

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

**Prognostische Faktoren neuroendokriner Neoplasien des
Pankreas,
eine retrospektive Analyse unter besonderer Berücksichtigung
chirurgischer Aspekte**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

Daniel Binte

aus Stralsund

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Richard Hummel

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Dorothea Fischer

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.12.2021

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Historie neuroendokriner Neoplasien	6
1.2. Pankreatische neuroendokrine Neoplasien (p-NEN)	7
1.2.1. Funktionell aktive p-NEN (F-p-NEN)	8
1.2.1.1. Insulinom	9
1.2.1.2. Gastrinom	10
1.2.1.3. RFN (rare functional p-NEN)	11
1.2.2. Funktionell inaktive p-NEN (NF-p-NEN)	11
1.3. Diagnostik	12
1.3.1. Pathologie	13
1.3.1.1. Klassifikationen	13
1.3.2. Labor	17
1.3.3. Bildgebung	18
1.4. Therapie	19
1.4.1. Chirurgische Therapie	19
1.4.2. Konservative Therapie	21
1.4.3. Nuklearmedizinische Therapie	21
1.5. Prognose	22
1.6. Fragestellung	23
2. Material und Methoden	25
2.1. Datensatz	25
2.2. Patientenkollektiv	26
2.3. Statistische Auswertung	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Epidemiologie des Gesamtkollektivs	29
3.2. Resezierte Patienten	29
3.2.1. Präoperative Daten	29
3.2.2. Operative Daten	32

3.2.2.1. Resektionsverfahren	32
3.2.2.2. Resektionsform: konventionell und minimal-invasiv	34
3.2.2.3. DaVinci und Konversion	35
3.2.3. Postoperative Daten	36
3.2.3.1. Komplikationen und Verweildauer	36
3.2.3.2. Staging und pathohistologische Befunde	38
3.2.3.3. Outcome/ Rezidivaufreten	41
3.2.3.3.1. Lokalisation und zeitliches Auftreten	41
3.2.3.3.2. Rezidivfreies Überleben	42
3.2.3.3.3. Überleben mit Rezidiv	42
3.2.3.3.4. Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben	42
3.3. Nicht-reseziertes/ palliatives Kollektiv	46
3.4. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben	48
3.4.1. Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs	49
3.4.1.1. Alter ≥ 65 Jahre	49
3.4.1.2. Lokalisation	51
3.4.1.3. pT	51
3.4.1.4. pN	52
3.4.1.5. pM	52
3.4.1.6. Angioinvasion	53
3.4.1.7. Grading	54
3.4.2. Operationsbezogene Prognosefaktoren	55
3.4.2.1. Operiert vs. Nicht operiert	55
3.4.2.2. Resektionsrand	56
3.4.2.3. Rezidivaufreten	56
4. Diskussion	57
4.1. Epidemiologie des Gesamtkollektivs	57
4.2. Resezierte Patienten	58
4.2.1. Präoperative Daten	58
4.2.2. Operative Daten	59

4.2.3. Postoperative Daten	60
4.2.3.1. Komplikationen und Verweildauer	60
4.2.3.2. Staging und pathohistologische Befunde	62
4.2.3.3. Outcome/ Rezidivaufreten	65
4.3. Nicht-reseziertes/ palliatives Kollektiv	69
4.4. Gesamtüberleben	70
4.4.1. Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs	71
4.4.2. Operationsbezogene Prognosefaktoren	75
4.5. Limitationen	76
5. Zusammenfassung	77
6. Literaturverzeichnis	78
7. Anhang	87
8. Verzeichnisse	89
8.1. Abbildungsverzeichnis	89
8.2. Tabellenverzeichnis	89
8.3. Abkürzungsverzeichnis	90
9. Danksagung	92
10. Lebenslauf	93
11. Publikation	94

1. Einleitung

1.1. Historie neuroendokriner Neoplasien

Im Jahre 1880 beschrieb der deutsche Pathologe Otto Lubarsch multiple, knotige, weißlich-graue Geschwüre des Dünndarms bei zwei von ihm durchgeführten Sektionen. Er stellte die Diagnose: *Carcinoma in ilei cum stenosi ilei* (Lubarsch, 1888). Heute gilt er als Erstbeschreiber der neuroendokrinen Neoplasien. Der erste Bericht über eine pankreatische neuroendokrine Neoplasie stammte 1902 von der AG Nicholls. Sie untersuchten ein Adenom, welches den Langerhans-Inselzellen entsprang (AG Nicholls, 1902). 1907 grenzte Siegfried Oberndorfer die Karzinoide des Dünndarms als eigene Tumorentität des Magen-Darm-Traktes ab. Er unterstrich mit dem Begriff die Ähnlichkeit zu den Karzinomen und ihre Fähigkeit, Metastasen zu bilden. Gleichzeitig machte er aber auch darauf aufmerksam, dass es sich hier um viel langsamer wachsende Tumore handelte (Oberndorfer, 1907). Die Chirurgen Zollinger und Ellison diagnostizierten bei Patienten mit ungewöhnlicher Symptomkombination im Jahre 1955 die erste funktionelle neuroendokrine Neoplasie. Die Patienten litten unter duodenalen Geschwüren, starken Diarrhöen, sowie einer gesteigerten Magensäureproduktion. Verantwortlich dafür waren Gastrin-produzierende Tumoren, welche später als Gastrinome bzw. das Zollinger-Ellison-Syndrom deklariert wurden (Ellison, 1995). Drei Jahre später entdeckten Verner und Morrison eine weitere, im Pankreas gelegene, neuroendokrine Neoplasie (p-NEN). Schwallartige Durchfälle, Kaliummangel und der Nachweis eines hormonproduzierenden Tumors waren die Symptome, das verantwortliche Hormon erhielt den Namen Vasoaktives-intestinales-Peptid (kurz VIP), der Tumor entsprechend VIPom (Verner und Morrison, 1958). Im Jahr 1980 gab die WHO die erste Klassifikation zur Differenzierung neuroendokriner Neoplasien heraus. Sie unterschied zwischen Karzinoiden, Mukokarzinoiden, gemischten Karzinoid-Adenokarzinomen und pseudotumorösen Läsionen, besaß jedoch nur wenig prädiktive Aussagekraft (Williams, 1980). In Rom traf sich 2006 die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) zur ersten Konferenz. Hierbei wurde unter anderem die TNM-Klassifikation auf die ersten Entitäten der

gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) übertragen. Hierzu zählte beispielsweise das Pankreas. 2007, bei der zweiten ENETS-Konferenz folgten die restlichen Organabschnitte.

Im April 2018 erschien die erste deutschsprachige Leitlinie zur Behandlung neuroendokriner Neoplasien unter der Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), in Zusammenarbeit mit benachbarten Fachbereichen. Da in den vergangenen Jahren wichtige Erkenntnisse in Diagnostik und Therapie gewonnen worden waren, war die Notwendigkeit gegeben, die evidenzbasierten Studiendaten für die Praxis zusammenzufassen und zu bewerten. Anders als bei den europäischen Guidelines der ENETS, welche die Grundlage zur Erstellung der S2K-Leitlinie boten und nach Tumorentitäten aufgebaut sind, gliedern sich die deutschen Leitlinien nach Behandlungsablauf und Fachdisziplin. Die Bewertung der einzelnen Therapieoptionen projiziert auf die jeweiligen Tumorentitäten steht damit im Vordergrund (DGVS, 2018).

1.2. Pankreatische neuroendokrine Neoplasien (p-NEN)

Neuroendokrine Zellen des Pankreas befinden sich in den Langerhans-Inselzellen. Insgesamt sind 5 Inselzelltypen beschrieben, die biologisch aktive Peptide (Peptidhormone) sezernieren, welche Insulin, Glukagon, das Pankreatische Polypeptid (PP), Somatostatin und Ghrelin umfassen (Da Silva, 2018). Neuroendokrine Neoplasien sind ebenfalls in der Lage, Peptidhormone zu sezernieren. Ihr Ursprung liegt also am ehesten in den Inselzellen, bzw. deren Vorläufern (Schimmack et al., 2011). NEN, die ein Übermaß an Hormonen produzieren und durch eine entsprechende Symptomatik in Erscheinung treten, werden als funktionelle NEN (F-p-NEN) bezeichnet. Jene, die keine Hormone, zu wenig Hormone, oder Hormone mit unspezifischen Symptomen, wie das PP, sezernieren, gehören zur Kategorie der nicht-funktionellen p-NEN (NF-p-NEN) (Hallet et al., 2015).

Die größte bisher durchgeführte epidemiologische Studie zu NEN aus den USA beschreibt für die p-NEN eine Inzidenz von 0,48/100.000 Personen. Sie haben

damit einen Anteil von <10% an allen NEN, gleichzeitig sind sie der häufigste Vertreter gastroenteropankreatischer NEN. Das Durchschnittsalter bei Diagnose liegt bei 57 Jahren, das Haupterkrankungsalter befindet sich in der siebten Lebensdekade. Trotz der Tatsache, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt, steigt ihre Inzidenz stetig. Auswertungen der Jahre 1973-2012 zeigen, dass sich die Inzidenz für die Gesamtheit der NEN mehr als versechsfacht hat (Dasari et al., 2017). Grund dafür sind höchstwahrscheinlich die vermehrten Zufallsbefunde durch immer höher auflösende Bildgebungsverfahren (Hallet et al., 2015). Autopsiestudien ergaben, dass die Rate für p-NEN wesentlich höher liegen könnte. Bei bis zu 10% aller Patienten zeigte sich post mortem eine entsprechende Pathologie (Halfdanarson et al., 2008). Dies unterstreicht die Tatsache, dass 60-90% aller p-NEN nicht-funktionellen Charakters sind. Sie wachsen zumeist langsam und machen sich klinisch, wenn überhaupt, durch Bauchschmerzen, Gewichtsverlust oder einen Ikterus bemerkbar (Lee et al., 2012). Die meisten p-NEN sind malignen Charakters, wobei bis zu 60% bei Diagnose bereits Metastasen gebildet haben [(Hallet et al., 2015); (Schimmack et al., 2011)].

Die Mehrheit der p-NEN tritt sporadisch auf, jedoch gibt es auch eine Reihe vererbbarer Syndrome, in deren Rahmen es zu p-NEN kommen kann. Die multiple endokrine Neoplasie 1 (MEN1) ist als autosomal dominant vererbte Erkrankung für ca. 20-30% aller Gastrinome, <5% aller Insulinome, oder auch andere seltener funktionelle p-NEN verantwortlich. Seltener kann das Auftreten einer p-NEN auch durch ein von-Hippel-Lindau-Syndrom, ein Morbus Recklinghausen oder eine Tuberoöse Sklerose bedingt sein [(Ito et al., 2013); (Jensen et al., 2008)].

1.2.1. Funktionell aktive p-NEN (F-p-NEN)

Funktionelle p-NEN gehen mit den entsprechenden, hormonspezifischen Symptomen einher. Sie sind mit einer besseren Prognose vergesellschaftet als nicht funktionelle Tumoren (Chi et al., 2018) Das liegt daran, dass sie sich oft schon recht früh bemerkbar machen, und für den Fall des Insulinoms, in den überwiegenden Fällen benignen Charakters sind [(Fottner und Weber, 2012); (Ramage et al., 2012)]. Für die F-p-NEN existieren bislang 15 bekannte Subtypen. Für die meisten

von Ihnen bestehen kaum ausreichende Fallzahlen, um Inzidenzen berechnen zu können. Für einige von Ihnen, wie das CCKom (Cholecystokinin produzierende p-NEN), gibt es lediglich eine Hand voll beschriebene Fälle. Es hat sich daher bewährt, die verschiedenen F-p-NEN in drei Kategorien einzuteilen. Die Gruppe der Insulinome, gefolgt von den Gastrinomen, als höher frequente Neoplasien. Die dritte Gruppe umfasst alle restlichen Arten, sie gelten als rare functional p-NEN (RFN) (Jensen et al., 2012).

1.2.1.1. Insulinom

Das Insulinom ist mit einer Inzidenz von 1-32/1.000.000 Personen der häufigste Vertreter der F-p-NEN (Falconi et al., 2016) und die wahrscheinlichste Ursache bei Patienten mit endogenem Hyperinsulinismus. Sie machen 1-2% aller pankreatischen Neoplasien aus [(Öberg und Eriksson, 2005); (Sotoudehmanesh et al., 2007)]. Zu 90% haben sie folgende vier Eigenschaften: benigne, solitär, intrapancreatisch und einen Durchmesser von <2cm (Okabayashi, 2013). In 4-5% der Fälle tritt es im Rahmen einer MEN1 auf (Falconi et al., 2016). Klinisch manifestiert sich das Insulinom klassischer Weise durch die Whipple-Trias. Es kommt hierbei zu einer Hypoglykämie mit Blutzuckerwerten <45mg/dl, passenden autonomen, sowie neurologischen Symptomen wie Schwitzen, Tremor, Palpitationen, aber auch Verwirrtheit, Wesensänderung, Schwindel, Parästhesien. Drittens wird nach Infusion einer Glukoselösung eine rasche klinische Verbesserung erreicht (Okabayashi, 2013). Diagnostisch eignen sich als nicht-invasive Maßnahme ein CT, sowie ein MRT, wobei das MRT in Sensitivität und Spezifität überlegen ist (Noone et al., 2005). Invasive Verfahren wie der endoskopische Ultraschall (EUS) oder der intraarterielle Calciumstimulationstest (ASVS) sind den nicht-invasiven Verfahren jedoch deutlich überlegen. Sie liefern eine Detektionsrate von 86,6-92,3% [(Sotoudehmanesh et al., 2007); (Goh et al., 2009)]. Dies ist von hoher therapeutischer Relevanz, denn Insulinome sollten nicht blind operiert werden. Wenn möglich ist die parenchymsparende Variante in Form einer Enukleation anzustreben. Der nächste Schritt wäre die Teilresektion, bzw. eine zentrale Konsolenresektion. Bestehen mehrere pankreatische Läsionen, ist der Befund unscharf begrenzt, liegt eine Größe >4cm vor und/ oder befindet sich der

Tumor in räumlicher Nähe zum Ductus pancreaticus, ist eine radikal chirurgische Therapie indiziert (Okabayashi, 2013). Weitere therapeutische Möglichkeiten sind die Injektion des Somatostatin-Analogons Octreotid, die EUS-gestützte Alkoholablation, die Radiofrequenzablation (RFA), sowieso die Embolisation [(Limmer et al., 2009); (Vezzosi et al., 2008)]. Tritt das Insulinom im Rahmen einer MEN1 auf, ist von einem multifokalen Befund auszugehen. In diesem Fall sollte intraoperativ das Pankreas freigelegt werden, bidigital palpiert und ein intraoperativer Ultraschall durchgeführt werden. Ziel ist es alle Herde zu entfernen, um die Insulinsekretion zu kontrollieren (DGVS, 2018).

1.2.1.2. Gastrinom

Gastrinome weisen eine Inzidenz von 0,5-21,5/1.000.000 Personen auf (Falconi et al., 2016). Die Erkrankung wird bei symptomatischem Auftreten nach seinen Entdeckern auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt (Ellison, 1995). Die häufigste Lokalisation ist das Duodenum (70%), am zweithäufigsten ist das Pankreas befallen (25%), selten manifestiert es sich auch in anderen Organen. In 60-90% der Fälle sind Gastrinome maligne, sie weisen ein hohes Metastasierungspotenzial auf. Zu einem Viertel sind sie MEN1 assoziiert, in diesem Fall ist eine Gendiagnostik unbedingt indiziert. Durch eine Überproduktion an Gastrin sind die häufigsten Symptome der abdominelle Schmerz, gefolgt von Diarrhöen und ösophagealen Beschwerden, wie z. Bsp. ein Reflux. Endokrinologisch kann eine Nüchternblutentnahme zur Bestimmung des Serum-Gastrins erfolgen, hierbei sollte mindestens acht Tage vorher die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gestoppt werden. Risiken, wie gastrale Blutungen müssen dabei berücksichtigt werden. Ergänzend kann ein Sekretinstimulationstest mit anschließender Gastrinmessung erfolgen. Therapie der Wahl ist, aufgrund der oft soliden Beschaffenheit und der günstigen Lage im Pankreaskopf, die Enukleation mit ausgedehnter Lymphknotendissektion im Gastrinom-Dreieck, welches vom Ligamentum hepatoduodenale, dem Treitzband und dem Duodenumunterrand gebildet wird. Wie beim Insulinom ist in schwereren Fällen eine (Teil-)Resektion indiziert, auch hier sollte von einer blinden Entnahme des Pankreas abgesehen werden. Sollte intraoperativ nach Sonographie und digitaler Exploration kein Tumor

feststellbar sein, ist eine systematische Lymphknotendissektion angeraten. In 20-45% der sporadischen Gastrinome gelingt eine Langzeitheilung, bei MEN1 Assoziation jedoch nur zu 0-1%. Hier kann gerade bei Tumoren <2cm auf eine chirurgische Intervention verzichtet werden [(Fottner und Weber, 2012); (Falconi et al., 2016)].

1.2.1.3. RFN (rare functional p-NEN)

Für seltene funktionelle p-NEN ist die Studienlage aufgrund sehr geringer Inzidenzen überschaubar. Zeigt ein Patient Cholera-ähnliche Durchfälle gefolgt von massiven Elektrolytverlusten und ergeben sich im Labor erhöhte Werte des VIP, sollte das Vorliegen eines VIPoms in Betracht gezogen werden. Glukagonome werden typischerweise von diabetischen Stoffwechsellagen, Kachexien und einem pathogonischen Erythema necrolyticum migrans begleitet. Die Einstellung von metabolischen Störungen, Elektrolytverschiebungen und Dehydrierungen sollte zwingend präoperativ erfolgen, da sich entsprechende Symptome mit Entnahme des Tumors rasant verändern können. In den überwiegenden Fällen handelt es sich um große und maligne Tumoren. Die formale Pankreasresektion und Lymphadenektomie ist hierbei die Therapie der Wahl. Im Falle von nicht-resektablen Metastasen kann dennoch eine Resektion des Primarius inklusive Debulking der Metastasen erwogen werden. Postoperativ muss bei Glukagonomen das erhöhte Thromboserisiko (10-33%) bedacht und entsprechend prophylaktisch behandelt werden. Weitere RFN sind z. Bsp. das Somatostatinom, GRHom (Growth-Hormone-Releasing-Hormone) und das ACTHom. Für diese, sowie alle weiteren Tumoren dieser Klasse sind nur sehr wenige Fallzahlen bekannt. Das Wissen um diese Erkrankungen ist stark beschränkt. Aus diesem Grund sollte jeder Patient mit einem RFN interdisziplinär besprochen und individuell behandelt werden [(Ramage et al., 2012); (Jensen et al., 2012)].

1.2.2. Funktionell inaktive p-NEN (NF-p-NEN)

Der Großteil der p-NEN ist nicht-funktionell (NF-p-NEN). Es handelt sich um Tumoren ohne entsprechende Hormonsekretion. Sie zeichnen sich daher nicht

durch spezifische Symptome aus und werden tendenziell eher im fortgeschrittenen Stadium entdeckt. Treten Symptome auf, ist bereits eine ausgedehnte Tumormasse vorhanden, lokal angrenzendes Gewebe invadiert und/ oder entfernte Metastasen ausgebildet. Die Leitsymptome sind dann der unspezifische abdominelle Schmerz, Übelkeit und ein posthepatischer Ikterus, welche durch Verdrängungsprozesse des Tumors entstehen [(Bilimoria et al., 2008); (Fischer et al., 2008)]. In bis zu 55% hat der Tumor bei Diagnosestellung bereits metastasiert (Kishi et al., 2014). Die Inzidenz, insbesondere der kleinen NF-p-NEN (<2cm), ist die letzten Jahre stark gestiegen. In 22 Jahren hat sich ihre Zahl mehr als versiebenfacht. Dies liegt vor allem an einem Anstieg der Zufallsdetektionen im Rahmen von Routineuntersuchungen/ Vorsorgen und dem technischen Fortschritt in der Radiologie [(Bu et al., 2018); (Kuo et. al., 2013)]. Auch wenn sich ein Großteil als maligner Tumor herausstellt, ist das Spektrum der NF-p-NEN weit. Sie können sich prinzipiell als benigne und prognostisch günstig bis hin zu hoch-maligne mit starker Metastasierungsneigung präsentieren (Aranha und Shoup, 2005). Die präoperative Tumorgroße hat hier einen entscheidenden prognostischen Faktor, denn bei einer Tumorgroße <2cm sind nur etwa 6% der Tumoren bösartig. Kleine Tumoren können im ersten Jahr alle drei Monate, danach halbjährig ohne operative Behandlung beobachtet werden. Eine Studie mit einem medianen Follow-up von 34 Monaten zeigte, dass nur 17% der Patienten mit kleinen Tumoren (<2cm) wegen einer Größenprogredienz operiert werden mussten (Gaujoux et al., 2013). Formale Resektionen wie die pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion (PPPD) oder die Pankreaslinksresektion sollten bei Ausbleiben evidenter Malignitätszeichen prinzipiell vermieden werden und atypischen Resektionsarten weichen. Dennoch muss auch bei kleinen Tumoren die Lage im Pankreas, die Tiefe im Gewebe, sowie die Nähe zum Ductus pancreaticus berücksichtigt werden (Bettini et al., 2011). Für metastasierte NF-p-NEN konnte ein operatives Vorgehen in jedem Fall einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen (Hill et al., 2009).

1.3. Diagnostik

Die Diagnostik der p-NEN, bzw. der NEN im Allgemeinen stellt sich häufig als herausfordernd dar. Generell beinhaltet sie pathologische Befunde,

Labordiagnostik, sowie Bildgebungsverfahren. Die definitive Diagnose für p-NEN wird mittels Immunhistochemie und histologischer Untersuchung des Tumorgewebes gestellt (Scott und Howe, 2019).

1.3.1. Pathologie

Um eine neuroendokrine Neoplasie zu beweisen, müssen neurosekretorische Vesikelproteine vorliegen. Man unterscheidet small-dense-/ von large-dense-core Vesikeln. Synaptophysin eignet sich als Marker für erstere, Chromogranin A als Marker für letztere. Das CD56-Antigen kann ggf. zusätzlich erhoben werden, jedoch ist seine Spezifität niedrig (Perren et al., 2017). Ein Biopsat einer suspekten Läsion sollte Aufschluss über die histologische Einordnung (neuroendokriner Tumor/ Karzinom), die Differenzierung (hoch bzw. niedrig) und die Proliferation mittels Ki67-Index, bzw. die Mitoserate geben. Der Ki67-Proliferationsindex ist aufgrund einer überlegenen Präzision und Reproduzierbarkeit der Mitoserate vorzuziehen (Khan et al., 2013). Außerdem sollten bei einem Resektat, neben der TNM-Klassifikation, Angaben über Lymph-/ Gefäß- und Perineuralscheideninvasion gemacht werden (Perren et al., 2017). Bei Erstdiagnose kann eine Analyse des SSTR2A (Somatostatin-Rezeptor 2A) sinnvoll sein. Eine starke Expression an Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) korreliert häufig mit einem positiven nuklearmedizinischen Befund. Eine schwache Expression schließt jedoch einen positiven radiologischen Befund nicht aus (Körner et al., 2012). Bei Symptomen von F-p-NEN kann die jeweilige Hormonkonzentration im Blutserum bestimmt werden, für das Pankreas wären dies das Insulin, Gastrin, Glukagon, PP, Serotonin, Somatostatin. Die Indikation für eine Hormonbestimmung richtet sich nach den Symptomen des Patienten (DGVS, 2018).

1.3.1.1. Klassifikationen

NEN bilden eine heterogene Gruppe von Tumoren. Sie zu klassifizieren stellt im Hinblick auf das Grading bzw. Staging eine besondere Herausforderung dar. Umso wichtiger ist ein präzises, handliches Klassifikationssystem, welches die verschiedenen Tumoren gemäß ihren Charaktereigenschaften einordnet und

Abschätzungen über den klinischen Verlauf erlaubt. Im Laufe der Zeit haben sich insgesamt 25 Modelle entwickelt, von denen die ENETS- bzw. WHO-Klassifikation den heutigen Standard in der Klinik bilden. Sie unterliegen seit je her einem permanenten Weiterentwicklungsprozess. Die gängigen Klassifikationen weisen trotz allem noch Schwächen auf (Teo et al., 2019). Im Hinblick auf die prognostische Einschätzung bleiben NEN damit schwer greifbar und nur eingeschränkt vorhersehbar.

1995 stellte Capella die erste prognostische Einordnung für neuroendokrine Tumoren vor (Capella et al., 1994). Sie bildete die Grundlage für die WHO-Klassifikation im Jahre 2000 (Gesamtheit der GEP-NEN) bzw. 2004 (allein für p-NEN) (Teo et al., 2019).

Die ENETS erstellte 2006 auf der Basis von 62 Expertenmeinungen die erste Grading-/ bzw. Staging-Klassifikation. Bis heute zählen diese zu den anerkanntesten und meistgenutzten Systemen.

Im Jahr 2010 gab die Union for International Cancer Control (UICC) ein TNM-Staging für p-NEN heraus.

Im gleichen Jahr veröffentlichte die WHO eine neue Klassifikation, in welche die ENETS-Klassifikation aus dem Jahr 2006 integriert wurde. Sie zeigte sich in verschiedenen Studien als zuverlässiger Prädiktor und galt daher als wichtigste prognostische Einschätzung. Dennoch gab es Kritikpunkte, beispielsweise, dass für das Grading der Ki67-Index und die Mitoserate kombiniert erhoben werden sollten. In der Praxis wird jedoch oft nur der Ki67-Index berechnet, da dieser praktikabler ist. Außerdem zeigte sich eine 44-prozentige Abweichung der beiden Indizes. Dieser Mangel an Übereinstimmung birgt das Risiko einer Falscheinschätzung des Tumors (McCall et al., 2013). Ein weiteres Problem stellte der mangelnde signifikante Unterschied zwischen einem G1 und G2 Tumor dar. Ricci et al. schlugen deshalb vor, die Cut-off-Werte zu verändern und den G2-Tumor in zwei Subtypen zu differenzieren (Ricci et al., 2014). Zusätzlich bemerkten Experten, dass zum Grading eines G3 nicht allein der Ki67-Index, sondern auch die Morphologie entscheidend ist (Hijioka et al., 2015).

Die aktuelle WHO-Klassifikation erschien im Jahr 2017. Sie unterteilt in hochdifferenzierte NEN und niedrigdifferenzierte NEN. Die hochdifferenzierten

Neoplasien unterteilen sich in neuroendokrine Tumoren (NET) der Klasse G1, G2 und G3. Die niedrig differenzierten Neoplasien werden als neuroendokrine Karzinome (NEC) bezeichnet und weisen ausnahmslos den Differenzierungsgrad G3 auf. Ebenfalls wurde das gemischt adeno-neuroendokrine Karzinom (MANEC) in die gemischt neuroendokrine-nichtneuroendokrine Neoplasie (MINEN) umbenannt (siehe Tabelle 1).

In der Literatur werden zum Teil alle NEN als NET bezeichnet, was definitionsgemäß inkorrekt ist. Diese Arbeit orientiert sich an den von der WHO vorgegebenen Termini und verwendet daher den Begriff NET nur für hochdifferenzierte Tumoren.

Da sich das TNM-Staging der UICC von der der ENETS unterschied, wurden klinisch beide Systeme parallel verwendet. Das hatte zur Folge, dass ein gleiches Staging-Niveau, je nach System, unterschiedlich schwere Tumorerkrankungen aufwies. Die 8. und aktuelle Version des UICC-TNM-Stagings (siehe Tabelle 2, Tabelle 3) richtet sich nach dem ENETS-Staging. Die M-Kategorisierung weist jedoch bei der UICC eine zusätzliche Unterscheidung in a, b und c auf.

Tabelle 1: Grading nach WHO-Klassifikation für p-NEN 2017

Differenzierung	Ki67-Index	Mitoserate
Hoch differenzierte NEN		
NET G1	< 3%	< 2/10 HPF
NET G2	3-20%	2-20/ 10 HPF
NET G3	> 20%	> 20/10 HPF
Niedrig differenzierte NEN		
Neuroendokrines Karzinom NEC G3	> 20%	> 20/10 HPF
MINEN		
NEN: neuroendokrine Neoplasie NET: neuroendokriner Tumor NEC: neuroendokrines Karzinom		

HPF: high power field/ Hauptgesichtsfeld
 MINEN: Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm

Tabelle 2: 8. UICC-Staging für p-NEN 2017

pT (Primärtumor)	
pTX	Primärtumor nicht bestimmt
pT0	kein Primärtumor
pT1	auf das Pankreas begrenzt, <2cm
pT2	auf das Pankreas begrenzt, 2-4cm
pT3	auf das Pankreas begrenzt, >4cm oder Infiltration von Duodenum/ Gallengang
pT4	infiltriert Nachbarorgane (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) oder große Gefäße (Truncus coeliacus/ Arteria mesenterica superior)
pN (regionale Lymphknoten)	
pNX	nicht bestimmbar
pN0	keine regionalen Lymphknoten befallen
pN1	regionäre Lymphknotenmetastasen
pM (Fernmetastasen)	
pMX	nicht bestimmbar
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastase
<i>pM1a</i>	<i>auf Leber beschränkt</i>
<i>pM1b</i>	<i>extrahepatische Metastase</i>
<i>pM1c</i>	<i>sowohl Leber- als auch extrahepatische Metastasen</i>

Tabelle 3: Stadieneinteilung für p-NEN gemäß 8. UICC Ausgabe

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
Ila	T2	N0	M0
Ilb	T3	N0	M0
IIla	T4	N0	M0
IIlb	jedes T	N1	M0
IV	jedes T	jedes N	M1

1.3.2. Labor

Das saure Glykoprotein Chromogranin A (CgA) stellt den wichtigsten Marker neuroendokriner Neoplasien dar. Es wird in den Sekretgranula der neuroendokrinen Zellen gebildet, für das Pankreas betreffen diese die Inselzellen. Er kann sowohl einen Hinweis auf die initiale Tumorlast geben, als auch als Verlaufsparemeter herangezogen werden [(Vinik und Chaya, 2016); (Hofland et al., 2018)]. CgA eignet sich nicht als Screeningparameter, es sollte nur in Kombination mit einem histologisch gesicherten Befund bestimmt werden. Zu beachten ist ebenfalls, dass CgA unter einer PPI-Therapie falsch hohe Werte liefert. Ein kontrolliertes Absetzen 10-14 Tage vor der Bestimmung ist daher notwendig. Da es mehrere Faktoren gibt, die den CgA beeinflussen können, sollten bei pathologischen Werten zunächst alle Differentialdiagnosen abgeklärt werden (z. Bsp. Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Gastritiden, Diarrhöen) (Gut et al., 2016). Generell konnte eine Metaanalyse eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von bis zu 95% zeigen. Diese Werte sind allerdings stark vom verwendeten Assay abhängig. Es sollten daher stets die gleichen Assays verwendet werden, um vergleichbare Werte zu erhalten (Yang et al., 2015). Weitere Marker für p-NEN sind das Pankreastatin, die neuronenspezifische Enolase (NSE), Chromogranin B oder das PP. Sie konnten bisher jedoch keine vergleichbare Evidenz liefern wie das CgA (Hofland et al., 2018). Da bei den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen CgA nur bei 60% der Patienten pathologische Werte zeigt, kann hier zusätzlich die Bestimmung von NSE erfolgen (DGVS, 2018).

1.3.3. Bildgebung

Bei p-NEN spielen nuklearmedizinische Verfahren, CT/ MRT und die Sonografie eine tragende Rolle. Da nahezu 100% der p-NEN SSTR exprimieren, sollte bei allen NET G1 und G2 eine initiale Somatostatinezeptor-PET/ CT (SSTR-PET/ CT) erfolgen [(Reubi, 2004); (DGVS, 2018)]. Hier gibt es verschiedene Alternativen, bisher präsentierte sich die 68-Gallium-Positronenemmissionstomographie (⁶⁸Ga-PET) jedoch als Verfahren der ersten Wahl [(Perren et al., 2017); (Sadowski et al., 2016)]. Für NEN zeigte sich eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 91% (Gut et al., 2016), bei p-NEN erreichte sie sogar eine Sensitivität von 100% im Vergleich zum MRT mit 65,2% (Schmid-Tannwald et al., 2013). Eine Ausnahme bilden die Insulinome, sie bilden nur zu 50-70% SSTR aus. Hierzu gibt es keine Studien, die den Vorteil einer SSTR-PET/ CT belegen könnten (Nockel et al., 2016). Der Vorteil des CTs liegt in der breiten Verfügbarkeit, der schnellen Handhabung sowie der hervorragenden anatomischen Darstellung des Pankreas, sowie der Lymphknoten und eventueller Lebermetastasen. Die Sensitivität liegt hier jedoch nur bei 82% für p-NEN (Perren et al., 2017). Das MRT stellt insbesondere für Lebermetastasen eine gut geeignete Bildgebung dar. Speziell für Patienten, die für ein Debulking der Leber in Frage kommen, liefert es ein genaues Maß über die Tumorlast der Leber (Tirumani et al., 2018). Eine Option für kleinere, weniger aggressive Neoplasien stellt die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) dar. Für hoch-differenzierte Tumoren mit einem Ki67-Index <10% kann sie als Alternative für die SSTR-PET/ CT fungieren (Dromain et al., 2016). Bei Patienten mit einem lokalisierten Befund im Pankreas oder einem biochemisch nachgewiesenen p-NEN ohne Bildgebungsbefunde ist der endoskopische Ultraschall (EUS) das Mittel der Wahl, um den Tumor zu visualisieren. Für kleine p-NEN hat er sich als sensitivste Methode erwiesen (Zilli et al., 2018).

1.4. Therapie

1.4.1. Chirurgische Therapie

Die Therapie neuroendokriner Neoplasien erfolgt hauptsächlich chirurgisch, denn die Resektion des tumorösen Gewebes ist die einzige kurative Option (Kunz et al., 2013). Selbst bei metastasierten NEN profitieren die Patienten nachweislich von einer Operation, da zum einen eine Symptomkontrolle möglich ist und zum anderen die Überlebenszeit durch ein Debulking signifikant verbessert wird [(Morgan et al., 2018); (Scott et al., 2019)].

Das Operationsverfahren ist abhängig von Größe und Lage des Tumors, der Funktionalität, sowie dem Vorhandensein von Metastasen und umfasst radikal chirurgische Maßnahmen wie die Kausch-Whipple-Operation, aber auch gewebesparende Techniken wie eine Enukleation oder eine Teilresektion (Finkelstein et al., 2017).

Für lokalisierte p-NEN kommen die Pankreaslinksresektion, PPPD, zentrale Pankreasresektion, Enukleation und die Beobachtung ohne operativen Eingriff in Frage. NF-p-NEN >2cm und F-p-NEN jeder Größe sollten jedoch immer reseziert werden (Kunz et al., 2013). Die Risiken einer Observation müssen immer denen einer operativen Versorgung des Patienten gegenübergestellt werden. Da gerade die Pankreaschirurgie eine hohe Morbidität aufweist, sollte das Verfahren genau abgewägt und der Eingriff möglichst in einem hochqualifizierten Fachzentrum durchgeführt werden. Der Vorteil einer Enukleation gegenüber einer klassischen Resektion liegt in dem verminderten Risiko für eine postoperative Pankreasinsuffizienz (Falconi et al., 2016). Gleichzeitig zeigen sich nach Enukleationen am Pankreas häufiger Fistelbildungen (Jilesen et al., 2016).

Formelle Resektionen sind indiziert ab einer Tumorgöße von 2cm, einem WHO-Grad 2, einer räumlichen Nähe zum Ductus pancreaticus und/ oder bei suspekten Lymphknoten. Da 50% der Neoplasien >2cm bereits Lymphknotenmetastasen ausgebildet haben, sollte die regionale Lymphadenektomie standardmäßig durchgeführt werden. Bei Pankreaslinksresektionen ist eine Splenektomie zu erwägen [(Falconi et al., 2016); (Riihimäki et al., 2016)].

Auch in der palliativen Situation von Lebermetastasen profitieren Patienten von einer chirurgischen Behandlung. Da die häufigste Todesursache bei Patienten mit Lebermetastasen das Leberversagen ist, steht die zytoreduktive Chirurgie im Vordergrund. Hierbei ist der Resektionsrand weniger entscheidend als der Erhalt des noch gesunden Leberparenchyms. Üblicherweise muss ein Debulking um 90% der Tumormasse in Aussicht stehen, um die Indikation zur zytoreduktiven Chirurgie zu stellen. Neue Studien zeigen, dass selbst ein Cut-off von 70% ähnliche Resultate erzielt. Die Enukleation der Herde, die intraoperative, ultraschall-gesteuerte Ablation und die formelle Leberresektion liefern hier ähnliche Ergebnisse [(Sarmiento et al., 2003); (Maxwell et al., 2016)]. Als nicht- bzw. weniger invasive Alternative für die Therapie von Lebermetastasen steht eine transarterielle Chemoembolisation (TACE), bzw. transarterielle Embolisation (TAE) zur Auswahl. Hier muss das Risiko eines Postembolisationssyndromes (PES) in Form von abdominellem Schmerz, Leukozytose, pathologischen Leberwerten und Fieber bedacht werden (DGVS, 2018).

Generell ist die Laparotomie der klassische Zugangsweg zum Tumorgewebe, um eine gründliche Inspektion und die Einschätzung etwaiger Metastasen zu gewährleisten. Für lokal begrenzte p-NEN, Pankreaslinksresektionen oder Enukleationen hat sich jedoch das laparoskopische Operationsverfahren bewährt. Auch die Ablation des Lebergewebes bei Metastasierung kann mittels Laparoskopie erfolgen (Singh et al., 2015). Sie geht im Vergleich zur offenen Operation mit geringeren postoperativen Komplikationen einher (Fernández-Cruz et al., 2008).

Im Hinblick auf postoperative Komplikationen bzw. die Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Patienten mit resezierter p-NEN ist die Datenlage äußerst spärlich. Oftmals betrachten entsprechende Studien eine gemischte Studienpopulation, welche neben p-NEN beispielsweise auch Adenokarzinome oder chronische Pankreatitiden beinhalten. Je nach Resektionsverfahren zeigt sich beispielsweise für postoperative Pankreasfisteln (POPF) eine Rate von bis zu 58%, die Krankenhaussterblichkeit beläuft sich auf bis zu 6% (Jilesen et al., 2016). Im Vergleich zum resezierten duktalem Adenokarzinom beschreibt die Literatur sogar eine signifikant höhere Komplikationsrate für Resektionen an p-NEN (Partelli et al., 2019) bei vergleichbaren Operationstechniken.

1.4.2. Konservative Therapie

Bei lokal begrenzten p-NEN ist die Resektion die Therapie der Wahl und bedarf in der Regel keiner weiteren medikamentösen Behandlung. Bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium und Metastasierung stehen eine Reihe systemischer Therapeutika zur Verfügung (Garcia-Carbonero et al., 2017).

Neoadjuvante Therapien sind kein regelhafter Bestandteil zur Behandlung von p-NEN. Einzelne Studien zeigen jedoch die Möglichkeit einer kurativen R0-Resektion nach Remissionsinduktion mit Chemotherapeutika oder Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie (PRRT) bei zuvor nicht-resektablem Tumorstatus [(van Vliet et al., 2015); (Devata und Kim, 2012)]. Die Fallzahlen sind jedoch bislang sehr gering.

Chemotherapeutika stellen die Erstlinientherapie bei p-NEN mit hohem hepatischem Metastasierungsgrad, stark progressiven Tumoren und Tumoren ab G2 Ki67-Index >10% dar. Die Standardchemotherapie besteht hierbei aus einer Kombination von Streptozotocin (STZ) und 5-Fluorouracil (5-FU). Neuere Studien zeigen eine 54-prozentige Ansprechrate der p-NEN auf die Alternative Capecitabin/ Temozolomid (Cives et al., 2016).

Bei kleineren, gering proliferativen und SSTR-positiven p-NEN bilden Biotherapeutika in Form von Somatostatinanaloga (Octreotid, Lanreotid) die Therapie der Wahl. Sie zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil, wirken antiproliferativ und haben die Fähigkeit, eine eventuelle überschießende Hormonsekretion zu inhibieren [(Singh et al., 2015); (Caplin et al., 2014)].

Eine weitere Therapieoption bildet die molekular zielgerichtete Therapie mit dem Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib bzw. dem mTOR-Inhibitor Everolimus. Diese sollten jedoch nur in der Zweit- oder Drittlinie verwendet werden [(Yao et al., 2011); (Hauser et al., 2019)].

1.4.3. Nuklearmedizinische Therapie

Die PRRT ist ein Verfahren zur Einschleusung von Radionukleotiden in SSTR-exprimierende Tumorzellen. Als Radionukleotide dienen hier in erster Linie ⁹⁰Yttrium und ¹⁷⁷Lutetium, die an einen Radioliganden in Form von DOTATOC bzw.

DOTATATE gebunden werden. Diese Liganden sind Somatostatinanaloga, welche auf SSTR-positiven Tumorzellen kräftig angereichert werden (Cives und Strosberg, 2017). Eine SSTR-PET/ CT muss daher vorher zur Einschätzung einer entsprechenden Expression erfolgen. Die aktuelle Datenlage zeigt ein günstigeres Nebenwirkungsprofil für ¹⁷⁷Lutetium, weshalb es bevorzugt angewandt werden sollte. Indiziert ist die PRRT bei p-NEN nach medikamentösem Therapieversagen und dem Nachweis einer starken SSTR-Expression (Bodei et al., 2015).

Grundsätzlich sollten Therapieentscheidungen individuell in Abhängigkeit des Krankheitsfortschritts und der Berücksichtigung der Komorbiditäten im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards beschlossen werden.

1.5. Prognose

Die Inzidenz und Prävalenz neuroendokriner Neoplasien nehmen seit Jahrzehnten stetig zu. Als Grund dafür ist der weitverbreitete Einsatz und die technische Weiterentwicklung von Endoskopien und CTs/ MRTs in der Diagnostik anzunehmen. Dafür spricht, dass insbesondere die Zahl der NEN im Frühstadium durch Zufallsbefunde gestiegen ist. Ebenso hat sich das Überleben über die Jahre hinweg stetig verbessert, insbesondere die p-NEN im fernmetastasierten Stadium zeigten dabei die größte Verbesserung (Dasari et al., 2017). Gleichzeitig gehen NEN des Pankreas im Vergleich zu anderen NEN-Lokalisationen mit der höchsten Mortalität einher. Die amerikanische Surveillance Epidemiology and Ends Results - Studie (SEER) aus dem Jahr 2018 zeigte, dass 40,3% der p-NEN bereits fernmetastasiert hatten, was einen Zusammenhang zu der hohen Sterberate darstellt. Das mediane Gesamtüberleben lag hier bei 27 Monaten für p-NEN, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate 22,7% zählte (Man et al., 2018). Bei resezierten p-NEN ohne Metastasen liegt das spezifische 20-Jahres-Überleben dagegen sogar bei über 50% (Chi et al., 2018).

Die p-NEN sind als heterogene Tumorentität und aufgrund ihrer Seltenheit schwierig einzuschätzen. Bislang existieren wenige valide prognostische Faktoren. Die Literatur zeigt einen steigenden Bedarf an der Analyse prognostischer Faktoren für pankreatische neuroendokrine Neoplasien. Als Grund hierfür werden zum einen die

stetig zunehmende Inzidenz angeführt, sowie der zum Teil sehr variable Krankheitsverlauf. Als Faktoren, die mit einem signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben assoziiert sind, gelten unter anderem die operative Entfernung der Neoplasie, der funktionelle Status bzw. eine klinische Inapparenz, ein höheres Tumorstadium, ein höherer Tumorgrad, ein höheres Lebensalter und ein Rezidivauftreten. Als prognostische Faktoren für das rezidivfreie Überleben werden der Tumorgrad, das Tumorstadium, der Resektionsumfang und der Resektionsrand diskutiert. Die gesicherten Erkenntnisse über prognostische Faktoren bilden letztlich den Rahmen für das postoperative Prozedere bzw. das postoperative Follow-up (Lee et al., 2019).

1.6. Fragestellung

Pankreatische neuroendokrine Neoplasien bilden eine sehr heterogene Tumorentität, den Großteil stellen hierbei die nicht-funktionellen Neoplasien dar. Ihre Tumordignität kann sich von benignen bis hin zu hoch malignen Befunden erstrecken. Oftmals werden entsprechende Neoplasien als Zufallsbefund detektiert oder sie äußern sich klinisch durch eine unspezifische Symptomatik. Auch mit Blick auf das Rezidivverhalten sind pNEN schwer greifbar und nur eingeschränkt vorhersehbar. Bislang herrscht zu prognostischen Faktoren für das rezidivfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben keine Einigkeit, auch für das Follow-up von Patienten mit einer resezierten pNEN besteht bislang kein einheitliches Konzept. Zudem bildet die Pankreaschirurgie bis heute eine komplexe und herausfordernde Teildisziplin der Viszeralchirurgie, sie geht mit einer verhältnismäßig hohen Komplikationsrate einher. Über den Einfluss entsprechender Komplikationen auf das rezidivfreie Überleben und Gesamtüberleben herrscht Uneinigkeit.

Vor dem Hintergrund dieser Herausforderungen bzw. Unklarheiten zu pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien ergaben sich für diese Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Wie war das kleine Kollektiv der Patienten mit einer p-NEN im Hinblick auf epidemiologische Daten, klinische Apparenz, das Tumorstadium und den pathohistologischen Differenzierungsgrad beschaffen?

2. Welche Resektionsverfahren kamen für p-NEN zum Einsatz?
3. Wie gestalteten sich die postoperativen Komplikationen? Gab es Zusammenhänge zu bestimmten Resektionsverfahren?
4. Welche Faktoren nahmen einen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bzw. das Gesamtüberleben?

2. Material und Methoden

2.1. Datensatz

Für diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, die in der Klinik für Chirurgie des UKSH Lübeck mit einer neuroendokrinen Neoplasie des Pankreas behandelt wurden. Um einen möglichst großen Beobachtungszeitraum zu erhalten und gleichzeitig einen ausreichenden Umfang an Daten zu gewährleisten, wurde die Zeitspanne vom 01.01.2000 bis inklusive 31.12.2019 gewählt. Für den Einschluss musste der Therapiebeginn in besagtem Zeitraum liegen, oder, wenn keine explizite Therapie durchgeführt wurde, das Diagnosedatum. Um eine möglichst präzise Nachbeobachtung zu erreichen, wurden Patienten ausgeschlossen, die zwar im Rahmen ihrer Erkrankung am UKSH Lübeck vorstellig wurden, deren Behandlung primär aber in einem anderen Haus stattfand. Ein Patient erhielt zwar den intraoperativen Zufallsbefund einer NEN des Pankreas, primär wurde er aber wegen eines fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Pankreas behandelt, weshalb er aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit ebenfalls ausgeschlossen wurde. Ein weiterer Patient erhielt die Diagnose einer pankreatischen NEN, er erschien aber zu keinen weiteren Terminen und die Abfrage beim Einwohnermeldeamt ergab für ihn den Status: „verschollen“.

Das UKSH Lübeck ist Teil des vom ENETS zertifizierten NET-Zentrums UKSH und gilt als europäisches Spitzenzentrum bei der Versorgung von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien. Die Patienten wurden regelmäßig über die NET-Sprechstunde einbestellt, nachuntersucht und interdisziplinär besprochen. Für die älteren Jahrgänge Anfang der 2000er Jahre waren bezogen auf die Rekrutierung und das Follow-up allerdings weniger Daten vorhanden, einige dieser Patienten waren zum Zeitpunkt der Erhebung auch bereits verstorben.

Die gesuchten Daten wurden dem Krankenhaus-Informationssystem ORBIS® entnommen. Im Jahr 2009 vollzog sich ein digitaler Wechsel in der Patientendokumentation des UKSH Lübeck. Daten aus der Zeit vor 2009, die noch

nicht digital eingespeist worden waren, wurden von Hand im klinikeigenen Archiv nachrecherchiert.

Bei erweiterten Fragen zum Grading bzw. der Morphologie entsprechender Neoplasien wurde, sofern eine hauseigene Journalnummer bestand, der direkte Kontakt mit dem pathologischen Institut des UKSH Lübeck aufgenommen.

2.2. Patientenkollektiv

Nach gründlicher Prüfung konnten 87 Patienten für die retrospektive Analyse eingeschlossen werden.

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den chirurgisch versorgten Patienten, welche prinzipiell als kurativ eingestuft wurden. Sie bildeten das primäre Kollektiv und umfassten 63 Patienten. Für die restlichen 24 Patienten, die nicht operiert und palliativ eingestuft worden waren, erfolgte eine gesonderte Auswertung. Funktionelle und nicht-funktionelle NEN wurden für diese Arbeit gemeinsam ausgewertet.

Das gesamte Kollektiv wurde zunächst anhand allgemeiner Merkmale untersucht. Anschließend wurde das Kollektiv differenziert in chirurgisch resezierte und konservativ/ palliativ therapierte Patienten. Für die chirurgisch Versorgten erfolgte eine Gliederung in einen präoperativen, operativen und postoperativen Abschnitt.

Im präoperativen Abschnitt wurden allgemeine Merkmale der Patienten erfasst, Daten zum klinischen Erscheinungsbild, sowie der Symptombdauer. Da die Surveillance Epidemiology and Ends Results (SEER) -Studie (Man et al., 2018) einen signifikanten Einfluss des Familienstandes auf das Überleben zeigen konnte, erfolgte hier eine Miterhebung. Eine Differenzierung in eine funktionelle und nicht funktionelle Neoplasie fand zudem statt.

Zum operativen Kapitel zählte die Differenzierung der Resektionsverfahren, unter Berücksichtigung der Invasivität der Verfahren, dem Einsatz einer robotisch assistierten Resektion und ihre Verteilung bzw. Entwicklung über die Jahre.

Im postoperativen Kapitel wurden die postoperativen Komplikationen, sowie die Krankenhausverweildauer analysiert. Die Komplikationen wurden gemäß der

Clavien-Dindo-Klassifikation (Clavien et al., 2009) eingeteilt. Postoperative Pankreasfisteln (POPF) folgten der Einteilung nach Bassi (Bassi et al., 2005). Die Übersichten zu den Klassifikationen nach Clavien-Dindo und Bassi finden sich im Anhang (Tabelle 13/ 14). Außerdem wurde hier das Staging und Grading der Patienten untersucht und Daten bezüglich des Rezidivverhaltens analysiert. Bei schon bei der Initialoperation fernmetastasierten Patienten wurde ein Rezidiv als Läsion einer neuen, bisher nicht betroffenen Lokalisation definiert. Darüber hinaus wurden Zeitpunkt und Lokalisation eines Erst-/ Zweit- und Drittrezidivs bestimmt.

Das Überleben bzw. die prognostischen Faktoren wurden abschließend in einem ersten Teil am Gesamtkollektiv untersucht, im zweiten Teil explizit für resezierte Patienten.

Da die Klassifizierungen der Tumoren über die Jahre einem stetigen Wandel unterlagen, wurden, wenn möglich, die Status reevaluiert und an das aktuelle UICC-Staging bzw. WHO-Grading adaptiert, um eine entsprechende Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Zunächst waren die Neoplasien nach der WHO-Klassifikation des Jahres 2000 eingeteilt worden, ab 2010 war diese angepasst worden, im Jahr 2017 trat die aktuelle Klassifikation in Kraft. Zur Re-Evaluation diente hier der Proliferationsindex bzw. Ki67-Index. Das Staging war ab 2006 gemäß der ersten TNM-Klassifikation nach ENETS für neuroendokrine Neoplasien erhoben worden, diese war 2017 zuletzt aktualisiert worden, auch hier erfolgte eine kritische Prüfung der jeweiligen Stadieneinteilungen. Beispielsweise erfolgte eine Hochstufung einer T1-Neoplasie zu einer T2-Neoplasie, da der Primarius 2cm bemaß, nach aktueller Klassifikation galt für sie somit die höhere Einstufung. Ebenfalls wurde ein Fall eines histologischen Mischtyps von MANEC in MINEN umbenannt. Bis 2017 war neben dem ENETS System auch das UICC bzw. AJCC-System geführt worden, seit 2017 sind diese allerdings vereinheitlicht worden. Für die Jahre vor 2006 konnte aufgrund der bis dato nicht vorhandenen Klassifikation für p-NEN nur sehr eingeschränkt reevaluiert werden. Vor 2006 orientierte sich das Staging von p-NEN nach den Maßgaben für pankreatische Adenokarzinome.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 26. Das Überleben wurde graphisch mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und Unterschiede bezogen auf das 5-Jahres-Überleben mit dem Log-Rank-Test berechnet. Als nicht parametrischer Test zur Untersuchung von Zusammenhängen kategorialer Variablen diente der Chi-Quadrat-Test. Als Signifikanzniveau wurde für p ein Wert $<0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Epidemiologie des Gesamtkollektivs

Das Kollektiv aller in dem dargestellten Zeitraum behandelten Patienten mit p-NEN umfasste insgesamt 87 Patienten, davon waren 50,6% (n=44) weibliche und 49,4% (n=43) männliche Patienten.

Das Alter befand sich für beide Geschlechter im Median bei 58 Jahren (range 15-86). Der Altersdurchschnitt für weibliche Patienten lag bei 54,7 (range 15-80) und für die Männer bei 59,7 Jahren (range 29-86).

Das mediane Follow-up betrug für das Gesamtkollektiv 59 Monate (range 12 Tage – 228 Monate).

36,8% (n=32) der Patienten verstarben in dem erhobenen Zeitraum, davon 71,9% (n=23) tumorbedingt. Das 5-Jahres-Überleben lag für das Gesamtkollektiv bei 71,6%.

3.2. Resezierte Patienten

3.2.1. Präoperative Daten

Bei 63 Patienten erfolgte eine Pankreasresektion. Das Kollektiv setzte sich aus 32 Frauen und 31 Männern zusammen. Das mediane Alter lag bei 56 Jahren. 38 Patienten (60,3%) waren verheiratet (siehe Tabelle 4).

36 (57,1%) Patienten klagten über klinische Beschwerden bei Diagnosestellung (siehe Tabelle 4). Die meisten symptomatischen Patienten fielen durch abdominelle Schmerzen (n=20) oder gastrointestinale Beschwerden (n=19) auf.

Zehn Patienten stellten sich mit klassischen Symptomen einer Hypoglykämie wie Schwitzen, Heißhunger und Kaltschweissigkeit vor, welche sich in der Nüchtern-Blutzuckermessung bestätigte. Bei allen diesen Patienten wurde ein Insulinom diagnostiziert.

Für 27 (42,9%) Patienten ergab sich ein Zufallsbefund im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen, bzw. im Zuge der Diagnostik einer anderweitigen Erkrankung (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Präoperative Merkmale p-NEN

Allgemein	n=63(%)
Geschlecht	
weiblich	32 (50,8)
männlich	31 (49,2)
Alter (Jahre)	
<i>Median (range)</i>	56 (15-86)
Familienstand	
verheiratet	38 (60,3)
ledig	12 (19,0)
geschieden	5 (7,9)
verwitwet	5 (7,9)
unbekannt	3 (4,8)
Symptome	
ja*	36 (57,1)
nein (Zufallsbefund)	27 (42,9)
*davon:	
- Abdomineller Schmerz	20 (31,8)
- Übelkeit/ Erbrechen	9 (14,3)
- Diarrhö	8 (12,7)
- Obstipation	2 (3,2)
- Gewichtsverlust	6 (9,5)
- Nachtschweiß	1 (1,6)
- Ikterus	3 (4,8)
- Hypoglykämie	10 (15,9)

- Exanthem	1 (1,6)
- Stuhlverfärbung	1 (1,6)
- Flush	1 (1,6)
Symptombdauer bis Diagnose (Wochen) <i>Median (range)</i>	32 (0,15-480)
Funktioneller Status	
<u>NF-p-NEN</u>	49 (77,8)
<u>F-p-NEN</u>	14 (22,2)
- Insulinom	11 (17,5)
- Gastrinom	1 (1,6)
- RFN: Glukagonom	2 (3,2)
Tumormarker	
<u>Chromogranin A</u> (präOP <i>bestimmt</i>)	25 (39,7)
- Pathologisch <i>erhöht</i>	12 (48,0)
- <i>Median (ng/ml) (range)</i>	264 (118-2173)
präOP: präoperativ NF-p-NEN: nicht-funktionelle pankreatische Neoplasie F-p-NEN: funktionelle pankreatische Neoplasie RFN: seltene funktionelle Neoplasie	

Eine funktionelle Aktivität wurde bei 22,2% der Patienten nachgewiesen. Den größten Teil stellen mit 17,5% die Insulinome dar. Ein Patient litt an einem Gastrinom. Bei zwei Patienten handelte es sich um eine seltene funktionelle Neoplasie (RFN) in Form eines Glukagonoms (siehe Tabelle 4). Mit 77,8% stellen die nicht-funktionellen Neoplasien (NF-p-NEN) den Großteil dar (siehe Tabelle 4). Zehn der 11 Insulinome, sowie das Gastrinom wurden mittels Hormondiagnostik diagnostiziert. Bei den Patienten mit Glukagonom sowie einem Patienten mit Insulinom wurde die abschließende Diagnose postoperativ mittels des histologischen Befundes gestellt.

Chromogranin A (CgA) war als Tumormarker für neuroendokrine Neoplasien in 25 Fällen initial bestimmt worden. Bei 48,0% der Patienten zeigte sich eine CgA Erhöhung mit einem medianen Wert von von 264ng/ml (range 118-2173) (siehe Tabelle 4).

3.2.2. Operative Daten

3.2.2.1. Resektionsverfahren

Tabelle 5: Resektionsdaten für resezierte p-NEN

OP-Verfahren	n=63(%)
Pankreaskopfresektion	18 (28,6)
- Kausch-Whipple-OP	8 (12,7)
- PPPD	10 (15,9)
Pankreasschwanzresektion	27 (42,9)
zentrale Pankreasresektion	2 (3,2)
totale Pankreatektomie	6 (9,5)
Enukleation	10 (15,9)
Multiviszeralresektion	5 (7,9)
Pfortaderresektion	6 (9,5)
Resektionsrand	
R0	55 (87,3)
R1	7 (11,1)
R2	1 (1,6)
PPPD: pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion	

Bei sechs Patienten (9,5%) wurde das Pankreas komplett reseziert. Eine Pankreaskopfresektion erhielten 18 (28,6%) und eine Pankreasschwanzresektion 27 (42,9%) Patienten. Eine zentrale Resektion erfolgte in zwei (3,2%) Fällen (siehe Tabelle 5). Zehn Patienten (15,9%) wurden parenchymsparend operiert mittels Tumorenukleation.

Insgesamt fünf Resektionen waren komplexe, multiviszzerale Eingriffe (siehe Tabelle 5). Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Whipple-OP mit Hemikolektomie. Drei Pankreaslinksresektionen wurden ebenfalls im multiviszzeralen Umfang reseziert. Hier wurden u.a. Gastrektomien, eine Jejunum-/ und Kolonsegmentresektion, sowie eine atypische Leberresektion und Zwerchfellresektion durchgeführt. Eine totale Pankreatektomie wurde mit einer Splenektomie, Gastrektomie und einer Pfortaderresektion erweitert. Insgesamt erfolgte eine Pfortaderresektion ergänzend bei sechs Operationen (siehe Tabelle 5).

Das Entfernen des tumorösen Gewebes im Sinne einer R0-Resektion gelang in 55 (87,3%) Fällen, eine R1-Resektion bestand in sieben (11,1%) Fällen. Ein Patient wurde R2-reseziert (siehe Tabelle 5).

Die jeweiligen Operationsverfahren der einzelnen Jahre sind Abbildung 1 zu entnehmen. Im Jahr 2001, 2006 und 2008 war keine p-NEN reseziert worden.

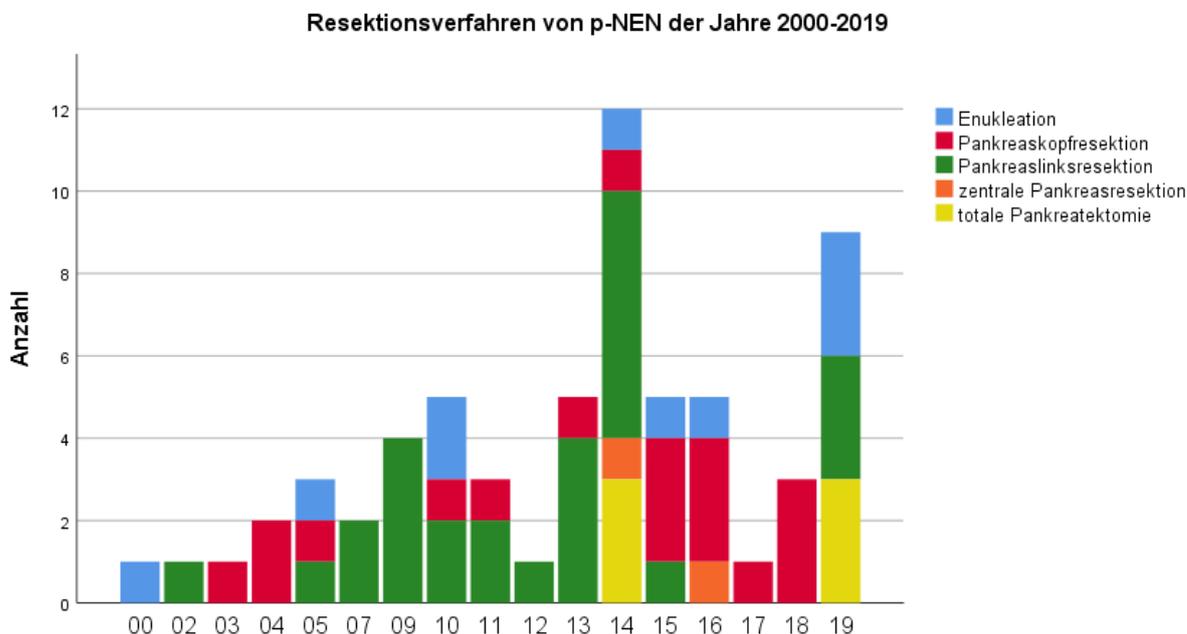


Abbildung 1: Operationsverfahren der Jahre 2000-2019

3.2.2.2. Resektionsform: konventionell und minimal-invasiv

Insgesamt wurden in den Jahren von 2000 bis 2019 von 63 Operationen 31 konventionell und 32 minimal-invasiv durchgeführt. Im Jahr 2001, 2006 und 2008 fanden keine Operationen an p-NEN statt. Insgesamt zeigte sich über die Jahre hinweg ein Trend zu vermehrt minimal-invasiv durchgeführten Verfahren ($p=0,087$) (siehe Abbildung 2).

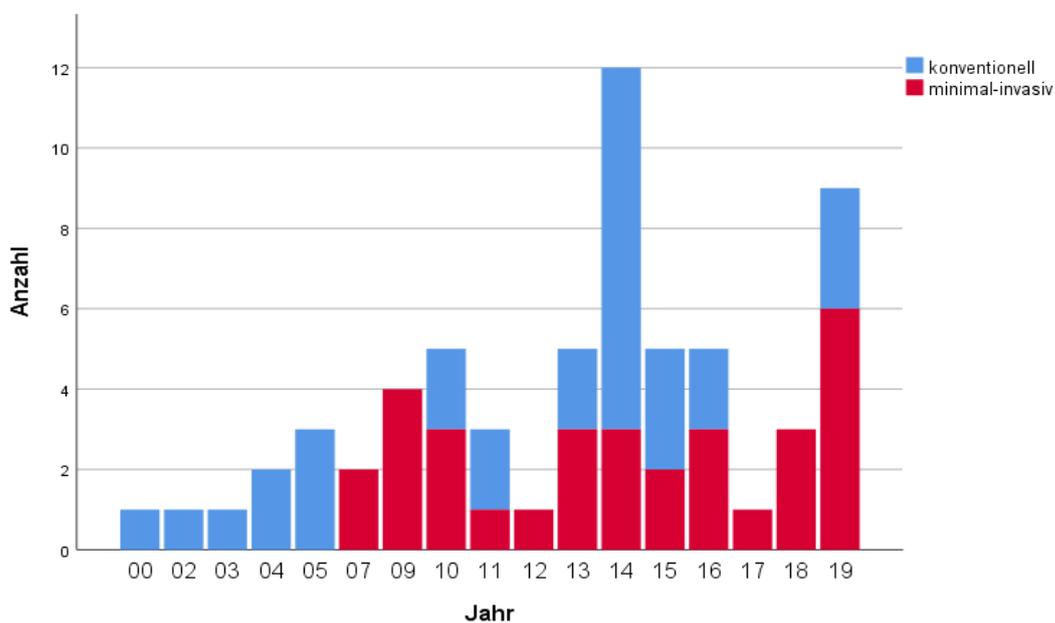


Abbildung 2: Operationen der Jahre 2000-2019 in Abhängigkeit des operativen Zugangsweges

Pankreaskopfresektionen erfolgten größtenteils konventionell (72,2%). Auch die totale Pankreatektomie wurde größtenteils (83,3%) konventionell operiert. Enukleationen (60,0%) und Pankreaslinksresektionen (70,4%) hingegen waren Verfahren, die in der Mehrheit minimal-invasiv durchgeführt wurden. Bei der zentralen Resektion war es mit je einem Fall (50,0%) ausgeglichen (siehe Abbildung 3).

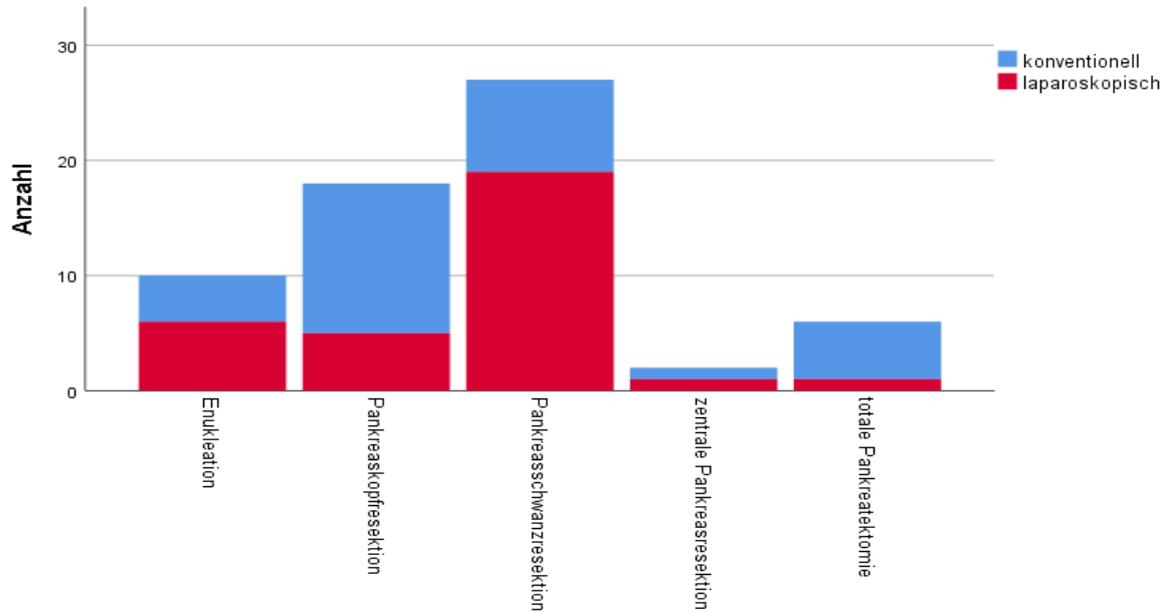


Abbildung 3: Operationsverfahren in Abhängigkeit des operativen Zugangsweges

3.2.2.3. DaVinci und Konversion

Zehn der 32 minimal-invasiven Verfahren wurden robotisch-assistiert operiert mittels DaVinci®-System. Darunter befanden sich drei (4,8%) Enukektionen, vier (6,3%) Pankreaskopfresektionen und drei (4,8%) Pankreasschwanzresektionen. Bei zwei Operationen wurde intraoperativ, aufgrund eines ausgedehnten Tumorbefalls von robotisch-assistiert auf offen-chirurgisch konvertiert. Es handelte sich dabei um zwei Pankreaskopfresektionen.

3.2.3. Postoperative Daten

3.2.3.1. Komplikationen und Verweildauer

Tabelle 6: Postoperative Komplikationen und Verweildauer für resezierte p-NEN

Postoperative Komplikationen	n=63 (%)
<u>Clavien-Dindo Klassifikation</u>	
0	17 (27,0)
1	6 (9,5)
2	13 (20,6)
3a	8 (12,7)
3b	14 (22,8)
4a	2 (3,2)
4b	2 (3,2)
5	1 (1,6)
<u>Postoperative Pankreasfistel</u>	
<u>Bassi-Klassifikation</u>	
BL	4 (6,3)
B	19 (30,2)
C	3 (4,8)
Verweildauer (Tage)	
<i>Median (range)</i>	15 (7-199)
<30 Tage	51 (82,3)
≥30 Tage	11 (17,7)
davon ICU	2 (0-103)
Clavien-Dindo: siehe Tabelle 13 im Anhang	
Bassi BL: biochemical leak	
Bassi B/ C: siehe Tabelle 14 im Anhang	
ICU: intensive care unit	

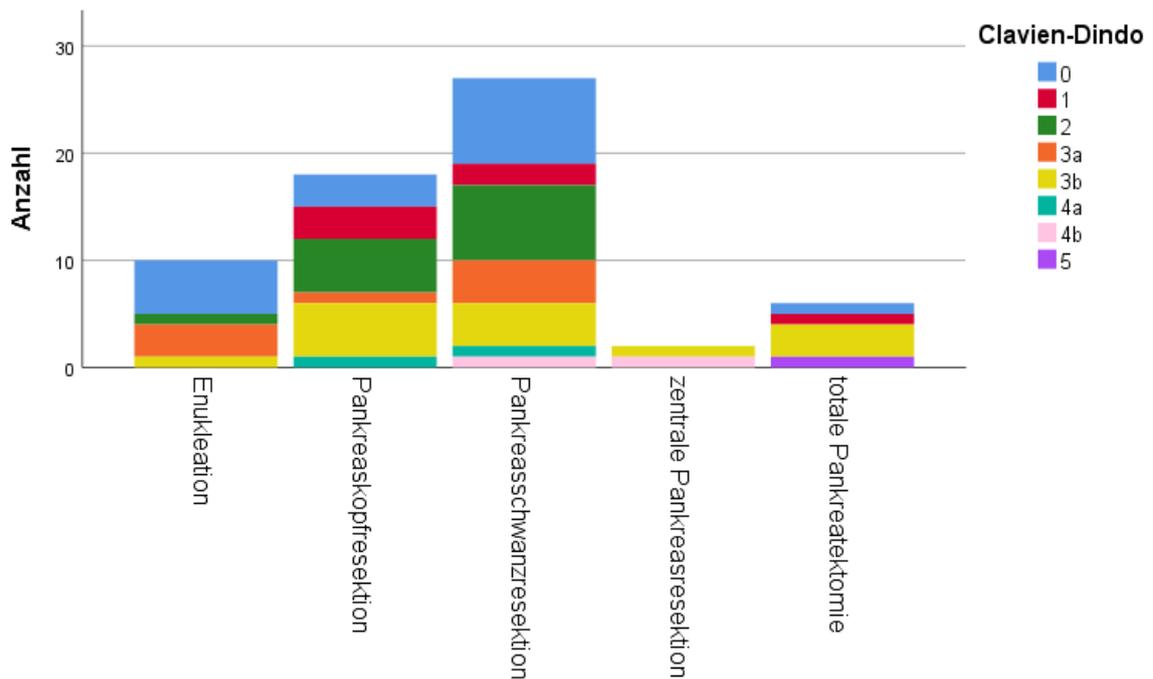


Abbildung 4: Operationsverfahren und ihr Komplikationsauftreten gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation

Von insgesamt 63 operativ versorgten Patienten entwickelten 46 (73,0%) eine postoperative Komplikation; bei 27 (42,9%) Patienten bestand eine schwerwiegende Komplikation (Clavien-Dindo $\geq 3a$). Ein Patient verstarb während des stationären Aufenthaltes. Bei 17 Patienten (27,0%) gestaltete sich der Verlauf komplikationslos (siehe Tabelle 6, Abbildung 4).

Eine Komplikation im Sinne einer postoperativen Pankreasfistel zeigte sich bei 26 (41,3%) Patienten. Darunter waren drei (4,8%) mit einer schweren Form der postoperativen Pankreasfistel (siehe Tabelle 6).

Pankreaskopfresektionen zeigten in sieben Fällen (38,9%) eine Komplikation $\geq 3a$ gemäß Clavien-Dindo. Bei den Pankreasschwanzresektionen waren es zehn Fälle (37,0%). Bei der parenchymsparenden Enukeation kam es in vier Fällen (40,0%) zu einer schweren Komplikation.

Die postoperative Krankenhausverweildauer lag im Median bei 15 Tagen (range 7-199). Für die intensivmedizinische (ICU) Liegezeit ergab sich ein Median von zwei

Tagen (range 0-103) (siehe Tabelle 6). Die mediane Verweildauer der Jahre 2000-2010 lag bei 18 Tagen versus 14 Tagen für die Jahre 2011-2019.

Für multiviszzerale Operationen zeigte sich im Vergleich keine signifikant höhere Komplikationsrate ($p=0,636$), das gleiche galt für Eingriffe, die eine Pfortaderresektion beinhalteten ($p=0,517$).

Eine Pankreasfistel (Bassi B/C) bildeten sich bei 33,3% ($n=6$) der Pankreaskopfresektionen. Für die Pankreasschwanzresektionen lag die Rate bei 37,0% ($n=10$) und bei den Enukeationen bei 40,0% ($n=4$).

Schwere Komplikationen (Clavien-Dindo $\geq 3a$) korrelierten signifikant ($p=0,006$) mit einer langen Krankenhausverweildauer (≥ 30 Tage). Dieser Zusammenhang zeigte sich auch für Pankreasfisteln ($p=0,034$). Bei Auftreten einer Komplikation \geq Clavien Dindo Grad 3a oder einer Pankreasfistel zeigte sich signifikant häufiger ein verlängerter ICU Aufenthalt. Für schwere Komplikationen lag der Median der ICU-Tage bei zehn Tagen gegenüber zwei Tagen bei den komplikationsärmeren Verläufen ($p=0,018$). Bei den Pankreasfisteln (Bassi B/C) lag die mediane ICU-Aufenthaltsdauer bei neun Tagen gegenüber fünf Tagen bei Patienten ohne Fistel ($p=0,013$).

3.2.3.2. Staging und pathohistologische Befunde

Tabelle 7: Staging und pathohistologische Einteilung für resezierte p-NEN

Staging	n=63(%)
Tumorlokalisation	
Pankreaskopf	27 (42,9)
Pankreasschwanz	26 (41,3)
Pankreascorpus	9 (14,3)
unbekannt	1 (1,6)
pT-Stadium	
pT1	24 (38,1)
pT2	20 (31,7)

pT3	16 (25,4)
pT4	3 (4,8)
pN-Stadium	
pNX	8 (12,7)
pN0	34 (54,0)
pN1	21 (33,3)
pM Stadium	
pMX	5 (7,9)
pM0	53 (84,1)
pM1	5 (7,9)
pM1a	5 (7,9)
pM1b	0 (0,0)
pM1c	0 (0,0)
Lymphgefäßinvasion (L)	13 (20,6)
Angioinvasion (V)	10 (15,9)
Perineuralscheideninvasion (Pn)	4 (6,3)
UICC Stadium	
I	22 (34,9)
IIa	12 (19,0)
IIb	3 (4,8)
IIIa	1 (1,6)
IIIb	17 (27,0)
IV	5 (7,9)
kein vollständiges Staging	3 (4,8)
Tumorgroße (cm)	
<i>Median (range)</i>	2,5 (0,4-15)
<2cm	23 (36,5)
≥2cm	40 (63,5)
Grading	
NET G1	33 (52,4)
NET G2	24 (38,1)
NET G3	2 (3,2)

NEC G3	0 (0,0)
MINEN	1 (1,6)
unbekannt	3 (4,8)
Zystischer Tumor	
ja	9 (14,3)
nein	54 (85,7)
UICC: Union for International Cancer Control NET: neuroendokriner Tumor NEC: neuroendokrines Karzinom MINEN: gemischte neuroendokrine/ nicht neuroendokrine Neoplasie	

Die Neoplasien waren zu annähernd gleichen Teilen im Pankreaskopf (42,9%) und Pankreasschwanz (41,3%) lokalisiert. Neun (14,3%) befanden sich zentral im Pankreascorpus (siehe Tabelle 7).

Die Größe des Primarius belief sich im Median auf 2,5cm, wobei 40 Patienten (63,5%) eine Tumorgöße ≥ 2 cm aufwiesen (siehe Tabelle 7).

Bei 22 (34,9%) Patienten wurde gemäß dem histologischen Befund das UICC Stadium I diagnostiziert und bei 15 (23,8%) Patienten das Stadium II. 18 (28,6%) Patienten zeigten ein Stadium III, wobei 17 (27,0%) davon im Stadium IIIb waren, also einen positiven Lymphknotenbefall (pN1) vorwiesen. Bei fünf (7,9%) Patienten bestand bereits eine Lebermetastasierung, sie waren damit im Stadium IV (siehe Tabelle 7).

52,4% (n=33) der operierten Patienten hatten im pathohistologischen Befund eine G1 Neoplasie. Im Median lag der Ki67-Index hier bei 1% (range 1-2). 38,1% (n=24) hatten einen Tumorgrad G2. Der mediane Ki-67-Index lag bei 5% (range 2-20). Ein Patient erhielt trotz eines Ki-67-Indexes von 2% eine G2 Diagnose. Die Mitoserate der Neoplasie zeigte eine Diskrepanz mit dem Ki-67-Index, weshalb die Neoplasie auf Basis der Mitoserate als G2- und nicht als G1-Neoplasie bewertet wurde. Zwei Patienten (3,2%) wiesen eine Neoplasie der Stufe G3 auf. Die Ki-67 Indizes lagen bei 25% und 40%. Kein operierter Patient hatte neuroendokrines Karzinom (NEC). Ein Patient (1,6%) zeigte eine MINEN mit einem Ki67-Index von 60% (siehe Tabelle 7).

Eine zystische p-NEN bestand bei neun (14,3%) Patienten (siehe Tabelle 7).

Tumoren des Pankreasschwanzes verzeichneten signifikant häufiger eine Tumorgöße $\geq 2\text{cm}$ als Tumoren des Kopfes oder des Corpus ($p=0,04$). Ebenso korrelierten die Tumorgöße und eine Lymphgefäß-/ ($p=0,02$) bzw. Angioinvasion ($p<0,001$) miteinander. Bei den Tumoren $<2\text{cm}$ bestand bei keinem Patienten eine Angioinvasion.

3.2.3.3. Outcome/ Rezidivaufreten

Von den 63 resezierten Patienten entwickelten neun Patienten (14,3%) ein Rezidiv. Ein Patient, der innerhalb von 30 Tagen postoperativ verstarb, wurde aus der Auswertung ausgeschlossen. Für R0-Resektionen ($n=55$) lag das Rezidivaufreten bei 12,7%, nach R1-Resektionen ($n=7$) bei 28,6%. Bezogen auf das Resektionsverfahren trat bei zwei von 18 (11,1%) Patienten nach Pankreaskopfresektionen ein Rezidiv auf sowie bei sieben von 27 (25,9%) nach Pankreasschwanzresektionen. Andere Resektionsverfahren blieben rezidivfrei.

3.2.3.3.1. Lokalisation und zeitliches Auftreten

Die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten eines Rezidives ($n=9$) lag bei 32 Monaten (range 5-117). Die mediane Dauer für das Auftreten eines Zweitrezidives ($n=4$) lag bei 66,5 Monaten (range 50-80) nach der Primäroperation. Ein Drittrezidiv ($n=2$) trat im Median nach 101 Monaten auf (97-105). Die Lokalisationen der jeweiligen Rezidive sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 8: Rezidivlokalisationen p-NEN

Lokalisation (n=62)			
Erstrezidiv n=9 (14,5%)		Zweitrezidiv n=4 (6,5%)	
		Drittrezidiv n=2 (3,2%)	
Leber	7 (11,3)	Leber	3 (4,8)
Peritoneum	1 (1,6)	Knochen	2 (3,2)
Lymphknoten	2 (3,2)	Peritoneum	1 (1,6)
Knochen	1 (1,6)	Niere	1 (1,6)
		Leber	2 (3,2)
		Lymphknoten	1 (1,6)
		Knochen	1 (1,6)

3.2.3.3.2. Rezidivfreies Überleben

Die mediane rezidivfreie Zeit lag bei 59,5 Monaten (range 1-228). Das 3-Jahres rezidivfreie Überleben lag bei 88,5%, das 5-Jahres rezidivfreie Überleben bei 83,7% und das 10-Jahres rezidivfreie Überleben bei 74,4%.

3.2.3.3.3. Überleben mit Rezidiv

Die Rezidivpatienten hatten eine 3-Jahres-Überlebensprognose ab Diagnosestellung des Rezidivs von 55,6% und eine 5-Jahres-Überlebensprognose von 33,3%.

3.2.3.3.4. Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben

In der rezidivfreien Überlebensanalyse zeigten sich als signifikante Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben das pT-Stadium (siehe Tabelle 9, Abbildung 5), der Lymphknotenstatus (pN - siehe Tabelle 9, Abbildung 6), eine Lymphgefäßinvasion (L-Stadium - siehe Tabelle 9, Abbildung 7), sowie der histopathologische Grad der Neoplasie (Grading - siehe Tabelle 9, Abbildung 8).

Tabelle 9: Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben bei p-NEN

	n=62 (%)	p (log-rank)
Funktionell aktiv	2 (3,2)	<i>p=0,301</i>
Minimal-invasive OP	4 (6,5)	<i>p=0,642</i>
Multiviszeralresektion	2 (3,2)	<i>p=0,09</i>
Pfortaderresektion	1 (1,6)	<i>p=0,875</i>
Resektionsrand		<i>p=0,499</i>
R0	7 (11,3)	
R1	2 (3,2)	
pT-Stadium		<i>p=0,002</i>
pT1	0 (0,0)	
pT2	2 (3,2)	
pT3	6 (9,7)	
pT4	1 (1,6)	
pN-Stadium		<i>p=0,006</i>
pN1	6 (9,7)	
Lymphgefäßinvasion		<i>p=0,04</i>
L1	4 (6,5)	
Grading		<i>p<0,0001</i>
G1	0 (0,0)	
G2	8 (12,9)	
G3	1 (1,6)	
Clavien-Dindo ≥3a	2 (3,2)	<i>p=0,195</i>
Bassi B/C	3 (4,8)	<i>p=0,562</i>
Verweildauer ≥30 Tage	1 (1,6)	<i>p=0,662</i>
Clavien-Dindo: siehe Tabelle 13 im Anhang		
Bassi: siehe Tabelle 14 im Anhang		

Das T-Stadium hatte einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben ($p=0,002$). Kein Patient mit einer Neoplasie pT1 erlitt ein Rezidiv. Nach fünf Jahren waren noch 94,7% der Patienten mit pT2 rezidivfrei. Für eine pT3 Neoplasie waren nach fünf Jahren noch 86,7% rezidivfrei. Bei einer pT4-Neoplasie waren nach fünf Jahren einer von zwei Patienten rezidivfrei (siehe Abbildung 5).

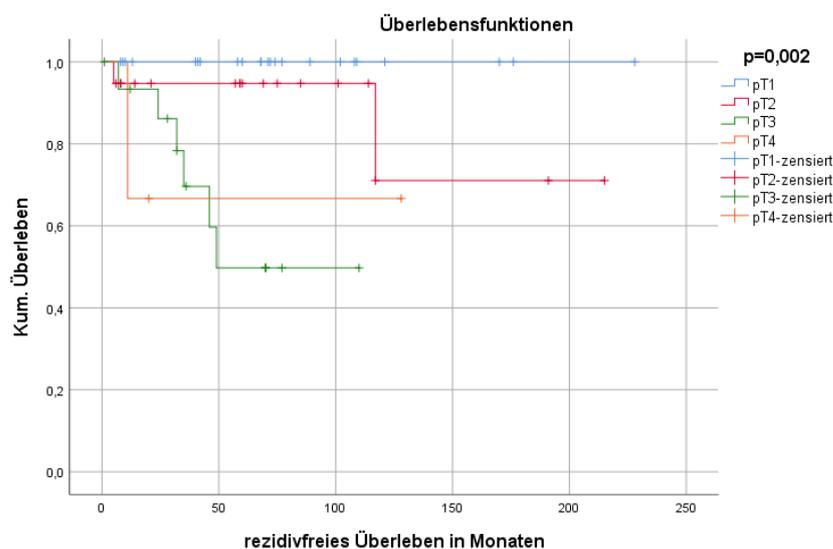


Abbildung 5: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Der Lymphknotenstatus zeigte ebenso einen signifikanten Einfluss auf die rezidivfreie Überlebenszeit ($p=0,006$). Nach fünf Jahren zeigten sich Patienten mit einem Stadium pN0 immer noch rezidivfrei. Bei einem pN1-Stadium waren nach 5 Jahren noch 85,0% rezidivfrei (siehe Abbildung 6). Patienten mit einem Stadium pNX ($n=8$) wurden ausgeschlossen.

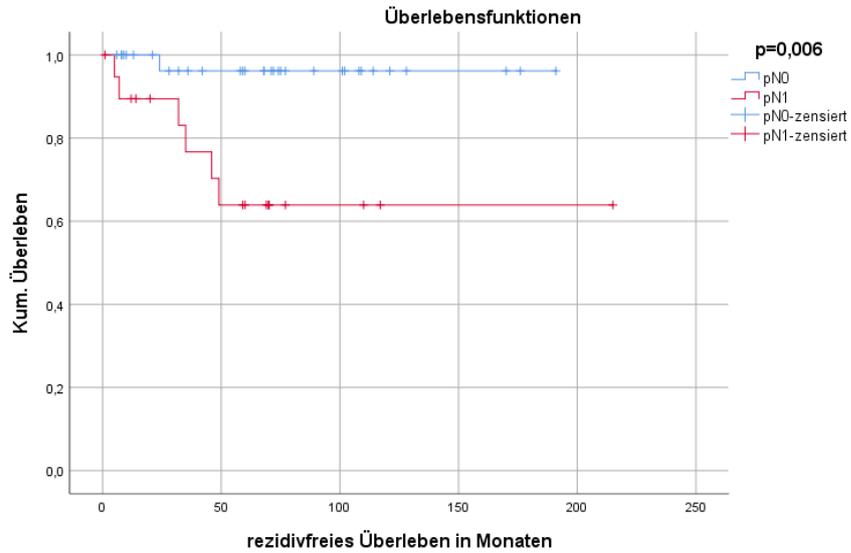


Abbildung 6: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom pN- Stadium

Eine Lymphgefäßinvasion zeigte sich als signifikanter Einflussfaktor für das rezidivfreie Überleben ($p=0,04$). Nach fünf Jahren waren noch 97,9% der Patienten mit einem Status L0 rezidivfrei. Bei einem L1-Status waren es nach fünf Jahren noch 81,8% (siehe Abbildung 7).

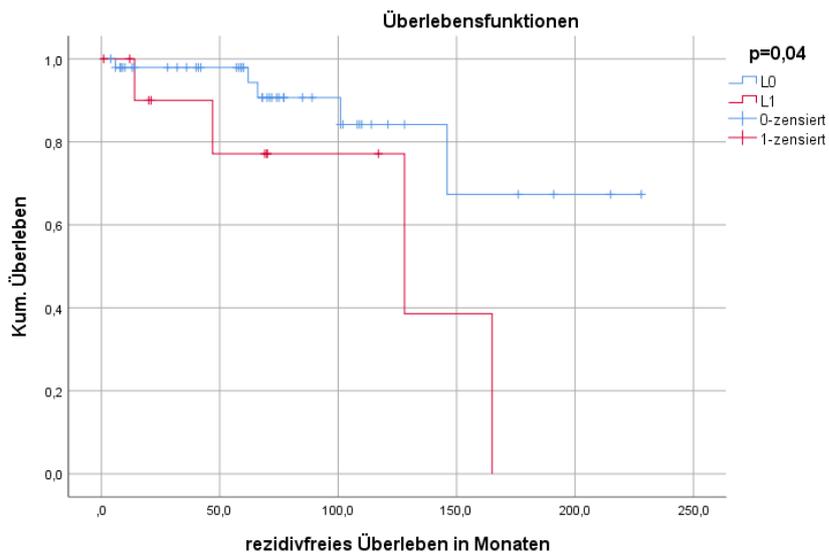


Abbildung 7: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphgefäßinvasion

Auch der Grad der Neoplasie wirkte sich signifikant auf das rezidivfreie Überleben aus ($p < 0,0001$). Kein G1-Patient entwickelte im Verlauf ein Rezidiv. Nach fünf Jahren waren noch 87,0% der G2-Patienten rezidivfrei. Von zwei G3-Neoplasien war nach 5 Jahren einer rezidivfrei (siehe Abbildung 8).

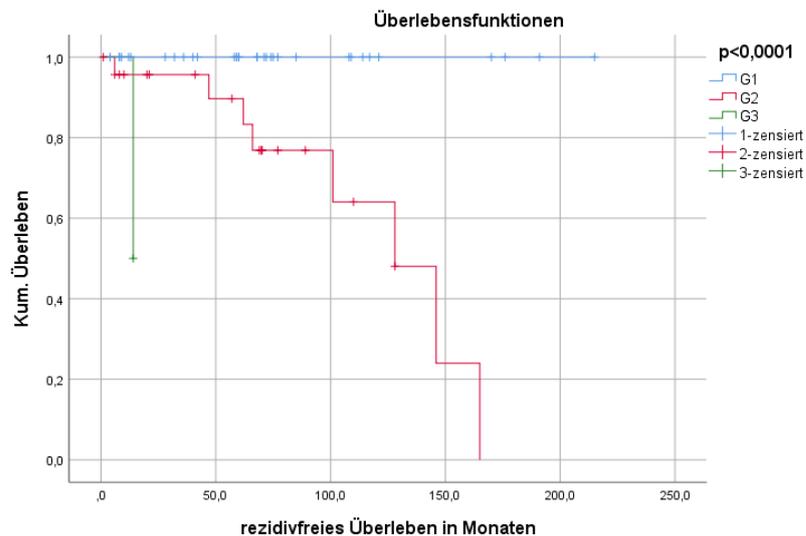


Abbildung 8: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgades

3.3. Nicht-reseziertes/ palliatives Kollektiv

Tabelle 10: Überblick nicht-reseziertes Kollektiv

Nicht-reseziertes Kollektiv/ palliatives Kollektiv	n=24(%)
Geschlecht	
männlich	12 (50,0)
weiblich	12 (50,0)
Alter	
Median (range)	63,5 (33-81)

Überleben (Monate)	
<i>Median (range)</i>	21 (2-100)
Symptome	
ja	17 (70,2)
nein	7 (29,2)
- gastrointestinal	15 (62,5)
- Gewichtsverlust	5 (20,8)
- Ikterus	1 (4,2)
UICC-Stadium	
I	0 (0,0)
IIa	0 (0,0)
IIb	0 (0,0)
IIIa	0 (0,0)
IIIb	1 (4,2)
IV	21 (87,5)
unbekannt	2 (8,2)
MX	2 (8,2)
M0	1 (4,2)
M1	21 (87,5)
1a	17 (70,8)
1b	1 (4,2)
1c	3 (12,5)
Grading	
G1	1 (4,2)
G2	10 (41,7)
G3	6 (25,0)
unbekannt	7 (29,2)
Therapie	
- Chemotherapie	12 (50,0)
- SSA	7 (29,2)
- PRRT	2 (8,2)
keine spezifische Therapie	5 (20,8)

Insgesamt handelte es sich um 24 (38,1%) Patienten, für die keine primäre Resektion des Primärtumors in Frage kam (Tabelle 10). Der Median für das Alter der Patienten bei Therapiebeginn bzw. Diagnose lag bei 63,5 Jahren.

Das mediane Gesamtüberleben für das palliative Kollektiv befand sich bei 21 Monaten (range 2-100) (Tabelle 10).

Annähernd alle Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV nach UICC (87,5%), ein Patient befand sich im Stadium IIIb. Sechs (25,0%) Patienten hatten eine Grad 3 Neoplasie, wovon drei ein neuroendokrines Karzinom (NEC) waren. Die mediane Tumorgöße des Primarius lag bei 4,3cm (range 1-15). 70,8% (n=17) der Patienten hatten Metastasen der Leber, 4,2% (n=1) zeigten ausschließlich extrahepatische Metastasen und bei 12,5% (n=3) lagen sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen vor (Tabelle 10).

Bei allen Patienten handelte es sich, sofern bekannt, um nicht-funktionelle Tumoren. Bei zwei Patienten war der funktionelle Status unbekannt.

Eine systemische Chemotherapie erhielten im palliativen Kollektiv 50,0% (n=12) der Patienten. Eine SSA-Therapie erhielten 29,2% (n=7) der Patienten. Zwei Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie in Kombination mit einer Radionuklid-Therapie (PRRT). Ein Patient hatte eine atypische Leberresektion mit Ziel eines Debulking der hepatischen Tumorlast erhalten. Fünf (20,8%) Patienten des Kollektivs hatten keine spezifische Tumorthherapie erhalten (Tabelle 10).

3.4. Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wurde zunächst am gesamten Kollektiv untersucht (n=87). Faktoren, die das operierte Kollektiv betreffen, wurden anschließend betrachtet.

Das Überleben wurde in eine 3-Jahres-Prognose (3-J-Ü) und eine 5-Jahres-Prognose unterteilt (5-J-Ü). Wenn nötig, wurde ein 1-Jahres-Überleben berechnet (siehe Tabelle 11).

3.4.1. Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs

3.4.1.1. Alter ≥ 65 Jahre

Die Patienten des Kollektivs waren im Median 58 Jahre alt (range 15-86). Bei einem Cut-off-Wert von 65 Jahren zeigte sich für ältere Patienten ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben ($p=0,004$) mit ≥ 65 Jahren (51,2%) versus <65 Jahren (80,6%) (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei p-NEN

Faktor (Gesamtkollektiv)	3-J-Ü %(n)	5-J-Ü %(n)	p (log-rank)
Alter (Jahre)			
<65	82,9 (49)	80,6 (48)	p=0,004
≥ 65	66,9 (19)	51,2 (16)	
Lokalisation			
Pankreaskopf	77,2 (28)	63,7 (25)	p=0,018
Pankreasschwanz	91,7 (26)	86,6 (24)	
pT-Stadium			
pT1	95,8 (22)	89,8 (21)	p<0,0001
pT2	84,7 (19)	79,0 (18)	
pT3	79,1 (16)	72,5 (15)	
pT4	41,8 (6)	31,3 (5)	

pN-Stadium			
pN0	89,9 (31)	85,8 (30)	p=0,019
pN1	75,1 (24)	67,0 (22)	
pM-Stadium			
pM0	95,9 (51)	90,9 (49)	p<0,0001
pM1	43,1 (10)	34,5 (9)	
Angioinvasion/ V			
V0	92,2 (51)	87,2 (49)	p<0,0001
V1	63,0 (13)	54,0 (12)	
Grading			
G1	90,5 (30)	86,4 (29)	p<0,0001
G2	79,7 (28)	71,5 (26)	
	1-J-Ü	3/5-J-Ü	
G3	30,0 (2)	-	

3.4.1.2. Lokalisation

Neoplasien des Pankreaskopfes gingen mit einem signifikant schlechteren Überleben einher ($p=0,018$). Für Neoplasien des Pankreaskopfes lag das 5-Jahres-Überleben bei 63,7%, für Neoplasien des Pankreasschwanzes waren es 86,6% (Tabelle 11, Abbildung 9).

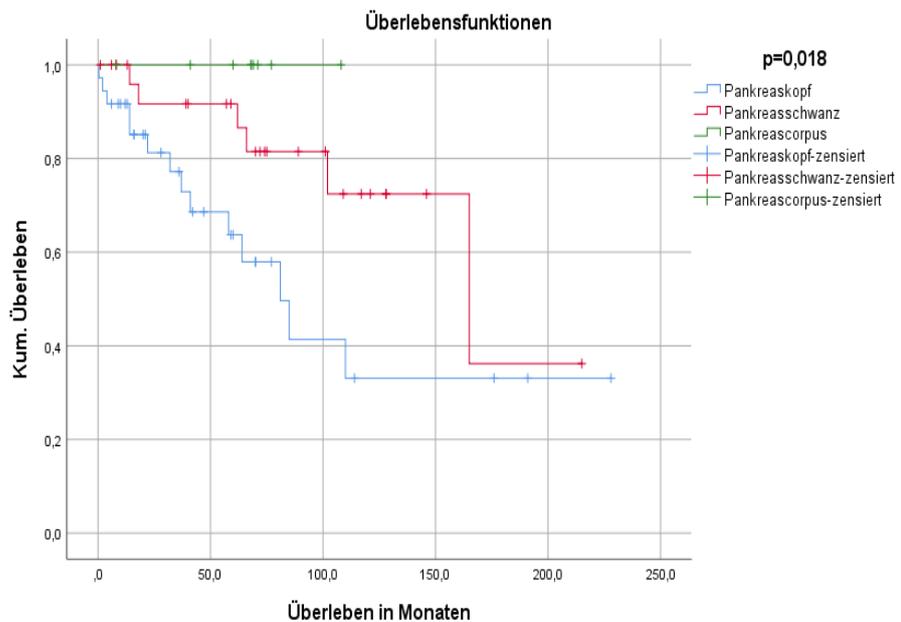


Abbildung 9: Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

3.4.1.3. pT-Stadium

Die Klassifikation des pT-Stadiums wirkte sich signifikant auf das Überleben aus ($p<0,0001$). Dabei sank die Überlebensrate mit zunehmendem pT-Grad. Für Patienten mit einem pT1 lag das Überleben nach fünf Jahren bei 89,8%, für Patienten mit einem pT4 waren es nur noch 31,3% (siehe Tabelle 9, Abbildung 10).

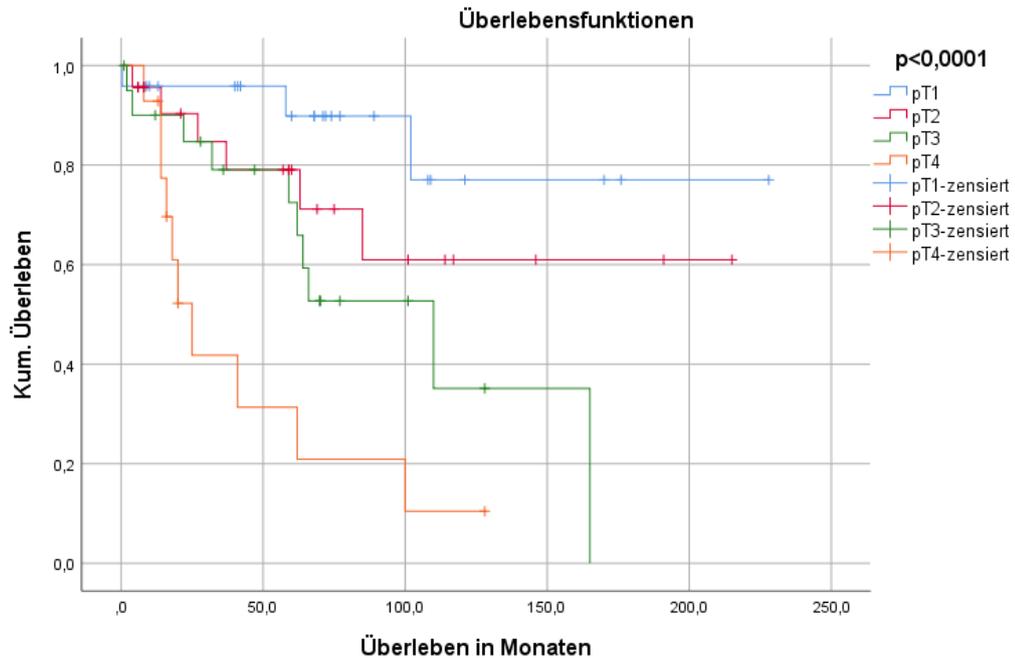


Abbildung 10: Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium

3.4.1.4. pN-Stadium

Ein vorhandener Lymphknotenbefall korrelierte mit einem schlechteren Überleben ($p=0,019$). Von Patienten mit N0-Stadium lebten nach fünf Jahren noch 85,8%. Lag ein pN1-Stadium vor, so waren es 67,0% (Tabelle 11, Abbildung 11). Die Patienten mit pNX-Stadium ($n=8$) wurden ausgeschlossen.

3.4.1.5. pM-Stadium

Auch eine Fernmetastasierung zeigte einen deutlichen Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p < 0,0001$). Lag ein pM1-Stadium vor, so war die Rate für das Überleben nach 5 Jahren bei 34,5%, bei denen mit pM0-Stadium hingegen lebten noch 90,9% (Tabelle 11, Abbildung 12).

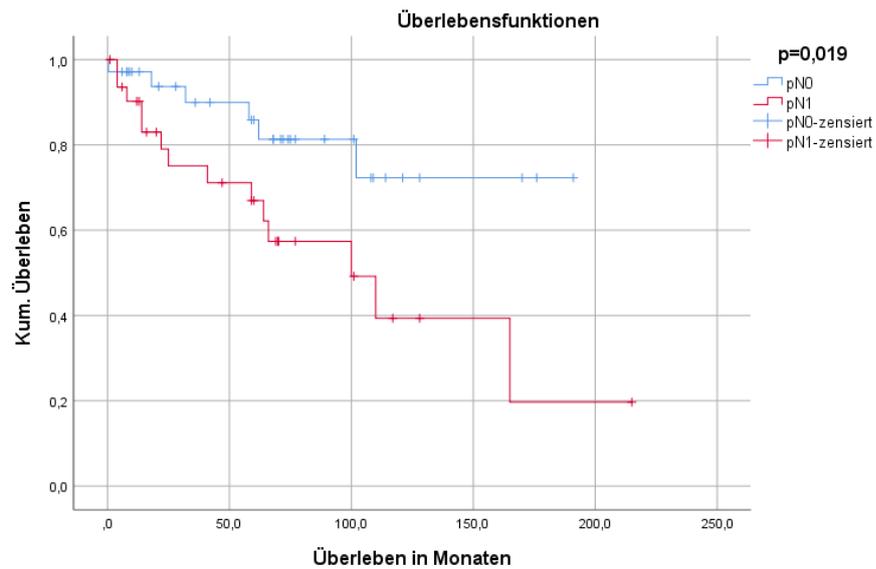


Abbildung 11: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium

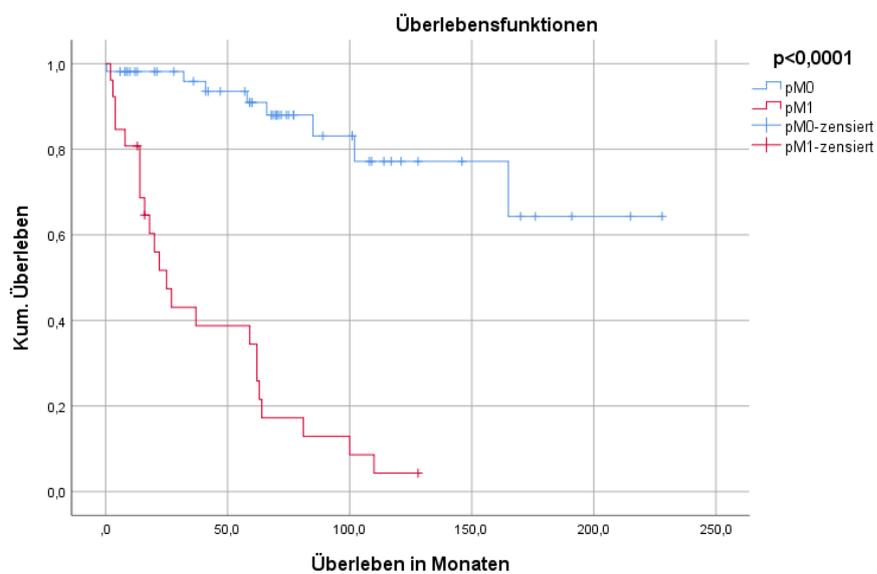


Abbildung 12: Überleben in Abhängigkeit vom pM-Stadium

3.4.1.6. Angioinvasion

Neben den klassischen TNM-Kriterien spielte auch eine Angioinvasion des Tumors eine Rolle ($p<0,0001$). Lag ein V0-Status vor, war das 5-Jahres-Überleben bei 87,2%. Für einen V1-Status hingegen lag es bei 54,0% (Tabelle 11).

3.4.1.7. Grading

Eine signifikante Korrelation zeigte das Überleben im Zusammenhang mit dem Grading der Patienten ($p < 0,0001$). 86,4% der G1-Patienten lebten nach fünf Jahren noch, für die G2-Patienten war die Rate 71,5%. Aufgrund einer kleineren Anzahl an G3-Patienten und dem deutlich kürzeren Überleben dieser Gruppe wurde eine 1-Jahres-Prognose mit 30% gestellt (Tabelle 11, Abbildung 13).

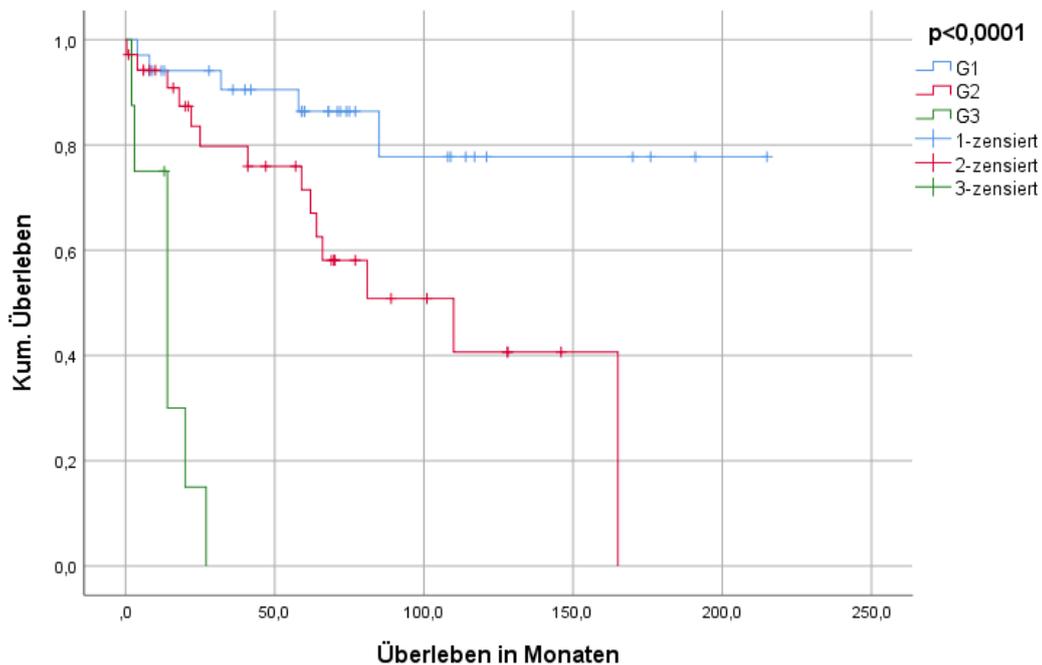


Abbildung 13: Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrades

Das Geschlecht ($p=0,72$) und der Familienstand ($p=0,919$) zeigten keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben. Dies galt auch für den funktionellen Status einer Neoplasie ($p=0,292$), eine zystische Tumorausprägung ($p=0,441$) und das Vorhandensein von Symptomen ($p=0,948$).

3.4.2. Operationsbezogene Prognosefaktoren

3.4.2.1. Operiert vs. Nicht operiert

63 Patienten erhielten eine Resektion der p-NEN. Nicht-operierte Patienten hatten ein signifikant schlechteres 5-Jahres-Überleben (28,6%), als Operierte (88,6%) ($p < 0,0001$) (Tabelle 12, Abbildung 14).

Eine minimal-invasive Operation zeigte gegenüber einer konventionellen Operation keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ($p = 0,182$). Ebenso hatten das Auftreten einer postoperativen Komplikation nach Clavien-Dindo $\geq 3a$ ($p = 0,186$) und eine lange Krankenhausliegezeit mit 30 Tagen und mehr ($p = 0,367$) keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben.

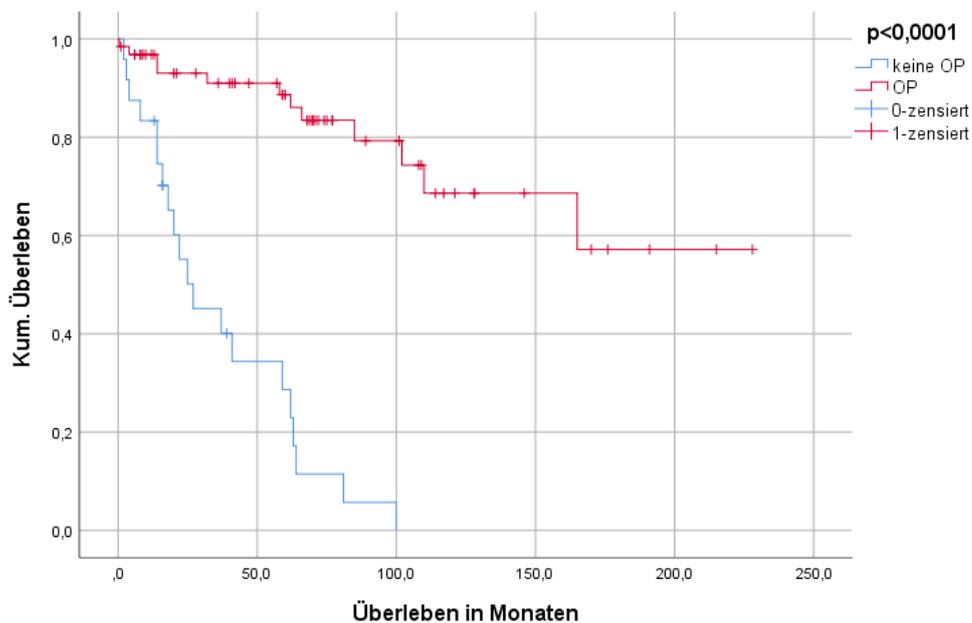


Abbildung 14: Überleben in Abhängigkeit einer operativen oder konservativen Therapie

3.4.2.2. Resektionsrand

Auch ein tumorfreier Resektionsrand hatte einen deutlichen Einfluss auf das Überleben ($p < 0,0001$). Bei erfolgreicher R0-Resektion betrug die 5-Jahres-Überlebensrate 90,8%, bei R1-Resektion 64,3% (Tabelle 12).

3.4.2.3. Rezidivaufreten

Das rezidivfreie Überleben zeigten einen signifikanten Zusammenhang zum Gesamtüberleben ($p = 0,005$). Für rezidivfreie Patienten lag das Überleben nach fünf Jahren bei 92,1%, im Falle eines Rezidivs bei 68,6% (Tabelle 12).

Tabelle 12: Operationsbezogene Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben

Faktor	3-J-Ü n(%)	5-J-Ü n(%)	p (log-rank)
OP			
ja	45 (91,0)	38 (88,6)	p<0,0001
nein	11 (45,1)	6 (28,6)	
Resektionsrand			
R0	51 (93,6)	50 (90,8)	p<0,0001
R1	5 (85,7)	4 (64,3)	
Rezidiv			
nein	48 (95,1)	47 (92,1)	p=0,005
ja	8 (80,0)	7 (68,6)	

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war es, einen differenzierten Überblick über das Kollektiv der Patienten mit einer neuroendokrinen Neoplasie des Pankreas zu liefern. Darüber hinaus sollten die chirurgischen Verfahren genau beleuchtet werden und Daten zu den postoperativen Komplikationen analysiert werden. Außerdem wurde das Rezidivverhalten untersucht und prognostische Faktoren für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben erhoben.

4.1. Epidemiologie des Gesamtkollektivs

Mit einer Kollektivgröße von 87 Patienten lag diese Untersuchung über dem Schnitt vergleichbarer Studien anderer Zentren [(Rossi et al., 2020); (Harhira et al., 2020)]. Die Geschlechterverteilung von 50,6% (n=44) weiblichen Patienten und 49,4% (n=43) männlichen Patienten war annähernd ausgeglichen, was mit epidemiologischen Studien zu p-NEN vergleichbar ist (Sackstein et al., 2018). Auch das Alter, welches im Median bei 58 Jahren lag, deckte sich mit den Angaben anderer Studien (Halfdanarson et al., 2008). Im Vergleich zur größten epidemiologischen Studie zu pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien aus den USA lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben mit 71,6% jedoch deutlich über dem amerikanischen Wert mit 54% (Man et al., 2018). Nach zehn Jahren waren im Lübecker Gesamtkollektiv immer noch 46,5% der Patienten mit einer p-NEN am Leben. Dies kann mehrere Gründe haben. Zum einen lag der Erhebungszeitraum der vorliegenden Studie zwischen den Jahren 2000 und 2019. In der amerikanischen Studie waren es die Jahre 1973-2012. Insbesondere in den letzten 10-20 Jahren sind große Fortschritte in der Onkologie erzielt worden, auch für Patienten mit einer NEN haben sich die Prognosen verbessert (Man et al., 2018). Zum anderen ist das vorliegende Kollektiv wesentlich kleiner als in der amerikanischen Studie und damit weniger repräsentativ. Gemessen an anderen Studien war das Follow-up dieser Untersuchung mit einem Median von 59 Monaten überdurchschnittlich lang (Bu et al., 2018).

4.2. Resezierte Patienten

4.2.1. Präoperative Daten

63 Patienten waren am UKSH Lübeck aufgrund ihrer p-NEN zwischen den Jahren 2000 und 2019 operiert worden. Die Verteilung entsprach mit 50,8% (n=32) Frauen und 49,2% (n=31) Männern der des Gesamtkollektivs. Die resezierten Patienten waren mit einem Median von 56 Jahren jedoch zwei Jahre jünger als die Gesamtheit.

57,1% (n=36) der Patienten zeigten Symptome bei Diagnosestellung. Diese waren in den meisten Fällen ein unspezifischer, abdomineller Schmerz (31,7%), sowie gastrointestinale Beschwerden (30,2%). Diese Klinik deckt sich mit Angaben aus der Literatur (Lee et al., 2012). Die Insulinome (n=11) machten sich in zehn von 11 Fällen durch klassische Symptome einer Hypoglykämie bemerkbar. Das Gastrinom fiel klinisch durch Übelkeit und Erbrechen auf, sowie starke epigastrale Schmerzen, was am Ehesten in einer Überproduktion an Magensäure und den damit verbundenen rezidivierenden Ulcera begründet lag. Die Glukagonome (n=2) waren u.a. durch einen raschen Gewichtsverlust aufgefallen, von Dermatosen in Form eines Erythema necrolyticum migrans ist nicht berichtet worden. Die mediane Symptombdauer bis zur Diagnosestellung betrug 32 Wochen, im Maximum waren es 480 Wochen. Dies unterstreicht die Schwierigkeit in der Diagnosestellung einer p-NEN, da aufgrund unspezifischer Symptome oftmals Monate vergehen, bis eine Diagnose feststeht, was die Gefahr einer Metastasierung erhöhen kann.

Mit 77,8% bildeten nicht-funktionelle Neoplasien den Großteil. In Studien wird der Anteil von NF-p-NEN mit 60-90% angegeben, womit sich das Kollektiv im erwarteten Bereich befand (Lee et al., 2012).

Der Chromogranin A-Wert war bei 25 Fällen präoperativ bestimmt worden, knapp die Hälfte davon (n=12) lieferten pathologische Werte. In der Literatur wird die Sensitivität der CgA-Bestimmung mit 73% angegeben (Hofland et al., 2018). Außerdem sollte darauf geachtet werden, stets dasselbe Assay zu verwenden, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Da CgA insbesondere in den ersten Jahren dieser Studie nicht systematisch getestet wurde und sich die Assays über knapp 20 Jahre verändert haben, ist die Aussagekraft eingeschränkt. Zudem haben viele

Erkrankungen, wie Nierenerkrankungen, kardiale Erkrankungen und Gastritiden einen starken Einfluss auf den CgA-Wert (Hofland et al., 2018). Prinzipiell stellt der CgA-Wert jedoch einen geeigneten Parameter zur Erfassung einer initialen Tumorlast dar, sowie als Verlaufspareter.

4.2.2. Operative Daten

Das häufigste Operationsverfahren war mit 42,9% (n=27) die Pankreasschwanzresektion. Das zweithäufigste Verfahren war die Pankreaskopfresektion mit 28,6% (n=18). Eine parenchymsparende Resektion in Form einer Enukleation erfolgte in zehn (15,9%) Fällen. Auch in anderen Untersuchungen präsentierte sich die distale Pankreasresektion als häufigstes Verfahren, gefolgt von einer Resektion des Pankreaskopfes (Mintziras et al., 2019).

Das Kollektiv zeigte mit einem Anteil von 50,8% laparoskopischen Eingriffen einen deutlich höheren Wert als Vergleichsstudien, wo der Anteil nur bei ca. 17% lag (Mintziras et al., 2019). Die Klinik für Chirurgie der Universitätsklinik Lübeck ist ein, als eines von wenigen Häusern deutschlandweit, ausgewiesenes Referenzzentrum auf dem Gebiet der Pankreaschirurgie. Die hohe Expertise und die langjährige Erfahrung, insbesondere auf dem Gebiet der minimal-invasiven Chirurgie, stellen eine Erklärung für die Differenz der Statistik dar. Die laparoskopische Chirurgie hat sich mittlerweile in den meisten chirurgischen Teilgebieten etabliert und ihr Anteil an den gesamten Operationsverfahren wächst von Jahr zu Jahr (Philipose et al., 2017). Auch die Lübecker Patienten zeigten im Hinblick auf den operativen Zugangsweg über die Jahre hinweg einen Trend hin zu laparoskopischen Verfahren ($p=0,087$). Waren zwischen den Jahren 2000 und 2009 42,9% der Operationen minimal-invasiv geführt, ließ sich zwischen 2010 und 2019 ein Anteil von 53,1% berechnen.

Für komplexe, multiviszzerale Operationsverfahren konnte sich kein Trend ableiten lassen ($p=0,319$). Operationen mit einer Pfortaderresektion wurden jedoch signifikant häufiger ab dem Jahr 2010 durchgeführt ($p=0,008$).

In den letzten Jahren wurde in Lübeck eine weitere Resektionstechnik eingeführt: Roboter-assistierte Resektion. Hier erfolgte im Rahmen der Indikationsstellung eine

strenge Patientenselektion. Patienten ohne größere abdominelle Operationen in der Vorgeschichte, ohne starkes Übergewicht, sowie Tumorbefunde ohne Invasion großer Gefäße waren Kandidaten für ein robotisch-assistiertes Verfahren. Dabei wurde über die Jahre hinweg die Indikationsstellung ausgeweitet (Bausch et al., 2018). 31,3% (n=10) der minimal-invasiven Eingriffe erfolgten mit robotischer Unterstützung. Zwei dieser Verfahren wurden intraoperativ auf eine Laparotomie konvertiert, hier gestaltete sich die Tumormasse bei der Exploration als lokal infiltrierend.

Studien sehen den Resektionsrand als möglichen prognostischen Faktor für das Gesamtüberleben von Patienten mit p-NEN (Zhang et al., 2019). Die kurative Therapie der p-NEN erfolgt mittels R0-reseziertem Tumor. Dies gelang in 87,3% (n=55) der Operationen. Vergleichbare Studien kamen auf einen Anteil von 84,9% R0-Resezierte (Zhang et al., 2019).

4.2.3. Postoperative Daten

4.2.3.1. Komplikationen und Verweildauer

Obwohl sich die Mortalitätsrate der Pankreaschirurgie heutzutage auf einem sehr niedrigen Niveau bewegt, ist die Morbiditätsrate stets relativ hoch geblieben (Cardini et al., 2019). Auch in diesem Kollektiv konnten ähnliche Beobachtungen angestellt werden. 27,0% (n=17) der Patienten verzeichneten einen gänzlich komplikationslosen Verlauf, 30,1% (n=19) entwickelten leichte Komplikationen. Bei 42,9% (n=27) der Patienten kam es zu einer schweren Komplikation. Ein Patient darunter verstarb während des postoperativen stationären Aufenthalts. Bezüglich des Komplikationsauftretens waren dabei minimal-invasive und offene Vorgehen vergleichbar ($p=0,224$). Dies zeigte sich auch in der Literatur (Ishida und Lam, 2020). Bezogen auf das Resektionsausmaß des Lübecker Kollektivs bestand bei totalen Pankreatektomien eine Quote von 60,0% (n=4) für eine Komplikation $\geq 3a$ nach Clavien-Dindo. Bei Teilresektionen waren es 40,4% (n=19) und bei parenchymsparenden Resektionen 40,0% (n=4). Multiviszerale ($p=0,636$) und Pfortaderresektionen ($p=0,512$) gingen ebenfalls nicht mit einem höheren Anteil schwerer Komplikationen (\geq Clavien-Dindo 3a) einher. Zu diesem Ergebnis kam

auch eine schwedische Studie zu komplexen, abdominellen Operationsverfahren. Hier zeigten multiviszzerale Resektionen ebenfalls kein erhöhtes Komplikationsauftreten als weniger radikale Verfahren bei p-NEN (Hasselgren et al., 2016). Eine komplexe chirurgische Therapie mit Aussicht einer R0-Resektion sollte damit gemäß den Autoren in jedem Fall in Betracht gezogen werden.

Postoperative Pankreasfisteln (POPF) sind eine der häufigsten Komplikationen bei Operationen am Pankreas (Bassi et al., 2005). Sie treten in bis zu 45% nach Eingriffen am Pankreas auf (Bassi et al., 2016). Das Kollektiv zeigte eine Quote von 34,9% (n=22). Vier Patienten entwickelten lediglich ein „Biochemical leak“ in Form eines erhöhten Amylase-Werts im drainierten Sekret, was streng genommen nicht als echte Fistel zu zählen ist. 22 Patienten bekamen eine echte Pankreasfistel >B gemäß Bassi-Klassifikation (siehe Tabelle 14), darunter befanden sich drei Patienten mit einer schweren Form, im Sinne eines Organversagens bzw. einer Sepsis.

Schwere Komplikationen ($p=0,006$) und POPF ($p=0,034$) hatten häufiger eine lange Verweildauer (≥ 30 Tage) zur Folge. Studien zum postoperativen Verlauf von Patienten, die sich einer Pankreasoperation unterzogen, zeigten, dass sich die Liegezeit im Median zwischen 12 und 19 Tagen befand (Søreide et al., 2016). Mit einem medianen postoperativen Krankenhausaufenthalt von 15 Tagen zeigten diese Daten Kongruenz mit unseren Erhebungen. Die Ergebnisse zeigten erwartungsgemäß, dass mit Auftreten einer schweren Komplikation oder einer POPF auch der Bedarf an intensivmedizinischer Versorgung steigt. Es zeigte sich ein verlängerter medianer ICU-Aufenthalt von sieben Tagen für komplikationsreiche Verläufe versus zwei Tagen für unkomplizierte Verläufe.

Studien konnten zeigen, dass Patienten mit einem Pankreastumor stark davon profitierten, in einem „High-Volume-Center“ operiert zu werden. Nicht nur die Anzahl jährlicher Pankreasoperationen und damit die Erfahrung waren vergleichsweise höher als in anderen Kliniken. Trotz der Tatsache, dass in High-Volume-Centers vergleichsweise schwerere Tumorstadien operiert wurden als in kleineren Kliniken, lag die Rate für R0-Resektionen höher (20.5% vs. 25.9%), bei gleichzeitig kürzerer Krankenhausverweildauer (9 vs. 12 Tage). Auch das Gesamtüberleben war signifikant höher (20,3 vs. 15,7 Monate) (Lidsky et al., 2017). Zu einem solchen

Zentrum zählt als Maximalversorger und Referenzzentrum für die Pankreaschirurgie auch das UKSH Lübeck.

Generell sind Daten zu postoperativen Komplikationen bei p-NEN überschaubar. Ein systematisches Review zu dieser Thematik zeigte je nach Operationsverfahren ein Auftreten schwerer Komplikationen in bis zu 58% und eine Krankenhaussterblichkeit von bis zu 6% (Jilesen et al., 2016). Das vorliegende Kollektiv zeigte eine Krankenhaussterblichkeit von 1,6%.

Die mediane Verweildauer der Jahre 2000-2010 lag bei 18 Tagen gegenüber 14 Tagen für die Jahre 2011-2019. Mit Blick auf die vergleichsweise kürzere Verweildauer der zweiten Dekade könnte die Einführung des DRG-Systems 2004 eine Rolle spielen. Das statistische Bundesamt errechnete eine durchschnittliche Verweildauer von 9,7 Tagen im Jahr 2000 gegenüber 7,3 Tagen im Jahr 2017 (Schelhase, 2019). Des Weiteren etablierte sich Anfang der 2000er Jahre das aus den USA adaptierte System der Fast-Track-Chirurgie. Dieses führte zu einer Wandlung einiger perioperativer Maßnahmen wie beispielsweise die Verkürzung der präoperativen Nüchternphase, der Verzicht auf eine präoperative Darmspülung, den vermehrten Einsatz einer totalen intravenösen Anästhesie anstelle einer Inhalationsnarkose, einer reduzierten Volumentherapie und der Mobilisation und Kostenaufbau noch am OP-Tag. Diese Maßnahmen führten erwiesenermaßen zu einer rascheren Rehabilitation der operierten Patienten (Schwenk et al., 2009). Die Fast-Track-Chirurgie könnte eine weitere Erklärung für die kürzere Verweildauer darstellen.

4.2.3.2. Staging und pathohistologische Befunde

Die Neoplasien des Kollektivs waren zu annähernd gleichen Teilen im Pankreaskopf (n=27) und Pankreasschwanz (n=26) lokalisiert. In neun Fällen lag die Neoplasie im Corpus des Pankreas. Andere Studien sehen bei der Lage im Pankreas ebenfalls ähnliche Verteilungen für den Pankreaskopf (46%/ n=140) und den Pankreasschwanz bzw. -corpus (54%/ n=163) (Keutgen et al., 2016).

Der größte Teil der operierten Patienten (34,9%) befand sich im UICC Stadium I der Erkrankung, also frei von Lymphknoten- oder Fernmetastasen und mit einem Tumor

<2cm. Zu beachten ist jedoch, dass die Operierten im Vergleich zum nicht-operierten Kollektiv niedrigere Krankheitsstadien aufwiesen. Das Staging kann also nicht als repräsentativ für die Gesamtheit der p-NEN gesehen werden. Ein fortgeschrittenes Stadium ab Stadium IV gilt oft als inoperabel, Stadium IIIb hängt von der Ausprägung und Infiltration des Primarius ab (Ishida und Lam, 2020).

Dennoch befanden sich unter den 63 Patienten mit Operation 21 mit Lymphknotenbefall und fünf mit Fernmetastasen, alle ausschließlich in der Leber. Die Leber ist das bevorzugte Organ neuroendokriner Tumoren des Pankreas für eine Fernmetastasierung. Bis zu 80% der Fernmetastasen befallen die Leber (Riihimäki et al., 2016).

Insulinome sind in 90% als gutartig einzustufen (Okabayashi, 2013). Für Insulinome dieses Kollektivs konnten ähnliche Beobachtungen angestellt werden. Sieben von 11 Insulinomen waren <2cm, zehn von 11 Insulinomen waren frei von Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Nur in einem Fall lag ein bösartiges Insulinom vor, dass sich bereits im UICC Stadium IV befand.

Für die Tumorgöße des Primarius gilt bei NF-p-NEN, dass sie in bis zu 70% ≥ 2 cm sind (Ishida und Lam, 2020). Beim untersuchten Kollektiv lag der Wert bei 69,4%. Entsprechend große Tumoren zeigten darüber hinaus in bis zu 50% der Fälle ein N1-Stadium (Falconi et al., 2016). In der vorliegenden Studie hatten sogar 52,5% der Patienten mit einer NF-p-NEN ≥ 2 cm einen N1-Status.

Auswertungen der letzten Jahre zeigen, dass besonders die Zufallsbefunde von nicht-funktionellen Neoplasien <2cm stetig zunehmen (Lee et al., 2019). Für das Kollektiv zeigte sich ein ähnlicher Trend. Von insgesamt 15 (23,8%) Fällen, in denen Patienten entsprechend kleine NF-p-NEN vorwiesen, wurden fünf zwischen den Jahren 2000 und 2010 diagnostiziert und zehn Patienten zwischen 2011 und 2019. Studien sehen als Grund hierfür den vermehrten Einsatz der Schichtbildgebungen und des endoskopischen Ultraschalls (Kuo et al., 2013). Die immer höher auflösenden Bildgebungsverfahren ermöglichen die Detektion immer kleinerer Neoplasien, welche sich dann zunehmend als radiologischer Zufallsbefund präsentieren könnten. Eine Studie aus 2013 zu inzidentellen p-NEN-Befunden sah eine Malignität in bis zu 53% der Fälle. Auch hier wurden die vermehrten

Zufallsbefunde dem höherfrequenten Einsatz der Computertomographie und ihrer technischen Weiterentwicklung zugeschrieben (Gallotti et al., 2013).

Für nicht-funktionelle Neoplasien <2cm steht für die Patienten mehr und mehr auch ein observierendes Verfahren zur Debatte, da sie im Verlauf auch ohne Resektion nur in den wenigstens Fällen eine Größenprogredienz aufweisen oder Metastasen ausbilden (Gaujoux et al., 2013). Dennoch zeigten Überlebensanalysen einen signifikanten Überlebensvorteil auch für kleine resezierte Tumoren (Ishida und Lam, 2020). Im vorliegenden Kollektiv zeigte kein Tumor <2cm Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, eine Angioinvasion oder eine Perineuralscheideninvasion. Lediglich ein Patient mit einem Tumor <2cm hatte eine Lymphgefäßinvasion. Somit unterstreicht auch die Auswertung dieses Kollektivs die These, dass es sich bei nicht-funktionellen Neoplasien <2cm oftmals um lokal begrenzte Neoplasien handelt, die keine Infiltration in benachbartes Gewebe aufweisen.

Für das Grading findet in erster Linie der Ki67-Index Verwendung, eine weitere Möglichkeit ist die Bestimmung der Mitoserate. Wie in der aktuellen S2k-Leitlinie für NEN empfohlen, galt auch für dieses Kollektiv in erster Linie der Ki67-Index. Die Mitoserate gestaltet sich im Klinikalltag als weniger praktikabel und nicht so einheitlich verbreitet wie der Proliferationsindex mittels Ki67. Über die Hälfte der Patienten hatte einen hochdifferenzierten Tumor Grad 1 (52,4%). Entscheidend für die Aggressivität einer p-NEN ist auch ihre Einteilung in hoch- und niedrigdifferenziert. Keiner der operierten Patienten litt unter einem niedrigdifferenzierten Karzinom (NEC). Ein Patient wies trotz eines hohen Ki67-Indexes von 60% mit einem UICC Stadium von II eine relativ geringe Tumormasse auf. Das lag daran, dass es sich dabei um ein MINEN handelte, welches morphologisch gesehen einen Mischtyp darstellt. Zwei Patienten mit einem G3-Tumor hatten mit 5cm und 15cm eine relativ große Tumormasse zu verzeichnen. Des Weiteren zeigten beide eine Angioinvasion, ein Patient litt dabei zusätzlich an Lymphknoten- und Fernmetastasen. Für den anderen Fall war das Staging nicht komplettiert worden und galt deshalb als NX, MX. Das Kollektiv zeigte allerdings, dass es bei jedem Tumorgrad zu einer Metastasierung kommen kann, sowohl G1, G2, als auch G3 Patienten verzeichneten Fernmetastasen. Bei G1 Tumoren entwickelten 3,0% (n=1) eine Lebermetastase, bei den G2-Tumoren waren es 12,0% (n=3). Somit wird

deutlich, dass auch hochdifferenzierte Tumoren durchaus malignes Potenzial in sich tragen.

Zystische neuroendokrine Neoplasien des Pankreas stellen eine Besonderheit dar und sind differentialdiagnostisch äußerst schwer zu trennen von anderen zystischen Läsionen des Pankreas. Bei der großen Mehrheit pankreatischer Neoplasien handelt es sich um solide Formen. Neoplastische Zysten machen einen Anteil von 15% aller Neoplasien des Pankreas aus. Hier eignet sich eine ultraschallgestützte Feinnadelpunktion zur Diagnostik (Thorlacius et al., 2014), wie sie auch am UKSH Lübeck verwendet wurde. 14,3% (n=9) der Patienten hatten eine zystische Form einer p-NEN. Die Herausforderung in der Diagnosestellung liegt hierbei, schnellstmöglich zwischen maligner und weniger maligner zystischer Neoplasie zu unterscheiden. Da es sich bei neuroendokrinen Neoplasien um eine Rarität handelt, ist es wichtig, diese Differentialdiagnose bei einer zystischen Läsion des Pankreas im Kopf zu behalten. Das machen auch die unterschiedlich fortgeschrittenen Tumorstadien der Patienten mit zystischer Tumorausprägung deutlich. Hier waren bis auf das UICC Stadium IIIa alle Tumorstadien vertreten.

4.2.3.3. Outcome/ Rezidivaufreten

Einer der wichtigsten qualitativen Parameter nach der operativen Entfernung einer Neoplasie ist das rezidivfreie Überleben. Gerade bei pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien, die häufig metastasieren, ist es von entscheidender Bedeutung, das Tumorgewebe möglichst vollständig zu resezieren.

Eine Studie aus Südkorea mit 544 Patienten analysierte die Rezidivdaten von Patienten mit resezierter p-NEN. Die Zahl der nicht-funktionellen Neoplasien lag, ähnlich wie im vorliegenden Kollektiv, bei 80% (vgl. 77,8%). Die südkoreanischen Patienten zeigten ein rezidivfreies 5-Jahres- und 10-Jahres-Überleben von 86,4% und 81,3%. Der Anteil an Patienten, die ein Rezidiv entwickelten, lag bei 13,7%. Eine andere Studie sah ein Rezidivaufreten sogar in bis zu 35% der Fälle (Wong et al., 2014). Das Überleben ab Auftreten eines Rezidivs lag im Median bei 22,6 Monaten (range 0,4-126,9) (Hanbaro et al., 2019).

Die Zahlen zeigten Ähnlichkeiten mit denen dieses Kollektivs. Das rezidivfreie Überleben lag hier nach fünf Jahren bei 83,7% und nach zehn Jahren bei 74,7%. 14,5% (n=9) aller Operierten entwickelte im Verlauf ein Rezidiv. Das Überleben nach Rezidivaufreten lag für das Lübecker Kollektiv im Median bei 38 Monaten (range 1-120).

Die Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs lag im Median bei 32 Monaten (range 5-117), wobei 66,7% (n=6) ein Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre postoperativ entwickelten und 22,2% (n=2) innerhalb der ersten fünf Jahre. Ein Patient bildete erst 117 Monate nach der Operation ein Rezidiv aus. Bislang existiert kein Konsens bezüglich der Follow-up-Strategien für neuroendokrine Neoplasien. Gerade für p-NEN zeigen sich sehr variable Muster im Hinblick auf das zeitliche Auftreten und das Verteilungsmuster eines Rezidivs (Singh et al., 2018). Auch das vorliegende Kollektiv zeigte sowohl intra- als auch extrahepatische Metastasen, sowie ein zeitlich sehr variables Auftreten eines Erstrezidivs. Ein gesicherter Benefit für ein engmaschiges Follow-up konnte bislang nicht endgültig bewiesen werden. Dem potenziell positiven Aspekt des frühen Detektierens eines Rezidivs muss die erhöhte Strahlenbelastung und das damit verbundene gesteigerte Risiko einer zweiten malignen Tumorerkrankung gegenübergestellt werden. Letztlich stellt sich auch die Frage einer Kosteneffektivität, wenn der zahlreiche Einsatz entsprechend aufwendiger Bildgebungsverfahren nicht die notwendige Evidenz vorweisen kann. Experten empfehlen den Einsatz eines 3-Phasen-Spiral-CTs oder MRTs jährlich für drei Jahre, anschließend alle ein bis zwei Jahre bis zu zehn Jahren post operationem. Die Experten sehen keinen unmittelbaren Bedarf für ein engmaschiges Follow-up bei Patienten mit einer resezierten G1-Neoplasie, einer Neoplasie <2cm ohne positiven Lymphknotenstatus, und Insulinome jeder Größe, wenn der Lymphknotenstatus ebenfalls negativ ist (Singh et al., 2018). Im vorliegenden Kollektiv blieben G1-Neoplasien und Neoplasien <2cm ebenfalls rezidivfrei. Ein reseziertes Insulinom mit N0-Status zeigte im Verlauf jedoch ein Rezidiv, weshalb die Expertenmeinung dahingehend zu hinterfragen ist. Trotz variierender Tumorentitäten sollten die Leitlinien zum Follow-up von resezierten p-NEN weiter vereinheitlicht werden, um eine bestmögliche Nachversorgung der Patienten zu ermöglichen. Zu diesem Zweck sollte weiter an hochqualitativen NEN-

Registern gearbeitet und entsprechende Studien durchgeführt werden, um die Erkenntnisse zur Risikostratifikation zu validieren.

Die primäre Lokalisation für ein Rezidiv war sowohl in Vergleichsstudien [(Hanbaro et al., 2019); (Wei et al., 2014)] als auch in der vorliegenden Studie die Leber. Dennoch zeigten sich auch Rezidive abseits der Leber, beispielsweise als renale, peritoneale oder ossäre Metastase. Hanbaro et al. zeigten zudem ungewöhnliche Rezidivlokalisationen in der Haut und supraklavikulären Lymphknoten. Das Follow-up sollte demnach stets eine gründliche klinische Untersuchung beinhalten, eine Messung des Tumormarkers Chromogranin A, sowie eine vollständige Bildgebungsdiagnostik in Form eines multiphasischen CTs bzw. MRTs (Hanbaro et al., 2019).

Als prognostisch relevante Faktoren ergaben sich in der südkoreanischen Studie das Grading der Neoplasie, wobei eine G3-Einstufung das höchste Risiko für ein Rezidiv barg, Lymphknotenmetastasen/ N1, sowie eine eventuell vorhandene Invasion von Lymphgefäßen/ L1, Venen/ V1 oder eine perineurale Invasion/ Pn1. Ein Resektionsrand R1 zeigte ebenfalls ein höheres Risiko, ein Rezidiv auszubilden (Hanbaro et al., 2019).

Für diese Studie stellten sich mit signifikant höherem Risiko zur Rezidivausbildung das pT-Stadium des Patienten heraus ($p=0,002$), wobei ein T1-Tumor das geringste Risiko hatte und ein T3-Tumor das größte. Von drei T4-Tumoren entwickelte einer ein Rezidiv. Dieser Fall hatte mit einem Überleben von drei Monaten nach Auftreten des Rezidivs jedoch fast die schlechteste Überlebensbilanz. Ebenfalls prognostisch ungünstig im Hinblick auf ein Rezidiv zeigte sich im Kollektiv ein N1-Stadium ($p=0,006$), ein L1-Status ($p=0,04$) und ein höheres Grading ($> G1$) ($p<0,0001$). Kein Patient mit einem Tumor der Stufe G1 entwickelte im Verlauf ein Rezidiv. Von zwei G3 Tumoren entwickelte einer ein Rezidiv. Interessanterweise zeigte der Resektionsrand im Lübecker Kollektiv keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten eines Rezidivs ($p=0,499$). Der Resektionsumfang stellt somit in der vorliegenden Studie einen geringeren Einfluss auf die Rezidivausbildung dar als das lokale Tumordinfiltrationsausmaß und der Differenzierungsgrad.

Diskutiert werden in der Literatur ebenfalls der operative Zugangsweg [(Zhang et al., 2019); (Han et al., 2018)] sowie der Umfang der Resektion (Zhang et al., 2019)

als möglicher Einflussfaktor auf ein Ausbilden eines Rezidivs. Zhang et al. beobachteten fünfmal weniger Rezidive nach laparoskopischen Eingriffen gegenüber konventionellen Eingriffen ($p < 0,001$). Han et al. jedoch sahen hierzu keinen signifikanten Unterschied. Am Beispiel der distalen Pankreatektomie zeigte sich eine Rezidivrate von 17,3% für konventionelle Operationen versus 7,1% für laparoskopische Operationen ($p = 0,142$). Eine komplexe Operation mit Resektion großer Gefäße ging laut Zhang et al. mit einem vierfach höheren Risiko einher, im Verlauf ein Rezidiv zu entwickeln. Eine weitere Studie zeigt zudem, dass das Auftreten einer postoperativen Pankreasfistel mit einem höheren Risiko assoziiert ist, ein Rezidiv zu bilden (Serrano et al., 2016).

Diese Thesen konnten mit den Ergebnissen des Lübecker Kollektivs nicht bekräftigt werden. Weder ein konventionelles Operationsverfahren noch eine multiviszerale oder eine Pfortaderresektion waren signifikant mit dem vermehrten Auftreten von Rezidiven verknüpft. Patienten, die eine schwere Komplikation (Clavien-Dindo $\geq 3a$) zeigten, eine Pankreasfistel postoperativ entwickelten, oder sich länger als 30 Tage in stationärer Behandlung befanden, hatten kein erhöhtes Risiko an einem Rezidiv zu leiden. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen F-p-NEN und NF-p-NEN im Rezidivverhalten.

Zu dem Schluss, dass sich postoperative Komplikationen weniger auf das Ausbilden von Rezidiven auswirken, kommt auch eine Studie von Valente et al. des Royal Free Hospital in London. Bei einem vergleichbaren Beobachtungszeitraum lag die Rezidivrate mit 28,5% jedoch deutlich höher als in der vorliegenden Studie (vgl. 14,5%). Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs war mit 11,7 Monaten beim Londoner Kollektiv gegenüber 32 Monaten beim Lübecker Kollektiv zudem deutlich kürzer (Valente et al., 2017).

Aufgrund der heterogenen Angaben in der Literatur zu Risikofaktoren für eine Rezidivausbildung nach resezierter pankreatischer neuroendokriner Neoplasie, sollten weitere Studien zur Evaluierung entsprechender Faktoren erfolgen. Dieses Wissen ist essenziell, um auch im Hinblick auf das Follow-up der Patienten einheitliche Standards festlegen zu können.

4.3. Nicht-reseziertes/ palliatives Kollektiv

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit lag auf den chirurgisch versorgten p-NEN-Patienten. Dennoch soll auch ein Überblick über das konservativ therapierte Kollektiv gegeben werden. Prinzipiell galt dieses Kollektiv als palliativ und wurde somit keiner chirurgischen Therapie im Sinne eines kurativen Ansatzes unterzogen. Der Median für das Alter der Patienten bei Therapiebeginn bzw. Diagnose lag mit 63,5 Jahren 7,5 Jahre höher als beim operierten Kollektiv (vgl. 56 Jahre).

Das mediane Gesamtüberleben für das palliative Kollektiv war mit 21 Monaten (range 2-100) im Gegensatz zum medianen Gesamtüberleben von 68 Monaten (range 12 Tage- 228 Monate) beim operierten Kollektiv deutlich kürzer (Tabelle 10).

Erwartungsgemäß befanden sich annähernd alle Patienten im UICC Krankheitsstadium IV (87,5%). Ein Patient befand sich im Stadium IIIb, er verzeichnete jedoch mit 8cm Durchmesser einen sehr großen Tumor, der in der Probenexzision auch eine Angioinvasion zeigte. Ein Viertel der Patienten wies den höchsten Tumorgrad (G3) vor, davon handelte es sich in der Hälfte der Fälle um ein neuroendokrines Karzinom (NEC). Die mediane Tumorgöße des Primarius lag bei 4,3cm (range 1-15) und war somit knapp 2cm größer als beim resezierten Kollektiv (vgl. 2,5cm). Die Hauptlokalisation der Fernmetastasen war auch in diesem Kollektiv die Leber. 70,8% (n=17) der Patienten hatten Metastasen der Leber, 4,2% (n=1) zeigten ausschließlich extrahepatische Metastasen und bei 12,5% (n=3) lagen sowohl hepatische als auch extrahepatische Metastasen vor. Bei den extrahepatischen Metastasen handelte es sich ausnahmslos um ossäre Metastasen, bei zwei Patienten kamen zusätzlich pulmonale Metastasen hinzu (Tabelle 10).

Das Kollektiv wies, sofern bekannt, ausnahmslos nicht-funktionelle Neoplasien vor. Das deckt sich mit Angaben der Literatur, in denen funktionelle Tumoren generell in einem früheren Stadium erkannt werden und nur selten zu einer palliativen Einschätzung führen (Lee et al., 2019).

Die Erstlinientherapie bei p-NEN mit hohem Metastasierungsgrad stellt die systemische Chemotherapie dar (Cives et al., 2016). Diese erhielten im palliativen Kollektiv 50,0% (n=12) der Patienten (Tabelle 10). Dabei kamen gemäß Leitlinie die

Kombinationen aus Streptozotocin (STZ) und 5-Fluorouracil (5-FU) bzw. Capecitabin und Temozolomid zum Einsatz. Für hochgradige, gut differenzierte Neoplasien, die nicht resektabel sind, empfiehlt die ENETS den Einsatz von Somatostatin-Analoga (SSA) (Garcia-Carbonero et al., 2016). Eine SSA-Therapie erhielten 29,2% (n=7) der Patienten (Tabelle 10). Aufgrund des oft trägen Wachstums des Tumors ist der ideale Zeitpunkt zur Gabe von SSA bisher noch nicht abschließend geklärt. Studien konnten jedoch einen Vorteil für die Symptomkontrolle funktioneller Neoplasien herausfinden, sowie einen generellen anti-proliferativen Effekt (Caplin et al., 2014). Zwei Patienten erhielten eine systemische Chemotherapie in Kombination mit einer Radionuklid-Therapie (PRRT) (Tabelle 10). Studien der letzten Jahre zeigten hierzu ein gutes Ansprechen für Patienten mit fortgeschrittenen p-NEN. Bis zu 70% der Patienten zeigten im Verlauf keinen weiteren Tumorprogress (Hirmas et al., 2018). Auch die Lebensqualität zeigte sich in Studien durch eine adäquate Symptomkontrolle stark verbessert (Khan et al., 2011). Ein Patient hatte eine atypische Leberresektion mit Ziel eines Debulking der hepatischen Tumorlast erhalten. Trotz inoperablem Primarius zeigte der Patient mit einem Überleben von 25 Monaten ein längeres Überleben als der Median des Kollektivs. Fünf (20,8%) Patienten des Kollektivs hatten keine spezifische Tumortherapie erhalten (Tabelle 10).

Nach wie vor ist die Studienlage zur konservativen Therapie fortgeschrittener pankreatischer neuroendokriner Neoplasien dünn. Dennoch gibt es eine ganze Bandbreite von therapeutischen Optionen, auch wenn kein kurativer Therapieansatz mehr verfolgt werden kann. Sie reicht von systemischen Chemotherapeutika, über molekular-zielgerichtete Verfahren (mTOR-Inhibitoren), leberspezifische Therapieverfahren (Ablationen/ Embolisationen) bis hin zu palliativ-chirurgischen Verfahren wie einem Debulking der Leber (Akirov et al., 2019).

4.4. Gesamtüberleben

Eine Kernfrage, die Patienten sich und den behandelnden Arzt bei Diagnose einer malignen Tumorerkrankung stellen, ist die Frage nach der

Überlebenswahrscheinlichkeit. Für neuroendokrine Tumoren des Pankreas ist diese aufgrund ihrer ausgesprochenen Rarität und Heterogenität schwierig zu beantworten. Dennoch ist es gerade aufgrund der immer weiter steigenden Inzidenz von p-NEN entscheidend, besonders im Hinblick auf die therapeutische Herangehensweise, diese so präzise wie möglich einschätzen zu können.

In die Überlebensanalyse wurden für den ersten Teil alle 87 Patienten mit einbezogen. Im zweiten Teil erfolgte eine Analyse prognostischer Faktoren speziell für operierte Patienten. Somit war ein Vergleich zwischen operiertem und nicht-operiertem Kollektiv möglich, außerdem konnten Prognosefaktoren für das Gesamtbild der p-NEN untersucht werden, was die Aussagekraft repräsentativer gestaltete.

4.4.1. Prognosefaktoren des Gesamtkollektivs

Als einer der wichtigsten prognostischen Faktoren gilt die WHO- sowie die UICC-Klassifikation. Sie geben Auskunft über das Grading bzw. das Staging eines Patienten. Die Klassifikationssysteme erfuhren über die Jahre eine stetige Veränderung und Weiterentwicklung. Die aktuellen Klassifikationen aus dem Jahr 2017 gelten mittlerweile als etablierter Standard im klinischen Alltag und bieten darüber hinaus auch eine valide Aussagekraft über das Überleben des Patienten (Lee et al., 2019).

Des Weiteren sollte für alle Patienten einer p-NEN das Staging über den TNM-Befund hinaus durch den L/ V/ Pn-Status komplettiert werden (Dong et al., 2020).

Auch in diesem Kollektiv konnten sich das Grading und das TNM-Stadium als signifikanter prognostischer Faktor erweisen.

Als zentraler Prognosefaktor für das Gesamtkollektiv zeigte sich mit sehr signifikantem Ergebnis das Grading nach WHO-Klassifikation. Dies war bereits durch mehrere Studien bestätigt worden [(Tracht et al., 2017); (Lee et al., 2019)]. Zeigte sich im pathologischen Befund eine G1 Neoplasie, lebten nach fünf Jahren noch 90,5% der Patienten. Für eine G2 Neoplasie lag die Rate bei 79,7%. Keiner der insgesamt acht Patienten, deren p-NEN ein G3 vorwies, war länger als drei Jahre nach Diagnosestellung noch am Leben. Bei sehr begrenzter Fallzahl

errechnete sich ein 1-Jahres-Überleben von 30,0%. In der Literatur schwanken die Angaben zum Überleben bei Tumoren mit einem WHO Grad G3. Zu beachten ist, dass streng unterschieden werden muss zwischen einer hochdifferenzierten (NET) und niedrigdifferenzierten (NEC) G3-Neoplasie. Diese Einteilung erfolgte in der letzten Aktualisierung der WHO-Klassifikation. Dieses Kollektiv zeigte bei einem NEC G3 ein medianes Überleben von drei Monaten (range 3-14) gegenüber einem Median von 14 Monaten (range 13-27) für einen NET G3.

Für das pT-Stadium der Patienten zeigte sich, dass mit steigender Klassifikation die Überlebenszeit signifikant kürzer wurde. Bei den Patienten mit einer Neoplasie der Kategorie T1 lebten nach fünf Jahren noch 95,9%, nach zehn Jahren waren es immer noch 89,8%. Patienten mit einem T2-Befund zeigten ein 5-Jahres-Überleben von 84,7%. Das 5-Jahres-Überleben für eine T3-Neoplasie zeigte mit 79,1% wiederum eine schlechtere Prognose. Die schlechteste Prognose zeigten T4-Neoplasien. Nach fünf Jahren lebten hier nur noch 41,8% der Patienten. Entscheidend für die Bestimmung der T-Einstufung ist die Größe des Primarius, aber auch die Invasion in benachbarte Strukturen. Die 8. UICC-Klassifikation trennt zwischen T1- und T2-Neoplasie ab einer Größe von 2cm, außerdem muss die Neoplasie auf das Pankreas beschränkt sein.

Aufgrund der sehr guten Prognose für kleine/ nicht-funktionelle Tumoren wird ein eher nicht-operatives/ observierendes Vorgehen diskutiert (Ishida und Lam, 2020). Mit Ausnahme der funktionellen Tumoren könne ein beobachtendes Vorgehen gewählt werden, da im Verlauf die wenigsten solcher kleinen Tumoren Größenprogredienz bzw. eine Metastasierung aufwiesen. Eine Studie von Kishi et al. berechnete für Tumoren <2cm ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 83% (Kishi et al., 2014), was bedeutet, dass knapp ein Fünftel der Neoplasien eine Größenzunahme verzeichneten. Die onkologische Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network schlägt für ein observierendes Vorgehen bei nicht-funktionellen Neoplasien eine Tumorgöße <1cm vor (NCCN Org., 2019). Zu bedenken ist, dass es Studien gibt, die einen Tumorbefall von Lymphknoten in bis zu 23% der Patienten mit einer p-NEN <1cm fanden (Hashim et. al., 2014). Das Staging und die pathohistologischen Befunde müssen demnach vor der Entscheidung für „Watch and Wait“ sehr gründlich und vollständig durchgeführt werden. Funktionelle Tumoren, am Beispiel eines Insulinoms, können durch den

hormonellen Überschuss auch bei kleiner Tumormasse beträchtliche Symptome hervorrufen, wie z. Bsp. einen hypoglykämischen Schock. Daher sollten diese nach Möglichkeit immer operiert werden, und zwar unabhängig von der Tumorgröße.

Als sehr zuverlässiger Prognosefaktor gestaltete sich für das Staging in diesem Kollektiv der Status über eine Angioinvasion (V). Insgesamt lag bei 20 (31,7%) Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine solche vor. Nach fünf Jahren lebten mit V0-Status noch 92,2%, bei Vorliegen eines V1-Status 63,0%. Neben einer Angioinvasion werden auch eine Lymphgefäßinvasion (L) und eine perineurale Invasion (Pn) als Einflussfaktor auf das Überleben diskutiert (Lee et al., 2019). Ein L1-Status und ein Pn1-Status zeigten jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben dieses Kollektivs. Dazu sei gesagt, dass insbesondere für den Pn-Status nur fünf Fälle beschrieben waren, was keine repräsentative Aussage zuließ.

Wie bereits erwähnt, gilt auch die Ausbildung von Lymphknotenmetastasen als prognostisch ungünstig. Bei tumorfreien Lymphknoten lebten im Kollektiv nach fünf Jahren noch 89,9% der Patienten, bei einem N1-Stadium waren es noch 75,1%. Studien anderer Zentren kommen zu ähnlichen Ergebnissen [(Song et al., 2018); (Jutric et al., 2017)].

Als sehr zuverlässiger Prädiktor zeigte sich sowohl in Studien als auch in dieser Untersuchung das Vorhandensein von entfernten Metastasen [(Song et al., 2018); (Liu et al., 2019)]. Bei nicht metastasierten p-NEN lag das 5-Jahres-Überleben bei 95,9%, für Patienten mit Fernmetastasen bei 43,1%. Interessanterweise zeigten operierte Patienten mit einer Fernmetastase mit einem 5-Jahres-Überleben von 60,0% eine bessere Prognose als die Gesamtheit der Patienten mit M1-Stadium. Das unterstreicht die Aussage, dass selbst Patienten im UICC Stadium IV möglicherweise sehr von einer Operation profitieren und noch Lebensjahre gewinnen können. Die Entscheidung zur Operation bei M1-Stadium sollte jedoch immer interdisziplinär im Rahmen eines Tumorboards und in Abhängigkeit des Patientenwunsches geschehen [(Garcia-Carbonero et al., 2017); (Ishida und Lam, 2020)].

Einige Studien messen zusätzlich der Lokalisation der Neoplasie im Pankreas eine hohe Bedeutung bei. Neoplasien des Pankreaskopfs gehen für p-NEN demnach mit einem schlechteren Gesamtüberleben einher [(Keutgen et al., 2016); (Feng et al.,

2019)]. Diese Beobachtung konnte am vorliegenden Kollektiv ebenfalls angestellt werden. Patienten mit einem Pankreaskopftumor hatten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 77,2%, während es bei Pankreasschwanztumoren nach fünf Jahren noch 91,7% waren.

Das Alter bei Erkrankung gilt als gesicherter prognostischer Marker. Hier werden in der Literatur allerdings verschiedene Cut-offs diskutiert. Die Cut-offs starten bei 40 Jahren (Vinault et al., 2018) und gehen über 50 Jahre (Keutgen et al., 2016), 57 Jahre (Gaitanidis et al., 2018), 65 Jahre (Luo et al., 2017) und 75 Jahre (Chawla et al., 2018). Das verdeutlicht die Unsicherheit in der Einschätzung von p-NEN. Für diese Studie zeigte sich ein Cut-off von 65 Jahren als valider Prognosefaktor. Patienten jünger als 65 Jahre verzeichneten beim 5-Jahres-Überleben eine Rate von 82,9%. Patienten mit 65 Jahren und älter lagen bei 66,9% ($p=0,004$). Bei der Festlegung des Cut-offs sollten mehrere Faktoren berücksichtigt werden, wie z. Bsp. die allgemeine Lebenserwartung des jeweiligen Landes oder das zu beobachtende durchschnittliche Erkrankungsalter, das sich von Land zu Land unterscheiden kann. Hier zeigte beispielsweise die USA im Median ein höheres Alter bei Diagnose (Man et al., 2018).

Einen signifikanten Einfluss des männlichen Geschlechts bzw. eines unverheirateten Familienstandes auf das Überleben konnte diese Studie nicht aufzeigen. In einer großen epidemiologischen Studie zu NEN aus den USA (Man et al., 2018) war das männliche Geschlecht mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben vergesellschaftet, gleiches galt für Patienten, die unverheiratet waren. Die schlechtere Prognose für männliche Patienten mag mit der Tatsache zusammenhängen, dass Männer bei gesundheitlichen Problemen tendenziell später einen Arzt konsultieren als Frauen. Dies ging auch aus Studien der Bundeszentrale für Gesundheitliche Aufklärung (BZgA, 2017) hervor. Die größte epidemiologische Studie zu NEN aus den USA begann mit den Aufzeichnungen bereits in den 1970er Jahren (Man et al., 2018). Die schlechteren Prognosen für Unverheiratete lassen sich möglicherweise darüber erklären, dass ein unverheirateter Status öfter mit einem niedrigeren sozioökonomischen Stand einherging. Aufgrund höherer Scheidungsraten und vergleichsweise weniger Eheschließungen wird dieser Faktor heutzutage keine große Rolle mehr spielen.

4.4.2. Operationsbezogene Prognosefaktoren

Ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich bei operierten Patienten gegenüber den nicht-operierten. Operierte Patienten lebten nach fünf Jahren noch in 91,0% der Fälle, nach zehn Jahren waren es immer noch 88,6%. Konservativ behandelte Patienten zeigten eine 5-Jahres-Überlebensrate von 45,1%, hier waren es nach zehn Jahren nur noch 28,6%. Obgleich die operative Entfernung die wichtigste Therapieform darstellt und die einzige Möglichkeit eines kurativen Ansatzes für p-NEN bietet (Ishida und Lam, 2020), muss erwähnt werden, dass sich die beiden Gruppen stark in ihrem jeweiligen Tumorstadium unterschieden. Bei den nicht-resezierten Patienten handelte es sich um palliativ eingestufte Fälle, somit gestaltete sich die Vergleichbarkeit als stark eingeschränkt. Nicht-resezierte Patienten waren vergleichsweise älter, hatten mehr Tumorlast und häufiger Fernmetastasen und zeigten somit generell einen schlechteren Performance Status. Die exzellenten Überlebenszahlen im Hinblick auf die resezierten Patienten im Gegensatz zu beispielsweise Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas zeigen jedoch erneut, wie schwer p-NEN einzuschätzen sind. Neben gut resektablen Formen zeigte das Kollektiv auch hoch maligne Formen, die bereits fortgeschritten metastasiert hatten und nur noch palliativ versorgt werden konnten.

Der Resektionsrand gilt als ein wichtiger postoperativer Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [(Bösch et al., 2018); (Ishida und Lam, 2020)]. Auch innerhalb der resezierten Patienten dieses Kollektivs zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten die R0 oder R1 operiert worden waren. R0-resezierte Patienten hatten im Kollektiv eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93,6%, wohingegen es bei R1-resezierten 85,7% waren ($p < 0,0001$).

Ein essenzieller Faktor im Hinblick auf das Überleben ist nach einer Entfernung des tumorösen Gewebes die rezidivfreie Zeit. Unter Kapitel 4.2.4.-Outcome wurden bereits die wichtigsten Einflussfaktoren für das Ausbilden eines Rezidivs vorgestellt. Das Auftreten eines Rezidivs gilt als gesicherter ungünstiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben (Dong et al., 2020). Für Patienten, die im Follow-up kein Rezidiv entwickelten, lag das 5-Jahres-Überleben bei 95,1%. Nach zehn Jahren lebten noch 92,1% der Patienten ohne ein Tumorrezidiv. Trat bei einem Patienten ein Rezidiv

auf, lag die 5-Jahres-Überlebensprognose bei 80%. Nach zehn Jahren lebten mit einem Rezidiv noch 68,6% der Operierten. Dieser Unterschied gestaltete sich als signifikant ($p=0,005$). Die Untersuchung der US Neuroendocrine Tumor Study aus dem Jahr 2019 an 1020 Patienten mit einer resezierten p-NEN zeigte eine Rezidivrate von 15,1% bei einem medianen Follow-up von 34,7 Monaten. Im Gegensatz dazu zeigte sich im Lübecker Kollektiv eine etwas niedrigere Rezidivrate von 14,5% bei einem vergleichsweise längeren Follow-up von 68 Monaten. Das 10-Jahres-Überleben ergab für Rezidivpatienten mit 57,2% einen niedrigeren Wert als im Lübecker Kollektiv (vgl. 68,6%) (Dong et al., 2020). Aufgrund der stark variierenden Kollektivgrößen ist für die etwas bessere Prognose des Lübecker Kollektivs allerdings ein Bias anzunehmen.

4.5. Limitationen

Die vorliegende Studie weist trotz gründlicher Erhebung einige Limitationen auf, die es zu bedenken gilt. Die Daten wiesen aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie zum Teil Lücken auf, welche auch dadurch bedingt waren, dass sich der Erhebungszeitraum bis in die Zeit vor der digitalen Umstrukturierung des Klinikums erstreckte. Des Weiteren gestaltete sich das Kollektiv mit 63 operierten Patienten als relativ klein, weshalb die statistische Power eingeschränkt ist. Aufgrund der Tatsache, dass es sich bei pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien um eine seltene Erkrankung handelt, ist dies eine typische Herausforderung. Es wird versucht, dieser durch Anlegen zentraler NET-Register entgegenzutreten. Das Kollektiv zeigte sich zudem als relativ inhomogen was beispielsweise das Alter, die damit verbundenen Komorbiditäten, aber auch den Krankheitsfortschritt angingen. Diese Differenzen müssen bei der Analyse der Überlebenszeiten bedacht werden. Da es sich hierbei um eine unizentrische Studie handelt, muss die Übertragbarkeit kritisch hinterfragt werden. Die Pankreaschirurgie des UKSH Lübeck ist hochspezialisiert und verfügt über eine langjährige Expertise. Es ist davon auszugehen, dass deshalb tendenziell schwerer erkrankte Patienten in Lübeck versorgt wurden, bzw. das Kollektiv nicht die Gesamtheit aller Patienten mit einer pankreatischen neuroendokrinen Neoplasie repräsentiert.

5. Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (p-NEN) bilden eine seltene und heterogene Tumorentität. Sie machen ca. 10% aller neuroendokrinen Neoplasien aus und zählen zu den häufigsten Vertretern gastroenteropankreatischer NEN. Durch ihre Rarität stellt sich die prognostische Einschätzung als herausfordernd dar. Die einzige kurative Therapie ist die vollständige Resektion des Tumorgewebes.

Die epidemiologischen Daten des Kollektivs zeigten sich kongruent mit Vergleichsstudien. Im Gesamtkollektiv waren alle Tumorstadien und Tumorgrade vertreten. Symptomatische Patienten zeigten bei einer oftmals unspezifischen Klinik eine lange Dauer bis zur endgültigen Diagnosestellung, 39,1% jedoch waren Zufallsbefunde. Für die Resektion der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien kam die ganze Bandbreite der Pankreasresektionen zum Einsatz. Einige Operationen wurden um eine Multiviszeral- oder Pfortaderresektion erweitert. Es zeigte sich ein Trend hin zu vermehrt minimal-invasiven Eingriffen. 50,8% der Operationen wurden minimal-invasiv durchgeführt, darunter ein Drittel mittels Roboter-assistierter Chirurgie. Dieser Anteil war deutlich größer als in Vergleichsstudien. 42,9% der Patienten zeigten eine Komplikation $\geq 3a$ nach Clavien-Dindo, 34,9% entwickelten eine postoperative Pankreasfistel der Stufe $\geq B$ nach Bassi. Diese Zahlen waren vergleichbar mit anderen Zentren. Kein Operationsverfahren zeigte hierbei eine Korrelation zu einem vermehrten Komplikationsauftreten, das galt auch für konventionelle, multiviszerale, sowie Pfortaderresektionen. Das Auftreten schwerer Komplikationen korrelierte nicht mit einem kürzeren rezidivfreien Überleben bzw. Gesamtüberleben. Das T-Stadium, ein Lymphknotenbefall, eine Lymphgefäßinvasion und das Grading zeigten einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben. Auf das Gesamtüberleben wirkten sich signifikant das Alter, das T-Stadium, ein Lymphknotenbefall, Fernmetastasen, eine Angioinvasion, das Grading, der Resektionsrand und ein Rezidivauftreten aus.

Um die Empfehlungen zu Therapie und Nachsorge dieser seltenen Tumorentität weiter zu festigen, könnte eine zentrale Erfassung der Daten, beispielsweise in das NET-Register, hilfreich sein.

6. Literaturverzeichnis

Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment Options for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):828.

Aranha GV, Shoup M. Nonstandard pancreatic resections for unusual lesions. *Am J Surg*. 2005;189(2):223-228.

Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Fistula Definition. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*. 2005 Jul;138(1):8-13.

Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, Allen P, Andersson R, Asbun HJ, Besselink MG, Conlon K, Del Chiaro M, Falconi M, Fernandez-Cruz L, Fernandez-Del Castillo C, Fingerhut A, Friess H, Gouma DJ, Hackert T, Izbicki J, Lillemoe KD, Neoptolemos JP, Olah A, Schulick R, Shrikhande SV, Takada T, Takaori K, Traverso W, Vollmer CR, Wolfgang CL, Yeo CJ, Salvia R, Buchler M; International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591.

Bausch D, Keck T. Minimally Invasive Surgery of Pancreatic Cancer: Feasibility and Rationale. *Visc Med*. 2018;34(6):440-443.

Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011 Jul;150(1):75-82.

Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, Bentrem DJ. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):490-500.

Bodei L, Kidd M, Paganelli G, Grana CM, Drozdov I, Cremonesi M, Lepensky C, Kwekkeboom DJ, Baum RP, Krenning EP, Modlin IM. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jan;42(1):5-19.

Bösch F, Hofmann K, Coenen M, Pratschke S, Thomas M, Knösel T, Bruns CJ, Guba M, Werner J, Angele MK. Surgical treatment of pNET - Experience of a "high-volume" center. *Surg Oncol*. 2018;27(3):409-414.

Bu, J., Youn, S., Kwon, W., Jang, K. T., Han, S., Han, S., You, Y., Heo, J. S., Choi, S. H., & Choi, D. W. Prognostic factors of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor revisited: The value of WHO 2010 classification. *Annals of hepato-biliary-pancreatic surgery*, 2018;22(1), 66–74.

<https://www.bzga.de/presse/pressemitteilungen/2017-10-05-neu-wissensreihe-maennergesundheit-informiert-zukopfschmerzen-rueckenschmerzen-und-1/> (Tag des Zugriffs: 25.07.2020)

Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion*. 1994;55 Suppl 3:11-23.

Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzsniewski P; CLARINET Investigators. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014 Jul 17;371(3):224-33.

Cardini, B., Primavesi, F., Maglione, M., Oberschmied J, Guschlbauer L, Gasteiger S, Kuscher S, Resch T, Oberhuber R, Margreiter C, Schneeberger S, Öfner D, Stättner S. Outcomes following pancreatic resections—results and challenges of an Austrian university hospital compared to nationwide data and international centres. *Eur Surg.* 2019;51:81–89.

Chawla A, Williams RT, Sich N, Clancy T, Wang J, Ashley S, Pezzi C, Swanson R. Pancreaticoduodenectomy and metastasectomy for metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *J Surg Oncol.* 2018 Nov;118(6):983-990.

Chi W, Warner RRP, Chan DL, Singh S, Segelov E, Strosberg J, Wisnivesky J, Kim MK. Long-term Outcomes of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas.* 2018 Mar;47(3):321-325.

Cives M, Ghayouri M, Morse B, Brelsford M, Black M, Rizzo A, Meeker A, Strosberg J. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Sep;23(9):759-67.

Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2017;19(2):9.

Da Silva Xavier, Gabriela. The Cells of the Islets of Langerhans. *Journal of clinical medicine* vol. 7,3 54. (2018)

Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 1;3(10):1335-1342.

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (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 Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V.; Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV); Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH); Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und Bildgebende Verfahren (DGEbV); Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGNM); Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM); Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE); Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP); Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG); Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V./Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP); Deutsche Gesellschaft für interventionelle Radiologie (DGIR); Authors; Collaborators: S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018 Jun;56(6):583-681.

Devata S, Kim EJ. Neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and temozolomide for unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. *Case Rep Oncol.* 2012;5(3):622-626.

Dong DH, Zhang XF, Lopez-Aguilar AG, Poultsides G, Makris E, Rocha F, Kanji Z, Weber S, Fisher A, Fields R, Krasnick BA, Idrees K, Smith PM, Cho C, Beems M, Dillhoff M, Maithel SK, Pawlik TM. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: defining patterns and time course of recurrence. *HPB (Oxford).* 2020 Feb;22(2):215-223.

Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, Tselikas L. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging.* 2016 Dec;97(12):1241-1257.

Ellison, E C. Forty-year appraisal of gastrinoma. Back to the future. *Annals of surgery.* 1995; 222,4: 511-21.

Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, Kos-Kudla B, Kwekkeboom D, Rindi G, Klöppel G, Reed N, Kianmanesh R, Jensen RT; Vienna Consensus Conference participants. 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.

Feng T, Lv W, Yuan M, Shi Z, Zhong H, Ling S. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):54.

Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg*. 2008;32(5):904-917.

Finkelstein P, Sharma R, Picado O, Gadde R, Stuart H, Ripat C, Livingstone AS, Sleeman D, Merchant N, Yakoub D. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg*. 2017 May;21(5):855-866.

Fischer L, Kleeff J, Esposito I, Hinz U, Zimmermann A, Friess H, Büchler MW. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *Br J Surg*. 2008 May;95(5):627-35.

Fottner C, Weber MM. Neuroendokrine Neoplasien des Gastrointestinaltrakts. Klassifikation, Klinik und Diagnose [Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. Classification, clinical presentation and diagnosis]. *Internist (Berl)*. 2012;53(2):131-144.

Gallotti, A., Johnston, R. P., Bonaffini, P. A., Ingkakul, T., Deshpande, V., Fernández-del Castillo, C., & Sahani, D. V. Incidental neuroendocrine tumors of the pancreas: MDCT findings and features of malignancy. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200(2):355-362.

Gaitanidis, A., Patel, D., Nilubol, N., Tirosh, A., & Kebebew, E. A Lymph Node Ratio-Based Staging Model Is Superior to the Current Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2018; 103(1), 187–195.

Garcia-Carbonero R, Rinke A, Valle JW, Fazio N, Caplin M, Gorbounova V, O Connor J, Eriksson B, Sorbye H, Kulke M, Chen J, Falkerby J, Costa F, de Herder W, Lombard-Bohas C, Pavel M; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Neoplasms. Systemic Therapy 2: Chemotherapy. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):281-294.

Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, Sauvanet A, Falconi M, Ruzsniwski P. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4784-9.

Goh BK, Ooi LL, Cheow PC, Tan YM, Ong HS, Chung YF, Chow PK, Wong WK, Soo KC. Accurate preoperative localization of insulinomas avoids the need for blind resection and reoperation: analysis of a single institution experience with 17 surgically treated tumors over 19 years. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jun;13(6):1071-7.

Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A - unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci*. 2016 Feb 1;12(1):1-9.

Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727-1733.

Hallet J, Law CH, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015; 121(4):589-597.

Hanbaro K, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Alshammary S, Kim SC. Time-trend and recurrence analysis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Connect*. 2019;8(7):1052-1060.

Harhira I, Yahyaoui Y, Mghirbi F, Chrait N, Letaief F, Gabsi A, Mokrani A, Meddeb K, Ayadi M, Raies H, Mezlini A. Clinicopathological Characterization of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors in a Single Institute of North Africa: A Retrospective Study of 80 Cases. 17th Annual ENETS Conference 2020.

Hashim, Y. M., Trinkaus, K. M., Linehan, D. C., Strasberg, S. S., Fields, R. C., Cao, D., & Hawkins, W. G. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Annals of surgery*, 2014;259(2), 197–203.

Hasselgren K, Sandström P, Gasslander T, Björnsson B. Multivisceral Resection in Patients with Advanced Abdominal Tumors. *Scand J Surg*. 2016;105(3):147-152.

Hauser H, Gerson DS, Reidy-Lagunes D, Raj N. Systemic Therapies for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(12):87.

Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, Tseng JF. Pancreatic neuroendocrine tumors: the impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):741-51.

Hijioka, S., Hosoda, W., Mizuno, N., Hara, K., Imaoka, H., Bhatia, V., Mekky, M. A., Tajika, M., Tanaka, T., Ishihara, M., Yogi, T., Tsutumi, H., Fujiyoshi, T., Sato, T., Hieda, N., Yoshida, T., Okuno, N., Shimizu, Y., Yatabe, Y., Niwa, Y., ... Yamao, K. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas?. *Journal of gastroenterology*, 2015;50(5), 564–572.

Hirmas N, Jadaan R, Al-Ibraheem A. Peptide Receptor Radionuclide Therapy and the Treatment of Gastroentero-pancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Findings and Future Perspectives. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018;52(3):190-199.

Hofland J, Zandee WT, de Herder WW. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(11):656-669.

Ishida H, Lam AK. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: The latest surgical and medical treatment strategies based on the current World Health Organization classification. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020;145:102835.

Ito T, Igarashi H, Uehara H, Berna MJ, Jensen RT. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(3):135-181.

Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA. Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies. *Cancer*. 2008;113(7 Suppl):1807-1843.

Jilesen AP, van Eijck CH, Busch OR, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg*. 2016;40(3):715-728.

Jilesen AP, van Eijck CH, in't Hof KH, van Dieren S, Gouma DJ, van Dijkum EJ. Postoperative Complications, In-Hospital Mortality and 5-Year Survival After Surgical Resection for Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor: A Systematic Review. *World J Surg*. 2016;40(3):729-748.

Jutric Z, Grendar J, Hoen HM, Cho SW, Cassera MA, Newell PH, Hammill CW, Hansen PD, Wolf RF. Regional Metastatic Behavior of Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Impact of Lymph Node Positivity on Survival. *Pancreas*. 2017 Aug;46(7):898-903.

Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, Liewehr DJ, Venzon DJ, Steinberg SM, Kebebew E. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):311-8.

- Khan MS, Luong TV, Watkins J, Toumpanakis C, Caplin ME, Meyer T. A comparison of Ki-67 and mitotic count as prognostic markers for metastatic pancreatic and midgut neuroendocrine neoplasms. *Br J Cancer*. 2013;108(9):1838-1845.
- Khan S, Krenning EP, van Essen M, Kam BL, Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1361-1368.
- Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosuge T. Basing treatment strategy for non-functional pancreatic neuroendocrine tumors on tumor size. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(9):2882-2888.
- Körner M, Waser B, Schonbrunn A, Perren A, Reubi JC. Somatostatin receptor subtype 2A immunohistochemistry using a new monoclonal antibody selects tumors suitable for in vivo somatostatin receptor targeting. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(2):242-252.
- Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB, Bertino EM, Brendtro K, Chan JA, Chen H, Jensen RT, Kim MK, Klimstra DS, Kulke MH, Liu EH, Metz DC, Phan AT, Sippel RS, Strosberg JR, Yao JC; North American Neuroendocrine Tumor Society. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2013 May;42(4):557-77.
- Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(9):2815-2821.
- Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, Levy MJ, Huebner M. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):965-74.
- Lee L, Ito T, Jensen RT. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019 Dec;19(12):1029-1050.
- Lidsky ME, Sun Z, Nussbaum DP, Adam MA, Speicher PJ, Blazer DG 3rd. Going the Extra Mile: Improved Survival for Pancreatic Cancer Patients Traveling to High-volume Centers. *Ann Surg*. 2017;266(2):333-338.
- Limmer S, Huppert PE, Juette V, Lenhart A, Welte M, Wietholtz H. Radiofrequency ablation of solitary pancreatic insulinoma in a patient with episodes of severe hypoglycemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(9):1097-1101.
- Liu Y, Ye S, Zhu Y, He X, Pan J, Chen S, Ye B, Wang L. Impact of tumour size on metastasis and survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumours (PNETs): A population based study. *J Cancer* 2019; 10(25):6349-6357.
- Lubarsch, O. Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose. *Archiv f. pathol. Anat*. 1888; 111: 280–317.
- Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res*. 2018; 10:5629-5638.
- Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery*. 2016;159(1):320-333.
- McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, Mun LJ, Ellison TA, Wolfgang CL, Choti MA, Schulick RD, Edil BH, Hruban RH. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *Am J Surg Pathol*. 2013 Nov;37(11):1671-7.
- Mintziras I, Keck T, Werner J, Fichtner-Feigl S, Wittel U, Senninger N, Vowinkel T, Köninger J, Anthuber M, Geißler B, Bartsch DK; StuDoQ|Pancreas Study Group of the German Society for General, Visceral Surgery (DGAV). Indications for resection and perioperative outcomes of surgery

for pancreatic neuroendocrine neoplasms in Germany: an analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Pancreas registry. *Surg Today*. 2019 Dec;49(12):1013-1021.

Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2018;163(1):218-225.

NCCN.Org,2019.NCCNClinicalPracticeGuidelinesinOncology:Neuroendocrineand AdrenalTumorsVersion1.<https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/neuroendocrine-patient.pdf#page=79> (Tag des Zugriffs: 20.10.2020)

Nicholls AG. Simple Adenoma of the Pancreas arising from an Island of langerhans. *J Med Res*. 1902; 8(2):385-395.

Nockel P, Babic B, Millo C, Herscovitch P, Patel D, Nilubol N, Sadowski SM, Cochran C, Gorden P, Kebebew E. Localization of Insulinoma Using 68Ga-DOTATATE PET/CT Scan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1;102(1):195-199.

Noone TC, Hosey J, Firat Z, Semelka RC. Imaging and localization of islet-cell tumours of the pancreas on CT and MRI. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(2):195-211.

Oberg K, Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(5):753-781.

Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf. Z. Pathol*.1907; 1:425–432.

Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 14;19(6):829-37.

Partelli, S., Tamburrino, D., Cherif, R., Muffatti, F., Moggia, E., Gaujoux, S., Sauvanet, A., Falconi, M., & Fusai, G. Risk and Predictors of Postoperative Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Comparative Study With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*. 2019;48(4):504-509

Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT, Kulke M, Oeberg K, Rindi G, Sorbye H, Welin S; Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.

Philipose KJ, Sinha B. Laparoscopic Surgery. *Med J Armed Forces India*. 1994;50(2):137-143.

Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A; UKNETwork for Neuroendocrine Tumours. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005 Jun;54 Suppl 4(Suppl 4):iv1-16.

Reubi JC. Somatostatin and other Peptide receptors as tools for tumor diagnosis and treatment. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:51-56.

Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, D'Ambra, Monari F, Campana B, Tomassetti P, Santini D, Minni F. WHO 2010 classification of pancreatic endocrine tumors. is the new always better than the old? *Pancreatology*. 2014;14(6):539-541.

Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2679-2686.

Rossi R E, Altomare M, Monteleone M. Predictive Factors of Tumor Recurrence after Radical Surgery for Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (GEP-NENs): Identification of High-Risk Subgroups. 17th Annual ENETS Conference 2020.

Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol.* 2018;45(4):249-258.

Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Kebebew E. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):588-596.

Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg.* 2003;197(1):29-37.

Schelhase T. Statistische Krankenhausdaten: Diagnosedaten der Krankenhauspatienten 2017. In: Klauber J., Geraedts M., Friedrich J., Wasem J. (eds) Krankenhaus-Report 2019. Springer, Berlin, Heidelberg.

Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(3):273-298.

Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, Neumann R, Haug AR, Jansen N, Nikolaou K, Schramm N, Reiser MF, Rist C. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to 68Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 Jun;40(6):897-907.

Schwenk W, Spies C, Müller JM. Fast track in der operativen Medizin, Springer Verlag 2009

Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):793-814.

Serrano PE, Kim D, Kim PT, Greig PD, Moulton CA, Gallinger S, Wei AC, Cleary SP. Effect of Pancreatic Fistula on Recurrence and Long-Term Prognosis of Periampullary Adenocarcinomas after Pancreaticoduodenectomy. *Am Surg.* 2016 Dec 1;82(12):1187-1195.

Singh S, Dey C, Kennecke H, Kocha W, Maroun J, Metrakos P, Mukhtar T, Pasiaka J, Rayson D, Rowsell C, Sideris L, Wong R, Law C. Consensus Recommendations for the Diagnosis and Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Guidelines from a Canadian National Expert Group. *Ann Surg Oncol.* 2015 Aug;22(8):2685-99.

Singh, S., Moody, L., Chan, D. L., Metz, D. C., Strosberg, J., Asmis, T., Bailey, D. L., Bergsland, E., Brendtro, K., Carroll, R., Cleary, S., Kim, M., Kong, G., Law, C., Lawrence, B., McEwan, A., McGregor, C., Michael, M., Pasiaka, J., Pavlakis, N. Follow-up Recommendations for Completely Resected Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1597-1604.

Song, X., Zheng, S., Yang, G., Xiong, G., Cao, Z., Feng, M., Zhang, T., & Zhao, Y. Glucagonoma and the glucagonoma syndrome. *Oncology letters*, 2018; 15(3), 2749–2755.

Søreide JA, Sandvik OM, Søreide K. Improving pancreas surgery over time: Performance factors related to transition of care and patient volume. *Int J Surg.* 2016;32:116-122.

Sotoudehmanesh R, Hedayat A, Shirazian N, Shahraeeni S, Ainechi S, Zeinali F, Kolahdoozan S. Endoscopic ultrasonography (EUS) in the localization of insulinoma. *Endocrine.* 2007 Jun;31(3):238-41.

Teo RYA, Teo TZ, Tai DWM, Tan DM, Ong S, Goh BKP. Systematic review of current prognostication systems for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery.* 2019;165(4):672-685.

- Thorlacius H, Kalaitzakis E, Johansson GW, Ljungberg O, Ekberg O, Toth E. Cystic neuroendocrine tumor in the pancreas detected by endoscopic ultrasound and fine-needle aspiration: a case report. *BMC Res Notes*. 2014;7:510.
- Tirumani SH, Jagannathan JP, Braschi-Amirfarzan M, Qin L, Balthazar P, Ramaiya NH, Shinagare AB. Value of hepatocellular phase imaging after intravenous gadoxetate disodium for assessing hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: comparison with other MRI pulse sequences and with extracellular agent. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Sep;43(9):2329-2339.
- Tracht J, Zhang K, Peker D. Grading and Prognostication of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: A Comparison Study of Ki67 and PPH3. *J Histochem Cytochem*. 2017;65(7):399-405.
- Valente R, Lykoudis P, Tamburrino D, Inama M, Passas I, Toumpanakis C, Luong TV, Davidson B, Imber C, Malagò M, Rahman SH, Shankar A, Sharma D, Caplin M, Fusai G. Major postoperative complications after pancreatic resection for P-NETS are not associated to earlier recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov;43(11):2119-2128.
- van Vliet EI, van Eijck CH, de Krijger RR, Nieveen van Dijkum EJ, Teunissen JJ, Kam BL, de Herder WW, Feelders RA, Bonsing BA, Brabander T, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neoadjuvant Treatment of Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors with [177Lu-DOTA0,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med*. 2015 Nov;56(11):1647-53.
- Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med*. 1958; 25(3):374-380.
- Vezzosi D, Bennet A, Courbon F, Caron P. Short- and long-term somatostatin analogue treatment in patients with hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(6):904-911.
- Vinault S, Mariet AS, Le Bras M, Mirallié E, Cardot-Bauters C, Pattou F, Ruzsniowski P, Sauvanet A, Chanson P, Baudin E, Elias D, Menegaux F, Gaujoux S, Borson-Chazot F, Lifante JC, Caron P, Carrère N, Tabarin A, Laurent C, Klein M, Brunaud L, Niccoli P, Sebag F, Cadiot G, Kianmanesh R, Luu M, Biquet C, Goudet P. Metastatic Potential and Survival of Duodenal and Pancreatic Tumors in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A GTE and AFCE Cohort Study (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines and Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne). *Ann Surg*. 2020 Dec;272(6):1094-1101.
- Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):21-48.
- Wei IH, Harmon CM, Arcerito M, Cheng DF, Minter RM, Simeone DM. Tumor-associated macrophages are a useful biomarker to predict recurrence after surgical resection of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Surg*. 2014 Dec; 260(6):1088-94.
- Williams, E. D, Siebenmann, R. E, Sobin, Leslie H & World Health Organization. Histological typing of endocrine tumours / E. D. Williams, in collaboration with R. E. Siebenmann, L. H. Sobin and pathologists in 13 countries. World Health Organization. 1980
- Wiltberger G, Bucher JN, Krenzien F, Benzing C, Atanasov G, Schmelzle M, Hau HM, Bartels M. Extended resection in pancreatic metastases: feasibility, frequency, and long-term outcome: a retrospective analysis. *BMC Surg*. 2015 Dec 11;15:126.
- Wong J, Fulp WJ, Strosberg JR, Kvolvs LK, Centeno BA, Hodul PJ. Predictors of lymph node metastases and impact on survival in resected pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center experience. *Am J Surg*. 2014;208(5):775-780

Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, Liu L, Liu S. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0124884.

Zhang XF, Wu Z, Cloyd J, Lopez-Aguilar AG, Poultsides G, Makris E, Rocha F, Kanji Z, Weber S, Fisher A, Fields R, Krasnick BA, Idrees K, Smith PM, Cho C, Beems M, Schmidt CR, Dillhoff M, Maithel SK, Pawlik TM. Margin status and long-term prognosis of primary pancreatic neuroendocrine tumor after curative resection: Results from the US Neuroendocrine Tumor Study Group. *Surgery*. 2019 Mar;165(3):548-556.

Zilli A, Arcidiacono PG, Conte D, Massironi S. Clinical impact of endoscopic ultrasonography on the management of neuroendocrine tumors: lights and shadows. *Dig Liver Dis*. 2018;50(1):6-14.

7. Anhang

Tabelle 13: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo

Schweregrad
I: Jede Art von Abweichung, die keiner pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention bedarf (erlaubte Therapieoptionen sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte; Physiotherapie). Wundinfektionen innerhalb des stationären Aufenthaltes fallen ebenfalls in diese Kategorie.
II: Patient benötigt pharmakologische Therapie, die nicht unter Kategorie 1 fällt. Bluttransfusionen und parenterale Ernährung fallen ebenfalls darunter.
III Patient benötigt chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
IIIa Intervention ohne Vollnarkose
IIIb Intervention mit Vollnarkose
IV Lebensbedrohliche Komplikation, die intensivmedizinische Maßnahmen erfordert
IVa Single-Organversagen (u.a. Dialyse)
IVb Multiorganversagen
V Tod

Tabelle 14: Postoperative Pankreasfistel (POPF) nach Bassi

Schweregrad
BL (ehem. A) Biochemisches Leck
B Drainage liegt >3 Wochen, Strategiewechsel in der Therapie notwendig, Infektion des Organs, interventionelle Drainage notwendig, angiographische Intervention notwendig
C Organversagen, Re-Operation, Tod

8. Verzeichnisse

8.1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Operationsverfahren der Jahre 2000-2019	33
Abb. 2: Operationen der Jahre 2000-2019 in Abhängigkeit des operativen Zugangsweges	34
Abb. 3: Operationsverfahren in Abhängigkeit des operativen Zugangsweges	35
Abb. 4: Operationsverfahren und ihr Komplikationsauftreten gemäß Clavien-Dindo-Klassifikation	37
Abb. 5: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium	44
Abb. 6: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium	45
Abb. 7: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphgefäßinvasion	45
Abb. 8: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrades	46
Abb. 9: Überleben in Abhängigkeit der Tumorlokalisation	51
Abb. 10: Überleben in Abhängigkeit vom pT-Stadium	52
Abb. 11: Überleben in Abhängigkeit vom pN-Stadium	53
Abb. 12: Überleben in Abhängigkeit vom pM-Stadium	53
Abb. 13: Überleben in Abhängigkeit des Tumorgrades	54
Abb. 14: Überleben in Abhängigkeit einer operativen oder konservativen Therapie	55

8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Grading nach WHO-Klassifikation für p-NEN 2017	15-16
Tab. 2: 8. UICC-Staging für p-NEN 2017	16
Tab. 3: Stadieneinteilung für p-NEN gemäß 8. UICC Ausgabe	17
Tab. 4: Präoperative Merkmale p-NEN	30-31
Tab. 5: Resektionsdaten für resezierte p-NEN	32
Tab. 6: Postoperative Komplikationen und Verweildauer für resezierte p-NEN	36
Tab. 7: Staging und pathohistologische Einteilung für resezierte p-NEN	38-40
Tab. 8: Rezidivlokalisationen p-NEN	42
Tab. 9: Prognosefaktoren für das rezidivfreie Überleben bei p-NEN	43
Tab. 10: Überblick nicht reseziertes Kollektiv	46-47

Tab. 11: Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben bei p-NEN	49-50
Tab. 12: Operationsbezogene Prognosefaktoren für das Gesamtüberleben	56
Tab. 13: Postoperative Komplikationen nach Clavien-Dindo	87
Tab. 14: Postoperative Pankreasfistel (POPF) nach Bassi	88

8.3. Abkürzungsverzeichnis

5-FU: 5-Fluorouracil

⁶⁸Ga-PET: 68-Gallium-Positronenemissionstomographie

ACTH: Adrenocorticotropin

AG: Arbeitsgruppe

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASVS: intraarterieller Calciumstimulationstest

CCKom: Cholecystokinin produzierende pankreatische neuroendokrine Neoplasie

CgA: Chromogranin A

CT: Computertomographie

DGVS: Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

ENETS: European Neuroendocrine Tumor Society

EUS: endoskopischer Ultraschall

F-p-NEN: funktionell aktive pankreatische neuroendokrine Neoplasie

GEP-NEN: gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasie

GRH: Gonadoliberin

HPF: Hauptgesichtsfeld

ICU: Intensivstation

Ki67: Proliferationsmarker

L: Lymphgefäßinvasion

MANEC: gemischt adeno-neuroendokrines Karzinom

MEN1: multiple endokrine Neoplasie 1

MINEN: gemischt neuroendokrine-nichtneuroendokrine Neoplasie

MRT: Magnetresonanztomographie

mTOR: mammalian Target of Rapamycin

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEC: neuroendokrines Karzinom

NEN: neuroendokrine Neoplasie

NET: neuroendokriner Tumor

NF-p-NEN: funktionell inaktive pankreatische neuroendokrine Neoplasie

NSE: neuronenspezifische Enolase

PES: Postembolisationssyndrom

Pn: Perineuralscheideninvasion

p-NEN: pankreatische neuroendokrine Neoplasie

POPF: postoperative Pankreasfistel

PP: Pankreatisches Polypeptid

PPPD: pyloruserhaltende Pankreaskopfresektion

PPI: Protonenpumpeninhibitor

präOP: präoperativ

PRRT: Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie

RFA: Radiofrequenzablation

RFN: rare functional pancreatic neoplasm/ seltene funktionell aktive pankreatische neuroendokrine Neoplasie

SEER: Surveillance Epidemiology and Ends Results -Studie

SRS: Somatostatinrezeptor-Szintigraphie

SSA: Somatostatin-Analoga

SSTR2A: Somatostatin-Rezeptor 2A

SSTR-PET/ CT: Somatostatinezeptor-Positronenemmissionstomographie/ CT

STZ: Streptozotocin

TACE: transarterielle Chemoembolisation

TAE: transarterielle Embolisation

UICC: Union for International Cancer Control

UKSH: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

V: Angioinvasion

VIP: Vasoaktives-intestinales Peptid

WHO: Weltgesundheitsorganisation

9. Danksagung

Ich möchte abschließend der Klinik für Chirurgie unter Prof. Dr. Keck für die Überlassung des Materials danken, sowie Frau PD Dr. Lindner und Herrn PD Dr. Hummel für die Betreuung dieser Arbeit. Einen Dank möchte ich an Frau Killaitis aus dem Sekretariat aussprechen, die mich bei Fragen stets freundlich unterstützte. Ebenso danke ich dem Institut für Pathologie, insbesondere Herrn Dr. Tharun für die kompetente Beantwortung meiner Rückfragen. Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Klotz für seine wertvollen Ratschläge und seine motivierende Art.

Ich danke meinen Eltern für Ihren Rückhalt und dass sie mir stets die Freiheit ließen, meinen eigenen Weg gehen zu können. Ich bin dankbar für die Zeit mit meinen Kameraden und Freunden, die mich gelehrt hat durchzuhalten.

Ganz besonders danke ich meiner Freundin und Mutter unserer wunderbaren Tochter, die viele Kompromisse einging, um mich auf dem Weg zu unterstützen.

10. Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

11. Publikation

Langenbeck's Archives of Surgery – IF 2.191

Status: noch nicht erschienen / eingereicht am: 20.11.2020

Impact of postoperative complications on outcome after resection for non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms

Lindner K¹⁾, Binte D¹⁾, Schulte DM²⁾, Schmid SM³⁾, Luley K⁴⁾, Buchmann I⁵⁾, Keck T¹⁾, Gebauer J³⁾

- 1) Department of Surgery, University Hospital of Schleswig-Holstein - Campus Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany.
- 2) Division of Endocrinology, Diabetology and Clinical Nutrition, Department of Internal Medicine I, University Medical Centre Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- 3) Institute for Endocrinology and Diabetes, University of Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany
- 4) Onkologie Lübeck
- 5) Nuklearmedizin Lübeck

Corresponding author:

PD Dr. med. Kirsten Lindner

Department of Surgery University Hospital of Schleswig- Holstein, Campus Lübeck

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck, Germany

Fax number + 49 451 500 40124

Phone number + 49 451 500 74710

Email: Kirsten.Lindner@uksh.de