

Aus der Klinik Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas -

Klassifikation nach dem Ki67-Index, Vergleich der aktuell gültigen
Klassifikationseinteilung mit Modellversuchen und Analyse prognostischer
Risikofaktoren von nicht-funktionellen neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas an
der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2017

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Franziska Heise, geb. Meyer,

aus Nordhausen

Mainz, 2020

Wissenschaftlicher Vorstand:

Univ.-Prof. Dr. U. F.

1. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. T. J. M.

2. Gutachter:

Univ.-Prof. Dr. M. M. W.

Tag der Promotion:

06. Juli 2021

Meiner lieben Familie gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis	1
2.	Abbildungsverzeichnis	3
3.	Tabellenverzeichnis	7
4.	Einleitung	12
5.	Fragestellung und Zielsetzung	14
6.	Literaturdiskussion	15
6.1	Epidemiologische Daten von PNEN	15
6.2	Historische Hintergrund Neuroendokriner Neoplasien	16
6.3	Lokalisation und Pathogenese der PNEN	17
6.4	Risikofaktoren für PNEN	18
6.5	Das klinische Erscheinungsbild von PNEN	19
6.5.1	Funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	20
6.5.1.1	Insulinome	20
6.5.1.2	Gastrinome	21
6.5.1.3	Seltene funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	22
6.5.1.3.1	Glukagonome	22
6.5.1.3.2	VIPome	22
6.5.2	Nicht-funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas	23
6.6	Die hormonelle Sekretion und biochemische Analyse von PNEN	23
6.7	Klassifikationssysteme Neuroendokriner Neoplasien	24
6.8	Diagnostische Verfahren Neuroendokriner Neoplasien	30

6.9	Therapien Neuroendokriner Neoplasien	32
6.9.1	Chirurgische Therapie	32
6.9.2	Therapie von Lebermetastasen bei NEN	37
6.9.3	Nicht-chirurgische Therapieoptionen	39
6.10	Die Nachbehandlung Neuroendokriner Neoplasien	40
6.11	Die Prognose von PNEN	41
7.	Material und Methodik	44
8.	Ergebnisse: Deskriptive Statistik	50
8.1	Klinische Daten von PNEN	50
8.2	Überlebenszeiten von PNEN	52
8.3	Klassifikation und histopathologische Einteilung	54
8.3.1	Das Grading von PNEN	54
8.3.2	Die TNM Stadieneinteilung	56
8.3.3	Klassifikation nach der aktuell gültigen Einteilung von 2010/2017	58
8.3.4	Ki67-Index Modell 1 für nf-PNEN	61
8.3.5	Ki67-Index Modell 2 für nf-PNEN	62
8.4	Korrelationsberechnungen	63
8.5	Der Tumordurchmesser von PNEN	64
8.5.1	Kleine nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ und nf-PNEN $> 2\text{cm}$	73
8.6	Die synchrone Metastasierung von PNEN	75
8.6.1	Lymphknotenmetastasen von PNEN	75
8.6.2	Fernmetastasen von PNEN	80
8.7	Operatives Vorgehen bei PNEN	84

8.8	Der Resektionsstatus von PNEN nach chirurgischer Behandlung	87
8.9	Rezidive von PNEN	88
9.	Diskussion	93
9.1	Klinische Aspekte	93
9.2	Grading und Tumorstadium	94
9.3	Überlebenszeitanalysen	96
9.4	Die synchrone Metastasierung von PNEN	99
9.5	Stratifizierung von nf-PNEN nach dem Ki67-Index und den daraus resultierenden prognostischen Einflussfaktoren	103
9.6	Modellversuche	107
9.6.1	Modell 1	108
9.6.2	Modell 2	112
9.7	PNEN G3	115
9.8	Die Tumorgröße von PNEN	117
9.9	Methodendiskussion	123
9.10	Schlussfolgerungen	124
10.	Zusammenfassung	128
11.	Anhang	132
11.1	Fragebogen zum Follow-up bei Patienten mit PNEN	132
11.2	Erläuterungen statistische Maß- und Effektzahlen	133
11.3	Merkmalstabellen	134
11.4	Nicht-Parametrische Testanalysen	137
11.5	Überlebenszeitanalysen	139

12.	Literaturverzeichnis	140
13.	Artikel	150
14.	Danksagung	162
15.	Tabellarischer Lebenslauf	163

1. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, Bezeichnung für endokrin wirksame Zellen außerhalb von endokrinen Organen; Zellen stammen aus Neuralleiste
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DOTATOC	(DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid oder Edotreotid, Anwendung mit Radionukliden zur Diagnostik
ED	Erstdiagnose
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
f	funktionell
f-PNEN	funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas
GEP- NET	Gastroenteropankreatische Neuroendokrine Tumore
HPF	High power field
IENET	Interdisziplinäres endokrines und neuroendokrines Tumor Zentrum
LK	Lymphknoten
Max.	Maximum
MEN	Multiple endokrine Neoplasie ; MEN-1 Syndrom
MIBG	Metaiodbenzylguanidin / Abkürzung für ^{131I} -/ ^{123I} –MIBG-Szintigraphie
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl
nf	nicht-funktionell
nf-PNEN	nicht-funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokrine Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OP	Operation; Resektion eines Tumors
OR	Odds Ratio
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PET (FDG)	Positronen-Emissions-Tomographie mit 18 F-FDG (18 F-2-Deoxy-2-Fluor-D-Glukose)
PNEN	Pankreatische Neuroendokrine Neoplasie
PRRT	Peptidrezeptor-Radionuklidtherapie
r	Effektmaß; Erläuterung siehe Anhang S.
R0	Resektion ohne Rest
R1	Resektion mit mikroskopischen Rest
R2	Resektion mit mikroskopischen und makroskopischen Rest
RPT	Radiopeptidtherapie
RR	relatives Risiko
S.	Seite
SD	Standardabweichung
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SPECT	Single Photon Emission Computer Tomography
SRS	Somatostatinrezeptor-Szintigraphie mit 111 Indium – markierten Somatostatin
SSR/SSTR	Somatostatin-Rezeptortyp
Tbl.	Tabelle
TNM	Tumor / Nodes (Lymphknoten) / Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
ÜLR	Überlebensrate
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vgl.	Vergleich
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
WHO	World Health Organisation

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung von f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155) im Patientenkollektiv	50
Abbildung 2: Anzahl der Erstdiagnosen von PNEN-Patienten an der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2017 pro Jahr (n=230)	51
Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen & dessen Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv (n=229)	51
Abbildung 4: Übersicht des Lebensstatus von PNEN (n=235)	52
Abbildung 5: Darstellung der Überlebenszeit für Insulinome(n=61), Gastrinome (n=10), seltene f-PNEN (n=9) & nf-PNEN (n=155)	53
Abbildung 6: Darstellung der Überlebenszeit für f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155)	54
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade von f-PNEN anhand des histopathologischen Befundes (n=74)	55
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade von nf-PNEN anhand des histopathologischen Befundes (n=139)	55
Abbildung 9: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=139)	56
Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)	57
Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)	57
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des Proliferationsindex Ki67 von f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117) nach der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017	58
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des Proliferationsindex Ki67 von f-PNEN (n=39) nach der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017	59

Abbildung 14: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikation nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=117)	60
Abbildung 15: Darstellung der Ki67-Indices für f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117) im Boxplot	61
Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Ki67-Index in Modell 1 für nf-PNEN (n=117)	62
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des Ki67-Index in Modell 2 für nf-PNEN (n=117)	62
Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers von f-PNEN (n=74) & nf-PNEN (n=130)	64
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der Tumorgroße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117)	65
Abbildung 20: Darstellung der Tumorgroße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117) im Boxplot	66
Abbildung 21: Darstellung des Ki67-Index in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=102) im Boxplot	67
Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=102)	68
Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=102)	69
Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers von nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ & $> 2\text{cm}$ in den Kategorien des Modell 1 (n=102)	69
Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers von nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ & $> 2\text{cm}$ in den Kategorien des Modell 2 (n=102)	69
Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=102)	70

Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=120)	71
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=122)	72
Abbildung 29: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Tumordurchmessers $\leq 2\text{cm}$ & $> 2\text{cm}$ von nf-PNEN (n=130)	74
Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen bei f-PNEN (n=79) & nf-PNEN (n=137)	75
Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen bei f-PNEN (n=79)	75
Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=128)	76
Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=108)	76
Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=108)	77
Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=108)	78
Abbildung 36: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN (n=59)	79
Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen bei f-PNEN (n=80) und nf-PNEN (n=145)	80
Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=131)	80
Abbildung 39: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=109)	81

Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=109)	82
Abbildung 41: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=109)	82
Abbildung 42: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von nf-PNEN (n=145)	84
Abbildung 43: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der chirurgischen & nicht-chirurgischen Therapie von nf-PNEN (n=155)	85
Abbildung 44: Darstellung des Resektionsstatus von PNEN (n=235)	87
Abbildung 45: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Resektionsstatus von nf-PNEN (n=151)	88

3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Einteilung PNEN von Capella et. al 1995	25
Tabelle 2: Die zeitliche Chronologie der WHO-Klassifikation NEN	26
Tabelle 3: Das ENETS- und AJCC/UICC-Staging für PNEN	27
Tabelle 4: Das proliferationsbasierte Grading für PNEN	28
Tabelle 5: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das gesamte Patientenkollektiv (n=235)	52
Tabelle 6: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für Insulinome (n=61), Gastrinome (n=10), seltene f-PNEN (n=9) & nf-PNEN (n=155)	53
Tabelle 7: Überlebensrate nach Kaplan-Meier von f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155)	54
Tabelle 8: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=139)	55
Tabelle 9: Das TNM-Stadium nach der ENETS (2006/2007) für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)	57
Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für nf-PNEN in den Kategorien des Grading (n=135)	58
Tabelle 11: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumorstadiums nach der ENETS (2006/2007) von nf-PNEN (n=145)	58
Tabelle 12: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index von f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117)	59
Tabelle 13: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017 nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=117)	60
Tabelle 14: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=117)	62
Tabelle 15: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=117)	63

Tabelle 16: Nicht-parametrische Korrelationsberechnungen für den Ki67-Index von nf-PNEN im Patientenkollektiv	64
Tabelle 17: Nicht-parametrische Korrelationsberechnungen für die Tumorgröße von nf-PNEN im Patientenkollektiv	64
Tabelle 18: Streu- & Lagemaße für die Tumorgröße von f-PNEN (n=74) & nf-PNEN (n=130)	65
Tabelle 19: Streu- & Lagemaße der Tumorgröße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117)	65
Tabelle 20: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser & dem Grading von nf-PNEN (n=117)	66
Tabelle 21: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=102)	67
Tabelle 22: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Tumordurchmesser von nf-PNEN	70
Tabelle 23: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Tumordurchmesser von nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ & $> 2\text{cm}$ (n=102)	70
Tabelle 24: Streu- & Lagemaße der Tumorgröße in den Kategorien der synchronen Metastasierung von nf-PNEN bei Erstdiagnose	71
Tabelle 25: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen der Tumorgröße & des LK-Status bei nf-PNEN (n=105)	72
Tabelle 26: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen der Tumorgröße & synchronen Lebermetastasen bei nf-PNEN (n=106)	72
Tabelle 27: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=130)	73
Tabelle 28: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumordurchmessers von f-PNEN (n=74)	73

Tabelle 29: Überlebensrate nach Kaplan-Meier im Vergleich von kleinen nf-PNEN ≤ 2 cm (n=39) & nf-PNEN > 2 cm (n=91)	74
Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung einer LK-Resektion in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=132)	76
Tabelle 31: Ergebnisse des Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & synchronen Lymphknotenmetastasen bei nf-PNEN (n=108)	78
Tabelle 32: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN bei Erstdiagnose (n=108)	78
Tabelle 33: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN (n=137)	79
Tabelle 34: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN mit synchronen Lebermetastasen (n=59)	79
Tabelle 35: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & synchronen Lebermetastasen bei nf-PNEN (n=109)	83
Tabelle 36: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien der synchronen Lebermetastasierung von nf-PNEN bei Erstdiagnose (n=109)	83
Tabelle 37: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von nf-PNEN (n=145)	83
Tabelle 38: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von f-PNEN (n=80)	83
Tabelle 39: Häufigkeitsverteilung der tumorspezifischen Therapien von f-PNEN & nf-PNEN (n=235)	84
Tabelle 40: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich einer chirurgischen Intervention und nicht-operativen Intervention bei nf-PNEN (n=155)	86
Tabelle 41: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren von f-PNEN und nf-PNEN (n=194)	86
Tabelle 42: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Resektionsstatus von nf-PNEN (n=151)	87

Tabelle 43: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0- Resektion für f-PNEN (n=71) & nf-PNEN (n=98)	89
Tabelle 44: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0-Resektion für nf-PNEN in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung nach dem Ki67-Index (n=75) & nach dem LK-Status (n=97)	89
Tabelle 45: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0-Resektion für nf-PNEN in den Kategorien des Tumordurchmessers (n=91)	90
Tabelle 46: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index bei Erstdiagnose in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs von nf-PNEN (n=78)	90
Tabelle 47: Streu- & Lagemaße des Tumordurchmessers bei Erstdiagnose in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs von nf-PNEN (n=78)	91
Tabelle 48: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=78)	91
Tabelle 49: Quotenverhältnis & relatives Risiko für ein Rezidiv in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung, den erprobten Modell 1, Modell 2 & dem Tumordurchmesser für nf-PNEN	91
Tabelle 50: Risiko für ein Rezidiv im Vergleich der Kategorien der aktuell gültigen Einteilung, Modell 1, Modell 2 & dem Tumordurchmesser für nf-PNEN	92
Tabelle 51: Zusammenfassung klinischer Aspekte der PNEN im gesamten Patientenkollektiv (n=235)	134
Tabelle 52: Zusammenfassung klinischer Aspekte im Patientenkollektiv von f-PNEN (n=80)	135
Tabelle 53: Häufigkeitsverteilung kleiner nf-PNEN ≤ 2 cm (n=39) & nf-PNEN > 2 cm (n=91)	136
Tabelle 54: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen den Lymphknotenstatus & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=98)	137
Tabelle 55: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lymphknotenmetastasierung & den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung von nf-PNEN (n=117)	137

Tabelle 56: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung von nf-PNEN (n=109)	137
Tabelle 57: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lymphknotenmetastasierung & den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=117)	137
Tabelle 58: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=109)	137
Tabelle 59: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lymphknotenmetastasierung & den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=117)	138
Tabelle 60: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferoni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=109)	138
Tabelle 61: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=78)	138
Tabelle 62: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich der chirurgischen Intervention & nicht-operativen Intervention bei nf-PNEN in den Kategorien des Tumordurchmessers (n=130)	139
Tabelle 63: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich einer chirurgischen LK-Resektion & ohne in den Kategorien des Grading (n=132)	139

4. Einleitung

Neuroendokrine Tumore sind eine sehr heterogene Gruppe von Neoplasien. Sie können an verschiedenen anatomischen Stellen des gastroenteropankreatischen Systems, der Lunge, des Thymus und selten auch an anderen Stellen wie der Brustdrüse, Niere, Prostata und Leber entstehen, überall dort wo neuroendokrine Zellen physiologisch vorkommen. Neuroendokrine Neoplasien haben einen Anteil von 0,5-1% aller malignen Tumore. (1, 2) Besonders das Pankreas, als ein wichtiges Drüsenorgan, hat neben der exokrinen Funktion Verdauungsenzyme zu produzieren, einen wichtigen endokrinen Anteil. Das Pankreas produziert in seiner endokrinen Funktion 60-80% Insulin, 15-20% Glukagon, 5-15% Somatostatin und noch einen kleinen Anteil des Pankreatischen Polypeptids. (3) Diese Hormone haben sowohl wichtige metabolische Funktionen als auch homöostatische Bedeutung für die gastrointestinale Hormonsekretion. Neoplasien des Pankreas befallen mehrheitlich den exokrinen Teil, welche aggressiv wachsen und aufgrund der späten Symptomatik bei Diagnosestellung bereits häufig metastasiert sind. Diese Tumore des exokrinen Anteils sind abzugrenzen von den selteneren Neoplasien des endokrinen Pankreas. (4, 5)

Diese Dissertation bezieht sich ausschließlich auf Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (PNEN). Die Prognose Neuroendokriner Neoplasien hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Ein wichtiger Prognosefaktor ist die Risikostratifizierung von PNEN anhand der Beurteilung des Differenzierungsgrades von neuroendokrinen Tumorgewebe. PNEN werden nach der WHO-Klassifikation von 2010/2017 eingruppiert. Die Kategorisierung basiert auf histopathologischen Besonderheiten, wie der Gewebedifferenzierung und der Proliferationsrate. (6) Diese Einteilung beinhaltet die Angabe des Proliferationsindex, welcher bei NEN mit dem Ki67-Index und der Mitoseanzahl angegeben wird. Ki67 ist ein Proliferationsmarker, der eingesetzt wird, um sich teilende Zellen immunhistochemisch darzustellen. Während der Mitose ist ein Großteil des Proteins auf die Chromosomenoberfläche verlagert und somit ein guter Marker, um die Wachstumsfraktion der neoplastischen Zellpopulation bestimmen zu können. Das Grading endokriner Pankreasneoplasien erfolgt in 3 Untergruppen. G1 (Ki67-Proliferationsindex <3%) und G2 (Ki67-Index 3-20%) klassifizierte PNEN bezeichnet man als Neuroendokrine Tumore (NET), G3 klassifizierte (Ki67-Index >20%) als Neuroendokrine Karzinome (NEC). Der Begriff PNEN umfasst alle 3 Gruppen.

Das therapeutische Vorgehen zwischen pankreatischen NET und NEC wird unterschiedlich gemanagt, weshalb das Grading nach dem Ki67-Index einen wichtigen diagnostischen Stellenwert einnimmt. (1, 3, 7, 8) Regionale Unterschiede der Proliferationsraten erschweren allerdings die Evaluation der Tumorbilogie. (9, 10) Die Abgrenzung zwischen G1 und G2 kategorisierten PNEN ist nicht immer eindeutig. (11, 12) Zudem gibt es in Fachpublikationen Überlegungen neue Grenzen des Grading auf Grundlage des Ki67-Index zu definieren. Bekräftigt werden diese Thesen durch Studien in denen bereits angedeutet wurde, dass auch gut differenzierte G1 Neoplasien ein hohes infiltratives Wachstum und eine frühzeitige Fernmetastasierung aufweisen können. Der therapeutische Ansatz sowie die prognostische Aussagekraft hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit wären ein ganz anderer. (13-15) Eine weitere klinische Beobachtung zeigte, dass G2 klassifizierte PNEN sehr heterogen sind hinsichtlich ihres Verhaltens. Es gibt Empfehlungen die 2. Grading-Kategorie nochmals zu unterteilen. In den Leitlinien der ENETS, einer europäischen Gesellschaft für Neuroendokrine Tumore, von 2016 wurde bereits zwischen low- und high-G2 PNEN differenziert, allerdings ohne einen Grenzwert zu liefern. (12-14, 16-19)

In meiner Dissertation möchte ich die Einteilung der Neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas nach dem proliferationsorientierten Grading-System genauer analysieren und untersuchen, ob eine neue Einteilung der Grenzwerte des Ki67-Index bessere prognostische und therapeutische Vorteile für die Patienten bringen könnte.

5. Fragestellung und Zielsetzung

An der Universitätsmedizin Mainz mit dem Schwerpunkt für Endokrine Chirurgie und als ein Center der ENETS, werden Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas interdisziplinär behandelt und es erfolgt eine engmaschige Betreuung der Patienten in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht. Das Zentrum führt eine Datenbank der Patienten mit NEN zur Verbesserung der Therapie und prognostischen Aussagekraft.

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der PNEN, welche in einem Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2017 an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Die Datenbank ermöglicht eine Validierung des Klassifikationssystems. Das 2010/2017 von der WHO entwickelte Grading-basierte Klassifikationssystem dient zur Risiko- und Prognoseabschätzung der NEN, basierend auf der immunhistochemischen Darstellung des Ki67-Index.

Das primäre Ziel meiner Dissertation ist es, neue Grenzwerte des Ki67-Index anhand von Modellversuchen für nicht-funktionelle PNEN (nf-PNEN) zu erproben und mit der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index zu vergleichen. Dieser Vergleich erfolgt hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft auf synchrone Metastasen, Überlebenszeitraten und dem Auftreten von Tumorrezidiven. Zudem möchte ich Zusammenhänge zwischen der Tumorgroße, laborchemischen Parametern und dem Patientenalter darstellen. Ein sekundäres Ziel dieser Ausarbeitung ist die Analyse des Tumordurchmessers in Bezug zur Malignität und welches therapeutische Vorgehen bei kleinen nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ und nf-PNEN $> 2\text{cm}$ angezeigt ist. Mithilfe der retrospektiven Analyse erfolgte eine Beschreibung des Patientenkollektivs zu Merkmalen der Funktionalität, Altersverteilung, Lokalisation, Symptomatik, Tumorklassifikation, synchronen Metastasen, therapeutischen Vorgehen, Resektionsstatus und Rezidivhäufigkeit. Diese detaillierte Merkmalsbeschreibung der PNEN ermöglicht die prognostischen Faktoren der PNEN besser im Kontext analysieren und verstehen zu können.

6. Literaturdiskussion

6.1 Epidemiologische Daten von PNEN

Die Inzidenz und Prävalenz der NEN hat in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Trotz der Zunahme gehören NEN nach wie vor zu den seltenen Tumorarten. 25% der Neoplasien werden zufällig entdeckt. (1, 20) Bei neuroendokrinen Tumoren, mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 2-5 Erkrankungen pro 100.000 Personen und Jahr (20-28) zeigt sich eine steigende Tendenz der Inzidenz, welche im Vergleich zu 1977 etwa 0,2/100.000 betrug. (25) Laut einer US-amerikanischen Fachpublikation hat die Anzahl der Neuerkrankungen kleiner PNET ≤ 2 cm über die letzten 22 Jahre um über 700% zugenommen. (29) Diese steigende Inzidenz kann zum einen durch eine verbesserte und intensivere Diagnostik und verbesserte pathologische Definitionen begründet sein sowie durch ein erhöhtes Bewusstsein für NEN. So kam es zu einer ansteigenden Entdeckungsrate von PNEN < 2 cm von 26% auf 61% in den letzten 1-2 Jahrzehnten. Quellen aus den USA berichten von einem Anstieg von 12% im Jahr 1988 auf 20% im Jahr 2009. Andere Berichte zeigten eine globale Zunahme von 1973 bis 2012 um das 6-fache. (20, 25, 30-32) Auch in Autopsien lag die Rate der gefundenen NEN im Gastrointestinaltrakt und im Pankreas wesentlich höher mit 1-16%. (33-35) Durch den Anstieg der Erkrankungshäufigkeit haben Fragen zu Therapie und Prognose von NEN zugenommen.

Die Inzidenz von PNEN variiert sehr stark in der veröffentlichten Fachliteratur. Es gibt Angaben, die eine Inzidenz von etwa 1-5/100.000 weltweit angeben und in anderen Veröffentlichungen spricht man bei PNEN von 0,32/100.000 Betroffenen jährlich in der westlichen Bevölkerung. (20, 22, 36-40) Die Inzidenzdaten basieren auf nationalen Krebsregistern, wobei gegebenenfalls benigne Tumore oder jene mit unsicherem Verhalten nicht registriert werden. Die Veränderungen und Weiterentwicklungen der Klassifikationssysteme können ebenfalls Schwankungen der Inzidenzraten erklären. (31) 3-5% aller Neubildungen im Pankreas sind NEN. (37, 41) Die Prävalenz benigner Tumore schwankt nach Literaturangaben zwischen 5-15%. (42) PNEN machen 30% aller NEN des Gastroenteropankreatischen Systems aus. (38) Das Auftreten ist in jedem Alter möglich, die Inzidenz steigt allerdings ab dem 35. Lebensjahr an. Die höchste Inzidenz findet sich zwischen der 5. bis 6. Dekade. Patienten, deren Tumore ein gutartiges Verhalten zeigten, sind häufig jünger. Es zeigte sich außerdem eine

gleichmäßige Verteilung der Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen. (27, 31)

6.2 Historische Hintergrund Neuroendokriner Neoplasien

Die Entdeckung NEN begann 1870, als Rudolf Heidenhain neuroendokrine Zellen entdeckte im Rahmen seiner Forschungen zur Drüsenphysiologie. Im Jahr 1888 wurde ein neuroendokriner Tumor erstmals im distalen Ileum bei einer Autopsie beschrieben. Die Inselzellen des Pankreas wurden erstmals 1869 durch Paul Langerhans beschrieben. Die ersten Tumore der endokrinen Zellen des Pankreas wurden von Nicholls 1902 und Fabozzi 1903 beschrieben. Seale Harris veröffentlichte 1924 einen Bericht über einen Hyperinsulinismus bei einem diagnostiziertem Insulinom. Einige Jahre zuvor, 1920 postulierte Masson, dass Karzinoide eindeutig aus neuroendokrinen Zellen bestehen. Der Begriff Karzinoid wurde 1907 erstmals von Siegfried Oberdorfer verwendet. Er beschrieb die Tumore als weniger aggressiv als Adenokarzinome. 1938 beschrieb der Pathologe Feyrter, deren Vorkommen in fast allen Organen mit neuroendokrinen Charakteristika. Man kam zu der Erkenntnis, dass die Zellen sich aus endodermalen Stammzellen differenzieren und die Fähigkeit haben Amine wie Chromogranin A, Synaptophysin und Neuronen-spezifische Enolase (NSE) sowie deren Vorstufen zu exprimieren, weshalb 1966 auch der Begriff „amine precursor uptake and decarboxylation-cells“, kurz „APUD-Zellen“ geprägt wurde. Das Karzinoidsyndrom wurde 1931 erstmals von Scholte beschrieben. Bei mehreren Patienten mit einem NET im Dünndarm und synchronen Lebermetastasen zeigten sich typische Symptome, wie Diarrhoe, Flush, Zyanose sowie erhöhte Serotonin- und Histaminkonzentration. Allerdings findet man das klassische Karzinoidsyndrom bei lediglich 10% der NEN. William Becker beschrieb 1942 erstmals das Glukagonom-Syndrom, abgeleitet von dem funktionell aktiven PNEN dem Glukagonom, mit Hyperglykämie, nekrotisierenden Ekzemen in Gesicht und an den Akren sowie einer Anämie. Mitte der 50er-Jahre verfassten Robert Zollinger und Edwin Ellison eine Symptombeschreibung zu dem f-PNEN, dem Gastrinom mit einer erhöhten Säureproduktion im Magen und daraus resultierenden Ulzera. Im selben Jahrzehnt wurden das VIPom und dessen Symptomatik, mit wässrigen Diarrhoen, Hypokaliämie und Achlorhydrie, durch John Verner und Asthon Morrison charakterisiert. Lange gab es keine allgemeingültige und anerkannte Terminologie. (4, 43) Der Name Karzinoid wurde über mehrere Jahrzehnte verwendet, um die meisten gastrointestinalen und

pankreatischen neuroendokrinen Tumore zu beschreiben. 1980 wurde der Begriff durch die WHO vorgeschlagen. Auch wenn die NEN des gastroenteropankreatischen Systems seltene Tumorentitäten sind, spielen sie durch die fortlaufende Weiterentwicklung der diagnostischen Möglichkeiten und dem zunehmenden Wissen ihrer biologischen Eigenschaften und Verhaltens eine wichtige Rolle. Um diesen Entwicklungen gerecht werden zu können, musste bei der großen klinischen Vielfalt von NEN ein einheitliches Klassifikationssystem gefunden werden. Somit wurden im Jahr 2000 NEN in hochdifferenzierte NET mit benignem Verhalten, hochdifferenzierte Tumore mit unbekanntem Verhalten, hochdifferenzierte neuroendokrine Karzinome mit niedrig malignem Verhalten und niedrig differenzierte Karzinome mit hoch malignem Verhalten durch die WHO unterteilt. Ende 2010 wurde die Terminologie nochmals durch die WHO verändert und der Terminus NEN statt Karzinoid akzeptiert, da der Name Karzinoid nicht die maligne Natur der Tumore vermittele. (3, 20) Bis heute sind 14 differenzierte Zelltypen des neuroendokrinen gastrointestinalen Systems beschrieben. (35) Seit der WHO-Klassifikation von 2010 verwendet man den Begriff NEN als Oberbegriff dieser Tumorentität. Somit stuft man die NEN des GIT und des Pankreas als potenziell maligne ein. Der Begriff NET wird für die hochdifferenzierten NEN G1 und G2 verwendet. NEN G3 werden als NEC bezeichnet. (4, 43) 2017 kam es zu einer weiteren publizierten Neuerung, die eine weitere Unterscheidung G3 klassifizierten Neoplasien in gut differenzierte, neuroendokrine Tumore und schlecht differenzierter Karzinome vorsieht. (44) (vgl. Tbl. 2 S.26)

6.3 Lokalisation und Pathogenese der PNEN

Theoretisch kann jede endokrine Zelle des Pankreas zu einer NEN werden. Aus diesem Aspekt ergibt sich die weitreichende Heterogenität und unterschiedliche Tumorbiologie dieser Neoplasien. (35, 36) NEN können sich in allen Regionen des Pankreas entwickeln. PNEN sind hauptsächlich in der Kopf- und Schwanzregion der Bauchspeicheldrüse lokalisiert. (42, 45, 46) Neuroendokrine Zellen werden nach den Richtlinien der WHO als neoplastische Zellen definiert, die Marker neuronaler Abstammung wie zum Beispiel Synaptophysin und Chromogranin exprimieren. PNEN präsentieren ein weites und komplexes Spektrum klinischen Verhaltens. (47) Es ist wichtig ein Verständnis der normalen Funktion endokriner Zellen des Pankreas zu haben, um Dysfunktionen verstehen zu können. 90% der Neoplasien treten sporadisch auf. Die meisten sporadisch auftretenden PNEN treten solitär auf. (3) PNEN können auch in Form von Tumorsyndromen entstehen, welche hereditär sind. Etwa 10% sind

mit einem genetischen Hintergrund assoziiert. Andere Literaturangaben berichten, dass sich 10-30% der PNET entwickeln aufgrund genetischer Syndrome. Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) und das Von-Hippel-Lindau-Syndrom weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung dieser Neoplasien auf. (32, 48) Bei Tumoren des Vorderdarms, insbesondere des Pankreas wird eine 3-53%ige Häufung im Rahmen der MEN1 für die Entwicklung einer NEN beobachtet. (45) 40-70% der MEN1-Patienten entwickeln einen PNEN. (2) Diese autosomal-dominante Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine Keimbahnmutation des Menin-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 11. Es handelt sich um ein Tumorsupressorgen. Dabei treten die Neoplasien in einem viel früheren Lebensalter auf und zeigen häufig multiple Lokalisationen, die in allen Abschnitten des Pankreas lokalisiert sein können. Zudem können noch andere Organsysteme betroffen sein, wie zum Beispiel die Hypophyse, Nebenschilddrüse, Thymus und Lunge. Die Penetranz beträgt im Alter von 20 Jahren 50% und 95% im Alter von 40 Jahren. Die Prävalenz beträgt 1/10.000 bis 1/100.000. Neben den am häufigsten betroffenen Organlokus, den Nebenschilddrüsen, sind das Duodenum und das Pankreas als zweithäufigster Manifestationsort zu nennen. Aufgrund der Vielschichtigkeit der Organmanifestation und des Risikos der malignen Entartung, besonders von Pankreas- und Duodenalneoplasien, sollten Betroffene regelmäßig an klinischen Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen. (3, 49, 50) Bei dem Von-Hippel-Lindau-Syndrom entwickeln 13-17% eine nf-PNEN. Bei diesem Syndrom handelt es sich um ein autosomal-dominantes neurokutanes Syndrom, welches mit Gefäßmissbildungen im Bereich des Auges und des ZNS einhergeht. Neben multiplen Angiomen kann es auch zur Karzinogenese im Pankreas kommen. Läsionen im weiteren Gastrointestinaltrakt sind nicht beschrieben. (3, 33) Lebenslimitierend bei diesem Tumorsyndrom sind häufig Hämangioblastome im Kleinhirn oder Nierenzellkarzinome. (16, 51)

6.4 Risikofaktoren für PNEN

In Fall-Kontroll-Studien untersuchte man protektive Faktoren und Risikofaktoren für PNEN. Es gibt mehrere mögliche Risikofaktoren, wie sozial-ökonomische Faktoren, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Bodymaßindex und Diabetes mellitus Typ 2. Letzteres könnte demnach assoziiert sein mit einem steigenden Auftreten für nf-PNEN. Man vermutet, dass Diabetes mellitus ein Mediator für oxidativen Stress sei und eine chronische Inflammation verursache. Eine orale Medikation mit Metformin in

Kombination mit Insulin zeigte sogar in einer veröffentlichten Analyse das Auftreten eines aggressiveren Phänotyps von PNEN. Man beobachtete, dass die Prävalenz von Lebermetastasen erhöht war bei Patienten mit Diabetes mellitus und auch mit einem fortgeschrittenem Grading. Des Weiteren kann starkes Rauchen mit einem fortgeschrittenen Tumorstadien bei sporadischen nf-PNEN assoziiert sein. Ein starker Alkoholkonsum kann ein möglicher Risikofaktor für f-NEN sein. Allerdings konnte ein Alkoholkonsum als Risikofaktor für NEN nicht in allen Publikationen bestätigt werden. (39, 52, 53)

6.5 Das klinische Erscheinungsbild von PNEN

PNEN können hormonell aktiv oder inaktiv sein. Sie können Neuropeptide produzieren, speichern und folglich zu spezifischen Hormonsyndromen führen. Man bezeichnet diese Hormonaktivität der NEN als funktionell aktiv. Produzierte Hormone sind Insulin, Gastrin, Glukagon, vasoaktives intestinales Peptid oder Somatostatin. Die sezernierten Hormone können als individuelle Tumormarker verwendet werden. Die Mehrzahl aller PNEN ist hormonell inaktiv. Das heißt sie sind funktionell inaktiv und werden als nf-PNEN bezeichnet. Das Ursprungsgewebe der NEN sind die Inselzellen des Pankreas. Wesentlich häufiger sind mit über 90% Adenokarzinome des exokrinen Anteils. Neoplasien im exokrinen Anteil sind abzugrenzen von denen des endokrinen Teiles, auch hinsichtlich ihrer schlechteren Prognose. Allerdings weisen gering differenzierte NEC im Pankreas eine ähnliche Prognose wie Adenokarzinome des Pankreas auf. (1, 5, 46, 54)

60-70% der PNEN sind nicht funktionell. Diese können lange asymptomatisch bleiben und fallen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium durch eine Tumorexpansion oder aufgrund von synchroner Fernmetastasen auf. (1, 16, 26, 38) Zum Diagnosezeitpunkt sind bereits etwa 32-73% der nf-PNEN metastasiert. (32, 55) Das klinische Erscheinungsbild mit dem Auftreten spezifischer Symptome steht in Abhängigkeit des übermäßig gebildeten Hormons. Die funktionellen neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (f-PNEN) werden in 3 Gruppen untergliedert: das Insulinom, das Gastrinom und seltene funktionell aktive PNEN, welche frühzeitige Symptome verursachen. Zu den selten funktionell-aktiven Neoplasien zählen das VIPom und das Glukagonom. Diese seltenen funktionellen Tumore präsentieren weniger als 10% aller PNEN. In 40-90% zeigen diese seltenen Tumore eine Fernmetastasierung in die Leber. (55-57) Insulinome sind in 80% <2cm und zeigen in >90% ein benignes Verhalten. (16, 57-59)

Alle anderen Tumore wie Gastrinome, Glukagonome, VIPome sowie hormonell inaktive Neoplasien sind in der Regel >2cm und meist maligner Dignität. (56, 60)

6.5.1 Funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

6.5.1.1 Insulinome

Insulinome sind die am häufigsten auftretenden f-PNEN, gekennzeichnet durch die Sekretion von Insulin. (24) Sie treten mit einer Inzidenz von 1-4/1 Millionen auf. Sie machen etwa 30-45% aller PNEN aus. Lediglich weniger als 2% der Fälle sind ektop des Pankreas lokalisiert. Frauen sind doppelt so häufig betroffen, wie Männer und sie haben ihren Häufigkeitsgipfel zwischen den 40. bis 60. Lebensjahren. Die klinische Manifestation lässt sich durch die Whipple Trias beschreiben. Spontane Hypoglykämien und ein positiver Fastentest über 72 Stunden unter stationären Bedingungen begründen den Verdacht eines Insulinoms. Die übermäßige Hormonsekretion von Insulin und dessen Vorstufen lässt sich laborchemisch bestimmen. Labornachweise für erniedrigte Plasmaglukosewerte unter 40mg/dl und der gleichzeitige Nachweis erhöhter Insulin- und C-Peptid-Spiegeln verstärken den Verdacht. (16, 33, 57-59) Mithilfe eines Calcium-Stimulationstest kann eine Hyperaktivität der β -Zellen demonstriert werden und stellt somit auch eine diagnostische Möglichkeit dar. (61) Dieses Testverfahren wird bei negativen Testergebnissen empfohlen und hat eine hohe Sensitivität von 90-100%. (16) Die zum Großteil solitären, benignen Insulinome sind durch vollständige chirurgische Resektion kurativ therapierbar. Die typischerweise solitären Insulinome müssen abgegrenzt werden von der multifokalen Insulinom-Erkrankung, namens Insulinomatose. Dabei können diese Neoplasien multipel und multilokulär auftreten und von unterschiedlicher Größe sein. Die Insulinomatose beschreibt eine vererbte Erkrankung bei der nur die Insulinome vorkommen. (62) Patienten mit MEN1 können ebenfalls multiple Insulinome aufweisen. Dieses wird bei etwa 30% der Betroffenen mit einer MEN1 beobachtet. (49) Dabei tritt die Erkrankung etwa eine Dekade früher auf. Zudem ist bei einer MEN1 das maligne Potential der Tumore erhöht. Etwa 4-8% der diagnostizierten Insulinome sind mit einer MEN1 assoziiert. (33, 50, 57, 58) Als Therapie der Wahl sollte eine chirurgische Resektion des Insulinoms erfolgen. Für Insulinome <2cm kann eine Enukleation durchgeführt werden. Um intraoperativ eine übermäßige Insulinsekretion zu verhindern, kann prä- und postoperativ ein synthetisches Somatostatinanaloga (SSA) zur Symptomkontrolle verabreicht werden. Bei einer

Größe >2cm besteht die Möglichkeit der Malignität. Neben dem Tumordurchmesser, ist auch ein Ki67-Index >2% ein Prädiktor für die Möglichkeit einer Fernmetastasierung und reduzierten medianen Überleben. Weniger als 10% der Insulinome zeigen maligne Eigenschaften, haben Lymphknotenmetastasen und sie haben zum Großteil einen Ki67-Index <20%. (24, 32, 33, 35, 57, 59, 63)

6.5.1.2 Gastrinome

Die Inzidenz der Gastrinome beträgt etwa 0,5-4 Fälle/1 Millionen in einem Jahr. Sie sind die zweithäufigste Gruppe der f-PNEN und haben einen prozentualen Anteil von 16-30% der PNEN. (28, 33, 57) 70-80% der Gastrinome können sporadisch auftreten oder sind in etwa 12-25% mit der MEN1 assoziiert. Ungefähr 40% der Patienten mit einer MEN1 manifestieren sich mit Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) und das kann bereits vor dem 40. Lebensjahr sein. (16, 33, 50, 64) 25% der sporadischen Gastrinome mit einem ZES und 15% der Patienten mit MEN1 zeigen ein aggressives Verhalten. (24, 57) Etwa 40-90% der pankreatischen Gastrinome sind maligne und weisen bereits bei Diagnosestellung in 22-35% Lebermetastasen auf. (57, 65) Etwa 40% der Patienten entwickeln Lebermetastasen. Am häufigsten sind die pankreatischen Gastrinome im Pankreaskopf lokalisiert. Allgemein sind Gastrinome am häufigsten im Duodenum zu finden. (32, 33, 35, 57) Nur etwa 6% der Gastrinome im Pankreas sind kleiner als 1cm. Dagegen sind duodenalen Gastrinome in 77% <1cm. Der Ki67-Index variiert zwischen 2-10%. (57) Die Tumorzellen produzieren vermehrt Gastrin aus hyperplastischen Gastrinzellen. Durch den erhöhten Gastrin-Spiegel kommt es typischerweise zu Diarrhoen sowie zu einer vermehrten Säuresekretion im Magen, was die Ausbildung therapieresistenter, peptischer Ulzera in Magen und Duodenum begünstigt. Bezeichnet wird dieser Symptomkomplex als Zollinger-Ellison-Syndrom. Des Weiteren kommt es durch den erhöhten Säuregehalt des Magensekretes mit einem pH-Wert <2 zu einer Inaktivierung pankreatischer Verdauungsenzyme. Bei einem Verdacht auf ein Gastrinom sollte zunächst das Serumgastrin bei einem nüchternen Patienten untersucht werden. Basale Gastrin-Spiegel >1000/nl im Serum im Rahmen einer Hypergastrinämie und eine Säurehypersekretion sind beweisend für ein Gastrinom. Des Weiteren gibt es einen Sekretintest. Durch die intravenöse Applikation von Sekretin kann man einen Anstieg des Gastrin-Spiegels im Serum provozieren. (20) Zur Differenzierung zu anderen NEN wird Gastrin auch zum immunhistochemischen Nachweis verwendet. Gastrinome

exprimieren einen hohen Anteil an SSR, was man sich in der Diagnostik und Therapie mit SSA zunutze macht. Auch hier ist die chirurgische Resektion die einzige kurative Therapieoption. Eine Lymphadenektomie sollte immer erfolgen bei einer chirurgischen Intervention. Zur Symptomkontrolle werden hochdosierte Protonenpumpeninhibitoren eingesetzt. Pankreatische Gastrinome sind selten, aber aggressiver und häufig größer als zum Beispiel duodenale Gastrinome und weisen ein höheres Metastasierungsrisiko auf. (16, 24, 35, 50, 63, 66) Das Vorkommen von diesen Gastrin-produzierenden Neoplasien im Pankreas konnte bisher nicht eindeutig erklärt werden, da diese Zellen normal nicht im Pankreas vorkommen. (3) Wichtige negativ prognostische Faktoren sind ein Ki67-Index >2%, eine Tumorgöße zwischen 1-3cm, steigende Gastrinwerte sowie eine erhöhte Säureproduktion. (57)

6.5.1.3 Seltene funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

6.5.1.3.1 Glukagonome

Glukagonome zählen zu den seltenen f-PNEN. Bei diesem, von den α -Zellen des Pankreas, ausgehenden Tumor kann ein Serumspiegel auf das 10 bis 1000-fache der Norm ansteigen. Die weltweite Inzidenz beträgt 1/20 Millionen, wobei davon 3-20% mit einer MEN1 assoziiert sind. Sie sind in 50-80% maligne. Man unterscheidet nicht-funktionelle Glukagonome, die häufig nur zufällig entdeckt werden aufgrund einer unspezifischen abdominellen Symptomatik durch eine enorme Tumorgöße. Spezifische Symptome eines hormonell aktiven Glukagonoms sind nekrotisierende wandernde Ekzeme (Erythema nekrolytica migrans) und eine Hyperglykämie. (16, 33, 57, 67) Wichtige Bestandteile der Therapie umfassen neben der chirurgischen Resektion, die parenterale Ernährung und Vitaminsubstitution sowie eine prophylaktische Antikoagulation aufgrund des erhöhten Thrombembolierisikos. (63)

6.5.1.3.2 VIPome

VIPome sind sehr seltene maligne PNEN, mit einer Inzidenz von 0,1-0,6/1 Million. 3-11% aller diagnostizierten VIPome sind mit einer MEN1 assoziiert. Für VIPome spricht ein Nüchternspiegel von >200pg/ml des vasoaktiven intestinalen Polypeptids im Serum des Patienten. Die typische Symptomatik eines hormonell aktiven VIPoms sind massive wässrige Diarrhoen, eine Hypokaliämie und eine Anazidität des Magensaftes. Man fasst diese spezielle Klinik unter dem Begriff Verner-Morrison-Syndrom

zusammen. Ungefähr die Hälfte der Tumore ist maligne. (16, 33, 57, 68) Therapeutisch sind eine entsprechende Hydratation und SSA bedeutend. (63)

6.5.2 Nicht-funktionelle Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas

Nach der Definition präsentieren sich nf-PNEN ohne spezifische Symptome. (45) Dieses erklärt die oft verzögerte Diagnose. Häufig werden nf-PNEN klinisch symptomatisch durch die zunehmende Tumormasse und einen damit einhergehenden Abdominalschmerz. (20, 35) Je nach Tumorlage verursachen die Tumore unterschiedliche Symptomkonstellationen. Bei einer Lokalisation im Pankreaskopf kann dieses zu einer Obstruktion des Gallenganges führen und folglich zu einem Gallenstau mit Ikterus. Ebenso kann es zu nervalen Irritationen und Rückenschmerzen kommen. Unspezifische Symptome bei nf-PNEN sind in 35-78% abdominelle Schmerzen, 20-35% Gewichtsverlust, bis 45% leiden an Übelkeit und Erbrechen und in 7-40% zeigt sich ein palpabler Tumor. Bei vorangeschrittener Fernmetastasierung kommt es in 17-50% der Fälle zu einem Ikterus. (1) Trotz der fehlenden Spezifität der Symptomatik, kann es auch hier zu einer Übersekretion verschiedener Syntheseprodukte kommen, die aber kein klinisches Bild verursachen. Dieses gilt zum Beispiel für das pankreatische Polypeptid, Chromogranin A und die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Es besteht auch die Option, dass nf-PNEN Gastrin oder Insulin exprimieren. Allerdings sollte man diese Neoplasien dann nicht als Gastrinome oder Insulinome bezeichnen, sondern anhand ihrer funktionellen Aktivität beurteilen. (20) 60-70% befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium. 70% sind zudem >5cm und sind mit 46-73% bereits metastasiert. (69) Durch die steigende Inzidenz identifizierter kleiner nf-PNET gilt die chirurgische Resektion als first-line Therapie. (45)

6.6 Die hormonelle Sekretion und biochemische Analyse von PNEN

Die übermäßig produzierten und sezernierten Hormone können bei f-PNEN in Blutanalysen nachgewiesen werden und führen zu einer meist charakteristischen Symptomatik. Daher werden f-PNEN häufig früher diagnostiziert durch die Hormonüberproduktion. Das durch den jeweiligen Tumor produzierte Peptidhormon hat als Tumormarker diagnostische Bedeutung. (33, 57) Vor allem nach Auftreten einer Lebermetastasierung gelangen die Hormone direkt in den systemischen Kreislauf und können zu einer verstärkten Symptomatik führen. Neben Peptidhormonen und biogenen Aminen sezernieren NEN auch Granine. Chromogranin A ist ein

unspezifischer Tumormarker, der zu Evaluation und Verlaufskontrolle für PNEN dient. Da die neurosekretorischen Granula größtenteils Bestandteil der Zellmembran sind, ist die Expression von Chromogranin A abhängig vom Hormongehalt der Zelle und der damit verbundenen Anzahl der Granula. Chromogranin A ist daher im Serum bei funktionell aktiven Neoplasien höher als bei nf-PNEN. Chromogranin A wird auch im Rahmen der Nachkontrolle regelmäßig laborchemisch bestimmt, um eine Tumorprogression dokumentieren zu können oder zur Rezidiv-Erkennung nach chirurgischer R0-Resektion. Die Sensitivität liegt zwischen 72-100% und die Spezifität zwischen 50-80%. (4, 16, 32, 70) Zudem beobachtete man eine Korrelation der Tumormarker mit der Tumormasse, das heißt der Wert steigt mit zunehmenden Tumolvolumen an. Man sollte allerdings erwähnen, dass sich häufig falsch positive Werte ergeben durch eine Rauchanamnese, die Einnahme von Protonenpumpenhemmer oder einer chronisch atrophischer Autoimmungastritis. (71, 72) Weitere unspezifische Marker der hormonellen Hypersekretion sind die NSE und das Pankreatische Polypeptid. (73) Die Bestimmung der NSE hat eine geringere Sensitivität von 30-40% aber eine Spezifität von bis zu 100% und zeigt bei NEC eine bessere Assoziation als Chromogranin A. (2, 32, 70) Die Zellen von NEN exprimieren im Zytoplasma unabhängig von der zellspezifischen Hormonaktivität Synaptophysin und NSE. In den USA und Europa ist die Serum-Chromogranin A- Bestimmung etabliert, allerdings nicht als Screeningparameter. In Studien zeigte sich eine positive Rate mit hohen serologischen Chromogranin-Werten in gut differenzierten PNET. (74) Bei gering differenzierter Neoplasien kann Chromogranin A negativ oder vermindert sein in der diagnostischen Wertigkeit. (2, 16, 38) Der histopathologische Nachweis neuroendokriner Marker wie Synaptophysin, NSE und Chromogranin A charakterisieren neuroendokrine Zellen und NEN. Zum anderen können immunhistochemisch auch spezifische Hormone wie Gastrin, Insulin oder Glukagon nachgewiesen werden. (2, 36) Einige PNEN zeigen morphologische Variationen mit pleomorphen Eigenschaften. Diese pleomorphen Neoplasien können falsch diagnostiziert werden als das duktales Adenokarzinom. In diesem Fall spielt der immunhistochemische Nachweis eine besondere Bedeutung. (3)

6.7 Klassifikationssysteme Neuroendokriner Neoplasien

Die histologische Klassifikation und das Grading sind wichtig für die Diagnose und Therapieentscheidung. Bei allen NEN sollten immer histologische Untersuchungen und Differenzierungsgrade nach dem Ki67-Index zur Diagnosesicherung erfolgen.

Hinweise auf ein malignes Verhalten ergeben sich aus klinischer Funktion, Tumorgröße und Angioinvasion, Mitosezahl und Ki67-Index. Das Klassifikations- und Stagingssystem für NEN unterzog sich einer Anzahl von Veränderungen. 1980 stellte die WHO die erste Klassifikation für NEN zusammen, welche im Verlauf mehrfach modifiziert wurde. Im Jahr 1995 erschien die erste Klassifikation für neuroendokrine Pankreastumore mit charakteristischen Tumormerkmalen und einer Risikostratifizierung von Capella et. al. (vgl. Tbl. 1&2). (44, 75, 76)

Tabelle 1: Die Einteilung PNEN von Capella et. al 1995 (75)

Gutartig	
	Hormonaktive, gut differenzierte kleine Tumore ohne Gefäßinfiltration Insulinome <2cm; andere <1cm
	Hormoninaktive, gut differenzierte kleine Tumore <2cm ohne Gefäßinfiltration
Unsicheres Verhalten	
	Hormonaktive, gut differenzierte Tumore mittlerer Größe ohne Gefäßinfiltration Insulinome 2-3cm; andere 1-2cm
	Hormoninaktive, gut differenzierte kleine Tumore mittlerer Größe 2-3cm ohne Gefäßinfiltration
Niedriggradig bösartig	
	Hormonaktive, gut differenzierte großer Tumore und/oder mit Gefäßinfiltration Insulinome >3cm; andere >2cm
	Hormoninaktive, gut differenzierte große Tumore >3cm und/oder Gefäßinfiltration
Hochgradig bösartig	
	Hormonaktive oder hormoninaktive niedrig differenzierte Karzinome intermediärer oder kleinzelliger Struktur

Die Einteilung NEN erfolgt anhand der Gewebsdifferenzierung und der Ausbreitung des Tumors. Die WHO veröffentlichte 2010 neue Klassifikationskriterien mit einer Unterteilung der NEN in 3 Untergruppen auf der Grundlage der WHO-Klassifikation von 2000. (vgl. Tbl. 2) Dieses Modell kombiniert Differenzierungs- und Gradingmerkmale, um die biologischen Eigenschaften zu kategorisieren, basierend auf der proliferativen Aktivität der Tumore. 2017 erfolgte durch die WHO nochmals eine Überarbeitung der Klassifikationseinteilung, welche besonders die 3. Grading-Kategorie betraf.

Tabelle 2: Die zeitliche Chronologie der WHO-Klassifikation NEN (44, 77, 78)

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010	WHO 2017
- Karzinoid	- hoch differenzierter neuroendokriner Tumor - hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom - gering differenziertes neuroendokrines Karzinom - gemischtes endokrines/exokrines Karzinom	<u>gut differenzierte NEN</u> - NET G1 – Ki67 ≤2% - NET G2 – Ki67 3-20% <u>gering differenzierte NEN</u> - NEC G3 – Ki67 >20% (klein- oder großzelliges) - Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma	<u>gut differenzierte NEN</u> - NET G1 – Ki67 <3% - NET G2 – Ki67 3-20% - NET G3 – Ki67 >20-50% (Pancreatic neuroendocrine tumor grade 3) <u>gering differenzierte NEN</u> NEC – Ki67 >20% (klein- oder großzelliges) - Mixed endocrine non-endocrine neoplasm (MiNEN)

Zusätzlich zum Grading wird die Klassifikation von NEN durch eine TNM-Einteilung nach der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2006/2007 und der American Joint Cancer Committee (AJCC) sowie der TNM-Klassifikation der Union International Contre le Cancer (UICC) von 2017 ergänzt. Die Systeme der ENETS und AJCC sind lokalisationsbezogene Staging-Systeme, welche die Tumorausbreitung beschreiben. Für den Tumorsitz im Pankreas gab es bis 2017 eine separate TNM-Klassifikation nach der ENETS 2006/2007 und der AJCC/UICC 2009, basierend auf dem pathologischen Befund (vgl. Tbl. 3). (20, 30, 37) Die beiden Klassifikationssysteme ENETS und AJCC/UICC haben den Nachteil, dass sie allein keine genaue Aussagekraft über prognostische Faktoren treffen. Die AJCC- und ENETS-Klassifikationen hatten bis 2017 unterschiedliche Definitionen für das T-Stadium des Pankreas hinsichtlich Tumorgröße und Tumorinvasion. Zudem waren die beiden Systeme bis 2017 klinisch nicht vergleichbar und sie sorgten für eine Verwirrung in der klinischen Praxis, besonders aufgrund der unterschiedlichen Definition des T3-Stadium. Die Klassifikation nach ENETS konzentriert sich hierbei primär auf die Tumorgröße und nicht auf die peripankreatische Tumorausbreitung, welche in der Beurteilung sehr schwierig sein kann. Die Tumorgröße hingegen ist ein Faktor mit Malignitätspotenzial und reproduzierbar. Das ENETS-System basiert auf publizierten Erfahrungen. Das AJCC/UICC-System wird vornehmlich in den USA genutzt basierend auf Krebsregisterdaten. Letzteres verwendete des Weiteren bis dato

die gleiche TNM-Einteilung für endokrine als auch exokrine Pankreasneoplasien. In der 8. Version von 2017 modifizierte die AJCC das Staging-System und glich sich den TNM-Klassifikationssystem der ENETS an und separierte das System für exokrine und neuroendokrine Neoplasien des Pankreas. In Europa findet das System der ENETS Anwendung (vgl. Tabelle 3). (19, 30, 37, 79, 80)

Tabelle 3: Das ENETS- und AJCC/UICC-Staging-System für PNEN (19, 37, 79-81)

	ENETS 2006/2007	AJCC/UICC 2009	AJCC/UICC 2017
T- Primärtumor			
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar		
T0	Kein Anhalt für Primärtumor		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	<2cm, auf Pankreas begrenzt	auf Pankreas begrenzt, 2cm oder weniger in größten Ausdehnung	<2cm, auf Pankreas begrenzt
T2	2-4cm, auf Pankreas begrenzt	>2cm, auf Pankreas begrenzt	2-4 cm, auf Pankreas begrenzt
T3	>4cm auf Pankreas begrenzt oder Invasion des Duodenums oder Gallengangs	Tumorausbreitung jenseits des Pankreas , ohne Infiltration Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior	>4cm auf Pankreas begrenzt oder Invasion des Duodenums oder Gallengangs
T4	Infiltration angrenzende Organe oder Wand großer Blutgefäße	Infiltration des Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior	Infiltration angrenzende Organe oder Wand großer Blutgefäße
N- Regionäre Lymphknoten			
Nx	LK- Status nicht beurteilbar		
N0	keine regionären LK-Metastasen		
N1	regionäre LK- Metastasen		
M- Fernmetastasen			
M0	keine Fernmetastasen		
M1	Fernmetastasen		
Stadien			
0		Tis, N0, M0	
I	T1,N0,M0	A T1, N0, M0	A T1, N0, M0
		B T2, N0, M0	B T2, N0, M0
II	A T2, N0, M0	A T3, N0, M0	A T3, N0, M0
	B T3, N0, M0	B T1-3, N1, M0	B T1-3, N1, M0
III	A T4, N0, M0	T4, jedes N, M0	T4, jedes N, M0
	B jedes T, N1, M0		
IV	Jedes T, jedes N, M1	Jedes T, jedes N, M1	Jedes T, jedes N, M1

Tabelle 4: Das proliferationsbasierte Grading für PNEN (3, 44, 80, 82)

WHO-Klassifikation 2010				
	Mitosen (10 HPF)	Ki67-Index (%)	Differenzierung	
G1	<2	<3%	gut differenziert	NET G1
G2	2-20	3-20%	gut differenziert	NET G2
G3	>20	>20%	schlecht differenziert	NEC G3
WHO-Klassifikation 2017				
	Mitosen (10 HPF)	Ki67-Index (%)	Differenzierung	
G1	<2	<3%	gut differenziert	NET G1
G2	2-20	3-20%	gut differenziert	NET G2
G3	>20	>20%	gut differenziert	NET G3
	>20	>20%	schlecht differenziert	NEC G3

10 HPF high power field - mm² mind. 40 Felder (Gebiete mit höchster mitotischer Aktivität)

Ki67MIB-1 Antikörper in % von 500-1000 Tumorzellen in hot-spot-Arealen

Die finale Tumorklassifikation basiert auf der histopathologischen Examination. Zur Verbesserung des Managements NEN entwickelte die WHO ein Grading-basiertes Klassifikationssystem. (9, 44) Die Gewebisdifferenzierung wird hierbei als Risikostratifizierung in den Fokus gestellt. Nach den neuen Richtlinien der Klassifikation werden das Grading und das TNM-Stadium miteinander kombiniert. Auf diesem System basieren die Therapieoptionen. (4, 44) Die Herausforderung ist es Betroffene zu bestimmten Risikogruppen zuzuordnen hinsichtlich ihrer wahrscheinlichen prognostischen Überlebenswahrscheinlichkeit. (37) Nach Annahme der WHO, besitzen alle NEN ein Entartungspotenzial, unterscheiden sich aber in ihrer Metastasierungswahrscheinlichkeit. (23) Zum Grading wird seit 2010, neben der histologischen Klassifikation und dem Differenzierungsgrad, zusätzlich die Proliferationsrate nach dem Ki67-Index und der Mitoserate gefordert. (vgl. Tbl. 4)

Der Ki67-Index ist das meist verlässliche Maß für die Proliferation. 1983 wurde der Ki67-Index als Label für die Zellproliferation in nicht-neoplastischen und neoplastischen Zellen generiert. Der Proliferationsmarker Ki67 wird in Zellen während der Zellteilung exprimiert und kann über einen entsprechenden Antikörper immunhistochemisch nachgewiesen werden. Da der entsprechende Antikörper in Kiel produziert wurde, stehen die Anfangsbuchstaben der Stadt für die Namensgebung des Index. Die Zahl 67 entspricht der Klonnummer. Die systemische Bewertung der Proliferationsaktivität von Tumoren begann im Jahr 1990. PNEN waren die ersten

NEN, deren proliferative Aktivität mit dem Ki67-Index bewertet wurde. Der Ki67-Index ist der zuverlässigste Marker für eine prognostische Aussage und somit unverzichtbar für die Klassifikation. Er kann kaum ersetzt werden durch das Auszählen von Mitosen. (10, 83, 84) Es wird angenommen, dass Ki67 bei der Ribosomenproduktion und DNA-Verpackung beteiligt ist. (7) Mithilfe dieses ermittelten Ki67-Index kann der individuelle Proliferationsindex angegeben werden. Der Index korreliert mit dem malignen Potenzial und Prognose der PNEN und stellt einen Schlüsselwert für die Tumorprogression dar. (85, 86) Als Mitoserate bezeichnet man den prozentualen Anteil der sich teilenden Zellen im Gewebeverband, der mikroskopisch ermittelt wird in einem definierten Bereich. Das Haupt Gesichtsfeld, kurz HPF, ist der in einem Lichtmikroskop dargestellte Präparatausschnitt zur Befundung von Tumorschnitten. Dabei werden 10 Haupt Gesichtsfelder eingestellt und die Mitosen gezählt bei einer 40-fachen Vergrößerung. Das entspricht etwa einem Areal von 2mm^2 . (3) Die Mitoseanzahl dient ebenfalls als Kriterium für die histopathologische Bestimmung des Differenzierungsgrades, welche allerdings einen untergeordneten Wert hat. (2, 10, 78) Die WHO-Klassifikation von 2010 kombiniert die grundlegenden Aspekte der histologischen Differenzierung in 3 Gruppen der proliferativen Aktivität, hauptsächlich nach dem Ki67-Index. (vgl. Tbl. 4) Neuroendokrine Karzinome (NEC) sind als schlecht differenzierte Karzinome mit einer hohen Proliferationsaktivität definiert, die weiterhin in großzellige und kleinzellige Varianten unterteilt werden können. Diese Unterscheidung der Morphologie von NEC sollte in der pathologischen Befundmitteilung angegeben werden. NEC sind sehr selten. Allerdings zeigte sich in kürzlich veröffentlichten klinischen Studien, dass G3 Neoplasien mit hohen Proliferationsindices, sehr heterogen in ihrer Gruppe sein können, mit enthaltenen gut und schlecht differenzierten Eigenschaften. Das heißt, es gibt auch unter den G3 klassifizierten NEC, Neoplasien mit gut differenzierten Eigenschaften. Zusätzlich zu den bisherigen G1 und G2, wurde eine neue Kategorie mit gut differenzierten Neoplasien, sogenannten NET G3 eingeführt und durch einen Ki67-Indexbereich zwischen >20-50% definiert. NEC haben schlecht differenzierte Gewebeeigenschaften und sind nach dem Grading mit einem Ki67-Index >20% definiert, haben aber größtenteils einen Ki67-Index >50%. Sie können auch einen Ki67-Index <50% aufweisen, was jedoch selten ist. Die Differenzierung zwischen gut differenzierten Tumoren G3 und gering differenzierten NEC G3 ist gegebenenfalls schwierig. Die Unterscheidung kann mithilfe immunhistochemischer Marker erleichtert werden. (1,

12, 26, 44, 78, 80, 87) Anhand dieser neuen Erkenntnisse veröffentlichte die WHO im Jahr 2017 Verbesserungen zu der Version von 2010. Die Veränderung umfasst zum einen die Einführung eines „Pancreatic neuroendocrine tumor grade 3“. Zum anderen wurde die Bemessungsgrenze des Ki67-Index auf $<3\%$ statt $\leq 2\%$ für die G1/G2 Unterscheidung angegeben (vgl. Tbl. 2). (44)

Das Grading zwischen Ki67- und dem mitotischen Index kann diskordant sein. Wenn Neoplasien nicht eindeutig zur Graduierung zuzuordnen sind, wird empfohlen den höheren Grad zu wählen. Dieses Up-Grading von PNEN beeinflusst den Therapieprozess bedeutend. Da unter alleiniger Verwendung der Mitoserate die NEN untergraduiert werden können, sollte der Ki67-Index als Prognosefaktor verwendet werden. (14) Der Ki67-Index ist präziser und valider. Das Grading und die TNM-Klassifikation werden kombiniert angewendet, um prognostische Aussagen treffen zu können. Des Weiteren erlaubt das Grading eine Risikostratifizierung und ist Basis einer individuell angepassten Therapie. Als mortalitätsassoziierte Faktoren gelten Lymphknoten- und Fernmetastasen, schlechte Differenzierung der Neoplasie und ein hoher Ki67-Index. (8, 19, 88) Weitere Aspekte sind ein Alter >40 sowie eine $>25\%$ ige Volumenzunahme innerhalb von 6-12 Monaten. (1) Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich in regionale Lymphknoten, Leber, Peritoneum, Lunge und Niere. Die prognostische Wertigkeit ist abhängig von frühzeitiger Diagnosestellung und leitliniengerechter Therapie. Von besonderer Wichtigkeit ist auch die differentialdiagnostische Abklärung zum Adenokarzinom des Pankreas. Letzteres ist bei der Diagnosestellung in 85-90% inoperabel und die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 3-25%. (89)

6.8 Diagnostische Verfahren Neuroendokriner Neoplasien

Neben laborchemischen Markern, wie Hormonnachweisen oder den neurosekretorischen Produkten Chromogranin A, NSE und histopathologischen Merkmalen sind bildgebende Verfahren von besonderer Bedeutung für die Diagnostik und das Staging der NEN. (36) Die frühe Diagnosestellung wird durch moderne bildgebende Verfahren unterstützt. Es wird ein multimodales diagnostisches Konzept empfohlen. (23) 19% aller Pankreasläsionen werden zufällig im CT entdeckt. (35) Als diagnostische Standardverfahren hat sich die konventionelle CT etabliert durch deren feine Bildauflösung und verschiedene Kontrastmittelstadien auch die Detektion kleinster Tumore möglich ist. Da diese Tumorentitäten oft sehr gut vaskularisiert sind,

ist die Kontrastmittelgabe eine sehr wichtige Ergänzung. (2, 64) Schnittbildverfahren können aber auch je nach Grading-Kategorie des Tumors mit einer funktionellen Untersuchung im Rahmen des PET/CT kombiniert werden. In den letzten Jahren kam es zu zunehmenden nuklearmedizinischen Verfahren in der Diagnostik NEN. In den Zellwänden der Neoplasien kommt es häufig zu einer Überexpression von Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2a und 5. Neben der immunhistochemischen Analyse von SSR kann bei NET G1 und G2 die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SSRS) mit einem PET/CT als Gallium-DOTATOC-PET-CT angewendet werden. Beide Verfahren beruhen auf dem Besatz der NET mit SSR. Beim Gallium-DOTATOC-PET-CT kommt es zur szintigrafischen Anreicherung von Strukturen mit einer erhöhten Dichte an SSR. Man verwendet einen Somatostatin-ähnlichen Stoff, in diesem Fall Dotatate und koppelt diesen mit einem radioaktiven Nukleotid. Die Bindung des Stoffes an die SSR kann mithilfe der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) nachgewiesen werden. Somit können Tumorzellen spezifisch nachgewiesen werden. Des Weiteren erlaubt das Verfahren neben der genauen Lokalisation, dosimetrische Berechnungen durchzuführen, wonach eine weitere Therapieplanung erfolgen kann und entsprechende Kandidaten für eine Peptid-Rezeptor-Radionukleotid-Therapie (PRRT) ausgewählt werden können. Die Sensitivität und Spezifität des Verfahrens betragen bis zu 80%. (16, 20, 38, 64, 90, 91) Allerdings sinkt die Sensitivität für Neoplasien mit einer Größe <1cm. (57, 64) Das Insulinom kennzeichnet eine geringere SSR-Dichte. Es kann somit nur in 25-31% mittels nuklearmedizinischer Verfahren diagnostiziert werden. (16, 21) Benigne Insulinome exprimieren mehr Glukagon-like-peptide-1-Rezeptoren (GLP-1-Rezeptoren) als Somatostatin-2-Rezeptoren. Daher kann zur Diagnostik eine GLP-1-Rezeptor-Szintigrafie empfohlen werden. (92) Bei NEC G3 und schneller Tumorprogression wird das FDG-PET-CT angewendet, wobei die metabolische Aktivität des Tumors genutzt wird. Bei einem Ki67-Index >15% zeigt es eine Sensitivität von >92%. (11, 57, 64) Dieses ist jedoch bei gut differenzierten NET ineffizient. (4, 93) Die PET/CT bietet im Vergleich zur Szintigrafie eine bessere Auflösung und hat eine Sensitivität von 80-90%. (2, 64) In Kombination mit einem CT als hochauflösendes Verfahren kann die anatomische Lage präzise lokalisiert werden. Das PET/CT bei Tumoren >10mm hilft weiterhin zur Beurteilung der Lymphknoten und zum Ausschluss Fernmetastasen. Lebermetastasen zeigen im MRT eine bessere Sensitivität mit 50-85% als im CT mit 30-80% und in der Somatostatin-Szintigrafie beträgt die Sensitivität sogar 75-95%. (23, 57)

Die transabdominelle Sonografie wird ergänzend zum CT durchgeführt und eignet sich aber hauptsächlich zur Darstellung größerer PNEN. Die intraoperative Sonografie dient vor allem der Lokalisation von kleinen NEN. Besonders der endoskopische Ultraschall zeigt in der Detektion kleinster Tumore ab einer Größe von 2mm die höchste Sensitivität im Vergleich zum CT oder MRT mit 79-96% und ermöglicht Angaben zur genauen Größe, Infiltration und gibt Hinweise auf eine regionale Lymphknotenmetastasierung. Im Rahmen der Endosonografie gibt es die Möglichkeit der Feinnadelpunktion. Die Feinnadelfunktion wird nur in ausgewählten Fällen durchgeführt. Hierbei sollte die intratumorale Heterogenität beachtet werden, im Fall einer präoperativen Ki67-Index Bestimmung. Die diagnostische Sicherheit dieses Verfahrens beträgt bis zu 80% bei Adenokarzinomen und 46% bei nf-PNEN. (20, 21, 64) Um zuverlässige diagnostische Aussagen zu treffen, müssen über 200 Zellen im Punktat vorhanden sein.

Hinweise für ein aggressives Verhalten anhand der Bildgebung sind eine große Tumorausdehnung, geringe Vaskularisation, Pankreasgangerweiterungen, eine zystische Morphologie und Leberbeteiligung. (64) Die ENETS formulierte 2012 neue Kriterien für die diagnostische Bildgebung und betonte, dass eine kombinierte Diagnostik mit funktionellen und morphologischen Möglichkeiten die diagnostische Aussagekraft erhöht. Die interdisziplinäre Beurteilung und Interpretation aller Befunde der Schnittbildverfahren, der Endosonografie und der biochemischen Untersuchung, ermöglicht das individuelle Festlegen des weiteren therapeutischen Vorgehens. (90)

6.9 Therapien Neuroendokriner Neoplasien

Die Therapieplanung erfolgt im Anschluss an das Staging. Die Therapieoptionen sind breit gefächert und sollten interdisziplinär diskutiert werden.

Ich möchte meinen Schwerpunkt in dieser Dissertation auf die chirurgische Therapie legen. Die nichtchirurgischen Therapiemöglichkeiten werden im Kapitel 6.9.3 erwähnt.

6.9.1 Chirurgische Therapie

Die Indikationen für eine chirurgische Resektion unterzogen sich in den letzten Jahrzehnten Veränderungen. Die präoperative Diagnostik besonders von nf-PNEN basierte zu Beginn nur auf der computertomografischen Darstellung. Im Verlauf verbesserte sich diese durch funktionale Darstellungsmöglichkeiten, wie der SSRS und DOATATOC-PET/CT. Die Entscheidung zur operativen Therapie erfolgt auf

präoperativen Faktoren wie der Tumorgröße, LK-Metastasen, Patientenalter, Komorbiditäten und genetischen Hintergründen sowie anhand eines vorhandenen Ki67-Index. (41, 94) Eine vollständige Heilung ist nur möglich im frühen Krankheitsstadium mit resektablen Primärtumor. Eine chirurgische Resektion mit kurativen Therapieziel ist nach Literaturangaben meist nur in etwa 40% möglich. (15) Es gibt unterschiedliche chirurgische Vorgehensweisen in Abhängigkeit von der Lokalisation und der Tumorbiologie. (95) Angestrebt wird ein lokal radikales Vorgehen bei gleichzeitigem maximalem Funktionserhalt. Vorteil einer lokalen Resektion ist der Erhalt der exokrinen und endokrinen Pankreasfunktion. Bei einer Whipple-OP zum Beispiel, kam es Studien zufolge postoperativ in 4-24% zu einem Diabetes mellitus, bei präoperativer Normoglykämie. Eine Einschränkung der exokrinen Pankreasfunktion betrug bei benignen Neubildungen etwa ein Viertel und bei malignen Tumoren etwa 49%. (42, 45) Eine chirurgische Resektion im Pankreas ist assoziiert mit Morbidität. Neben dem Funktionsverlust, sind als weitere Komplikationen Pankreatitis, Pankreasfisteln und abdominelle Abszesse zu nennen. (96-99) Die chirurgische Intervention sollte so klein wie möglich sein, zum anderen sollte sie aber auch den Behandlungserfolg sichern. In den letzten 1-2 Jahrzehnten wandelte sich die Strategie zu einem aggressiven Vorgehen. Dieses basierte auf der Annahme, dass Patienten von einer Tumorreduktion profitieren. (100) Die Indikationen zur chirurgischen Resektion sind abhängig von Größe, Lokalisation, Malignität, Hormonsekretion und Metastasierung sowie der Komorbidität des Patienten. (23, 101) In Untersuchungen stellte man fest, dass nf-PNET mit einer Größe von ≤ 2 cm häufig ein benignes Verhalten aufwies. Mit zunehmendem Durchmesser stieg die Zahl der malignen Tumore. Bei einem Durchmesser > 5 cm zeigten noch 5% ein benignes, gut differenziertes Wachstumsverhalten. (45, 57, 102) Diese Erkenntnisse führen zu neuen Vorgehensweisen. Bei kleinen sporadischen nf-PNEN mit asymptomatischen Tumorverhalten und einer Größe ≤ 2 cm kann nach den Empfehlungen der ENETS von 2016 ein abwartendes Verhalten mit regelmäßigen Verlaufskontrollen im Abstand von 3 Monaten in den ersten 2 Jahren erfolgen. Die Entscheidung zu einem chirurgischen Vorgehen erfolgt aufgrund der Risikobewertung nach chirurgischen Komplikationen peri- und postoperativ, Komorbiditäten, Tumorlokalisations- und Größe sowie Lebenserwartung. (16, 32, 99, 101, 103) Bei einer Größenzunahme $> 0,5$ cm sollte eine Reevaluation erfolgen. Es gibt unterschiedliche wissenschaftliche Meinungen in den Behandlungsempfehlungen hinsichtlich des Grenzwertes zur Tumorgröße

zwischen 1-3cm, um hierfür eine chirurgische Therapieentscheidung zu treffen. Ein zu niedriger Wert kann unnütze Operationen und Komplikationen bedeuten. Eine Studie in den Niederlanden fand heraus, dass bei nf-PNET <2cm ein operatives Vorgehen abgelehnt werden kann und die Tumore in einem abwartenden Procedere überwacht werden können. Studien aus Frankreich und Belgien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Eine aktive Überwachung ist eine potenziell sichere Empfehlung für nf-PNET <1cm. Bei Patienten mit einer Tumorgöße >3cm ist ein abwartendes Verhalten dagegen nicht ratsam. Ein Zugewinn durch ein chirurgisches Vorgehen bei einer Größe zwischen 1-3cm erfordert zukünftige Forschung. Es ist zudem schwer das Verhalten von nf-PNET vorherzusagen. Eine kleine Tumorgöße schließt ein malignes Verhalten nicht aus. In einer Fall-Kontroll-Studie unterzogen sich 25% der Observationsgruppe anschließend einer chirurgischen Intervention nach einem medianen Intervall von 30 Monaten. Andere Veröffentlichungen berichteten allerdings, dass auch bei einer geringen Tumorgöße <2cm ein malignes Potenzial besteht sowie ein verbessertes Überleben nach chirurgischer Resektion. Die chirurgische Resektion bei kleinen Tumoren <2cm zeigte zum Beispiel einen Überlebensvorteil von 72-86% über einen 5-Jahreszeitraum. Die Observationsgruppen hatten dagegen ein reduziertes 5-Jahresüberleben von 28-34%. (32, 63, 92, 99-101, 104-112)

Eine Tumor-Enukleation, das heißt die Entfernung des Tumors knapp im Gesunden, kann bei kleinen NET ≤ 2 cm empfohlen werden, die keine Metastasierung aufweisen. Ein signifikant schnelles Tumorwachstum in den vorherigen 3-6 Monaten ist eine Kontraindikation für eine Enukleation. Weiterhin sollte die Indikation einer Lymphknotenresektion streng gestellt werden da in diesen Fällen selten eine lymphogene Metastasierung beschrieben ist. (32, 98, 100, 113) Aufgrund des Risikos einer Pankreasfistel sollte darauf geachtet werden das der Tumor in diesen Fällen in entsprechendem Abstand von mindestens 2-3mm zum Hauptpankreasgang gelegen ist. Ist dieses nicht möglich und auch im Fall größerer PNEN zwischen 2-4cm, sollte man versuchen dennoch parenchymsparend zu operieren, sofern keine Metastasen vorliegen. Das Resektionsverfahren ist abhängig von der entsprechenden Tumorlokalisierung. Besteht eine direkte Beziehung zum Pankreasgang, dem Ductus Wirsungianus, muss gegebenenfalls eine typische Resektion erfolgen. Entsprechend der anatomischen Lage im Kopfbereich erfolgt dann eine Pankreaskopfresektion oder eine Pankreatoduodenektomie. Eine distale Pankreatektomie oder Linksresektion mit Splenektomie wird bei einer Lokalisation im Körper- oder Pankreasschwanzbereich

vorgenommen. Ein laparoskopisches Vorgehen ist nur dann empfohlen, wenn eine adäquate Resektion möglich wäre. Minimal invasive Methoden haben den Vorteil eines geringeren intraoperativen Blutverlustes und weniger postoperative Schmerzen. Zudem verkürzt sich die Regenerationszeit.

In der Literatur wird die Bedeutung von Lymphknotenmetastasen für die Prognose kleiner PNET $\leq 2\text{cm}$ unter verschiedensten Gesichtspunkten diskutiert. Einige Fachpublikationen konnten einen negativen Einfluss von synchronen LK-Metastasen auf das rezidivfreie Überleben nachweisen (17, 96, 111, 114-117), andere wiederum nicht. (118-122) Bei lokalen gut differenzierten Tumoren $\leq 2\text{cm}$ mit potenziell gutartigen Verhalten ist ein lokal radikales Verfahren ohne Lymphadenektomie akzeptiert. Eine systemische Lymphadenektomie bei einem atypischen Resektionsvorgehen ist nicht unbedingt erforderlich. Es sollte jedoch ein Lymphknotensampling erfolgen, um Lymphknotenmetastasen bei diesem eingeschränkten Vorgehen sicher auszuschließen. Ein radikal chirurgisches Vorgehen beinhaltet dagegen eine systemische LK-Entfernung. Lymphknotenmetastasen können ein prognostischer Faktor für nf-PNET sein. Etwa 30-40% der Patienten mit nf-PNET präsentieren sich bei Erstdiagnose mit LK-Metastasen. (116) Die Rate an positiven Lymphknotenmetastasen von kleinen nf-PNET $\leq 2\text{cm}$ liegt zwischen 6-13%. (96, 102, 123, 124) Eine Veröffentlichung aus den Vereinigten Staaten beschrieb eine positive Lymphknotenrate von 29% bei nf-PNET. Daher wird eine standardmäßige Lymphknotenresektion mehrfach in Frage gestellt. Da der prognostische Wert der LK-Resektion unklar erscheint, empfehlen einige Autoren eine routinemäßige LK-Probenentnahme bei PNET im Rahmen der chirurgischen Interventionen, um die Möglichkeit des Tumor-Understaging zu reduzieren. (32, 42, 45, 63, 95, 100, 112, 123) Franko et al. publizierten, basierend auf der SEER-Datenbank, dass die Tumorgöße und der LK-Status keine Prädiktoren seien für das Gesamtüberleben. Interessanterweise empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) der Vereinigten Staaten, eine LK-Entfernung aufgrund des möglichen Vorhandenseins von LK-Metastasen auch bei kleinen PNET $< 2\text{cm}$. (32, 116, 118) Andere Veröffentlichungen unterstützen dieses Vorgehen, dass eine LK-Beteiligung assoziiert ist mit Rezidiven nach chirurgischer Behandlung und einer erhöhten Mortalitätsrate. (19, 32, 96, 111, 112, 115, 116, 119, 125) Eine genaue Angabe, wie viele Lymphknoten entfernt werden sollten ist nicht definiert. (125) Das Gebiet, in welchem die LK-Metastasen entfernt werden sollten, erfolgt in Abhängigkeit der Tumorlokalisation.

Die chirurgische Resektion ist für Patienten mit f-PNEN, nf-PNEN >2cm und für symptomatische nf-PNEN empfohlen. (126, 127) In Fachpublikationen wurde ein medianer Überlebensvorteil für PNEN nach einer chirurgischen Resektion von 58-97 Monaten festgestellt, verglichen mit einem medianen Gesamtüberleben von 15-21 Monaten ohne chirurgische Resektion. (33, 89) Nur die komplette Resektion ist assoziiert mit Langzeitüberleben. (45) Bei f-PNEN hat die chirurgische Behandlung, auch bei Tumoren <2cm eine wichtigere Bedeutung. Dieses umfasst neben der Enukleation von Insulinomen auch die peripankreatische/peritumorale Lymphknotenentfernung, insbesondere bei Gastrinomen, Glukagonomen und VIPomen. (32, 57, 63, 65) Die chirurgische Resektion ist bei Insulinomen in bis zu 98-100% kurativ und erfolgt meist durch ein Enukleationsverfahren, in der Regel ohne LK-Exstirpation. Bei malignen Insulinomen sollte eine Resektion mit systemischer Lymphadenektomie durchgeführt werden. (57, 127) Im Fall der Ablehnung einer chirurgischen Intervention, sollten Patienten ein diätetisches Management einhalten. Bei unvollständig resektablen malignen Insulinomen können Diazoxide medikamentös eingesetzt werden, welche die Insulinfreisetzung aus β -Zellen hemmen. Somit können Hypoglykämien besser kontrolliert werden. (57, 63, 127) Weiterhin kann die Insulinsekretion bei malignen Insulinomen durch mTOR-Inhibitoren kontrolliert werden. (57, 127, 128) Gastrinome sollten nach den Empfehlungen chirurgisch therapiert werden mit einer Lymphknotenexstirpation in der peritumoralen Umgebung, aufgrund des erhöhten Metastasierungsrisikos in Lymphknoten und der loko-regionalen Ausbreitung. Die LK-Entfernung verlängert das Überleben und reduziert die Krankheitsausbreitung. Bei sporadischen Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) werden 60mg Protonenpumpeninhibitoren zur Symptomkontrolle empfohlen. Somatostatinanaloga kontrollieren ebenso die Hypersekretion, werden allerdings bei Gastrinomen nicht empfohlen. Im Fall eines ZES besteht nach der chirurgischen Resektion die Gefahr einer anhaltenden Symptomatik. Etwa 40-60% der betroffenen Patienten müssen weiterhin antisekretorische Medikamente einnehmen, allerdings in niedrigerer Dosierung. (16, 32, 57, 63, 65) Seltene funktionelle PNEN Glukagonome und VIPome sollten durch formale Pankreasresektion einschließlich einer Lymphadenektomie therapiert werden. (2) Prophylaktische Operationen im Fall einer MEN1-Erkrankung oder beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom werden nicht empfohlen. (2) Auch an dieser Stelle ist das chirurgische Management kontrovers diskutiert hinsichtlich des optimalen Zeitpunktes der chirurgischen Intervention. Da die PNEN

bei MEN1 häufig multifokal auftreten und mit zunehmendem Durchmesser ein erhöhtes Metastasierungsrisiko vorliegt, wird ein frühzeitiges chirurgisches Vorgehen empfohlen. (129, 130) Bei kleinen PNEN ≤ 2 cm konnte hingegen der Vorteil einer Resektion nicht immer nachgewiesen werden. (128, 131, 132) Es muss abgewogen werden zwischen den mit der Chirurgie verbundenen Komplikationen sowie Nebenwirkungen und der Abschätzung der Metastasierungswahrscheinlichkeit. Beide Gesichtspunkte beeinflussen die Prognose der Patienten.

Die Therapie fortgeschrittener PNEN ist multimodal. Indikationen für eine Tumorresektion im fortgeschrittenen Stadium sollten unter Berücksichtigung individueller und risikoadaptierter Faktoren erfolgen. Retrospektive Studien unterstützen eine primäre Tumorresektion. Die palliative Chirurgie in Form einer zytoreduktiven Chirurgie des Primarius, ein sogenanntes Tumor-Debulking, hat einen wichtigen Stellenwert im fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit lokalisierten Metastasen, da eine Tumorreduktion um über 90% eine Prognoseverbesserung erzielen kann. Das mittlere Überleben für eine primäre Tumorresektion von PNEN mit unresektablen Lebermetastasen reicht von 36-111 Monaten, verglichen zu einem verringerten Überleben von 12-52 Monaten ohne chirurgische Intervention. Zudem können durch eine Primärtumorresektion Komplikationen infolge des Tumorwachstums kontrolliert werden. Die Indikation für ein palliativ chirurgisches Vorgehen im Fall eines metastasierten Tumors kann gegeben sein, wenn medikamentös keine ausreichende Symptom- und Tumorkontrolle erfolgen kann. (20, 32, 123, 133, 134) Eine Zytoreduktion der endokrinen Neoplasien wird empfohlen bei lokaler Invasion und bei Lebermetastasierung. PNEN metastasieren vornehmlich in die Leber. (48, 135)

6.9.2 Therapie von Lebermetastasen bei NEN

Die chirurgischen Verfahren bei Lebermetastasen sind weitreichend mit dem Ziel der Kontrolle des Tumorwachstums und Sekretionssyndromen. Es gibt die Möglichkeiten des offenen oder laparoskopischen Vorgehens sowie die Option für eine atypische bis hin zu einer ausgedehnten erweiterten Resektion. Dieses kann gegebenenfalls auch zweizeitig erfolgen. Die chirurgische Behandlung von Lebermetastasen ist bei gut differenzierten PNET G1/G2 induziert, bei NEC sollte eine Resektion nicht primär erfolgen. (2, 32) Ein aggressives chirurgisches Vorgehen mit Entfernung resektabler Lebermetastasen erzielt einen Überlebensvorteil. Bei einer Resektion der

Lebermetastasen von PNEN reichen die Überlebenszeiten von 60-71% nach einem 5-Jahreszeitraum, verglichen zu einem Gesamtüberleben von 30% nach 5 Jahren ohne chirurgische Intervention. (133, 135-138) Das chirurgische Vorgehen steht immer in Abhängigkeit zum verbleibenden funktionellen Lebergewebe, Leberfunktion, Zahl der Metastasen und der Lokalisation in der Leber. (45) Die Entscheidung sollte interdisziplinär getroffen werden, denn neben der chirurgischen Resektion der Lebermetastasen gibt es weitere therapeutische Verfahren unter Schonung des Leberparenchyms. Eine palliative Resektion kann vor allem notwendig sein bei sonst nicht beherrschbarer funktioneller Symptomatik. Es gibt keine randomisiert kontrollierten Studien, welche ein Resektionsverfahren und andere Ansätze miteinander vergleichen. Lokalregionale Therapieverfahren werden frühzeitig empfohlen. Zu den hepatisch-regionalen Verfahren zählt die transarterielle Chemoembolisation mit Doxorubicin, welche ein Ansprechen von 40-80% aufweist, da Lebermetastasen von NEN hoch vaskularisiert sind. Neben der Verkleinerung der Lebermetastasen, beobachtet man klinisch zudem einen Rückgang der Tumorsymptomatik. Diese transarterielle Embolisation kann auch ohne das Beifügen eines Chemotherapeutikums angewendet werden, bewirkt dann aber nur eine Okklusion der arteriellen Gefäßversorgung. (20, 23, 40, 63, 64, 139) Als lokal-ablative Verfahren sind die Radiofrequenzablation, laserinduzierten Thermotheapie, Kryotherapie und die Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) zu nennen. Die Radiofrequenzablation wird häufig in Kombination mit einem palliativen Tumordebulking durchgeführt. Als weitere invasive therapeutische Möglichkeiten ist noch die Brachytherapie mit Radionukleotiden wie Yttrium90 oder Lutetium177 als SIRT zu nennen. Wichtig ist hierbei eine hohe Dichte an SSR. Lokalablative Techniken zur Therapie von Lebermetastasen sind empfohlen, wenn Patienten keine weitere extrahepatische Fernmetastasierung aufweisen. (35, 64) Allerdings gibt es Berichte darüber, dass es bei der Therapie von Lebermetastasen häufig zu Rezidiven kommt. Zum anderen bergen Leber-direkte Therapien ein erhöhtes Risiko für eine perihepatische Sepsis und Abszedierung. (63, 140) Eine Lebertransplantation, zur Behandlung der Lebermetastasen ist nur unter der Voraussetzung bei einem Ki67-Index von <10% und nach den geltenden Mailand-Kriterien für eine Lebertransplantation möglich. Eine Indikation besteht meist nur in weniger als 10% der Fälle. (17, 63, 99) Ergebnisse der Überlebenszeitraten nach einer Transplantation reichen von 49-73% nach 5 Jahren. (141-144)

6.9.3 Nicht-chirurgische Therapieoptionen

Neben der chirurgischen Resektion von PNEN, gibt es 3 weitere wichtige Hauptgruppen an Behandlungsmöglichkeiten für PNEN: Somatostatinanaloga, Molekular-target-therapy und systemische Chemotherapie. Im Folgenden werden diese aufgezählt und kurz in dessen therapeutischen Funktion erläutert.

Die Biotherapie dient der medikamentösen Behandlung funktioneller neuroendokriner Tumore und der Stabilisierung des Tumorwachstums. Für die Biotherapie stehen Somatostatinanaloga (SSA) und Interferon- α zur Verfügung. Diese inhibieren den exprimierten Somatostatinrezeptor (SSR) auf den Tumorzellen. (6, 100) Mit steigenden Ki67-Indices nimmt die Intensität der Rezeptorexprimierung ab. Ziel der Biotherapie ist eine Reduktion der Hormonhypersekretionssymptome sowie die Krankheitsstabilisierung mit zusätzlichen antiproliferativen Effekten und direkte inhibitorische Wirkung auf Wachstumsfaktoren. Die Behandlung nf-PNEN mit SSA verfolgt eine unklare Evidenz. Allerdings konnte auch hier der wachstumshemmende Effekt nachgewiesen werden. (2, 26, 63, 91, 100)

Mit der Peptid-Rezeptor-Radionukleotid-Therapie (PRRT) besteht die Möglichkeit SSA an einen therapeutisch wirksamen Betastrahler gekoppelt, wie Yttrium90, zu applizieren und somit strahlentherapeutisch induzierte DNA-Schäden an den Tumoren zu verursachen. Das SSA wird in die Zelle aufgenommen und wirkt über die intrazelluläre Betastrahlung antiproliferativ. Diese Therapievariante sollte in Betracht gezogen werden bei fortgeschrittenen inoperablen G1 und G2 NET mit einer Überexpression von SSR. Es ist ebenfalls eine Variante für SSR-exprimierende G3 NEC als auch für G3 NET bei Tumorprogress oder wenn andere Therapien fehlgeschlagen sind. (16, 32, 57, 145)

Bei fehlendem Ansprechen auf die Biotherapie oder bei raschem Tumorwachstum, inoperabler Erkrankung sowie einem fortgeschrittenen Stadium und relativ hohen Ki67-Index wird eine systemische Chemotherapie empfohlen. Es gibt unterschiedliche Regime für PNET: Temozolomide allein oder kombiniert mit Capecitabinen oder 5-Fluoruracil, Streptomycin, Doxorubicin. Eine platinbasierte Chemotherapie für G3 Tumore mit gut differenzierten Eigenschaften zeigte geringere Ansprechprechraten. Dagegen sind NEC mit schlecht differenzierten Eigenschaften gute Kandidaten für eine Therapie mit Etoposid und Cisplatin oder Carboplatin. (32, 57, 63, 146, 147)

Die systemische Chemotherapie wurde in den letzten Jahren zunehmend durch neue zielgerichtete Therapieoptionen, wie Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitoren ergänzt oder ersetzt. Diese richten sich gezielt gegen Tumoreigenschaften, die das Wachstum der Tumorzellen fördern, sodass das Tumorwachstum gehemmt werden kann. Neue vielversprechende Eckpfeiler in der Therapie bieten die Target Therapie mit mTOR-Inhibitoren, wie Everolimus und der Multikinaseinhibitor Sunitinib, welche die Angiogenese, das Tumorwachstum und die Metastasenbildung hemmen sollen. Diese molekular zielgerichteten Therapien interagieren mit Rezeptoren auf der Zelloberfläche der Tumore oder wirken über intrazelluläre Signalkaskaden. Die Target Therapie ist Fachpublikationen zufolge erfolgreich aber die Ansprechraten sind sehr variabel aufgrund der Tumorheterogenität NEN. (6, 148, 149)

Die molekularen Mechanismen neuroendokriner Neoplasien sind noch nicht vollständig verstanden. Bei der Genom-Sequenzierung von PNEN wurden Mutationen im Chromatin-Remodelling und in DNA-Reparaturgenen identifiziert. (6) Eine zukünftige Aufgabe besteht darin, die molekularen Strukturen dieser Neoplasien weiter zu analysieren, um somit neue Therapien zu entwickeln. (63) Die multimodale Therapie erfolgt in Abhängigkeit von Tumordifferenzierung, Tumolvolumen und Tumorwachstumsgeschwindigkeit. Trotz aller Weiter- und Neuentwicklungen der Therapiemöglichkeiten ist die vollständige Resektion des Primärtumors das einzige kurative Therapieverfahren.

6.10 Die Nachbehandlung Neuroendokriner Neoplasien

Im Fall einer kurativen Therapie sollten Patienten mit NEN sich regelmäßigen Nachsorgeuntersuchungen unterziehen. Der Grund ist, dass auch noch nach Jahren Fernmetastasen oder ein später Krankheitsrückfall auftreten können, besonders bei nf-PNEN. Dieser variable Krankheitsverlauf zeigt, dass einige Patienten unverändert für lange Perioden auch ohne Behandlung überleben und bei anderen ist das Tumorwachstum schneller, ungeachtet jeglicher anti-tumoralen Therapie. (22) Die Nachbehandlung sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Eine regelmäßige Vorstellung in einem interdisziplinären Tumorbord ermöglicht die Therapie anhand der Verlaufskontrollen zu evaluieren und die entsprechenden Kontrollintervalle festzulegen. Der Ausschluss von Rezidiven in den Nachkontrollen beinhaltet die laborchemische Analyse biochemischer Marker. Alle 3-6 Monate sollten

Patienten mit einer nicht-metastasierten Erkrankung von NET G1/G2 gesehen werden. Eine Bildgebung mit CT oder MRT sollte einmal jährlich erfolgen. Eine SSRS oder PET/CT basierte Bildgebung sollte nicht routinemäßig durchgeführt werden, sondern nach Möglichkeit alle 2-3 Jahre wiederholt werden. (16, 32, 57) Bei einer Fernmetastasierung und bei NET/NEC G3 sollte eine Verlaufskontrolle im Abstand von 3-6 Monate mit entsprechender Bildgebung erfolgen. Patienten mit Insulinomen sollten nach einer Resektion zunächst ebenfalls in einem Zeitraum von 3-6 Monate einberufen werden und im weiteren Verlauf nur bei bestehender Symptomatik. Bei multiplen Insulinomen oder im Fall einer MEN1 sollte einmal jährliche eine Konsultation erfolgen. (32, 57) Die Dauer der Nachbehandlung sollte sich an den Vorschlägen der Fachliteratur und Leitlinie von 2018 sowie an dem entsprechenden Risikoprofil der NEN orientieren. Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein Rezidiv sollten einmal jährlich für mindestens 5 Jahre regelmäßig nachbehandelt werden und Betroffene mit einem hohen Risiko alle 6 Monate für 10 Jahre. (17)

6.11 Die Prognose von PNEN

Die Prognose der PNEN hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Die frühzeitige Diagnosestellung und leitlinienbasierte Therapie sind von besonderer Wichtigkeit für die Prognose. (33) Für nf-PNEN konnten 5-Jahresüberlebenszeiten zwischen 45-65% und eine 10-Jahresüberlebensrate von 29-45% beobachtet werden. (15, 88, 150)

High-Grade Neoplasien weisen ein 5-Jahresüberleben von weniger als 30% auf. (15, 99, 121, 151) Bei Fernmetastasierung betrug das mediane Überleben von Patienten mit nf-PNEN 23 Monate, bei lokal begrenzten Tumoren 70-124 Monate. (32, 33) In einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium kann das 5-Jahresüberleben allerdings sehr unterschiedlich sein, von 25% bis 75%. (15, 22, 88) In einer 2015 publizierten Studie beobachtete man für NET G3 ein statistisch höheres Gesamtüberleben von 98,7 Monaten im Vergleich zu NEC mit nur 17 Monaten. (87)

Funktionelle Tumore, wie das zu 90% benigne Insulinom zeigen nach chirurgischer Resektion eine 95%ige komplette Remission. Das Langzeitüberleben von gutartigen Insulinomen durch kurative chirurgische Resektion unterscheidet sich nicht wesentlich von der normalen Lebenserwartung. Das mediane Überleben von malignen f-PNEN betrug bei Insulinomen 12-13 Jahre. (1, 15, 33, 152) Bei Gastrinomen, die in 60-90%

maligne sind und häufig eine Lymphknotenmetastasierung aufweisen, konnte ein medianes Überleben von 10,2 Jahren beobachtet werden. (152) Nach einer chirurgischen Resektion und Lymphadenektomie zeigte sich ein 10-Jahresüberleben von 62%. (1) In einer weiter zurückliegenden Studie konnte nach einer chirurgischen Therapie ein Überleben von 59,3% nach 5 Jahren und 37,7% nach 10 Jahren registriert werden. (122) Seltene f-PNEN, wie das Glukagonom oder das VIPom, präsentieren sich meist mit Metastasen und zeigten ein 5-Jahresüberleben bei fortgeschrittener Erkrankung von 29-45%. (57) Bei malignen funktionellen Glukagonomen konnte ein mittleres Überleben von 7,7 Jahren beobachtet werden. Bei VIPomen, die funktionell aktiv sind ergab sich ein mittlerer Überlebenszeitraum von 7,9 Jahre. (152)

Das histologische Grading spielt eine entscheidende Rolle für das Überleben der Patienten. Prognostisch günstig sind eine vollständige Resektion des Primärtumors, keine Fernmetastasierung sowie ein möglichst aggressives Vorgehen gegen Lebermetastasen und ein Alter <55 Jahren. (122, 140) Lymphknotenmetastasen, Fernmetastasen, ein Ki67-Index >5% und ein schlechter Differenzierungsgrad sowie eine ausgeprägte B-Symptomatik sind weitere mortalitätsassoziierte Faktoren. (8, 15, 19, 88, 122) Die Mortalität erschließt sich nicht ausschließlich anhand der Tumorgröße, sondern auch die Beziehung zwischen der Tumordimension und Tumordinfiltration ist von wichtiger Bedeutung. (15) Zudem ist der Ki67-Index der beste Faktor zur Abschätzung einer möglichen Tumorprogression und für das Gesamtüberleben. (8, 16, 19) In einer multivariaten Analyse waren das Alter, die Tumorgröße, der Hormontiter, das chirurgische Vorgehen und das Grading mit dem Ki67-Index signifikant assoziiert mit dem Gesamtüberleben der Patienten. (30)

Die klinische und biologische Heterogenität von PNEN stellt eine Herausforderung für die Entwicklung von Leitlinien sowie zur Tumorcharakterisierung und zum Therapiemanagement dar. (6) In spezialisierten Zentren können Betroffene interdisziplinär betreut werden. Das interdisziplinäre Vorgehen ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine optimale Patientenversorgung. In der Universitätsmedizin Mainz mit dem Schwerpunkt für Endokrine Chirurgie und als ENETS-Zentrum, werden Patienten mit PNEN interdisziplinär betreut und es erfolgt eine engmaschige Nachsorge. Das Zentrum führt eine Datenbank der Patienten mit NEN zur Verbesserung der Therapie und Lebensqualität. Dieses Vorgehen bietet Sicherheit für

die betroffenen Patienten und ermöglicht die Fortschritte der klinischen Forschung für das zukünftige Management umzusetzen.

7. Material und Methodik

Die Datenerfassung des Patientenkollektives erfolgte über die interdisziplinäre MaDoc-Datenbank an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. In dieser Datenbank wurden alle Patienten mit neuroendokrinen Neubildungen erfasst, die in der Universitätsmedizin Mainz diagnostiziert und behandelt wurden. Die Universitätsmedizin Mainz als ein interdisziplinäres endokrines und neuroendokrines Tumor Zentrum (IENET) verfolgt das Ziel für Patienten mit NEN eine optimale, fächerübergreifende medizinische Versorgung zu gewährleisten. Um diesen Anspruch gewährleisten zu können und ein interdisziplinäres Behandlungskonzept für die Betroffenen zu entwickeln, gibt es ein System zur elektronischen Datenverwaltung, welche patientenbezogene Informationen dauerhaft speichert und für die beteiligten Fachabteilungen jederzeit zugänglich macht. Durch diesen fächerübergreifenden Zugang kann jede Fachabteilung patientenspezifische Informationen in die Datenbank eingeben und anhand der Verlaufsdokumentation das Behandlungskonzept verfolgen. Ergänzend findet wöchentlich ein interdisziplinäres Tumorboard zur Besprechung von individuellen Therapiekonzepten statt. Die Verfügbarkeit, Vollständigkeit und Richtigkeit der Daten ist von besonderer Bedeutung für den Therapieprozess und die Evaluation der krankheitsassoziierten Informationen.

Diese Dissertation umfasst in der Patientenauswahl nur Patienten mit histologisch gesicherten neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas. Anhand der klinischen Datenbank wurden alle Patienten erfasst, die sich im Zeitraum von 01.01.1990 bis 31.12.2017 in Therapie wegen einer PNEN in der Universitätsmedizin Mainz befanden. Zu der Datenerfassung der klinikinternen Datenbank gehörten die allgemeinen Personenangaben wie Name, Geburtsdatum, Geburtsort, Adresse und der behandelnde Allgemeinmediziner. Die Datensicherheit ist daher ein wichtiger und gesetzlich vorgeschriebener Aspekt. Die ethische Unbedenklichkeit, wurde im Voraus durch einen Ethikantrag anerkannt. Patienten mit NEN die sich an der Universitätsmedizin Mainz in Behandlung begaben, mussten vorab ihr Einverständnis für die Erfassung patientenbezogener Informationen in der Datenbank geben. Für die Analyse wurden die entsprechenden persönlichen Informationen der Patienten verschlüsselt. Neben den allgemeinen Personendaten erfasste die Datenbank die genaue Diagnose, den Zeitpunkt der Erstdiagnose und entsprechende Lokalisation der NEN. Die genaue Lokalisationsdiagnostik wurde ergänzt durch die Größe der

Neoplasie, Invasivität und Infiltration von Nachbarstrukturen. Zusätzlich wurde zwischen einem solitären Auftreten von PNEN und multi-lokulären Lokalisationen unterschieden. Von weiterer besonderer Wichtigkeit war die Angabe, ob die Patienten an einer Systemerkrankung, wie der Multiplen Neuroendokrinen Neoplasie Typ 1 oder einem Von-Hippel-Lindau-Syndrom leiden. Angaben zu makro- und mikroskopischen Befunden des Tumorsektats oder seltener des Biopsats und Punktats wurden dem histopathologischen Gutachten des Instituts für Pathologie der Universitätsmedizin Mainz entnommen. Festgehalten wurden Daten zur histopathologischen Entität, Vorhandensein und Anzahl von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie der korrekten Angabe der TNM-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation der ENET-Society von 2006/2007. Die Tumorgöße wurde bestimmt durch den maximalen Tumordurchmesser im pathologischen Resektat. Der Ki67-Index und die Mitoserate sind ebenfalls essenzielle Bestandteile der Klassifikation von PNEN und ein gefordertes Kriterium der WHO-Klassifikation von 2010 und den Neuerungen von 2017. Alle Patientenfälle wurden überprüft und nach den entsprechenden Kriterien der WHO klassifiziert. Die Immunhistochemische Färbung mit Chromogranin A, Synaptophysin, NSE, Somatostatin und Insulin waren ebenfalls Teil der histopathologischen Diagnostik der PNEN und wurden aus den pathologischen Befunden entnommen. Das Ergebnis der spezifischen Farbreaktion floss ebenso in die Beurteilung der Funktionalität mit ein. Dabei wurde zusätzlich nach der Stärke der Anfärbung unterschieden.

Anhand der laborchemischen Diagnostik konnten Tumormarker und Hormonspiegel aufgeschlüsselt und pathologische Befunde aus den Patientenakten entnommen werden. Neben den Tumormarkern wie CEA und CA19-9 erfolgte ebenso eine Dokumentation der Hormonparameter wie Insulin oder C-Peptid. Des Weiteren wurden der Glukosespiegel sowie die Werte von Chromogranin A, Synaptophysin und NSE laborchemisch dokumentiert. Dabei nimmt die Verlaufsdagnostik zwischen präoperativen und postoperativen Parametern einen wichtigen Stellenwert ein, welcher auch in der Datenbank erfasst wurde. Die Funktionalität der PNEN wurde mithilfe der produzierten Hormone nach laborchemischen und bereits erwähnten immunhistochemischen Kriterien erfasst. Die Unterscheidung erfolgt nach funktionell aktiven und funktionell inaktiven neuroendokrinen Pankreasneoplasien.

Die Anamnese des Patienten ermöglichte eine differenzierte Betrachtung unspezifischer und spezifischer Symptome im Rahmen der neuroendokrinen

Tumorerkrankung. Sämtliche präoperativ aufgetretenen Symptome wurden ermittelt. Eine gastrointestinale Dysfunktion und B-Symptomatik wurden differenziert beurteilt hinsichtlich spezifischer Hyperhormonsekretionssyndrome, wie dem Zollinger-Ellison-Syndrom beim Gastrinom oder dem Verner-Morrison-Syndrom beim pankreatischen VIPom.

Die Dokumentation über eine präoperative Bildgebung ist von besonderer Bedeutung für die Beurteilung der Zuverlässigkeit der unterschiedlichen Verfahren. Mithilfe der bildgebenden diagnostischen Möglichkeiten konnte erfasst werden, ob der Primärtumor von neuroendokrinen Neoplasien im Pankreas sowie eine mögliche synchrone LK- und Lebermetastasierung sowie weitere Fernmetastasen in unterschiedlichen funktionsdiagnostischen Maßnahmen sicher diagnostiziert werden konnten.

Im Fall einer nicht-operierten Therapie konnte der Tumordurchmesser abgeschätzt werden. Neben der bildgebenden Diagnostik konnten zudem verschiedene klinische Testverfahren durchgeführt werden, die die Diagnostik PNEN unterstützen. Hierzu zählen der Fastentest und ein oraler Glukosetoleranztest in der diagnostischen Abklärung eines Insulinoms oder der Sekretintest zur Diagnostik eines Gastrinoms.

Zu den Angaben der operativen Therapie zählten das Operationsdatum und die Art des chirurgischen Eingriffes. Weiterhin wurde aus den Operationsberichten und pathologischen Befunden bestimmt, wie viele Lymphknoten bei einer Lymphknotenresektion entnommen wurden und gegebenenfalls positiv waren. Eine mögliche chirurgische Resektion von Fernmetastasen konnte ebenfalls aus Operationsprotokollen eruiert und entsprechend in der Datenbank dokumentiert werden. Weiterhin kategorisierte die Datenerfassung wichtige Aspekte der Chemotherapie, Immuntherapie und lokal-ablativen Verfahren im Fall einer Lebermetastasierung wie zum Beispiel der Transarteriellen Chemoembolisation.

Die Ergebnisse der Nachbehandlung zum postoperativen Verlauf und der regelmäßigen ambulanten Betreuung an der Universitätsmedizin Mainz konnten aus Arztbriefen und Verlaufsdokumentationen entnommen werden. Das aktuelle Follow-up war für die Erstellung von Überlebenszeitkurven in der retrospektiven Analyse unerlässlich. Im Fall von weit zurückliegendem letztem Patientenkontakt, erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme. Fragestellungen bei dieser Kontaktaufnahme, welche im Zeitraum vom 01.02. bis 30.04.2018 erfolgte, waren neben dem Erfragen des gesundheitlichen Befindens, die Erfassung eines möglichen Rezidivs im Verlauf. Des

Weiteren wurde in diesem Rahmen die aktuelle Therapie in Erfahrung gebracht und wann die letzte Tumornachsorge erfolgte. (vgl. Anhang Kapitel 11.1 S. 131) Das Follow-up der Patienten wurde mit Datum, Intervention und aktuellem Tumorstadium dokumentiert. Mithilfe dieser Dokumentation konnten Tumorprogress und Regression abgeschätzt werden, Rezidive datiert und die Rezidivart bestimmt werden. Diese detaillierte Erfassung vom Zeitpunkt der Erstdiagnose, Operationsdatum, Zeitraum der Nachkontrolle und genaue Datierung des letzten Kontakts sowie eines möglichen Todesfalls, ermöglichte das Errechnen von Überlebenszeiten. Anhand der Errechnung von Beobachtungszeiträumen konnten Aussagen über Überlebenszeitraten sowie über das progressionsfreie Überleben nach einer chirurgischen R0-Resektion getroffen werden. Ebenso konnte analysiert werden, wann Rezidive nach einer chirurgischen Intervention aufgetreten sind. Das relative Rezidivrisiko konnte ermittelt werden.

Die Daten der Patienten wurden anonymisiert analysiert. Es wurden nicht alle erfassten Patienteninformationen mithilfe der statistischen Analyse ausgewertet, sondern nur jene, die zur Beschreibung des Patientenkollektives wichtig waren und die zur Erörterung der Fragestellungen dieser Dissertation dienten.

Die patientenspezifische Befunderhebung umfasste, binäre Merkmale wie das Geschlecht und das Vorhandensein einer synchronen Lebermetastasierung. Die unterschiedlichen PNEN, deren Funktionalität und der Lymphknotenstatus sowie das therapeutische Vorgehen, die unterschiedlichen Operationsverfahren, der Resektionsstatus und die Art des Rezidivs wurden als kategoriale Merkmale auf einer Nominalskala eingeteilt. Die Anzahl der Lymphknoten-Metastasen wurden anhand stetiger, numerischer Merkmale erfasst. Des Weiteren wurden Tumordurchmesser und TNM-Stadium in Kategorien verschlüsselt und auf einer Ordinalskala eingruppiert. Tumormarker und laborchemische Werte wurden als stetige, numerische Merkmale dokumentiert. Weiterhin konnten das Patientenalter sowie die Angabe der absoluten Tumorgöße und des Ki67-Index aus der pathologischen Befundmitteilung als stetige, numerische Merkmale festgehalten und mithilfe einer Ratioskala beschrieben werden. Die Klassifikation von PNEN nach dem Ki67-Index erfolgte in Kategorien. Die erprobten Klassifikationsmodelle 1 und 2 wurden ebenfalls in Kategorien eingeteilt. Zu jedem Follow-up erfolgte eine Erfassung hinsichtlich des Auftretens eines möglichen Rezidivs oder Tumorprogresses sowie eine mögliche Stabilisierung der Tumorerkrankung. Des Weiteren wurde das aktuelle therapeutische Vorgehen

dokumentiert. In jeder Nachbehandlung erfolgte nach chirurgischen R0-Resektion jeweils eine binäre Erfassung, mit der Fragestellung, ob ein Tumorrezidiv aufgetreten ist oder nicht, sowie dessen genaue Datierung. Die Behandlung nach einem Rezidiv wurde an dieser Stelle nicht analysiert.

Für die retrospektive Auswertung wurde anhand der MaDoc Datenbank eine Tabelle in SPSS® zu 52 Unterpunkten angelegt. Anhand dieser Datenerfassung erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS® Version 23. Bei der Auswertung wurde ein exploratives Vorgehen gewählt. Neben der Erstellung von Überlebenszeitkurven aus SPSS®, wurden Diagramme und Tabellen mit Windows Excel® zur Darstellung der deskriptiven Statistik und Visualisierung der Häufigkeitsverteilung erstellt. Zusätzlich zur grafischen Darstellung wurden binäre und kategoriale Daten durch Anzahl und Prozente angegeben. Die Verteilung numerischer Merkmalsausprägungen wurde mithilfe von Lage- und Streuparametern berechnet und im Boxplot grafisch dargestellt. Mittelwert und Median sind Lagemaße, welche zentrale Tendenzen beschreiben. Neben diesen Lagemaßen erfolgte die Angabe von Streuparametern durch die Standardabweichung und Interquartilsabstände. Die Überlebenszeitdaten sowie das mediane Überleben wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse kalkuliert, grafisch dargestellt und durch den Log-rank Test analysiert. Das Patientenkollektiv wurde untersucht, wann bei einem Patienten ein Ereignis eintrat, um somit die Überlebenszeit ermitteln zu können. Das Ereignis bezeichnet dabei ein Versterben im Beobachtungszeitraum. Das gesamte Überleben ist definiert als die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod jedweder Art bzw. bis zum letzten Kontakt. Das Überleben nach einer chirurgischen Behandlung ist definiert als der Zeitraum vom OP-Tag bis zum letzten Follow-up. Das mediane Überleben umfasst die Zeitspanne vom Diagnosezeitpunkt bis zu dem Zeitpunkt, bei der die Hälfte der Patienten noch am Leben ist. Das rezidivfreie Überleben errechnet sich ab dem Zeitpunkt der registrierten R0-Resektion bis zum radiologischen Nachweis über das Auftreten eines Rezidivs. Der Log-rank Test vergleicht die Überlebenszeitraten zwischen zwei Kategorien und untersucht, ob die Überlebenszeiten in diesen zwei Gruppen gleich lang sind oder sich signifikant unterscheiden. Diese Auswertung erfolgte über den gesamten Beobachtungszeitraum. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ definiert. Ein niedriger p-Wert $<5\%$ spricht für einen echten Unterschied im Vergleich der aufgestellten Hypothesen und im Fall der ÜLZ-Analysen für einen Unterschied der Überlebenszeitraten. Eine statistische Signifikanz ist gegeben, wenn $p \leq 0,05$. Das

heißt es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven. Des Weiteren wurden die nicht-parametrischen Testverfahren nach Mann-Whitney-U und Kruskal-Wallis angewandt, um zentrale Tendenzen aufzuzeigen und Unterschiede zwischen Tumorcharakteristika, wie dem Ki67-Index, Tumorgroße, Lymphknoten- und Lebermetastasen deutlich zu machen. Dieses erfolgte ebenfalls unter Angabe einer Signifikanz. Zusätzlich zum Kruskal-Wallis-Test erfolgten Post-hoc-Tests, um den tatsächlichen Effekt der Gruppenzugehörigkeiten aufzuzeigen und um genau bestimmen zu können, welche Gruppen sich bei mehr als 2 Merkmalskategorien signifikant voneinander unterscheiden. Die Beurteilung der Bedeutsamkeit der ermittelten Effekte erfolgte mithilfe der Effektstärke nach Cohen durch die Angabe des Korrelationskoeffizient r nach Pearson. Die Spearman-Test-Korrelation wurden verwendet, um Assoziationen zwischen den stetigen, numerischen Merkmalen der absoluten Tumorgroße und dem Ki67-Index sowie dem Patientenalter und laborchemischen Markern Chromogranin A und NSE-Werten zu testen. Des Weiteren erfolgten ebenso Korrelationsberechnungen zwischen mit dem Ki67-Index und den genannten stetigen Eigenschaften.

Um die prognostische Aussagekraft und die Risikostratifizierung für PNEN anhand der Klassifikation nach dem Ki67-Index zu verbessern, wurden 2 Modelle mit unterschiedlichen Grenzwerten anhand des Patientenkollektives erprobt. Mortalitätsassoziierte Faktoren, wie die synchrone Metastasierung, Tumorgroße und die Rezidivhäufigkeit von PNEN wurden in den Modellversuchen analysiert. Der Großteil der f-PNEN im Patientenkollektiv waren Insulinome, welche in der Regel ein bis zu 90% gutartiges Verhalten aufwiesen. Aufgrund dieser Beobachtung und der Heterogenität von f-PNEN, kam es zu der Entscheidung, die Modellversuche für die Einteilung nach dem Ki67-Index ausschließlich am Kollektiv der nf-PNEN zu erproben. Neben der Modellerprobung erfolgte die Analyse der LK- und Fernmetastasierung sowie der Tumorgroße ebenfalls mit dem Schwerpunkt auf nf-PNEN sowie deren Bewertung als prognostische Faktoren. Weiterhin erfolgte keine Analyse der Insulinomatose und Nesidioblastose, da diese gutartigen Erkrankungen sind. Das Rezidivrisiko wurde jeweils zwischen 2 Kategorien der aktuell gültigen Klassifikation, Modell 1 und 2 sowie für die Kategorien der Tumorgroße von nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ und $>2\text{cm}$ berechnet durch Angabe des relativen Risikos. Das relative Risiko beschreibt hierbei das Verhältnis der Patienten zwischen den jeweiligen Einteilungskategorien.

8. Ergebnisse: Deskriptive Statistik

8.1 Klinische Daten von PNEN

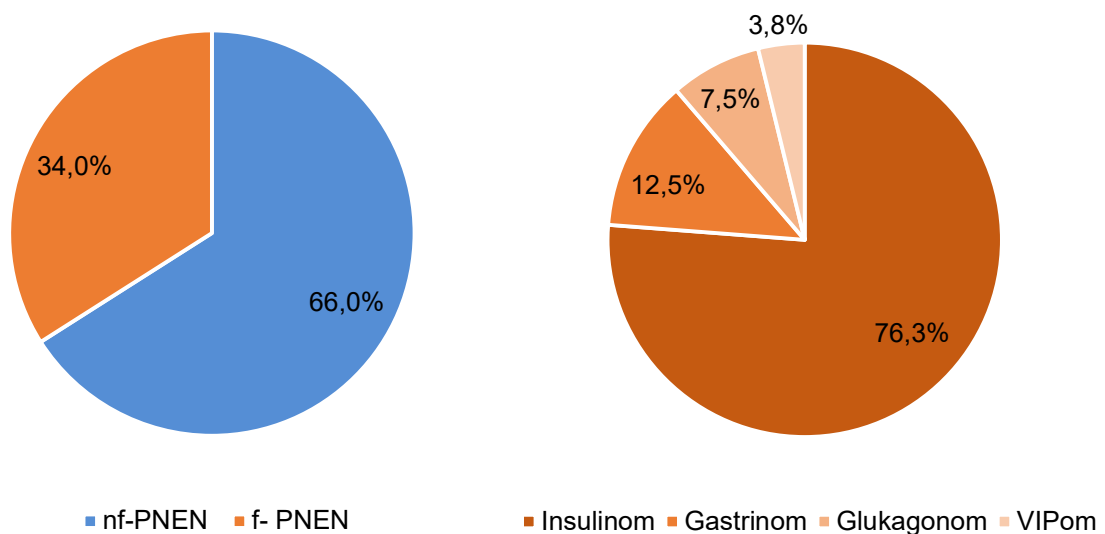


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung von f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155) im Patientenkollektiv

Der Zeitraum der Datenerfassung reichte vom 01.01.1990 bis 31.12.2017. In diesem Zeitraum stellten sich insgesamt 239 Patienten mit einer NEN im Pankreas in der Universitätsmedizin Mainz vor. Darunter wurden auch jeweils 2 Patienten mit Insulinomatose und Nesidioblastose diagnostiziert, welche aber in der folgenden Analyse nicht mit einbezogen werden. Die Mehrheit der diagnostizierten PNEN waren nf-PNEN (66%, n=155). Der Anteil f-PNEN betrug 34% (n=80). Der Großteil f-PNEN waren mit 76,3% (n=61) Insulinome. Es wurden 12,5% (n=10) Gastrinome und 11,3% (n=9) seltene f-PNEN diagnostiziert. Hierzu zählten 6 Glukagonome und 3 VIPome. (vgl. Abb. 1) Über die letzten 2 Jahrzehnte konnte eine stetige Zunahme an Neuerkrankung von PNEN an der Universitätsmedizin Mainz beobachtet werden. (vgl. Abb. 2) Von 1990 bis einschließlich 2000 wurden insgesamt 53 Neuerkrankungen dokumentiert. Im darauffolgenden Jahrzehnt gab es 84 neue Registrierungen und bis 2017 bereits 93 registrierte Patienten. Besonders die Inzidenz der nf-PNEN war zunehmend. 5 Patienten erhielten die Diagnose einer f-PNEN vor 1990, wurden aber im Beobachtungszeitraum an der Universitätsmedizin Mainz therapiert. Insgesamt 127 Frauen (54,0%) und 108 Männer (46,0%) mit einem mittleren Alter von 54,6 Jahren (10-84J.) wurden erfasst. Dabei waren über 64,3% (n=151) der Patienten älter als 50 Jahre. 7,7% (n=18) Patienten erkrankten bereits vor dem 30. Lebensjahr, darunter waren 5 Patienten mit einer hereditären Genese. Patienten mit f-PNEN waren

durchschnittlich um etwa 6 Jahre jünger mit 50,7 Jahren als Patienten mit nf-PNEN mit 56,6 Jahren. In den Tabellen 51 und 52 im Anhang auf den Seiten 134 und 135 sind die klinisch-pathologischen Aspekte und Tumorcharakteristika zusammengefasst.

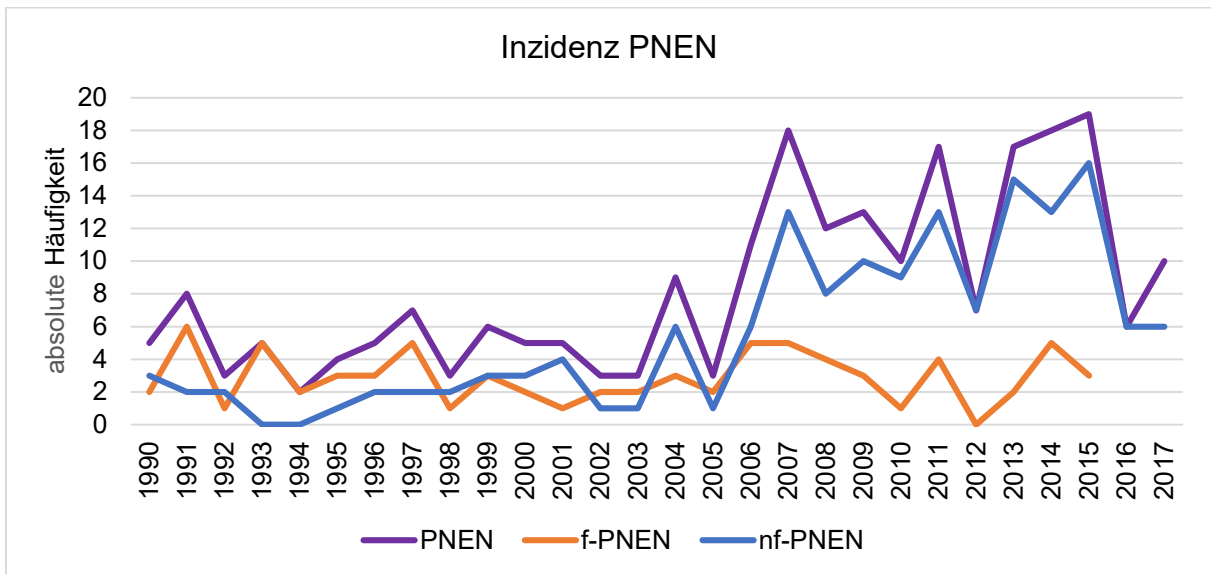


Abbildung 2: Anzahl der Erstdiagnosen von PNEN-Patienten an der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2017 pro Jahr (n=230)

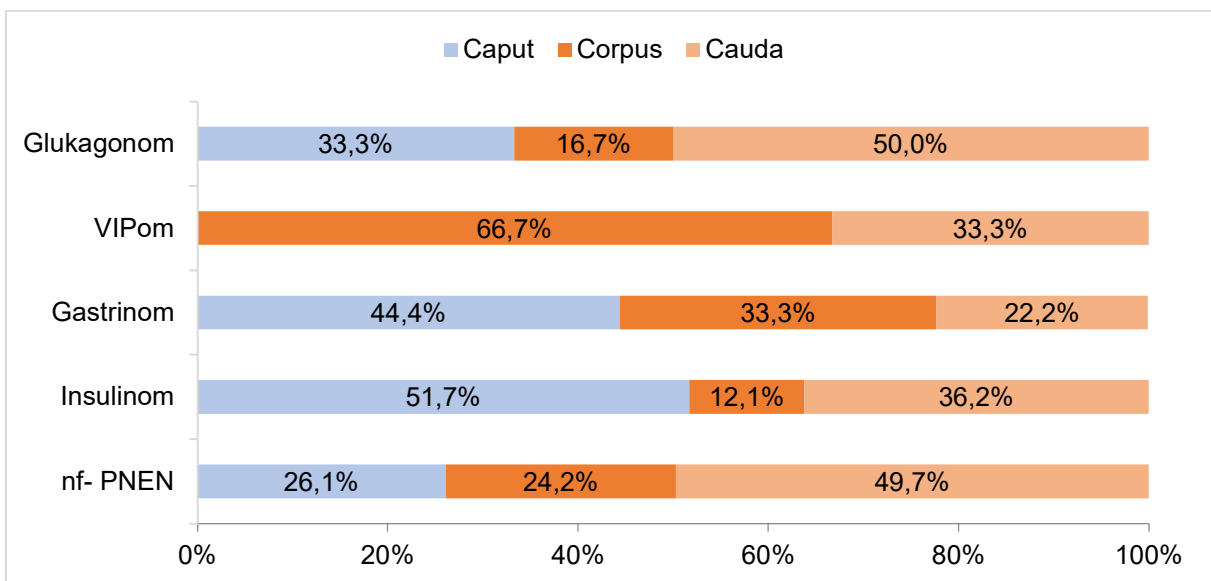


Abbildung 3: Verteilung der Tumorlokalisationen & dessen Häufigkeitsverteilung im Patientenkollektiv (n=229)

Neben 75,1% unilokulären Neoplasien und 11,4% multi-lokulären PNEN, gab es 19 Patienten (9,6%) mit einer gesicherten MEN1. Weitere 4 Patienten hatten ein Von-Hippel-Lindau-Syndrom. Die Lokalisationsdiagnostik zeigte eine Verteilung über das gesamte Pankreas, wobei 45,0% (n=103) im Pankreasschwanz und 33,2% (n=76) im Kopf des Pankreas lokalisiert waren. Es zeigte sich, dass nf-PNEN zum Großteil im

Pankreasschwanz lokalisiert waren. (vgl. Abb. 3) 91,8% (n=56) der Insulinome präsentierten sich initial mit Hypoglykämien. 70% (n=7) der Betroffenen mit einem Gastrinom zeigten bei Diagnose ein Zollinger-Ellison-Syndrom. Ebenfalls zwei Drittel der VIPom-Patienten (n=2) hatten symptomatische Auffälligkeiten im Rahmen eines Verner-Morrison-Syndroms. 40,7% (n=63) der nf-PNEN stellten sich mit abdominellen Schmerzen vor, dagegen hatten 39,4% (n=61) keinerlei klinische Symptomatik bei Diagnosestellung.

8.2 Überlebenszeiten von PNEN

Es sind insgesamt 13,2% (n=31/235) der Patienten verstorben. Im Kollektiv der nf-PNEN verstarben 14,2% (n=22/155) der Patienten im Beobachtungszeitraum. In der Gruppe der funktionellen Neoplasien wurden 9 verstorbene Patienten (11,3%, n=9) registriert (vgl. Abb. 4)

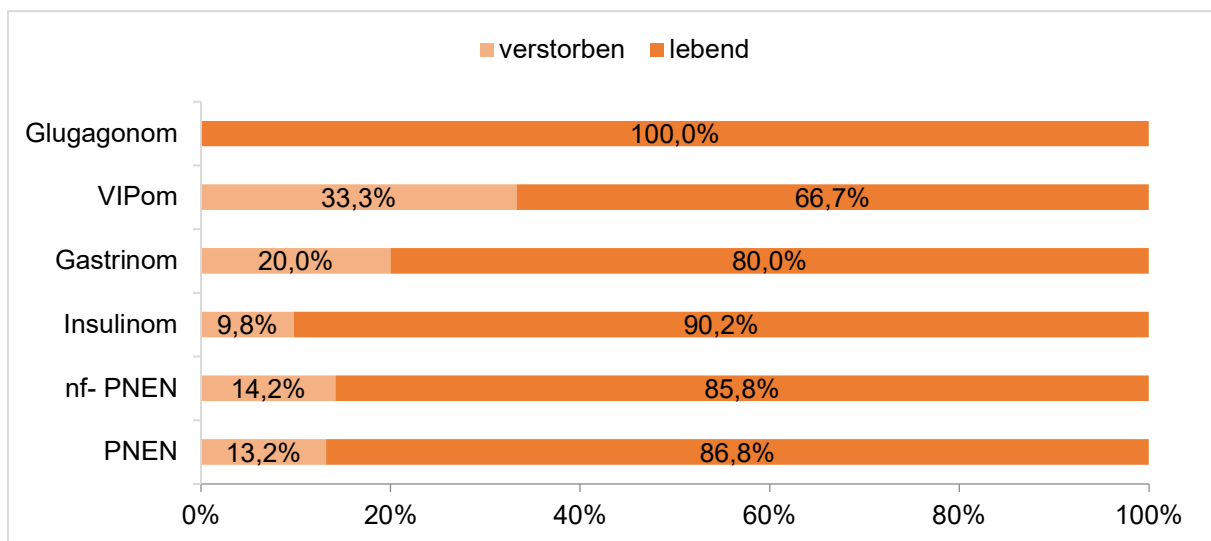


Abbildung 4: Übersicht des Lebensstatus von PNEN (n=235)

Tabelle 5: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für das gesamte Patientenkollektiv (n=235)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende Beobachtungszeitraum	mediane ÜLR
PNEN	95,1%	91,9%	87,7%	73,5%	69,3% (504 Monate)	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben

5 Patienten, die ihre Erstdiagnose vor 1990 erhielten, wurden im Beobachtungszeitraum aufgrund eines Rezidivs nochmals operiert. Dieses betraf 4

Patienten mit einem Insulinom und 1 Patient mit einem Gastrinom. F-PNEN hatten daher einen insgesamt langen Beobachtungszeitraum von bis zu 504 Monaten, was 42 Jahren entspricht. Bei nf-PNEN betrug der maximale Beobachtungszeitraum 296 Monate (24,7 Jahre). (vgl. Abb. 5 & 6, Tbl. 5, 6, & 7)

Tabelle 6: Überlebensrate nach Kaplan-Meier von Insulinome (n=61), Gastrinome (n=10), seltene f-PNEN (n=9) & nf-PNEN (n=155)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende Beobachtungszeitraum	mediane ÜLR
nf-PNEN	95,8%	92,7%	88,7%	61,1%	50,9% (296 Monate)	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben
Insulinom	93,9%	89,5%	86,9%	86,9%	86,9% (504 Monate)	
Gastrinom	87,5%	87,5%	87,5%	65,6%	65,6% (362 Monate)	
seltene f-PNEN	100%	100%	66,7%	-	66,7% (94 Monate)	

Log-rank-Test: nf-PNEN zu Insulinom signifikant ($p=0,043$)

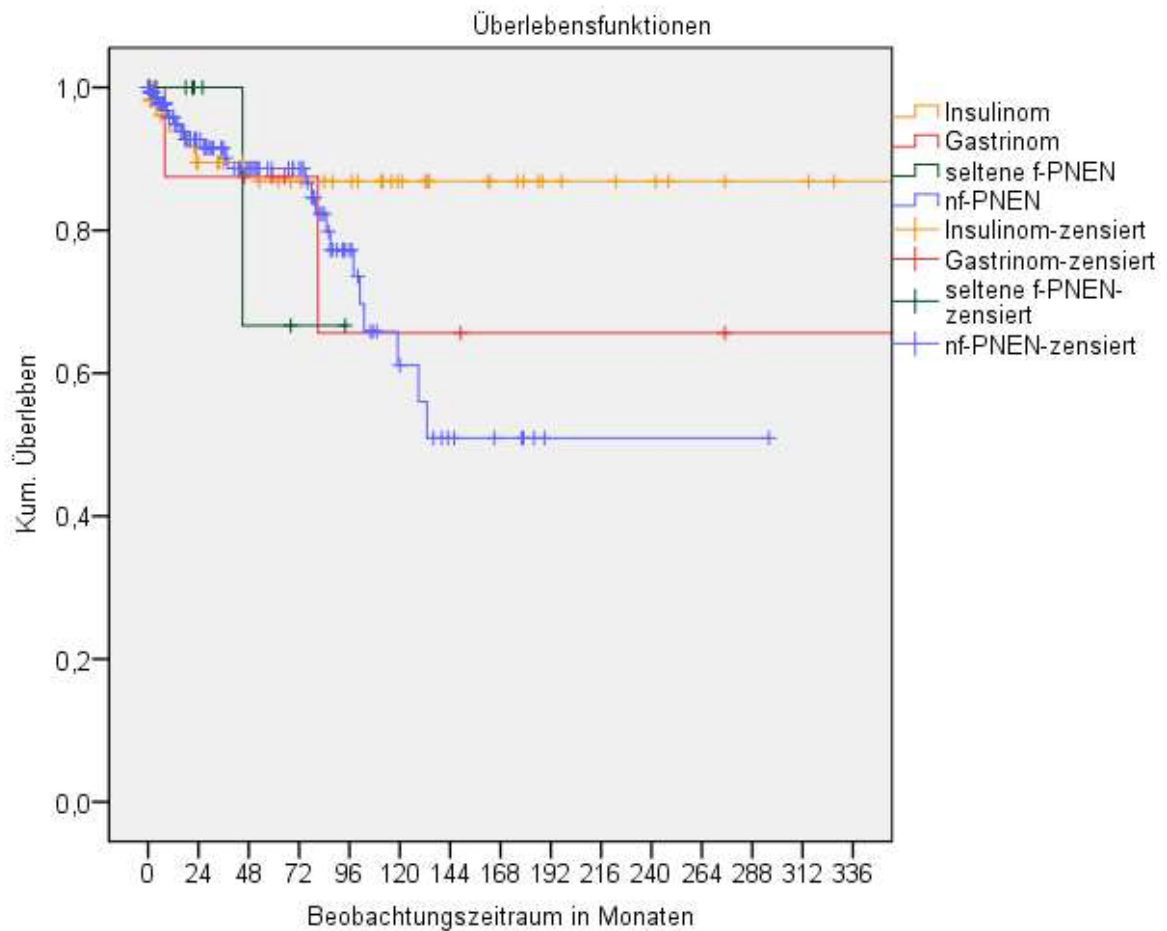


Abbildung 5: Darstellung der Überlebenszeit für Insulinome (n=61), Gastrinome (n=10), seltene f-PNEN (n=9) & nf-PNEN (n=155)

Tabelle 7: Überlebensrate nach Kaplan-Meier von f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende Beobachtungszeitraum	mediane ÜLR
nf-PNEN	95,8%	92,7%	88,7%	61,1%	50,9% (296 Monate)	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben
f-PNEN	93,8%	90,4%	86,3%	83,7%	83,7% (504 Monate)	

Log-rank-Test: nicht signifikant (p=0,08)

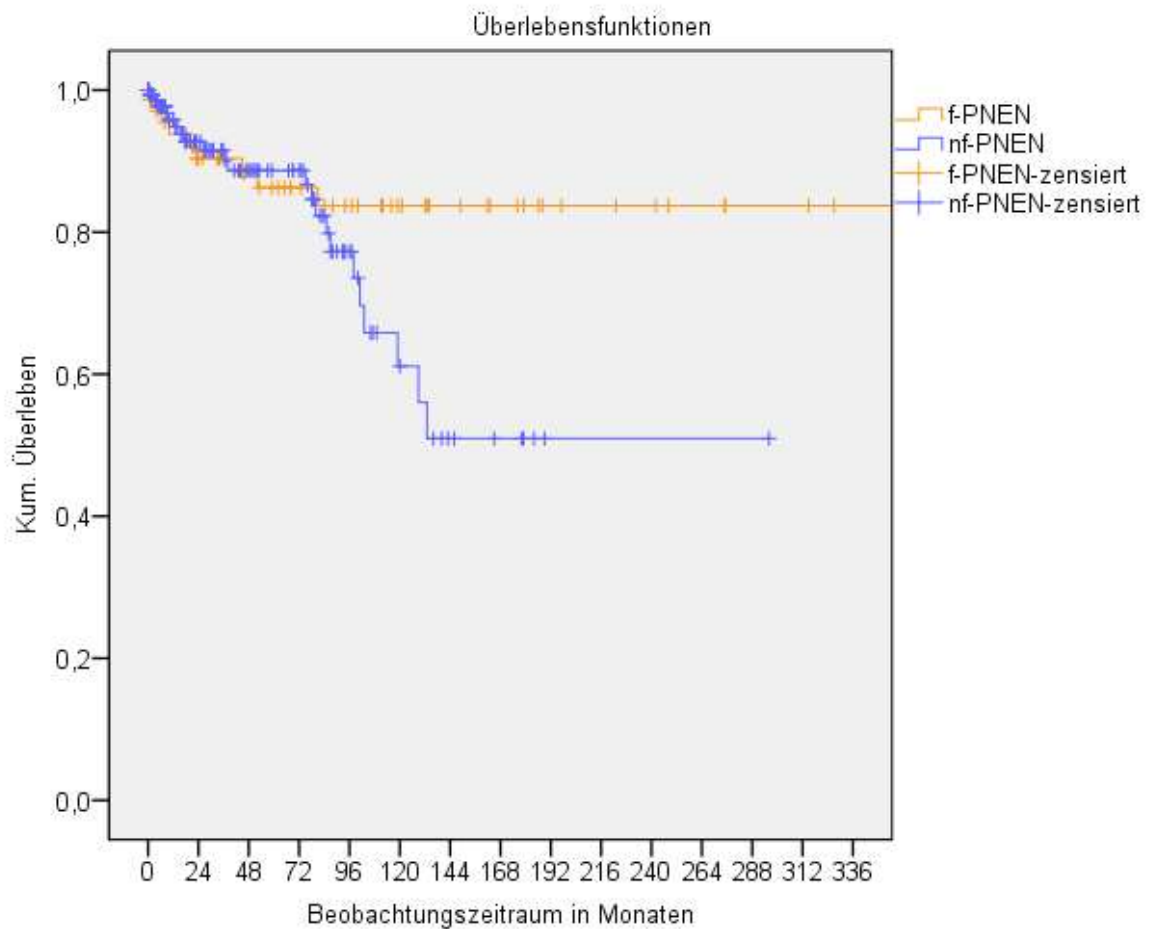


Abbildung 6: Darstellung der Überlebenszeit für f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=155)

8.3 Klassifikation und histopathologische Einteilung

8.3.1 Das Grading von PNEN

Es wurden insgesamt 43,7% (n=93) der PNEN als G1 klassifiziert, 49,3% (n=105) G2 und 7,0% (n=15) G3. Der Großteil der f-PNEN (71,6%; n=53) wurde entsprechend der aktuell gültigen WHO-Klassifikation von 2010/2017 als G1 klassifiziert und 25,7%

(n=19) als G2 Neoplasie. 2,7% (n=2) der f-PNEN hatten schlecht differenzierte Eigenschaften. Das betraf 1 Patient mit einem malignen Insulinom und ein weiterer Patient mit einem Glukagonom. Nf-PNEN wurden in 28,8% (n=40) als gut differenzierte G1 Tumore klassifiziert. 61,9% (n=86) der Patienten waren G2 und 13 Patienten (9,4%) wurden als G3 Neoplasien diagnostiziert. Insgesamt hatten 6 Patienten (46,2%) der G3 graduierten nf-PNEN gut differenzierte Eigenschaften mit einem Ki67-Index zwischen 20-50%. 2 nf-PNEN (15,4%) wiesen schlecht differenzierte Eigenschaften auf und konnten als NEC G3 mit Ki67-Indices >50% kategorisiert werden. Man muss an dieser Stelle hinzufügen, dass 5 Patienten der PNEN G3 nicht operiert worden sind, dazu zählten 2 f-PNEN und 3 nf-PNEN. Zudem erfolgte eine immunhistochemische Ki67-Indexbestimmung nur bei 8 (53,3%) der 15 klassifizierten PNEN G3. (vgl. Abb. 7 & 8)

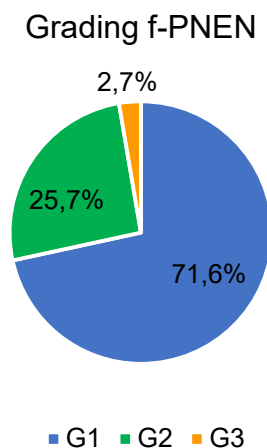


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade von f-PNEN anhand des histopathologischen Befundes (n=74)

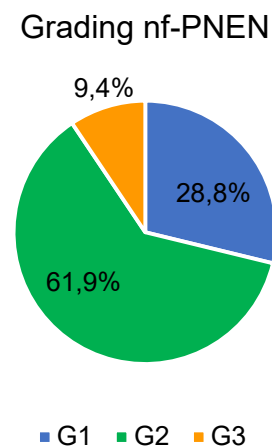


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Differenzierungsgrade von nf-PNEN anhand des histopathologischen Befundes (n=139)

Tabelle 8: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=139)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende	
					Beobachtungszeitraum	mediane ÜLR
G1	100%	95,5%	95,5%	79,5%	79,5% (179 Monate)	-
G2	95,8%	95,8%	89,5%	60,1%	45,1% (296 Monate)	133 Monate
G3	80,8%	67,3%	-	-	67,3% (57 Monate)	-

Log-rank-Test: Gesamtvergleiche signifikant (p=0,004)

G1 zu G3 signifikant (p=0,016)

G2 zu G3 signifikant (p=0,013)

Die Analyse der Überlebenszeitraten zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Kategorien des Grading von nf-PNEN bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=5\%$ ($p=0,004$). (vgl. Abb. 9, Tbl. 8) Das mediane Gesamtüberleben der G2 klassifizierten nf-PNEN betrug 133 Monate. 32,7% der G3 nf-PNEN verstarben innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 13 Monaten.

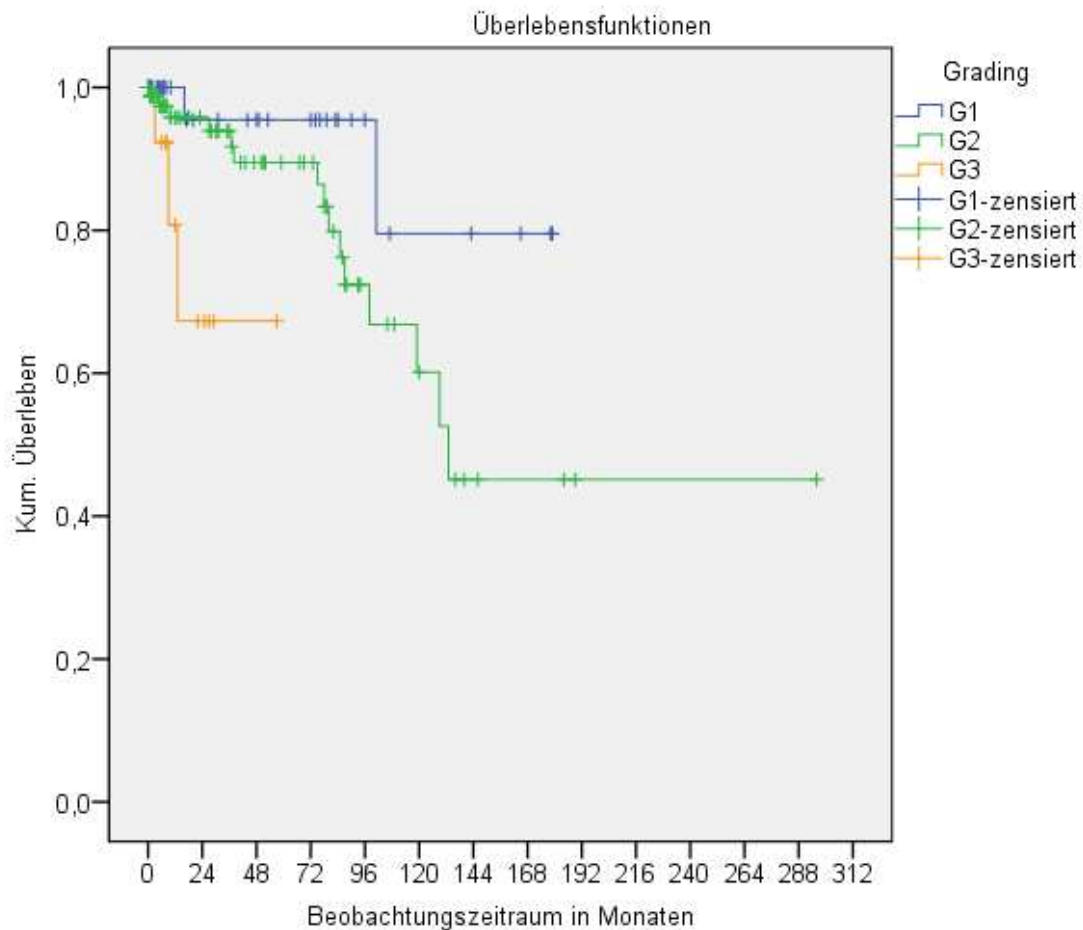


Abbildung 9: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=139)

8.3.2 Die TNM- Stadieneinteilung

Die TNM-Einteilung nach den Richtlinien der ENETS von 2006/2007 und UICC Empfehlungen von 2009 (vgl. Tbl. 3 S. 27) präsentierte sich im Patientenkollektiv der nf-PNEN mit einem hohen Anteil eines Stadium 4 von 53,1% (n=77). Ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium 2B zeigte sich in 7,6% (n=11) der nf-PNEN. Ein fortgeschrittenes Stadium 3B mit Lymphknotenmetastasen wurde in 13,1% (n=19) diagnostiziert. F-PNEN zeigten in über 50% (n=43; 56,6%) ein Stadium 1. 13,2%

(n=10) der f-PNEN wiesen ein Stadium 4 bei Erstdiagnose auf. (vgl. Abb. 10 & 11, Tbl. 9)

Tabelle 9: Das TNM-Stadium nach der ENETS (2006/2007) für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)

Stadien	TNM	f-PNEN	nf-PNEN
I	T1N0M0	56,6% (n=43)	14,5% (n=21)
II	A T2N0M0	15,8% (n=12)	9,7% (n=14)
	B T3N0M0	5,3% (n=4)	7,6% (n=11)
III	A T4N0M0	2,6% (n=2)	2,1% (n=3)
	B jedes TN1M0	6,6% (n=5)	13,1% (n=19)
IV	jedes TN1M1	13,2% (n=10)	53,1% (n=77)

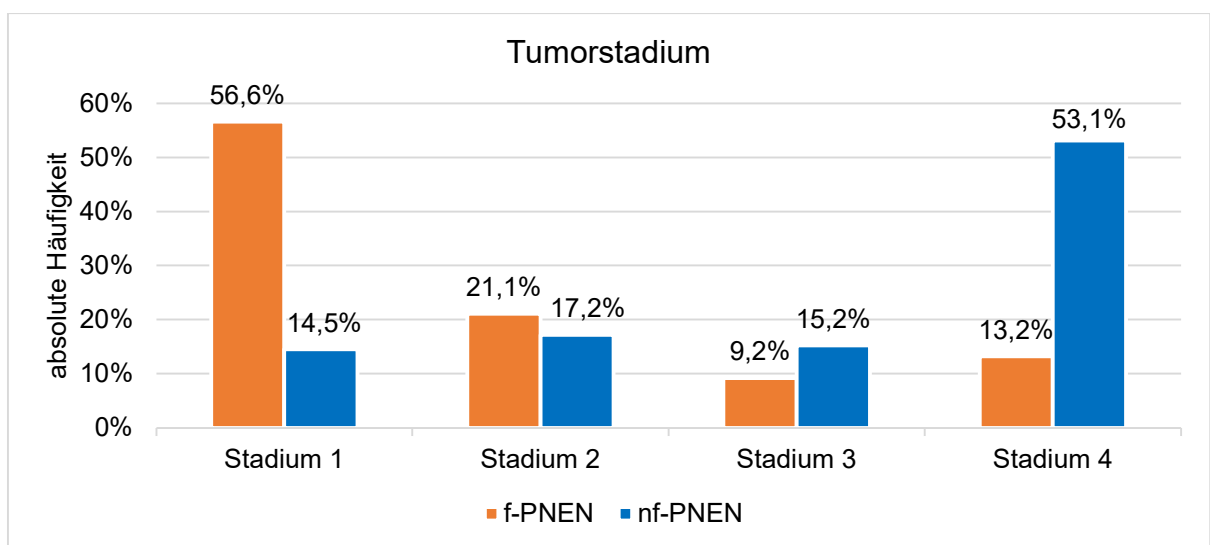


Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)

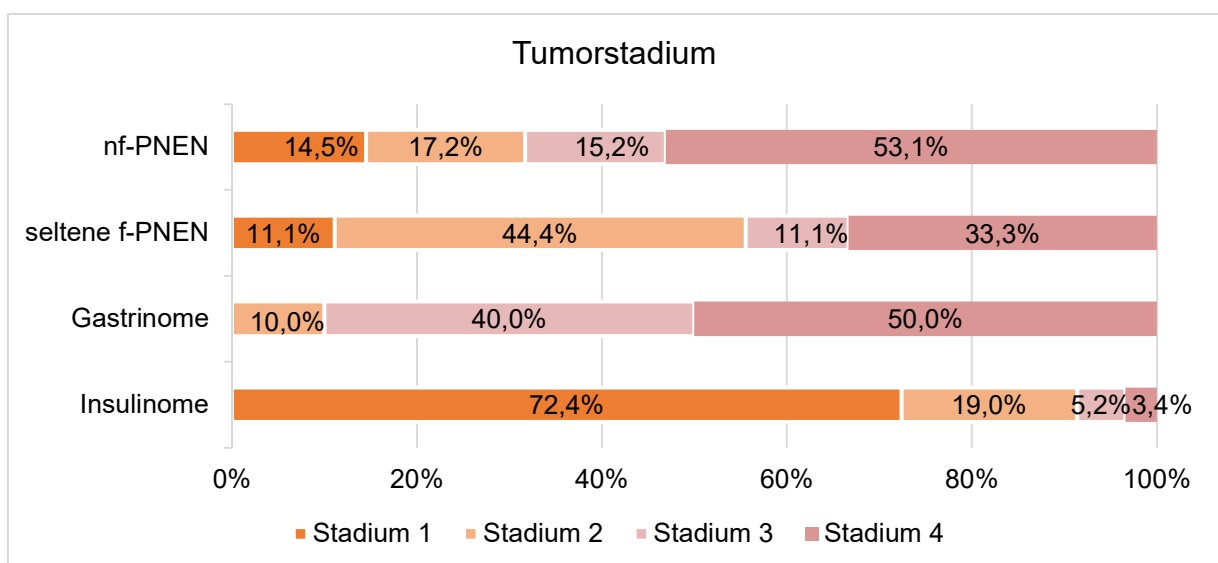


Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für f-PNEN (n=76) & nf-PNEN (n=145)

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der TNM-Stadien für nf-PNEN in den Kategorien des Grading (n=135)

Stadien	G1	G2	G3
I	43,2% (n=16)	4,7% (n=4)	-
II	24,3% (n=9)	17,6% (n=15)	-
III	10,8% (n=4)	17,6% (n=15)	15,4% (n=2)
IV	21,6% (n=8)	60,0% (n=51)	84,6% (n=11)

Tabelle 11: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumorstadiums nach der ENETS (2006/2007) von nf-PNEN (n=145)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
Stadium 1	100%	100%	100%	100%	100% (79 Monate)	-
Stadium 2	94,4%	94,4%	94,4%	72,9%	72,9% (136 Monate)	-
Stadium 3	100%	100%	100%	100%	66,7% (189 Monate)	-
Stadium 4	94,0%	88,3%	81,1%	45,8%	39,2% (296 Monate)	119 Monate

Log-rank-Test: nicht signifikant (p=0,083)

8.3.3 Klassifikation nach der aktuell gültigen Einteilung von 2010/2017

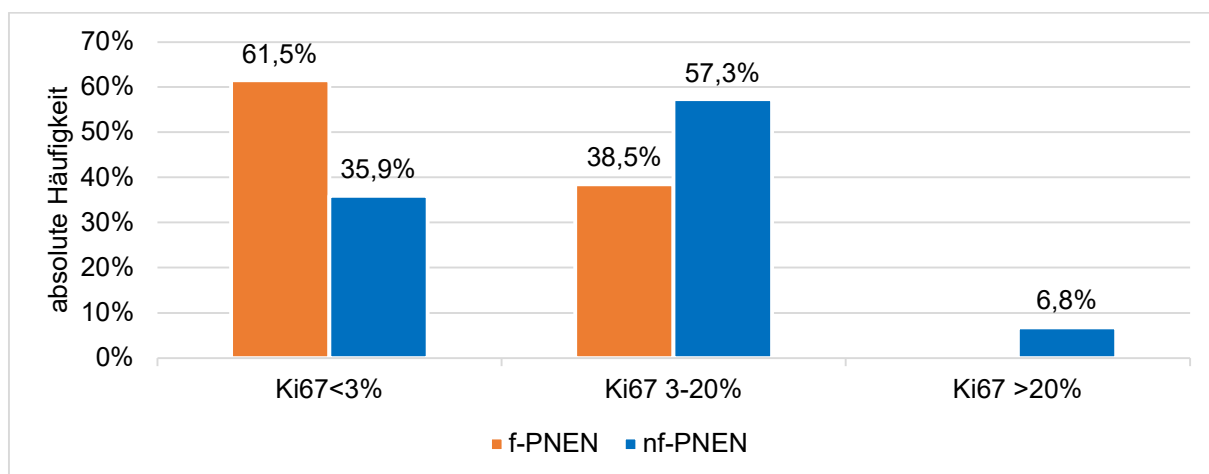


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des Proliferationsindex Ki67 von f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117) nach der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017

Im Median hatten f-PNEN einen Ki67-Index von 2,0% und es ergab sich ein Mittelwert von 3,4%. Innerhalb der funktionellen Gruppe wurde lediglich bei 48,8% (n=39) der Patienten ein Ki67-Index bestimmt. Im Gegensatz dazu betrug die Anzahl der fehlenden Ki67-Werte bei nf-PNEN 38 (24,5%) von insgesamt 155 Patienten, das heißt bei 75,5% (n=117) erfolgte eine Ki67-Bestimmung, wobei 30 Patienten der nf-PNEN

nicht operiert worden sind. Im Median hatten nf-PNEN einen Ki67-Index von 5% und einen Mittelwert von 8,3%. (vgl. Abb. 15, Tbl. 12) Der ermittelte Proliferationsindex der G3 kategorisierten Neoplasien mit gut und schlecht differenzierten Eigenschaften konnte bei 8 Patienten der nf-PNEN bestimmt werden. Für f-PNEN wurde kein Ki67-Index >20% dokumentiert. Bei insgesamt 6 nf-PNEN wurde ein Ki67-Index >20-50% analysiert. Werte >50% konnten bei 2 Patienten dokumentiert werden.

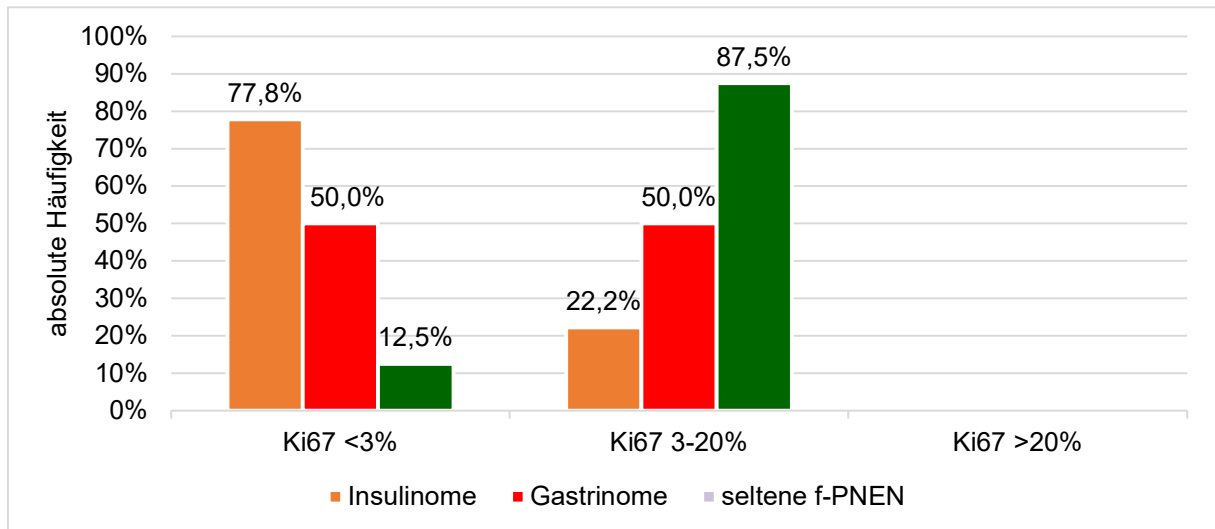


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung des Proliferationsindex Ki67 von f-PNEN (n=39) nach der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017

Tabelle 12: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index von f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
nf-PNEN	5,0%	8,3%	1,0%	80,0%	12,3%
f-PNEN	2,0%	3,4%	1,0%	20,0%	3,9%

Die Kategorisierung der nf-PNEN nach der aktuell gültigen Ki67-Index Einteilung zeigte einen signifikanten Unterschied der Überlebenszeiten nach dem Log-rank-Test ($p=0,027$). Nf-PNEN mit einem Ki67-Index >20-50% hatten ein medianes Überleben von 13 Monaten. (vgl. Tbl. 13, Abb. 14).

Tabelle 13: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017 nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=117)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
Ki67 <3%	100%	95,7%	95,7%	87,0%	65,2% (179 Monate)	-
Ki67 3-20%	98,0%	98,0%	89,2%	46,6%	46,6% (146 Monate)	101 Monate
Ki67 >20%	100%	66,7%	-	-	66,7% (29 Monate)	-

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,027)

3-20% zu >20% signifikant (p=0,032)

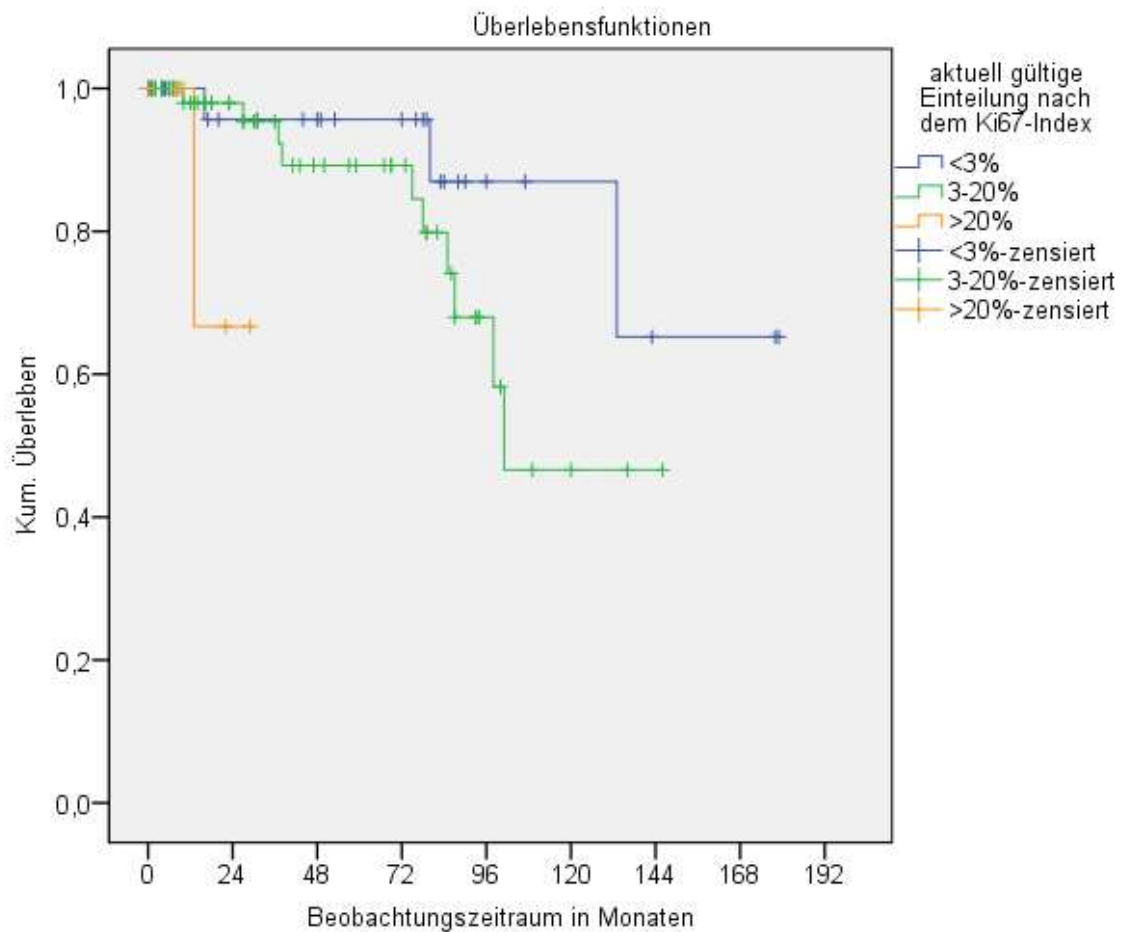


Abbildung 14: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikation nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=117)

Um die prognostische Aussagekraft und die Risikostratifizierung für PNEN anhand des Ki67-Index zu verbessern, wurden 2 Modelle mit unterschiedlichen Grenzwerten anhand des Patientenkollektives der nf-PNEN erprobt.

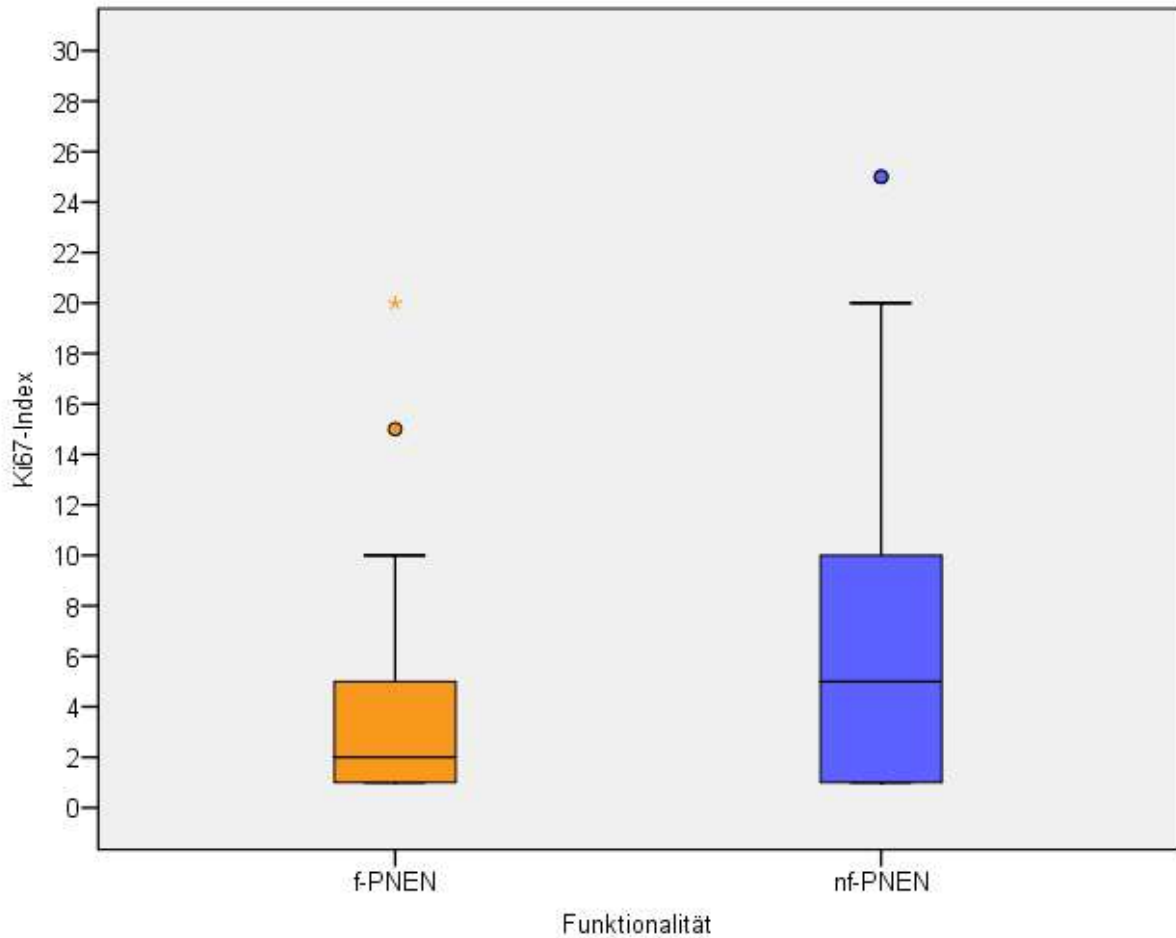


Abbildung 15: Darstellung der Ki67-Indices für f-PNEN (n=39) & nf-PNEN (n=117) im Boxplot

8.3.4 Ki67-Index Modell 1 für nf-PNEN

In Modell 1 wurde der Grenzwert für die Differenzierung zwischen G1 und G2 Neoplasien von <3% auf <5% angehoben. Dieses zeigte in der Auswertung für nf-PNEN eine annähernd gleiche Häufigkeitsverteilung. 43,6% (n=51) der Patienten wiesen einen Ki67-Index <5% und 49,6% (n=58) einen Ki67-Index zwischen 5-20% auf. Die Häufigkeitsverteilung bei Ki67-Indices >20% blieb gleich der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung. (vgl. Abb. 12 & 16) Anhand des Modell 1 ergab sich, dass die Überlebensraten (ÜLR) der nf-PNEN mit einem Ki67-Index zwischen 5-20% im Vergleich zur 2. Kategorie der aktuell gültigen Ki67-Einteilung etwas besser ausfielen, sich aber zwischen dem 5. und 10. Jahr nach Erstdiagnose (ED) nahezu angleichen. (vgl. Tbl. 13 & 14) Bei einem Ki67-Index <5% fielen die ÜLR im Vergleich zur aktuellen

Einteilung ab dem 5. Jahr nach ED jedoch schlechter aus. In einem 2. Modell erfolgte eine Unterteilung der nf-PNEN mit einem Ki67-Index <5%.

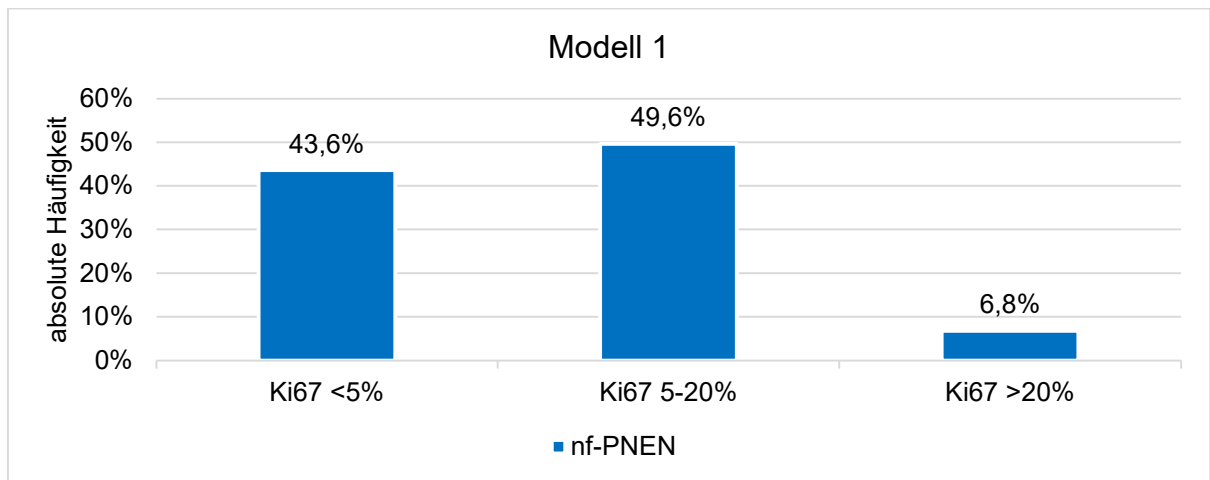


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Ki67-Index in Modell 1 für nf-PNEN (n=117)

Tabelle 14: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=117)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
Ki67 <5%	100%	96,6%	88,8%	82,0%	61,5% (179 Monate)	-
Ki67 5-20%	97,6%	97,6%	94,5%	47,3%	47,3% (146 Monate)	101 Monate
Ki67 >20%	100%	66,7%	-	-	66,7% (29 Monate)	-

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,05)

<5% zu >20% signifikant (p=0,027)

8.3.5 Ki67-Index Modell 2 für nf-PNEN

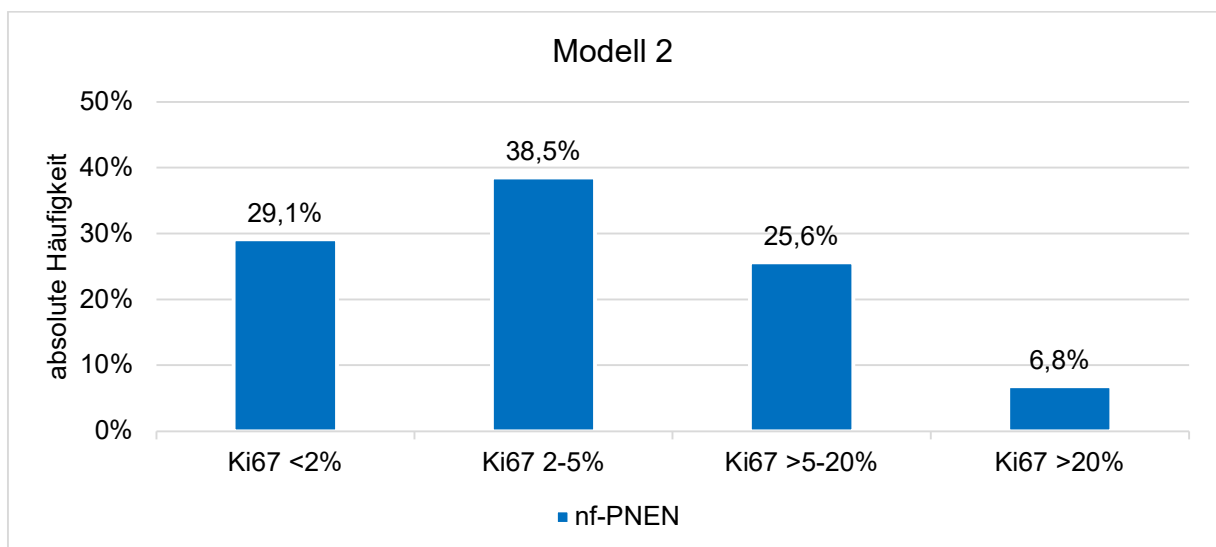


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des Ki67-Index in Modell 2 für nf-PNEN (n=117)

In Modell 2 wurden die G2 Neoplasien in 2 Subgruppen unterteilt. Die 1. Gruppe, G2a, umfasst einen Ki67-Index zwischen 2-5%. Die 2. Gruppe, G2b, wurde durch Ki67-Indices zwischen >5-20% definiert. Der prozentuale Anteil für nf-PNEN mit einem Ki67-Index von <2% betrug 29,1% (n=34). Die G2a Gruppierung umfasste 38,5% (n=45) und die G2b Gruppe 25,6% (n=30). (vgl. Abb. 17) Ein Ki67-Index <2% zeigte im Vergleich zur 1. Kategorie der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung von nf-PNEN ein besseres Gesamtüberleben über einen Beobachtungszeitraum von 10 Jahren. In der Gruppe der G2a fiel die Überlebensrate nach 10 Jahren unter 50% und über den gesamten Beobachtungszeitraum von etwa 15 Jahren auf 33,1%. Dagegen war der Abfall der G2b kategorisierten nf-PNEN geringer. (vgl. Tbl. 13 & 15)

Tabelle 15: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=117)

		1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
Ki67	<2%	100%	94,4%	94,4%	94,4%	94,4% (178 Monate)	-
Ki67	2-5%	97,2%	97,2%	89,1%	49,7%	33,1% (179 Monate)	101Monate
Ki67	>5-20%	100%	100%	100%	59,3%	59,3% (136 Monate)	-
Ki67	>20%	100%	66,7%	-	-	66,7% (29 Monate)	-

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,043)

2-5% zu >20% signifikant (p=0,045)

8.4 Korrelationsberechnungen

Der Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index als stetiges, numerisches Merkmal und den quantitativen Merkmalen der numerischen Tumorgröße, dem Alter bei Erstdiagnose sowie den laborchemischen Tumormarkern Chromogranin A und NSE wurde durch den Korrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt und in Tabelle 16 zusammengefasst. Der Ki67-Index und die Tumorgröße waren durch eine gleichsinnige Beziehung bei nf-PNEN gekennzeichnet, das heißt hohe Ki67-Indices gingen mit hohen Tumorgrößen einher. Der Absolutbetrag des Korrelationskoeffizienten kennzeichnet die Stärke eines möglichen Zusammenhanges. (vgl. Anhang S. 133) Anhand der Auswertung korrelierte die Zielgröße des Ki67-Index signifikant mit den Einflussgrößen der Tumorgröße (r=0,312; p=0,003) und dem laborchemisch analysierten Chromogranin A (r=0,436; p=0,000). Es handelte sich nach Cohen um einen mittleren Effekt. (vgl. Tbl. 16 & 17) Das Patientenalter zeigte keine signifikante Korrelation zum Ki67-Index oder zur

Tumorgröße. Ebenso gab es keine Korrelationen zwischen der Größe der nf-PNEN und den laborchemischen Tumormarkern (vgl. Tbl. 17). Bei f-PNEN ergab sich ebenfalls eine Korrelation von mittlerem Effekt zwischen dem Proliferationsindex und der Tumorgröße ($r=0,399$; $p=0,019$). Des Weiteren konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index und den laborchemisch ermittelten Chromogranin A-Werten von f-PNEN ($r=0,651$; $p=0,005$) errechnet werden.

Tabelle 16: Nicht-parametrische Korrelationsberechnungen für den Ki67-Index von nf-PNEN im Patientenkollektiv

	Tumorgröße	Alter	NSE	Chromogranin A
Spearman-Korrelationskoeffizient r	0,312	0,014	0,173	0,436
Signifikanz p	0,003	0,880	0,229	0,000
Anzahl n	86	117	50	65

Tabelle 17: Nicht-parametrische Korrelationsberechnungen für die Tumorgröße von nf-PNEN im Patientenkollektiv

	Ki67- Index	Alter	NSE	Chromogranin A
Spearman-Korrelationskoeffizient r	0,312	0,080	-0,083	0,242
Signifikanz p	0,003	0,399	0,580	0,053
Anzahl n	86	114	47	65

8.5 Der Tumordurchmesser von PNEN

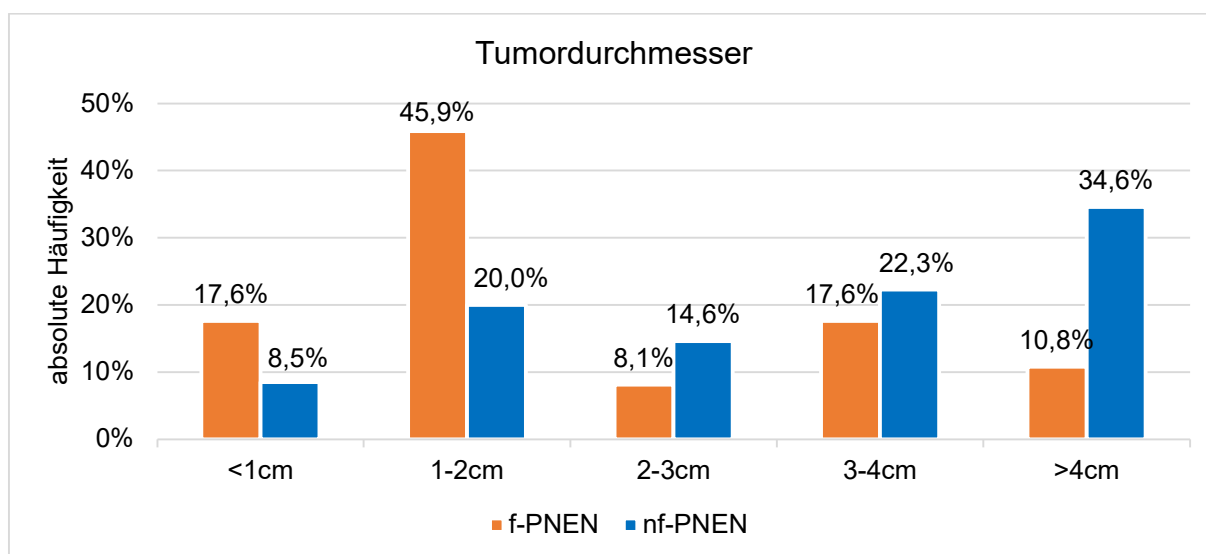


Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung in den Kategorien des Tumordurchmessers von f-PNEN (n=74) & nf-PNEN (n=130)

Die mittlere Tumorgröße von f-PNEN lag bei 2,17cm. Nf-PNEN zeigten eine mittlere Größe von 3,85cm. Fast die Hälfte der f-PNEN hatten einen Durchmesser zwischen 1-2cm (n=34; 45,9%). Insulinome waren im Mittel mit 1,80cm deutlich kleiner als Gastrinome (3,07cm) und seltene f-PNEN (4,06cm). (vgl. Tbl. 18) F-PNEN werden in den folgenden Analysen nicht weiter beschrieben. Zum einen aufgrund der überwiegend gutartigen Insulinome im Patientenkollektiv und zum anderen aufgrund eines kleinen verbleibenden Kollektivs von Patienten mit Gastrinomen (n=10) und seltenen f-PNEN (n=9). 70% (n=91) der nf-PNEN waren >2cm groß, wovon 34,6% (n=45) einen Durchmesser >4cm hatten.

Tabelle 18: Streu- & Lagemaße der Tumorgröße von f-PNEN (n=74) & nf-PNEN (n=130)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
nf-PNEN	3,50cm	3,85cm	0,50cm	16,50cm	2,84cm
f-PNEN	1,60cm	2,17cm	0,50cm	6,10cm	1,38cm
Insulinome	1,50cm	1,80cm	0,50cm	5,20cm	1,05cm
Gastrinome	3,50cm	3,07cm	0,60cm	5,00cm	1,53cm
Seltene f-PNEN	4,00cm	4,06cm	1,50cm	6,10cm	1,72cm

Tabelle 19: Streu- & Lagemaße der Tumorgröße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
G1	2,10cm	3,13cm	0,70cm	15,00cm	2,89cm
G2	3,80cm	4,16cm	0,80cm	13,50cm	2,61cm
G3	4,00cm	3,95cm	1,20cm	6,00cm	1,71cm

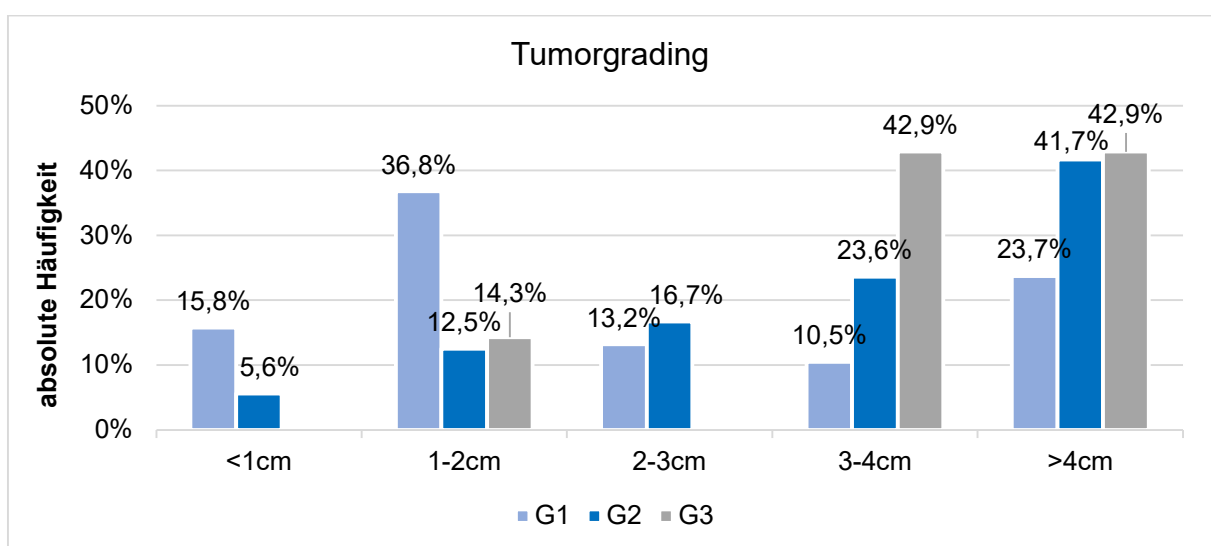


Abbildung 19: Darstellung der Tumorgröße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117)

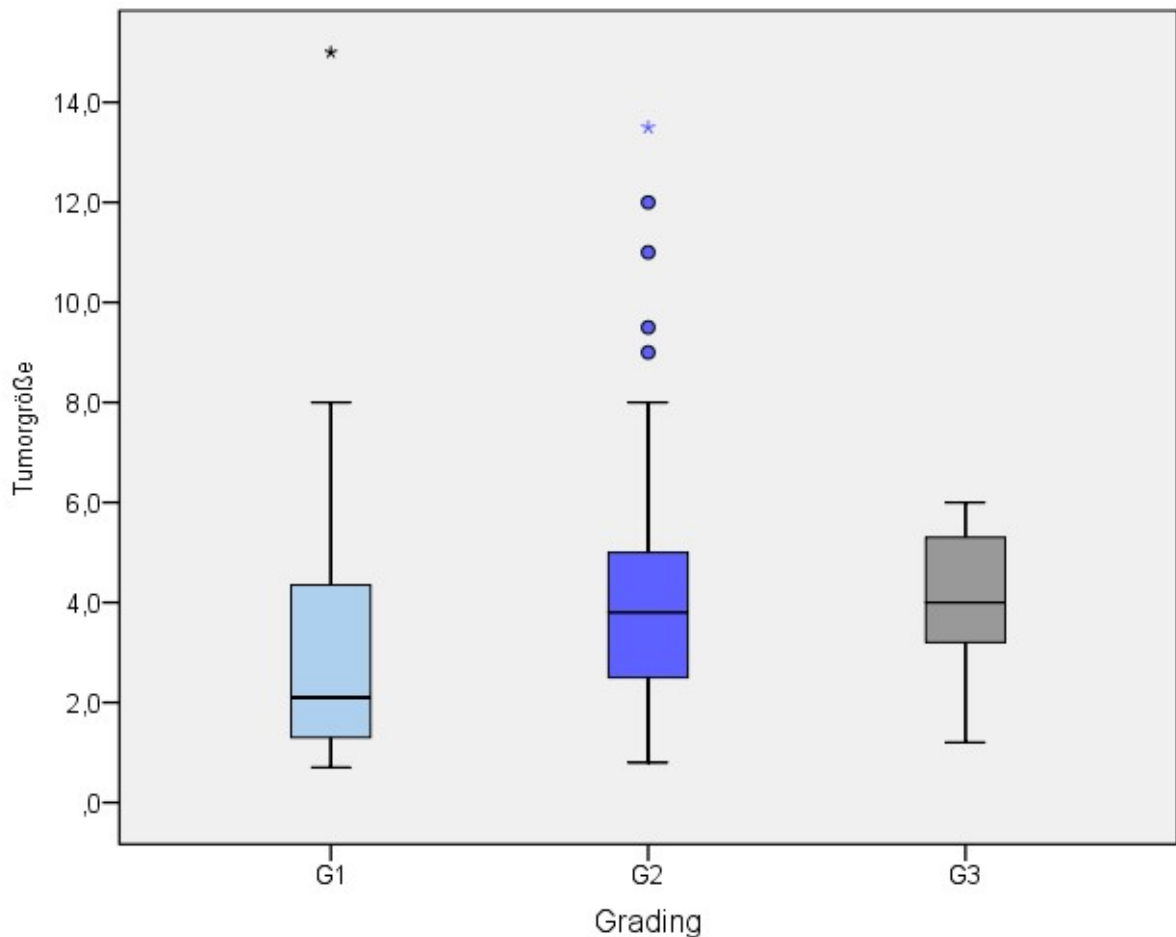


Abbildung 20: Darstellung der Tumormgröße in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=117) im Boxplot

Tabelle 20: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser & dem Grading von nf-PNEN (n=117)

	Teststatistik	Standard- Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
G1 - G2	-15,828	-2,474	96	0,253	0,040
G1 - G3	-17,901	-1,362	38	0,221	0,520
G2 - G3	-2,073	-0,164	70	0,012	1,000

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Es zeigte sich, dass nf-PNEN mit steigender Tumormgröße höher graduiert wurden, wohingegen kleinere Neubildungen mit einem Durchmesser zwischen 1-2cm vornehmlich G1 klassifiziert wurden. (vgl. Abb. 19 & 20) Diese Aussage konnte mithilfe des nicht-parametrischen Testverfahrens nach Kruskal-Wallis untermauert werden. So bestätigte dieses Testverfahren, dass bei steigendem Tumordurchmesser die Verteilung über die Kategorien des Grading zunahm. (Chi-Quadrat=6,470, p=0,039).

Anhand der errechneten Effektstärke nach Cohen kann die Bedeutung der Ergebnisse eingestuft werden. Diese zeigte einen schwachen bis mittleren Effekt. Aus Post-hoc-Tests ergab sich, dass sich die Grading-Kategorien G1 und G2 signifikant voneinander unterscheiden ($z = -2,474$, $p = 0,040$). (vgl. Tbl. 20)

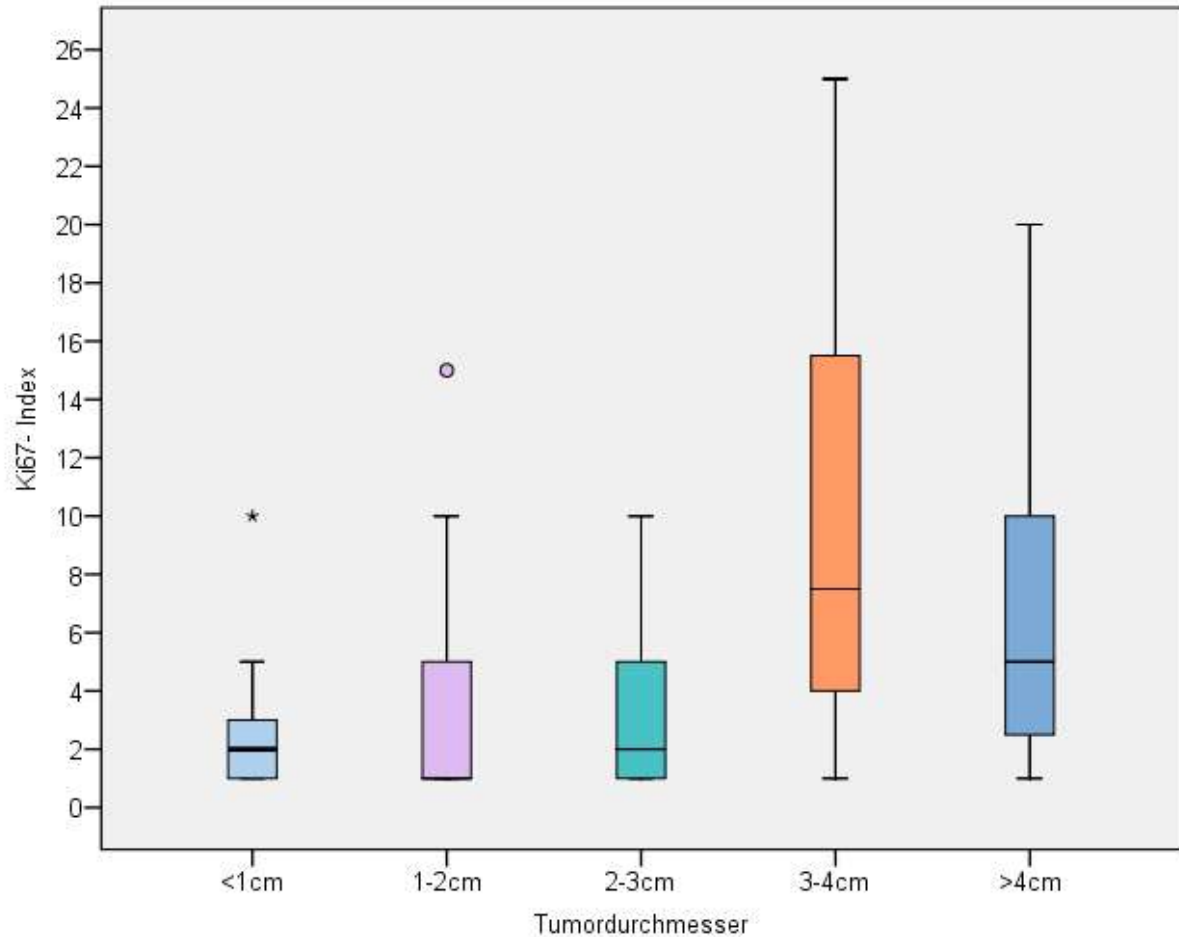


Abbildung 21: Darstellung des Ki67-Index in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=102) im Boxplot

Tabelle 21: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=102)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
<1cm	2,0%	2,9%	1,0%	10,0%	3,0%
1-2cm	1,0%	5,0%	1,0%	50,0%	10,0%
2-3cm	2,0%	3,1%	1,0%	10,0%	2,6%
3-4cm	7,5%	12,7%	1,0%	60,0%	15,0%
>4cm	5,0%	7,6%	1,0%	40,0%	7,5%

Kleinere nf-PNEN wiesen niedrigere Ki67-Indices auf. Ein höherer Ki67-Wert >20% konnte auch bereits bei einem Durchmesser zwischen 1-2cm nachgewiesen werden. Die aktuell gültige Klassifikationseinteilung demonstrierte, dass Patienten mit einem Ki67-Index <3% zu 35,7% (n=15) zwischen 1-2cm groß waren. 6 Patienten (14,3%) hatten einen Durchmesser <1cm. In der 2. Kategorie, mit einem Ki67-Index zwischen 3-20%, wurden größere Tumordurchmesser ermittelt. 22,2% (n=12) in dieser Gruppierung waren zwischen 3-4cm groß und 48,1% (n=26) >4cm. Mehr als 65% (n=4) der Patienten mit einem Ki67-Index >20% wiesen einen Tumordurchmesser zwischen 3-4cm auf. (vgl. Abb. 21 & 22, Tbl. 21)

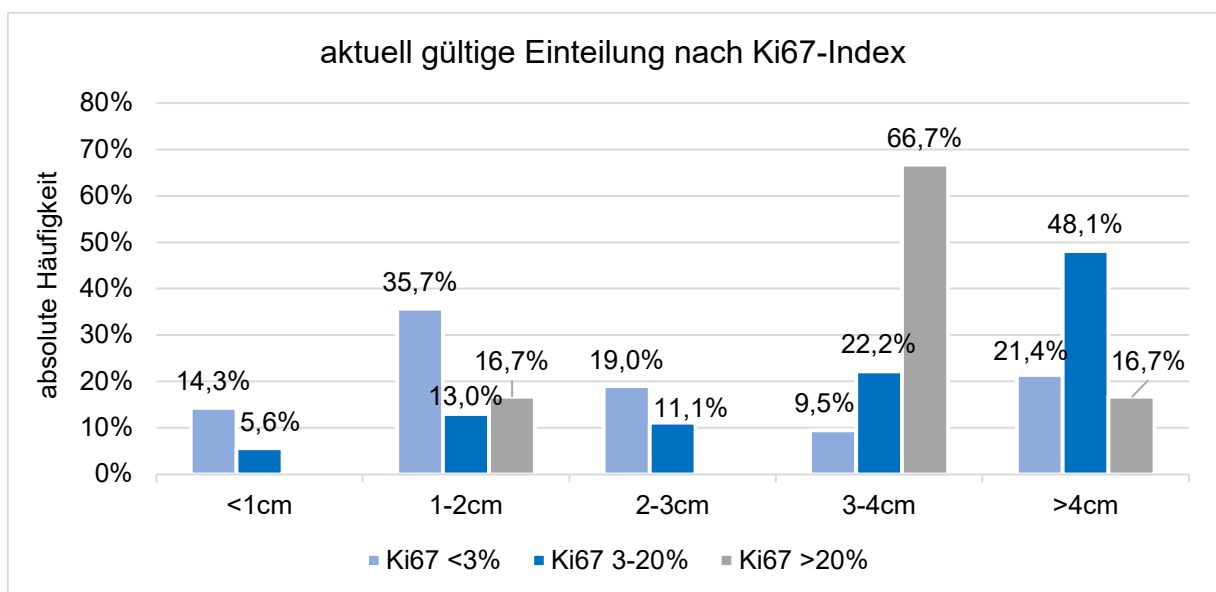


Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=102)

In dem erprobten Ki67-Index Modell 1 zur Einteilung nf-PNEN zeigte sich, wie auch in der aktuell gültigen Einteilung, dass mit steigendem Tumordurchmesser eine Tendenz zu erhöhten Ki67-Werten zu erkennen war. Modell 1 konnte aufzeigen, dass 46,9% (n=23) der Patienten mit einem Ki67-Index <5% einen Tumordurchmesser von ≤ 2 cm aufwiesen. Bei einem Index zwischen 5-20% hatten 72,3% (n=34) eine Tumorgöße >3cm, wobei allein 23 Patienten (48,9%) einen Durchmesser >4cm hatten. (vgl. Abb. 23 & 24) In Modell 2 hatten 55,9% (n=19) der Patienten mit einem Ki67-Index <2% einen Tumordurchmesser ≤ 2 cm. Bei einem Ki67-Index zwischen 2-5% waren es dagegen nur 26,3% (n=10) der nf-PNEN. Mit einem Ki67-Index >5-20% hatten 58,3% (n=14) der Betroffenen eine Tumorgöße >4cm. (vgl. Abb. 25 & 26)

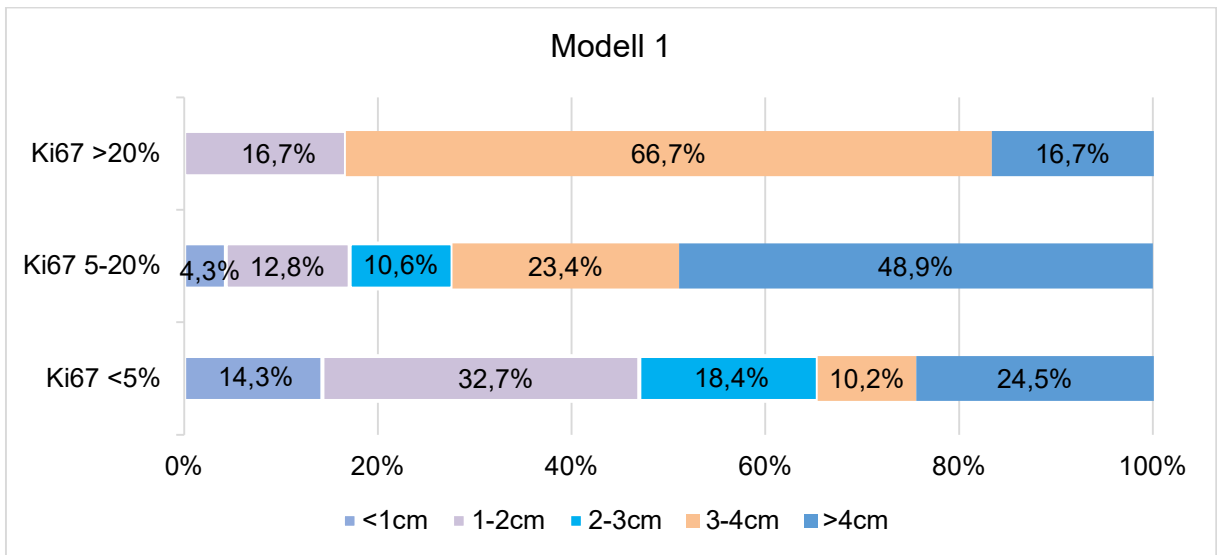


Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=102)

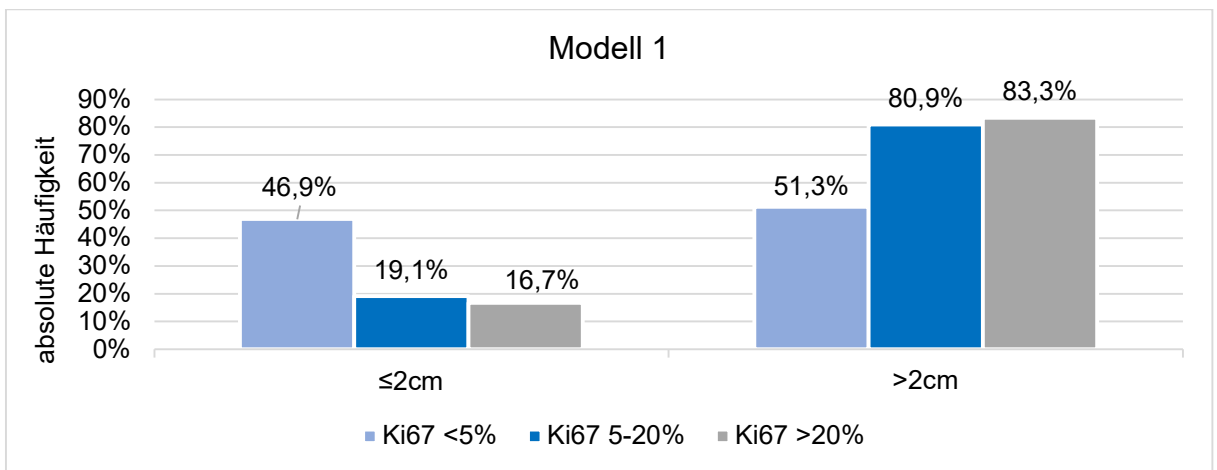


Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers von nf-PNEN ≤2cm & >2cm in den Kategorien des Modell 1 (n=102)

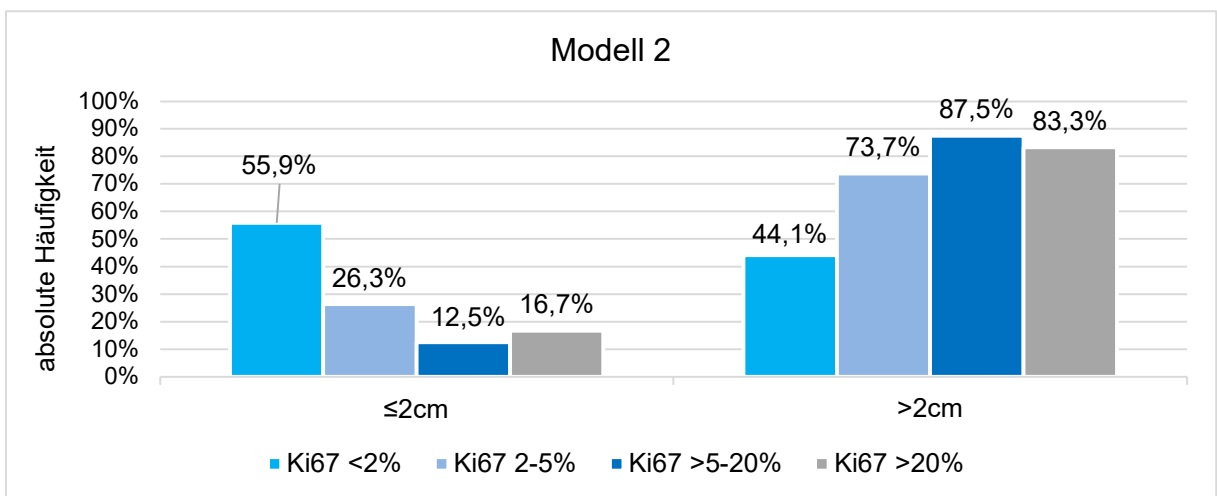


Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers von nf-PNEN ≤2cm & >2cm in den Kategorien des Modell 2 (n=102)

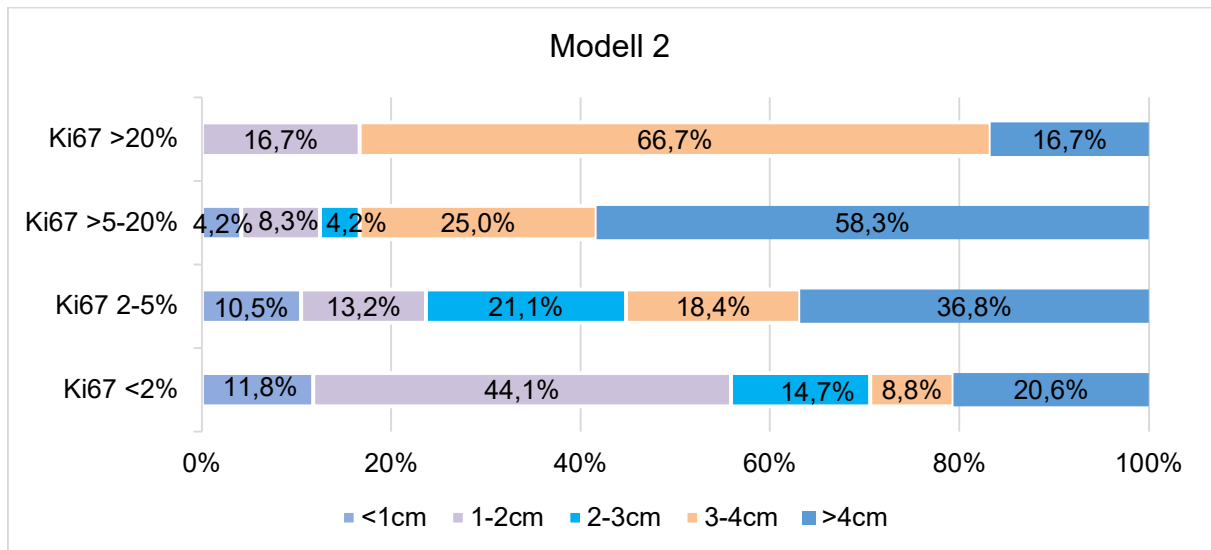


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung des Tumordurchmessers in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=102)

Die Annahme, dass mit steigendem quantitativem Ki67-Index die Verteilung über die Kategorien des Tumordurchmessers ebenfalls anstieg, konnte mithilfe des Kruskal-Wallis-Test bestätigt werden. (Chi-Quadrat=20,221; p=0,000). Die Effektstärke entspricht einem mittleren bis starken Effekt. Es konnte daraus schlussgefolgert werden, dass eine höhere kategoriale Einteilung bezüglich des Durchmessers signifikant mit höheren Ki67-Werten einhergeht. (vgl. Tbl. 22 & 23)

Tabelle 22: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Tests) für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Tumordurchmesser von nf-PNEN

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
1-2cm - 3-4cm	-31,403	-3,567	43	0,544	0,004
1-2cm - >4cm	-24,228	-3,152	59	0,410	0,016

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Tabelle 23: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Tumordurchmesser von nf-PNEN ≤2cm & >2cm (n=102)

	Exakter Mann-Whitney-U-Test	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
≤2cm zu >2cm	662,5	-3,499	102	0,347	0,000

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Betrachtet man den LK-Status und die synchrone Fernmetastasierung in die Leber von nf-PNEN mit aufsteigender Tumorgöße, so fiel auf das diese zunehmend war. Es fanden sich keine synchronen LK-Metastasen bei einer Tumorgöße <1cm. Bei einer Größe >4cm hatten 57,9% (n=33) der nf-PNEN synchrone LK-Metastasen und 50% (n=25) synchrone Fernmetastasen in der Leber. (vgl. Abb. 27 & 28) Mithilfe von nicht-parametrischen Testverfahren erfolgte eine Belegung dieser Hypothesen. Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwendet, um die Bedeutung zwischen Patientengruppen mit bzw. ohne synchrone LK-Metastasen und der quantitativ erfassten Tumorgöße innerhalb dieser Gruppen zu vergleichen. Es zeigte sich ein starker Effekt in der Testanalyse nach Kruskal-Wallis (Chi-Quadrat=24,023, p=0,000). Die mittlere Tumorgöße bei synchronen Lymphknotenmetastasen betrug 5,10cm und ohne 2,84cm. (vgl. Tbl. 24 & 25)

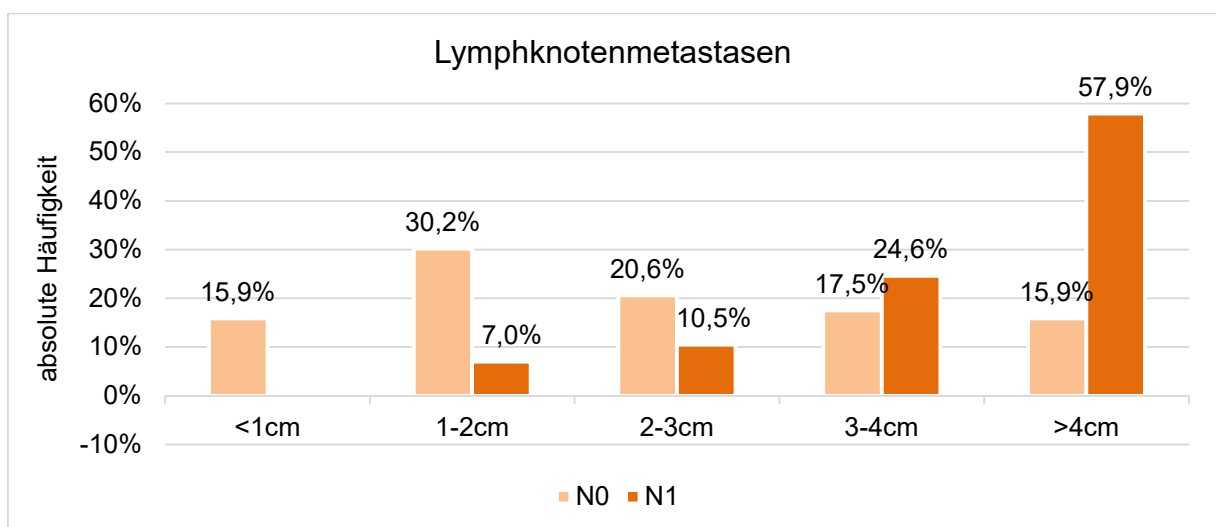


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=120)

Tabelle 24: Streu- & Lagemaße der Tumorgöße in den Kategorien der synchronen Metastasierung von nf-PNEN bei Erstdiagnose

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
N0	2,50cm	2,84cm	0,70cm	13,50cm	2,24cm
N1	4,50cm	5,10cm	1,20cm	16,50cm	3,10cm
M0	2,50cm	3,25cm	0,70cm	13,50cm	2,41cm
M1	4,50cm	4,85cm	1,30cm	16,50cm	3,12cm

Tabelle 25: Ergebnisse des Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen der Tumorgröße & dem LK-Status bei nf-PNEN (n=105)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
N0 - N1	-31,875	-4,946	105	0,483	0,000

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Tabelle 26: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen der Tumorgröße & synchronen Lebermetastasen bei nf-PNEN (n=106)

	Exakter Mann-Whitney-U-Test	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
M0 – M1	818,5	-3,454	106	0,335	0,001

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

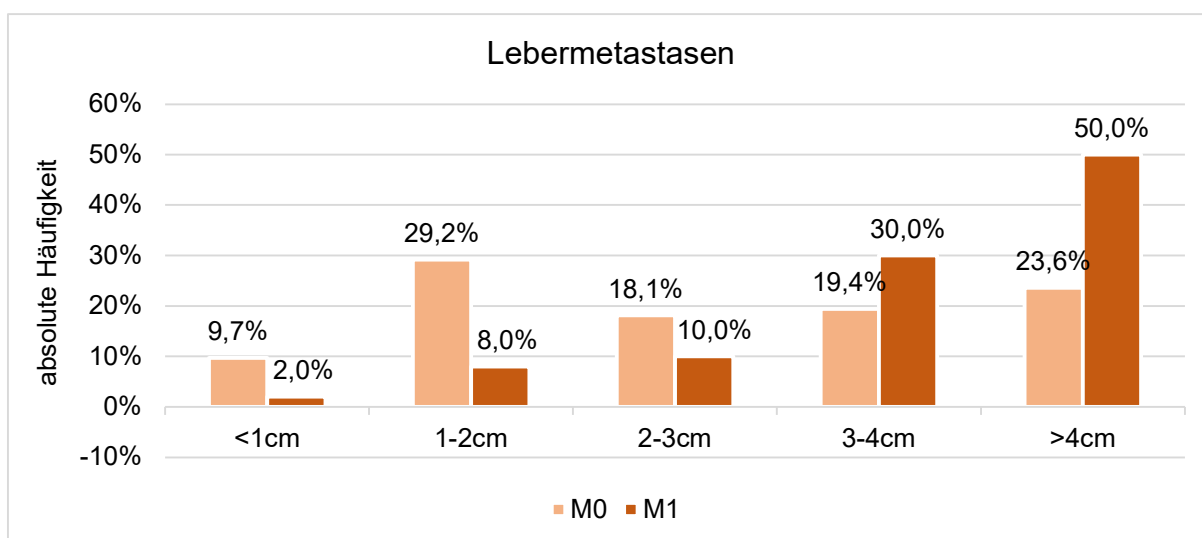


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=122)

Patienten ohne Lebermetastasen wiesen eine geringere Größe auf (Median=2,50cm, Mittelwert=3,25cm) als Patienten mit synchronen Fernmetastasen in der Leber (Median=4,50cm, Mittelwert=4,85cm). Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um die Bedeutung zwischen Patientengruppen mit bzw. ohne synchrone Lebermetastasen und der quantitativ erfassten Tumorgröße innerhalb dieser Gruppen zu vergleichen. Es ergab sich hierbei ein signifikanter Zusammenhang mit mittelstarkem Effekt ($p=0,001$). (vgl. Tbl. 24 & 26)

Tabelle 27: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumordurchmessers von nf-PNEN (n=130)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
<1cm	100%	100%	100%	100%	100% (76 Monate)	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben
1-2cm	100%	100%	100%	66,7%	66,7% (184 Monate)	
2-3cm	91,7%	91,7%	82,5%	51,6%	51,6% (296 Monate)	
3-4cm	93,8%	87,1%	87,1%	52,2%	52,2% (146 Monate)	
>4cm	95,4%	89,3%	85,9%	65,2%	46,4% (189 Monate)	133 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant (p=0,408)

Tabelle 28: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Tumordurchmessers von f-PNEN (n=74)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
<1cm	100%	100%	100%	100%	100% (275 Monate)	keine Angabe möglich, da mehr als 50% noch leben
1-2cm	92,4%	92,4%	87,6%	87,6%	87,6% (327 Monate)	
2-3cm	100%	100%	100%	100%	100% (163 Monate)	
3-4cm	100%	90,9%	90,9%	75,8%	75,8% (504 Monate)	
>4cm	72,9%	54,7%	27,3%	27,3%	27,3% (197 Monate)	45 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,001)

Nf-PNEN <1cm hatten eine ÜLR von 100% über den gesamten Beobachtungszeitraum. Bei einem Durchmesser zwischen 1-2cm zeigte sich nach 10 Jahren in der Analyse ein deutlicher Abfall des Gesamtüberlebens auf 66,7%. Das mediane Überleben von nf-PNEN >4cm betrug 133 Monate. Der Vergleich der Überlebenszeitraten nach der Kaplan-Meier-Methode war im Ergebnis nicht signifikant (p=0,408). F-PNEN zeigten bei einer Tumorgröße >4cm eine schlechtere Überlebenszeitrate als nf-PNEN derselben Kategorie. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeiten in den Kategorien des Tumordurchmessers (p=0,001) von f-PNEN. (vgl. Tbl. 27 & 28)

8.5.1 Kleine nf-PNEN ≤2cm und nf-PNEN >2cm

Die Charakteristika von kleinen nf-PNEN ≤2cm sind in Tabelle 53 im Anhang auf Seite 136 zusammengefasst. Nf-PNEN dieser Größe wurden in 82,1% (n=32) operiert. Neoplasien >2cm erhielten eine chirurgische Resektion in 94,5% (n=86). Der Großteil der kleinen nf-PNEN, als auch der Neoplasien >2cm konnte komplett reseziert werden.

Das Gesamtüberleben nach 10 Jahren betrug bei kleinen nf-PNEN 75%. Bei einer Größe >2cm zeigte sich ein Abfall der Überlebenszeitrate auf 57,3%. (vgl. Tbl. 29, Abb. 29)

Tabelle 29: Überlebensrate nach Kaplan-Meier im Vergleich von kleinen nf-PNEN ≤2cm (n=39) & nf-PNEN >2cm (n=91)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane ÜL
≤2cm	100%	100%	100%	75,0%	75,0% (184 Monate)	-
>2cm	94,3%	89,2%	85,2%	57,3%	45,9% (296 Monate)	133 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant (p=0,063)

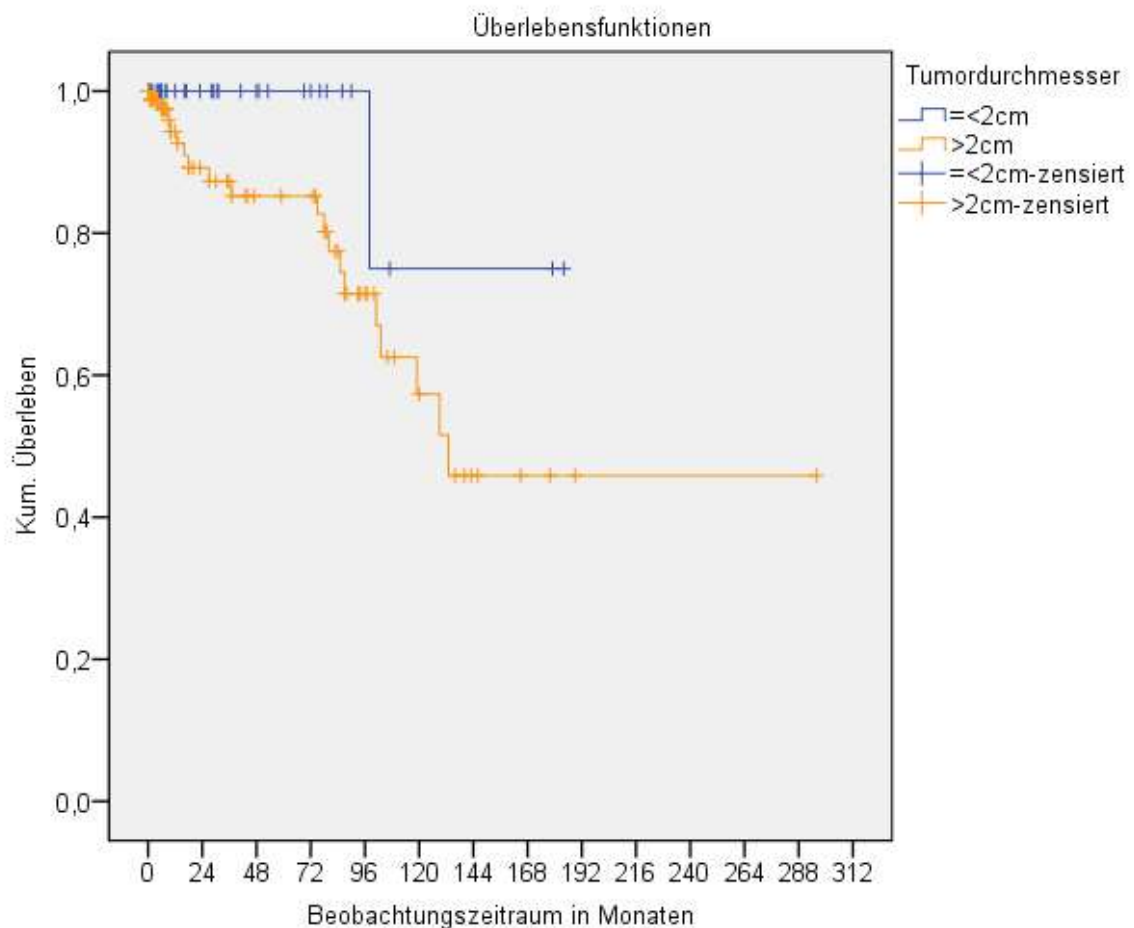


Abbildung 29: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Tumordurchmessers ≤2cm & >2cm von nf-PNEN (n=130)

8.6 Die synchrone Metastasierung von PNEN

8.6.1 Lymphknotenmetastasen von PNEN

Die Erfassung des Lymphknotenstatus ergab, dass nur 15,2% (n=12) der f-PNEN synchrone LK-Metastasen bei Erstdiagnose aufwiesen. Nf-PNEN hingegen hatten in über 50% (51,8%, n=71) einen positiven LK-Status. (vgl. Abb. 30) Insulinome waren in nur knapp 5% (4,9%, n=3) positiv für LK-Metastasen. Bei Gastrinomen und seltenen f-PNEN lag der Anteil von LK-Metastasen deutlich höher. (vgl. Abb. 31)

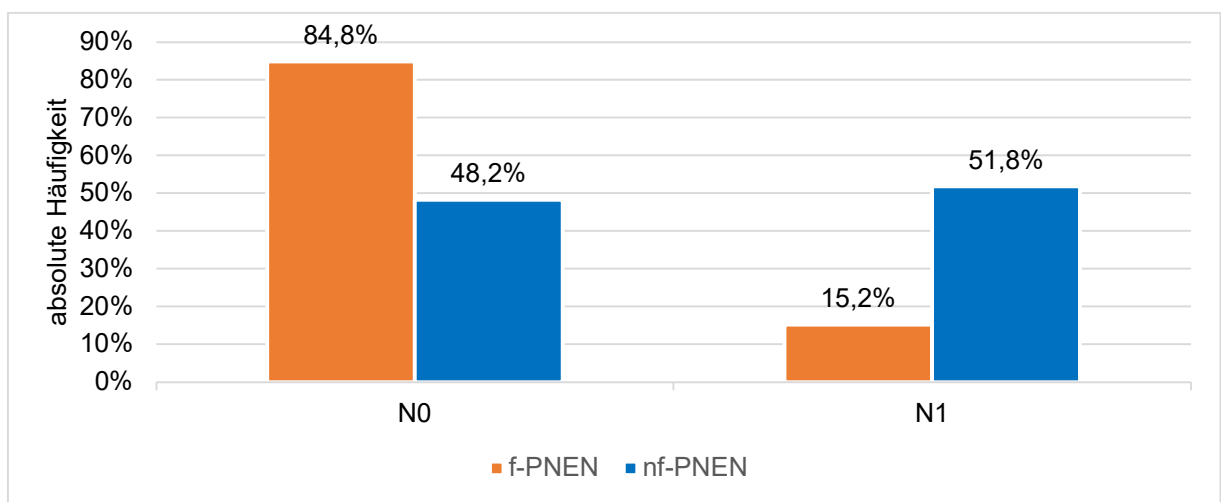


Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen bei f-PNEN (n=79) & nf-PNEN (n=137)

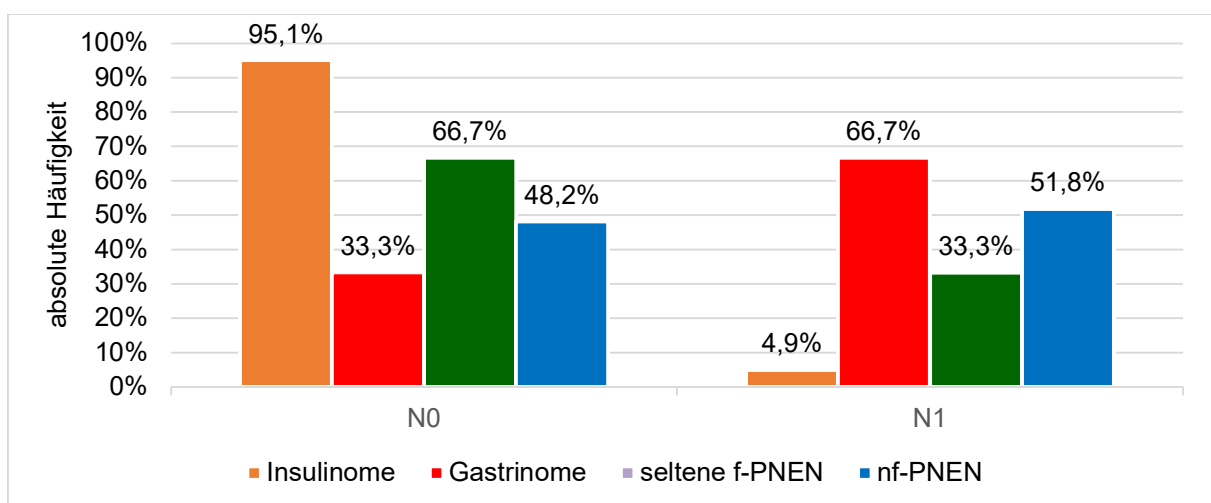


Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen bei f-PNEN (n=79)

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung einer LK-Resektion von nf-PNEN in den Kategorien des Grading (n=132)

	G1	G2	G3
Selektive LK-Resektion	34,2% (n=13)	28,4% (n=23)	15,4% (n=2)
Systemische LK-Resektion	34,2% (n=13)	45,7% (n=37)	30,8% (n=4)
Keine LK-Resektion	31,6% (n=12)	25,9% (n=21)	53,8% (n=7)

Eine Lymphknotenresektion erfolgte bei 20 Patienten (27,0%) mit f-PNEN selektiv und bei 12 Patienten (16,2%) systemisch, während 59 Betroffene (40,1%) mit nf-PNEN eine systemische Lymphknotenentfernung und 41 Patienten (27,9%) eine selektive Entfernung erhielten.

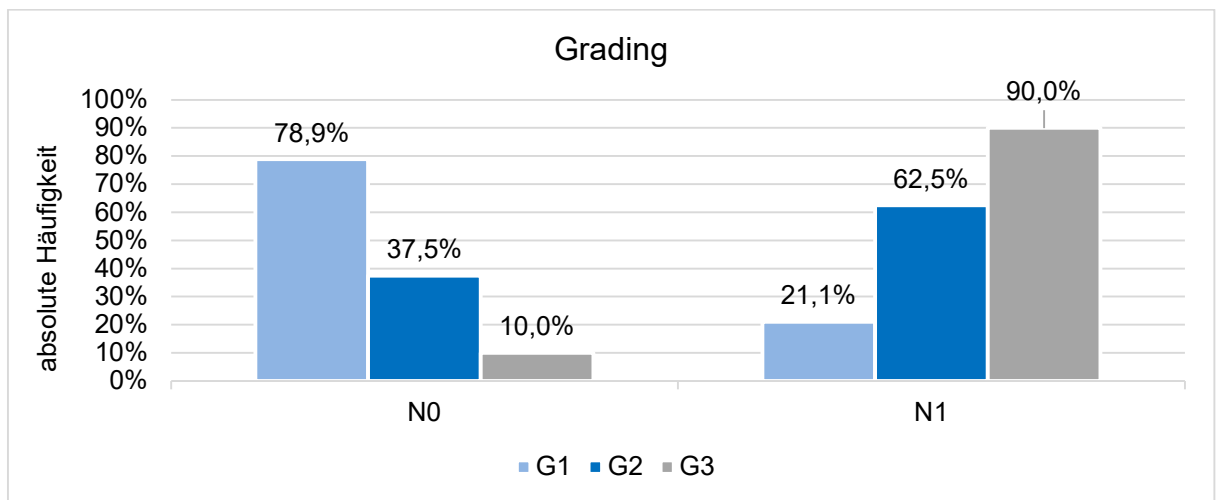


Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=128)

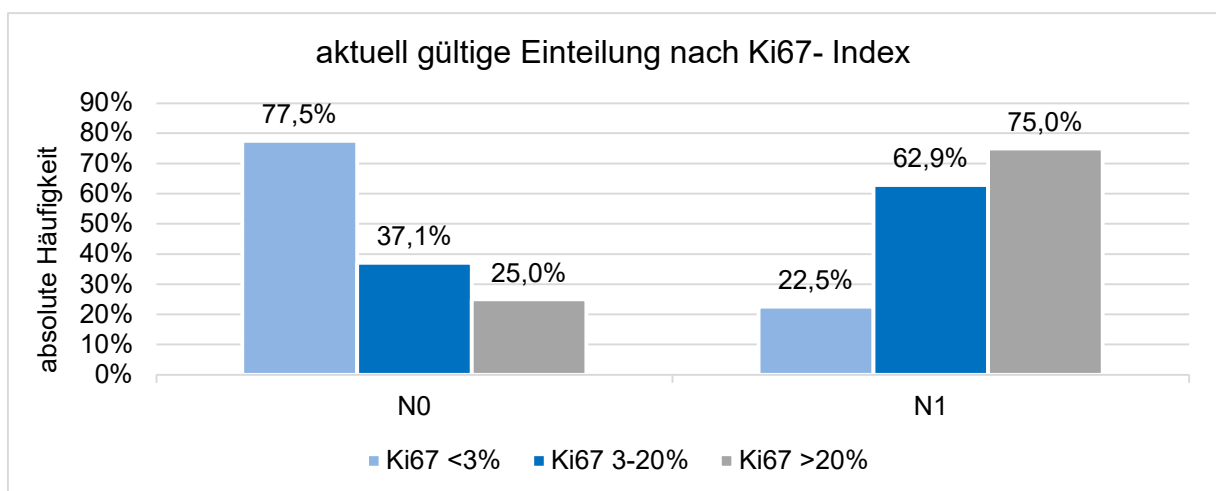


Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=108)

Nf-PNEN G1 hatten in 21,1% (n=8) synchrone Lymphknotenmetastasen. Bei 62,5% (n=50) Patienten mit G2 klassifizierten nf-PNEN und 90% (n=9) der nf-PNEN G3 konnte ebenfalls ein positiver LK-Status verzeichnet werden. (vgl. Abb. 32) In den Modellversuchen nach dem Ki67-Index für nf-PNEN zeigte sich, dass mit steigendem Ki67-Wert die synchrone LK-Metastasierung zunahm. In der aktuell gültigen Einteilung nach der WHO von 2010/2017 hatten 22,5% (n=9) mit einem erfassten Ki67-Index <3% synchrone regionale Lymphknotenmetastasen. Bei Ki67-Indices zwischen 3-20% traten positive LK-Metastasen in mehr als der Hälfte der erfassten Fälle auf (62,9%; n=39). (vgl. Abb. 33) Eine Analyse der G3 Neoplasien mit ermittelten Ki67-Werten >20% erfolgte bei 8 Patienten mit nf-PNEN. Hierbei zeigte sich, dass 83,3% (n=5/6) der Patienten mit gut differenzierten G3 Neoplasien positive LK hatten. Ein positiver Nachweis konnte bei klassifizierten NEC G3 mit einem Ki67-Index >50% dokumentiert werden. In Modell 2 hatten 6 Patienten (18,7%) synchrone LK-Metastasen mit Ki67-Werten <2%, 52,3% (n=23) bei einem Ki67-Index zwischen 2-5% und 73,1% (n=19) mit einem Ki67-Index von >5-20%. (vgl. Abb. 35) Eine detaillierte Aufspaltung der Indices unter 5% ist daher von wichtiger Bedeutung. Unterstützt wird diese Annahme, wenn man das angewandte Modell 1 betrachtet (vgl. Abb. 33 & 34). Es gab in diesem Modell keine großen Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung im Vergleich zu den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung außer in der 1. Kategorie.

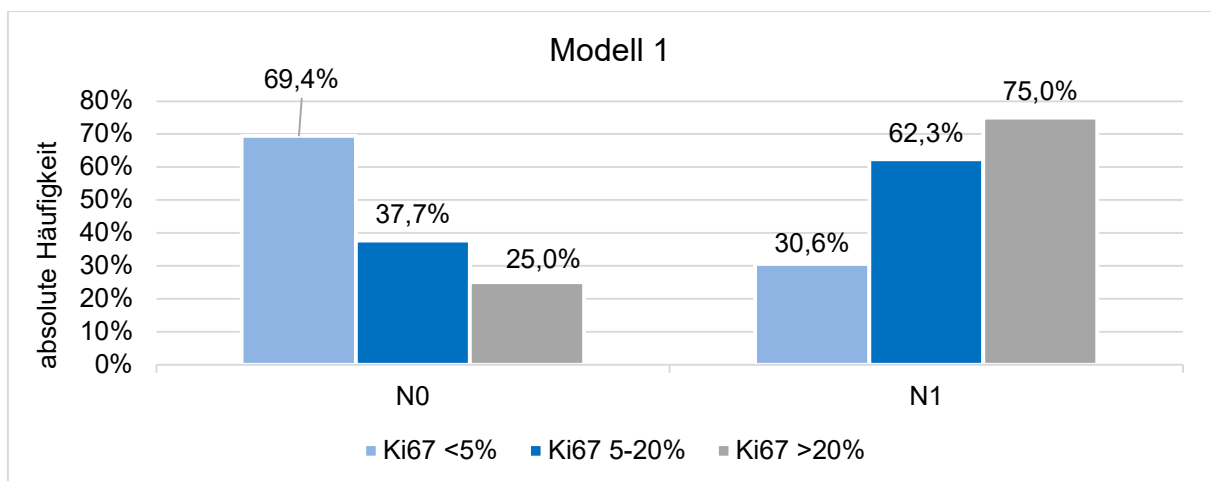


Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=108)

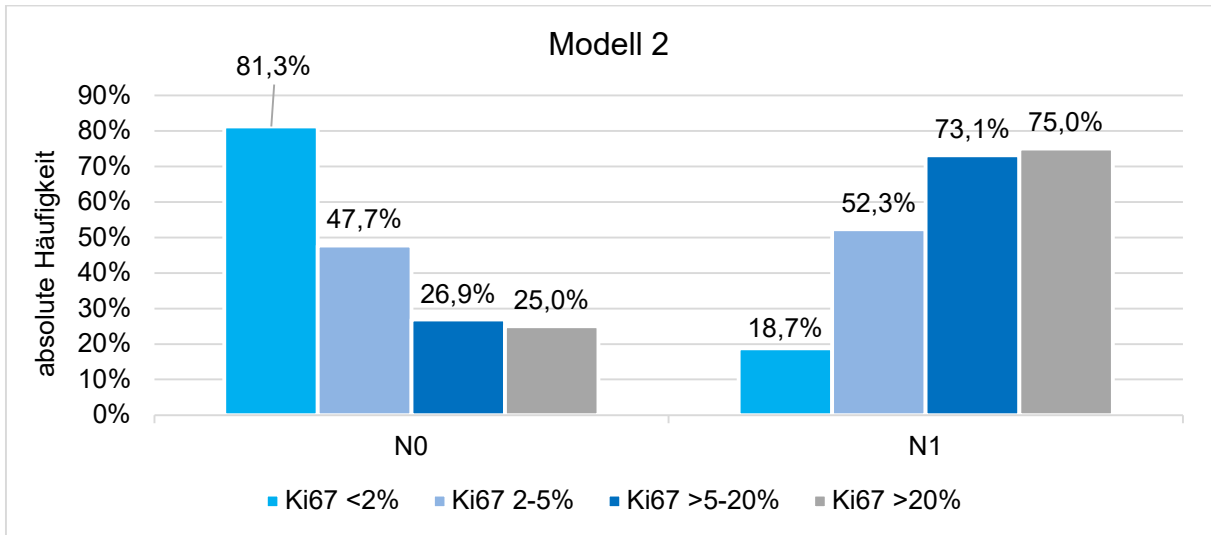


Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lymphknotenmetastasen in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=108)

Tabelle 31: Ergebnisse des Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & synchronen Lymphknotenmetastasen bei nf-PNEN (n=108)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
N0 - N1	-30,704	-4,807	108	0,463	0,000

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Die Verteilung des Ki67-Index in Bezug zum LK-Status war nach dem Kruskal-Wallis-Test nicht identisch. Im Vergleich der Subgruppen mit positiven LK-Status gegenüber einen negativen LK-Status zeigte sich, dass Patienten mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen einen höheren Ki67-Index (Median=5,0%, Mittelwert=11,5%) aufzeigten als ohne (Median=2,0%, Mittelwert=3,3%) (Chi-Quadrat= 24,095; p=0,000) (vgl. Tbl. 31 & 32)

Tabelle 32: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN bei Erstdiagnose (n=108)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
N0	2,0%	3,4%	1,0%	10,0%	3,1%
N1	5,0%	11,5%	1,0%	60,0%	13,3%

Die Überlebenszeitanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich der ÜLR von Patienten mit positiven LK-Status und ohne Lymphknotenmetastasen. (p=0,184). (vgl. Abb. 36, Tbl. 33) Im Fall von synchronen LK-Metastasen und

simultanen Leberfermetastasen fielen die ÜLR schlechter als bei alleinigen positiven LK-Status. (vgl. Tbl. 33 & 34)

Tabelle 33: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN (n=137)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
N0	95,8%	95,8%	95,8%	69,4%	69,4% (296 Monate)	-
N1	94,9%	90,7%	82,6%	60,0%	45,0% (189 Monate)	133 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant (p=0,184)

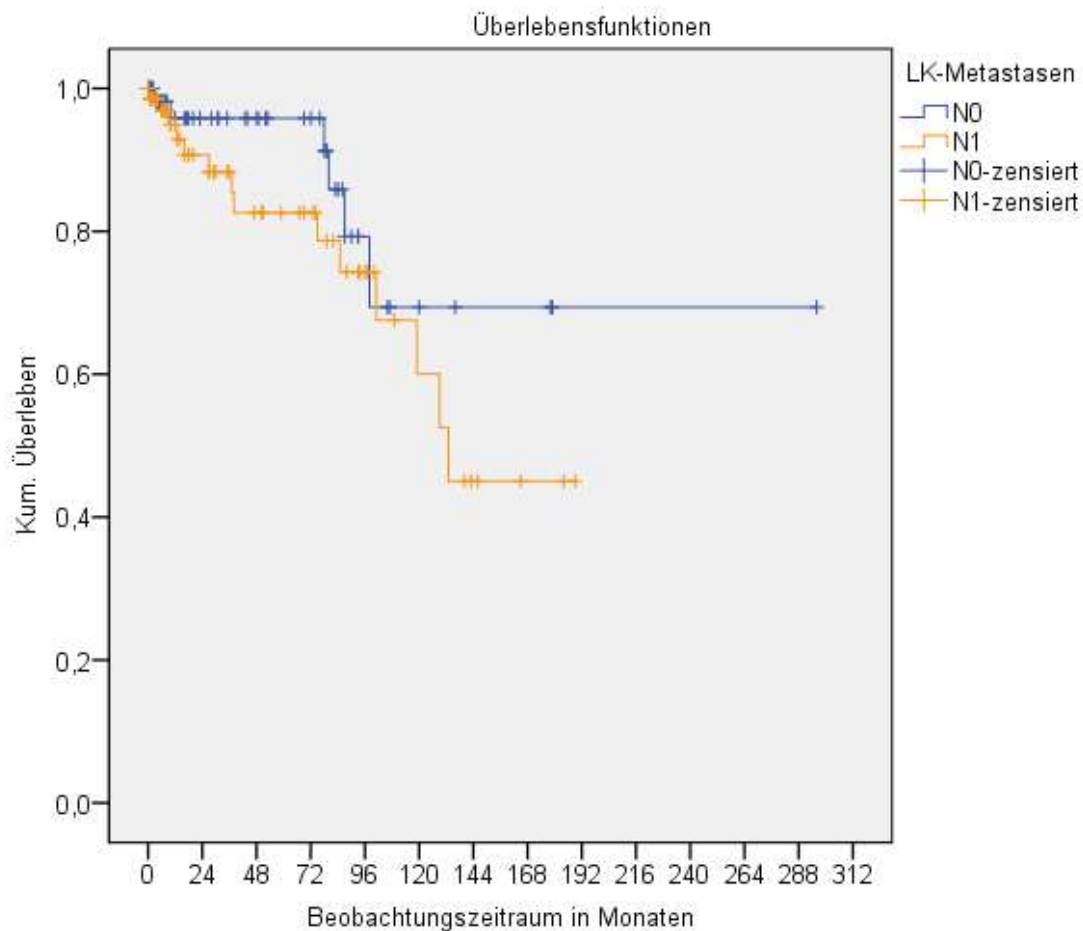


Abbildung 36: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN (n=137)

Tabelle 34: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des LK-Status von nf-PNEN mit synchronen Lebermetastasen (n=59)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
N0	87,5%	87,5%	87,5%	65,6%	65,6% (296 Monate)	-
N1	92,9%	86,8%	76,1%	55,1%	44,1% (184 Monate)	133 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant (p=0,703)

8.6.2 Fernmetastasen von PNEN

Eine synchrone Fernmetastasierung wiesen bei Erstdiagnose im gesamten Patientenkollektiv insgesamt 39,1% (n=88) auf. Ein Großteil der Metastasierung erfolgte mit 36,9% (n=83) in die Leber. Bei 3 Patienten wurden Lungenmetastasen diagnostiziert. Zudem gab es 2 Patienten mit Knochenmetastasen, 2 Betroffene mit einer Fernmetastasierung ins Gehirn und es wurde jeweils eine Tumorabsiedlung im Peritoneum, dem Weichteil und der Nebenniere registriert. Nf-PNEN hatten in 50,3% (n=73) synchrone Lebermetastasen bei Erstdiagnose. F-PNEN dagegen nur in 12,5% (n=10). (vgl. Abb. 37)

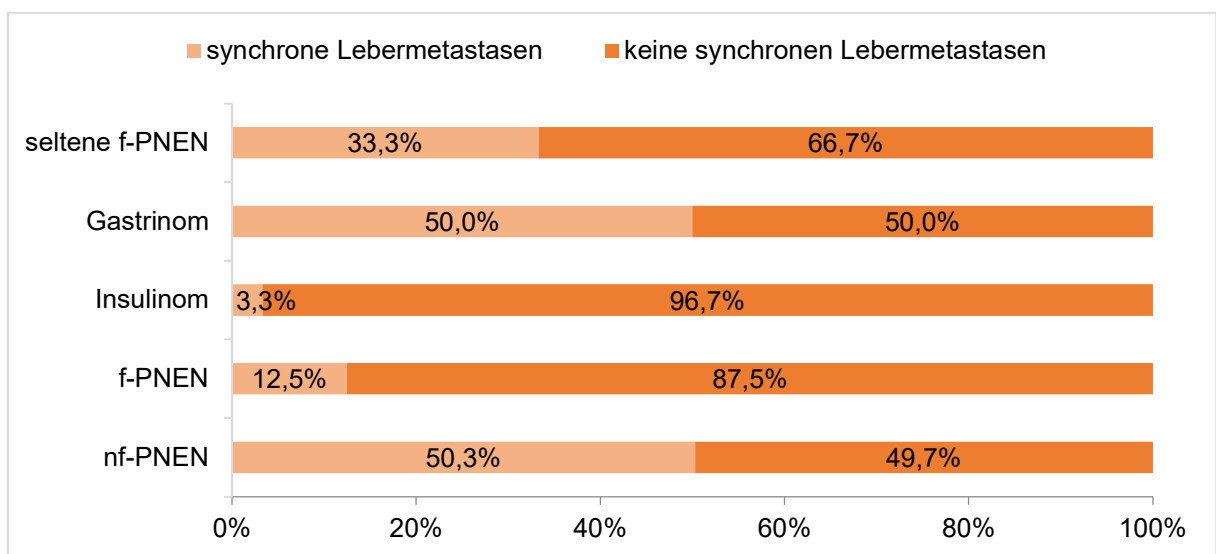


Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen bei f-PNEN (n=80) & nf-PNEN (n=145)

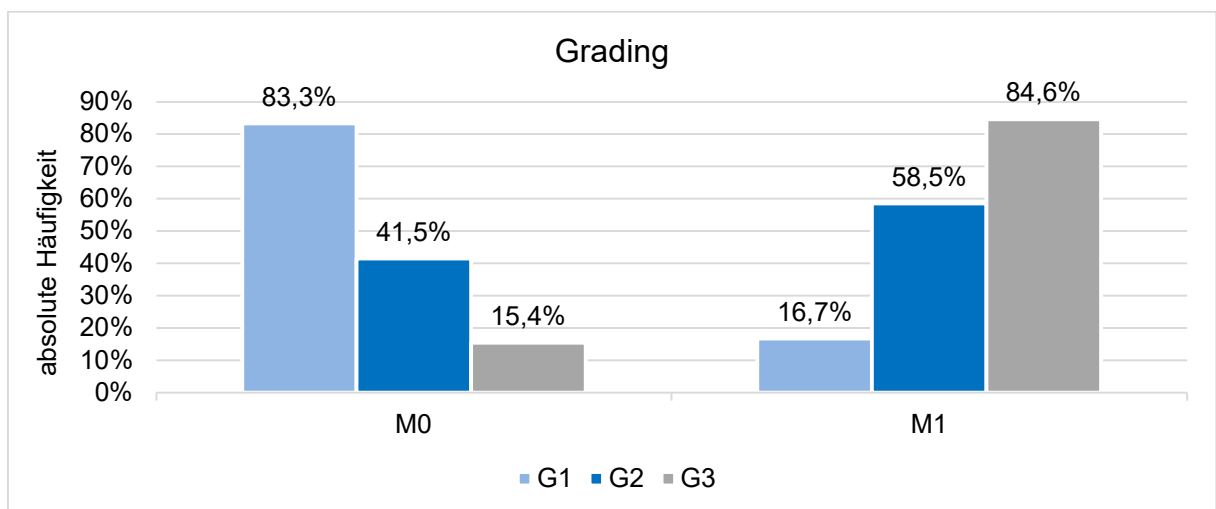


Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Grading von nf-PNEN (n=131)

Nf-PNEN G1 hatten in 16,7% (n=6) synchrone Lebermetastasen, 58,5% (n=48) der G2 und 84,6% (n=11) der G3 Neoplasien. Unter den 10 Patienten der f-PNEN, wies 1 Patient mit einem diagnostiziertem G2 Gastrinom eine synchrone Fernmetastasierung in Leber und Knochen auf. Weitere 4 Gastrinom Patienten hatten synchrone Lebermetastasen, wobei 2 G2 graduiert waren. 2 Betroffene mit einem Insulinom hatten Fernmetastasen in der Leber, darunter eine G1 und eine G3 klassifizierte Neoplasie. 2 Patienten mit einem G2 Glukagonom und 1 Patient mit einem G3 Glukagonom zeigten bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung in die Leber. (vgl. Abb. 37) Betrachtet man die Häufigkeit von Lebermetastasen, so zeigte sich in der Analyse, dass mit steigendem Ki67-Index die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung in die Leber zunahm. Bei einem Ki67-Wert zwischen 3-20% hatten über die Hälfte der Patienten dieser Kategorie (60,3%; n=38) synchrone Lebermetastasen. Mit einem Index >20% waren 75% (n=6) der Betroffenen fernmetastasiert. Aber auch bei einem niedrigen Ki67-Index <3% wurden bei 18,4% (n=7) Tumorabsiedlungen in der Leber diagnostiziert. (vgl. Abb. 39) Nf-PNEN G3 mit gut differenzierten Eigenschaften hatten in etwa zwei Dritteln (66,7%; n=4/6) synchrone Lebermetastasen. Im Fall der erfassten NEC mit Ki67-Werten >50% hatten alle 2 Patienten Fernmetastasen in der Leber.

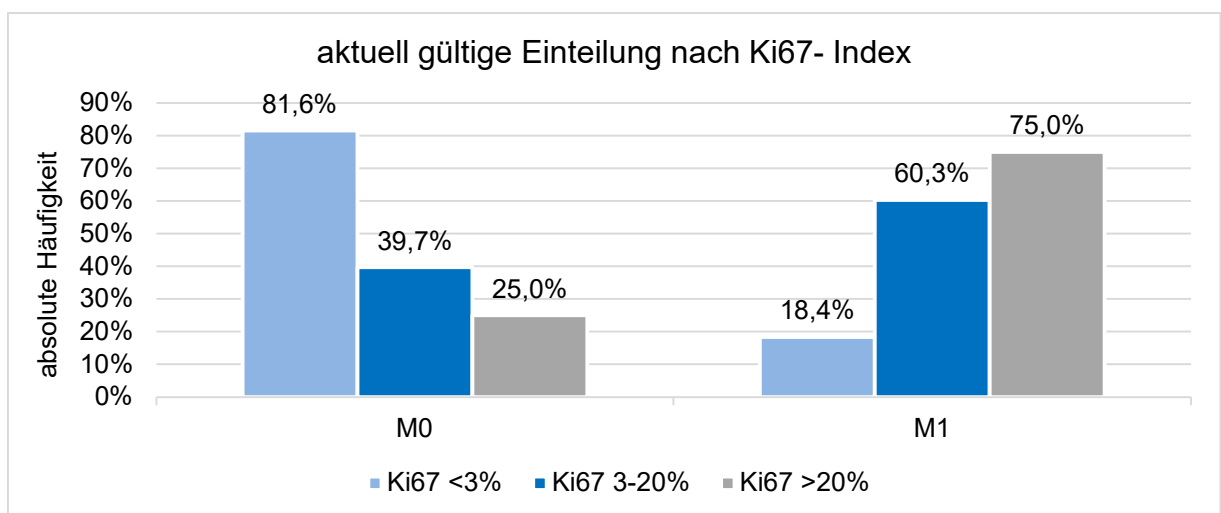


Abbildung 39: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index von nf-PNEN (n=109)

In Modell 1 zeigte sich, dass über ein Viertel der Betroffenen (28,3%; n=13) der 1. Modellkategorie Lebermetastasen aufwiesen. Bei einem Ki67-Index zwischen 5-20% betrug der Anteil über 50% (58,2%; n=32). (vgl. Abb. 40) Eine noch genauere

Abschätzung der Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen konnte anhand des erprobten Modell 2 demonstriert werden. In der Kategorie mit einem Ki67-Index <2% hatten 12,9% (n=4) Lebermetastasen. Bei Werten zwischen 2-5% waren es dagegen schon 48,8% (n=21). 74,1% (n=20) der Patienten mit einem Ki67-Index >5-20% hatten Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. (vgl. Abb. 41)

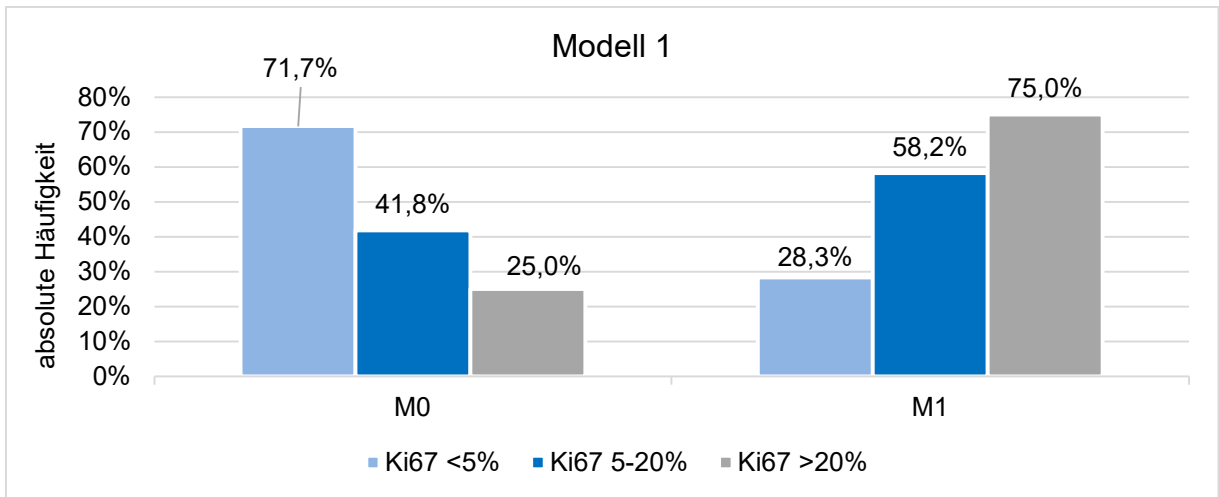


Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=109)

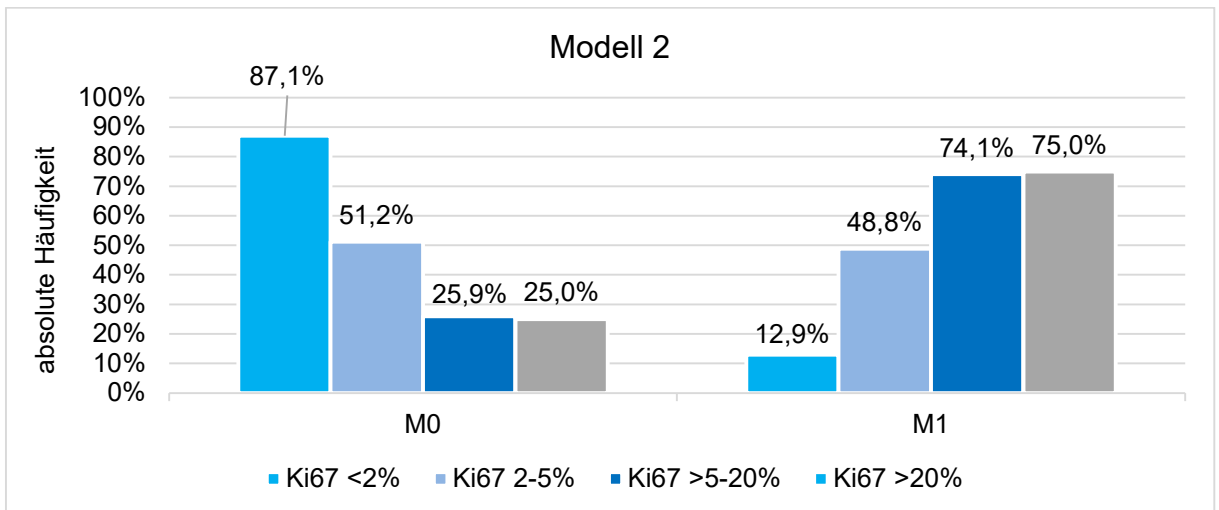


Abbildung 41: Häufigkeitsverteilung von synchronen Lebermetastasen in den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=109)

Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet um die Bedeutung zwischen Patientengruppen mit bzw. ohne synchrone Lebermetastasen und den quantitativen Ki67-Indices innerhalb dieser Gruppen zu vergleichen. Patienten ohne Lebermetastasen wiesen einen signifikant geringeren Ki67-Index auf (Median=2,0%,

Mittelwert=4,8%) als Patienten mit Fernmetastasen in der Leber (Median=10,0%, Mittelwert=12,8%) (vgl. Tbl. 35 & 36) Die Effektstärke zeigte einen mittelstarken Effekt.

Tabelle 35: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & synchronen Lebermetastasen bei nf-PNEN (n=109)

	Exakter Mann-Whitney-U-Test	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
M0 – M1	731,5	-4,643	109	0,445	0,000

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.133)

Tabelle 36: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index in den Kategorien der synchronen Lebermetastasierung von nf-PNEN bei Erstdiagnose (n=109)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
M0	2,0%	4,8%	1,0%	50,0%	7,5%
M1	10,0%	12,8%	1,0%	80,0%	15,7%

Anhand der ÜLR ließ sich erkennen, dass nf-PNEN mit synchronen Lebermetastasen eine mediane Überlebenszeit von 133 Monaten (95%-Konfidenzintervall 84,5-181,5 Monate) hatten. Die Überlebenszeitkurven unterschieden sich signifikant voneinander (p=0,024). (vgl. Abb. 42, Tbl. 37)

Tabelle 37: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von nf-PNEN (n=145)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
M0	97,9%	97,9%	97,9%	70,9%	59,1% (189 Monate)	-
M1	93,6%	87,4%	79,6%	51,3%	42,7% (296 Monate)	133 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,024)

Tabelle 38: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von f-PNEN (n=80)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
M0	93,0%	91,0%	86,5%	86,5%	86,5% (504 Monate)	-
M1	100%	85,7%	85,7%	42,9%	42,9% (362 Monate)	81 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant (p=0,246)

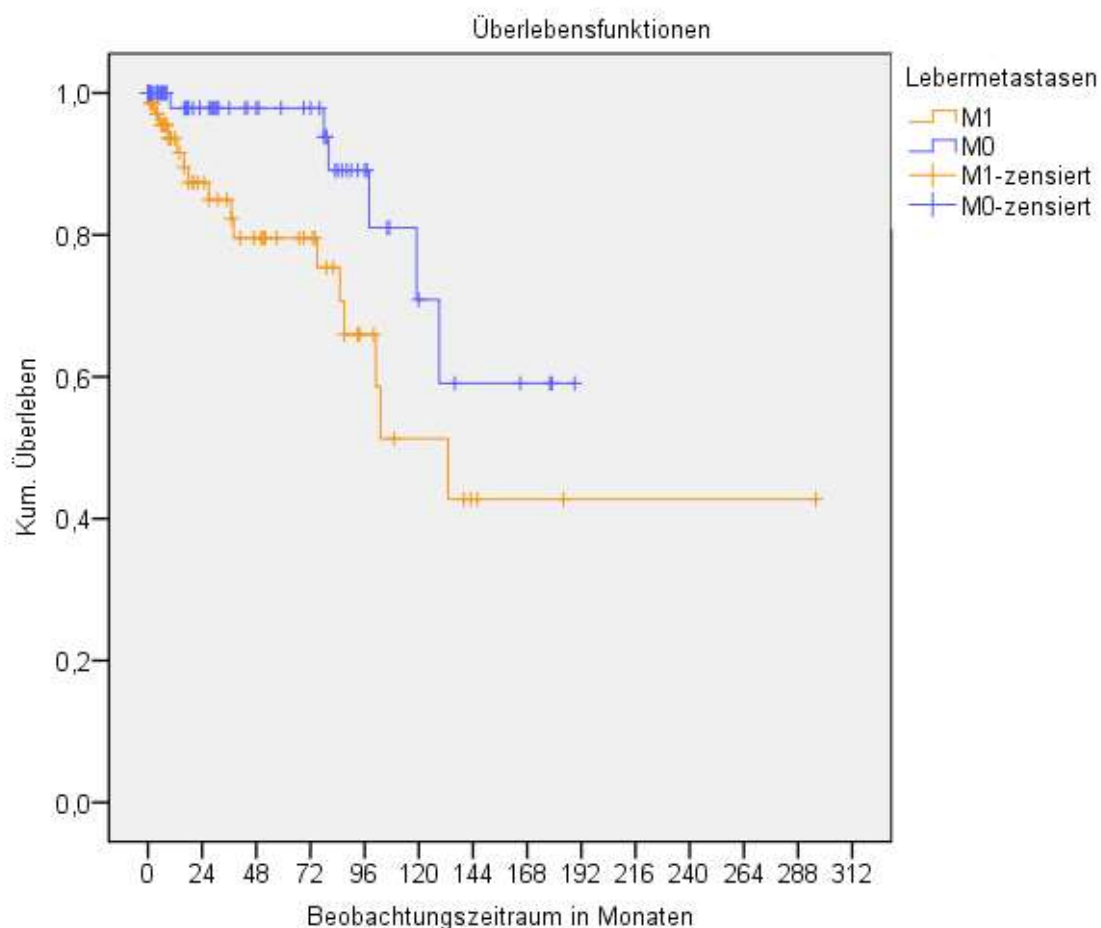


Abbildung 42: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der synchronen Fernmetastasierung in die Leber von nf-PNEN (n=145)

8.7 Operatives Vorgehen bei PNEN

Tabelle 39: Häufigkeitsverteilung der tumorspezifischen Therapien von f-PNEN & nf-PNEN (n=235)

	Gesamte Patientenkollektiv		f-PNEN (n=80)		nf-PNEN (n=155)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Operation	201	85,5%	76	95,0%	125	80,6%
Ø Operation	34	14,2%	4	5,0%	30	19,4%
Biotherapie	40	17,0%	6	7,5%	34	21,9%
Chemotherapie	38	16,2%	6	7,5%	32	20,6%
Radiotherapie	5	2,1%	3	3,8%	2	1,3%
Immuntherapie	4	1,2%	1	1,3%	3	1,9%
PRRT	18	7,7%	2	2,6%	16	10,3%

Bei 85,5% (n=201) der PNEN erfolgte eine chirurgische Resektion des Primarius im Pankreas. 14,5% (n=34) aller Patienten unterzogen sich keiner operativen Therapie des Primärtumors, darunter fielen 2 Patienten mit Insulinomen, jeweils 1 Patient mit einem Gastrinom und Glukagonom und 30 Patienten mit nf-PNEN. Neben der Erfassung der chirurgischen Therapie des Primärtumors, erfolgte auch eine Dokumentation über nicht-chirurgische Therapieoptionen, welche in Tabelle 39 zusammengefasst sind. Dabei ist zu beachten, dass sich einige Patienten zusätzlich zur operativen Therapie, einer weiteren Therapieintervention unterzogen. Insgesamt konnten 125 Patienten, das entspricht 80,6% aller nf-PNEN operiert werden. Insulinome wurden in 96,7% (n=59) operiert, Gastrinome in 90% (n=9) und 83,3% (n=5) der Glukagonome. Alle Patienten mit einem VIPom (n=3) unterzogen sich einer chirurgischen Resektion des Primarius.

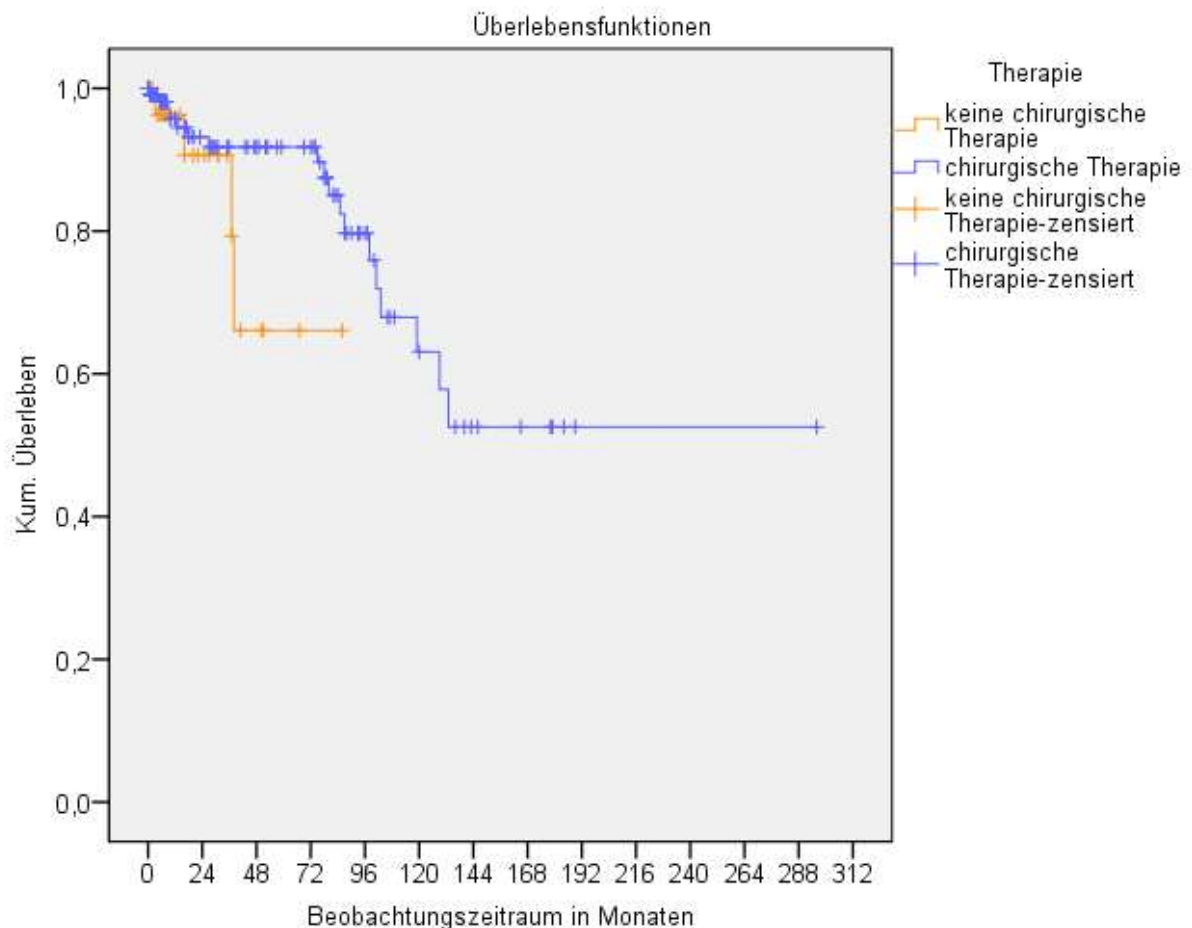


Abbildung 43: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien der chirurgischen & nicht-chirurgischen Therapie von nf- PNEN (n=155)

In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich, dass Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion unterzogen, eine 5-Jahres-ÜLR von 91,8% hatten und Patienten ohne chirurgische Intervention überlebten in 66,1%. Der Log-rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p=0,125$) (vgl. Tbl. 40, Abb. 43)

Tabelle 40: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich einer chirurgischen Intervention & nicht-operative Intervention bei nf-PNEN (n=155)

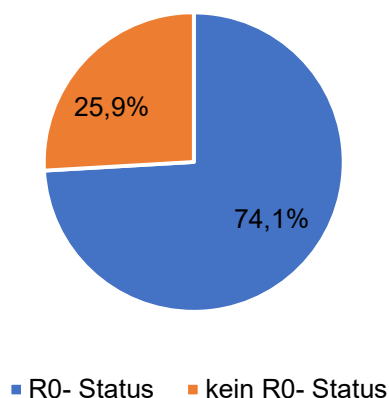
	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
OP	95,7%	93,2%	91,8%	63,1%	52,6% (296 Monate)	-
Ø OP	96,3%	90,6%	66,1%	-	66,1% (86 Monate)	-

Log-rank-Test: Gesamtvergleich nicht signifikant ($p=0,125$)

Tabelle 41: Häufigkeitsverteilung der Operationsverfahren von f-PNEN & nf-PNEN (n=194)

	Gesamte Patientenkollektiv		f-PNEN (n=74)		nf-PNEN (n=120)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
E nukleation	51	26,3%	42	56,8%	9	7,5%
Tumorexploration	2	1,0%	2	2,7%	-	-
Partielle Duodenopankreatektomie	10	5,2%	-	-	10	8,3%
Whipple	24	12,4%	4	5,4%	20	16,7%
Atypische Resektion	1	0,5%	-	-	1	0,8%
Pankreaskopfresektion	4	2,1%	2	2,7%	2	1,7%
Distale Pankreasresektion	89	45,9%	22	29,7%	67	55,8%
Erweiterte Pankreaslinksresektion	5	2,6%	1	1,4%	4	3,3%
Totale Pankreatektomie	8	4,1%	1	1,4%	7	5,8%

8.8 Der Resektionsstatus von PNEN nach chirurgischer Behandlung



Eine komplette chirurgische Resektion, ein R0-Status, konnte bei 74,1% (n=169) der erkrankten Patienten erreicht werden. Dabei wurden f-PNEN in 92,2% (n=71) R0 reseziert werden und nf-PNEN in 64,9% (n=98), 23,2 % (n=35) waren irresektabel. (vgl. Tbl. 51 im Anhang S. 134)

Abbildung 44: Darstellung des Resektionsstatus von PNEN (n=235)

Insgesamt konnten 76,2% (n=32) der nf-PNEN mit einem Ki67-Index <3% komplett reseziert werden. Bei Ki67-Werten zwischen 3-20% betrug der R0-Status 65,2% (n=43). Bei 2 der 6 G3 klassifizierten nf-PNEN mit einem Ki67-Index zwischen 20-50%, konnte ein R0-Status erreicht werden, wobei 1 Patient im Verlauf ein Rezidiv entwickelte. Ein Patient mit einem NEC und Ki67-Index >50% konnte ebenfalls R0 reseziert werden. In Modell 2 zeigte sich, dass mit einem Indexwert <2% 76,5% (n=26) chirurgisch R0 therapiert werden konnten. In der Gruppe mit Ki67-Werten zwischen 2-5% waren es 64,4% (n=29) und bei Indexwerten >5-20% 69,0% (n=20). In Modell 1 konnten ebenfalls demonstriert werden, dass mit steigendem Ki67-Index die Häufigkeit für eine komplette R0 Resektion abnahm, wie auch in der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung.

Tabelle 42: Überlebensrate nach Kaplan-Meier in den Kategorien des Resektionsstatus von nf-PNEN (n=151)

	1-JÜLR	2-JÜLR	5-JÜLR	10-JÜLR	ÜLR bis Ende des Beobachtungszeitraum	mediane Überleben
R0	97,4%	97,4%	97,4%	74,6%	58,0% (296 Monate)	-
Ø R0	93,0%	86,9%	73,0%	28,4%	28,4% (148 Monate)	101 Monate

Log-rank-Test: Gesamtvergleich signifikant (p=0,001)

Die Unterscheidung zwischen einem R0 Status versus einer inkompletten chirurgischen Resektion zeigte einen Abfall der medianen Überlebenszeit auf 101 Monate (95%-Konfidenzintervall 67,1-134,9 Monate) für Patienten ohne vollständigen

R0-Status. (vgl. Abb. 45, Tbl. 42) Die Überlebenszeiten unterschieden sich signifikant ($p=0,001$) voneinander.

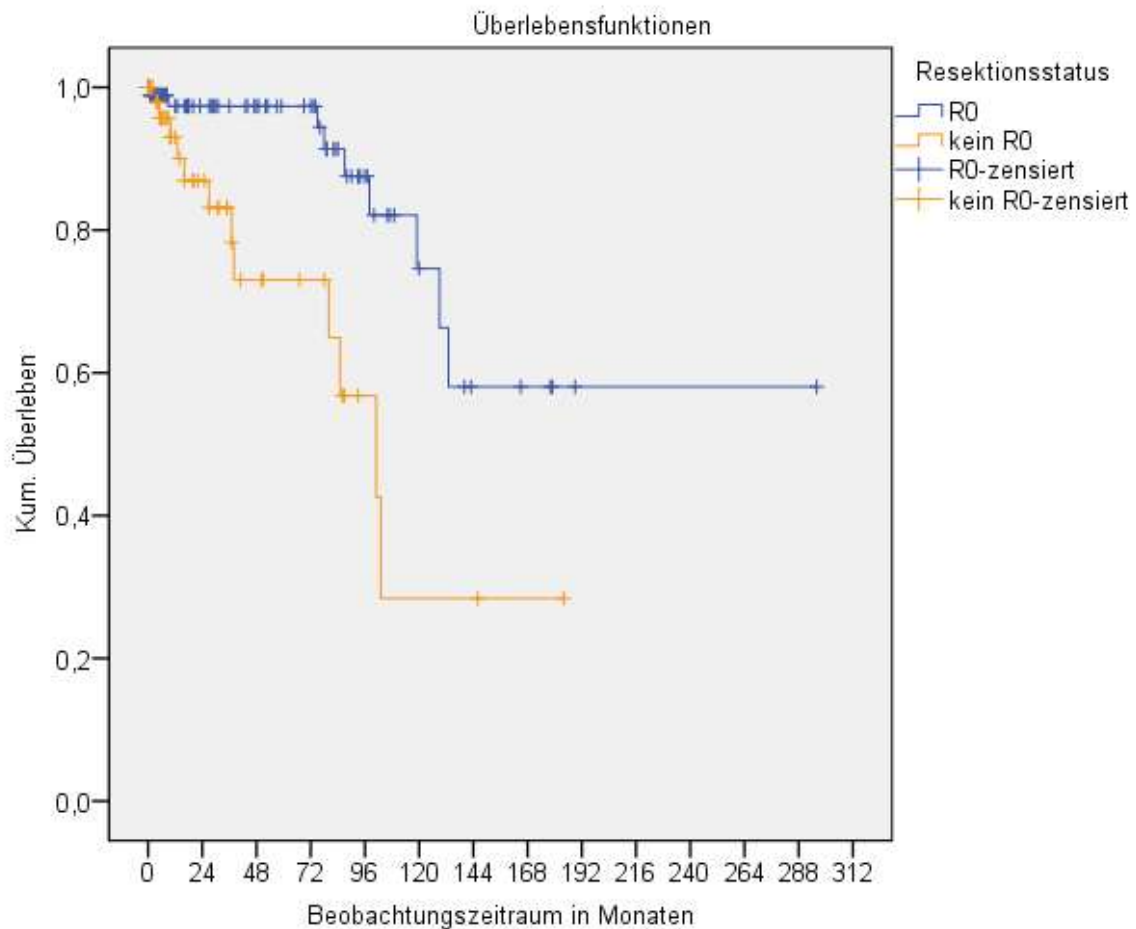


Abbildung 45: Darstellung der Überlebenszeit in den Kategorien des Resektionsstatus von nf-PNEN (n=151)

8.9 Rezidive von PNEN

Es entwickelten innerhalb des Beobachtungszeitraums 46 Patienten (27,2%) von 169 Operierten der gesamten Patientengruppe ein Rezidiv nach einer kompletten chirurgischen R0-Resektion. Es zeigte sich, dass nf-PNEN weitaus häufiger in 33,7% (n=33) ein Rezidiv entwickelten. Im Vergleich dazu entwickelten 18,3% (n=13) der f-PNEN ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Eine metachrone Fernmetastasierung in die Leber trat in 78,8% (n=26/33) der nf-PNEN und in 53,8% (n=7/13) der f-PNEN auf. Ein weiterer Beobachtungsaspekt beinhaltete die Erfassung von lokoregionären Rezidiven. Dieser Aspekt trat in 24,2% (n=8/33) der nf-PNEN auf. F-PNEN entwickelten in 53,8% (n=7/13) ein lokoregionäres Rezidiv und waren daher verhältnismäßig häufiger betroffen als nf-PNEN. Rückfälle bei den Krankheitsbildern

Nesidioblastose und Insulinomatose sind per Definition keine Rezidive und wurden demnach auch nicht als solche ausgewertet.

Tabelle 43: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0-Resektion für f-PNEN (n=71) & nf-PNEN (n=98)

	nf-PNEN (n=98)	f-PNEN (n=71)
1- Jahres ÜLR	94,2%	98,0%
2- Jahres ÜLR	90,9%	93,9%
5- Jahres ÜLR	77,8%	91,7%
10- Jahres ÜLR	37,3%	88,9%
Mediane ÜL	100 Monate	390 Monate
95%- Konfidenzintervall	84,1-115,9 Monate	325,2-454,9 Monate
Signifikanz	p=0,000	

Tabelle 44: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0-Resektion für nf-PNEN in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung nach dem Ki67-Index (n=77) & nach dem LK-Status (n=100)

	Ki67 <3% (n=32)	Ki67 3-20% (n=43)	N0 (n= 53)	N1 (n=44)
1-Jahres ÜLR	95,2%	93,5%	97,1%	91,1%
2-Jahres ÜLR	95,2%	90,0%	93,6%	87,9%
5-Jahres ÜLR	89,3%	73,6%	81,8%	72,6%
10-Jahres ÜLR	89,3%	-	32,5%	37,6%
Mediane ÜL	178 Monate	78 Monate	105 Monate	94 Monate
95%- Konfidenzintervall	59,8-296,2 Monate	67,2-90,8 Monate	85,9-124,0 Monate	62,9-125,1 Monate
Signifikanz	p=0,000		p=0,550	

In der Analyse der Rezidivhäufigkeit nach der aktuell gültigen Einteilung zeigte sich, dass nf-PNEN mit einem Ki67-Index <3% in 15,6% (n=5) ein Rezidiv nach einer R0-Resektion entwickelten. Bei Indexwerten zwischen 3-20% betrug die Häufigkeit 46,5% (n=20). 1 Patient entwickelte ein Rezidiv mit einem Ki67-Index >20%, wenn man zuvor von einer kompletten chirurgischen Resektion ausging. In Modell 1 zeigten sich nur geringfügige Unterschiede im Vergleich zu den Häufigkeitsverteilungen in den Kategorien der aktuell gültigen Klassifikation. Im erprobten Modell 2 betrug der Anteil registrierter Rezidive von nf-PNEN 51,7% (n=15) bei einem Ki67-Index zwischen 2-5%. Bei Werten <2% lag die Rezidivhäufigkeit bei 11,5% (n=3). Die rezidivfreie Überlebensrate nach einer R0-Situation bis zum Auftreten eines Rezidivs ist in Tabelle 43 dargestellt. Es wurde eine mediane rezidivfreie Überlebenszeit für nf-PNEN bis zum

Auftreten eines Rezidivs von 100 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 84,1-115,9 Monate) dokumentiert. Im Fall eines positiven LK-Status, traten Rezidive früher auf. (vgl. Tbl. 44) Patienten mit nf-PNEN und synchronen LK-Metastasen entwickelten nach einer R0-Resektion in 43,2% (n=19/44) ein Rezidiv. Ohne synchrone Lymphknotenmetastasen betrug der Anteil 26,4% (n=14/53).

Die Analyse des rezidivfreien Überlebens in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung nach dem Ki67-Index zeigte, dass mit steigender kategorialer Eingruppierung die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs geringer ist. (vgl. Tbl. 44) Um die Bedeutung zwischen den Patientengruppen mit und ohne Rezidiv nach einer R0-Resektion und den entsprechenden quantitativen Ki67-Werten der Betroffenen zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Es zeigte sich hierbei ein Zusammenhang zwischen einem steigenden Ki67-Index und dem Auftreten eines Rezidivs innerhalb des Patientenkollektives von nf-PNEN. Patienten ohne Rezidiv wiesen einen geringeren Ki67-Index auf (Median=2,0%, Mittelwert=5,98%) als Patienten mit Rezidiv (Median=5,0%, Mittelwert=7,88%). (vgl. Tbl. 46 & 48) Ähnlich zeigte es sich in der Verteilung des Tumordurchmessers. (vgl. Tbl. 47)

Tabelle 45: Rezidivfreie Überlebensrate nach R0-Resektion für nf-PNEN in den Kategorien des Tumordurchmessers (n=91)

	≤2cm (n=30)	>2cm (n=61)
1-Jahres ÜLR	100%	91,3%
2-Jahres ÜLR	93,3%	88,9%
5-Jahres ÜLR	80,0%	77,8%
10-Jahres ÜLR	35,6%	40,8%
Mediane ÜL	98 Monate	105 Monate
95%-Konfidenzintervall	61-135 Monate	77,3-132,8 Monate
Signifikanz	p=0,485	

Tabelle 46: Streu- & Lagemaße des Ki67-Index bei Erstdiagnose in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs von nf-PNEN (n=78)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Rezidiv	5,0%	7,88%	1,0%	50,0%	9,7%
Ø Rezidiv	2,0%	5,98%	1,0%	60,0%	9,4%

Tabelle 47: Streu- & Lagemaße des Tumordurchmessers bei Erstdiagnose in Bezug auf das Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=78)

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Rezidiv	3,50cm	4,43cm	0,90cm	16,50cm	3,54cm
Ø Rezidiv	3,25cm	3,37cm	0,70cm	9,00cm	2,12cm

Tabelle 48: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=78)

	Exakter Mann-Whitney-U-Test	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
Ki67-Index	477,4	-2,167	78	0,245	0,030

(Zur Beurteilung der Größe des Effekts dient die Einteilung nach Cohen siehe Anhang S.130)

Betrachtet man das Rezidivrisiko von nf-PNEN innerhalb der unterschiedlichen Ki67-Index-Kategorien anhand der aktuell gültigen Einteilung und den erprobten Modell 1 und 2, so zeigte sich, dass das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln, bei Patienten mit einem höheren Ki67-Index innerhalb der jeweiligen Subgruppe erhöht war. Die Risikoberechnungen erfolgten an dieser Stelle jeweils nur zwischen 2 Gruppen innerhalb der Modell-Kategorien. (vgl. Tbl. 49 & 50) Es ergab sich weiterhin ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv bei einem Tumordurchmesser >2cm. Der Zusammenhang zwischen der quantitativen numerischen Tumorgöße und dem Auftreten eines Rezidivs war in nicht-parametrischen Testverfahren nicht signifikant (p=0,273). (vgl. Tbl. 61 S. 138)

Tabelle 49: Quotenverhältnis und relatives Risiko für ein Rezidiv in den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung, den erprobten Modell 1, Modell 2 & dem Tumordurchmesser für nf-PNEN

	Aktuelle Einteilung	Modell 1	Modell 2	Tumordurchmesser
	Ki67 3-20% zu Ki67 <3%	Ki67 5-20% zu Ki67 <5%	Ki67 2-5% zu Ki67 <2%	>2cm zu ≤2cm
Odds Ratio (OR)	4,696	4,750	8,214	1,664
Relatives Risiko (RR) für Rezidiv	3,0	3,0	4,5	1,4

Tabelle 50: Risiko für ein Rezidiv im Vergleich der Kategorien der aktuell gültigen Einteilung, Modell 1, Modell 2 & dem Tumordurchmesser für nf-PNEN

Vergleich der Kategorien		Risiko für Rezidiv
Aktuell gültige Einteilung	Ki67-Index <3%	15,6% (n=5)
	Ki67-Index 3-20%	46,5% (n=20)
	Ki67-Index >20%	33,3% (n=1)
Modell 1	Ki67-Index <5%	16,7% (n=6)
	Ki67-Index 5-20%	48,7% (n=19)
Modell 2	Ki67-Index <2%	11,5% (n=3)
	Ki67-Index 2-5%	51,7% (n=15)
	Ki67-Index >5-20%	35,0% (n=7)
Tumordurchmesser	≤2cm	26,7% (n=8)
	>2cm	37,7% (n=23)
Synchrone LK-Metastasen	N0	26,4% (n=14)
	N1	43,2% (n=19)

9. Diskussion

9.1 Klinische Aspekte

In den letzten Jahrzehnten wurde das Staging- und Grading-System für NEN mehrfach überarbeitet und verbessert. Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht die Optimierung der Klassifikationseinteilung von nf-PNEN anhand des Ki67-Index. Die Arbeit setzt sich in weiteren Punkten mit den prognostisch relevanten Risikofaktoren von nf-PNEN auseinander. Es wurden bereits Ergebnisse aus dieser Dissertation im Januar 2020 im „World Journal of Surgery“ publiziert. Die Thematik dieser Veröffentlichung von Dr. W. beinhaltete eine prognostische Bewertung von risikoadaptierten Resektionsstrategien bei nf-PNEN. (41) (vgl. Kapitel 13 S. 150)

PNEN sind seltene Neubildungen, deren Inzidenz über die letzten zwei Jahrzehnte gestiegen ist, unter anderem durch ein erhöhtes Bewusstsein über Erkrankungen des neuroendokrinen Systems und durch neuwertige Bildgebungstechnologien sowie eine verbesserte histopathologische Aufarbeitung der Präparate. (1, 89) Auch anhand des hiesigen Patientenkollektivs konnte sich eine Zunahme der Inzidenz nachgewiesen werden. Besonders die Inzidenz der nf-PNEN war über das letzte Jahrzehnt ansteigend. (vgl. Abb. 2) Die höchste Inzidenz lag über dem 50. Lebensjahr. Die Geschlechtsverteilung war bei nf-PNEN ausgeglichen und deckt sich mit den Angaben aus der Literatur. (31) Kennzeichnend für f-PNEN war, dass vornehmlich das weibliche Geschlecht betroffen mit 60,0% (n=48). (19) Der Großteil der PNEN war nicht funktionell mit einem Anteil von 66% (n=155). Diese Aussage hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung von PNEN, aufgeteilt nach deren Funktionalität bestätigt sich auch in den Angaben der Fachliteratur. (1, 55) Der Anteil der Insulinome war mit über 70% deutlich über der durchschnittlichen Häufigkeitsverteilung von f-PNEN. Zu den seltenen f-PNEN zählen unter anderem das VIPom und das Glukagonom, welche weniger als 10% der PNEN ausmachten. (32, 56) Anhand von Untersuchungen zur Lokalisationsdiagnostik zeigte sich, dass PNEN häufiger in der Kopf- und Pankreasschwanzregion zu finden waren. Auch diese Annahme konnte im ausgewählten Patientenkollektiv bestätigt werden. Etwa die Hälfte der nf-PNEN waren (49,7%; n=76) im Pankreasschwanz lokalisiert. Insulinome und Gastrinome waren hingegen vornehmlich im Pankreaskopf angesiedelt. (45, 46, 153, 154) Ein genetischer Hintergrund konnte in der gesamten Patientengruppe bei 9,6% (n=19) nachgewiesen werden, was mit den Angaben aus entsprechenden Fachpublikationen

vergleichbar ist. Es wird für PNEN sogar eine Häufung von 3-53% im Rahmen einer MEN1 angegeben. (45, 48)

9.2 Grading und Tumorstadium

Staging-Systeme basieren auf TNM-Parametern und dem Grading, welches anhand der proliferativen Aktivität bestimmt wird. Daher thematisiert der folgende Abschnitt das Grading und die TNM-Klassifikation nach der ENETS von 2006/2007. Beide werden in der Klinik kombiniert angewendet, um verlässlichere prognostische Aussagen treffen zu können. Weiterhin dienen sie als Hilfestellung für die therapeutische Entscheidung. Die Grading-Klassifikation von 2000 berücksichtigte Fernmetastasen, lokale Invasion und die Mitoserate. Es erfolgte noch keine Bestimmung des Ki67-Index, sondern lediglich eine Unterteilung in gut und schlecht differenzierte NEC. 2010 unterschied die WHO NET in G1 und G2 sowie NEC G3, basierend auf dem Ki67-Index und der Mitoserate. Die aktuelle Klassifikationseinteilung der WHO von 2017 betonte nochmals die Wichtigkeit der Angabe einer Tumordifferenzierung. Die klinische Herausforderung liegt in der effizienten Einteilung der PNEN, um die Therapie und das Follow-up planen zu können. (15) In einem Vergleich von 6 unterschiedlichen Prognosesystemen für PNEN von 2017, kam man zu dem Ergebnis, dass das WHO Grading das beste System ist für die Vorhersage des Überlebens und des rezidivfreien Überlebens nach kurativer Resektion. (153) Aus diesem Grund wurden f-PNEN und nf-PNEN im Folgenden detailliert analysiert. Die meisten f-PNEN im Kollektiv wurden als G1 klassifiziert (71,6%; n=53), welches einem gut differenzierten Tumor entspricht, der eine niedrige Malignität aufweist und somit eine bessere Prognose hat. Ein Viertel (25,7%; n=19) betrug der Anteil der G2 Tumore. F-PNEN präsentierten sich in 72,4% (n=55) in einem lokalen Tumorstadium, wohingegen nf-PNEN in 66,2% (n=96) ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Metastasierungen in regionalen Lymphknoten bzw. Lebermetastasen bei Erstdiagnose aufwiesen. Letztere Aussage ließ sich durch veröffentlichte Studien belegen. (16, 69) (vgl. Tbl. 9) Nf-PNEN wurden hingegen zu einem Großteil als G2 (61,9%, n=86) klassifiziert und nur in knapp 29% (28,8%, n=40) G1. Der Anteil der G3 Neoplasien im Gesamtkollektiv betrug 7,0% (n=15). Nf-PNEN stellten dabei den Hauptanteil mit 13 Patienten.

In der Betrachtung von f-PNEN im Kollektiv zeigte sich, dass diese sehr heterogen waren und wie bereits beschrieben überwiegend gut differenziert. Diese Beobachtung

und der Aspekt, dass der Großteil der f-PNEN gutartige Insulinome waren, warf die Befürchtung auf, dass die Überlebenszeitanalyse nach der Methode von Kaplan-Meier verfälscht sein könnte. Daher beschränkt sich die Überlebenszeitanalyse in den Kategorien des Grading auf das Kollektiv der nf-PNEN. Im Vergleich der Überlebenszeitkurven zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Kategorien des Grading für nf-PNEN ($p=0,004$). Insgesamt wiesen höher graduierte nf-PNEN ein schlechteres Gesamtüberleben auf als niedrig klassifizierte. Nf-PNEN G1 hatten eine 2-Jahresüberlebensrate von 95,5%. Nach 10 Jahren betrug das Gesamtüberleben 79,5%. G2-Neoplasien hatten nach einem Beobachtungszeitraum von 2 Jahren ebenfalls eine Überlebensrate von knapp über 95% (95,8%). Nach 10 Jahren fiel das Gesamtüberleben allerdings auf 60,1% ab. Das mediane Überleben der nf-PNEN G2 betrug 133 Monate. Das Ergebnis der Analyse bestätigte, dass ein hoher Tumorgrade mit verringertem Überleben assoziiert ist. (155) G3 kategorisierte nf-PNEN wurden über einen Zeitraum von 57 Monaten beobachtet und hatten ein Gesamtüberleben von 67,3%. Im Vergleich dazu, wiesen nf-PNEN G1 und G2 zu diesem Zeitpunkt deutlich höhere Überlebensraten von 95,5% und 89,5% auf. Angesichts dieser Ergebnisse wird die Heterogenität der nf-PNET aufgezeigt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Überlebensraten zwischen G1 bzw. G2 klassifizierten nf-PNEN und G3 diagnostizierten Tumoren. (vgl. Tbl. 8) Nf-PNEN G1 wurden in 43,2% ($n=16$) in einem Stadium 1 diagnostiziert, G2 Neoplasien dagegen in nur 4,7% ($n=4$). Ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium 2B wurde bei 7,1% ($n=6$) der nf-PNEN G2 ermittelt. Etwa 16,5% ($n=14$) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem fortgeschrittenen Tumorstadium 3B mit lokalen Lymphknotenmetastasen. Im Stadium 4 befanden sich 21,6% ($n=8$) der G1, 60% ($n=51$) der G2 und 84,6% ($n=11$) der G3 graduierten nf-PNEN. (vgl. Tbl. 10) Diese Ergebnisse warfen die Frage auf, welche Prädiktoren es hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen G1 und G2 nf-PNEN gibt. Anhand der im Folgenden beschriebenen Modellversuche soll diese Fragestellung genauer analysiert werden. Diese Thematik ist von besonderer Wichtigkeit, um einerseits das Verhalten und die Eigenschaften nf-PNEN besser verstehen zu können und andererseits, um verlässlichere prognostische Aussagen treffen zu können. Auch die Erkenntnis, dass über die Hälfte der nf-PNEN G2 in einem Stadium 4 diagnostiziert wurden, zeigt das diese Grading-Kategorie von nf-PNEN differenzierter betrachtet werden sollte hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft.

9.3 Überlebenszeitanalysen

Eine frühzeitige Diagnose und eine leitlinienbasierte Behandlung sind von besonderer Wichtigkeit für die Prognose der erkrankten Patienten. PNEN haben eine variable Prognose. Die aus unserer Datenlage nach der Methode von Kaplan und Meier ermittelte allgemeine 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für alle PNEN betrug 91,9%, nach 5 Jahren betrug sie 87,7% und nach 10 Jahren lebten noch 73,5% der Patienten im Kollektiv. Fachpublikationen berichten von deutlich reduzierteren Überlebensraten nach 5 (46-69%) und 10 Jahren (31-46%). (5, 27, 32, 150, 151, 153, 155, 156) In Studien wird für nf-PNEN eine 5-Jahres-ÜLR zwischen 45-67% und 29-50% nach 10 Jahren angegeben. (15, 88, 150, 151) Innerhalb des analysierten Patientenkollektivs der nf-PNEN konnte eine 5-Jahres-ÜLR von 88,7% festgestellt werden. Nach 10 Jahren betrug die Rate 61,1%. (vgl. Tbl. 7, Abb. 6) Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass bei den nf-PNEN im Patientenkollektiv der Universitätsmedizin ein besseres Gesamtüberleben ermittelt werden konnte. Dieses möchte ich damit begründen, dass insgesamt 80,6% (n=125) der nf-PNEN chirurgisch therapiert wurden und zudem konnten mehr als die Hälfte, 64,9% (n=98) der nf-PNEN komplett reseziert werden.

Die Funktionalität der PNEN hat eine nicht zu unterschätzende Bedeutung für das Überleben. Berichte von klinischen Analysen konnten nicht immer eine Unterscheidung und prognostisch relevante Information zwischen f-PNEN und nf-PNEN ermitteln. Anderen Literaturberichten zufolge gibt es eine signifikante Unterscheidung der Überlebenszeiten zwischen f- und nf-PNET. (15, 150, 156) In der Überlebenszeitanalyse dieser Arbeit konnte hinsichtlich dieser Fragestellung keine statistische Signifikanz festgestellt werden ($p=0,08$). (vgl. Tbl. 7) Die klinische Bedeutung in der Unterscheidung sollte allerdings nicht außer Acht gelassen werden. Insulinome präsentierten den mehrheitlichen Anteil der f-PNEN (76,3%, n=61). Die überwiegend benignen Insulinome hatten ein geringeres malignes Potenzial als die Patienten mit Gastrinomen, Glukagonomen oder VIPomen. Nur in 3,3% (n=2) wurden synchrone Lebermetastasen bei den Patienten mit einem Insulinom diagnostiziert. Betrachtet man die ÜLR nach 5 und 10 Jahren, diese betragen 89,5% und 86,9%, so konnte ein sehr gutes Überleben nachgewiesen werden. Interessanterweise gab es einen signifikanten Unterschied der Überlebensfunktionen zwischen Insulinomen und nf-PNEN ($p=0,043$). (vgl. Tbl. 6) Angesichts dieser klinisch relevanten Erkenntnisse sollte eine gemeinsame Überlebenszeitanalyse von nf- und f-PNEN kritisch hinterfragt

werden. Das generell gute Überleben der Insulinome kann die Erkenntnisse der Überlebenszeitanalysen zu einem positiven Ergebnis hin suggestiveren. Daher sollte das Überleben von nf- und f-PNEN getrennt ausgewertet werden, da eine Vergleichsanalyse von solch heterogenen Kohorten nicht valide ist. In Fachpublikationen werden PNEN zum Teil nicht gesondert nach deren Funktionalität analysiert. Dieser Aspekt muss bei der Auswertung entsprechender Literatur berücksichtigt werden. Ein Vergleich zwischen den Daten der Literatur und den Ergebnissen dieser Patientenanalyse war daher zum Teil erschwert. An dieser Stelle kann man nochmals auf den Punkt der Überlebenszeitanalyse des gesamten Patientenkollektivs zurückkommen, welche deutlich positiver ausfiel als in anderen Veröffentlichungen. Die genannten Erkenntnisse können eine weitere Begründung sein, warum das Überleben besser war. In den folgenden Modellversuchen wurde nur das Kollektiv der nf-PNEN eingeschlossen.

Das Gesamtüberleben der registrierten Gastrinome betrug nach 5 Jahren 87,5% und fiel nach 10 Jahren auf 65,6%. In bis zu 50% lag bei Erstdiagnose eine synchrone Fernmetastasierung vor. In der Literatur wird von einem mittleren Überleben von 10,2 Jahren für fortgeschrittene Gastrinome berichtet. (152) Andere Quellen berichten von einer ÜLR nach 10 Jahren zwischen 10-37%. (32, 122) In Fall der registrierten seltenen f-PNEN fiel die ÜLR nach 5 Jahren auf 66,7%. In den Leitlinien der ENETS von 2012 wird für seltene funktionelle PNEN eine 5-Jahres-ÜLR zwischen 29-45% bei fortgeschrittener Erkrankung angegeben. (57) An dieser Stelle ist anzumerken, dass keines der VIPome zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eine synchrone Metastasierung aufwies. Glukagonome zeigten in 50% synchrone LK- und Lebermetastasen. Von den 9 diagnostizierten seltenen f-PNEN verstarb lediglich ein Patient mit einem VIPom im Beobachtungszeitraum. Eine Prognoseabschätzung für seltene f-PNEN war sehr schwierig aufgrund deren niedrigen Inzidenz und Prävalenz. Dieses lässt sich daran begründen, dass die Patientengruppe mit insgesamt 9 Patienten zu klein war, um signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sinnvoll analysieren zu können.

Im Fall eines fortgeschrittenen Tumorstadiums von nf-PNEN betrug die 5-Jahres- ÜLR zwischen 35-66%. (22, 88, 154, 157) Patienten ohne synchrone LK- und Lebermetastasen hatten dagegen in Publikationen bessere Überlebensraten. (15, 88) Nf-PNEN im Stadium 4, welches durch synchrone Fernmetastasen charakterisiert ist, hatten eine ÜLR nach 5 Jahren von 81,1%. Nach 10 Jahren betrug diese 45,8%. (vgl. Tbl. 11) Auch in diesem Unterpunkt lag die geschätzte ÜLR nach 5 Jahren höher als

die einer literarischen Veröffentlichung mit einer geschätzten Überlebenszeit von 35%. (15) Durch eine konsequente Nachbehandlung kann eine Tumorprogression frühzeitig erkannt werden. Im Patientenkollektiv wurden lange Beobachtungszeiträume ermittelt, für nf-PNEN betrug sie 24,7 Jahre. Dieses und das interdisziplinäre Behandlungsregime können weitere Faktoren für eine verlängerte ÜLZ sein.

Eine chirurgische Resektion kann bei nf-PNEN einen prognostischen Benefit erzielen im Hinblick auf ein verlängertes Überleben. (2, 32, 116, 127, 154) Die chirurgische Resektion gilt nach den aktuellen Leitlinien als kurativer Therapieansatz, der eine Heilung ermöglichen kann und sollte die Therapieentscheidung der Wahl sein bei lokalisierten nf-PNEN. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass dies nicht in allen Fällen möglich ist. (2, 15, 40, 45, 127, 154, 158) Eine Resektion mit kurativem Therapieansatz ist nach aktuellen Publikationen meist nur in etwa 40% möglich und umfasst ein multimodales Konzept. (15, 99) Eine kurative OP-Intention wurde in dieser Analyse bei 62,9% (n=78) der nf-PNEN angegeben. Im gesamten Patientenkollektiv erfolgte in 85,5% (n=201) eine chirurgische Resektion des Primarius, wobei 74,1% (n=169) komplett reseziert werden konnten. F-PNEN wurden in 92,2% (n=71) komplett entfernt. 23,2% (n=35) der nf-PNEN waren irresektabel und in 11,9% (n=18) konnte keine vollständige Tumorsektion erfolgen. (vgl. Tbl. 51 S. 134) Allerdings konnte in knapp 65% (64,9%, n=98) eine R0-Resektion durchgeführt werden. Chirurgisch therapierte nf-PNEN hatten eine 5-Jahres-ÜLR von 91,8%. Dagegen betrug das Überleben für nicht-operierte Patienten nur noch 66,1% nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren. (vgl. Tbl. 40, Abb. 43) Eine inkomplette oder nicht erfolgte chirurgische Resektion von nf-PNEN zeigte einen signifikanten Abfall der medianen Überlebenszeit auf 101 Monate (95%-Konfidenzintervall 67,1-134,9 Monate; p=0,001). Für R0-resezierte nf-PNEN konnte in den ersten 5 Jahren eine ÜLR von 97,4% ermittelt werden. Demgegenüber betrug das Überleben der nf-PNEN ohne vollständige Resektion 73,0%. Nach einer Zeitspanne von 10 Jahren lebten ohne eine vollständige chirurgische Resektion nur noch 28,4% der Betroffenen. (vgl. Abb. 45, Tbl. 42) In einer veröffentlichten Studie von 2008 mit 180 nf-PNEN lagen die ÜLR nach 5 und 10 Jahren für Patienten ohne eine Resektion deutlich unter den hier analysierten Ergebnissen (37,3%, 17,4%), obwohl ebenfalls über 80% des Kollektivs chirurgisch reseziert werden konnten. (88) Eine andere Publikation von 2017 konnte ebenfalls eine signifikante Unterscheidung in den ÜLR nach 5 Jahren zwischen chirurgischer Resektion (85%) und ohne (23%) nachweisen. (153)

Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass ohne eine entsprechende Tumorthherapie das Überleben der nf-PNEN geringer ist. (22) Zudem untermauern die signifikant dargestellten Unterschiede die wichtige Bedeutung einer kompletten chirurgischen Resektion. Bedenkt man die Heterogenität von nf-PNEN und deren unvorhersehbares Verhalten, so führt dieses zu einer Herausforderung im therapeutischen Management. (32) Die Frage nach dem chirurgischen Vorgehen ist von besonderem Interesse, da zum Beispiel im Fall von kleinen Tumoren $\leq 2\text{cm}$ mit niedrigem metastatischem Potenzial, eine Resektion oder ein abwartendes Prozedere möglich ist. Das chirurgische Vorgehen sollte hierbei adäquat gewählt werden, um zum einen möglichst Parenchym-sparend zu operieren und zu anderen, um Komplikationen durch die OP zu reduzieren. Andererseits verbessert eine Tumorresektion die Prognose. Um die Auswahl der chirurgischen Behandlung optimieren zu können, ist es wichtig Tumoreigenschaften präoperativ zu evaluieren und zu beurteilen. Nach einer kurativen chirurgischen Behandlung sollte sich die Nachbehandlung auf die frühzeitige Entdeckung eines Rezidivs fokussieren. (41)

9.4 Die synchrone Metastasierung von PNEN

Im Mittelpunkt des folgenden Abschnitts steht das Malignitätsmerkmal der synchronen Metastasierung von PNEN. Neben Lymphknotenmetastasen, haben besonders Fernmetastasen einen bedeutenden Einfluss auf die Prognose. Insgesamt hatten 51,8% (n=71) der nf-PNEN bei Erstdiagnose synchrone LK-Metastasen. Demgegenüber war der Anteil bei f-PNEN mit 15,2% (n=12) deutlich geringer. Unter den f-PNEN hatten Gastrinome den mehrheitlichen Anteil an LK-Metastasen (66,7%, n=6). (vgl. Abb. 30 & 31) Eine synchrone Fernmetastasierung zeigte sich bei Erstdiagnose in 39,1% (n=88). In dieser Hinsicht stimmen die Ergebnisse mit denen der Fachliteratur überein, wobei sogar ein Häufigkeitsbereich zwischen 32-73% für fernmetastasierte PNEN angegeben wird. (55, 112, 154) Nf-PNEN hatten in 50,3% (n=73) synchrone Tumorabsiedlungen in der Leber, während bei f-PNEN der Anteil bei lediglich 12,5% (n=10) lag. (vgl. Abb. 37) Insulinome zeigten in weniger als 10% maligne Eigenschaften im Rahmen von synchronen LK- Metastasen (4,9%; n=3) und Fernmetastasen (3,3%; n=2). Weitere veröffentlichte Untersuchungen wiesen in dieser Gruppe der f-PNEN ebenfalls einen Anteil von unter 5% an synchronen LK- und Fernmetastasen nach. (24, 127, 159) Dagegen haben andere f-PNEN ein höheres Malignitätspotenzial. So wurden bei Patienten mit Gastrinomen in 50% (n=5) Lebermetastasen und in >60% (66,7%, n=6) LK-Metastasen diagnostiziert. In der

Gruppe der seltenen funktionellen PNEN waren Glukagonome ebenfalls in 50% (n=3) metastasiert in Leber und in regionale Lymphknoten. Bei Patienten mit VIPomen wurde keine synchrone Metastasierung diagnostiziert. In der Literatur wird ein Anteil zwischen 40-90% an synchronen Lebermetastasen zu dieser Untergruppe postuliert. (56, 57) Fernmetastasen begrenzen die Überlebenszeit deutlich. Metastasierte PNEN hatten eine beobachtete 5-Jahresüberlebensrate zwischen 27-35% und bis zu 17% nach 10 Jahren. Demgegenüber beobachtete man bei PNEN ohne synchrone Metastasen ein deutlich verlängertes Überleben zwischen 78-88% nach 5 Jahren und bis zu 72% nach 10 Jahren. (15, 116, 155) Das mediane Überleben von nf-PNEN mit synchronen Lebermetastasen betrug in einer Literaturangabe 23 Monate. (33) Im analysierten Beobachtungszeitraum ergab sich ein medianes Überleben von 133 Monate (95%-Konfidenzintervall 84,5-181,5 Monate) für synchron fernmetastasierte nf-PNEN. (vgl. Tbl. 37, Abb. 42). In der Analyse konnte für nf-PNEN im Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz ein deutlich längeres medianes Überleben ermittelt werden. Hier ist anzumerken, dass es eine lange Nachbehandlung sowie einen langen Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren für diese Tumorgruppe gab. Zudem konnte der Großteil der nf-PNEN (64,9%, n=98) komplett reseziert werden. Die ermittelte 10-Jahres-ÜLR für nf-PNEN mit Lebermetastasen betrug 51,3% und 70,9% ohne. Daraus konnte ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Überlebenszeiten zwischen einer synchronen Fernmetastasierung in die Leber und ohne ($p=0,024$) nachgewiesen werden. Lebermetastasen waren in zahlreichen Publikationen einer der wichtigsten Faktoren für die Prognose, was sich auch in den Beobachtungen der nf-PNEN anhand dieses Patientenkollektivs widerspiegelte. (15, 57, 88, 155) Fasst man die Ergebnisse zusammen, so sind synchrone Fernmetastasen bei nf-PNEN eindeutig ein wichtiger prognostischer Faktor. Im Fall der f-PNEN werden Fernmetastasen insbesondere bei Insulinomen selten diagnostiziert. Gastrinome hatten dagegen ein ebenfalls erhöhtes malignes Potenzial und bei den seltenen f-PNEN sollte eine Fernmetastasierung immer ausgeschlossen werden. Die chirurgische Therapie von Lebermetastasen richtet sich zum einen nach dem Grading des Primarius und dessen Resektabilität sowie zum anderen nach dem Ausmaß der Leberinfiltration. (2)

Die Rolle der LK-Metastasen ist gegenwärtig in vielen Publikationen ein vieldiskutiertes Thema hinsichtlich deren prognostischen Bedeutung. In einigen publizierten Berichten konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen LK-Metastasen und der

Überlebensprognose festgestellt werden. (100, 118, 120, 125, 150) In der vorliegenden Analyse konnte allerdings gezeigt werden, dass neben Lebermetastasen ebenso bei nf-PNEN mit Lymphknotenmetastasen ein Abfall der ÜLZ zu verzeichnen war. Die 2-Jahres-ÜLR mit positiven LK-Status betrug hierbei 90,7%, nach 5 Jahren 82,6% und 60,0% der Patienten mit LK-Metastasen überlebten nach 10 Jahren. (vgl. Tbl. 33) Trotz eines fehlenden signifikanten Unterschieds zwischen den Patienten mit und ohne LK-Metastasen ($p=0,184$), sollte dieser Ansatz weiter verfolgt werden, da auch Veröffentlichungen von 2010 sowie aus den letzten 4 Jahren eine erhöhte Mortalität von PNEN mit synchronen nodalen Tumorabsiedlungen feststellen konnten. Das Überleben sank hierbei nach 5 und 10 Jahren bis auf 31% und 20%. (15, 32, 96, 111, 116, 119) Bei dem gleichzeitigen Vorhandensein von synchronen LK- und Leberfermetastasen war die Überlebensrate von nf-PNEN nochmals weiter reduziert. (vgl. Tbl. 34) Diese Beobachtung konnte auch in einer niederländischen Studie gemacht werden, allerdings wurden hierbei auch f-PNEN in die Beobachtung eingeschlossen. (155) Weitere Erkenntnisse, die in wissenschaftlichen Publikationen übermittelt wurden, sind, dass eine LK-Beteiligung die Möglichkeit für ein Tumorrezidiv nach chirurgischer Resektion erhöht. (32, 96, 115, 116) Daher wird die Notwendigkeit einer regionalen LK-Resektion von unterschiedlichen Gesichtspunkten befürwortet und ebenso hinterfragt. (32, 116, 119) Im Kollektiv der nf-PNEN erfolgte eine LK-Resektion in 68% ($n=100$). Dabei wurde bei 40,1% ($n=59$) eine systemische Lymphadenektomie durchgeführt und bei 27,9% ($n=41$) erfolgte eine selektive Entfernung der LK. Mit steigender Grading-Klassifikation wurde häufiger eine systematische Lymphadenektomie durchgeführt als eine selektive (vgl. Tbl. 30). Im Vergleich der Überlebenszeitraten zwischen einer erfolgten LK-Resektion und ohne, ergab sich besonders bei G2 klassifizierten nf-PNEN ein Überlebensvorteil nach 5 Jahren mit entsprechender LK-Entfernung (90,7% vs. 83,9%). (vgl. Tbl. 63 S.139) Das Ausmaß und die Notwendigkeit einer LK-Resektion können anhand bestimmter Tumorcharakteristika, wie dem Ki67-Index sowie der Tumorgöße und präoperativer Bildgebung festgelegt werden. Eine Fachpublikation von 2018 berichtete, dass es im Fall von bestehenden synchronen LK-Metastasen bei nf-PNEN in 60% zu einem Rezidiv kam, verglichen mit 19% ohne synchrone LK-Metastasen. (17) Dieser Aspekt ließ sich auch anhand der nf-PNEN in diesem Kollektiv bestätigen. Rezidive traten früher und häufiger auf bei Patienten mit positiven LK-Status. Bei 43,2% ($n=19$) der Betroffenen konnte ein Rezidiv registriert werden, verglichen mit 26,4% ($n=14$) der

Patienten ohne LK-Metastasen (vgl. Tbl. 50). Diese Beobachtung konnte auch in einer Veröffentlichung von 2012 gemacht werden. Die Erkenntnisse betonen die wichtige und nicht zu vernachlässigende Bedeutung einer LK-Metastasierung. (125) Die mediane rezidivfreie Überlebensrate lag für nf-PNEN mit synchronen LK-Metastasen bei 94 Monaten vs. 105 Monate ohne. (vgl. Tbl. 44) 16 von 44 Patienten mit synchronen LK-Metastasen entwickelten nach einer kompletten chirurgischen Resektion im Verlauf metachrone Fernmetastasen in der Leber. In einer nicht parametrischen Testanalyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem LK-Status und der Entwicklung eines Rezidivs nach kompletter chirurgischer Resektion ($p=0,121$). (vgl. Tbl. 54 S. 137)

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse und des rezidivfreien Überlebens zeigten zwar keine statistische Signifikanz, dennoch ist hier kritisch einzuwenden, synchrone LK-Metastasen als einen prognostischen Faktor für nf-PNEN anzusehen. Nur weil das Ergebnis statistisch nicht signifikant ist, bedeutet das nicht gleichzeitig, dass keine klinische Relevanz existiert. Im Rahmen eines größeren Patientenkollektivs könnte diese Fragestellung eventuell eindeutiger beantwortet werden. Die aktuelle S2-Leitlinie für neuroendokrine Tumore empfiehlt keine chirurgische Resektion von nf-PNEN ≤ 2 cm und den entsprechend zugehörigen LK, wenn sich diese prä- und intraoperativ als unauffällig präsentieren und potenziell benigne Eigenschaften aufweisen. Im Fall einer geplanten atypischen chirurgischen Resektion sollte intraoperativ ein Lymphknoten-Sampling erfolgen, um etwaige nodale Tumorabsiedlungen ausschließen zu können. (2, 127) Diese Empfehlung unterstützt ebenfalls die Aussage, dass Lymphknotenmetastasen ein prognostischer Faktor für nf-PNEN sind. Unter Berücksichtigung weiterer Tumorcharakteristika wie der Tumorgröße oder des Ki67-Index könnten somit zuverlässige Prognoseabschätzungen getroffen werden. (114, 160) Die analysierten Daten der Überlebenszeiten und des rezidivfreien Überlebens verfolgen einen gewissen Trend und verdeutlichen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Nachbehandlung von PNEN über einen langen Zeitraum nach der Erstdiagnose. Der Umfang sowie der Zeitraum der Nachkontrollen können mithilfe eines bestimmten Risikoprofils, welches anhand der Tumorcharakteristika definiert werden kann, abgeschätzt und bestimmt werden. (17) Der wichtigste prognostische Faktor ist der Tumorgrade, basierend auf dem Ki67-Index. An ihm lässt sich das Risikoprofil für NEN abschätzen.

9.5 Stratifizierung von nf-PNEN nach dem Ki67-Index und den daraus resultierenden prognostischen Einflussfaktoren

Der quantitative Ki67-Proliferationsindex wird für das Grading von GEP-NENs verwendet. Der Ki67-Index ist der zuverlässigste Marker für die prognostische Aussagekraft von NEN. (2, 10, 41) Die WHO führte 2017 Modifikationen zu ihrem 2010 veröffentlichten Klassifikationssystem ein. Die Bemessungsgrenze des Ki67-Index für die Unterscheidung zwischen G1 und G2 Neoplasien wurde anders definiert, der Bereich der Kategorien bleibt aber gleich. So wird als Grenzwert $<3\%$ statt $\leq 2\%$ verwendet. Zum anderen wurden innerhalb der 3. Grading-Gruppierung Neubildungen mit gut differenzierten Eigenschaften, mit Ki67-Indices zwischen $<20-50\%$, sowie schlecht differenzierten Merkmalen und entsprechend erhöhten Ki67-Index, meist $>50\%$, unterschieden. (6, 44) Diese Neuerungen wurden zur Analyse des Patientenkollektives entsprechend umgesetzt.

Der Vorliegende Abschnitt thematisiert die Verteilung des Ki67-Index nach der aktuell gültigen Einteilung der WHO von 2010/2017. Den Betrachtungen zugrunde gelegt wird, dass nf-PNEN höhere Ki67-Indices aufweisen als f-PNEN. So hatten nf-PNEN einen mittleren Ki67-Index von $8,3\%$, f-PNEN dagegen einen von $3,4\%$. Weiteren Beobachtungen zufolge hatten f-PNEN in $61,5\%$ ($n=24$) einen Ki67-Wert $<3\%$ und in $38,5\%$ ($n=15$) lag dieser zwischen $3-20\%$. Bei nf-PNEN dagegen betrug der Anteil der Patienten mit einem Ki67-Wert zwischen $3-20\%$ bei $57,3\%$ ($n=67$). Ein Ki67-Index $>20\%$ konnte in $6,8\%$ ($n=8$) bei nf-PNEN ermittelt werden. Es wurden im Kollektiv der f-PNEN keine Indexwerte $>20\%$ immunhistochemisch bestimmt. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier ergab für nf-PNEN eine signifikante Unterscheidung zwischen den Ki67-Index Kategorien ($p=0,027$). Dabei zeigten sich in den ÜLR nach 2 Jahren nur geringe Unterschiede zwischen den ersten beiden Kategorien der aktuell gültigen Einteilung von nf-PNEN. Nach 5 Jahren sank die ÜLR der 2. Kategorie von $98,0\%$ auf $89,2\%$. Nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren konnte man allerdings einen größeren Unterschied zwischen den ÜLR der ersten beiden Klassifikationskategorien beobachten. Ein geringer Ki67-Index $<3\%$ war mit einer ÜLR von $87,0\%$ nach 10 Jahren verbunden. Bei Ki67-Werten zwischen $3-20\%$ fiel das Überleben auf $46,6\%$. (vgl. Tbl. 13, Abb. 14) Zwei Drittel ($66,7\%$) der Patienten mit einem Ki67-Index $>20\%$ überlebten in einem Beobachtungszeitraum von 29 Monaten. Anhand dieser Ergebnisse wird deutlich, dass mit steigendem Ki67-Index die Überlebenszeiten der Betroffenen abnehmen. Diese Beobachtung unterstützt die

prognostische Aussagekraft des Proliferationsindex in dieser Patientenbeobachtung und ebenso in anderen veröffentlichten Analysen. (8, 10, 12, 17) Scarpa et.al führten 2010 eine Gesamtanalyse von f- und nf-PNEN durch. Anhand deren Untersuchung überlebten in dem Patientenkollektiv nach der aktuell gültigen Klassifikation nach 5 Jahren 90%, 63% und 12% entsprechend der kategorialen Einteilung. (15) Diese Ergebnisse verdeutlichen ebenso den Abfall der Überlebensrate in den ersten beiden Kategorien sowie die Heterogenität und erhöhte Mortalität der G2 klassifizierten PNEN.

Nicht nur in der Überlebenszeitanalyse konnte die prognostische Wertigkeit des Ki67-Index nachgewiesen werden, da auch die Wahrscheinlichkeit für synchrone LK- und Leberfernmastasen mit zunehmendem Ki67-Index anstieg. Im Patientenkollektiv der nf-PNEN war der Anteil von synchronen LK-Metastasen signifikant zunehmend mit steigendem Ki67-Werten und entsprechender kategorialer Einteilung ($p=0,000$). (vgl. Tbl. 31) Während bei Patienten mit einem Ki67-Index von $<3\%$ in 22,5% ($n=9$) ein positiver Lymphknotenstatus ermittelt wurde, betrug der Patientenanteil bei einem Ki67-Index zwischen 3-20% mehr als die Hälfte (62,9%; $n=39$). Ganze 75% ($n=6$) der Patienten mit Ki67-Werten $>20\%$ hatten synchrone LK-Metastasen. Die These, dass es mit steigendem Ki67-Index mehr synchrone nodale Absiedlungen gibt, konnte mithilfe des nicht-parametrischen Testverfahrens nach Kruskal-Wallis bestätigt werden. Der Test ergab eine mittlere Effektstärke. Die Annahme legt nahe, dass neben der synchronen LK-Metastasierung auch die Wahrscheinlichkeit für eine Fernmetastasierung in die Leber mit steigendem Ki67-Index zunahm. Diese Überlegung konnte durch folgende Ergebnisse bestätigt werden: Patienten der 2. Kategorie der aktuell gültigen Einteilung wiesen in 60,3% ($n=38$) synchrone Lebermetastasen auf, während in der 1. Kategorie nur 18,4% ($n=7$) Fälle registriert wurden. Patienten ohne synchrone Lebermetastasen wiesen einen signifikant geringeren Ki67-Index auf als nf-PNEN mit Fernmetastasen in der Leber ($p=0,000$). (vgl. Tbl. 35) Der mittlere Ki67-Index betrug für fernmetastasierte nf-PNEN 12,8%. Patienten ohne synchrone Lebermetastasen hatten einen Mittelwert von 4,8% (vgl. Tbl. 36) Angesichts dieser Ergebnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass sich anhand des Ki67-Index auch die Wahrscheinlichkeit für eine synchrone Metastasierung bei nf-PNEN abschätzen lässt. Die Tatsache hinsichtlich der enormen Häufigkeitszunahme an Lebermetastasen in der 2. Kategorie der aktuell gültigen Einteilung, unterstützt die These, dieses Klassifikationssystem neu zu strukturieren.

Der unspezifische Tumormarker Chromogranin A dient zur Evaluation und Verlaufskontrolle von PNEN. Die Annahme, dass der Marker bei f-PNEN höher sei, konnte anhand dieses Kollektivs nicht bestätigt werden. (4, 16) Ebenso verhielt es sich mit der NSE. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ki67-Index als stetigem, numerischen Merkmal und dem quantitativen Laborparameter Chromogranin A anhand des Patientenkollektivs für f- ($p=0,005$) und nf-PNEN ($p=0,000$) nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen dem Ki67-Wert und dem Patientenalter konnte nicht nachgewiesen werden. (vgl. Tbl. 16)

Ein weiterer Punkt in der Analyse und wichtiger Prognosefaktor stellt die komplette chirurgische R0-Resektion dar. Auch in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Möglichkeit der vollständigen Resektion mit steigendem Ki67-Index abnahm. Des Weiteren ist die Frage nach der Rezidivhäufigkeit von besonderem Interesse. Ein Rezidiv ist definiert als ein lokales Rezidiv im Pankreas, neuen, metachronen LK-Metastasen oder Fernmetastasen nach einer R0-Resektion, welches durch radiologische Bildgebung nachgewiesen wird. Für gut differenzierte PNET wird von einer Rezidivrate von bis zu 17% berichtet. (17) Innerhalb des Beobachtungszeitraumes entwickelten insgesamt 33,7% ($n=33$) der komplett resezierten nf-PNEN ein Rezidiv. Die Analyse der Rezidivhäufigkeit von nf-PNEN ergab, dass 46,5% ($n=20$) der Patienten mit einem Ki67-Index zwischen 3-20% ein Rezidiv nach einer R0-Resektion entwickelten, wohingegen bei Werten $<3\%$ nur bei 15,6% ($n=5$) eine Progression im Sinne eines Rezidivs zu verzeichnen war. Eine Studie von 2018 kam zu ähnlichen Häufigkeitsangaben, wie in dieser Arbeit dargestellt. (17) Das Risiko für ein Rezidiv lag im Patientenkollektiv der nf-PNEN bei einem Ki67-Index zwischen 3-20% bei 46,5%. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Test bestätigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv mit steigendem Ki67-Index signifikant erhöht war ($p=0,030$). (vgl. Tbl. 48) Das Risiko ein Rezidiv zu entwickeln war für Patienten mit Ki67-Werten zwischen 3-20% dreimal so hoch als bei einem Ki67-Index von $<3\%$ (Relatives Risiko 3,0; vgl. Tbl. 49). In einem Vergleich der ersten beiden Kategorien der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung, mit den entsprechenden Ki67-Index Grenzwerten von $<3\%$ und 3-20%, unterschied sich das rezidivfreie Überleben der nf-PNEN signifikant voneinander ($p=0,000$). (vgl. Tbl. 44) Die meisten Rezidive der nf-PNEN traten in Form von metachronen Lebermetastasen auf (78,8%, $n=26$). Andere wissenschaftliche Veröffentlichungen berichten ebenfalls davon, dass eine metachrone Fernmetastasierung in über 50% als häufigste Rezidiv-Form auftrat. (17,

153) Das Auftreten eines Rezidivs wurde häufig innerhalb der ersten 2-5 Jahre nach der chirurgischen Resektion dokumentiert. Einer Ausführung von Genc et. al von 2018 zufolge, lag die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs bei durchschnittlich 31,7 Monaten. (17) Über einen Zeitraum von 10 Jahren nahm die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ab, sie blieb aber bestehen. (2, 17) Im Patientenkollektiv der nf-PNEN betrug die rezidivfreie Überlebenszeit nach 5 Jahren 77,8%. In einem Review von 2016 wurde für denselben Zeitraum eine Rate von 76,8% beschrieben, allerdings muss hier kritisch angemerkt werden, dass in dieser Beobachtung auch f-PNEN mit einbezogen wurden. Weitere Ansätze konnten ähnliche rezidivfreie Überlebensraten zwischen 78-81% nach 5 Jahren für PNEN ermitteln. (153) Durch eine gemeinsame Analyse von f- und nf-PNEN wird die Zuordnung und eine Vergleichsanalyse erschwert. In der Gruppe der nf-PNEN betrug die mediane Zeitspanne bis zur Registrierung eines Rezidivs 100 Monate. Es fiel auf dass die meisten Rezidive der nf-PNEN zwischen 5 und 10 Jahren auftraten. Angesichts der Erkenntnisse aus vorangegangenen Fachpublikationen (17, 153) und dieser Dissertation kann geschlussfolgert werden, dass eine Tumornachsorge von mindestens 10 Jahren oder sogar lebenslang erfolgen sollte.

Die wichtigsten Prädiktoren für das Überleben sind das Erkrankungsstadium und der Differenzierungsgrad, ermittelt aus dem Ki67-Index. In der Analyse der aktuell gültigen Klassifikation von nf-PNEN an der Universitätsmedizin Mainz konnte nachgewiesen werden, dass der Ki67-Index einen signifikanten Einfluss auf das Überleben von nf-PNEN hat. Darüber hinaus existieren signifikante Zusammenhänge zwischen steigenden Ki67-Indices und den prognostischen Einflussfaktoren der synchronen LK- und Fernmetastasierung als auch in Bezug auf das rezidivfreie Überleben. Dabei sollte die Mitoserate, welche neben dem Ki67-Index ein weiteres Kriterium zur Klassifikation der PNEN ist, nicht außer Acht gelassen werden. An dieser Stelle ist jedoch kritisch anzumerken, dass in der gesamten Patientengruppe eine Ermittlung des mitotischen Index bei lediglich 37,5% (n=88) erfolgte. Daher konnte die Mitoserate in der Dissertation nur am Rande behandelt werden. Die Fachliteratur zeigte zudem folgendes Problem auf, dass unter Verwendung der tumorspezifischen Mitoserate NEN unter-graduiert werden können. Aufgrund dieser Überlegung wird der Ki67-Index als besserer prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben postuliert. (8, 14) Das klinische Verhalten der PNEN spiegelt nicht unbedingt das klinische Outcome wider. (161) Das aktuelle Klassifikationssystem ist gut, um prognostische Aussagen treffen

zu können aber weniger gut für die Vorhersage des Therapieansprechens, so aktuelle Hypothesen. (12) Die Überlegung neue Grenzen für das Grading nach dem Ki67-Index festzulegen, ist Thema in verschiedenen wissenschaftlichen Ausarbeitungen. (17, 31, 162) Diese Annahme kann damit begründet werden, da zum einen die Abgrenzung zwischen G1 und G2 Neoplasien nicht immer eindeutig ist und zum anderen zeigten auch die als gut differenzierten G1 Neoplasien in klinischen Studien ein hohes infiltratives Wachstum sowie eine frühzeitige Fernmetastasierung. Eine Beobachtung, die auch im Patientenkollektiv der nf-PNEN an der Universitätsmedizin Mainz gemacht werden konnte, da die ÜLR für G1 Tumore über einen Zeitraum von 10 Jahren auf 80% abfiel (vgl. Tbl. 8). Des Weiteren umfasst die Gruppe der G2 klassifizierten PNEN eine zu große Spannweite des Ki67-Index. Zum anderen vertrat die 2. Grading-Kategorie den mehrheitlichen Anteil der diagnostizierten nf-PNEN im Patientenkollektiv. Innerhalb der 2. Klassifikationskategorie zeigte sich oftmals ein heterogenes Verhalten. Diese Aspekte sollten berücksichtigt werden für die Festlegung therapeutischer Strategien und prognostischer Aussagen. (11-15, 19, 22, 160) Die exakte Ki67-Indexermittlung, die entweder manuell oder mittels Computersoftware erfolgt, kann nach Expertenmeinungen fehlerbehaftet sein. Bei Grenzwerten des Ki67-Index von <5%, 5-10% oder 5-20% könnten diese Inter- und Intraobserver Variabilität ggf. zuverlässiger widergespiegelt werden. (163) Die Ergebnisse der Klassifikationsanalyse dienen als Grundlage zur Erprobung neuer Ki67-Index-Modelle, um das Therapiemanagements und die Prognoseabschätzung für betroffene Patienten zu optimieren. Die Modellerprobung beschränkt sich dabei ausschließlich auf das Kollektiv der nf-PNEN. Dieses Vorgehen kann folgendermaßen begründet werden: die Gruppe der f-PNEN bestand zu 76,3% aus den größtenteils gutartigen Insulinomen, was folglich zu einer verbesserten Gesamtanalyse der erfassten PNEN in den Kategorien des Grading, der Klassifikation nach dem Ki67-Index, synchronen Metastasierung und Überlebenszeiten führen würde.

9.6 Modellversuche

Die Tumorheterogenität der nf-PNEN kann durch deren breite Streuung des Ki67-Index beschrieben werden. Diese weite Spanne innerhalb der Grading-Kategorien, besonders der 2. Kategorie, und der Umgang mit dieser Tatsache waren und sind noch immer ein Thema von großem wissenschaftlichem Interesse. Neben den Neuerungen innerhalb der 3. Grading-Gruppe von 2017, existieren ähnliche Überlegungen für das Verhalten von PNEN mit Ki67-Indices <20%. Mehrere Studien berichten von einer

besseren Unterscheidung zwischen G1 zu G2, wenn man den Ki67-Index auf 5% anheben würde. Die Frage nach einer Veränderung in der Klassifikationseinteilung von PNEN ist von besonderem Interesse, um eine Progression oder ein Rezidiv vorhersagen zu können. (11, 15, 17, 19, 22, 160, 162, 164-166) Zudem wurde bereits in Berichten der ENETS zwischen low-G2 und high-G2 PNEN unterschieden, allerdings ohne die Angabe eines bestimmten Grenzwertes. (15-17, 19) Andere Meinungen aus Fachpublikationen sehen in einer Modifizierung des Grading-Systems keinen Vorteil für PNEN. Das Grading und die lokale Tumorresektion zeigten sich in zahlreichen Ausarbeitungen als prognostisch relevant und stellten somit eine erneute Überarbeitung der Tumorklassifikation in Frage. (162, 167) Ein Ki67-Index von 10% wird häufig von Onkologen verwendet und ist ebenfalls der Grenzwert, bis wann eine Lebertransplantation als ultimo Ratio möglich wäre. (17)

Im Mittelpunkt dieser Dissertation stehen die angewandten Modellversuche im Vergleich mit der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index. Diese Modellerprobungen verfolgen das Ziel, neue Ki67-Index Grenzwerte zu finden, um n-PNEN besser einzuteilen hinsichtlich der Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung. In einer veröffentlichten retrospektiven Studie von 2016 sind die folgenden Modelle 1 und 2, wie in dieser Ausarbeitung ähnlich angewandt worden und mit der aktuellen WHO Klassifikation verglichen worden. Dabei erzielten diese beiden Modelle in der Veröffentlichung eine höhere prädiktive Power als die aktuell gültige Einteilung. (162)

9.6.1 Modell 1

Falconi et. al appellierten 2016 für eine Anhebung der Ki67-Index-Schwelle von 3% auf 5% für eine bessere Differenzierung zwischen G1 und G2 Neoplasien. Begründet wurde dieser Vorschlag aufgrund der heterogenen Spannweite der G2 klassifizierten Neoplasien. Dadurch soll eine verbesserte Unterscheidung zwischen einer geringen Proliferation und den Neoplasien mit einer erhöhten Proliferationsrate und Progressionstendenz ermöglicht werden. (16) Durch eine Anhebung des Grenzwerts auf 5% zwischen G1 zu G2 Neoplasien konnten in klinischen Studien bereits Unterschiede hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der Aussagekraft von prognostischen Faktoren beobachtet werden. (15, 17, 22, 168) PNET weisen häufig einen Ki67-Index <5% auf. (169)

Die Diskussion, ob das histologische Grading-System effektiv ist, um das Verhalten gut differenzierter Neoplasien vorherzusagen, wurde bereits anhand hypothetischer Modelle geprüft. (17, 31, 162) Darauf aufbauend wurde das Modell 1 für die nf-PNEN konstruiert. Der Grenzwert für die 1. Kategorie des Grading wurde hierbei von <3% auf <5% angehoben, sodass die Gruppe der nf-PNEN G1 vergrößert wurde. Dass der Grenzwert in diesem Modellversuch auf <5% gewählt wurde, kann dadurch begründet werden, dass in der Analyse des Patientenkollektives von nf-PNEN insgesamt 23,9% (n=28) ein Ki67-Index von 5% aufwiesen. Es konnte beobachtet werden, dass ab einem Ki67-Index von 5% die Fernmetastasierung in die Leber deutlich zunahm. Der Anteil an Lebermetastasen bei einem Ki67-Index war gleich dem bei einem Indexwert von 10%. Der entscheidende Aspekt den Grenzwert für G2 Neoplasien auf 5% anzuheben, ergab sich allerdings in der Betrachtung des Auftretens eines Rezidivs nach kompletter chirurgischer Resektion. So entwickelten 63,2% (n=12) der nf-PNEN mit einem Ki67-Index von 5% ein Rezidiv nach R0-Resektion.

Durch die Umsetzung des Modell 1 wurde die 1. Kategorie auf 43,6% (n=51) gegenüber 35,9% (n=42) in der aktuell gültigen Einteilung vergrößert. Der Anteil der 2. Kategorie betrug bei Ki67-Indices zwischen 5-20% knapp 50% (49,6%, n=58). Die Häufigkeitsverteilung für Ki67-Werte >20% blieb für nf-PNEN in Modell 1 und 2 gleich groß, wie in der gültigen Klassifikation nach der WHO von 2010/2017. (vgl. Abb. 16) Ebenso verhielt es sich in den Punkten der Überlebenszeitanalyse, synchronen Metastasierung, Resektionsstatus und Häufigkeitsverteilung für ein Rezidiv der 3. Kategorie der Klassifikationseinteilung.

Die Überlebenszeitanalyse in Modell 1 ergab einen signifikanten Unterschied (p=0,05). (vgl. Tbl. 14) Nf-PNEN mit einem Ki67-Index <5% hatten im Patientenkollektiv eine verringerte ÜLR als in der aktuell gültigen Einteilung. So betrug das 5-Jahresüberleben 88,8% im Vergleich zu 95,7% und nach 10 Jahren lebten noch 82,0% zu vergleichsweise 87,0%. Nach 10 Jahren überlebten in beiden Klassifikationseinteilungen der 2. Kategorie <50% der Patienten mit einem dokumentierten medianen Überleben von jeweils 101 Monaten. (vgl. Tbl. 13 & 14) 2010 definierten Scarpa et al. und Genc et al. 2018 in ihren Ausführungen die 1. Gruppierung von PNEN durch einen Ki67-Index Bereich zwischen 0-5%. In diesen Arbeiten wurden allerdings f- und nf-PNEN gemeinsam analysiert. Die 10-Jahresüberlebensrate von 82-91% fiel daher ähnlich dieser Auswertungen aus, trotz des Einschlusses der überwiegend gutartigen Insulinome. Bei Ki67-Indices >5-20%

fiel das Überleben im Folgenden auf 26% ab. (15, 17) Diese Beobachtungen ließen vermuten, dass eine weitere Unterteilung, wie in Modell 2 angewandt, wichtige Vorteile für die Überlebenszeitabschätzung von nf-PNEN bringen könnte. Durch die Anhebung des Grenzwertes vergrößert sich die 1. Klassifikationskategorie.

Der folgende Abschnitt thematisiert die Häufigkeitsverteilung von synchronen Metastasen in Modell 1. Dabei ergaben sich zum Unterpunkt der synchronen LK-Metastasierung keine großen Unterschiede zwischen der 2. Kategorie des Modell 1, mit Ki67-Indices zwischen 5-20%, und der aktuell gültigen Einteilung, mit Ki67-Werten zwischen 3-20%. Der Anteil von positiven LK-Metastasen betrug in beiden Systemen rund 62%. (vgl. Abb. 33 & 34) Die Gruppe der G1 Neoplasien, mit einem Ki67-Index <5%, vergrößerte sich von 22,5% (n=9) auf 30,6% (n=15). Eine Fachpublikation von 2018 konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Ki67-Kategorien von 0-5% und 6-20% bezüglich synchroner LK-Metastasen nachweisen. (17) Die genannten Ergebnisse zeigten Parallelen zu denen im Patientenkollektiv der nf-PNEN, da auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen den ersten beiden Kategorien des Modell 1 und den Kategorien der LK-Status (N0 vs. N1) nachgewiesen werden konnte (p=0,004). (vgl. Tbl. 57 S. 137) Ein weiterer Punkt auf den eingegangen werden soll ist die Analyse der synchronen Fernmetastasierung in die Leber. Es konnten ebenfalls signifikante Zusammenhänge nachgewiesen werden (p=0,008). (vgl. Tbl. 58 S. 137) Durch die Anhebung des Ki67-Index auf 5% kam es zu einer Zunahme innerhalb der 1. Gruppierung von 18,4% (n=7) auf 28,3% (n=13) der synchronen Lebermetastasierung. (vgl. Abb. 39 & 40)

In verschiedenen klinischen Analysen über PNEN beobachtete man für Tumore mit einem Ki67-Index von 6-20% ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv innerhalb der ersten 5 Jahre nach Erstdiagnose. Zudem wurde eine insgesamt geringere ÜLR nachgewiesen. (17, 22, 85) Die Analyse dieser Arbeit beschränkte sich wie bereits erläutert nur auf Patienten mit nf-PNEN. Bei einem Ki67-Index zwischen 5-20% hatten Betroffene im Beobachtungszeitraum ein Risiko von 48,7% für ein Rezidiv. Mit einem Ki67-Index <5% lag das Risiko noch bei 16,7% und war damit geringer. Daraus ergab sich ein 3-fach erhöhtes Rezidivrisiko der 2. Modellkategorie gegenüber der 1. Kategorie (vgl. Tbl. 49 & 50). Die Aussage, dass nach einer kurativen R0-Resektion ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv besteht von Patienten mit einem Ki67 >5%, konnte anhand dieser Patientengruppe aus nf-PNEN bestätigt werden. In einer Publikation von 2018 konnte ebenfalls ein 3-fach erhöhtes Risiko für Rezidive von resezierten nf-

PNEN mit Ki67-Indices zwischen 6-20% ermittelt werden. (17) Allerdings muss an dieser Stelle angemerkt werden, dass das relative Risiko für ein Rezidiv bei einem Ki67-Index zwischen 3-20% gegenüber <3% ebenfalls 3-fach erhöht war in diesem Kollektiv. (vgl. Tbl. 49) Ein Vorteil der erprobten Klassifikation nach Modell 1 im Vergleich zur aktuell gültigen Klassifikationseinteilung ist zu diesem Unterpunkt nicht ersichtlich. Veröffentlichungen von 2011, 2012 und 2018 beschrieben allerdings, dass ein Ki67-Index von 5% effektiver sei in der Vorhersage einer Tumorprogression als die aktuell gültige Klassifikationseinteilung. Diese Modelleinteilung optimierte nach den Meinungen der Wissenschaftler die Fähigkeit zwischen den Patienten zu unterscheiden, welche ein potenzielles Rezidiv entwickeln können und welche nicht. (17, 22, 85)

Anhand der Ergebnisse der Modellerprobung der Variante 1 lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: eine Anhebung des Ki67-Index von 3% auf 5% zur Unterscheidung zwischen G1 und G2 für nf-PNEN, kann eine Verbesserung der prognostischen Wertigkeit bewirken. (22, 168) In der Analyse dieses Kollektivs von nf-PNEN erfolgte eine Anhebung des Ki67-Index auf <5%. Die 2. Kategorie wurde durch den Ki67-Indexbereich zwischen 5-20% definiert. Es konnten hierbei nur geringe Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen zwischen der aktuell gültigen Ki67-Index Klassifikation und dem Ki67-Index-Modell 1 demonstriert werden. So wurde die 1. Modellkategorie vergrößert. Bei einem Ki67-Index Grenzwert von <5% für G1 nf-PNEN konnte eine Zunahme der synchronen LK- und Lebermetastasierung von 22,5% (n=9) auf 30,6% (n=15) und von 18,4% (n=7) auf 28,3% (n=13) beobachtet werden. Diese Erkenntnisse verdeutlichen, dass die 1. Grading-Kategorie zur Abschätzung der Überlebenszeitprognose und Rezidiv-Wahrscheinlichkeit von nf-PNEN nicht vernachlässigt werden sollte. Ein Ki67-Index von 5% zeigte in den statistischen Analysen eine Zunahme von Metastasierungen und Mortalität. Die Gruppeneinteilung der ersten beiden Kategorien des Modell 1 bleibt wie die aktuelle WHO-Klassifikationseinteilung zu groß, um nf-PNEN optimal risikoadaptiert einordnen zu können.

Ein Grenzwert von 5% ist demnach besser geeignet, um G2 Neoplasien zu klassifizieren als ein Ki67-Index von 3%, aber um diese Situation noch weiter zu optimieren, erfolgte in einer 2. Modellerprobung die Unterteilung der G2 Neoplasien, speziell mit einer Untergliederung in Bereichen von Ki67-Indices <6%. Dieses theoretische Konzept wurde im Modellversuch 2 praktisch umgesetzt mit dem Ziel das

potenzielle Verhalten von nf-PNEN noch genauer beschreiben und abschätzen zu können.

9.6.2 Modell 2

Besonders das Verhalten der G2-Neoplasien von nf-PNEN und auch f-PNEN ist sehr unterschiedlich, da es, wie in der vorangegangenen Analyse bereits verdeutlicht, eine sehr heterogene Gruppe ist. (12) Ein Problem ist die inter- und intratumorale Heterogenität. Das wirft die Frage auf, ob neben der Optimierung der Klassifikationseinteilung, die gesamte Proliferationsrate richtig erfasst wird. Nach den Definitionen des Grading nimmt man den höchsten Ki67-Index, der im gesamten Präparatschnitt identifiziert wird. (10, 83) Es stellt demnach eine Herausforderung dar, die richtige Klassifikationskategorie zu bestimmen, wenn der Ki67-Index zwischen zwei Graden liegt. (168) Im Vergleich der Ergebnisse aus Modell 1 und der aktuell gültigen Klassifikation konnten bereits geringe Unterschiede deutlich gemacht werden. Allerdings bieten sich weitere Untersuchungen besonders für nf-PNEN mit Ki67-Indices $<6\%$ an, zumal ihr Verhalten und das Malignitätspotenzial sehr unterschiedlich sein können. Daher erfolgte eine Aufspaltung der 2. Grading Kategorie in zwei Gruppen. In einer Publikation von 2016 wurden low-G2 Neoplasien mit einem Ki67-Index zwischen $2- <5\%$ und high-G2 Neoplasien mit einem Ki67-Index zwischen $5-20\%$ definiert. G1 Neoplasien waren in diesem Versuchsbeispiel mit einem Ki67-Index von $<2\%$ klassifiziert wurden. Es wurden nicht ausschließlich nur nf-PNEN eingeschlossen, sondern auch funktionelle Neoplasien des Pankreas. (162) Wünschenswert wäre ein Vergleich der Ergebnisse dieses Kollektivs mit PNEN gleicher Funktionalität. Dieser Modellversuch wurde auch an dem retrospektiv analysierten Patientenkollektiv der Universitätsmedizin Mainz angewandt, allerdings nur für die nf-PNEN und in abgewandelter Form.

Das Modell 2 umfasste die Gruppe der G2a Neoplasien, mit einem Ki67-Index zwischen $2-5\%$. G2b Neoplasien wurden durch die Abwandlung des Ki67-Bereichs von $>5-20\%$ definiert. Die 1. Kategorie des Modell 2 mit einem Ki67-Index $<2\%$ wurde in diesem Konzept als G1 bezeichnet. Auch in diesem Modellversuch blieb der Anteil der Betroffenen von nf-PNEN mit einem Ki67-Index $>20\%$ gleich zu der Häufigkeitsverteilung in der aktuell gültigen Einteilung von 2010/2017 ($6,8\%$, $n=8$). Kennzeichnend für das Modell 2 war, dass nf-PNEN mit Ki67-Indices $<6\%$ besser unterteilt werden konnten. Eine besonders wichtige Erkenntnis ergab sich aus den

Häufigkeitsverteilungen in Modell 2, da sich daraus die wichtige Bedeutung und prognostische Bewertung für Patienten mit niedrigen Ki67-Werten ergab. Die nf-PNEN konnten zum Großteil als G2a klassifiziert werden (38,5%, n=45). Die Gruppe der G1 Neoplasien verminderte sich auf <30% (29,1%, n=34) im Vergleich zu knapp 36% (35,9%, n=42) in der aktuell gültigen Ki67-Einteilung. Ein Viertel der nf-PNEN (25,6%, n=30) wurden in die Kategorie G2b eingruppiert. (vgl. Abb. 12 & 17) Durch den mehrheitlichen Anteil der G2a-Neubildungen, stellte sich die Frage, wie sich diese Gruppe der nf-PNEN verhielt hinsichtlich synchroner Metastasierung, Überleben und Rezidivhäufigkeit.

Die ÜLR unterschieden sich signifikant ($p=0,043$) voneinander. Für Patienten mit einem Ki67-Werten <2% war die Überlebenszeitanalyse sehr gut. Nach einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren lebten noch >94%. Verglichen mit der ÜLR in der 1. Kategorie der aktuell gültigen Klassifikation, welche auf 87% abfiel. (vgl. Tbl. 13 & 15) Die Kaplan-Meier-Analyse ergab für nf-PNEN G2a ein medianes Überleben von 101 Monaten. Nach 5 Jahren kam es zu einem Abfall der ÜLR auf 89,1% und nach 10 Jahren fiel die ÜLZ auf 49,7% ab. Die genannten Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse zeigen Parallelen der Erkenntnisse zu der 2. Kategorie der aktuell gültigen Klassifikationseinteilung, da es ebenfalls zu einem Abfall der 10-Jahresüberlebensrate auf unter 50% kam. Eine eindeutige Antwort, warum die 10-Jahres-ÜLR der G2b-Neoplasien mit 59,3% allerdings über der der G2a lag, konnte nicht eruiert werden. Die Gruppe der klassifizierten G2a nf-PNEN machte jedoch den mehrheitlichen Anteil an Patientenfällen aus. Aus der durchgeführten ÜLZ-Analyse von Modell 2 lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: die Einteilung nach dem Modellversuch 2 demonstriert eine Veränderung in der prognostischen Überlebenszeitabschätzung besonders für nf-PNEN mit einem Ki67-Index zwischen 2-5%. Der deutliche Abfall des Überlebens für nf-PNEN, die G2a klassifiziert wurden, zeigte dass diese Patientengruppe nicht vernachlässigt werden sollte.

Darauf aufbauend wird im folgenden Abschnitt untersucht, wie häufig synchrone Metastasen in den entsprechenden Kategorien auftraten und ob sich hierbei ein zunehmender Trend darstellte. 18,7% (n=6) der nf-PNEN mit einem Ki67-Index <2% wiesen positive synchrone regionale LK-Metastasen auf. In der 1. Kategorie der aktuell gültigen Ki67-Einteilung lag der Anteil im Vergleich etwas höher mit 22,5% (n=9). In der 2. Kategorie der aktuell gültigen Klassifikation betrug der Anteil dagegen >60% (62,9%, n=39), was zeigte, dass nf-PNEN G2 eine deutliche Tendenz zur synchronen

Metastasierung aufwiesen. Bei Ki67-Werten zwischen 2-5% hatten mehr als der Hälfte der nf-PNEN (n=23, 52,3%) einen positiver Lymphknotenstatus. In Fällen von Indexwerten >5-20% war der Anteil nochmals zunehmend und lag bei 73,1% (n=19). Anhand dieser Statistik kann man die wichtige Bedeutung einer detaillierten Aufspaltung des Ki67-Index <6% für nf-PNEN erkennen. Es können durch eine Anwendung des Klassifikationsmodell 2 prognostisch verlässlichere Aussagen getroffen werden für nf-PNEN als es in der aktuell gültigen Klassifikation oder dem Modellversuch 1 möglich ist. Im nicht-parametrischen Testverfahren nach Kruskal-Wallis ergab sich eine signifikante Verteilung zwischen den Lymphknotenstatus und den Kategorien des Modell 2 (Chi-Quadrat=25,204; p=0,000), allerdings lediglich zwischen G1 und G2b nf-PNEN (p=0,000). Zwischen G1 und G2a ließ sich kein signifikanter Zusammenhang darstellen (p=0,183). (vgl. Tbl. 59 S. 138) Dennoch sehe ich einen Vorteil in der Klassifikation nach Modell 2. In Bezug auf eine synchrone Lebermetastasierung ließ sich ebenso eine verbesserte Aussage zu diesem Malignitätskriterium treffen. (Chi-Quadrat=24,771; p=0,000) In diesem Punkt ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ki67-Kategorien <2% und 2-5% (p=0,014) sowie <2% und >5-20% (p=0,000). (vgl. Tbl. 60 S.138) Diese Belege unterstützten den Vorteil, den eine Unterteilung der 2. Grading-Kategorie mit sich bringen könnte. Auch in der aktuell gültigen Einteilung zeigte sich im Testverfahren nach Kruskal-Wallis eine signifikante Unterscheidung der 1. zur 2. Kategorie bezüglich des Auftretens synchroner LK- und Lebermetastasen. Um die Bedeutsamkeit der Ergebnisse zu beurteilen, wurden die Effektstärken der Post-hoc-Tests verglichen. Hierbei wurde für das Modell 2 ein stärkerer Effekt ermittelt. (vgl. Tbl .55, 56, 59 & 60 S. 137 & 138) Bei einem Ki67-Wert <2% konnten in 12,9% (n=4) synchrone Lebermetastasen nachgewiesen werden, bei Ki67-Indices <3% betrug der Anteil 18,4% (n=7). G2 Neoplasien mit Ki67-Indices zwischen 3-20% hatten in 60,3% (n=38) Lebermetastasen. In der Analyse der G2a klassifizierten nf-PNEN wurden Anteile von 48,8% (n=21) dokumentiert und bei Ki67-Indices >5-20% sogar Werte von 74,1% (n=20). Modell 2 optimierte damit neben der Abschätzung von LK-Metastasen auch die Evaluation von Lebermetastasen für G2 klassifizierte nf-PNEN als es Modell 1 und die aktuell gültige Klassifikation erfüllen.

Ein weiterer wichtiger Punkt, auf den im Folgenden eingegangen wird, beinhaltet den Tumorprogress. Behauptungen, dass Tumore mit einem Ki67-Index von 6-20% ein höheres Risiko für ein Rezidiv haben, konnte anhand des Modells 1 und der aktuellen

Einteilung bereits gezeigt werden. (17) 51,7% (n=15) der nf-PNEN mit einem Ki67-Index zwischen 2-5% entwickelten ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum. Bei Werten <2% betrug der Anteil dagegen nur 11,5% (n=3). Hieraus resultiert, dass das Risiko für ein Rezidiv bei Patienten mit einem Ki67-Index zwischen 2-5% nicht unbeachtete bleiben sollte. Das Risiko war für nf-PNEN, die G2a klassifiziert wurden 4,5-fach höher als für G1 kategorisierte Neoplasien. (vgl. Tbl. 49 & 50) Modell 2 ermöglicht schlussfolgernd eine zuverlässigere Methode für die Stratifizierung dieser Patienten in geringe und hohe gradige Risikogruppen für die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs.

Das Ziel dieser Arbeit war es eine neue Kategorisierung für G1 und G2 klassifizierte nf-PNET basierend auf dem Ki67-Index vorzuschlagen. Die Analyse belegte, dass eine Modifizierung der Kriterien für G2 eingruppierte nf-PNEN und die weitere Unterteilung der Ki67-Indices <6% vorteilhafter ist. Risikopatienten könnten somit besser identifiziert und eingestuft werden. Die 2. Grading-Kategorie der aktuellen Klassifikationseinteilung nach dem Ki67-Index ist zu umfassend, da geringe und höher gradige maligne Neoplasien in einer Gruppe zusammengefasst werden. (17, 166) Daher wird das Risikoverhalten von nf-PNEN falsch eingeschätzt. Zudem konnte gezeigt werden, dass auch nf-PNEN mit Ki67-Indices <6% häufig metastasieren können. Die Unterteilung dieser 2. Kategorie des Grading in 2 Subgruppen, zeigte eine Überlegenheit für die Risikoabschätzung von nf-PNEN gegenüber der aktuellen Grading-Klassifikation. Patienten mit unterschiedlichen Risikofaktoren konnten so besser eingeteilt werden. Diese Erkenntnisse können hilfreich sein für zukünftige Studien und zur Therapieplanung. Es sollte daher eine Modifizierung der Klassifikationskriterien, insbesondere der G2 Neoplasien für nf-PNEN erfolgen. Die genaue Angabe eines bestmöglichen Grenzwertes kann zukünftig durch weitere Berichte aus speziellen Zentren, welche diese Tumore behandeln, ergänzt, evaluiert und in Zusammenschau der Evidenz festgelegt werden. Dafür sind prospektive klinische Studien notwendig. Eine Ausweitung der Grenzwertproben für NEN anderer Organsysteme kann gegebenenfalls hilfreich sein hinsichtlich dieser Fragestellung und Entscheidungsfindung.

9.7 PNEN G3

Ein Ki67-Index >20% ist ein starker Prädiktor für eine Tumorprogression und reduziertes Überleben. In wissenschaftlichen Veröffentlichungen wird für Patienten mit G3 Neoplasien von einem 5-Jahresüberleben von weniger als 30% berichtet. (99, 151)

Im Patientenkollektiv wurden insgesamt 15 Patienten (7,0%) als G3 eingruppiert. Lediglich 2,7% (n=2) der f-PNEN wurden der 3. Kategorie des Grading zugeordnet. Nf-PNEN waren in 9,4% (n=13) der Fälle G3 Neoplasien. Die Überlebenszeitanalyse der nf-PNEN G3 ergab, dass nach 1 Jahr die ÜLR 80,8% betrug. Über einen Beobachtungszeitraum von insgesamt 57 Monaten, das entspricht 4,75 Jahren, wurde eine ÜLR von 67,3% dokumentiert. (vgl. Tbl. 8, Abb. 9) Eine längerfristige Angabe der ÜLZ war aufgrund der kleinen Patientengruppe in dieser Arbeit nicht möglich. Kennzeichnend war, dass die große Mehrheit, das heißt insgesamt 84,6% (n=11), der nf-PNEN G3 sich in einem Stadium 4 bei Erstdiagnose befanden und 15,4% (n=2) in einem Stadium 3. (vgl. Tbl. 10) In der klinischen Praxis wurde, basierend auf langjährigen Beobachtungen, eine Tumorgruppe dokumentiert, welche diskordant war zu ihrer ursprünglichen Gewebsdifferenzierung und den Proliferationsmarkern. Diese Gruppe ist gegenwärtig von großem Interesse. PNEN mit einem Ki67-Index >20% wurden zuvor laut der WHO Definition von 2010 als NEC bezeichnet. Basis der Beobachtungen ist es, dass es neben Tumoren mit schlecht differenzierten Eigenschaften auch Neubildungen gibt, die gut differenzierte Eigenschaften aufweisen. Aus diesem Grund publizierte die WHO 2017 den Begriff „Pancreatic neuroendocrine tumor grade 3“ (6, 44). Diese Definition kennzeichnet PNEN G3 mit gut differenzierten Eigenschaften und einem Ki67-Index zwischen >20-50%. Die neue Kategorie stellt einen großen Fortschritt in der Klassifikation von PNEN dar und nimmt eine besondere Stellung ein in der prognostischen Risikoabschätzung und bestmöglichen Therapieauswahl für G3 klassifizierte PNEN. (55) NEN mit schlecht differenzierten Eigenschaften und einen Ki67-Index >20% werden als NEC definiert. NEC können auch einen Ki67-Index <50% aufweisen, dieses ist jedoch sehr selten. In Anlehnung an die Publikation von Klöppel et. al 2017 (44, 80) und basierend auf den Neuerungen der Definition G3 klassifizierter PNEN in NET G3 und NEC G3, erfolgte eine analytische Anwendung dessen anhand des Patientenkollektivs. Es wurden 6 Patienten mit gut differenzierten Eigenschaften und einen Ki67-Index zwischen >20-50% diagnostiziert. 2 Patienten hatten einen Ki67-Wert >50% und wurden folglich als NEC G3 eingestuft. Das mediane Überleben von Patienten mit nf-PNET G3 betrug 13 Monate. Innerhalb der Gruppe von nf-PNEC wurde bis zum Abschluss der Nachbeobachtung kein Versterben von einem der Patienten dokumentiert. Daher kann keine endgültige Aussage zu der Überlebensprognose von nf-PNET G3 und nf-NEC G3 getroffen werden. Auf eine detaillierte Überlebenszeitanalyse kann im Rahmen

dieser Arbeit nur im sehr begrenzten Umfang eingegangen werden, da die Fallzahlen für registrierte nf-PNEN G3 zu gering waren im Patientenkollektiv.

Aktuellen Ausführungen zu folge, konnte für lokalisierte und nicht metastasierte G3 Neoplasien, die reseziert wurden, eine 5-Jahres ÜLR von 43% erzielt werden. Bei lokal-resektablen G3 Karzinomen sollte nach wissenschaftlichen Meinungen, eine chirurgische Intervention eine erste Option sein. Problematisch schien allerdings das erhöhte Risiko für ein Rezidiv. (170, 171) In der Patientengruppe unterzogen sich 61,5% (n=8) der G3 klassifizierten nf-PNEN einer chirurgischen Intervention. Nf-NET G3 mit einem Ki67-Index >20-50% wurden in 83,3% (n=5) der Fälle operiert. Bei 2 Betroffenen, der nf-NET G3, konnte eine komplette R0 Resektion erreicht werden, wobei ein Patient im Verlauf ein Rezidiv entwickelte. Bei 2 Patienten wurde eine R1 Situation erzielt und 1 Patient wurde intraoperativ als irresektabel eingestuft. Von den beiden nf-PNEC konnte bei 1 Betroffenen der Tumor komplett reseziert werden. Interessanterweise hatten beide nf-NEC mit einem Ki67-Index >50% Fernmetastasen, während bei Ki67-Indices zwischen >20-50% 83,3% (n=5) LK- Metastasen aufwiesen und bei 66,7% (n=4) Fernmetastasen in der Leber diagnostiziert wurden. Diese Beobachtungen bestätigen die Überlegungen der Fachpublikationen und sind somit ein weiteres Argument für die Unterteilung der G3 Neoplasien nach der WHO-Modifikation von 2017.

Aufgrund der geringen Fallzahl ist eine detaillierte Analyse von nf-PNEN G3 begrenzt. Aus diesem Grund konnten in dieser Arbeit auch keine eindeutigen Aussagen zur Prognose- und Überlebenszeitabschätzung getroffen werden. Zur Kontrolle lokaler Symptome oder zur Vorbeugung von Tumorkomplikationen ist eine chirurgische Intervention von PNET G3 induziert. Hierbei besteht die Möglichkeit das Überleben zu verlängern und die Überlebensqualität zu verbessern. Bei PNEC G3 ist eine chirurgische Behandlung nur in seltenen Fällen möglich und gerechtfertigt. (41)

9.8 Die Tumorgöße von PNEN

Eine weitere zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, welchen Einfluss die Tumorgöße auf die Malignität von nf-PNEN hat und welches therapeutische Vorgehen bei kleinen PNEN $\leq 2\text{cm}$ angezeigt ist. Neben dem Ki67-Index als prognostischen Faktor, wird auch der Tumordurchmesser in vielen Veröffentlichungen als eine Einflussgröße für die Mortalität und Rezidiv-Wahrscheinlichkeit angegeben. (17, 32, 45, 64, 85, 102) Nf-PNEN waren im mittleren Tumordurchmesser größer (3,85cm) als

f-PNEN (2,17cm). Der Anteil nf-PNEN mit einer Größe >2cm betrug im Kollektiv 70% (n=91) und ein Drittel (34,6%; n=45) war >4cm groß. 45,9% (n=34) der f-PNEN hatten einen Durchmesser zwischen 1-2cm, wobei Insulinome in 76,8% (n=43) \leq 2cm groß waren. In Fachpublikationen waren Insulinome in 80% ebenfalls nicht größer als 2cm. (58, 59) Gastrinome hingegen waren in 77,8% (n=7) >3cm groß. Die seltenen f-PNEN im Patientenkollektiv waren im Mittel 4,06cm groß. (vgl. Abb. 18, Tbl. 18) Gastrinome, Glukagonome sowie hormonell inaktive Neoplasien sind nach Literaturangaben meist >2cm und zeigten dabei häufig auch ein malignes Verhalten. (22, 60) Diese Aussagen konnten auch anhand des hiesigen Patientenkollektivs bestätigt werden.

Der Tumormarker Chromogranin A soll mit der Tumormasse und mit zunehmenden Tumolvolumen ansteigen. (172) Auf Grundlage dieser Aussage erfolgten Korrelationsberechnungen zwischen dem Tumordurchmesser und dem Ki67-Index, sowie spezifischen Laborwerten von PNEN. Anhand des Patientenkollektivs von nf-PNEN konnte keine signifikant nachweisbare Korrelation zwischen den quantitativen Merkmalen der Tumorgöße und dem Laborparameter Chromogranin A festgestellt werden. (p=0,053). (vgl. Tbl. 17) Eine weitere Annahme lautet, dass mit steigender Tumorgöße auch der Ki67-Index sowie die Verteilung in den Kategorien des Grading steigen. Im Patientenkollektiv der nf-PNEN ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und den Kategorien des Grading (p=0,039). Allerdings zeigten sich in Post-hoc-Tests lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Tumordurchmessern der G1 und G2 Kategorien (p=0,040). (vgl. Tbl. 20) Die These, dass mit steigendem Ki67-Index die Verteilung über die Kategorien des Tumordurchmessers ansteigt, konnte ebenfalls mithilfe nicht-parametrischer Tests signifikant bestätigt werden (p=0,000). (vgl. Tbl. 22 & 23) In Studien bestätigte sich gleichermaßen eine Korrelation zwischen Ki67-Index und Tumorgöße. (17, 45, 85, 155) Nf-PNEN mit einem Ki67-Index <3% hatten in 35,7% (n=15) einen Durchmesser zwischen 1-2cm. 66,7% (n=4) hatten bei einem Ki67-Index >20% einen deutlich größeren Tumordurchmesser zwischen 3-4cm. Fast die Hälfte der nf-PNEN (48,1%; n=26) mit Ki67-Werten zwischen 3-20% waren größer als 4cm. (vgl. Abb. 22) In den erprobten Modellen 1 und 2 zeigte sich wie in der aktuellen Klassifikationseinteilung eine steigende kategoriale Ki67-Einteilung mit zunehmender Tumorgöße. In Modell 1 hatten Patienten mit einem Ki67-Index <5% in 46,9% (n=23) einen Durchmesser \leq 2cm. Bei Werten >5-20% betrug der Durchmesser in 80,9% (n=42) >2cm. (vgl. Abb. 23 & 24) Mithilfe des Modell 2 konnte verdeutlicht werden, wie die Tumorgöße und

der Ki67-Index zunahm. 55,9% (n=19) der 1. Modellkategorie hatten eine Größe ≤ 2 cm. Fast 90% (87,5%, n=21) der nf-PNEN mit Ki67-Indices zwischen >5 -20% hatten Tumorgößen >2 cm. (vgl. Abb. 25 & 26) Das 2. Modell kann folglich auch eine zuverlässigere Aussage treffen zwischen dem Tumordurchmesser und dem Ki67-Index.

Ein weiteres Thema, welches von besonderem wissenschaftlichem Interesse ist, beinhaltet den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Wahrscheinlichkeit einer LK-Beteiligung, besonders bei nf-PNEN. (32, 96, 116) Es gibt wissenschaftliche Veröffentlichungen, die eine signifikante Beziehung zwischen der Tumorgöße und dem LK-Status ergeben haben. (32, 85, 96, 119) Man kam zu der Erkenntnis, dass mit steigendem Tumordurchmesser häufiger synchrone LK-Metastasen sowie Lebermetastasen diagnostiziert wurden. Ein kleiner Tumordurchmesser schließt ein malignes Verhalten allerdings auch nicht aus. (29, 96) Im Patientenkollektiv wurden bei einer Größe von <1 cm zwar keine Lymphknotenmetastasen bei nf-PNEN diagnostiziert, dennoch wies 1 Patient bei Erstdiagnose eine synchrone Lebermetastasierung auf. In veröffentlichten Analysen wurden bei nf-PNEN mit einem Durchmesser zwischen 1-2cm in 6-33% Lymphknotenmetastasen gefunden. (42, 45) PNET ≤ 2 cm hatten in Beobachtungen zwar ein geringeres, aber vorhandenes Risiko von 5-33% für LK-Metastasen. Synchrone Lebermetastasen traten in bis zu 11% der Fälle auf. (29, 32, 98, 112, 124, 160) Diese Analyseberichte sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus dem Kollektiv der nf-PNEN. Bei einem Durchmesser zwischen 1-2cm hatten 7,0% (n=4) LK-Metastasen und in 8% wurden (n=4) synchrone Lebermetastasen diagnostiziert. Bei einer Größe ≤ 2 cm hatten 12,9% (n=4) der nf-PNEN LK-Metastasen und 14,3% (n=5) Lebermetastasen. (vgl. Abb. 27; Tbl. 53) In Literaturangaben wird berichtet, dass bei einer Tumorgöße zwischen 3-4cm die Hälfte der Betroffenen lokale Metastasen und Fernmetastasen bei Erstdiagnose hatten. Sogar 70% der nf-PNEN mit einem Tumordurchmesser >5 cm können klinischen Beobachtungen zufolge bereits metastasiert sein. (45, 69) Es zeigte sich, dass nf-PNEN mit einer Größe >2 cm in 62,4% (n=53) synchrone LK- und in 51,7% (n=45) Lebermetastasen aufwiesen, bei einem Durchmesser >4 cm traten in 57,9% (n=33) lokale LK-Metastasen und in 50% (n=25) synchrone Lebermetastasen auf. Erstaunlicherweise hatten nf-PNEN mit einer Größe <1 cm keine synchronen LK-Metastasen. F-PNEN hatten dagegen in 9,1% nachweisbare LK-Metastasen. Mithilfe von nicht-parametrischen Testverfahren konnte ein signifikanter Zusammenhang

zwischen einem steigendem Tumordurchmesser bei nf-PNEN und dem Nachweis synchroner Metastasen in regionale LK ($p=0,000$) und in die Leber ($p=0,001$) nachgewiesen werden. (vgl. Tbl. 25 & 26) Diese signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Tumordurchmesser von nf-PNEN und synchronen Metastasen sowie die Korrelation der Tumorgroße mit dem Ki67-Index demonstrieren, dass die Tumorgroße eine wichtige prognostische Bedeutung hat. Die Aussage kann dahingehend bekräftigt werden, dass das Vorhandensein von synchronen Lebermetastasen die ÜLR der nf-PNEN signifikant verringerte ($p=0,024$).

Der folgende Abschnitt behandelt die Überlebenszeitanalyse von nf-PNEN bei steigendem Tumordurchmesser. Es zeigte sich, dass nf-PNEN $<1\text{cm}$ eine ÜLR von 100% über den gesamten Beobachtungszeitraum von 76 Monaten hatten. Mit zunehmendem Tumordurchmesser verringerte sich allerdings das Überleben der nf-PNEN im Verlauf. Bereits bei einem Durchmesser zwischen 2-3cm betrug die 10-Jahres-ÜLR nur noch 51,6%. Das mediane Überleben der nf-PNEN $>4\text{cm}$ betrug 133 Monate. Für f-PNEN konnte ein signifikanter Abfall der ÜLR mit zunehmendem Tumordurchmesser ermittelt werden. ($p=0,001$) Im Vergleich der Ergebnisse zwischen nf-PNEN und f-PNEN stellte sich heraus, dass f-PNEN mit einer Größe $>4\text{cm}$ eine deutlich schlechtere ÜLR aufwies als nf-PNEN. (vgl. Tbl. 27 & 28) Es gibt unterschiedliche wissenschaftliche Aussagen über den Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Franko et al. publizierten 2010 basierend auf der SEER Datenbank, dass die Größe kein Prädiktor sei für das Gesamtüberleben von nf-PNEN. (118). In anderen Fachpublikationen beobachtete man eine Zunahme der Mortalität mit steigendem Tumordurchmesser. (15, 19, 29) Scarpa et.al konnten 2010 einen Abfall der ÜLR mit zunehmender Größe nachweisen. Das 5- und 10-Jahres-Überleben betrug für PNEN $\leq 2\text{cm}$ 88%. Bei einem Durchmesser zwischen $>2-4\text{cm}$ fiel die ÜLR auf 85% und 74% ab. Mit einer Größe $>4\text{cm}$ sank die ÜLR nach 5 Jahren auf $<50\%$. Nach 10 Jahren lebten noch 17% der Patienten. (15) Eine andere im Jahr 2013 veröffentlichte Analyse stellte für kleine Tumordurchmessern $\leq 2\text{cm}$ eine sehr gute ÜLR von 91,5% und 84% nach 5 und 10 Jahren fest. (29) Ein Vergleich dieser Erkenntnisse mit den Ergebnissen aus dieser Dissertation, ergab für nf-PNEN $\leq 2\text{cm}$ eine ÜLR von 100% und 75% nach 5 und 10 Jahren. Für Neoplasien mit einer Größe $>2\text{cm}$ wurden entsprechende ÜLR von 85,2% und 57,3% dokumentiert. (vgl. Tbl. 29) Dieser eindeutige Trend, dass mit

zunehmendem Tumordurchmesser die Überlebenszeit abnahm, zeigt die Bedeutung der Tumorgöße als ein limitierendes Tumormerkmal für nf-PNEN.

Die Tumorgöße hat eine nicht zu unterschätzende und wichtige Bedeutung in der chirurgischen Vorgehensweise. Für lange Zeit war die chirurgische Behandlung der Goldstandard für diagnostizierte lokalisierte PNET. Die Wahl der Therapie wurde hierbei oft am Grading begründet. (17) 2018 wurde eine deutsche Leitlinie für NEN veröffentlicht, welche explizit die chirurgischen Optionen für nf-PNEN formuliert. Die Möglichkeit eines abwartenden Vorgehen im Fall kleiner nf-PNET <2cm, die keinen Hinweise auf eine synchrone Metastasierung und einen niedrigen Ki67-Index aufweisen, bestand schon länger. Die Behandlungsoption der abwartenden und engmaschig beobachtenden Kontrolle bekommt jedoch eine zunehmende Aufmerksamkeit. Es muss aber berücksichtigt werden, dass dieses Vorgehen nur auf ausgewählte Patientengruppen zutrifft. Die chirurgische Resektion gilt aber nach wie vor bei jeden lokalisierten nf-PNEN als die Therapie der Wahl, da es mit einem Überlebensvorteil assoziiert ist. Es gilt abzuwägen zwischen dem Malignitätsrisiko des Tumors und den Komplikationen einer chirurgischen Resektion sowie dem Funktionsverlust des Pankreas durch eine Resektion. Des Weiteren ist die Art der Resektion, ob formal oder atypisch, abhängig von der Tumorgöße. Man möchte eine komplette Resektion des Tumors erzielen unter maximalen Funktionserhalt des Pankreasgewebes. (2, 16) Eine chirurgische Resektion von kleinen Neoplasien <2cm zeigten in Publikationen einen Überlebensvorteil von bis zu 86% über einen 5-Jahreszeitraum. (101, 107, 112, 155) Im Patientenkollektiv erfolgte eine chirurgische Therapie bei 82,1% (n=32) der nf-PNEN mit einem Tumordurchmesser \leq 2cm. 7 Patienten (17,9%) wurden bei diesem Tumordurchmesser nicht operiert (vgl. Tbl. 53 S. 136). Die ÜLR betrug für resezierte nf-PNEN mit einer Größe \leq 2cm nach 5 Jahren 100% und nach 10 Jahren 75%. Nicht operierte nf-PNEN \leq 2cm zeigten über einen Beobachtungszeitraum von 3,4 Jahren keinen Abfall der ÜLR. Im Vergleich der Überlebenszeitanalyse fiel auf, dass nf-PNEN bei einem Tumordurchmesser >2cm von einer chirurgischen Resektion profitierten. Das verdeutlichte sich daran, dass sich für Betroffene das Überleben nach 3 Jahren von 33,3% ohne OP-Intervention auf 88,4% mit chirurgischer Intervention verbesserte. (vgl. Tbl. 62 S. 139) Die ÜLZ unterschieden sich signifikant für nf-PNEN >2cm in den Kategorien der chirurgischen Therapie und ohne chirurgische Intervention (p=0,024). Das zeigt die wichtige Bedeutung einer chirurgischen Resektion als Therapie der Wahl bei nf-PNEN >2cm.

In Bezug auf das chirurgische Vorgehen im Rahmen einer LK-Resektion, nimmt der Tumordurchmesser ebenfalls einen gewissen Stellenwert ein. Wie bereits erwähnt kann bei potenziell benignen nf-PNEN ≤ 2 cm mit unauffälligen LK von einer prophylaktischen systematischen LK-Entfernung abgesehen werden. Bei einer Größe > 2 cm und bei einem atypischen Resektionsvorgehen sowie bei Verdacht auf synchrone LK-Metastasen sollte eine systematische LK-Resektion erfolgen. (2, 116)

Ein weiteres Thema in wissenschaftlichen Analysen beinhaltete den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Entwicklung eines Rezidivs. Es konnte beobachtet werden, dass PNEN > 2 cm in etwa 86% ein Rezidiv entwickeln können und bis zu 54% der Patienten mit einem Tumordurchmesser ≤ 2 cm. (17, 85) Eine Publikation aus Massachusetts gab an, dass 7,7% der nf-PNET < 2 cm ein Rezidiv entwickelten. (124) Eine weitere Veröffentlichung von 2018 berichtete über eine Rezidivhäufigkeit von 5% für nf-PNEN < 2 cm. (160) Im Kollektiv der nf-PNEN > 2 cm entwickelten 37,7% (n=23) über den Beobachtungszeitraum nach kompletter chirurgischer Resektion ein Rezidiv, bei Neoplasien ≤ 2 cm kam es bei 8 Patienten (26,7%) zu einem Rezidiv. Daraus ergab sich ein 1,4-fach höheres Risiko für nf-PNEN mit einem Tumordurchmesser > 2 cm im Vergleich zu nf-PNEN ≤ 2 cm. Patienten mit einem Rezidiv waren im Mittelwert 4,43cm groß und ohne Rezidiv kleiner mit einer Größe von 3,34cm. Es konnte allerdings kein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben für nf-PNEN mit einem Durchmesser > 2 cm festgestellt werden (p=0,449). (vgl. Tbl. 45, 47, 49 & 50) Ebenso ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Tumordurchmesser und dem Auftreten eines Rezidivs (p=0,236). (vgl. Tbl. 61 S. 138) Ich möchte an dieser Stelle nochmals betonen, dass ein mangelnder Nachweis von Signifikanz nicht auf das Fehlen eines kausalen Zusammenhangs und einer fehlenden klinischen Relevanz schließen lässt.

Zusammenfassend wird die chirurgische Resektion für f-PNEN und nf-PNEN $> 1-2$ cm als primäres Behandlungsvorgehen in den Leitlinien der ENETS, DGVS und NCCN empfohlen, wenn diese gut differenzierte Eigenschaften besitzen, lokal begrenzt und resektabel sind. (16, 127, 173) Für Neoplasien > 2 cm konnte durch eine operative Resektion die ÜLR deutlich verbessert werden. Bei nf-PNEN < 1 cm betrug die ÜLR 100% für operierte als auch für nicht operierte Patienten. Um die Vorteile eines nicht-chirurgischen, beobachtenden Vorgehens bei Betroffenen mit kleinen nf-PNEN ≤ 2 cm zu ermitteln, sind prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien notwendig. Wünschenswert wären auch Ergebnisse aus Studien die nf- und f-PNEN getrennt

analysieren, um die Analyseergebnisse besser vergleichen zu können. Die Mortalität ist mit einer großen Anzahl unterschiedlicher patienten- und tumorspezifischer Faktoren assoziiert. In multivariaten Analysen waren neben dem Ki67-Index, dem Patientenalter und dem chirurgischen Vorgehen auch der Tumordurchmesser signifikant assoziiert mit dem Gesamtüberleben. (15, 19, 30) Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen und die Häufigkeitsverteilungen aus den Modellversuchen zeigten, dass eine zunehmende Tumorgöße bei nf-PNEN mit einem steigenden Ki67-Index einherging und mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit der synchronen LK- ($p=0,000$) und Lebermetastasierung ($p=0,001$) sowie einem verringerten Gesamtüberleben. Patienten mit einer Größe $>2\text{cm}$ hatten ein 1,4-fach höheres Risiko für ein Rezidiv als kleinere nf-PNEN. Somit besitzt die Tumorgöße bzw. der Tumordurchmesser eine prognostische Aussagekraft für nf-PNEN. Der Tumordurchmesser kann und sollte daher als ein wichtiger mortalitätsassoziierter Faktor betrachtet werden.

9.9 Methodendiskussion

Im Fokus dieses Abschnitts stehen die Problembereiche der Analysemethodik, welche im Folgenden kritisch betrachtet werden. Hinsichtlich des Vorgehens ist anzumerken, dass es sich in der Dissertation um eine retrospektive Analyse handelt. Somit sind Nachteile wie Dokumentationsbias, Übertragungsfehler und unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Erfassung der Daten zu berücksichtigen. Die Inzidenz und Prävalenz PNEN ist als gering zu bewerten. Um eine adäquate Patientenzahl zu erreichen, musste auf ein retrospektives Design zurückgegriffen werden. Das Patientenkollektiv von 235 Erkrankten wurde in einem Zeitraum von Januar 1990 bis Dezember 2017 erfasst. Diese lange Zeitspanne ermöglichte eine lange Beobachtungszeit der Patienten. Allerdings stellten die Änderungen der Klassifikationskriterien in den letzten Jahrzehnten hohe Anforderungen an die Überarbeitung der Datenerfassung. So war die Erfassung des Ki67-Index, welcher seit 2010 fester Bestandteil des Grading von PNEN ist, zum Teil unvollständig. Es erfolgte in einigen Fällen eine Nachbestimmung der Indexwerte. Dennoch wurden bei lediglich 48,8% ($n=39$) der f-PNEN ein Ki67-Index dokumentiert. Bei nf-PNEN betrug der Anteil 75,5% ($n=117$). Weitere Limitationen in der Analyse zeigten sich in den nicht-standardisierten pathologischen Befundübermittlungen, der Tumorheterogenität und nicht resektablen PNEN aus Gründen einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, Patienten-Komorbiditäten oder auch der Ablehnung einer chirurgischen Intervention

durch den Patienten. Zudem gab es in den letzten 2 Jahrzehnten eine Verbesserung der technischen Bildgebung, wodurch PNEN frühzeitiger und häufiger diagnostiziert werden konnten. Da eine kleine Patientengruppe beobachtet wurde, konnten zum Teil nur Tendenzen aufgezeigt werden, sodass eine signifikante Aussagekraft oft nicht möglich war. Dass keine entsprechenden Signifikanznachweise erfolgten, heißt aber nicht, dass es keine Zusammenhänge zwischen den verglichenen Merkmalen gibt. Die klinische Relevanz lässt sich statistisch nicht testen. Im Fall eines größeren Patientenkollektivs könnten diese Beziehungen eventuell eindeutiger und unter den Voraussetzungen der statistischen Signifikanz nachgewiesen werden. Des Weiteren wurde lediglich eine univariante Analyse und keine multivariante Analyse bezüglich unabhängiger Einflussfaktoren auf das Überleben und die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit durchgeführt. Der Vergleich mit anderen Veröffentlichungen aus Reviews, Metaanalysen und Single-Center Studien war zum Teil inkohärent, durch die Beobachtung von Kollektiven aus nur nf-PNEN oder gemischten Gruppen aus f- und nf-PNEN. Dadurch war die Zuordnung erschwert. Weiterhin sollte kritisch angemerkt werden, dass in bestimmten Publikationen G3-Neoplasien von der Analyse von vornherein ausgeschlossen. Diese Dissertation schließt G3-Neoplasien mit ein. In der Auswertung wird das analysierte Patientenkollektiv, ob nf-PNEN, f-PNEN und PNEN, genau definiert. Im Fall eines weit zurückliegenden letzten Patientenkontakts erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit den Betroffenen. Diese war zum Teil erschwert durch falsche oder nicht mehr gültige Telefonnummern. Ein Grund für ein überholtes Follow-up lag in der heimatnahen Betreuung der Patienten postoperativ. Die Modellversuche sind hypothetische Szenarien, welche ausschließlich am Kollektiv der nf-PNEN erprobt wurden. In Berichten der Fachliteratur, welche ebenfalls unterschiedliche Versuche zur Ki67-Index Grenzwertfindung und neuen Klassifikationskriterien unternahmen, gab es zum Teil andere Grenzwerte als in dieser Dissertation, was bei der Auswertung berücksichtigt wurde. (17, 22, 162, 166)

9.10 Schlussfolgerungen

Trotz der eingeschränkten methodischen Aussagekraft einer retrospektiven Datenanalyse zeigte sich, dass die WHO-Klassifikation von 2010 eine umfassende und adäquate Einteilungsform für PNEN darstellt. In der Betrachtung von PNEN muss berücksichtigt werden, dass sich f-PNEN und nf-PNEN unterschiedlich sind in ihrem biologischen Verhalten und deren Prognose. Dieses ist ein wichtiger Grund, warum

eine Trennung in der Analyse von PNEN zwischen funktionellen und nicht-funktionellen erfolgen sollte.

Um die Voraussetzungen einer chirurgischen Behandlung optimieren zu können ist es wichtig die spezifischen Tumorcharakteristika von PNEN zu kennen. Ein Hauptrisikofaktor für eine Tumorprogression ist die Proliferationsaktivität von PNEN. Der Tumorgrade, basierend auf dem Ki67-Index sowie die Größe und die Tumordifferenzierung sind wichtige prognostische Faktoren. Neben den genannten Merkmalen korrelierten lokale LK-Metastasen und synchrone Fernmetastasen mit dem Gesamtüberleben von nf-PNEN. Es ergaben sich in der univariaten Auswertung signifikante Unterschiede in der Überlebenszeitanalyse bei den mortalitätsassoziierten Faktoren des Grading ($p=0,004$) und den Ki67-Index-Kategorien ($p=0,027$) sowie der synchronen Lebermetastasierung ($p=0,024$). Ein weiterer wichtiger Punkt war, dass ein zunehmender Tumordurchmesser assoziiert war mit einer verminderten ÜLR und erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine synchrone Metastasierung.

Im Mittelpunkt dieser Dissertation steht die Analyse der Klassifikationseinteilung von nf-PNEN. Die 2. Grading-Kategorie der aktuell gültigen Einteilung nach dem Ki67-Index umfasste den mehrheitlichen Anteil der nf-PNEN im untersuchten Patientenkollektiv. Es zeigte sich ein heterogenes Verhalten innerhalb dieser Gruppierung. Auch in vorangegangenen Analysen beobachtete man, dass es geringer und höher kategorisierte G2 NEN gibt. (17, 79, 164) Eine Verbesserung der Ki67-Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen G1 und G2 PNET wurde bereits vielfach diskutiert und kritisch hinterfragt. (11, 164) Um geeignete Ki67-Grenzwerte zu finden, wurden zwei Klassifikationsmodelle für nf-PNEN mit unterschiedlichen Grenzwerten kreiert und mit der aktuell gültigen WHO-Klassifikation verglichen. Anstatt eines Ki67-Index-Grenzwertes von 3% für die 2. Kategorie des Grading, umfassten die hypothetischen Szenarien Ki67-Grenzwerte von 5% und 2%. Die Anhebung des Grenzwertes zwischen G1 und G2 Neoplasien auf 5% zeigten im Vergleich zur aktuell gültigen Klassifikationseinteilung nur geringfügige Unterschiede. Die 2. Kategorie wurde durch einen Indexbereich zwischen 5-20% definiert. Ab einem Ki67-Index von 5% nahm zum einen die Häufigkeit einer Fernmetastasierung in die Leber zu als auch das Auftreten eines Rezidivs. Allerdings zeigte dieser Modellversuch auch, dass eine zusätzliche Unterteilung der Ki67-Indices <6% wichtige Verbesserungen in der Abschätzung des Langzeitüberlebens und progressionsfreien Überlebens bringen

könnte. Angesichts dieser Ergebnisse wurde ein 2. Modellversuch erprobt. Dieser Modellvorschlag einer neuen Kategorisierung für gering- und mittel-gradige nf-PNET beinhaltete eine Neuerung in der Einteilung von G2 Neoplasien in low- und high-G2, mit den entsprechenden Ki67-Wertbereichen zwischen 2-5% und >5-20%. Anhand der Analyseergebnisse zeigte sich eine Verbesserung der prognostischen Aussagekraft und Risikoeinschätzung von nf-PNEN in diesem Patientenkollektiv. Mit diesen Grenzwerten wurde eine zuverlässigere Methode zur Stratifizierung von nf-PNEN G2 mit geringem und hohem Risikoverhalten erarbeitet. Die Neoplasien konnten dadurch detaillierter in ihrem potenziellen Verhalten beschrieben werden und es gelang eine optimierte Einteilung zwischen G1 und G2 nf-PNEN.

Bei Ki67-Indices zwischen 3-20% nach der aktuell gültigen Einteilung betrug die ÜLR für nf-PNEN nach 10 Jahren 46,6%. In Modell 2 zeichnete sich ein Abfall der ÜLR auf 49,7% bei Ki67-Indices zwischen 2-5% ab. Dieser Aspekt zeigt, dass bereits ein Ki67-Index zwischen 2-5% ein bedeutendes Mortalitätskriterium ist. Bei Indexwerten <2% hatten nf-PNEN eine sehr gute 10-Jahres-ÜLR von 94,4%. Durch die Unterteilung der 2. Kategorie konnte zudem die Abschätzung für synchrone Metastasierung optimiert werden. Ein weiterer wichtiger Zugewinn durch eine Spaltung der G2-Kategorie ist die Verbesserung der prognostischen Aussage bezüglich eines Rezidivs. 51,7% der Patienten mit einem Ki67-Index zwischen 2-5% entwickelten nach einer kompletten Resektion ein Rezidiv. Das Risiko war 4,5-fach erhöht im Vergleich zu den Betroffenen mit einem Ki67-Index <2%. Schlussfolgernd ergab eine Unterteilung der 2. Grading-Kategorie in zwei Untergruppen anhand dieses Patientenkollektivs von nf-PNEN eine Überlegenheit gegenüber dem aktuellen Ki67-Index-Klassifikationssystem hinsichtlich der mortalitätsassoziierten Faktoren. Eine Kombination aus TNM-Staging und Tumorgrade ist unerlässlich. (37) Zudem sollten der Tumorgrade unter Angabe des Ki67-Index und das TNM-Stadium klar für jeden Patienten definiert werden. Die klinische Aufgabe ist es eine effiziente Kategorisierung für nf-PNEN zu etablieren, was die Planung zugeschnittener Therapieoptionen erleichtert. Zudem kann ein angemessenes Follow-up für die Patienten entwickelt werden. Das Modell 2 ist eine Variante zur Klassifikation nf-PNEN, die auch in anderen Zentren für nf-PNEN erprobt werden kann. Vom chirurgischen Standpunkt aus gesehen, hängt die optimale Resektion PNEN von der Tumorgröße, histopathologischen Eigenschaften, Lokalisation, funktioneller Aktivität, Patientenalter und Patienten-Komorbiditäten ab. Die Indikation für eine prophylaktische LK-Resektion sowie der Vorteil einer

Tumorentfernung bei kleinen lokalisierten Neoplasien ≤ 2 cm sowie bei nf-PNEN G3 sind mit einer gewissen Unsicherheit assoziiert und Bestandteil in verschiedenen wissenschaftlichen Analysen. Die Behandlung kleiner nf-PNEN ≤ 2 cm kann beeinflusst werden durch den Ki67-Index. Es sollte ein adäquates chirurgisches Vorgehen gewählt werden, um das benachbarte Parenchym zu schonen und um postoperative Komplikationen zu reduzieren. Die radikale Resektion von nf-PNET erfolgt in der Regel mit einer Entfernung benachbarter LK. Bei fortgeschrittenen PNEN kann eine chirurgische Resektion die Prognose verbessern. Neben einer präoperativen Bildgebung mit DOTATOC-PET/CT, kann eine intraoperative LK-Biopsie das Staging komplementieren. (41)

Eine Modifizierung der Kriterien für G2 Neoplasien mithilfe eines neuen Klassifikationsmodells, wie das erprobte Modell 2, kann eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses und des Überlebens erzielen. Es wäre möglich Hochrisikopatienten zu identifizieren und es kann helfen, die optimale therapeutische Strategie auszuwählen sowie Richtlinien des postoperativen Managements zu definieren. Die genaue Angabe eines optimalen Grenzwertes zur Klassifikationseinteilung sollte durch zukünftige Berichte und prospektive Studien evaluiert werden. Die Analyse des Patientenkollektivs zeigte, dass eine Modifizierung der 2. Kategorie des Grading von nf-PNEN, insbesondere für Ki67-Indices $< 6\%$, bedeutende Fortschritte zur Abschätzung der Prognose und des Risikos eines Rückfalls bringt. Eine komplette Resektion der nf-PNEN war mit einem Überlebensvorteil assoziiert.

10. Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas sind eine sehr heterogene Tumorentität. Diese Tumore präsentieren sich mit einem breiten Spektrum an unterschiedlichen Tumorcharakteristika, was eine individuelle Behandlung erfordert, angelehnt an die patientenspezifischen Risikofaktoren. Die steigende Inzidenz über die letzten 3 Jahrzehnte erhöhte die Aufmerksamkeit auf Neubildungen des neuroendokrinen Systems. (27)

Die Datenerfassung des Patientenkollektivs erfolgte retrospektiv anhand einer Datenbank an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. In einem Zeitraum vom 01.01.1990 bis 31.12.2017 wurden Patienten erfasst, die sich in diagnostischer und therapeutischer Behandlung aufgrund einer Pankreatischen Neuroendokrinen Neoplasie an der Universitätsmedizin Mainz befanden. Es wurde in der Ausarbeitungsmethodik ein exploratives Vorgehen gewählt. Hinsichtlich der Epidemiologie konnten die Angaben in der Fachliteratur weitgehend bestätigt werden. Insgesamt wurden 235 Patienten mit PNEN dokumentiert. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 54,6 Jahren. Patienten mit f-PNEN erkrankten im Durchschnitt 6 Jahre eher als nf-PNEN. Der Großteil der diagnostizierten PNEN waren mit 66% (n=155) nf-PNEN. Insulinome machten unter den f-PNEN die Mehrheit aus (76,3%, n=61). Es zeigte sich im Kollektiv der nf-PNEN keine Geschlechtsdisposition. Bei 85,5% (n=201) der PNEN im Patientenkollektiv erfolgte eine chirurgische Resektion. Die statistisch bestimmte 5-Jahres-ÜLR lag für nf-PNEN in Fachpublikationen zwischen 45-67%. (15, 88, 150, 151) Die aus unserer Datenlage für nf-PNEN nach der Methode von Kaplan-Meier bestimmte 5-Jahres-ÜLR betrug 88,7%. Nach 10 Jahren lebten noch 61,1% der Patienten. Das Überleben von f-PNEN war im Vergleich deutlich besser. Insulinome hatten eine 5-Jahres-ÜLR von 86,9%. Eine Prognoseabschätzung für seltene funktionelle PNEN war aufgrund der geringen Fallzahlen sehr schwierig. In der Analyse der Überlebenszeitfunktion sollten nf- und f-PNEN getrennt analysiert werden, da anderweitig eine verfälschte Analyse bewertet werden würde und die gesamte Überlebenszeit zu positiv suggeriert werden würde. Eine verbesserte Bewertung des Überlebens hat klinisch eine wichtige prognostische Relevanz.

Das Grading-System für NEN wurde in den letzten 2 Dekaden mehrfach überarbeitet und hinsichtlich der prognostischen Risikoabschätzung verbessert. Die WHO Klassifikation von 2000 basierte auf pathologischen Werten wie Metastasierung und

Organinvasion. Die neuere Klassifikation von 2010 fokussiert das biologische Verhalten nach dem Ki67-Index. Der Ki67-Index wird verwendet, um die Heterogenität in dem malignen Potenzial der Neubildungen aufzuzeigen. Ein hoher Ki67-Index ist ein prognostisch ungünstiger Faktor für PNEN, da steigende Indexwerte assoziiert sind mit einem gehäuften Auftreten von Metastasen sowie einer reduzierten ÜLR und einem erhöhten Rezidivrisiko. Ein diskutierter Schwachpunkt der WHO Klassifikation von 2010 ist, dass die G2-Kategorie zu groß ist mit variablen biologischen Verhalten der PNEN. Das Ziel dieser Dissertation war es neue Grenzwerte des Ki67-Index zur Klassifikation von nf-PNEN mithilfe von Modellversuchen zu erproben und mit der aktuell gültigen Grading-Einteilung zu vergleichen hinsichtlich deren prognostischer Aussagekraft auf synchrone Metastasen, Überlebenszeitraten und Tumorrezidiven nach einer kompletten chirurgischer Resektion. Aufgrund des divergierenden klinischen Verhaltens und der unterschiedlichen Prognose von f- und nf-PNEN erfolgte die Modellerprobungen nur im Kollektiv der nf-PNEN.

Eine synchrone Metastasierung gilt als Risikofaktor für ein reduziertes Langzeitüberleben. Das maligne Potenzial von nf-PNEN, welche G2 klassifiziert wurden, konnte in der retrospektiven Analyse nachgewiesen werden. Ein steigender Ki67-Index war signifikant assoziiert mit einer zunehmenden Anzahl an LK- und Fernmetastasen, Rezidiven und verringertem Gesamtüberleben. Mithilfe einer neu erprobten Modelleinteilung, die eine Unterteilung der G2 klassifizierten nf-PNEN beinhaltet, konnten Risikogruppen besser eingeteilt werden. Es zeigte sich anhand des Patientenkollektivs an der Universitätsmedizin Mainz, dass eine Unterteilung der G2 Neoplasien in low-G2, mit einem Ki67-Index zwischen 2-5% und high-G2, mit Ki67-Indices >5-20%, eine Verbesserung der Prognose- und Risikoabschätzungen bewirkte. Zudem wurden auch G1 nf-PNEN, mit einem Ki67-Index <2%, optimaler klassifiziert. Diese Ergebnisse sind entscheidend für das therapeutische Vorgehen sowie für die Nachbehandlung.

Sekundär erfolgte in Dissertation die Analyse des Tumordurchmessers in Bezug zur Malignität der PNEN. Im Fall eines kleinen Tumordurchmessers $\leq 2\text{cm}$ besteht klinischen Berichten zufolge ein geringeres Potenzial zur Metastasierung. Ein adäquates chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Schonung des Parenchyms ist sehr ratsam, um die Pankreasfunktion aufrechtzuerhalten und postoperative Komplikationen zu minimieren. Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine Resektion von fortgeschrittenen Tumoren die Prognose der Patienten deutlich

verbessern kann. In der Patientenanalyse wiesen, nf-PNEN mit zunehmendem Durchmesser höhere Ki67-Indices auf. Weiterhin wurde eine höhere Rate an synchronen LK- und Lebermetastasen registriert und die ÜLR waren im Vergleich zu kleineren Neoplasien schlechter. Zudem kam es früher zu einem Rezidiv. In Zusammenschau dieser Erkenntnisse konnte geschlussfolgert werden, dass ein größerer Tumordurchmesser von nf-PNEN prognostisch schlechter ist im Hinblick auf das Gesamt- und progressionsfreie Überleben. Die palliative als auch die kurative Chirurgie sowie lokale hepatische Interventionen haben einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. (174) Die chirurgische Behandlung von G1 und G2 klassifizierten PNET wird empfohlen im Fall eines resektablen Primärtumors. (41, 45) Während bei f-PNEN eine Resektion allein durch die übermäßige Hormonsekretion gerechtfertigt ist, gelten für nf-PNEN andere Resektionskriterien. Es werden unterschiedliche Vorgehensweisen empfohlen, von beobachtenden Strategien bei Tumoren mit einer Größe <1-2cm bis zu parenchymsparend und radikalen Resektionen. Bei nf-PNEN im Kollektiv <1cm betrug die ÜLR 100% für operierte und nicht operierte Patienten. Für Neoplasien >2cm konnte durch eine operative Resektion die Überlebenschance deutlich verbessert werden. Um die Vorteile der Beobachtung von Patienten mit kleinen nf-PNEN ≤ 2 cm zu ermitteln, bedarf es prospektiver, randomisierter, kontrollierter Studien. Nf-PNEN, welche komplett reseziert werden konnten hatten ein signifikant besseres Überleben als ohne vollständige Resektion. ($p=0,001$) Diese signifikant dargestellten Unterschiede im Langzeitüberleben verdeutlichen die Relevanz einer kompletten chirurgischen Resektion. In der Auswertung zeigte sich weiterhin die besondere Wichtigkeit einer langjährigen Nachbehandlung von PNEN, da innerhalb eines Beobachtungszeitraumes zwischen 5 und 10 Jahren die ÜLR von nf-PNEN nochmals deutlich abfielen. Des Weiteren kam es in diesem Zeitraum zu einem vermehrten Auftreten von Rezidiven nach kompletter chirurgischer Resektion.

Histopathologische Befunde aus Biopsien sollten zwischen NET und NEC differenzieren. Weiterhin sollte der Differenzierungsgrad und das proliferationsbasierte Grading unter Verwendung und Angabe des Ki67-Index angewandt werden. (2) Eine klinische Aufgabe ist es zukünftig eine effizientere Kategorisierung für nf-PNEN zu etablieren. Dieses erfordert weitere Analysen von Patientengruppen aus anderen ENETS-Zentren. Mit einer Unterteilung der G2 Neoplasien von nf-PNEN und veränderten Grenzwerten der Klassifikationseinteilung können Risikogruppen besser

eingestuft werden. Es sollte zudem eine Trennung in der Analyse von PNEN zwischen funktionellen und nicht-funktionellen erfolgen. Dieses kann die Planung zugeschnittener Therapieoptionen erleichtern. Zudem lässt sich eine angemessene Nachbehandlung und -beobachtung für die Patienten entwickeln. Das kann in der Gesamtheit eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses sowie des Gesamtüberlebens erzielen und die Patientensicherheit steigern.

11. Anhang

11.1 Fragebogen zum Follow up bei Patienten mit PNEN

1. Haben Sie aktuelle Beschwerden?
 - Abdominelle Schmerzen
 - Gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Reflux)
 - ungewollte Gewichtsabnahme
 - unklares Fieber
 - Nachtschweiß
 - Schwindel
2. Wann erfolgte Ihre letzte Tumornachsorge im Rahmen der Tumorerkrankung?
 - in den letzten 6 Monaten
 - in den letzten 12 Monaten
 - vor 2 Jahren
 - länger als 5 Jahre zurückliegend
3. Wer ist Ihr aktueller behandelnder Arzt im Rahmen der Tumornachsorge?
 - Hausarzt/Allgemeinmediziner
 - Endokrinologe
4. In welchen Zeiträumen haben Sie sich zur Nachsorge begeben?
 - alle 3 Monate
 - alle 6 Monate
 - einmal jährlich
 - alle 2 bis 3 Jahre
 - alle 5 Jahre
5. Wie gestaltet sich Ihre aktuelle Therapie?
 - Biotherapie
 - Chemotherapie
 - Immuntherapie
 - PRRT
 - Radiatio
6. Wie vertragen Sie die aktuelle Therapieform?
7. Wurden im Rahmen der Tumornachsorge neue Lebermetastasen diagnostiziert?

8. Wurde im Rahmen der Tumornachsorge ein Rezidiv in der Bauchspeicheldrüse diagnostiziert?

11.2 Erläuterungen statistische Maß- und Effektzahlen

Epidemiologische Maßzahlen

Odds Ratio >1: erhöhter Ki67-Index/Tumordurchmesser macht das betrachtete Ereignis eines Rezidivs wahrscheinlicher

Odds Ratio =1: kein Unterschied zwischen den Ki67-Index/Tumordurchmesser Subgruppierungen

Odds Ratio <1: erhöhter Ki67-Index/Tumordurchmesser macht das betrachtete Ereignis eines Rezidivs unwahrscheinlicher

Relatives Risiko >1: Risikofaktor erhöht Wahrscheinlichkeit für Auftreten eines Rezidivs

Relatives Risiko <1: Risikofaktor senkt Wahrscheinlichkeit für Auftreten eines Rezidivs

Effektstärke nach Cohen

r= Korrelationskoeffizient nach Pearson

r= 0,10 entspricht einem schwachen Effekt

r= 0,30 entspricht einem mittleren Effekt

r= 0,50 entspricht einem starken Effekt

11.3 Merkmalstabellen

Tabelle 51: Zusammenfassung klinischer Aspekte der PNEN im gesamten Patientenkollektiv (n=235)

		PNEN (n=235)		f- PNEN (n=80)		nf-PNEN (n=155)	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Geschlecht	♀	127	54,0%	48	60,0%	79	51,0%
	♂	108	46,0%	32	40,0%	76	49,0%
Alter	<30	18	7,7%	10	12,5%	8	5,2%
	30-50	66	28,1%	24	30,0%	42	27,1%
	>50	151	64,3%	46	57,5%	105	67,7%
Lokus	Caput	76	33,2%	36	47,4%	40	26,1%
	Corpus	50	21,8%	13	17,1%	37	24,2%
	Cauda	103	45,0%	27	35,5%	76	49,7%
Zusatz	Unilokulär	159	80,7%	62	83,8%	97	78,9%
	Multilokulär	19	9,6%	5	6,8%	14	11,4%
	MEN 1	19	9,6%	7	9,5%	12	9,8%
Grading	G1	93	43,7%	53	71,6%	40	28,8%
	G2	105	49,3%	19	25,7%	86	61,9%
	G3	15	7,0%	2	2,7%	13	9,4%
Größe	<1cm	24	11,8%	13	17,6%	11	8,5%
	1-2cm	60	29,4%	34	45,9%	26	20,0%
	2-3cm	25	12,3%	6	8,1%	19	14,6%
	3-4cm	42	20,6%	13	17,6%	29	22,3%
	>4cm	53	26,0%	8	10,8%	45	34,6%
Resektion	R0	169	74,1%	71	92,2%	98	64,9%
	R1	10	4,4%	-	-	10	6,6%
	R2	6	2,6%	1	1,3%	5	3,3%
	Rx	4	1,8%	1	1,3%	3	2,0%
	Irresektabel	39	17,1%	4	5,2%	35	23,2%
Synchrone Metastasen in LK & Leber	N1	83	38,4%	12	15,2%	71	51,8%
	N0	133	61,6%	67	84,8%	66	48,2%
	M1	83	36,9%	10	12,5%	73	50,3%
	M0	142	63,1%	70	87,5%	72	49,7%
Chirurgische Resektion	OP	201	85,5%	76	95,0%	125	80,6%
	Ø OP	34	14,5%	4	5,0%	30	19,4%
Rezidiv	Rezidiv	46	27,2%	13	18,3%	33	33,7%
	Ø Rezidiv	123	72,8%	58	81,7%	65	66,3%

Tabelle 52: Zusammenfassung klinischer Aspekte im Patientenkollektiv von f-PNEN (n=80)

		Insulinom (n=61)		Gastrinom (n=10)		VIPom (n=3)		Glukagonom (n=6)	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Geschlecht	♀	40	65,6%	3	30,0%	-	-	5	83,3%
	♂	21	34,4%	7	70,0%	3	100%	1	16,7%
Alter	<30	10	16,4%	-	-	-	-	-	-
	30-50	16	26,2%	6	60,0%	1	33,3%	1	16,7%
	>50	35	57,4%	4	40,0%	2	66,7%	5	83,3%
Lokus	Caput	30	51,7%	4	44,4%	-	-	2	33,3%
	Corpus	7	12,1%	3	33,3%	2	66,7%	1	16,7%
	Cauda	21	36,2%	2	22,2%	1	33,3%	3	50,0%
Zusatz	Uni	52	91,2%	4	40,0%	1	50,0%	5	100%
	Multi	2	3,5%	3	30,0%	-	-	-	-
	MEN1	3	5,3%	3	30,0%	1	50,0%	-	-
Grading	G1	49	83,1%	3	50,0%	-	-	1	16,7%
	G2	9	15,3%	3	50,0%	3	100%	4	66,7%
	G3	1	1,7%	-	-	-	-	1	16,7%
Größe	<1cm	12	21,4%	1	11,1%	-	-	-	-
	1-2cm	31	55,4%	1	11,1%	1	33,3%	1	16,7%
	2-3cm	5	8,9%	-	-	-	-	1	16,7%
	3-4cm	5	8,9%	6	66,7%	-	-	2	33,3%
	>4cm	3	5,4%	1	11,1%	2	66,7%	2	33,3%
Resektion	R0	56	94,9%	7	77,8%	3	100%	5	83,3%
	R1	-	-	-	-	-	-	-	-
	R2	1	1,7%	-	-	-	-	-	-
	Rx	-	-	1	11,1%	-	-	-	-
	Irres.	2	3,4%	1	11,1%	-	-	1	16,7%
Synchrone Metastasen in LK & Leber	N1	3	4,9%	6	66,7%	-	-	3	50,0%
	N0	58	95,1%	3	33,3%	3	100%	3	50,0%
	M1	2	3,3%	5	50,0%	-	-	3	50,0%
	M0	59	96,7%	5	50,0%	3	100%	3	50,0%
Rezidiv	Rezidiv	8	14,5%	3	37,5%	1	33,3%	1	20,0%
	∅ Rezidiv	47	85,5%	5	62,5%	2	66,7%	4	80,0%
Chirurgische Resektion	OP	59	96,7%	9	90,0%	3	100%	5	83,3%
	∅ OP	2	3,3%	1	10,0%	-	-	1	16,7%

Tabelle 53: Häufigkeitsverteilung kleiner nf-PNEN ≤2cm (n=39) & nf-PNEN >2cm (n=91)

		nf-PNEN ≤2cm		nf-PNEN >2cm	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Lokus	Caput	8	21,1%	29	31,9%
	Corpus	8	21,1%	20	22,0%
	Cauda	22	57,9%	42	46,2%
Grading	G1	21	58,3%	17	21,0%
	G2	14	38,9%	58	71,6%
	G3	1	2,8%	6	7,4%
Ki67- Index	<3%	21	63,6%	21	30,4%
	3-20%	11	33,3%	43	62,3%
	>20%	1	3,0%	5	7,2%
Modell 1 Ki67- Index	<5%	23	69,7%	26	37,7%
	5-20%	9	27,3%	38	55,1%
	>20%	1	3,0%	5	7,2%
Modell 2 Ki67- Index	<2%	19	57,6%	15	21,7%
	2-5%	10	30,3%	28	40,6%
	>5-20%	3	9,1%	21	30,4%
	>20%	1	3,0%	5	7,2%
Chirurgische Resektion	OP	32	82,1%	86	94,5%
	Ø OP	7	17,9%	5	5,5%
Resektion	R0	30	78,9%	61	69,3%
	ØR0	8	21,1%	27	30,7%
Synchrone Metastasen in LK & Leber	N1	4	12,9%	53	62,4%
	N0	31	88,6%	32	37,7%
	M1	5	14,3%	45	51,7%
	M0	30	85,7%	42	48,3%
Rezidiv	Rezidiv	8	26,7%	23	35,9%
	Ø Rezidiv	22	73,3%	41	64,1%

11.4 Nicht-Parametrische Testanalysen

Tabelle 54: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=98)

	Exakter Mann-Whitney-U-Test	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
	893,5	-1,552	101		0,121

Tabelle 55: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lymphknotenmetastasierung & den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung von nf-PNEN (n=117)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<3% - 3-20%	-22,171	-3,706	109	0,355	0,001
<3% - >20%	-46,232	-3,943	50	0,558	0,000
3-20% - >20%	-24,062	-2,116	75	0,244	0,103

Tabelle 56: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien der aktuell gültigen Einteilung von nf-PNEN (n=109)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<3% - 3-20%	22,834	4,069	101	0,409	0,000
<3% - >20%	30,836	2,909	46	0,429	0,011
3-20% - >20%	8,002	0,780	71	0,093	1,000

Tabelle 57: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien des Lymphknotenstatus & den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=117)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<5% - 5-20%	-18,860	-3,232	109	0,310	0,004
<5% - >20%	-42,640	-3,689	59	0,480	0,001
5-20% - >20%	-23,78	-2,074	64	0,259	0,114

Tabelle 58: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien des Modell 1 von nf-PNEN (n=109)

	Teststatistik	Standard-Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<5% - 5-20%	16,307	2,987	101	0,297	0,008
<5% - >20%	25,473	2,434	54	0,331	0,045
5-20% - >20%	9,166	0,887	63	0,112	1,000

Tabelle 59: Ergebnisse der Post-hoc-Test (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien des Lymphknotenstatus & den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=117)

	Teststatistik	Standard- Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<2% - 2-5%	-14,941	-2,163	79	0,243	0,183
<2% - >5-20%	-31,041	-4,077	64	0,510	0,000
<2% - >20%	-47,316	-3,962	42	0,611	0,000
2-5% - >5-20%	-16,100	-2,247	75	0,259	0,148
2-5% - >20%	-32,375	-2,776	53	0,428	0,033
>5-20% - >20%	-16,275	-1,346	38	0,218	1,000

Tabelle 60: Ergebnisse der Post-hoc-Tests (Dunn-Bonferroni-Test) für den Zusammenhang zwischen den Kategorien der Lebermetastasierung & den Kategorien des Modell 2 von nf-PNEN (n=109)

	Teststatistik	Standard- Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
<2% - 2-5%	19,584	3,043	74	0,354	0,014
<2% - >5-20%	33,338	4,636	58	0,609	0,000
<2% - >20%	33,843	3,124	39	0,500	0,011
2-5% - >5-20%	13,754	2,050	70	0,245	0,242
2-5% - >20%	14,259	3,124	51	0,437	1,000
>5-20% - >20%	0,505	0,046	35	0,008	1,000

Tabelle 61: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Test für den Zusammenhang zwischen der Tumorgöße & dem Auftreten eines Rezidivs bei nf-PNEN (n=78)

	Exakter Mann- Whitney-U-Test	Standard- Teststatistik z	Anzahl n	Effektstärke r	Signifikanz p
	612,5	-1,186	78	0,134	0,236

11.5 Überlebenszeitanalyse

Tabelle 62: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich einer chirurgischen Intervention & nicht-operativen Intervention bei nf-PNEN in den Kategorien des Tumordurchmessers (n=130)

	OP		Ø OP	
	≤2cm	>2cm	≤2cm	>2cm
1-Jahres ÜLR	100%	94,0%	100%	100%
2-Jahres ÜLR	100%	90,4%	100%	66,6%
3-Jahres ÜLR	100%	88,4%	100%	33,3%
5-Jahres ÜLR	100%	88,4%	-	-
10-Jahres ÜLR	75,0%	59,5%	-	-
Mediane ÜL	-	133 Monate	-	-
ÜLR bis Ende der Beobachtung	75,0% (184 Monate)	47,6% (296 Monate)	100% (41 Monate)	33,3% (37 Monate)
Signifikanz	p=0,120		p=0,157	

Log -rank- Test: nf-PNEN > 2cm in den Kategorien OP vs. Ø OP signifikant (p=0,024)

nf-PNEN ≤ 2cm in den Kategorien OP vs. Ø OP nicht signifikant

Tabelle 63: Überlebensrate nach Kaplan-Meier für den Vergleich einer chirurgischen LK-Resektion & ohne in den Kategorien des Grading (n=132)

	LK-Resektion			Ø LK-Resektion		
	G1	G2	G3	G1	G2	G3
1-Jahres ÜLR	100%	93,7%	75%	100%	100%	85,7%
2-Jahres ÜLR	100%	93,7%	37,5%	85,7%	100%	85,7%
5-Jahres ÜLR	100%	90,7%	-	85,7%	83,9%	-
10-Jahres ÜLR	80,0%	56,4%	-	85,7%	69,9%	-
Mediane ÜL	-	129 Monate	13 Monate	-	133 Monate	-
ÜLR bis Ende der Beobachtung	80,0% (179 Monate)	47,0% (296 Monate)	37,5% (29 Monate)	85,7% (107 Monate)	35,0% (136 Monate)	85,7% (57 Monate)
Signifikanz p	p=0,003			p=0,629		

12. Literaturverzeichnis

1. Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, Baldys-Waligorska A, Bednarczuk T, Blicharz-Dorniak J, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*. 2017;68(2):169-97.
2. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, et al. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore. *Z Gastroenterol*. 2018;56:583-681.
3. Kim JY, Hong SM. Recent Updates on Neuroendocrine Tumors From the Gastrointestinal and Pancreatobiliary Tracts. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2016;140(5):437-48.
4. Endokrine Chirurgie : Evidenz und Erfahrung. Dralle H, editor. Stuttgart2014.
5. Fesinmeyer MD, Austin MA, Li CI, De Roos AJ, Bowen DJ. Differences in survival by histologic type of pancreatic cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2005;14(7):1766-73.
6. Crabtree JS. Clinical and Preclinical Advances in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Therapy. *Frontiers in endocrinology*. 2017;8:341.
7. Sobocki M, Mrouj K, Camasses A, Parisi N, Nicolas E, Lleres D, et al. The cell proliferation antigen Ki-67 organises heterochromatin. *eLife*. 2016;5:e13722.
8. Philips P, Kooby DA, Maithel S, Merchant NB, Weber SM, Winslow ER, et al. Grading Using Ki-67 Index and Mitotic Rate Increases the Prognostic Accuracy of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Pancreas*. 2018.
9. Kidd M, Modlin I, Oberg K. Towards a new classification of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(11):691-705.
10. Kloppel G, La Rosa S. Ki67 labeling index: assessment and prognostic role in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2017.
11. Liszka L. [Tissue heterogeneity contributes to suboptimal precision of WHO 2010 scoring criteria for Ki67 labeling index in a subset of neuroendocrine neoplasms of the pancreas]. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2016;67(4):318-31.
12. Scoazec JY, Couvelard A. [Classification of pancreatic neuroendocrine tumours: Changes made in the 2017 WHO classification of tumours of endocrine organs and perspectives for the future]. *Annales de pathologie*. 2017;37(6):444-56.
13. Hijioka S, Hosoda W, Mizuno N, Hara K, Imaoka H, Bhatia V, et al. Does the WHO 2010 classification of pancreatic neuroendocrine neoplasms accurately characterize pancreatic neuroendocrine carcinomas? *Journal of gastroenterology*. 2015;50(5):564-72.
14. McCall CM, Shi C, Cornish TC, Klimstra DS, Tang LH, Basturk O, et al. Grading of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors is improved by the inclusion of both Ki67 proliferative index and mitotic rate. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(11):1671-7.
15. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, et al. Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients. *Modern Pathology*. 2010;23(6):824-33.
16. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. 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.
17. Genc CG, Falconi M, Partelli S, Muffatti F, van Eeden S, Doglioni C, et al. Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(8):2467-74.
18. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudła B, De Herder WW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):220-6.

19. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler M, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(10):764-77.
20. Rinke A, Arnold R. Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie*. 2014;32:2-13.
21. Metz DC, Jensen RT. Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology*. 2008;135(5):1469-92.
22. Panzuto F, Boninsegna L, Fazio N, Campana D, Pia Brizzi M, Capurso G, et al. Metastatic and locally advanced pancreatic endocrine carcinomas: analysis of factors associated with disease progression. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(17):2372-7.
23. Matthias Schott GK, Andreas Raffel, Andreas Saleh. Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien. *Dtsch Arztebl Int* 2011. 2011(18):108(18): 305–12.
24. Alexandraki KI, Karapanagioti A, Karoumpalis I, Boutzios G, Kaltsas GA. Advances and Current Concepts in the Medical Management of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *BioMed research international*. 2017;2017:9856140.
25. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017;3(10):1335-42.
26. Auernhammer CJ, Spitzweg C, Angele MK, Boeck S, Grossman A, Nolting S, et al. Advanced neuroendocrine tumours of the small intestine and pancreas: clinical developments, controversies, and future strategies. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017.
27. 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):589-97.
28. Neumann J-D. Symptomatik und Diagnostik neuroendokriner Tumoren.
29. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Annals of surgical oncology*. 2013;20(9):2815-21.
30. Yang M, Ke NW, Zhang Y, Tan CL, Tian BL, Liu XB, et al. Functional and non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ENETS or AJCC TNM staging system? *Oncotarget*. 2017;8(47):82784-95.
31. Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(4):909-18.
32. Bartolini I, Bencini L, Risaliti M, Ringressi MN, Moraldi L, Taddei A. Current management of pancreatic neuroendocrine tumors: from demolitive surgery to observation. *Gastroenterology research and practice*. 2018;2018.
33. Halfdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, Grant CS, Petersen GM. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocrine-related cancer*. 2008;15(2):409-27.
34. Kimura W, Kuroda A, Morioka Y. Clinical pathology of endocrine tumors of the pancreas. *Digestive diseases and sciences*. 1991;36(7):933-42.
35. Eehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *The oncologist*. 2009;14(5):456-67.
36. Öberg K, editor Pancreatic endocrine tumors. *Seminars in oncology*; 2010: Elsevier.
37. Li X, Gou S, Liu Z, Ye Z, Wang C. Assessment of the American Joint Commission on Cancer 8th Edition Staging System for Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. *Cancer medicine*. 2018.
38. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A, Group EGW. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2012;23(suppl_7):vii124-vii30.
39. Ben Q, Zhong J, Fei J, Chen H, Yv L, Tan J, et al. Risk factors for sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: a case-control study. *Scientific reports*. 2016;6:36073.

40. Oberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland surgery*. 2018;7(1):20-7.
41. Watzka FM, Meyer F, Staubitz JI, Fottner C, Schad A, Lang H, et al. Prognostic Assessment of Non-functioning Neuroendocrine Pancreatic Neoplasms as a Basis for Risk-Adapted Resection Strategies. *World journal of surgery*. 2020;44(2):594-603.
42. Beger HG. Benign Tumors of the Pancreas-Radical Surgery Versus Parenchyma-Sparing Local Resection-the Challenge Facing Surgeons. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2018.
43. de Herder WW, Rehfeld JF, Kidd M, Modlin IM. A short history of neuroendocrine tumours and their peptide hormones. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2016;30(1):3-17.
44. Klöppel G, Klimstra DS, Hruban RH, Adsay V, Capella C, Couvelard A, et al. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Update on the New World Health Organization Classification. *AJSP: Reviews & Reports*. 2017;22(5):233-9.
45. Shatveryan GA, Karagyozyan GA, Chardarov NK, Bagmet NN, Ratnikova NP. [Surgical management of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors]. *Khirurgiia*. 2018(1):4-9.
46. Saif MW. Pancreatic neoplasm in 2011: an update. *JOP Journal of the Pancreas*. 2011;12(4):316-21.
47. Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez J, Martínez Del Prado M, Alonso Orduna V, et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of oncology*. 2010;21(9):1794-803.
48. Burns WR, Edil BH. Neuroendocrine pancreatic tumors: guidelines for management and update. *Current treatment options in oncology*. 2012;13(1):24-34.
49. Simon B, Bartsch D, Joseph K, Rieder H, Rothmund M, Arnold R. Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1): Aktueller Stand der Diagnostik und Tumorprävention. *Dtsch Arztebl*. 2000;97:600-5.
50. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle

University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.

51. Duerr EM, Chung DC. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(1):1-14.
52. Valente R, Hayes AJ, Haugvik SP, Hedenstrom P, Siuka D, Korsæth E, et al. Risk and protective factors for the occurrence of sporadic pancreatic endocrine neoplasms. *Endocrine-related cancer*. 2017;24(8):405-14.
53. Capurso G, Falconi M, Panzuto F, Rinzivillo M, Boninsegna L, Bettini R, et al. Risk factors for sporadic pancreatic endocrine tumors: a case-control study of prospectively evaluated patients. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(12):3034-41.
54. Stanculeanu DL, Ardeleanu CM, Zob DL, Mihaila RI, Toma OC, Simion L, et al. Adenocarcinoma versus pancreatic neuroendocrine tumor - case report. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2017;58(3):1091-7.
55. Radu EC, Saizu AI, Grigorescu RR, Croitoru AE, Gheorghe C. Metastatic neuroendocrine pancreatic tumor - Case report. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):57-61.
56. O'Toole D, Salazar R, Falconi M, Kaltsas G, Couvelard A, De Herder WW, et al. Rare functioning pancreatic endocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2006;84(3):189-95.
57. Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):98-119.
58. Kowalewski AM, Szyłberg L, Kasperska A, Marszałek A. The diagnosis and management of congenital and adult-onset hyperinsulinism (nesidioblastosis) - literature review. *Polish journal of pathology : official journal of the Polish Society of Pathologists*. 2017;68(2):97-101.

59. Zeng Z, Hu S, Shao S. An observational analysis of insulinoma from 1 single institution. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2018.
60. Dralle H. [Surgery and prognosis of malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas]. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 2017;88(10):887.
61. Kenney B, Tormey CA, Qin L, Sosa JA, Jain D, Neto A. Adult nesidioblastosis. Clinicopathologic correlation between pre-operative selective arterial calcium stimulation studies and post-operative pathologic findings. *Jop*. 2008;9(4):504-11.
62. Iacovazzo D, Flanagan SE, Walker E, Quezado R, de Sousa Barros FA, Caswell R, et al. MAFA missense mutation causes familial insulinomatosis and diabetes mellitus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(5):1027-32.
63. Akirov A, Larouche V, Alshehri S, Asa SL, Ezzat S. Treatment options for pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancers*. 2019;11(6):828.
64. Dromain C, Déandréis D, Scoazec JY, Goere D, Ducreux M, Baudin E, et al. Imaging of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(12):1241-57.
65. Bartsch DK, Waldmann J, Fendrich V, Boninsegna L, Lopez CL, Partelli S, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after surgery for sporadic gastrinoma. *The British journal of surgery*. 2012;99(9):1234-40.
66. Cingam SR, Karanchi H. Gastrinoma. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2017.
67. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2016;30(12):2016-22.
68. Belei OA, Herdea ER, Boeriu E, Marcovici TM, Cerbu S, Marginean O, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2017;58(2):371-6.
69. Kouvaraki MA, Solorzano CC, Shapiro SE, Yao JC, Perrier ND, Lee JE, et al. Surgical treatment of non-functioning pancreatic islet cell tumors. *Journal of surgical oncology*. 2005;89(3):170-85.
70. Lv Y, Han X, Zhang C, Fang Y, Pu N, Ji Y, et al. Combined test of serum CgA and NSE improved the power of prognosis prediction of NF-pNETs. *Endocrine connections*. 2018;7(1):169-78.
71. Campana D, Nori F, Piscitelli L, Morselli-Labate AM, Pezzilli R, Corinaldesi R, et al. Chromogranin A: is it a useful marker of neuroendocrine tumors? *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(15):1967-73.
72. Vlasveld LT, van't Wout J, Castel A. False elevation of chromogranin A due to proton pump inhibitors. *Netherl J Med*. 2011;69:207.
73. Lloyd RV, Mervak T, Schmidt K, Warner TF, Wilson BS. Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 1984;8(8):607-14.
74. Ito T, Hijioka S, Masui T, Kasajima A, Nakamoto Y, Kobayashi N, et al. Advances in the diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms in Japan. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(1):9-18.
75. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Archiv*. 1995;425(6):547-60.
76. Herfarth C. Vielfalt und Einheit der Chirurgie. *Humanität und Wissenschaft: 115. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie*, 28. April-2. Mai 1998, Berlin: Springer-Verlag; 2013.
77. Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel W, et al. Pathologie neuroendokriner Neoplasien. *Der Chirurg*. 2011;82(7):567-73.
78. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology-Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.
79. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Archiv*. 2010;456(6):595-7.

80. Choe J, Kim KW, Kim HJ, Kim DW, Kim KP, Hong S-M, et al. What is new in the 2017 World Health Organization classification and 8th American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine neoplasms? *Korean Journal of Radiology*. 2019;20(1):5-17.
81. Haugvik S-P, Labori KJ, Edwin B, Mathisen Ø, Gladhaug IP. Surgical treatment of sporadic pancreatic neuroendocrine tumors: a state of the art review. *The Scientific World Journal*. 2012;2012.
82. Guilmette JM, Nose V. Neoplasms of the Neuroendocrine Pancreas: An Update in the Classification, Definition, and Molecular Genetic Advances. *Advances in anatomic pathology*. 2018.
83. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(6):853-60.
84. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma*. 2018;127(2):175-86.
85. Hamilton NA, Liu TC, Cavatiao A, Mawad K, Chen L, Strasberg SS, et al. Ki-67 predicts disease recurrence and poor prognosis in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery*. 2012;152(1):107-13.
86. Jamali M, Chetty R. Predicting prognosis in gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocrine pathology*. 2008;19(4):282.
87. Heetfeld M, Chougnat CN, Olsen IH, Rinke A, Borbath I, Crespo G, et al. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-related cancer*. 2015;22(4):657-64.
88. Bettini R, Boninsegna L, Mantovani W, Capelli P, Bassi C, Pederzoli P, et al. Prognostic factors at diagnosis and value of WHO classification in a mono-institutional series of 180 non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Annals of Oncology*. 2008;19(5):903-8.
89. Halfdanarson TR, Rabe K, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals of Oncology*. 2008;19(10):1727-33.
90. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'connor JM, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120-34.
91. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2006;17(12):1733-42.
92. Marx SJ. Recent topics around multiple endocrine neoplasia type 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(4):1296-301.
93. Szymanowski B, Duchnowska R, Bilski M, Lapinska G, Hryciuk B, Kaminski G, et al. Problems of diagnostic assessment in advanced pancreatic neuroendocrine neoplasm and treatment implications: a case report and literature review. *Nuclear medicine review Central & Eastern Europe*. 2016;19(1):54-7.
94. Watzka FM, Laumen C, Fottner C, Weber MM, Schad A, Lang H, et al. Resection strategies for neuroendocrine pancreatic neoplasms. *Langenbeck's archives of surgery*. 2013;398(3):431-40.
95. Memeo R, Roselli S, Lupo L, Cherkaoui Z, Pessaux P. Laparoscopic management of neuroendocrine tumors: state-of-the-art. *Translational gastroenterology and hepatology*. 2017;2:109.
96. Hashim YM, Trinkaus KM, Linehan DC, Strasberg SS, Fields RC, Cao D, et al. Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs). *Annals of surgery*. 2014;259(2):197.
97. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, Dejong CH, et al. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2013;37(3):230-9.
98. Fernandez-Cruz L, Molina V, Vallejos R, Jimenez Chavarria E, Lopez-Boado MA, Ferrer J. Outcome after laparoscopic enucleation for non-functional neuroendocrine pancreatic tumours. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2012;14(3):171-6.

99. Partelli S, Maurizi A, Tamburrino D, Baldoni A, Polenta V, Crippa S, et al. GEP-NETS update: a review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors. *European journal of endocrinology*. 2014;171(4):R153-62.
100. Mihalache O, Doran H, Poiană C, Bîrligea A, Cîrstea M, Pătrașcu T. Pancreatic Neuroendocrine Tumors-Case Series and Literature Review. *Chirurgia (Bucharest, Romania)*. 2019;114(5):630-8.
101. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, Kovalenko Z, Tieftrunk E, Araujo R, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors—a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2017;19(4):310-20.
102. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150(1):75-82.
103. Uribe Galeano C, Fabregat Prous J, Busquets Barenys J, Pelaez Serra N, Secanella Medayo L, Ramos Rubio E, et al. Nonfunctioning, small, incidental pancreatic neuroendocrine tumors: Results of a nonoperative approach cohort. *Cirugia espanola*. 2017;95(2):83-8.
104. Nell S, Verkooijen HM, Pieterman CR, de Herder WW, Hermus AR, Dekkers OM, et al. Management of MEN1 Related Nonfunctioning Pancreatic NETs: A Shifting Paradigm Results From the DutchMEN1 Study Group. *Annals of surgery*. 2018;267(6):1155-60.
105. Triponez F, Sadowski SM, Pattou F, Cardot-Bauters C, Mirallié E, Le Bras M, et al. Long-term Follow-up of MEN1 Patients Who Do Not Have Initial Surgery for Small ≤ 2 cm Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors, an AFCE and GTE Study: Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne & Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines. *Annals of surgery*. 2018;268(1):158-64.
106. Pieterman CR, De Laat JM, Twisk JW, Van Leeuwen RS, de Herder WW, Dreijerink KM, et al. Long-term natural course of small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in MEN1—results from the Dutch MEN1 study group. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(10):3795-805.
107. Massironi S, Rossi RE, Zilli A, Casazza G, Ciafardini C, Conte D. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget*. 2016;7(14):18978-83.
108. Assi HA, Mukherjee S, Kunz PL, Machiorlatti M, Vesely S, Pareek V, et al. Surgery Versus Surveillance for Well-Differentiated, Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An 11-Year Analysis of the National Cancer Database. *Oncologist*. 2019.
109. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, D'Onofrio M, Larroque B, Tamburrino D, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4784-9.
110. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, Do RKG, Gonen M, D'Angelica MI, et al. Observation versus resection for small asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors: a matched case-control study. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(4):1361-70.
111. Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19(1):117-23.
112. Gratian L, Pura J, Dinan M, Roman S, Reed S, Sosa JA. Impact of extent of surgery on survival in patients with small nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(11):3515-21.
113. Yeo CJ, Wang BH, Anthone GJ, Cameron JL. Surgical experience with pancreatic islet-cell tumors. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1993;128(10):1143-8.
114. Landoni L, Marchegiani G, Pollini T, Cingarlini S, D'Onofrio M, Capelli P, et al. The evolution of surgical strategies for pancreatic neuroendocrine tumors (Pan-NENs): time-trend and outcome analysis from 587 consecutive resections at a high-volume institution. *Annals of surgery*. 2019;269(4):725-32.
115. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Buscemi S, D'Ambra M, Monari F, et al. The role of lymph node ratio in recurrence after curative surgery for pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2013;13(6):589-93.
116. Partelli S, Gaujoux S, Boninsegna L, Cherif R, Crippa S, Couvelard A, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs). *JAMA surgery*. 2013;148(10):932-9.

117. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, et al. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2012;48(11):1608-15.
118. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(3):541-8.
119. Conrad C, Kutlu OC, Dasari A, Chan JA, Vauthey J-N, Adams DB, et al. Prognostic value of lymph node status and extent of lymphadenectomy in pancreatic neuroendocrine tumors confined to and extending beyond the pancreas. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20(12):1966-74.
120. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Campana D, Tomassetti P, Calculli L, et al. Are there prognostic factors related to recurrence in pancreatic endocrine tumors? *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP)* [et al]. 2010;10(1):33-8.
121. Deng BY, Liu F, Yin SN, Chen AP, Xu L, Li B. Clinical outcome and long-term survival of 150 consecutive patients with pancreatic neuroendocrine tumors: A comprehensive analysis by the World Health Organization 2010 grading classification. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2018.
122. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, Stewart AK, Winchester DP, Ko CY, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. *Annals of surgery*. 2008;247(3):490-500.
123. Lewis A, Li D, Williams J, Singh G. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: State-of-the-Art Diagnosis and Management. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2017;31(10):e1-e12.
124. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, Vagefi PA, Szymonifka J, Thayer SP, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146(5):534-8.
125. Krampitz GW, Norton JA, Poultsides GA, Visser BC, Sun L, Jensen RT. Lymph nodes and survival in pancreatic neuroendocrine tumors. *Archives of Surgery*. 2012;147(9):820-7.
126. Hain E, Sindayigaya R, Fawaz J, Gharios J, Bouteloup G, Soyer P, et al. Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors: an introduction. *Expert review of anticancer therapy*. 2019;19(12):1089-100.
127. [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol*. 2018;56(6):583-681.
128. Akerstrom G, Stalberg P, Hellman P. Surgical management of pancreatoduodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2012;67 Suppl 1:173-8.
129. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, Lee JE, Yao JC, Waguespack SG, et al. Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World journal of surgery*. 2006;30(5):643-53.
130. Machado MCC. Surgical treatment of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics*. 2012;67:145-8.
131. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World journal of surgery*. 2006;30(5):654-62; discussion 63-4.
132. Partelli S, Tamburrino D, Lopez C, Albers M, Milanetto AC, Pasquali C, et al. Active surveillance versus surgery of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms ≤ 2 cm in MEN1 patients. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):779-86.
133. Cusati D, Zhang L, Harmsen WS, Hu A, Farnell MB, Nagorney DM, et al. Metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine carcinoma to liver: surgical treatment and outcomes. *Journal of the American College of Surgeons*. 2012;215(1):117-24; discussion 24-5.
134. Keutgen XM, Nilubol N, Glanville J, Sadowski SM, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Resection of primary tumor site is associated with prolonged survival in metastatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2016;159(1):311-8.
135. Neychev V, Kebebew E. Management Options for Advanced Low or Intermediate Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Review of Recent Literature. *International Journal of Surgical Oncology*. 2017.

136. Sarmiento JM, Que FG, Grant CS, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM. Concurrent resections of pancreatic islet cell cancers with synchronous hepatic metastases: outcomes of an aggressive approach. *Surgery*. 2002;132(6):976-82; discussion 82-3.
137. Nguyen SQ, Angel LP, Divino CM, Schluender S, Warner RR. Surgery in malignant pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of surgical oncology*. 2007;96(5):397-403.
138. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, Tao M, Ma ZL, Jiang B, et al. Meta-analysis of Liver Resection Versus Nonsurgical Treatments for Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(1):244-9.
139. de Baere T, Deschamps F, Tselikas L, Ducreux M, Planchard D, Pearson E, et al. GEP-NETS update: Interventional radiology: role in the treatment of liver metastases from GEP-NETS. *European journal of endocrinology*. 2015;172(4):R151-R66.
140. Mayo SC, De Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3129-36.
141. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB*. 2015;17(1):23-8.
142. Le Treut YP, Grégoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe—results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Annals of surgery*. 2013;257(5):807-15.
143. Nguyen NTT, Haring TR, Goss JA, O'Mahony CA. Neuroendocrine liver metastases and orthotopic liver transplantation: the US experience. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
144. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Archives of Surgery*. 2011;146(8):953-8.
145. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2124-30.
146. Eriksson B, Annibale B, Bajetta E, Mityr E, Pavel M, Platania M, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2009;90(2):214-9.
147. Crippa S, Partelli S, Belfiori G, Palucci M, Muffatti F, Adamenko O, et al. Management of neuroendocrine carcinomas of the pancreas (WHO G3): A tailored approach between proliferation and morphology. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(45):9944.
148. Chiu CW, Nozawa H, Hanahan D. Survival benefit with proapoptotic molecular and pathologic responses from dual targeting of mammalian target of rapamycin and epidermal growth factor receptor in a preclinical model of pancreatic neuroendocrine carcinogenesis. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4425.
149. Martins D, Spada F, Lambrescu I, Rubino M, Cella C, Gibelli B, et al. Predictive Markers of Response to Everolimus and Sunitinib in Neuroendocrine Tumors. *Targeted oncology*. 2017;12(5):611-22.
150. Brooks JC, Shavelle RM, Vavra-Musser KN. Life expectancy in pancreatic neuroendocrine cancer. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2019;43(1):88-97.
151. D'Haese JG, Tosolini C, Ceyhan GO, Kong B, Esposito I, Michalski CW, et al. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(38):13893.
152. Keutgen XM, Nilubol N, Kebebew E. Malignant-functioning neuroendocrine tumors of the pancreas: A survival analysis. *Surgery*. 2016;159(5):1382-9.
153. Teo R, Goh BK, Tai DW, Allen JC, Lim TK, Hwang JS, et al. Validation and comparison between current prognostication systems for pancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution experience with 176 patients. *Surgery*. 2017;161(5):1235-45.

154. Birnbaum DJ, Turrini O, Viganò L, Russolillo N, Autret A, Moutardier V, et al. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):1000-7.
155. Genc CG, Klumpen HJ, van Oijen MGH, van Eijck CHJ, Nieveen van Dijkum EJM. A Nationwide Population-Based Study on the Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors in The Netherlands. *World journal of surgery*. 2018;42(2):490-7.
156. Ekeblad S, Skogseid B, Dunder K, Oberg K, Eriksson B. Prognostic factors and survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14(23):7798-803.
157. Durante C, Boukheris H, Dromain C, Duvillard P, Leboulleux S, Elias D, et al. Prognostic factors influencing survival from metastatic (stage IV) gastroenteropancreatic well-differentiated endocrine carcinoma. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(2):585-97.
158. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(18):3063-72.
159. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch D, Capdevila J, Caplin M, et al. 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.
160. Genc CG, Jilesen AP, Partelli S, Falconi M, Muffatti F, van Kemenade FJ, et al. A New Scoring System to Predict Recurrent Disease in Grade 1 and 2 Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(6):1148-54.
161. Farrell JM, Pang JC, Kim GE, Tabatabai ZL. Pancreatic neuroendocrine tumors: accurate grading with Ki-67 index on fine-needle aspiration specimens using the WHO 2010/ENETS criteria. *Cancer cytopathology*. 2014;122(10):770-8.
162. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Campana D, Ambrosini V, Pagano N, et al. Validation of the 2010 WHO classification and a new prognostic proposal: A single centre retrospective study of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2016;16(3):403-10.
163. Öztürk Sari Ş, Taşkin OÇ, Yegen G, Özlük Y, Güllüoğlu M. Ki67 Scoring in Pancreatic Neuroendocrine Tumors By a New Method. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*. 2018;26(4):283-7.
164. Hauck L, Bitzer M, Malek N, Plentz RR. Subgroup analysis of patients with G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(1):55-9.
165. Reid MD, Balci S, Saka B, Adsay NV. Neuroendocrine tumors of the pancreas: current concepts and controversies. *Endocrine pathology*. 2014;25(1):65-79.
166. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, D'Ambra M, Monari F, Campana D, et al. WHO 2010 classification of pancreatic endocrine tumors. is the new always better than the old? *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2014;14(6):539-41.
167. Bösch F, Hofmann K, Coenen M, Pratschke S, Thomas M, Knösel T, et al. Surgical treatment of pnet—experience of a “high-volume” center. *Surgical oncology*. 2018;27(3):409-14.
168. Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(12):1761-70.
169. Rinke A, Gress TM. Neuroendocrine cancer, therapeutic strategies in G3 cancers. *Digestion*. 2017;95(2):109-14.
170. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(9):1192-202.

171. Han X, Xu X, Ma H, Ji Y, Wang D, Kuang T, et al. Clinical relevance of different WHO grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology. *Endocrine connections*. 2018;7(2):355-63.
172. Lloyd RV, Mervak T, Schmidt K, Warner T, Wilson BS. Immunohistochemical detection of chromogranin and neuron-specific enolase in pancreatic endocrine neoplasms. *The American journal of surgical pathology*. 1984;8(8):607-14.
173. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2015;13(1):78-108.
174. Jiménez-Fonseca P, Krug S, Tamagno G, Maya FF, Getino AM, Casado CIR, et al. Identifying Prognostic Factors for Well-Differentiated Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours: A Retrospective International Multicentre Cohort Study. *Neuroendocrinology*. 2018;107(4):315-23.

13. Artikel

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00268-019-05220-7>

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-020-05418-0>

14. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei Prof. Dr. M. und Dr. W. für die engagierte Betreuung und unermüdliche Hilfsbereitschaft zur Ausarbeitung und Erstellung dieser Dissertation bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. M. für die statistische Beratung und Hilfestellung zur statistischen Ausarbeitung bedanken sowie bei Prof. Dr. W. als zweiten Gutachter dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Ein großer Dank geht an meine gute Freundin M. R., die mich stets während des Erstellungsprozesses unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich meiner geliebten Familie, meinen Eltern sowie ganz besonders meinem Ehemann, C. H. von ganzem Herzen danken für ihren immerwährenden Zuspruch und Unterstützung.

15. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Nachname	Heise
Vorname	Franziska
Geburtsname	Meyer
Geburtsort	Nordhausen
Familienstand	verheiratet
Konfession	römisch-katholisch

Schulbildung

08/1997- 07/2001	Staatliche Grundschule „Adolph Diesterweg“ Niedergebra
08/2001- 07/2009	Staatliches Gymnasium „Friedrich Schiller“ Bleicherode

Ausbildung- und Berufstätigkeit

01.09.2009- 31.08.2012	Schule für Gesundheits- und Krankenpflege des Katholischen Krankenhauses „St. Johann Nepomuk“ Erfurt
01.09.2012- 31.07.2020	Gesundheits- und Krankenpflegerin im Katholischen Klinikum Mainz im Bereich Intensivmedizin

seit 01.08.2020

Weiterbildungsassistentin der Inneren
Medizin im Diakonie Krankenhaus Bad
Kreuznach

Studium

01.04.2013- 09.06.2020

Studium der Humanmedizin an der
„Johannes Gutenberg“ Universität
Mainz

20.05.- 08.09.2019

Praktisches Jahr im Bereich Chirurgie
am Diakonie Krankenhaus Bad
Kreuznach

09.09.-29.12.2019

Praktisches Jahr im Bereich Innere
Medizin am Diakonie Krankenhaus
Bad Kreuznach

30.12.2019-17.04.2020

Praktisches Jahr im Wahlfach
Anästhesie am Diakonie Krankenhaus
Bad Kreuznach

Sonstiges

Vereinstätigkeit

1997- 2009 Karnevalsclub Großlohra

1998- 2007 Musikschule