen, wodurch sich eine eingeschränkte Interpretation und Vergleichbarkeit der Ergebnisse besonders hinsichtlich der therapeutischen Verfahren ergibt. Zusätzlich erschwerte die uneinheitliche Dokumentation die Datenerhebung, was zu teils fehlenden Parametern führte.

Eine weitere Einschränkung stellt die begrenzte Nachbeobachtungsdauer nach der EUS-RFA dar, welche auf 4 Wochen beschränkt war und somit nur die Beurteilung des unmittelbaren und mittelfristigen Therapieerfolges erlaubt. Um den Stellenwert der EUS-RFA als minimal-invasives Therapieverfahren sicher beurteilen zu können, sind größere Studien mit einem längeren Nachbeobachtungszeitraum notwendig.

#### 4. Fazit und Ausblick

Im Rahmen unserer Studie konnte bestätigt werden, dass der 72-h Fastentest aufgrund der hohen Sensitivität durch Nachweis einer Hyperinsulinämie-bedingten Hypoglykämie eine wegweisende frühe Untersuchung in der Diagnose von Insulinomen ist. Überdies kann er neben der primären Diagnostik von Insulinomen auch einen wichtigen Beitrag in der Kontrolle des Erfolges einer EUS-RFA, aber auch einer Tumoroperation, besonders bei Vorliegen multipler Insulinome, leisten.

Zudem konnte gezeigt werden, dass die EUS-RFA ein sinnvoll kuratives, minimalinvasives Therapieverfahren darstellt, welches mittelfristig in der Lage ist, benigne Insulinome erfolgreich zu therapieren. Eine Nachsorgezeitraum von 4 Wochen scheint nicht ausreichend, um mögliche späte Tumorrezidive auszuschließen, weshalb wir regelmäßige Nachkontrollen über mindestens 12 Monaten empfehlen.

Zur Überprüfung des langfristigen Therapieerfolges sind weitere prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und einer längeren Nachbeobachtungszeit unabdingbar.

## 5. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Diagnosepfad 72-Stunden Fastentest, modifiziert nach (35).....	17
<b>Abbildung 2:</b> (links – gelber Pfeil) MRT-Darstellung eines Insulinoms, Quelle: (45) ; (rechts – weißer Pfeil) CT- Darstellung eines Insulinoms, Quelle: <a href="https://www.cureus.com/articles/25917-pancreatic-insulinoma-case-report-of-rare-tumor">https://www.cureus.com/articles/25917-pancreatic-insulinoma-case-report-of-rare-tumor</a> .....	18
<b>Abbildung 3:</b> Endosonographie eines Insulinoms, dargestellt als hypoechogene Raumforderung .....	20
<b>Abbildung 4:</b> Häufigkeit der Symptome im Patientenkollektiv .....	37
<b>Abbildung 5:</b> Dauer des Fastentests in Stunden .....	38
<b>Abbildung 6:</b> Häufigkeit der zur Lokalisierung des Insulinoms verwendeten bildgebenden Verfahren, inklusive Darstellung positiver sowie falsch negativer Ergebnisse .....	39
<b>Abbildung 7:</b> Prozentuelle Häufigkeitsverteilung der intrapankreatischen Lokalisation der Insulinome, (n=7).....	39
<b>Abbildung 8:</b> Vergleich der geplanten und durchgeführten Operationsverfahren zur Insulinomentfernung am OKL.....	40
<b>Abbildung 9:</b> Häufigkeit der postoperativen Komplikationen .....	41
<b>Abbildung 10:</b> <b>Bild rechts</b> – 9x11mm großes Insulinom der Patientin vor der EUS-RFA, <b>Bild links</b> – Positionierung der EUS-RFA Nadel im Insulinom mit sichtbarer Ablationsreaktion (hyperechogene Bläschenbildung).....	42
<b>Abbildung 11:</b> Endosonographie des ablierten Insulinoms 4 Wochen nach der EUS-RFA, 18,3mm große hypoechogene, semiliquide Raumforderung im Pankreas corpus im Sinne eines postinterventionellen Residuums .....	43

## 6. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> WHO 2017 Klassifikation pankreatischer neuroendokriner Neoplasien (11) <sup>a</sup> MIB1 Antikörper; % von 2000 Tumorzellen in Arealen der größten Kernmarkierung; <sup>b</sup> 10 HPF (High Power Field) = 2mm <sup>2</sup> , mindestens 40 Felder (bei 40x Vergrößerung) evaluiert in Arealen der größten mitotischen Dichte.....	12
<b>Tabelle 2:</b> TNM-Klassifikation NET G1-G3, modifiziert nach (16).....	12
<b>Tabelle 3:</b> Beispiele für die Symptomatik des Insulinoms.....	14
<b>Tabelle 4:</b> Screening Empfehlungen bei MEN1 Hochrisiko Personen, modifiziert nach (64).....	22
<b>Tabelle 5:</b> Nachsorge Empfehlungen Insulinom, modifiziert nach (107); <sup>a</sup> bei initialer Erhöhung im Verlauf bestimmen, <sup>b</sup> falls bei Diagnose positiv .....	30
<b>Tabelle 6:</b> Datenerfassung .....	35
<b>Tabelle 7:</b> Symptomatik und Symptombdauer der Insulinom-Patienten .....	36
<b>Tabelle 8:</b> Serumkonzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid bei Beendigung des Fastentests .....	38



## 7. Abkürzungsverzeichnis

ACE.....	Angiotensin-Converting Enzyme
ATP.....	Adenosintriphosphat
BZ.....	Blutzucker
CEUS.....	Kontrastmittelverstärkter Ultraschall
CgA.....	Chromogranin A
CT.....	Computertomographie
DNA.....	Desoxyribonukleinsäure
EA.....	Ethanol Ablation
EBUS.....	Endobronchialer Ultraschall
EUS.....	Endosonographie
GEP-NEN.....	Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie
IOUS.....	intraoperativer Ultraschall
KH.....	Krankenhaus
KM-CT.....	Kontrastmittel-Computertomographie
LJ.....	Lebensjahr
LK.....	Lymphknoten
LKM.....	Lymphknotenmetastasen
MEN1.....	Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1
MiNEN.....	gemischten neuroendokrinen nichtneuroendokrinen Neoplasien
MRCP.....	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikografie
MRT.....	Magnetresonanztomographie
NIPHS.....	noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome
OKL.....	Ordensklinikum Linz
OP.....	Operation
panNEC.....	pankreatische neuroendokrine Karzinome
PCN.....	pankreatische cystische Neoplasie
PET.....	Positronen-Emissions-Tomografie
PF.....	Pankreasfistel
pNEN.....	pankreatische neuroendokrine Neoplasie
pNET.....	pankreatischer neuroendokriner Tumor
PP.....	pankreatisches Polypeptid
PRL.....	Prolaktin
PRRT.....	Peptid-Radiorezeptor-Therapie
PTH.....	Parathormon
RE.....	Radioembolisation
RFA.....	Radiofrequenzablation
SIRT.....	selektive interne Radiotherapie
SSA.....	Somatostatin-Analogen
SSTR.....	Somatostatin-Rezeptoren
TACE.....	Transarterielle Chemo-Embolisation
TAE.....	transarterielle Embolisationstherapie
US.....	Ultraschall
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor
VIP.....	vasoaktives intestinales Peptid
WHO.....	World Health Organization

## 8. Literaturverzeichnis

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc.* 1991; 66(7): 711–9.
2. Klöppel G. Neuroendokrine Neoplasien. Zwei Familien mit sehr unterschiedlichen Charakteristika vereint in einer Klassifikation. *Pathologe.* 2019; 40(3): 211–9.
3. Arnold R, Badihian T, Krusche S, Brabant G. Neuroendokrine Tumoren. *Der Onkologe.* 2004; 10(6): 560–9.
4. Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19(5): 753–81.
5. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016; 30(1): 3–17.
6. Thakker R v. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24(3): 355–70.
7. Lemos MC, Thakker R v. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): Analysis of 1336 Mutations Reported in the First Decade Following Identification of the Gene. *Hum Mutat.* 2008; 29(1): 22–32.
8. Pannett AAJ, Thakker R v. Somatic Mutations in MEN Type 1 Tumors, Consistent with the Knudson „Two-Hit“ Hypothesis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2001; 86(9): 4371–4.
9. Bassett JHD, Forbes SA, Pannett AAJ, Lloyd SE, Christie PT, Wooding C, u. a. Characterization of Mutations in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *The American Journal of Human Genetics.* 1998; 62(2): 232–44.
10. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology - Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017; 105(3): 196–200.
11. Lloyd R v, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. International Agency for Research on Cancer; 2017. (Medicine Series).
12. Heefeld M, Chougnat CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, u. a. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22(4): 657–64.
13. Klöppel G, la Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch.* 2018; 472(3): 341–9.
14. Konukiewitz B, Schlitter AM, Jesinghaus M, Pfister D, Steiger K, Segler A, u. a. Somatostatin receptor expression related to TP53 and RB1 alterations in pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine neoplasms with a Ki67-index above 20. *Mod Pathol.* 2017; 30(4): 587–98.
15. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V und S (DGVS), Netzwerk Neuroendokrine Tumoren (NeT) e.V. (Patientenvertretung), Bundesorganisation Selbsthilfe NeuroEndokrine Tumoren e.V. (NET-sgh) (Patientenvertretung), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und AIO (AIO) der DK e. V, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), u. a. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol.* 2018; 56(06): 583–681.
16. Wittekind C, Herausgeber. *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* 8. Leipzig : WILEY-VCH; 2017.

17. Placzkowski KA, Vella A, Thompson GB, Grant CS, Reading CC, Charboneau JW, u. a. Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the mayo clinic, 1987-2007. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(4): 1069–73.
18. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir*. 1938; 3: 237–76.
19. Service FJ. Hypoglycemic Disorders. *New England Journal of Medicine*. 1995; 332(17): 1144–52.
20. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, u. a. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(3): 709–28.
21. Morgan RK, Cortes Y, Murphy L. Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises. *Journal of Small Animal Practice*. 2018; 59(11): 659–69.
22. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of Awareness of Hypoglycemia: Perception of Neurogenic (Predominantly Cholinergic) Rather Than Neuroglycopenic Symptoms. *Diabetes*. 1993; 42(12): 1791–8.
23. Graves TD, Gandhi S, Smith SJM, Sisodiya SM. Misdiagnosis of seizures: insulinoma presenting as adult-onset seizure disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1091–2.
24. Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006; 35(4): 753–66.
25. MERIMEE TJ, FINEBERG SE. Homeostasis During Fasting. II. Hormone Substrate Differences Between Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1973; 37(5): 698–702.
26. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in Hospitalized Patients. *New England Journal of Medicine*. 1986; 315(20): 1245–50.
27. Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, u. a. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(5): 1582–9.
28. Hui C, Dhakal A, Bauza GJ. Dumping Syndrome [Internet]. *StatPearls*. 2022.
29. Ismail AAA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016; 54(11): 1715–24.
30. Murad MH, Coto-Yglesias F, Wang AT, Sheidaee N, Mullan RJ, Elamin MB, u. a. Clinical review: Drug-induced hypoglycemia: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(3): 741–5.
31. Klatt EC, Beatie C, Noguchi TT. Evaluation of Death from Hypoglycemia. *Am J Forensic Med Pathol*. 1988; 9(2): 122–5.
32. Schäffler A, Bollheimer C, Büttner R, Girlich C, Aslanidis C, Dietmaier W, u. a. Funktionsdiagnostik in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel [Internet]. Schäffler A, Herausgeber. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. 7–29 S.
33. Rainer F, Blesl A, Hammer H. Standardisierter Dumpingtest zur Diagnose und Therapiekontrolle eines Dumping-Syndroms nach Gastrektomie – ein Fallbericht. *Z Gastroenterol*. 2016; 54(05).
34. Rizza RA, Haymond MW, Verdonk CA, Mandarino LJ, Miles JM, Service FJ, u. a. Pathogenesis of Hypoglycemia in Insulinoma Patients: Suppression of Hepatic Glucose Production by Insulin. *Diabetes*. 1981; 30(5): 377–81.

35. Agin A, Charrie A, Chikh K, Tabarin A, Vezzosi D. Fast test: Clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013; 74(3): 174–84.
36. Bredahl HD. CLINICAL ASPECTS OF HYPERINSULINISM. *J Am Med Assoc*. 1956; 160(3): 198.
37. Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, Doppman JL, u. a. Forty-Eight-Hour Fast: The Diagnostic Test for Insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(9): 3222–6.
38. Quinkler M, Strelow F, Pirlich M, Rohde W, Biering H, Lochs H, u. a. Assessment of suspected insulinoma by 48-hour fasting test: A retrospective monocentric study of 23 cases. *Hormone and Metabolic Research*. 2007; 39(7): 507–10.
39. Service FJ, Natt N. The Prolonged Fast. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(11): 3973–4.
40. Kaczirek K, Soleiman A, Schindl M, Passler C, Scheuba C, Prager G, u. a. Nesidioblastosis in adults: a challenging cause of organic hyperinsulinism. *Eur J Clin Invest*. 2003; 33(6): 488–92.
41. Hirshberg B, Libutti SK, Alexander RH, Bartlett DL, Cochran C, Livi A, u. a. Blind Distal Pancreatectomy for Occult Insulinoma, an Inadvisable Procedure. *J Am Coll Surg*. 2002; 194(6): 761–4.
42. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012; 95(2): 98–119.
43. Doherty GM, Doppman JL, Shawker TH, Miller DL, Eastman RC, Gorden P, u. a. Results of a prospective strategy to diagnose, localize, and resect insulinomas. *Surgery*. 1991; 110(6): 989–96; discussion 996-7.
44. Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradome H, Kawamori Y, u. a. Islet Cell Tumor of the Pancreas: Biphasic CT versus MR Imaging in Tumor Detection. *Radiology*. 2000; 216(1): 163–71.
45. Francescato A, Mullineris B, Pecchini F, Gozzo D, Piccoli M. Green indocyanine in minimally invasive spleen preserving distal pancreatectomy for insulinoma: report of two cases. *Laparosc Surg*. 2021; 5: 39–39.
46. Mehrabi A, Fischer L, Hafezi M, Dirlwanger A, Grenacher L, Diener MK, u. a. A Systematic Review of Localization, Surgical Treatment Options, and Outcome of Insulinoma. *Pancreas*. 2014; 43(5): 675–86.
47. An L, Li W, Yao KC, Liu R, Lv F, Tang J, u. a. Assessment of contrast-enhanced ultrasonography in diagnosis and preoperative localization of insulinoma. *Eur J Radiol*. 2011; 80(3): 675–80.
48. Kuzin NM, Egorov A v., Kondrashin SA, Lotov AN, Kuznetsov NS, Majorova JB. Preoperative and Intraoperative Topographic Diagnosis of Insulinomas. *World J Surg*. 1998; 22(6): 593–8.
49. Reubi JC, Waser B. Concomitant expression of several peptide receptors in neuroendocrine tumours: molecular basis for in vivo multireceptor tumour targeting. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30(5): 781–93.
50. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET. Differential Expression of the Five Somatostatin Receptor Subtypes in Human Benign and Malignant Insulinomas – Predominance of Receptor Subtype 4. *Endocr Pathol*. 2007; 18(2): 79–85.
51. Schillaci O, Massa R, Scopinaro F. 111In-pentetreotide scintigraphy in the detection of insulinomas: importance of SPECT imaging. *J Nucl Med*. 2000; 41(3): 459–62.

52. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine and Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 212–44.
53. Sharma P, Arora S, Karunanithi S, Khadgawat R, Durgapal P, Sharma R, u. a. Somatostatin receptor based PET/CT imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of*. 2016; 60(1): 69–76.
54. Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, u. a. Localization of Insulinoma Using <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(1): 195–9.
55. Christ E, Wild D, Forrer F, Brändle M, Sahli R, Clerici T, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for localization of insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(11): 4398–405.
56. Christ E, Wild D, Ederer S, Béhé M, Nicolas G, Caplin ME, u. a. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: A prospective multicentre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(2): 115–22.
57. Wild D, Christ E, Caplin ME, Kurzwinski TR, Forrer F, Brändle M, u. a. Glucagon-Like Peptide-1 Versus Somatostatin Receptor Targeting Reveals 2 Distinct Forms of Malignant Insulinomas. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011; 52(7): 1073–8.
58. Marcon NE, Ardengh JC, Rosenbaum PC, Ganc AJ, Goldenberg AJ, Lobo EJ, u. a. Role of EUS in the preoperative localization of insulinomas compared with spiral CT. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51(5): 552–5.
59. Zhao K, Patel N, Kulkarni K, Gross JS, Taslakian B. Essentials of Insulinoma Localization with Selective Arterial Calcium Stimulation and Hepatic Venous Sampling. *J Clin Med*. 2020; 9(10): 3091.
60. Wang H, Ba Y, Xing Q, Cai RC. Diagnostic value of ASVS for insulinoma localization: A systematic review and meta-analysis. *Cheungpasitporn W, Herausgeber. PLoS One*. 2019; 14(11): e0224928.
61. Thompson SM, Vella A, Thompson GB, Rumilla KM, Service FJ, Grant CS, u. a. Selective Arterial Calcium Stimulation With Hepatic Venous Sampling Differentiates Insulinoma From Nesidioblastosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 4189–97.
62. Tucker ON, Crotty PL, Conlon KC. The management of insulinoma. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(3): 264–75.
63. Burghardt L, Meier JJ, Uhl W, Kahle-Stefan M, Schmidt WE, Nauck MA. Importance of localization of insulinomas: a systematic analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019; 26(9): 383–92.
64. Thakker R v., Newey PJ, Walls G v., Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, u. a. Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(9): 2990–3011.
65. Giusti F, Cianferotti L, Boaretto F, Cetani F, Cioppi F, Colao A, u. a. Multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: institution, management, and data analysis of a nationwide multicenter patient database. *Endocrine*. 2017; 58(2): 349–59.
66. de Laat JM, Pieterman CRC, Weijmans M, Hermus AR, Dekkers OM, de Herder WW, u. a. Low accuracy of tumor markers for diagnosing pancreatic neuroendocrine tumors in

- multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(10): 4143–51.
67. Qiu W, Christakis I, Silva A, Bassett RL, Cao L, Meng QH, u. a. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 85(3): 400–7.
  68. Froeling V, Elgeti F, Maurer MH, Scheurig-Muenkler C, Beck A, Kroencke TJ, u. a. Impact of Ga-68 DOTATOC PET/CT on the diagnosis and treatment of patients with multiple endocrine neoplasia. *Ann Nucl Med.* 2012; 26(9): 738–43.
  69. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, u. a. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2016; 103(2): 153–71.
  70. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Huang J, Royalty D, Skarulis MC, u. a. Operative management of islet-cell tumors arising in the head of the pancreas. *Surgery.* 1998; 124(6): 1056–62.
  71. Zhao YP, Zhan HX, Zhang TP, Cong L, Dai MH, Liao Q, u. a. Surgical management of patients with insulinomas: Result of 292 cases in a single institution. Bd. 103, *Journal of Surgical Oncology.* 2011. S. 169–74.
  72. Liu H, Peng C, Zhang S, Wu Y, Fang H, Sheng H, u. a. Strategy for the surgical management of insulinomas: analysis of 52 cases. *Dig Surg.* 2007; 24(6): 463–70.
  73. Garg R, Mohammed A, Singh A, Harnegie M, Rustagi T, Stevens T, u. a. EUS-guided radiofrequency and ethanol ablation for pancreatic neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. Bd. 11, *Endoscopic Ultrasound.* Spring Media; 2022. S. 170–85.
  74. Rustagi T, Chhoda A. Endoscopic Radiofrequency Ablation of the Pancreas. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(4): 843–50.
  75. Lakhtakia S, Seo D. Endoscopic ultrasonography-guided tumor ablation. *Digestive Endoscopy.* 2017; 29(4): 486–94.
  76. Goldberg SN, Mallery S, Gazelle GS, Brugge WR. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50(3): 392–401.
  77. Wu Y, Tang Z, Fang H, Gao S, Chen J, Wang Y, u. a. High operative risk of cool-tip radiofrequency ablation for unresectable pancreatic head cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 94(5): 392–5.
  78. Girelli R, Frigerio I, Salvia R, Barbi E, Tinazzi Martini P, Bassi C. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *British Journal of Surgery.* 2010; 97(2): 220–5.
  79. Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, u. a. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg.* 2015; 7(4): 52–9.
  80. Barthet M, Giovannini M, Lesavre N, Boustiere C, Napoleon B, Koch S, u. a. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 2019; 51(9): 836–42.
  81. Barthet M, Giovannini M, Gasmi M, Lesavre N, Boustière C, Napoleon B, u. a. Long-term outcome after EUS-guided radiofrequency ablation: Prospective results in pancreatic

- neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms. *Endosc Int Open*. 2021; 09(08): E1178–85.
82. Svoboda C, Pachofszky T, Mitrovits N, Stimakovits J, Schleisnitz A, Püspök A. Endosonografisch gezielte Radiofrequenzablation zur Behandlung benignen Insulinome. *Z Gastroenterol*. 2020; 58(05): e85.
  83. Gelczer RK, Charboneau JW, Hussain S, Brown DL. Complications of percutaneous ethanol ablation. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 1998; 17(8): 531–3.
  84. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: Initial pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2005; 61(6): 746–52.
  85. Jürgensen C, Schuppan D, Naser F, Ernstberger J, Junghans U, Stölzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63(7): 1059–62.
  86. Dąbkowski K, Gajewska P, Walter K, Londzin-Olesik M, Białek A, Andrysiak-Mammos E, u. a. Successful EUS-guided ethanol ablation of insulinoma, four-year follow-up. Case report and literature review. *Endokrynol Pol*. 2017; 68(4): 472–9.
  87. Gill G V., Rauf O, MacFarlane IA. Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. *Postgrad Med J*. 1997; 73(864): 640–1.
  88. Vezzosi D, Bennet A, Rochaix P, Courbon F, Selves J, Pradere B, u. a. Octreotide in insulinoma patients: efficacy on hypoglycemia, relationships with Octreoscan scintigraphy and immunostaining with anti-sst2A and anti-sst5 antibodies. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152(5): 757–67.
  89. Fiebrich HB, Siemerink EJM, Brouwers AH, Links TP, Remkes WS, Hospers GAP, u. a. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. *Oncologist*. 2011; 16(6): 783–7.
  90. Ferrer-García J, Tolosa-Torréns M, Hernando-Meliá C, Arribas-Palomar L, Sánchez-Juan C. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. *Endocrine Practice*. 2011; 17(2): e17–20.
  91. Bernard V, Lombard-Bohas C, Taquet MC, Caroli-Bosc FX, Ruszniewski P, Niccoli P, u. a. Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168(5): 665–74.
  92. Aspinwall CA, Lakey JRT, Kennedy RT. Insulin-stimulated insulin secretion in single pancreatic beta cells. *J Biol Chem*. 1999; 274(10): 6360–5.
  93. Pool SE, Krenning EP, Koning GA, van Eijck CHJ, Teunissen JJM, Kam B, u. a. Preclinical and Clinical Studies of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med*. 2010; 40(3): 209–18.
  94. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, Bodei L, Grozinsky-Glasberg S, Arnold R, u. a. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Radiolabelled Somatostatin Analogues. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 295–309.
  95. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, u. a. Treatment With the Radiolabeled Somatostatin Analog [ <sup>177</sup>Lu-DOTA 0 , Tyr 3 ]Octreotate: Toxicity, Efficacy, and Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(13): 2124–30.
  96. Dilz LM, Denecke T, Steffen IG, Prasad V, von Weikersthal LF, Pape UF, u. a. Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer*. 2015; 51(10): 1253–62.

97. Krug S, Boch M, Daniel H, Nimphius W, Müller D, Michl P, u. a. Streptozocin-based chemotherapy in patients with advanced neuroendocrine neoplasms - Predictive and prognostic markers for treatment stratification. *PLoS One*. 2015; 10(12): 1–15.
98. Starke A, Saddig C, Mansfeld L, Koester R, Tschahargane C, Czygan P, u. a. Malignant Metastatic Insulinoma—Postoperative Treatment and Follow-up. *World J Surg*. 2005; 29(6): 789–93.
99. Bégu-Le Corroller A, Valéro R, Moutardier V, Henry JF, le Treut YP, Gueydan M, u. a. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: A retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab*. 2008; 34(4): 343–8.
100. Yu R, Nissen NN, Hendifar A, Tang L, Song YL, Chen YJ, u. a. A Clinicopathological Study of Malignant Insulinoma in a Contemporary Series. *Pancreas*. 2017; 46(1): 48–56.
101. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015; 19(12): 2273–82.
102. Memon K, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Sato KT, u. a. Radioembolization for Neuroendocrine Liver Metastases: Safety, Imaging, and Long-Term Outcomes. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*. 2012; 83(3): 887–94.
103. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, u. a. Is Surgery Beneficial for MEN1 Patients with Small ( $\leq 2$  cm), Nonfunctioning Pancreaticoduodenal Endocrine Tumor? An Analysis of 65 Patients from the GTE. *World J Surg*. 2006; 30(5): 654–62.
104. Yates CJ, Newey PJ, Thakker R V. Challenges and controversies in management of pancreatic neuroendocrine tumours in patients with MEN1. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(11): 895–905.
105. Frost M, Lines KE, Thakker R v. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(4): 216–27.
106. Peltola E, Hannula P, Huhtala H, Metso S, Sand J, Laukkanen J, u. a. Long-term morbidity and mortality in patients diagnosed with an insulinoma. *Eur J Endocrinol*. 2021; 185(4): 577–86.
107. Knigge U, Capdevila J, Bartsch DK, Baudin E, Falkerby J, Kianmanesh R, u. a. ENETS Consensus Recommendations for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms: Follow-Up and Documentation. *Neuroendocrinology*. 2017; 105(3): 310–9.
108. Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(1): 75–83.
109. Su AP, Ke NW, Zhang Y, Liu XB, Hu WM, Tian BL, u. a. Is laparoscopic approach for pancreatic insulinomas safe? Results of a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res*. 2014; 186(1): 126–34.