

H. Scherübl<sup>1</sup>  
 L. Schaaf<sup>2</sup>  
 F. Raue<sup>3</sup>  
 S. Faiss<sup>1</sup>  
 M. Zeitz<sup>1</sup>

## Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1

II. Aktuelle Therapie<sup>1</sup>

### *Hereditary neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors and multiple endocrine neoplasia type 1. Part two: therapy*

Bei der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2: medulläres Schilddrüsenkarzinom, Phäochromozytom, z.T. mit primärem Hyperparathyreoidismus, kutanen Läsionen, M. Hirschsprung, oder Ganglioneuromatose) geht die präsymptomatische Diagnosestellung gefolgt von der prophylaktischen Schilddrüsenchirurgie mit einem eindeutigen klinischen Nutzen und Überlebensvorteil einher. Im Gegensatz zu dieser klaren klinischen Effektivität beim MEN2-Syndrom fehlen beim MEN1-Syndrom bislang prospektive klinische Studien, die einen Überlebensvorteil durch die präklinische Diagnosestellung gefolgt von frühen bzw. prophylaktischen Operationen gastroenteropankreatischer Tumore belegen. Hingegen ist die Effektivität und der klinische Nutzen der chirurgischen Therapie z.B. bei *symptomatischen* MEN1-Insulinomen bestens belegt.

#### Therapie der MEN1-Insulinome

Da die oftmals multiplen Insulinome nahezu immer im Pankreas lokalisiert sind, ist präoperativ der endoskopische Ultraschall des Pankreas und während der OP neben der sehr wichtigen digitalen Palpation der intraoperative Ultraschall das sensitivste Verfahren. Bei MEN1-Patienten finden sich oftmals neben den (multiplen) Pankreasinsulinomen gleichzeitig auch duodenale Gastrinome und nicht-funktionelle, d.h. klinisch stumme neuroendokrine Tumoren des Pankreas. Ziel der Operation ist deshalb die Enukleation bzw. Resektion aller Tumore. Die „Standardoperation“ besteht in einer Enukleation aller Tumore des Pankreaskopfes, der Exzision duodenaler Gastrinome zusammen mit der Entfernung von Lymphknotenmetastasen und einer distalen 80% subtotalen Pankreasresektion (1). In der Abwesenheit von Lebermetastasen besteht also immer eine OP-Indikation, und

die Patienten können in der weit überwiegenden Zahl der Fälle durch den Chirurgen von dem (den) Insulinom(en) geheilt werden.

Beim sehr seltenen fernmetastasierten Insulinom wird neben der regelmäßigen Kohlenhydratzufuhr oftmals Diazoxid zur Kontrolle der rezidivierenden Hypoglykämien eingesetzt. Im Falle des Therapieversagens können unter kontrollierten Bedingungen, also während eines initial stationären Aufenthalts, Somatostatinanaloga oder Kalziumkanalblocker versucht werden. Beim Nichtansprechen auf diese medikamentöse Therapien kommen das chirurgische Tumorbulking, lokal ablative Verfahren wie die Radiofrequenzablation der Lebermetastasen, die hepatische (Chemo-)Embolisation oder eine Chemotherapie in Betracht (4, 8, 21).

#### Therapie der MEN1-Gastrinome

Die medikamentöse Standardtherapie von MEN1-Gastrinomen besteht in der langfristigen und regelmäßigen Einnahme eines Protonenpumpenhemmers (PPI). Die zur Säuresuppression erforderliche Dosis variiert je nach Patient zwischen 20 und 200mg Omeprazol pro Tag bzw. einer äquivalenten Dosis eines anderen Protonenpumpenhemmers (Pantoprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol). Die Dosis muss individuell bestimmt werden. Der klinische Therapieerfolg zeigt sich im Sis-

<sup>1</sup> Der Beitrag „Hereditäre neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren und multiple endokrine Neoplasie Typ 1. Diagnostik“ ist im vorhergehenden Heft (Nr. 12) erschienen.

#### Institut

<sup>1</sup> Medizinische Klinik I, Charité, Campus Benjamin Franklin, Berlin  
<sup>2</sup> Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Abteilung für Endokrinologie, München  
<sup>3</sup> Endokrinologische und humangenetische Gemeinschaftspraxis, Heidelberg

#### Korrespondenz

Prof. Dr. H. Scherübl · Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Charité  
 Campus Benjamin Franklin, Berlin · Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin · Tel.: +49/30/84453534  
 · Fax: +49/30/84454481 · E-Mail: hans.scheruebl@charite.de

eingereicht: 16.3.2003 · akzeptiert: 18.12.2003

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-821371

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 689–692 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

tieren der Diarrhoe und dem Abheilen der Refluxösophagitis, der gastrointestinalen Ulzera und Erosionen. Bei Therapieresistenz ist eine 24-Stunden-pH-Metrie zur Titrierung der erforderlichen PPI-Dosis indiziert; das Vermeiden weiterer ulzerogener Faktoren wie die Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika sollte strikt beachtet werden.

Die Indikation für die chirurgische Therapie von MEN1-Gastrinomen wird kontrovers diskutiert (5). So waren in einer großen amerikanischen Studie von den MEN1-Patienten, die wegen eines Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) operiert wurden, direkt postoperativ nur 16% und 10 Jahre nach der OP keiner der Patienten mehr frei von dem Zollinger-Ellison-Syndrom (13). Andererseits berichtete Cadiot et al. (6), dass die chirurgische Resektion von Gastrinomen verglichen mit der medikamentösen Therapie signifikant die Inzidenz von Lebermetastasen reduzierte und zwar keinen signifikanten, aber einen tendenziellen Überlebensvorteil brachte.

Da MEN1-Patienten mit ZES aber ohne Lebermetastasen und kleinen Primärtumoren (< 2,5 cm) auch ohne Operation ein 20-Jahresüberleben von 100% aufweisen (14), wird hier die chirurgische Exploration des(r) Gastrinoms(e) nicht empfohlen. Von tumorbiologischer Seite bemerkenswert ist dabei, dass selbst diese kleinen (<2,5 cm) Gastrinome in der Mehrzahl der Fälle lymphogen metastasiert haben. Bei MEN1-Gastrinomen, die mehr als 2–2,5cm messen, wird meist zur chirurgischen Resektion der Tumoren geraten. Am häufigsten wird dabei die Enukleation der proximalen Pankreastumore kombiniert mit einer Duodenotomie und im Falle großer oder multipler Tumore im Pankreaskorpus/schwanz eine distale Pankreatektomie empfohlen (1, 3, 14). Mit diesem operativen Vorgehen beobachtete Norton et al. (14) bei 48 MEN1-Patienten mit Gastrinomen  $\geq 2,5$ cm (ohne Lebermetastasen) ein 15-Jahres-Überleben von 92%. Bei der Indikationsstellung wird dabei generell von einer perioperativen Letalität von 0% ausgegangen (1, 3, 14). Eine Pankreatoduodenektomie sollte in Sonderfällen in Betracht gezogen werden (1). Neben der Whipple-Operation wurde in den letzten Jahren die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion bei MEN1-Patienten angewandt (3, 10, 22). Bislang fehlen aber klinische Studien, die bei MEN1-Patienten die unterschiedlichen chirurgischen Vorgehensweisen hinsichtlich Lebensqualität und Überleben vergleichend untersucht hätten.

Wie bereits erwähnt ist aber bei MEN 1-Patienten, die an einem resektablen Insulinom, aber auch einem Glukagonom oder einem vasoaktives-intestinales-Polypeptid sezernierenden neuroendokrinen Tumor (VIPom) erkrankt sind, die komplette chirurgische Resektion des Insulinoms oder Glukagonoms oder VIPoms immer indiziert; diese Empfehlung gilt unabhängig von der Tumorgroße. Aufgrund der Seltenheit der MEN1-Erkrankung und der o.g. Problematik sollten hierzulande diese Operationen in allenfalls zwei oder drei spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

### Chirurgische Therapie kleiner asymptomatischer nicht-funktioneller Tumore des Pankreas?

Nicht-funktionelle, d.h. klinisch stumme Tumoren (ohne charakteristisches klinisches Hypersekretionssyndrom) sind nach

neueren Berichten (10, 20) mit 50–70% die häufigsten neuroendokrinen Pankreastumore beim MEN1-Syndrom. Da keine kontrollierten vergleichenden Studien zu den unterschiedlichen Managementstrategien der MEN1-assoziierten gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren vorliegen, fehlen evidenzbasierte Standards. Nahezu alle Experten stimmen heute darin überein, zumindest alle größeren ( $\geq 3$ cm) MEN1-assoziierten Pankreastumore sowie Tumoren mit dokumentierter Größenzunahme zu resezieren, um deren Metastasierung zu verhindern (5, 6). Analog der erläuterten Kontroverse zur chirurgischen Therapie von MEN1-Gastrinomen wird die frühzeitige chirurgische Therapie von 1–3cm großen, nicht-funktionellen, neuroendokrinen Pankreastumoren bei MEN1-Patienten ebenfalls kontrovers diskutiert (1, 14). Die Befürworter der frühzeitigen Chirurgie führen an, dass die neuroendokrinen Vorderdarntumoren mit ca. 35% die häufigste Todesursache bei MEN1-Patienten darstellen; sie empfehlen deshalb die chirurgische Enukleation aller Tumoren, die größer als 1 cm sind, im Allgemeinen kombiniert mit einer distalen Pankreatektomie (1, 11); die Operationen sollen aber ausschließlich in darauf spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Da bislang prospektive klinische Studien fehlen, die die unterschiedlichen chirurgischen oder konservativen Vorgehensweisen hinsichtlich Lebensqualität und Überleben vergleichend untersucht hätten, sollen MEN1-Patienten im Rahmen des deutschen MEN1-Registers erfasst, die durchgeführten Therapien und der weitere klinische Verlauf dokumentiert werden.

Obwohl für die MEN1-assoziierten neuroendokrinen Magentumoren systematische Untersuchungen weitgehend fehlen, dürfte hier ein analoges Vorgehen indiziert sein. Die meisten der multiplen MEN1-assoziierten Magentumoren sind kleiner als 1,5cm und können gfls. bis zu dieser Größe endoskopisch abgetragen werden (9). Es sollte aber zuvor eine Endosonographie des Magens durchgeführt werden, um die Tiefeninfiltration des Tumors zu bestimmen und um pathologisch-vergrößerte Lymphknoten auszuschließen. Bei den sehr seltenen größeren Tumoren muss im Einzelfall entschieden werden, ob eine Tumorexzision oder eine Magen(teil)resektion indiziert sind.

**kurzgefasst:** MEN1-Insulinome können meist kurativ rezeziert werden. Die frühe Chirurgie kleiner (< 2–2,5cm) gastroenteropankreatischer Tumore wird sehr kontrovers diskutiert. So haben Gastrinompatienten mit der familiären MEN1-Erkrankung, die kleine (<2,5cm) Primärtumore im Pankreas und/oder Duodenum aber keine Fernmetastasen aufweisen, auch unter konservativer Therapie eine exzellente Langzeitprognose.

### Biotherapie metastasierter gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumore mit Somatostatin-Analoga oder Interferon- $\alpha$

#### Kontrolle des klinischen Hypersekretionssyndroms

Die symptomorientierte Therapie der Wahl des Karzinoidsyndroms ist die Anwendung von langwirksamen Somatostatinaloga (2, 19). Octreotid kontrolliert in einer täglichen subkutanen Dosierung von  $3 \times 50\mu\text{g}$  bis zu  $3 \times 200\mu\text{g}$  in 75–90% der Fälle die tumorale Hormonfreisetzung und die Symptome des Kar-

zinoidsyndroms (Diarrhoe, Flush, Bronchokonstriktion). Octreotid ist auch Mittel der Wahl zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise und sollte in einer Dosis von  $3 \times 100\mu\text{g}$  s.c. perioperativ und periinterventionell gegeben werden. Ein signifikanter Fortschritt war die Entwicklung langwirksamer Depotpräparate der Somatostatinanaloga Octreotid (LAR-Octreotid: long acting release) bzw. Lanreotid (2). Eine 30mg Depotspritze von Octreotid erzielt Wirkstoffspiegel im Plasma von  $>1\text{ ng/ml}$  für 25 Tage und kann deshalb als Monatspritze eingesetzt werden. Das Lanreotid-Depotpräparat muss alle 10–14 Tage appliziert werden (17).

Somatostatinanaloga werden ebenfalls sehr effektiv in der symptomatischen Behandlung des Verner-Morrison-Syndroms (VI-Pom) und des Glukagonom-Syndroms eingesetzt.

### Antiproliferative Biotherapie

Somatostatinanaloga koupieren nicht nur effektiv die klinischen Hypersekretionssyndrome, sondern wirken auch wachstumshemmend. Im Allgemeinen haben Somatostatinanaloga einen geringen tumoriziden Effekt bei einer objektiven Ansprechrate von 4–10%. Allerdings haben sowohl Octreotid als auch Lanreotid eine starke tumorstatische Wirkung und verhindern in 32–80% der Patienten das weitere Tumorwachstum für durchschnittlich 8–10 Monate (17, 19). Die Nebenwirkungen einer Somatostatintherapie umfassen u.a. Steatorrhoe, Flatulenz und Diarrhoe, Hyperglykämie und Cholezystolithiasis; die Nebenwirkungsrate ist insgesamt aber gering.

Auch Interferon- $\alpha$  wird erfolgreich zur Wachstumskontrolle neuroendokriner gastrointestinaler Tumoren eingesetzt (15). Objektive Remissionen werden aber nur bei 4–11% der Patienten beobachtet (19). Allerdings erreichen 30–39% der Patienten eine Tumorstabilisation unter  $3 \times 5$  Millionen IE Interferon- $\alpha$ /Woche. Inwieweit die Effektivität durch den Einsatz von pegylierten Interferonen gesteigert werden kann, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Die möglichen Nebenwirkungen einer Interferontherapie umfassen u.a. Grippe-ähnliche Symptome, Depressionen, Anorexie, Übelkeit, chronische Müdigkeit, Kopf- und Leibscherzen, Diarrhoe, Leberwertanstiege, Panzytopenie, Hypertriglyzeridämie, Dermatitis, Gewichtsverlust, Haarausfall, Infektanfälligkeit, Abnahme der Libido und Autoimmunerkrankungen.

In der einzigen prospektiven randomisierten Studie war hinsichtlich des objektiven Ansprechens die Kombination aus Lanreotid und Interferon- $\alpha$  weder der Lanreotid- noch der Interferon- $\alpha$ -Monotherapie überlegen (7). Andererseits wurde an einer kleinen Gruppe von 21 Patienten, deren neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumoren unter der Octreotidmonotherapie progredient waren und deshalb auf die Kombination aus Octreotid und Interferon- $\alpha$  umgestellt wurden, ein Stillstand des Tumorwachstums für durchschnittlich 12 Monate bei 67% der Patienten beobachtet (2).

Tab.1 Systemische Chemotherapie gut-mäßig differenzierter, fernmetastasierter neuroendokriner Pankreastumoren.

Zytostatikum	Dosierungsschema
Streptozotocin plus	500mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1–5
5-Fluorouracil	400mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1–5 Wiederholung Tag 43
Streptozotocin plus	500mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1–5
Adriamycin (Doxorubicin)	50mg/m <sup>2</sup> i.v. an Tag 1 und 22 Wiederholung Tag 43
Therapiedauer bei Streptozotocin plus Doxorubicin: Maximal 5 Zyklen oder bis zur Progression. Kumulative Gesamtdosis von Doxorubicin: 500mg/m <sup>2</sup>	

Tab.2 Systemische Chemotherapie schnell wachsender anaplastischer, fernmetastasierter neuroendokriner Pankreastumoren.

Zytostatikum	Dosierungsschema
Etoposid plus	130mg/m <sup>2</sup> /1 Stunde i.v. an Tag 1–3
Cisplatin	45mg/m <sup>2</sup> /1 Stunde an Tag 2 und 3 Wiederholung Tag 29
Therapiedauer: 6 Zyklen oder bis zur Progression	

## Chemotherapie

Die objektiven Ansprechraten einer Mono- oder einer Polychemotherapie sind bei gut differenzierten (ki-67 Expression  $<5\%$ ), langsam wachsenden neuroendokrinen Darmtumoren mit  $<30\%$  gering (18); eine Verlängerung der Überlebenszeit oder eine Verbesserung der Lebensqualität sind hier bislang nicht in prospektiven Studien belegt. Hingegen wurde bei fernmetastasierter und progredienten (sporadischen) neuroendokrinen Pankreastumoren mit der Chemotherapie aus Streptozotocin plus Doxorubicin bzw. Streptozotocin plus 5-FU (Tab.1) in 40–70% ein objektives Ansprechen erreicht (18, 19, 21); die durchschnittliche Überlebenszeit betrug dabei 2 Jahre. Bei schnellwachsenden anaplastischen Tumoren wird die Kombinationstherapie von Cisplatin und Etoposid (Tab.2) empfohlen (16). Vor allem für die Untergruppe der schnell wachsenden und prognostisch ungünstigen kleinzelligen, un- oder entdifferenzierten Tumoren mit einer ki-67-Expression  $>>15\%$  sind aktuelle Studien mit neueren Chemotherapeutika (Capecitabin, Irinotecan, Oxaliplatin, Taxane) und/oder innovativen Substanzen dringend erforderlich.

**kurzgefasst: Gut differenzierte, fernmetastasierte neuroendokrine gastroenteropankreatische Tumore können symptomorientiert mit Somatostatinanaloga oder Interferon- $\alpha$  behandelt werden. Die zytoreduktive palliative Chemotherapie ist hingegen bei schnell wachsenden, ent- oder undifferenzierten fernmetastasierten Tumoren indiziert, aber auch bei gut-differenzierten fernmetastasierten Tumoren, sofern die Biotherapie versagt.**

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- <sup>1</sup> Akerström G, Hessman O, Skogseid B. Timing and extent of surgery in symptomatic and asymptomatic neuroendocrine tumors of the pancreas in MEN 1. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; 386: 558–569
- <sup>2</sup> Arnold R, Simon B, Wied M. Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues: a review. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1); 84–91
- <sup>3</sup> Bartsch D, Langer P, Wild A et al. Pancreaticoduodenal endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1: Surgery or surveillance? *Surgery* 2000; 128: 958–966
- <sup>4</sup> Berber E, Flesher N, Siperstein A. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases. *World J Surg* 2002; 26: 985–990
- <sup>5</sup> Brandi ML, Gagel RF, Angeli A et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–5671
- <sup>6</sup> Cadot G, Vuagnat A, Doukhan I et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *Gastroenterology* 1999; 116: 286–293
- <sup>7</sup> Faiss S, Pape U, Böhmig M et al. Prospective, randomized multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon-alpha and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2689–2696
- <sup>8</sup> Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B et al. Radiofrequency tissue ablation using cooled tipp for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surgery* 2002; 26: 1052–1056
- <sup>9</sup> Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M, Saigenji K, Mitoni H. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003; 35: 203–206
- <sup>10</sup> Lairmore T, Chen V, DeBenedetti M et al. Duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 2000; 231: 909–918
- <sup>11</sup> Lowney J, Frisella M, Lairmore T et al. Islet cell tumor metastasis in multiple endocrine neoplasia type 1: correlation with primary tumor size. *Surgery* 1998; 124: 1043–1049
- <sup>12</sup> Modlin IM, Sandor A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 1997; 79: 813–829
- <sup>13</sup> Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 1999; 341: 635–644
- <sup>14</sup> Norton J, Alexander R, Fraker D, Venzon D, Gibril F, Jensen R. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison Syndrome. *Ann Surgery* 2001; 234: 495–506
- <sup>15</sup> Öberg K. Chemotherapy and biotherapy in the treatment of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 2001; 12 (Suppl 2); 111–114
- <sup>16</sup> Rougier P, Mitry E. Chemotherapy in the treatment of neuroendocrine malignant tumors. *Digestion* 2000; 62 (Suppl 1); 73–78
- <sup>17</sup> Scherübl H, Wiedenmann B, Riecken E et al. Treatment of the carcinoid syndrome with a depot formulation of the somatostatin analogue lanreotide. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1590–1591
- <sup>18</sup> Scherübl H, Buhr H, Faiss S et al. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: II. Therapeutic advances. *Onkologie* 1996; 19: 214–219
- <sup>19</sup> Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. *Diagnostik und Therapie. Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: S81–S83
- <sup>20</sup> Skogseid B, Rastad J, Akerström G. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, In: Doherty G, Skogseid B (eds) *Surgical endocrinology*. 2001: 511–525
- <sup>21</sup> Spitzweg C, Göke B. Therapie endokriner gastrointestinaler Tumoren. *Internist* 2002; 43: 219–229
- <sup>22</sup> Stadil F, Bardram L, Gustafson J, Efsen F. Surgical treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* 1993; 17: 463–467

## Zu den Themen „Neuroendokrine Tumoren“ und „Gastrointestinale Neoplasien“ in der DMW bereits erschienene Beiträge (Auswahl)

- <sup>1</sup> Adenovirale Gentherapie bei Lebermetastasen gastrointestinaler Tumoren. Entwicklungsstand und Zukunftsperspektiven. Übersicht, Jg. 122, (1997), S. 728
- <sup>2</sup> Diagnostik des medullären Schilddrüsenkarzinoms. Aktuelle Diagnostik, Jg. 115, (1990), S. 1475
- <sup>3</sup> Endokardfibrose bei neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Originalien, Jg. 119, (1994), S. 647
- <sup>4</sup> Leiomyom des Magens. Mediquiz, Jg. 124, (1999), S. 285
- <sup>5</sup> Koexistenz von zwei unterschiedlichen neuroendokrinen Tumoren des oberen Gastrointestinaltraktes und des Pankreas. Kasuistiken, Jg. 123, (1998), S. 1472; Leserbrief, Jg. 124, (1999), S. 712; Berichtigung Jg. 124, (1999), S. 136
- <sup>6</sup> Neuroendokrine Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems. Diagnostik und chirurgische Therapie. Aktuelle Diagnostik & Therapie, Jg. 125, (2000), S. 461
- <sup>7</sup> Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (NETGI) und Zweitkarzinome. Welche Erkrankung tritt klinisch in Erscheinung? Originalien, Jg. 128, (2003), S. 2413
- <sup>8</sup> Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. Supplement/Übersicht, Jg. 128, (2003), S. S81
- <sup>9</sup> Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und Gastrointestinaltraktes. Aktuelle Diagnostik, Jg. 116, (1991), S. 1197; Aktuelle Therapie, Jg. 116, (1991), S. 1197
- <sup>10</sup> Pathologie des Insulinoms und Gastrinoms. Lokalisation, Größe, Multizentrität, Assoziation mit der multiplen endokrinen Neoplasie Typ I und Malignität. Originalien, Jg. 115, (1990), S. 1386
- <sup>11</sup> Rezeptorszintigraphie bei endokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren. Aktuelle Diagnostik, Jg. 117, (1992), S. 1025
- <sup>12</sup> Somatostatinrezeptor-Szintigraphie und endoskopischer Ultraschall zur Diagnostik von Insulinomen und Gastrinomen. Originalien, Jg. 120, (1995), S. 87
- <sup>13</sup> Tumorverkleinerung im Stadium M1? Fragen aus der Praxis, Jg. 119, (1994), S. 1564
- <sup>14</sup> Ungewöhnliches Bild eines Insulinoms bei Diabetes mellitus Typ 2 und morbidem Adipositas. Kasuistiken, Jg. 124, (1999), S. 248