

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Untersuchung des Einflusses von Prognosefaktoren und der Therapie
auf das Überleben von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des
Pankreas in der kurativen und palliativen Situation

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Natascha Bangerl

2023

Aus dem Lehrstuhl
für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. Olaf Ortmann
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Untersuchung des Einflusses von Prognosefaktoren und der Therapie
auf das Überleben von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des
Pankreas in der kurativen und palliativen Situation

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Natascha Bangerl

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürst

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1 Epidemiologie neuroendokriner Neoplasien des Pankreas	7
1.2 Risikofaktoren für Tumorentstehung	8
1.3 Symptomatik	9
1.4 Diagnostik	13
1.4.1 Labordiagnostik	13
1.4.2 Allgemeine bildgebende Diagnostik	14
1.4.3 Funktionelle Bildgebung	15
1.5 Histologische Klassifikationskriterien	16
1.5.1 Differenzierung	16
1.5.2 Grading	17
1.5.3 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien	19
1.6 Therapie	24
1.6.1 Chirurgische Therapie – kurative Intention	24
1.6.2 Chirurgische Therapie – Metastasierung und nicht kurative Primärtumorresektion	28
1.6.3 Adjuvante Therapie	29
1.6.4 Konservative und palliative Therapie	29
1.7 Ziel der Dissertation	34
2. Patientenkollektiv und Methoden	35
2.1 Studiendesign und Patientenauswahl	35
2.2 Erhobene Daten	36
2.3 Statistische Analyse	37
3. Ergebnisse	40
3.1 Das Gesamtkollektiv	40
3.1.1 Deskription des Gesamtkollektivs	40

3.1.2 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs.....	48
3.2 Betrachtung der Subkohorte mit primärer Resektion	48
3.2.1 Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion	49
3.2.2 Überlebensanalysen der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Kaplan- Meier.....	58
3.2.3 Überlebensanalyse der Patienten mit primärer Resektion (Cox-Regression).....	71
3.3 Betrachtung der Subkohorte mit primär konservativer Therapie.....	77
3.3.1 Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie	77
3.3.2 Überlebensanalyse der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Kaplan-Meier.....	83
3.3.3 Überlebensanalyse der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie (Cox- Regression)	89
4. Diskussion	95
4.1 Bearbeitung der Forschungsfrage für das Studienkollektiv im Kontext aktueller Literatur mit Fokus auf primär operierte Patienten.....	95
4.2 Bearbeitung der Forschungsfrage im Kontext aktueller Literatur für die Patientenkohorte mit primärer konservativer Tumorthherapie	103
4.3 Limitationen und Vorteile dieser Studie	105
4.4 Schlussfolgerung	107
5. Zusammenfassung und Ausblick	108
6. Summary	110
Abbildungsverzeichnis	112
Literaturverzeichnis.....	114
Lebenslauf	123
Danksagung	124
Eidesstattliche Erklärung.....	125

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria / Arterie
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
APUD	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation
bzw.	beziehungsweise
CgA	Chromogranin A
CHD	carcinoid heart disease (im Rahmen des Hedinger-Syndroms)
CLARINET	Lanreotide Antiproliferative Response in patients with GEP-NET
CT	Computer Tomography / Computertomographie
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
EUS-FNA	Endosonographische Feinnadelaspiration
FAMMM	Familiäre Atypische Multiple Muttermale und Melanome
FDG	F-Fluordesoxyglukose
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor
ggf.	gegebenenfalls
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HR	Hazard Ratio
IARC	International Agency for Research on Cancer
kA	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
MEN-1	Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1
MIBG	Metaiodbenzylguanidin
MRT	Magnetresonanztomographie
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OAS	Overall Survival / Gesamtüberleben
o.n.A.	ohne nähere Angabe
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free Survival / Progressionsfreies Überleben

pNEN	pankreatische neuroendokrine Neoplasie
pNET	pankreatischer neuroendokriner Tumor
PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatasen
PRRT	Peptidradiorezeptortherapie
SCLC	Small Cell Lung Cancer
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
SSA	Somatostatin-Analogon /-Analoga
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
UICC	Union for International Cancer Control
V.	Vena / Vene
VHL	Von Hippel-Lindau
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid
WDHAA	watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria, acidosis
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom
5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
5-HT	5-Hydroxytryptamin

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für alle Geschlechter.

1. Einleitung

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NETs) stellen eine Gruppe von seltenen Tumoren innerhalb des neuroendokrinen Systems des Verdauungstraktes dar. Aktuell werden bis zu 14 unterschiedliche Zelltypen beschrieben, von denen neuroendokrine Neoplasien des Verdauungstraktes ausgehen. Dabei muss grundsätzlich zwischen funktionellen und nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren differenziert werden. Aufgrund der endodermalen Herkunft von neuroendokrinen Tumoren gehören diese zur Gruppe der epithelialen Neoplasien. Mittlerweile wurden frühere Bezeichnungen wie APUDom ("amine precursor uptake and decarboxylation"), Karzinoid und Inselzelltumor durch den Terminus der neuroendokrinen Neoplasie (NEN) abgelöst. (1) (2)

1.1 Epidemiologie neuroendokriner Neoplasien des Pankreas

Aufgrund der Seltenheit dieser Neoplasien sind nur wenige valide epidemiologische Daten zu neuroendokrinen Pankreastumoren vorhanden. Die Inzidenz der neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (pNENs) beträgt laut aktuellen Untersuchungen etwa 1/100.000. In den USA wurde ein Anstieg der Inzidenz zwischen 1987 und 2016 von 0,27/100.000 auf 1,01/100.000 im Rahmen der epidemiologischen Datenerhebung des Programmes „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) verzeichnet. Im internationalen Kontext gibt die International Agency for Research on Cancer (IARC) für ökonomisch progressive Regionen wie Europa, Nordamerika und Japan die höchsten Inzidenzraten von Pankreaskarzinomen an. Frühere Untersuchungen berichteten von einem histologischen neuroendokrinen Ursprung von 1-2% unter allen Neoplasien des Pankreas. Durch die sich stetig verbessernden bildgebenden Untersuchungsmethoden wird in der aktuellen internationalen Literatur jedoch ein Anteil von 2-10% aller Pankreastumoren beschrieben. (2) (3)

Basierend auf Informationen der deutschen epidemiologischen Krebsregister bzw. dem Zentrum für Krebsregisterdaten entsprechen etwa 6% aller diagnostizierten Pankreaskarzinome einer neuroendokrinen Entität. (4)

Konkrete epidemiologische Daten zu pNENs in Deutschland sind lediglich im Kontext sämtlicher histologischer Entitäten von Pankreastumoren erhältlich. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland rund 17.000 Neuerkrankungen von Pankreaskarzinomen erfasst. Rund 6% dieser Pankreaskarzinome (6,2% bei den Männern, 5,7% bei den Frauen) entsprachen histologisch einem neuroendokrinen Tumor. Etwa 33% dieser neuroendokrinen Tumoren wurden im UICC-Stadium I diagnostiziert, im UICC-Stadium II waren es 24%, 3% wurden im UICC-

Stadium III sowie 40% im UICC-Stadium IV detektiert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für neuroendokrine Tumoren des Pankreas wird auf 51% geschätzt, im Vergleich dazu beträgt ebendiese für das duktales Adenokarzinom des Pankreas 11,5%. Damit weisen die neuroendokrinen Tumoren eine wesentlich bessere Prognose gegenüber anderen histologischen Tumorentitäten des Pankreas auf. (4) (5)

Internationale Untersuchungen stützen die demographischen Gegebenheiten der Erkrankten in Deutschland. Männer sind tendenziell geringfügig häufiger betroffen als Frauen, das mediane Erkrankungsalter liegt bei beiden Geschlechtern rund um das 60. Lebensjahr. (6) (7) (8)

1.2 Risikofaktoren für Tumorentstehung

Für die Entwicklung einer Neoplasie des Pankreas werden zahlreiche Lebensstil-assoziierte Risikofaktoren beschrieben, allen voran ein fortschreitendes Alter, das Leben in einem hochentwickelten Staat sowie Tabakrauch. Erkrankungen wie chronische Pankreatitiden, Diabetes mellitus Typ II sowie eine Tumorerkrankung in der Vorgeschichte und eine positive onkologische Familienanamnese erhöhen das Erkrankungsrisiko ebenso. (3) (9) (10)

Obwohl der Einfluss des Ernährungsstils und des körperlichen Aktivitätslevels speziell im Hinblick auf die Entstehung eines pNETs in vielen Studien untersucht wurde, ist die Datenlage nach wie vor inkonsistent, sodass momentan noch keine strikte Empfehlung zur Primärprävention dahingehend gegeben werden kann. (10)

Genetische Prädispositionen für die Entstehung von Pankreaskarzinomen manifestieren sich in bis zu 10% der Fälle innerhalb von Keimbahnmutationen, wie beispielsweise in Form des FAMMM-Syndroms, des Peutz-Jeghers-Syndroms oder des Lynch-Syndroms. Auch das Von-Hippel-Lindau-Syndrom ist mit Neoplasien des Pankreas, insbesondere mit serösen Zystadenomen und pNETs, assoziiert. Pathogenetisch bedingt die Keimbahnmutation des Tumorsuppressor-Gens VHL auf Chromosom 3p25-26 einen defizitären Abbau des Hypoxie-induzierten-Faktors (HIF), welcher die unkontrollierte Synthese proangiogenetischer und zellwachstumsfördernder Faktoren zur Folge hat. Schätzungen zufolge entwickeln 10-17% aller Patienten mit VHL-Syndrom im Krankheitsverlauf einen pNET. Außerdem werden MEN1-Genmutationen (auf Chromosom 11q13) sowohl für die Entstehung sporadischer als auch familiär gehäufte pNETs - im Rahmen des MEN-1-Syndroms - verantwortlich gemacht. Zusätzlich spielen somatische Mutationen, die oft durch Umweltfaktoren bedingt sind, eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von sporadischen Neoplasien des Pankreas, vor allem bei Genmutationen von KRAS, CDKN2A, TP53, BRCA-2 und SMAD4. (11) (12) (13) (14)

1.3 Symptomatik

Ob und inwiefern sich ein neuroendokriner Tumor im gastrointestinalen System klinisch manifestiert, hängt vor allem von der Tumorlokalisation ab. Ebenso korreliert die Symptomatik der Patienten mit der Fähigkeit des Tumors, funktionell aktive Hormone zu produzieren und damit dementsprechende metabolische Reaktionen des Körpers hervorzurufen.

Je nach Datenquelle gelten 60-90% aller neuroendokrinen Pankreasneoplasien als nicht-funktionelle Tumoren, bei welchen sich keine Frühsymptomatik äußert. Daher kann es zu einer erheblichen, bis zu mehrere Jahre andauernden Verzögerung in der Diagnosestellung kommen. (15)

Viele dieser Neoplasien werden erst im Rahmen von Beschwerden bemerkt, die durch die mechanische Raumforderung oder Fernmetastasierung des Tumors bedingt sind. Die Zahl an initialen Fehldiagnosen ist bislang kaum erfasst und die Dauer bis zur erhärteten Diagnose unzureichend durch Studien erforscht. Patienten, die an pNENs leiden, beschreiben unspezifische Allgemeinsymptome wie Schmerzen abdominell und im Rückenbereich, Diarrhoen, allgemeine Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Von Gewichtsverlust und Veränderungen des Appetits wird ebenso berichtet. (16)

Liegt jedoch ein funktionell aktiver Tumor vor, kann dies in Abhängigkeit der funktionellen Zellaktivität zu diverser klinischer Symptomatik führen. Zu den potenziell funktionell aktiven Tumorentitäten zählen folgende Formen: (17) (18)

Insulinom

Das Insulinom ist die häufigste funktionell-aktive Tumorentität der pNENs, macht 1-2% aller Pankreasneoplasien aus und stellt die häufigste Ursache für eine persistierende hyperinsulinäme Hypoglykämie dar. Insulinome sind meist solitär, benigne und bis zu zwei Zentimeter groß. (19) Sie treten meist sporadisch auf, sind jedoch in bis zu 10% der Fälle mit einem MEN-1-Syndrom assoziiert. (14) (20)

Die Klinik, die durch Insulinome verursacht wird, kann durch die sogenannte Whipple-Trias beschrieben werden: Hypoglykämie (Plasmaglukose $<50\text{mg/dL}$), Hypoglykämie-assoziierte neurologische und vegetative Symptome wie Zittern und Schweißausbrüche sowie Sistieren der Symptome bei der Gabe von Glukose. (21)

Glukagonom

Glukagonome sind Tumoren der pankreatischen alpha-Zellen, die meist in den Langerhans-Inseln lokalisiert sind. Durch eine kontinuierliche Glukagon-Sekretion kommt es zu deutlich erhöhten Glukose-Spiegeln im Blut, bedingt durch die induzierte Gluconeogenese sowie Glykogenolyse. Aktuelle Daten berichten von einer Häufigkeit zwischen zwei und sieben Prozent der Glukagonome unter den pNETs. (22) (23)

Klinisch manifestieren sie sich in Form diverser Hautveränderungen wie Alopezie, diffuse Dermatitis, psoriasiforme Hauterscheinungen bis hin zum Erythema necrolyticum migrans. Hinzu kommen weitere katabole Stoffwechselveränderungen wie Gewichtsverlust oder Anämie. (24)

Gastrinom

Gastrinome sind seltene Tumore des endokrinen Systems mit bevorzugter Lokalisation im Pankreas und Duodenum. Das pankreatische Gastrinom befindet sich in bis zu 50% der Fälle am proximalen Pankreaskopf und stellt den zweithäufigsten funktionellen pNET dar. Gastrinome kommen sporadisch, familiär gehäuft oder im Rahmen eines MEN-1-Syndroms vor und besitzen hohes Potenzial zur Metastasierung in lokoregionäre Lymphknoten oder die Leber. Gastrin wird physiologischerweise in den G-Zellen des Magenansatzes synthetisiert und ins Magenlumen sezerniert. Dort bindet es an Rezeptoren der Parietal- und Hauptzellen, sodass die Säure- und Pepsinsekretion stimuliert und die glatte Muskulatur des Magens und des Ösophagus sphinkters relaxiert wird. Somatostatin, VIP, Glukagon und Calcitonin wirken inhibitorisch auf die Gastrin-Sekretion als Feedback-Mechanismus ein. Kommt es aufgrund einer ektopen Neoplasie zu einer Hypersekretion von Gastrin, treten peptische Ulzera - auch bekannt als Zollinger-Ellison-Syndrom (ZES) -, Diarrhoeen, gastroösophagealer Reflux und Gewichtsverlust auf. (20) (25) (26)

VIPom

VIP (vasoaktives intestinales Peptid) besteht aus 28 Aminosäuren und fungiert physiologischerweise als aktives Prä-Prohormon, welches im enterischen Nervensystem die Neurotransmission an postsynaptischen G₂-gekoppelten Rezeptoren moduliert. Dadurch werden Vorgänge wie die exokrine und intestinale Sekretion von Pankreasenzymen und pankreatischen Hormonen, die Magensäuresekretion, die Glykogenolyse, die Regulation des Kalziumhaushalts und die Initiierung von Sättigungsgefühl reguliert. (27) Pankreatische

VIPome stellen eine seltene Form funktioneller neuroendokriner Tumoren dar. Sie wurden erstmals von Verner und Morrison im Zusammenhang mit dem WDHAA-Syndrom (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria, acidosis) beschrieben. (27) (28)

Das Leitsymptom der Patienten ist dabei die attackenartige, wässrige Diarrhoe, deren häufig Elektrolytstörungen wie Hypokaliämie, Hypophosphatämie und schließlich die metabolische Azidose folgen. Es wird ebenso von Flush-Zuständen, ähnlich wie beim Karzinoid-Syndrom (siehe unten), berichtet, sodass hierin die Schwierigkeit der Abgrenzung des den Symptomen zugrunde liegenden Pathomechanismus begründet ist. (29)

Serotonin-produzierende Neoplasien

Das am häufigsten produzierte und sezernierte Hormon von GEP-NETs ist Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT), welches körpereigen aus Tryptophan über eine Zwischenstufe (5-Hydroxytryptophan) synthetisiert und durch das Enzym der aromatischen Aminosäuren-Decarboxylase umgesetzt wird. Danach erfolgt die Metabolisierung durch eine Monoamin-Oxidase zu 5-Hydroxyindolessigsäure, die über den Urin ausgeschieden wird. Bei gesunden Menschen wird Tryptophan fast ausschließlich für die Synthese von Niacin benötigt, einem Bestandteil der Koenzyme NAD bzw. NADP, die an essenziellen Stoffwechselprozessen im Körper beteiligt sind. Im Rahmen einer funktionell aktiven neuroendokrinen Neoplasie kann ein Shift zur vermehrten Produktion von Serotonin vorliegen. Bei hepatischer Filialisierung oder bei tumorbedingter Umgehung des hepatischen first-pass-Effekts kann daraus das Karzinoid-Syndrom resultieren (siehe unten). Serotonin gilt jedoch nicht als einziges bioaktives Molekül, das zur Ausprägung des Karzinoid-Syndroms beiträgt. Peptidhormone wie Kallikrein, Tachikine wie Substanz P, Neurokinin A und Neuropeptid K sowie Prostaglandine werden begleitend für die Entstehung vielfältiger Symptome, wie unten beschrieben, verantwortlich gemacht. (30)

Weitere, klinische Syndrome im Rahmen funktioneller Tumoraktivität stellen folgende Symptomkomplexe dar:

Karzinoid-Syndrom

Eine der Maximalvarianten in der Symptomausprägung stellt das sogenannte Karzinoid-Syndrom dar. Das Karzinoid-Syndrom resultiert aus der synergistischen Wirkung von Serotonin und diverser, zuvor genannter, Peptidhormone (siehe Abbildung 1). Als Kardinalsymptome gelten dabei Flush, Diarrhoe und Schmerzen, vor allem abdominell.

Teleangiectasien, Herzklappendefekte, intermittierende Bronchokonstriktion sowie Pellagra treten ebenso auf, asymptomatische Verläufe sind jedoch häufig. Diagnostisch erfolgt der Nachweis durch die Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-Stunden-Sammelurin oder der histologische Nachweis des Karzinoids. Aufgrund der häufigen Lokalisation im Bereich der Appendix kann das Karzinoid auch als Zufallsbefund bei der Appendektomie auffallen. Als schwerste Komplikation des Karzinoid-Syndroms tritt die sogenannte karzinoide Krise auf, die für Patienten eine lebensbedrohliche Situation darstellt. Die dabei vorliegende Symptomexazerbation des Karzinoid-Syndroms führt zu einer vegetativen Dysregulation multipler Organsysteme und tritt sowohl spontan als auch periinterventionell oder nach Narkosen auf. (30) (31)

Hedinger Syndrom

Als schwere Begleiterscheinung des Karzinoid-Syndroms kann ein sogenanntes Hedinger-Syndrom auftreten (CHD). Das Hedinger-Syndrom stellt eine Plaque-ähnliche Endokardfibrosierung und -verdickung dar, die grundsätzlich das rechte Herz betrifft. In Folge der fortschreitenden Fibrosierung kann es zu einer Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie zu einer Pulmonalklappenstenose kommen. (32)

Clinical features	Frequency %	Characteristics	Mediators
Flushing	60–85	Typical flush: sudden onset, pink to red color, involving the face and upper trunk, lasting for only a few minutes and can occur several times a day	5-HT, histamine, kallikrein, substance P, prostaglandins
Diarrhea	60–80	Secretory: initially intermittent accompanied by abdominal cramping but may become continuous when complicated by lymphangiectasia and bacterial overgrowth	5-HT, histamine, Vasoactive intestinal peptide, prostaglandins, gastrin
Abdominal pain	40	Long history	Tumor obstruction, hepatomegaly, intestinal ischemia
Telangiectasia	25	Face	Unknown
CHD	≤20	Dyspnea holosystolic murmur radiating to the right side of the chest, suggestive of tricuspid valve regurgitation	Substance P, 5-HT
Wheezing	<10		5-HTP, histamine
Pellagra	5	Dermatitis, diarrhea, dementia	Niacin deficiency

Abbildung 1: Symptome des Karzinoid-Syndroms (30)

1.4 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese sowie klinische Untersuchung sind in der Diagnostik der pNENs unabdingbar. Da jedoch die Mehrheit ebendieser nicht funktionell sind und meist keine spezifischen Symptome hervorrufen, werden viele pNENs zufallsbefundlich im Rahmen routinemäßiger oder anderweitig benötigter diagnostischer Bildgebung detektiert. Besteht jedoch der konkrete Verdacht auf ein pNEN, bedarf es einer Stufendiagnostik aus laborchemischen, bildmorphologischen sowie ggf. histopathologischen Untersuchungen. (18)

1.4.1 Labordiagnostik

Die laborchemische Detektion neuroendokriner Neoplasien hat sich durch Messungen verschiedener, vom Tumor produzierter Hormone und Substanzen bewiesen. Diese im Blut und Urin nachweisbaren Marker spielen eine zentrale Rolle in der Erhärtung der Verdachtsdiagnose sowie des Erkrankungsmonitorings und der Verlaufskontrolle nach Diagnosestellung. (33)

Chromogranin A

Chromogranin A (CgA), ein hydrophiles Glykoprotein in neuroendokrinen Zellen und gilt als verlässlicher Marker im Hinblick auf die Detektion von neuroendokrinen Neoplasien. Obwohl die Sensitivität und die Spezifität der labortechnischen Testung eingeschränkt sind und 30-50% der Patienten mit NENs Normwerte für CgA aufweisen, wird im aktuellen Konsens trotzdem bei dem Verdacht auf eine neuroendokrine Neoplasie zumindest eine einmalige Messung des zirkulierenden Levels von CgA im Serum empfohlen, da dieses immer noch als wichtigster allgemeiner Tumormarker für NENs gilt. Wird der CgA-Wert zur Verlaufskontrolle genutzt, sollte bei jeder Messung der gleiche Testassay zur Qualitätssicherung und Vergleichbarkeit der Werte verwendet werden. (25) (34)

Neuronen-spezifische Enolase

Die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) ist das Isoenzym der glykolytischen Enolase. Allen voran kommt die NSE in neuronalen Zellen vor, sie wurde jedoch auch in neuroendokrinen Zellen nachgewiesen. Durch vielversprechende Studienergebnisse, vor allem an SCLCs, wurde postuliert, dass die NSE als Universalmarker für neuroendokrine Tumoren serologisch bestimmt werden soll. (35) (36)

Obwohl Studien zeigten, dass der Biomarker CgA bei gleicher Spezifität wie die NSE eine höhere Sensitivität aufweist, wird in der aktuellen Leitlinie zu neuroendokrinen Tumoren hinsichtlich der laborchemischen Diagnostik die Empfehlung ausgesprochen, neben der Bestimmung von CgA auch die NSE zumindest einmal zu bestimmen. (31) (37)

5-Hydroxyindolessigsäure

Bei der 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES) handelt es sich um das metabolische Abbauprodukt von Serotonin, welches der renalen Exkretion unterliegt. Dessen Bestimmung, sowohl zirkulierend im Blutplasma als auch im Urin, hat sich insbesondere bei Patienten mit Karzinoid-Syndrom als sinnvoll erwiesen. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität beider Methoden wurden in Studien als äquivalent deklariert. (38) (39)

Die Indikation zur Bestimmung weiterer laborchemischer Parameter zur Diagnoseeingrenzung obliegt der interindividuell vorhandenen tumorspezifischen Symptomatik, insbesondere bei vermuteter funktioneller Aktivität des Tumors.

1.4.2 Allgemeine bildgebende Diagnostik

Die verfügbaren bildgebenden Verfahren zur Darstellung von pNENs sind zahlreich. Die meist initial orientierend-bildgebende Untersuchung ist die Abdomensonografie, da diese ubiquitär verfügbar ist und - trotz der geringeren Sensitivität gegenüber anderen bildgebenden Verfahren - mittels Kontrastmittelverstärkung oder endoskopischer Durchführung die Sensitivität der Untersuchungstechnik beträchtlich gesteigert werden kann. (40)

Die Computertomographie (CT) stellt vielerorts das Diagnostikum der Wahl dar, meist mit intravenöser Kontrastmittelgabe. Ähnlich zur Sonografie ist auch hier die Sensitivität stark von der Tumorgröße abhängig. Manche Studien weisen darauf hin, dass die CT nicht nur für die Tumordetektion, sondern auch für die Prädiktion des Tumorgradings anhand der Vaskularisierung des Tumors Hilfestellung bieten kann. (41)

Die Darstellung eines Tumors mittels Magnetresonanztomographie (MRT) verfügt über den Vorteil, ohne ionisierende Strahlung auszukommen. Gerade bei jüngeren Patienten oder einer großen Anzahl an geplanten bildgebenden Verlaufskontrollen spielt dies eine große Rolle. Ähnlich der Sonografie und CT unterliegt die Sensitivität des Verfahrens vor allem der Größe des Tumors. (42)

1.4.3 Funktionelle Bildgebung

Welche Modalität an bildgebender Diagnostik zur weiteren Abklärung und Diagnoseerhärtung einer pNEN angewandt wird, hängt individuell von den Beschwerden des Patienten und der Verdachtsdiagnose ab. Um Tumoren grundsätzlich in der funktionellen Bildgebung darzustellen, bedient man sich häufig des FDG-PETs. Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) handelt es sich um ein tomographisches Verfahren, in welchem eine gesteigerte metabolische Gewebsaktivität durch bioaktive Moleküle, die mit Positron-emittierenden Radioisotopen markiert sind, bildmorphologisch nachweisbar wird. Als bioaktives Molekül wird vielfach Fluor-Desoxy-Glukose (FDG) verwendet. Da bei Tumor-assoziierten Prozessen die Verstoffwechslung von Glukose durch einen gesteigerten Trikarbonsäurezyklus und eine beschleunigte Zellteilungsrate erhöht ist, wird in neoplastischem Gewebe ein verstärktes Signal detektiert und macht es von gesundem Umgebungsgewebe gut abgrenzbar. (42) (43)

Durch die Kombination von PET und CT erhält man eine Ansicht beider Datensätze in einer gemeinsamen Untersuchung, die eine noch genauere Abgrenzung zwischen Dignität und Malignität, die Darstellung einer unbekanntenen Lokalisation des Primärtumors und eine Planung ggf. weiterführend notwendiger Strahlentherapie ermöglicht. (44)

Durch die gewonnene Erkenntnis, dass pNENs über eine vermehrte Expression bestimmter Rezeptoren, wie etwa für Somatostatin und andere Moleküle, verfügen, macht man sich diese Tumoreigenschaften auch in der funktionellen Bildgebung zunutze. Der aktuelle Goldstandard der funktionellen Bildgebung der pNENs ist dabei die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie (SRS). Alternativ dazu gilt die Metaiodbenzylguanidin-Szintigrafie (MIBG-Szintigrafie) als Mittel der Wahl. (45)

Durch die Technik der Szintigrafie wird die Anreicherung bzw. Aussparung eines radioaktiv markierten Indikators bzw. Rezeptor-Liganden in einem bestimmten Gewebe durch Röntgenstrahlung nachgewiesen. (46)

Dabei wurden ^{68}Ga -DOTATATE und ^{177}Lu -DOTATATE als Somatostatin-Rezeptor-Liganden 2016 zur Diagnostik und auch Therapie von NETs zugelassen. Diese Liganden stimulieren analog zu Somatostatin die Rezeptoren der Tumoroberfläche, sodass es zu einer Internalisierung des Rezeptor-Liganden-Komplexes und damit zum radiologischen Nachweis einer erhöhten Rezeptor-Dichte kommt. (47) (48)

Eine in Dänemark durchgeführte Studie berichtet zudem von einer Überlegenheit der SRS gegenüber der MIBG-Szintigrafie und des FDG-PETs hinsichtlich der Detektionsrate neuroendokriner Primärtumoren und deren Metastasen. (45)

So empfiehlt auch die aktuelle S2k-Leitlinie für neuroendokrine Tumoren eine initiale funktionelle Bildgebung mittels SSR oder FDG-PET (ggf. in Kombination mit CT) und, in Abhängigkeit der Histologie sowie des Gradings, auch eine erneute Untersuchung im Verlauf der Erkrankung. (31)

1.5 Histologische Klassifikationskriterien

Wenn sich bildmorphologisch der hinreichende Verdacht auf eine pNEN zeigt, wird ein histologischer Tumornachweis angestrebt. Die Entnahme einer Gewebeprobe erfolgt standardmäßig als endosonographisch-gesteuerte Feinnadelaspiration (EUS-FNA), alternativ dazu erfolgt die histologische Analyse eines gewonnenen Operationspräparates. (49)

Die ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) erstellt regelmäßig Standards für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge neuroendokriner Neoplasien, adaptiert an die jeweils aktuell gültige WHO-Klassifikation. Nach dieser Leitlinie umfasst die histopathologische Aufbereitung des gewonnenen Gewebes routinemäßig die Erfassung des Gewebetyps und der Tumorlokalisation, die Tumorgöße, die Verteilung (unifokal, multifokal), die Funktionalität des Tumors, Tumornekrosen, eine Beurteilung der Präparatsränder hinsichtlich Tumorfreiheit, das Vorliegen einer potenziellen Tumordinvasion in Lymphgefäße oder Perineuralscheiden sowie das TNM-Stadium, das Tumorgading und die Zelldifferenzierung. (50)

1.5.1 Differenzierung

Innerhalb der letzten Jahrzehnte kam es wiederkehrend zu Veränderungen in der Nomenklatur, Terminologie und Klassifikation der pNENs (siehe Abbildung 3, S.20). Im Jahr 2010 publizierte die WHO ein einheitliches Klassifikationssystem für alle neuroendokrinen Neoplasien. Das Hauptaugenmerk lag dabei in der Unterscheidung zwischen gut- und schlecht differenzierten NENs. Die aktuell gültige WHO-Klassifikation von 2022 für endokrine und neuroendokrine Neoplasien, welche sich an den Klassifikationsleitlinien für NENs von 2018 und 2019 orientiert, unterscheidet gut differenzierte NENs, welche als neuroendokrine Tumoren (NETs) bezeichnet werden und dem gesunden Organgewebe in vielen Punkten entsprechen von wenig differenzierten NENs, den sogenannten

neuroendokrinen Karzinomen (NECs), deren Zellmorphologie sich weitestgehend von lokoregionärem vitalem Zellgewebe entfernte. (51) (52) (53)

1.5.2 Grading

Beim Grading eines Tumors handelt es sich um die Einordnung seiner Proliferationsaktivität. Hierbei wird der Ki-67-Index bestimmt. Dazu wird das Gewebe in der histopathologischen Untersuchung geschnitten und mit Antikörpern gegen das Ki-67-Antigen versehen, bei dessen Ligandenreaktion es zu einer Zellkernfärbung kommt. Anschließend wird der Ki-67-Index durch den Anteil der gefärbten Zellen im dichtesten Zellabschnitt des Präparats prozentual bestimmt. Dabei gilt, je höher der Prozentsatz der gefärbten Zellen, desto höher ist das Grading des Tumors und desto höher seine Zellteilungsrate und damit die Malignität des Tumors. Die Bestimmung des Ki-67-Index gilt als obligat, die Angabe der mikroskopisch bestimmbaren Mitoserate als fakultativ in der pathologischen Befundbeschreibung. (50) (52)

Die aktuelle WHO-Klassifikation beinhaltet dabei ein dreistufiges Grading-System, welches sich an der Prozentzahl der Ki-67 positiven Zellen innerhalb des definierten Gewebeabschnittes orientiert. Dabei entsprechen einem Grading von G1 weniger als 3% Ki-67-positiver Zellen, G2 beinhaltet einen Anteil von 3-20% an Ki-67-positiver Zellen und G3 einen Anteil von mehr als 20% an Ki-67 positiver Zellen (siehe Abbildung 2, S. 20). (51)

In früheren Klassifikationen der WHO galt die Annahme, dass alle G1-G2 Tumoren gut-differenziert und alle G3 Tumoren schlecht-differenziert wären. Mittlerweile beschreiben neueste Erkenntnisse jedoch eine Tumorentität, die als gut differenzierte G3 Neoplasie deklariert wird (G3-NET). Die gut differenzierten NETs mit hohem Ki-67-Index scheinen von einem Netzwerk an Gefäßen umgeben zu sein, organisiert in einer organoiden Wachstumsstruktur und ohne umschriebene Nekrosen. Zudem gilt es zu beachten, dass bei Fernmetastasierung häufig das Metastasengewebe ein höheres Grading aufweist als der Primärtumor. (50)

Die Einstufung als schlecht differenzierte NEN im Sinne eines neuroendokrinen Karzinoms (NEC) erfolgt anhand Faktoren, die das Zellwachstumsmuster, zytomorphologische Kriterien und die Proliferationsaktivität der Tumorzellen anhand der Mitoseraten oder des Ki-67-Index (meist >55%) umfassen. Zudem erfolgt eine Unterscheidung zwischen klein- und großzelligen neuroendokrinen Karzinomen (SCNEC und LCNEC). Die Distinktion zwischen G3-NET und NEC stellt häufig eine Herausforderung dar, sodass zusätzliche Informationen benötigt werden, um eine Einordnung treffen zu können. Dazu werden die initiale klinische Vorstellung des Patienten, dessen Plasma-CgA-Spiegel, die Ergebnisse der Bildgebung und

immunhistochemische Gewebsreaktionen (Cytokeratin-, Synaptophysin-, Chromogranin-Expression) am untersuchten Präparat herangezogen. Typischerweise präsentieren sich Patienten mit NET-G3 mit einem weniger rasch progredienten Krankheitsverlauf oder einem klinischen Syndrom, das durch die funktionelle Tumoraktivität bedingt wird. Zudem sind die Serum-CgA-Spiegel bei NET-Patienten im Gegensatz zu NEC-Patienten meist erhöht und die funktionelle Bildgebung mittels PET-CT bei NET-Patienten auffällig. Zu begründen sind die letzten beiden Tatsachen dadurch, dass NECs in dem Maße entdifferenziert sind, als dass bei den Tumorzellen ein weitestgehender Verlust der neuroendokrinen Funktion vorliegt und immer ein hoher Proliferationsindex bzw. hoher Ki-67-Index damit einhergeht (NEC-G3). Des Weiteren spricht das Vorliegen von RB1- oder TP-53-Genmutationen zusätzlich für das Vorliegen eines NECs. (51)

Grade	Mitotic count, 10 HPF	Ki-67 index ^a , %
G1	≤2	<3 ^b
G2	2–20	3–20
G3	>20	>20

HPF, high-power field = 2 cm², at least 40 fields evaluated in areas at highest mitotic density. ^a MIB1 antibody; percent of 500–2,000 cells in areas of highest nuclear labeling. If less cells, the number of assessed cells should be noted. ^b <3 could replace ≤2 in the 2010 WHO classification in order to include decimal numbers between 2 and 3.

Abbildung 2: Grading gastroenteropankreatischer Neoplasien (50)

WHO 1980	Capella 1995	WHO 2000/2004	WHO 2010
Carcinoid: • EC cell • G cell • Others	Neuroendocrine tumor: • Benign behavior • Uncertain behavior • Low-grade malignant • High-grade malignant	Neuroendocrine neoplasm: • Well-differentiated neuroendocrine tumor – benign or uncertain malignant potential • Well-differentiated neuroendocrine carcinoma • Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma/small-cell carcinoma	Neuroendocrine tumor: • Grade 1 – G1 (carcinoid) • Grade 2 – G2 Neuroendocrine carcinoma (small-cell or large-cell type): • Grade 3 – G3
Mucocarcinoid		Mixed exocrine-endocrine carcinoma	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
Mixed carcinoid-adenocarcinoma			
Pseudotumor lesions		Tumor-like lesions	Hyperplastic and preneoplastic lesions

EC cell: Enterochromaffin cell; G cell: Gastrin cell.

Abbildung 3: Historische Entwicklung der Klassifikation neuroendokriner Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. (54)

1.5.3 TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Die TNM-Klassifikation dient einer systematischen Einteilung von malignen Erkrankungen. Sie findet primär bei soliden Tumoren Anwendung, beschreibt die lokoregionäre und systemische Tumorausbreitung und spielt zur Abschätzung der Erkrankungsprognose eine Rolle. Darüber hinaus dient die Klassifikation interprofessionellen Forschungszwecken und erhöht die Vergleichbarkeit von Daten. Dabei werden Informationen zur Beschreibung des Tumors, regionärer Lymphknoten und Fernmetastasen systematisch aufgelistet und in Form einer Buchstaben- und Zahlenkombination angegeben.

- T - Tumor: beschreibt die Größe des Primärtumors sowie dessen Invasion in umliegendes Gewebe.
 - N - Nodes: gibt an, ob und in welchem Ausmaß regionäre Lymphknoten vom Tumor befallen sind.
 - M - Metastasis: zeigt das Vorliegen tumorassoziierter Metastasen an, die über die regionären Lymphknoten hinaus reichen und tumorferne Organe betreffen können.
- (55)

Die Union for International Cancer Control (UICC) etablierte darüber hinaus eine Stadieneinteilung für Tumoren basierend auf der TNM-Klassifikation. Dabei wird speziell bei pNENs bei der Angabe des Stadium zwischen gut-differenzierten Tumoren (G1 und G2) und schlecht-differenzierten (G3) Tumoren unterschieden. (56)

Für G1- und G2- pNETs gilt folgende Einteilung (siehe Tabelle 1-4):

T – Primärtumor

Tabelle 1: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	kein Tumor vorhanden
T1	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Maximalgröße von 2cm
T2	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Größe zwischen 2cm und 4cm
T3	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Maximalgröße > 4cm oder infiltriert das Duodenum oder den Gallengang
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarorgane oder die Wand großer Nachbargefäße

N – Regionäre Lymphknoten

Tabelle 2 : TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Kein Befall der regionären Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknotenmetastase vorhanden

M – Fernmetastasierung

Tabelle 3: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Ausschließlich hepatische Fernmetastasen
M1b	Extrahepatische Fernmetastasen
M1c	Intra- und extrahepatische Fernmetastasen

Durch die Kombination der unterschiedlichen T-, N- und M- Angaben, werden folgende Krankheitsstadien bei G1- und G2-pNETs anhand der UICC unterschieden (56):

Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung bei G1- und G2-Tumoren nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2, T3	N0	M0
Stadium III	T4	N0	M0
	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Die TNM-Klassifikation für G3-pNETs lehnt sich an eine Klassifikation des exokrinen Pankreaskarzinoms an und wird folgendermaßen unterteilt (56):

T- Primärtumor

Tabelle 5: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	Kein Tumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Maximalgröße von 2cm
T1a	Tumor < 0,5cm
T1b	Tumor > 0,5cm und < 1cm
T1c	Tumor > 1cm und < 2cm
T2	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Größe zwischen 2cm und 4cm
T3	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Maximalgröße > 4cm
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und/oder die Arteria hepatica communis.

N – Regionäre Lymphknoten

Tabelle 6: TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Kein Befall der regionären Lymphknoten
N1	Metastasierung in einem bis drei regionären Lymphknoten
N2	Metastasierung in vier oder mehr regionären Lymphknoten

M – Fernmetastasierung

Tabelle 7: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung

So ergibt sich für G3 pNETs folgende UICC-Stadieneinteilung (56):

Tabelle 8: UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3, T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Für neuroendokrine Karzinome des Pankreas (pNECs) gilt die für exokrine Pankreaskarzinome gültige UICC-Klassifikation (56):

T- Primärtumor

Tabelle 9: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Tx	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	kein Tumor vorhanden
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor beschränkt sich auf das Pankreas mit einer Maximalgröße von 2cm
T1a	Tumor < 0,5cm
T1b	Tumor > 0,5cm und < 1cm
T1c	Tumor > 1cm und < 2cm
T2	Tumor > 2cm und < 4cm
T3	Tumor > 4cm
T4	Tumor infiltriert den Truncus coeliacus, die Arteria mesenterica superior und/oder die Arteria hepatica communis.

N – Regionäre Lymphknoten

Tabelle 10: TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht beurteilbar
N0	Kein Befall der regionären Lymphknoten
N1	Metastasierung in einem bis drei regionären Lymphknoten
N2	Metastasierung in vier oder mehr regionären Lymphknoten

M – Fernmetastasierung

Tabelle 11: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung

So ergibt sich für pNECs folgende UICC-Stadieneinteilung: (56)

Tabelle 12: UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für G3-Tumoren nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium III	T1, T2, T3	N2	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.6 Therapie

Die Therapie der pNENs gestaltet sich vielfältig und nicht minder komplex. Daher ist eine Besprechung der Therapiemöglichkeiten im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz von essenzieller Bedeutung, um nach Zusammenschau sämtlicher erhobener Befunde im Zusammenklang mit den Wünschen und den individuellen Ressourcen des Patienten eine adäquate und stadiengerechte Auswahl aus Operation, Chemotherapie oder medikamentöser Therapie, entsprechend den geltenden Leitlinien, zu treffen. Dabei wird das therapeutische Prozedere auch maßgeblich von der Therapieintention geleitet. (57)

1.6.1 Chirurgische Therapie – kurative Intention

Primär sollte immer die Möglichkeit einer operativen Therapie abgeklärt werden. Diverse Studien konnten zeigen, dass die primäre Resektion sowohl von funktionellen als auch von nicht-funktionellen neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas, unabhängig vom Stadium, die Überlebenszeit der Patienten statistisch signifikant verlängert. (58) (59)

Zunächst können nicht-funktionelle pNETs $\leq 2\text{cm}$ aufgrund des niedrigen Metastasierungsrisikos in engen Zeitintervallen nach dem „Watch-and-Wait-Prinzip“ kontrolliert werden, wobei sich die Intervalle an der klinischen Stabilität und dem Ki-67-Index der Neoplasie orientieren. Sadot et al. beschreiben in einer Fall-Kontroll-Studie, dass sogar pNETs $< 3\text{cm}$, die nicht-funktionell sind und eine stabile Tumorgroße in wiederkehrenden bildgebenden Kontrollen aufweisen, zunächst nur beobachtet werden sollen, um die perioperative Morbidität und Mortalität von Patienten mit pNETs zu verringern. (60)

Sollten diese Neoplasien symptomatisch sein oder andere Indikationen zur operativen Versorgung bestehen, so wird in der aktuell geltenden S2k-Leitlinie eine atypische Resektion bzw. Tumorenukleation empfohlen, um vitales Restgewebe und dessen Funktion zu erhalten. Bei Tumoren $> 2\text{cm}$ oder bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung wird empfohlen, eine formale Pankreasresektion durchzuführen. Das Verfahren der Operation richtet sich nach der jeweiligen Tumorgroße sowie dessen Lokalisation (siehe Abbildung 4). (31)

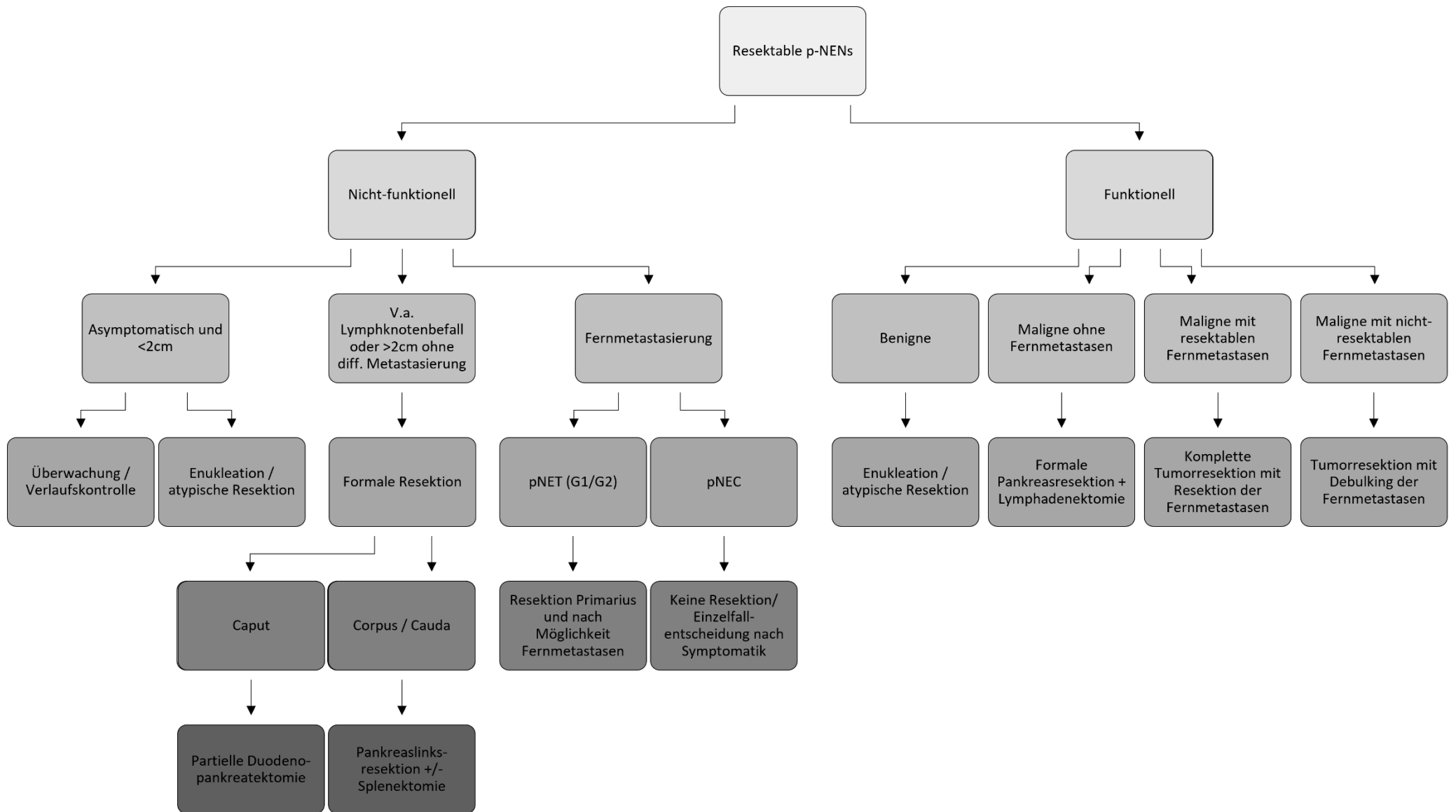


Abbildung 4: Übersicht chirurgische Therapie pNENs nach aktuellen Leitlinien (eigene Abbildung) (32)

Partielle Duodenopankreatektomie

Liegt ein maligner Tumor im Pankreaskopf vor, so wird bei entsprechender Indikationsstellung und Gegebenheit der Operabilität eine Duodenopankreatektomie durchgeführt. Im Jahr 1935 wurde die damals noch mehrzeitig durchgeführte Methode von A.O. Whipple erstmals publiziert. Die klassische Operation nach Kausch-Whipple mit Entfernung des Pankreaskopfes, des Duodenum, der Gallenblase, des Ductus choledochus und des distalen Magenabschnittes wurde im Laufe der letzten Jahre überholt, sodass derzeit zumeist eine pyloruserhaltende partielle Duodenopankreatektomie (PPPD) erfolgt. Die pyloruserhaltende Technik wurde erstmals 1942 von K. Waston durchgeführt, allerdings wird diese Technik meist den Chirurgen L.W. Traverso und W.P. Longmire zugeschrieben, da sie bereits 1978 diese Technik bei einem Duodenalkarzinom sowie einer chronischen Pankreatitis an zwei Patienten anwendeten. Der Ablauf der PPPD enthält folgende Schritte (58) (61):

Zunächst erfolgt eine intraabdominelle Exploration zur Prüfung der Tumorresektabilität bzw. zum Ausschluss von Metastasen. Der Pankreaskopf wird anschließend nach dem Kocher-Manöver mobilisiert, sodass ein Zugang zur Bursa omentalis geschaffen wird. So kann festgestellt werden, ob eine Infiltration des distalen Magens bzw. proximalen Duodenum vorliegt und ggf. eine partielle Gastrektomie erwogen werden muss. Es folgt die Präparation des Ligamentum hepatoduodenale mit den darin enthaltenen Strukturen, die Darstellung der Pfortader sowie der V. mesenterica superior. Sollte eine Infiltration eines der beiden Gefäße vorzufinden sein, wird eine Resektion mit direkter Anastomosierung oder Interposition empfohlen. Daraufhin können Duodenum, Ductus Choledochus und Pankreaskopf oberhalb der Pfortader reseziert werden. Eine begleitende Lymphadenektomie beinhaltet die Lymphknoten entlang des Pankreas und des Duodenum. Den Abschluss der Operation bilden eine Duodenojejunostomie bzw. Gastrojejunostomie, eine Hepatikojejunostomie sowie eine Pankreatojejunostomie bzw. Pankreatogastrostomie. (61)

Diese Methode hat sich durchgesetzt, da die Operationszeit durch Einsparung einer Anastomose (Braun'scher Fußpunktanastomose zwischen zwei Jejunalschlingen) und dem Erhalt des Magenpylorus verkürzt werden konnte bei vergleichbarer Mortalität. (62) (63)

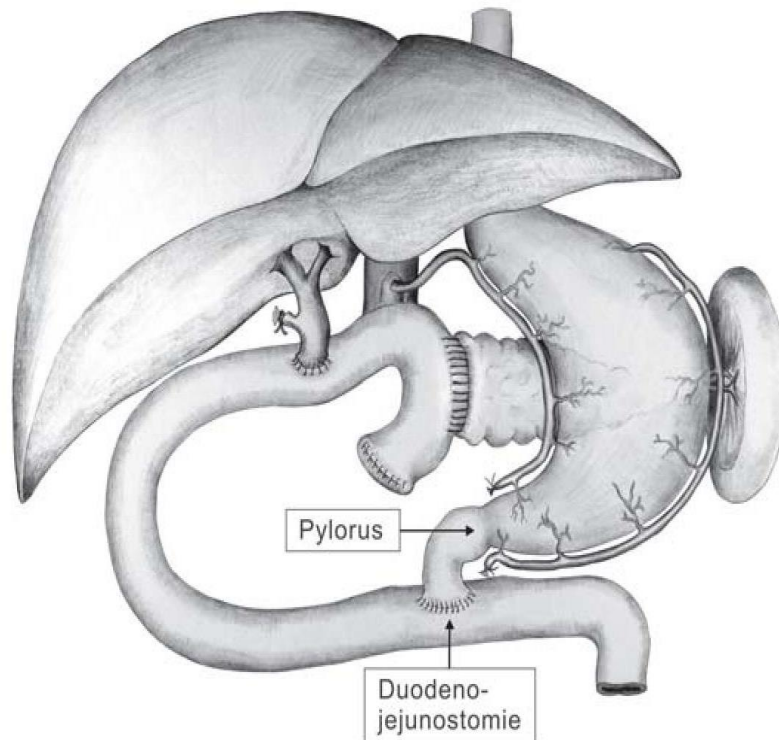


Abbildung 5: Postoperativer Situs nach pyloruserhaltender partieller Duodenopancreatektomie (PPPD) (58)

Pankreaslinksresektion mit Splenektomie

Die Pankreaslinksresektion ist die Methode der Wahl bei Tumoren im Bereich des Pankreaskörpers (Corpus) bzw. des Pankreasschwanzes (Cauda). Je nach Ausmaß der Lymphadenektomie werden zwei verschiedene Arten der Linksresektion unterschieden: die standardmäßige Linksresektion und die radikale Linksresektion. Beide Arten umfassen die Schritte der (potenziellen) Splenektomie, Mobilisation und Resektion des Pankreas von der Pfortader bzw. der V. mesenterica superior sowie den Milzgefäßen. Ebenso sollte das pankreatische Gewebe rund um den Truncus coeliacus reseziert werden. Die standardmäßige Linksresektion umfasst dabei noch die en-bloc Resektion der hilären Milzlymphknoten, der Lymphknoten im Bereich der A. splenica und des Truncus coeliacus sowie entlang der unteren Begrenzung des Pankreaskörpers und -schwanzes. Bei der radikalen Linksresektion werden zusätzlich noch folgende Lymphknotenpakete entfernt: Lymphknoten der anteriosuperioren Bereiche der A. hepatica communis, zwischen der A. mesenterica superior und der A. pancreaticoduodenalis inferior sowie entlang der Aorta bzw. V. cava zwischen dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior. Eine Resektion der linken Nebenniere gilt als optional und wird selten standardmäßig durchgeführt. (64)

Atypische Pankreasresektionen

Für Tumoren mit einer Größe > 2cm soll nach Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinie die Indikation zur Komplettresektion des Tumors gestellt werden. Tumoren in dieser Größenordnung können auch durch eine atypische Resektion entfernt werden. (32)

Ähnliche Therapiekonzepte wurden für funktionell aktive pNENs erstellt. Handelt es sich um eine benigne funktionell aktive Neoplasie, so wird die lokale Enukleation bzw. eine limitierte Teilresektion zur Schonung des Restgewebes empfohlen. Zur Tumorenukleation wird bei kleinen Tumoren ohne Anschluss an den Ductus pancreaticus geraten, um dessen Verletzung zu vermeiden. Eine Lymphadenektomie erfolgt im Zuge der Enukleation nicht standardmäßig. (65) (66) Patienten mit malignen Tumoren ohne Fernmetastasierung wird geraten, sich einer formalen Pankreasresektion inklusive Lymphadenektomie zu unterziehen. (31)

1.6.2 Chirurgische Therapie – Metastasierung und nicht kurative Primärtumorresektion

Liegt ein pNET mit Lebermetastasierung vor, bietet sich bei Resektabilität der Metastasen an, diese zusätzlich zum Primärtumor operativ zu entfernen, sofern die Tumordifferenzierung des Primarius G1 oder G2 entspricht, der Primarius sowie etwaige Lymphknotenmetastasen vollständig entfernbar scheinen und keine diffuse (extra-)hepatische Fernmetastasierung gegeben ist. Die vollständige Tumorresektion inklusive seiner lokalisierten Metastasierung dient zum einen der Symptomkontrolle, zum anderen der verlängerten Überlebenszeit, die bei R0- oder R1-Resektion erreicht werden kann. (67) Eine Metaanalyse von 38 relevanten Studien zur Lebermetastasenresektion bei pNETs durch Lesurtel et al. ergab eingeschränkte Empfehlungen hinsichtlich der Metastasenchirurgie. (68) Für lokalisierte hepatische Metastasen bei symptomatischen Tumorpatienten erscheint die Resektion die effizienteste Therapiemethode zu sein. Eine inkonsistente Datenlage liegt jedoch insbesondere bei asymptomatischen Patienten vor. (69) Ähnlich verhält es sich mit extrahepatischen Fernmetastasen. Die Indikation zur operativen Entfernung oder anderweitigen Therapie von Fernmetastasen gestaltet sich interindividuell und sollte letzten Endes in einer Tumorkonferenz im interdisziplinären Setting entschieden werden. (14) (31) (70)

Hepatische Metastasen eines pNECs sollen laut aktueller Leitlinie nicht primär reseziert werden, wobei hier jeder Einzelfall kritisch zu prüfen und ggf. eine von der Leitlinie abweichende Therapie zulässig ist. Eine Resektion des Primärtumors kann auch vorgenommen werden, wenn primär keine kurative Intention besteht, der Tumor jedoch Beschwerden verursacht sowie potenziell abwendbare Komplikationen birgt. Sollte dadurch

eine Beschwerdebesserung, beispielsweise eines hormonellen Syndroms, erreicht werden, so ist in diesen Fällen eine Debulking-Operation erwägbar. Die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie bei metastasierten G3-pNETs ist eine Einzelfallentscheidung des interdisziplinären Tumorboards. (31)

1.6.3 Adjuvante Therapie

Nach erfolgter chirurgischer Therapie stellt sich die Frage nach Notwendigkeit einer adjuvanten Therapie. Die aktuell gültige S2k-Leitlinie empfiehlt, bei gut differenzierten Tumoren sollte bei R0- oder R1-Resektion postoperativ keine adjuvante Therapie außer im Rahmen systematischer Untersuchungen durchgeführt werden. Wie ausgeprägt das Rezidivrisiko nach erfolgter chirurgischer Therapie ist, hängt maßgeblich von den Tumoreigenschaften (Stadium, Grading, Lymphknotenbefall, Lokalisation, Infiltration der vaskulären sowie lymphatischen Umgebungsstrukturen) ab. Insbesondere Tumoren mit Fernmetastasierung oder Mikroangiainvasion sind mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet, sodass laut aktueller Datenlage eine zehnjährige Tumornachsorge nach erfolgter Tumorresektion empfohlen wird. Bisher kann eine sekundärprophylaktische adjuvante Therapie nicht klar einer regelmäßigen Tumornachsorge vorgezogen werden, da die Datenlage diesbezüglich noch zu inkonsistent ist. (31) (71) (72) (73)

1.6.4 Konservative und palliative Therapie

Liegt ein gut differenzierter (G1/G2), klinisch stummer pNET mit irresektabler Metastasierung vor, so wird zunächst ein abwartendes Verhalten als Strategie empfohlen, da ein Überlebensvorteil durch ein sofortiges Einleiten einer Therapie bisher in Studien nicht bewiesen werden konnte. Patienten, die nicht für eine primär chirurgische Tumorthherapie infrage kommen, können durch eine Auswahl weiterer Therapiemöglichkeiten behandelt werden. Dabei kommen Somatostatin-Analoga (SSAs), zielgerichtete Therapeutika (targeted therapy), Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapien, Chemotherapien oder, in Einzelfällen bei Metastasierung, lokoregionäre Therapieverfahren (Chemoembolisation oder Radiofrequenz-ablation) infrage. Welche Form der Therapie für den Patienten am geeignetsten ist, sollte interdisziplinär in einer Tumorkonferenz besprochen werden. (31) (74) (76)

Somatostatin-Analoga

Bei metastasierten/irresektablen Befunden, die sich in der funktionellen Bildgebung als Somatostatinrezeptor-positiv darstellen, gut differenziert sind, einen Ki-67-Index <10% und eine geringe hepatische Tumorlast aufweisen, können die Betroffenen als First-Line-Therapie eine antiproliferative Therapie mit Somatostatin-Analoga erhalten. (31)

Somatostatin als glanduläres Peptidhormon wird hauptsächlich im Hypothalamus sowie in kleineren Mengen im Pankreas ausgeschüttet, wirkt auf die gastrointestinale Motilität ein und beeinflusst die Vorgänge der Angiogenese, der Zellproliferation und der Apoptoseinduktion. Die hormonellen Effekte von Somatostatin werden durch fünf hoch-affine, G-Protein gekoppelte Rezeptoren (sst1-sst5) gesteuert. Bei Bindung von Somatostatin an die Rezeptoren werden Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTP) aktiviert, die Signalwege wie ERK1/2, PI3K oder NOS entweder exzitatorisch oder inhibitorisch beeinflussen. Daraus resultieren die Effekte von Somatostatin auf zellulärer Ebene: Proliferation, Migration, Invasion und Apoptose. (59)

Da Untersuchungen zufolge über 75% von GEP-NETs vermehrt Somatostatin-Rezeptoren exprimieren, insbesondere sst2 und sst5, wurden synthetische Analoga wie Octreotid (Sandostatin von Novartis) und Lanreotid (Somatuline von Ipsen) entwickelt. Diese wirken mit einer deutlich längeren Halbwertszeit (ca. 2h) als das physiologische Hormon (ca. 1,5 min) agonistisch an den Rezeptoren sst2 und sst5. Pasireotid, ein neueres und stabileres SSA, verfügt über eine Plasma-Halbwertszeit von ca. 12h und fungiert dabei als hoch-affines und damit effizienteres SSA. Dadurch kann bei NENs eine Verzögerung der Tumorprogression, wenn auch nicht der Tumorlast, induziert werden. (75) (60)

Somatostatin verfügt auch über eine antisekretorische Wirkung, die durch die Aktivität spannungsabhängiger Kalziumkanäle gesteuert wird. Dieser Mechanismus begründet den Effekt der Symptomlinderung bei funktionell aktiven GEP-NETs durch die Anwendung von SSAs, weshalb die SSAs bei Patienten mit pNENs in die Leitlinienempfehlungen aufgenommen wurden. (76) (31)

Patienten mit funktionell aktiven und symptomatischen pNENs sollten eine Therapie mit SSA oder eine ähnliche symptomlindernde Therapie erhalten. Ebenso sollte diese Therapieform bei Patienten erwogen werden, deren Tumoren in der SSR-Szintigrafie eine Somatostatin-Positivität aufwiesen, die jedoch keine hormonbedingten Symptome beklagen. (14)

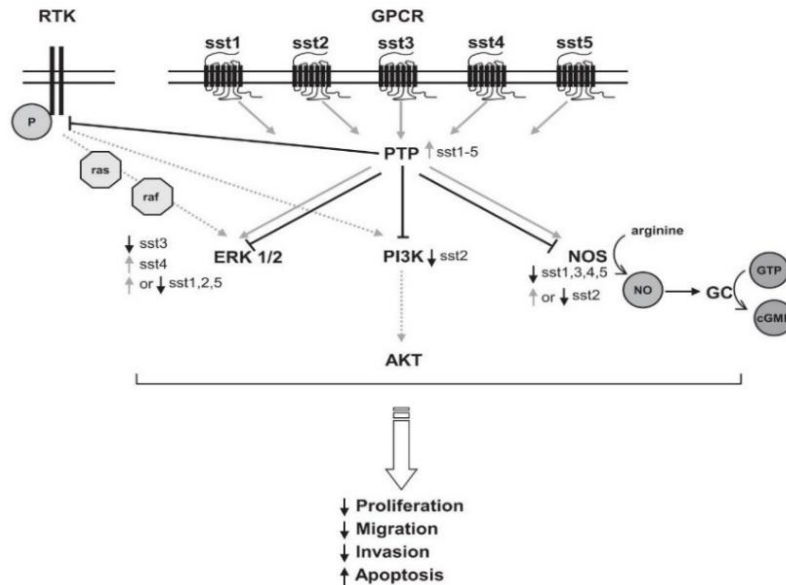


Abbildung 6 Pharmakologischer Angriffspunkt der Somatostatin-Analoga (76)

mTOR-Inhibitoren

Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine Überexpression des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs eine signifikante Prognoseverschlechterung bei diversen NENs zufolge hat. Dieser molekulare Signalweg unterstützt die Regulation des Zellwachstums, der Zellproliferation, des Zellmetabolismus sowie der Angiogenese innerhalb von Gewebe. Studien objektivierte, dass PI3K, eine der wichtigsten vorgeschalteten Kinasen der Akt-mTOR-Achse, durch Regulation von Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTKs) und G-Protein-assoziierten Rezeptoren (GPCRs) in der Entstehung von NETs maßgeblich involviert ist. Durch die Inhibition des Moleküls mTOR können die Proteinbiosynthese und dadurch die Zellproliferation reduziert werden. Die initial verwendete Substanz Rapamycin (Sirolimus) sowie deren Derivate Temsirolimus oder Everolimus finden Anwendung bei zahlreichen Krankheitsbildern bzw. Indikationen. In der Therapie neuroendokriner Neoplasien wird hauptsächlich Everolimus als Mono- oder Kombinationstherapie mit Somatostatin-Analoga verwendet. mTOR-Inhibitoren der nächsten Generation (Torin-1, Torin-2, Vistusertib) konnten die unerwünschten Effekte wie Toxizität und Resistenz der Ursprungswirkstoffe reduzieren und werden laufend als Mono- oder Kombinationstherapie vor allem für fortgeschrittene pNENs in Studien getestet. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt, dass Everolimus erst bei progredienten pNETs und nicht als First-Line-Therapie eingesetzt werden soll (31). Typische Nebenwirkungen der mTOR-Inhibitoren, die bei der Tumorthherapie bedacht werden müssen, sind Stomatitis, Ausschlag, Fatigue, Infektionen sowie Sepsis, pulmonale Toxizität, Hyperglykämie, Anämie und Thrombozytopenie. (77) (78) (79)

Sunitinib

Sunitinib dient als spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitor der Verzögerung der Tumorprogression vieler Entitäten. In einer randomisierten, doppelt-verblindeten, Placebo-kontrollierten Studie konnte ein verlängertes PFS (11,4 Monate vs. 5,5 Monate bei Placebo), und ein verbessertes Gesamtüberleben (OAS) (im Median über 4,6 Monate, zwischen 0,4 und 17,5 Monate) mit einer HR von 0,41 (KI: 0,19 - 0,89) nach einer täglichen Gabe von 37,5mg bei Patienten mit fortgeschrittenen, irresektablen pNETs nachgewiesen werden. Somit wird Sunitinib, ebenso wie Everolimus, bei progredienten, irresektablen pNENs eingesetzt, nicht jedoch als First-Line-Therapie. Limitierende Faktoren der medikamentösen Therapie mit Sunitinib sind Nebenwirkungen wie Neutropenie, Diarrhoe, Asthenie, Erythrodyästhesie, arterielle Hypertonie und Thrombozytopenie, welche in der Auswahl der Tumorthherapie für den Patienten berücksichtigt werden müssen. (31) (80)

PRRT (Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie)

Diese Form der Therapie wurde in erster Linie für inoperable, metastasierte, gut-differenzierte neuroendokrine Neoplasien etabliert, da diese typischerweise eine hohe Dichte an Somatostatinrezeptoren in der entsprechenden Bildgebung aufweisen. Die PRRT verfügt über drei Komponenten: ein hochaktives Radionuklid (¹⁷⁷ Lutetium oder ⁹⁰ Yttrium), einen Chelator (DTPA bzw. DOTA) und einen SSR-bindenden Liganden, typischerweise ein SSA wie Octreotid oder Octreotat. (81) Zunächst war Konsens, dass NENs mit hohem Grading über eine zu geringe SSR-Dichte verfügen und die Zellteilungsrate zu hoch für eine substanzielle Wirkung der PRRT sei. In zahlreichen Studien des vergangenen Jahrzehnts konnte jedoch gezeigt werden, dass auch in high-grade NENs pankreatischen Ursprungs die Risikoreduktion, das PFS sowie das OAS und die Krankheitskontrollrate positiv durch die PRRT beeinflusst werden, sodass der Einsatz der PRRT für NET G3 sowie NEC mit einem Ki-67 von 12-55% bei hoher SSA-Aufnahme in der funktionellen Bildgebung eine Therapieoption bei Versagen oder Nichtansprechen der Chemotherapie darstellt. (81) (82) (83) (84)

Chemotherapie

pNETs mit signifikantem Wachstum innerhalb von sechs Monaten, dessen Differenzierungsgrad zumindest G2 entspricht mit Ki-67 > 10% und mit einer hepatischen Metastasierung, deren Ausmaß 25% der Leber überschreitet, sollten mittels antiproliferativer

Therapie in Form einer Chemotherapie über mindestens sechs Monate therapiert werden. Die Substanzen der Wahl sind dabei Streptozocin (STZ) mit 5-Fluoruracil (5-FU) kombiniert, deren Ansprechraten der Tumoren je nach Studie bei 45-69% liegen. STZ wurde dabei als spezifisches Chemotherapeutikum für Inselzellkarzinome detektiert. Eine Studie der 90er-Jahre konnte eine signifikant höhere Ansprechrate des Tumors auf eine Kombination von STZ mit 5-FU und bessere Überlebensraten nachweisen. Die Anwendung von Streptozocin mit Doxorubicin kombiniert wird häufig durch eine erhöhte Kardiotoxizität limitiert, sodass sich die Kombination mit 5-FU durchgesetzt hat. Eine perorale Alternativtherapie ist Capecitabin/Temozolomid. Hierbei gilt es, wie auch bei STZ/5-FU, das Nebenwirkungsprofil zu beachten und bei hämato-, nephro- oder hepatotoxischen Effekten gegebenenfalls eine Dosisreduktion vorzunehmen. (31) (85) (86)

Bezüglich eines neoadjuvanten Therapieansatzes gilt nach aktueller Leitlinie folgende Empfehlung:

„Bei Patienten mit primär irresektablen pankreatischen NET, die durch eine Tumorrückbildung resektabel werden könnten, kann als individueller Heilversuch eine neoadjuvante Therapie zum Downstaging gewählt werden. [...] Ein neoadjuvanter Ansatz ist bei NET kein etabliertes Konzept. Es gibt keine Daten, die bei initial resektabler Erkrankung den möglichen Benefit einer neoadjuvanten Behandlung im Sinne einer Prognoseverbesserung oder Senkung der Rezidivrate belegen würden“. (31)

1.7 Ziel der Dissertation

Pankreatische neuroendokrine Neoplasien (pNENs) stellen eine sehr seltene und komplexe Subgruppe von gastroenteropankreatischen Neoplasien dar und bedürfen daher weiterer, intensiver Forschungsarbeit, um einerseits das Verständnis und die frühe Detektion dieser seltenen Tumoren und deren Pathogenese, andererseits das klinisch-therapeutische Management der Erkrankung zu verbessern. (7)

Die vorliegende Dissertation soll durch Auswertung populationsbasierter, versorgungsnaher Daten (Real World Data) Aussagen zu demographischen Faktoren der an pNENs Erkrankten und tumorspezifischen Charakteristika treffen sowie eine Darlegung der individuell erfolgten Therapiekonzepte bieten. Darauf basierend sollen statistisch valide und reliable, unabhängige Prognosefaktoren und deren konkrete Auswirkung auf das Überleben von Patienten mit pNENs eruiert werden. Dies soll in Abhängigkeit der durchgeführten Primärtherapie, getrennt nach primär operativer oder primär konservativer Therapie, erfolgen, um strukturierte und evidenzbasierte Empfehlungen zu therapeutischen Konzepten in spezifischen Tumor- und Patientenkonstellationen zur Verbesserung der Prognose bzw. des Gesamtüberlebens von Patienten mit pNENs geben zu können.

2. Patientenkollektiv und Methoden

Die zentrale Datenerfassung aller medizinischen Befunde von Patienten mit entsprechenden Tumordiagnosen und dem klinischen Follow-up im Einzugsgebiet der Oberpfalz und Teilen Niederbayerns (2.2 Millionen Einwohner) erfolgte am regionalen klinischen Krebsregister des Tumorzentrums Regensburg, dem Zentrum für Qualitätssicherung und Versorgungsforschung der Universität Regensburg. Diese anonymisierten medizinischen Befunde waren Grundlage dieser Studie.

2.1 Studiendesign und Patientenauswahl

Das Studiendesign der vorliegenden Dissertation entspricht einer retrospektiven Kohortenstudie. Nach medizinischen Informationen zur Erstdiagnose und zum weiteren Krankheitsverlauf erfolgte im Anschluss eine gezielte Analyse dieser Daten im Hinblick auf die spezifische Fragestellung der Dissertationsarbeit.

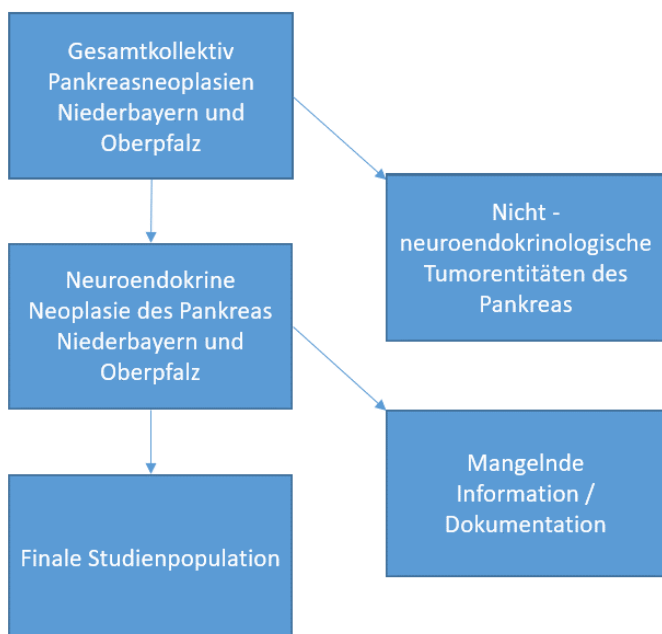


Abbildung 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie

Der untersuchte Grunddatensatz enthält dabei sämtliche Patienten mit der ICD-10-Kodierung C25.- (Bösartige Neubildung des Pankreas), die diese Diagnose in einer medizinischen Versorgungseinrichtung der festgelegten Regierungsbezirke im definierten Studienzeitraum erhalten haben. Für das Patientenkollektiv wurden Patienten, deren Tumorphistologie nicht einer neuroendokrinen Entität angehörte, ausgeschlossen, da isoliert neuroendokrine Tumoren und Karzinome betrachtet werden sollten. Des Weiteren schieden all jene Patienten aus der Studie aus, zu welchen mangelnde Informationen bezüglich des Krankheitsverlaufes vorlagen

und dieser daher nicht ausreichend für die Studie nachvollzogen werden konnte. Nach Anwendung dieser definierten Kriterien ergab sich das Gesamtkollektiv für diese Studie (siehe Abbildung 7, S.37). Der aktuelle Lifestatus war durch Informationen aus Todesbescheinigungen von Gesundheitsämtern und Einwohnermeldeämtern abgebildet.

2.2 Erhobene Daten

Die Aufgabe im Rahmen dieser Dissertation bestand darin, einen Datensatz mit Informationen zu den Patienten mit neuroendokrinen Pankreasneoplasien fragestellungsspezifisch auszuwerten. Diese Informationen wurden durch Codierung in Variablen innerhalb des SPSS-Datensatzes eingepflegt. Die erhobenen Daten umfassen folgende Angaben:

- Epidemiologische Daten: Geschlecht, Alter, relevante Begleiterkrankungen (abgebildet durch den Charlson Komorbiditäts-Index)
- initiale bildgebende Diagnostik: CT, MRT, Sonografie, Endosonografie, Röntgen-Thorax, sonstige Bildgebung
- Histologische Daten
- Tumormarker: Initialwerte zu Ca19-9 (prä- und postoperativ), Chromogranin A, Neuronen-spezifische Enolase, 5-Hydroxyindolessigsäure
- TNM-Klassifikation und UICC-Status: prä- und postoperativ
- Tumorboardempfehlungen: prä- und postoperativ (ja/nein)
- Therapie:
 - Intention der Therapie
 - Therapeutische Interventionen wie Stents in den Ductus hepatocholedochus, Ductus pancreaticus, das Duodenum, Anlage von perkutanen transhepatischen Cholangiodrainagen (PTCD)
 - Chirurgische Therapie: explorative Laparotomie, explorative Laparoskopie, Operationsverfahren, Operationen an Pankreas, Leber, Magen, Gallenblase, Milz, sonstigen Organen
 - systemische Therapie: Substanzen, Zeiträume
 - Chemotherapie: Substanzen, Zeiträume, Zyklenanzahl
 - Strahlentherapie: Primärgebiete, Gesamtstrahlendosen
 - best supportive care: ja/nein

Ebenso erfolgte eine Erhebung relevanter Begleiterkrankungen der Patienten durch den Charlson Komorbiditäts-Index. Die Bestimmung des Charlson Komorbiditäts-Index ist eine verbreitete Methode zur Evaluation und Gewichtung relevanter Begleiterkrankungen von Patienten. Durch eine Vielzahl an Studien wurde dessen Anwendung als valides Mittel zur Abschätzung der prognostischen Indikatoren für die Mortalität von Patienten etabliert. Ursprünglich wurden 17 (in der neueren Version bereits 19) Faktoren detektiert, die mit einem erhöhten relativen Risiko in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität der Patienten einhergeht. Zu diesen Faktoren zählen: Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen, Demenz, chronische Lungenerkrankungen, Kollagenosen, Ulkuskrankheiten, leichte bis schwere Lebererkrankungen, Diabetes mellitus mit und ohne Endorganschäden, Hemiplegie, mäßig schwere bis schwere Nierenerkrankungen, Tumorerkrankungen, Leukämien, Lymphome, metastasierte solide Tumoren und das Acquired Immunodeficiency Syndrom (AIDS). (16) (87)

Eine Diagnose entspricht dabei einem bestimmten Punktwert, die Summe aller Punkte ergibt schlussendlich den Index, der eine Prognose zur 1-Jahres-Mortalität des Patienten und der unmittelbaren Therapiekonsequenz treffen soll. (87)

Für eine Anwendung des Index an der vorliegenden Studienkohorte wurde vereinbart, den Faktor der Tumorerkrankungen nicht zu berücksichtigen, da dieser bei jedem der Teilnehmer ohnehin vorliegt. Es wurde initial und im weiteren Follow-up darauf geachtet, ob die Patienten zumindest eines der sonstigen oben genannten Kriterien als Diagnosen aufwiesen und jeweils im Datensatz vermerkt.

2.3 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch das Statistik- und Analyseprogramm SPSS (Version 25/26 und 29) der Firma IBM.

In erster Linie wurde dabei, nach Überprüfung der Einschlusskriterien, eine übersichtliche Darstellung der Studienrahmenbedingungen angestrebt. Zudem wurden Median, Mittelwert, Minimum und Maximum zur Angabe von Lage- und Dispersionsmaße der metrischen, stetigen oder kategorialen Variablen zunächst innerhalb des Gesamtkollektivs, später in Subkollektiven nach operativer bzw. konservativer Therapie, ermittelt. Durch Erstellung von Häufigkeits- und Kreuztabellen sowie Histogrammen und Kreisdiagrammen wurden die errechneten Daten graphisch veranschaulicht. Nach deskriptiver Analyse des

Gesamtkollektivs erfolgte die weitere Datenanalyse, wie bereits oben beschrieben, in aufgeteilten Kollektiven nach Therapieverfahren (primär operativ oder primär konservativ). Die einzelnen Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Unabhängigkeit untersucht. Innerhalb der nominal- bzw. ordinalskalierten, kategorialen Variablen wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat Test eruiert, ob die Variablen signifikant unabhängig voneinander sind. (88) Der Student's T-Test wurde herangezogen um zu überprüfen, ob sich die Mittelwerte kontinuierlicher, normalverteilter Variablen signifikant voneinander unterscheiden. (89)

Als zentraler Endpunkt der Studie wurden Überlebenszeitanalysen durch die Anwendung der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Davor erfolgte ein Ausschluss der frühverstorbenen Patienten, also Patienten, die innerhalb 30 Tage nach Diagnosestellung verstarben.

Für jedes Zeitintervall wurde hierbei die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnet, dass der Patient das Zeitintervall überlebt, falls er schon den Beginn des neuen Zeitintervalls erreichte. Die Gesamtwahrscheinlichkeit dafür, an einem bestimmten Zeitpunkt am Leben zu sein, lässt sich als Produkt der entsprechenden bedingten Wahrscheinlichkeiten darstellen. (90)

So konnten in der durchgeführten Studie die mittlere und mediane Überlebenszeit, jeweils inklusive 95% - Konfidenzintervall, und die 3- sowie 5-Jahres-Überlebensraten ermittelt werden.

Die Berechnungen wurden anschließend durch Kaplan-Meier-Kurven graphisch dargestellt, die x-Achse beinhaltet die Überlebenszeit der Patienten, die y-Achse die jeweilige Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt x.

Durch den Log-Rank-Test konnten innerhalb der Patientenkohorte Untergruppen miteinander hinsichtlich ihrer Überlebenszeit verglichen werden, wobei für die Analyse der gesamte Beobachtungszeitraum herangezogen wurde. Die Angabe des p-Wertes gab Auskunft darüber, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Gruppen auf Höhe des definierten Signifikanzniveaus besteht, es wurde jedoch keine Aussage über den absoluten oder relativen Unterschied der Überlebenszeit getroffen.

Dazu diente die Hazard-Ratio, die einen Vergleich der Überlebensdauer von Patientengruppen zulässt und als Angabe des relativen Risikos betrachtet werden kann bzw. als Funktion, welche die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit berechnet, dass für jemanden der Studienkohorte ein definiertes Zielereignis eintritt, vorausgesetzt die Person erlebt den Anfang dieser Zeiteinheit. (91) (92)

Als Formel dargestellt ergibt die Hazard Ratio folgenden Quotienten:

$$h(t) = \frac{\text{Anzahl der Personen mit Zielereignis im Intervall, das bei } t \text{ beginnt}}{(\text{Anzahl an Personen, die bis } t \text{ überleben}) \times \text{Intervallbreite}}$$

Abbildung 8: Hazard-Ratio als Formel (91)

Das im Anschluss an die Kaplan-Meier-Methode angewandte Regressionsmodell nach Cox bedient sich dieser obenstehenden Funktion, um die Auswirkungen simultan einwirkender Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit statistisch zu berechnen. Der Term "exp" in der untenstehenden Funktion entspricht dabei der Eulerschen "e"-Funktion. Die Beträge der Variablen werden durch X_1 - X_m ausgedrückt und β_1 - β_m gibt das Ausmaß des Einflusses der jeweiligen Variablen an.

$h_0(t)$ wird als "Baseline-Hazard" bezeichnet und stellt, *ceteris paribus*, den Hazard für das Versterben in Abhängigkeit der Zeit dar zu Bedingungen, wenn alle Einflussvariablen gleich null sind. (91) (siehe Abbildungen 9 & 10).

$$\ln h(t) = \ln h_0(t) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m$$

Abbildung 9: Cox-Regression als mathematische Funktion (91)

„Nimmt man an, dass der Quotient der Hazard-Funktionen zweier Gruppen A und B – also im Wesentlichen der Quotient von Risiken – über die Zeit hinweg konstant ist, erlaubt dieses eine von der Zeit unabhängige und damit eindeutige Definition des Hazard Ratios.“ (91)

$$HR = h_A(t)/h_B(t) = \text{const.}$$

Abbildung 10: Hazard-Ratio als zeitunabhängiger Quotient (91)

Dieses Verhältnis (Abbildung 10) stellt die wesentliche Aussagekraft der Cox-Regression dar, wodurch der Einfluss verschiedener Variablen auf das Überleben der Patienten untersucht und gleichzeitig die Ausprägung dieser Einflüsse durch Adjustierung der Variablen als Hazard Ratio geschätzt werden kann. (91)

Somit ermöglichte diese Methode das statistische Schätzen von relevanten Prognosefaktoren und ihrer Ausmaße im Hinblick auf das Überleben der Patienten mit neuroendokrinen Tumoren und Karzinomen des Pankreas nach unterschiedlichen Therapieverfahren,

3. Ergebnisse

Dieses Kapitel umfasst die wesentlichen Ergebnisse der durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie. Zu Beginn werden die Zusammensetzung sowie die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs beleuchtet, bevor eine Auftrennung des Kollektivs in zwei Subkohorten in Abhängigkeit der primär durchgeführten Therapie erfolgt. Daran knüpfend wird zunächst analog das jeweilige Unterkollektiv beschrieben, bevor die Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier sowie die Einfluss- und Prognosefaktorenuntersuchung hinsichtlich der Überlebensdauer nach Cox für die jeweilige Patientengruppe dargelegt wird.

3.1 Das Gesamtkollektiv

Zunächst erfolgt eine Deskription des Gesamtkollektivs hinsichtlich der Zusammensetzung der Studienkohorte in Form einer Darlegung demographischer und klinischer Eigenschaften der Patienten (Geschlecht, Alter, Begleiterkrankungen), ein Bericht über primär durchgeführte Diagnostik und detektierte Tumorstadien sowie eine Erläuterung des Gesamtüberlebens im Gesamtkollektiv.

3.1.1 Deskription des Gesamtkollektivs

Im Gesamtdatensatz befanden sich 3993 Patienten aus den Regierungsbezirken Niederbayern und Oberpfalz, die zwischen 2000 und 2017 die ICD-10-Diagnose „C25 Bösartige Neubildung des Pankreas“ erhalten haben. 93,3% (3728 Patienten) von diesen wurden aufgrund der Tumorhistologie aus der Studie ausgeschlossen, sodass aus dem Grunddatensatz 265 Patienten (6,6%) mit neuroendokriner Neoplasie in der Studie verblieben. Von diesen mussten aufgrund mangelnder Datenlage 13 Patienten aus der Studie ausscheiden, sodass sich ein Grundkollektiv von 252 Patienten (6,3%) ergab (siehe Abbildung 11).

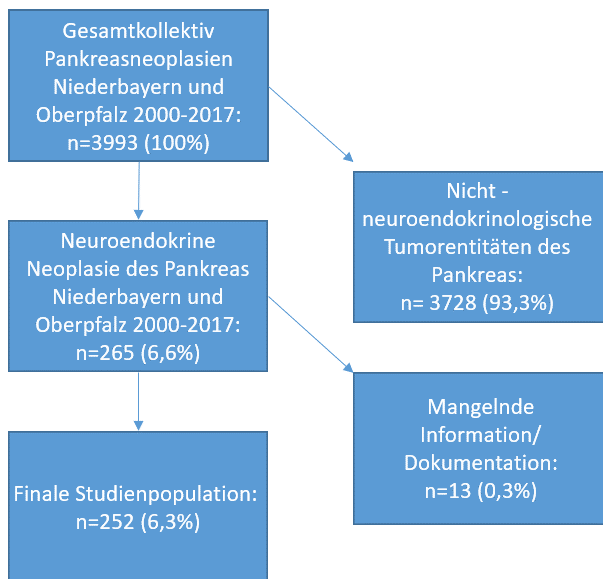


Abbildung 11: Ein- und Ausschlusskriterien für das Gesamtkollektiv der Studienkohorte

Tabelle 13 stellt die Zusammensetzung des Gesamtkollektivs der Studie nach Regierungsbezirk und ausreichend vorhandener Dokumente zur Durchführung der Studie als relevantes Kriterium dar. 104 von 112 Patienten (92,9%) aus Niederbayern sowie 148 von 153 Patienten (96,7%) verfügten dabei über die nötigen Einschlusskriterien, sodass 252 Patienten (95,1%) der Patienten mit neuroendokrinen Pankreasneoplasien in der durchgeführten Studie berücksichtigt wurden.

Tabelle 13: tabellarische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Patienten (eigene Darstellung)

		Einschluss_Arztbrief_vorhanden				Gesamt	
		ja		nein		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
		Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)		
Regierungsbezirk	Niederbayern	104	92,9%	8	7,1%	112	100,0%
	Oberpfalz	148	96,7%	5	3,3%	153	100,0%
	Gesamt	252	95,1%	13	4,9%	265	100,0%

Deskription des Gesamtkollektivs nach Diagnosejahr

Der Einschluss der Patienten in die Studie startete mit dem Jahresbeginn 2000 und endete mit Ablauf des Jahres 2017. Anhand der untenstehende Tabelle 14 wird ersichtlich, dass im gewählten Studienzeitraum die Häufigkeit der Diagnosestellung deutlich zunahm (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Einschluss der Patienten nach Diagnosejahr

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
2000	2	,8	,8
2001	5	2,0	2,8
2002	7	2,8	5,6
2003	5	2,0	7,5
2004	6	2,4	9,9
2005	8	3,2	13,1
2006	6	2,4	15,5
2007	6	2,4	17,9
2008	11	4,4	22,2
2009	17	6,7	29,0
2010	11	4,4	33,3
2011	27	10,7	44,0
2012	18	7,1	51,2
2013	25	9,9	61,1
2014	22	8,7	69,8
2015	26	10,3	80,2
2016	19	7,5	87,7
2017	31	12,3	100,0
Gesamt	252	100,0	

Während im Jahr 2000 lediglich 2 Patienten (entsprechen 0,8% der 252 Patienten aus dem Gesamtkollektiv) in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden beispielsweise im Jahr 2008 11 Patienten (4,4%) sowie im letzten Jahr der Studie 31 Patienten (12,3%) berücksichtigt (siehe Tabelle 14).

Deskription des Gesamtkollektivs nach Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen

Aus Tabelle 15 geht hervor, dass sich im gesamten Studienkollektiv 145 Männer (57,5%) und 107 (42,5%) Frauen befanden. Im Durchschnitt betrug das Diagnosealter bei den Männern 62,1 Jahre, bei den Frauen 61,3 Jahre. Das mediane Diagnosealter lag bei den Männern bei 63,8 Jahren, bei den Frauen bei 62,3 Jahren und damit knapp über dem jeweiligen Mittelwert. Die jüngste Patientin innerhalb der Kohorte war bei der Diagnosestellung 16,7 Jahre alt, der älteste Patient 88,2 Jahre alt (siehe Tabellen 15 und 16).

Tabelle 15: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Gesamtkohorte

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Geschlecht	m	145	57,5%
	w	107	42,5%
Diagnosealter (Klassiert)	10,0 - 19,9	1	0,4%
	20,0 - 29,9	4	1,6%
	30,0 - 39,9	10	4,0%
	40,0 - 49,9	31	12,3%
	50,0 - 59,9	52	20,6%
	60,0 - 69,9	83	32,9%
	70,0 - 79,9	58	23,0%
	80,0 - 89,9	13	5,2%
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	113	44,8%
	nein	132	52,4%
	kA	7	2,8%
	Gesamt	252	100,0%

Im Patientenkollektiv wiesen 113 Patienten (44,8%) mindestens eine Begleiterkrankung auf, die im Charlson Komorbiditäts-Index beinhaltet ist. Bei 132 Patienten (52,4%) lag keine derartige Begleiterkrankung vor, zu sieben Patienten (2,8%) lagen keine Informationen diesbezüglich vor. (siehe Tabelle 15)

Tabelle 16 Verteilung des Geschlechts und Angaben zur Altersverteilung

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Diagnosealter	Anzahl	145	107	252
	Anzahl als Zeilen (%)	57,5%	42,5%	100,0%
	Mittelwert	62,1	61,3	61,8
	Median	63,8	62,3	63,3
	Minimum	24,0	16,7	16,7
	Maximum	88,2	86,6	88,2
	Standardabweichung	12,5	13,2	12,8

Die Abbildung 12 veranschaulicht die relative Altersverteilung als geschlechterspezifisches Histogramm.

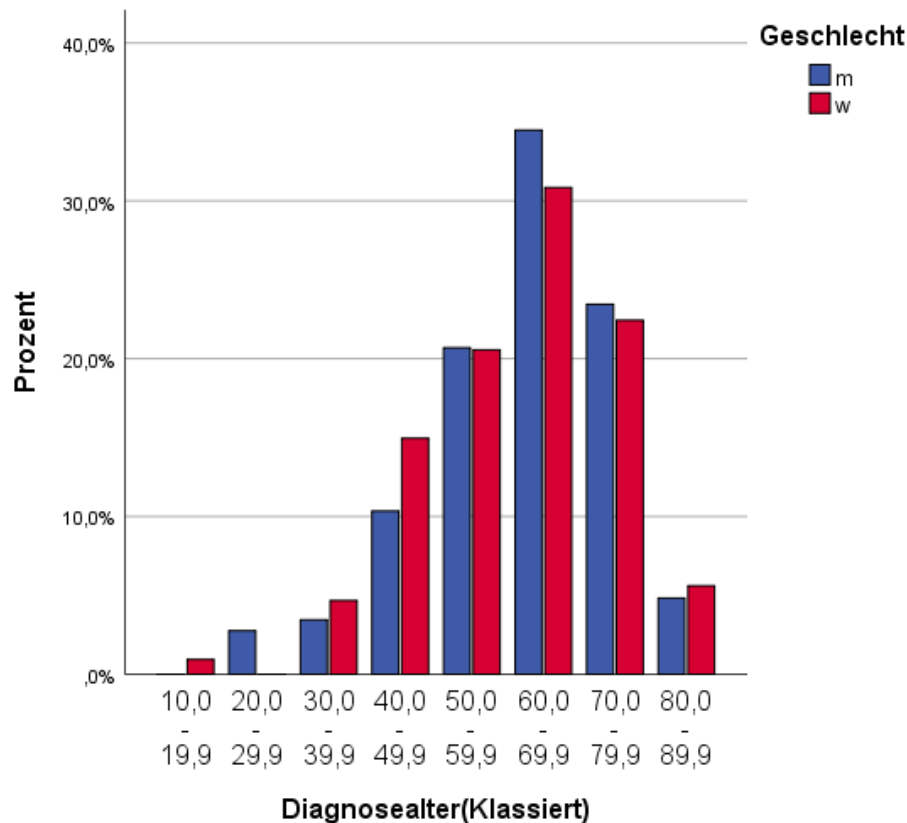


Abbildung 12: Diagnosealter Männer und Frauen klassiert nach Altersdekaden

Der größte prozentuale Anteil der Patienten erhielt die Diagnose zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen. Am zweithäufigsten wurde die Diagnose in der achten Lebensdekade (70-79.9 Jahre) gestellt, gefolgt von der Altersklasse der Patienten zwischen 50 und 60 Jahren. Die deutlichsten Geschlechterunterschiede kann man in der fünften (40-49,9 Jahre) und siebten Lebensdekade (60 – 69,9 Jahre) erkennen, in der fünften Dekade überwiegt der Anteil der Frauen, in der siebten Dekade der Anteil der Männer.

Über 20% beider Geschlechter befanden sich zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr bei Diagnosestellung, zwischen 80 und 90 Jahren erhalten lediglich 5,2% die Diagnose „Bösartige Neubildung des Pankreas“ mit neuroendokrinem Ursprung, in beiden Gruppen liegen die Geschlechter fast gleichauf in ihrer Häufigkeit (siehe Abbildung 12).

Innerhalb der Gesamtkohorte an Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas stieg die Häufigkeit der Begleiterkrankungen, je älter die Patienten wurden. Diese Tatsache spiegelt Abbildung 13 wider, die den prozentualen Anteil an Patienten mit dementsprechenden Begleiterkrankungen, klassifiziert nach dem Charlson Komorbiditäts-Index, in Abhängigkeit des Alters darstellt. Innerhalb der Gruppe der Patienten zwischen 10 und 20 Jahren lag bei niemandem eine entsprechende Begleiterkrankung vor, wohingegen bei den Patienten zwischen 80 und 90 Jahren über 60% von diesen an einer relevanten Begleiterkrankung litten. Die Tendenz ist aus der Abbildung 13 klar ersichtlich: je älter die Patienten, desto mehr Begleiterkrankungen liegen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor.

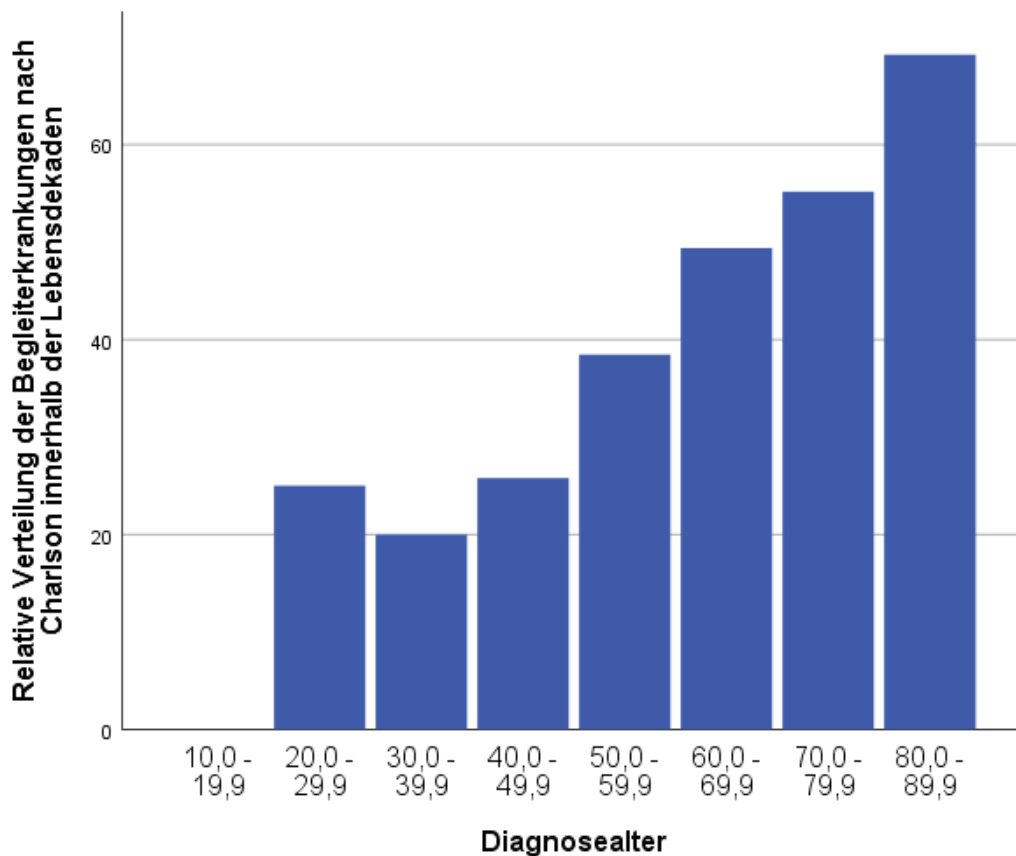


Abbildung 13: Relative Verteilung der Begleiterkrankungen nach Altersdekaden

Deskription des Gesamtkollektivs nach bildgebender Diagnostik

Zur Diagnosestellung wurde als häufigste bildgebende Methode die Computertomographie angewandt, die insgesamt bei 160 Patienten (63,5%) durchgeführt wurde. Die Sonografie wurde in 114 Fällen (45,2%) und die Endosonografie in 69 Fällen (27,4%) zur Diagnostik eingesetzt. Mit 19,8% (bei 50 Patienten) wurde die MRT als vierthäufigste Bildgebung durchgeführt. 30 Patienten (11,9%) erhielten eine Gastroskopie und 39 Patienten (15,5%) eine Koloskopie. Weitere Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der genauen Lokalisation und Ausdehnung des Tumorbefundes waren beispielsweise die ERCP (26 Patienten bzw. 10,3%), die MRCP (7 Patienten bzw. 2,8%) oder eine Röntgenaufnahme des Thorax (37 Patienten bzw. 14,7%). Funktionelle Bildgebungsmodalitäten wie die SSR-Szintigrafie und die PET-CT wurden bei 33 Patienten (13,1%) bzw. bei 21 Patienten (8,3%) dokumentiert. Zu 76 Patienten (30,2%) lag keine Dokumentation hinsichtlich der diagnostischen Bildgebung vor (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Übersicht über Häufigkeit der bildgebenden Verfahren

	ja		nein	
	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)	Anzahl	Anzahl als Zeilen (%)
CT	160	63,5%	92	36,5%
Sono	114	45,2%	138	54,8%
Endosono	69	27,4%	183	72,6%
ERCP	26	10,3%	226	89,7%
MRCP	7	2,8%	245	97,2%
MRT	50	19,8%	202	80,2%
Röntgen_Thorax	37	14,7%	215	85,3%
SSR-Szintigrafie	33	13,1%	219	86,9%
PET-CT	21	8,3%	231	91,7%
Koloskopie	39	15,5%	213	84,5%
Gastroskopie	30	11,9%	222	88,1%
Bildgebung nicht spezifiziert	76	30,2%	176	69,8%

Deskription des Gesamtkollektivs nach TNM-Klassifikation und UICC-Stadien

Bei 99 von 252 Patienten (39,2%) lag eine präoperative TNM-Klassifikation vor, bei 106 Patienten (42,0%) wurde diese postoperativ angegeben. Bei 65 Patienten (25,7%) wurden weder prä- noch postoperativ Angaben zur TNM-Klassifikation gemacht.

41 Patienten (16,2%) der Studienkohorte wurde das UICC-Stadium I zugeschrieben, 100% von ihnen wurden primär chirurgisch therapiert. 34 (94,4%) von insgesamt 36 Patienten (14,2% des Gesamtkollektivs) im UICC-Stadium II wurden ebenso primär operativ versorgt. Eine Trendwende liegt ab dem UICC-Stadium III vor, welches sechs Patienten (2,3% der Gesamtkohorte) enthält, vier von ihnen (66,7%) wurden primär konservativ therapiert. Stadium IV nach UICC lässt klar erkennen, dass ein Großteil der Patienten, nämlich 83 (entsprechen 79,8% der Patienten im Stadium IV sowie 32,9% des Gesamtkollektivs) von 104 Patienten (41,2% des Gesamtkollektivs) dieses Stadiums, eine primär konservative Therapie erhalten haben (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: UICC-Stadieneinteilung Gesamtkohorte

	Resektion am Pankreas					
	ja		nein		Gesamt	
	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)	Anzahl	Zeilen (%)
Stadium UICC gesamt I	41	100,0%	0	0,0%	41	100,0%
II	34	94,4%	2	5,6%	36	100,0%
III	2	33,3%	4	66,7%	6	100,0%
IV	21	20,2%	83	79,8%	104	100,0%
kA	48	73,8%	17	26,2%	65	100,0%
Gesamt	146	57,9%	106	42,1%	252	100,0%

3.1.2 Überlebensanalyse des Gesamtkollektivs

Der Beobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs der Studie betrug 204 Monate (18 Jahre, von Beginn 2000 bis Ende 2017). Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 83,0 Monate, die mediane Follow-up-Zeit 78,1 Monate. Innerhalb des Beobachtungszeitraums traten bei 252 Patienten, die das Gesamtkollektiv umfasste, 124 Todesfälle ein. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 95,2 Monate, das mediane Überleben umfasste 62,4 Monate.

Die 3-Jahres-Überlebensrate wurde auf ca. 61,1% nach Kaplan-Meier geschätzt, die 5-Jahres-Überlebensrate auf 50,6% (siehe Abbildung 14).

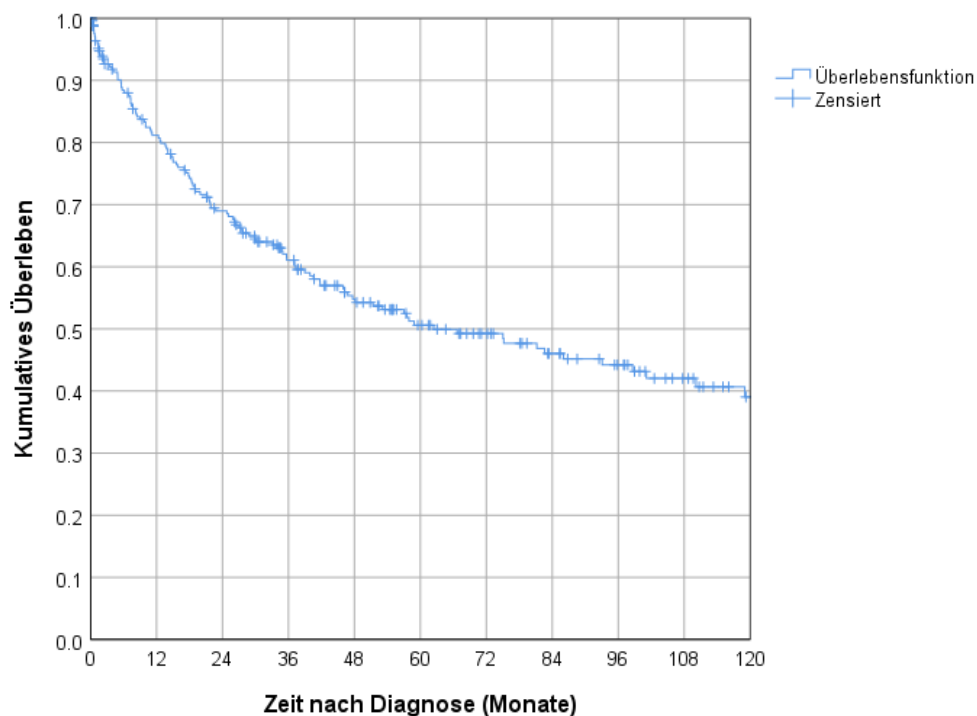


Abbildung 14: Gesamtüberleben im Grundkollektiv

3.2 Betrachtung der Subkohorte mit primärer Resektion

Nach Beschreibung der Eckdaten zu insgesamt 252 Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas zwischen 2000 und 2017 erfolgte eine Auftrennung der Patientenkohorte in zwei Subgruppen: primär operativ therapierte Patienten und primär konservativ therapierte Patienten. Diese Subgruppenbildung erfolgte aufgrund einer sich von vornherein stark unterscheidender Prognose der Patienten in Abhängigkeit ihrer Operabilität, da an sich primär operativ und damit potenziell kurativ therapierte Patienten mit besseren Therapie Voraussetzungen, einem benigneren Krankheitsverlauf sowie besserem Outcome einhergehen als inoperable Patienten. Die Deskription, statistische Datenanalyse, Beschreibung sowie Interpretation der jeweiligen Ergebnisse erfolgt für jede Subgruppe separat.

3.2.1 Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion

Der folgende Abschnitt der Dissertation umfasst die Deskription, die Schätzung der Überlebenszeit nach Kaplan-Meier sowie die uni- und multivariable Cox-Regression für 146 Patienten mit primär operativer Therapie der neuroendokrinen Pankreasneoplasien.

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Alter, Geschlecht, Begleiterkrankung

Von 146 Patienten mit primärer Resektion am Pankreas waren 79 (54,1%) männlichen Geschlechts und 67 (45,9%) weiblichen Geschlechts. Das durchschnittliche Alter innerhalb der Gruppe der operierten Patienten lag bei 59,9 Jahren und im Median bei 62,6 Jahren (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Patientenalter mit primär operativer Tumortherapie

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Diagnosealter	Anzahl	79	67	146
	Anzahl als Zeilen (%)	54,1%	45,9%	100,0%
	Mittelwert	60,5	59,3	59,9
	Median	63,7	60,9	62,6
	Minimum	24,0	16,7	16,7
	Maximum	79,4	81,0	81,0
	Standardabweichung	12,4	13,8	13,0

Das mittlere Alter der Männer bei Diagnosestellung lag bei 60,5 Jahren, jenes der Frauen knapp darunter bei 59,3 Jahren. Der jüngste Mann innerhalb der Patienten mit primär operativer Therapie erhielt seine Diagnose im Alter von 24 Jahren, der älteste Mann mit 79,4 Jahren. Bei der jüngsten Frau der Subkohorte wurde die Diagnose bereits mit 16,7 Jahren gestellt, bei der ältesten Frau mit 81 Jahren. 67 Patienten mit Resektion (45,9%) verfügten über mindestens eine Begleiterkrankung nach dem Charlson Komorbiditäts-Index, der überwiegende Teil mit 75 Patienten (51,4%) wies keine dieser Begleiterkrankungen auf.

Der größte Anteil der Patienten mit primär operativer Tumortherapie befand sich in der Altersklasse der 60 – 70-Jährigen (55 Patienten; 37,7%), gefolgt von 29 Patienten (19,9%) zwischen 50 und 60 Jahren und 28 Patienten (19,2%) zwischen 70 und 80 Jahren. Der geringste Anteil umfasste lediglich einen Patienten in der Altersklasse der 10 – 20-Jährigen (0,7%) (siehe Tabelle 19 & 20).

Tabelle 20: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Patienten mit primär operativer Tumortherapie

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Geschlecht	m	79	54,1%
	w	67	45,9%
Diagnosealter(Klassiert)	10,0 - 19,9	1	0,7%
	20,0 - 29,9	3	2,1%
	30,0 - 39,9	8	5,5%
	40,0 - 49,9	19	13,0%
	50,0 - 59,9	29	19,9%
	60,0 - 69,9	55	37,7%
	70,0 - 79,9	28	19,2%
	80,0 - 89,9	3	2,1%
Begleiterkrankung nach Charlson	ja	67	45,9%
	nein	75	51,4%
	kA	4	2,7%
	Gesamt	146	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Stadieneinteilung nach UICC

In der Subkohorte der primär operativ behandelten Patienten wurden für einige Patienten lediglich präoperative UICC-Stadien dokumentiert, für manche jedoch nur das postoperative UICC-Stadium. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde eine Gesamtübersicht mit den UICC-Stadien unter den primär Operierten erstellt. Dabei befanden sich 41 Patienten (28,1%) mit primärer Tumorresektion im UICC-Stadium I, 34 Patienten (23,3%) im Stadium II, zwei Patienten (1,4%) im Stadium III sowie 21 Patienten (14,4%) im Stadium IV nach UICC. Zu insgesamt 48 Patienten (32,9%) der Subkohorte wurden keine Angabe bezüglich der UICC-Stadien gemacht (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: UICC-Stadieneinteilung bei primär operierten Patienten

	Anzahl	Spalten (%)
Stadium UICC gesamt I	41	28,1%
II	34	23,3%
III	2	1,4%
IV	21	14,4%
kA	48	32,9%
Gesamt	146	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Lokalisation, Histologie, Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall, Grading sowie Invasion des Tumors in umliegende Strukturen

Innerhalb der Gruppe der primär operierten Patienten lag die pNEN am häufigsten in den Pankreas-Inselzellen (78 Patienten, 53,4%, siehe Tabelle 22). Als Tumorlokalisation wurden bei jeweils 24 Patienten (16,4%) der Pankreaskopf bzw. der Pankreasschwanz angegeben. Bei 9 Patienten (6,2%) lag der Tumor im Pankreaskörper, bei 3 Patienten (2,1%) in überlappenden Bereichen und bei 8 Patienten (5,5%) lag keine Angabe zur Tumorlokalisation innerhalb des Organs vor.

Bezüglich der Tumordifferenzierung wiesen 116 Tumoren (79,5%) in ihrer histologischen Kodierung die Komponente „Karzinom“ auf, 30 Tumoren (20,5%) wurden dezidiert als „neuroendokrine Tumoren“ oder als gut-differenziert beschrieben. Hier gilt es jedoch ausgesprochene Vorsicht walten zu lassen, da sich die Nomenklatur im Laufe der Studienzeit mehrfach geändert hat (siehe Abbildung 3, S. 20) und somit auch die Kodierung der Tumoren anhand histopathologischer Dokumente. Aus Gründen der Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit wird daher diese Unterscheidung an der Stelle mit aufgeführt, für die weitere statistische Auswertung ist jedoch die Aussagekraft der histologischen Differenzierung zu gering, sodass sich die Betrachtung der Tumorhistologie in der weiteren Arbeit auf das Tumorgrading im Sinne der Tumorproliferationsaktivität stützt.

Eine Betrachtung der Faktoren der TNM-Klassifikation liegt ebenso in Tabelle 22 vor: die Tumoren von 35 Patienten (24,0%) ließen sich als T1-, von 38 Patienten (26,0%) als T2-, von 37 Patienten (25,3%) als T3- und lediglich von 2 Patienten (1,4%) als T4 anhand der TNM-Klassifikation einteilen. Bei 34 Patienten (23,3%) fehlten die Angaben diesbezüglich.

Bei 43,2% bzw. 63 Patienten konnte ein Lymphknotenbefall ausgeschlossen und damit N0 nach TNM angegeben werden, bei insgesamt 41 Patienten (28,1%) wurde ein mikroskopischer oder makroskopischer Lymphknotenbefall (N1 und N2) detektiert.

73 Patienten (50,0%) innerhalb der operierten Patienten erkrankten im Beobachtungszeitraum an einem G1-Tumor und damit an einem gut differenzierten Tumor. Bei 28 Patienten (19,2%) wurde eine G2-Differenzierung des Tumors festgestellt, bei 12 Patienten (8,2%) ergab die histologische Untersuchung einen schlecht-differenzierten Tumor (G3).

Eine Lymphgefäßinvasion lag bei 31 Patienten (21,2%) vor, bei 64 Patienten (43,8%) konnte diese histologisch ausgeschlossen werden. Von 51 Patienten (34,9%) fehlten die Angaben diesbezüglich. Des Weiteren konnte bei 69 Patienten (47,3%) keine Veneninvasion des Tumors festgestellt werden, im Gegensatz zu 25 Patienten (17,1%) mit mikro- oder

makroskopischem Nachweis einer venösen Infiltration des Tumors (V1 und V2). Wieder fehlten bei 52 Patienten (35,6%) die Angaben dazu. Bei 112 Patienten (76,7%) lagen keine Angaben zur Perineuralinvasion der Tumoren vor, bei 24 Patienten (16,4%) konnte diese ausgeschlossen werden, im Gegensatz zu 10 von diesen (6,8%) (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Lokalisation, Histologie, T, N, UICC, Grading und Invasion von Tumorumgebungsgewebe von Tumoren der primär operierten Patienten

		Anzahl	Spalten (%)
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	24	16,4%
	C25.1 Pankreaskörper	9	6,2%
	C25.2 Pankreasschwanz	24	16,4%
	C25.4 Pankreas-Inselzellen	78	53,4%
	C25.8 überlappend	3	2,1%
	C25.9 Pankreas o.n.A	8	5,5%
Histologie Gruppe	pNEC	116	79,5%
	pNET	30	20,5%
T postoperativ	T1	35	24,0%
	T2	38	26,0%
	T3	37	25,3%
	T4	2	1,4%
	Tx/kA	34	23,3%
N postoperativ	N0	63	43,2%
	N1	40	27,4%
	N2	1	0,7%
	Nx/kA	42	28,8%
Grading	G1	73	50,0%
	G2	28	19,2%
	G3	12	8,2%
	Gx/kA	33	22,6%
Lymphgefässinvasion	L0	64	43,8%
	L1	31	21,2%
	Lx/kA	51	34,9%
Veneninvasion	V0	69	47,3%
	V1	24	16,4%
	V2	1	0,7%
	Vx/kA	52	35,6%
Perineuralinvasion	Pn0	24	16,4%
	Pn1	10	6,8%
	Pnx/kA	112	76,7%
	Gesamt	146	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: operative Verfahren und Methoden in Abhängigkeit des Tumorstadiums

Die Tabellen 23 und 24 stellen eine Übersicht der Operationsmethoden dar, die bei den insgesamt 146 operierten Patienten als primäre Therapieverfahren gewählt wurden.

Das häufigste Operationsverfahren war dabei die Pankreaslinksresektion mit bzw. ohne Splenektomie bei 75 Patienten (51,4%, siehe Tabelle 21). In der OP-Häufigkeit folgten der Pankreaslinksresektion Varianten der partiellen Duodenopankreatektomie, die bei insgesamt 44 Patienten (30,2%) erfolgte. Die klassische Methode wurde bei 29 Patienten (19,9%) durchgeführt, eine pyloruserhaltende Variante bei 15 Patienten (10,3%). Des Weiteren wurden 8 Patienten (5,5%) mit einer totalen Pankreatektomie behandelt, je nach Lokalisation der Tumoren wurden auch Pankreaskopfresektionen sowie Segmentresektionen oder lediglich lokale Exzisionen am Pankreas durchgeführt (siehe Tabellen 23 & 24).

Tabelle 23: Gruppierte Operationsverfahren pNENs

		Anzahl	Spalten (%)
Operation	Lokale Exzision Pankreas	6	4,1%
	Partielle Resektion	132	90,4%
	Totale Pankreatektomie	8	5,5%
	Gesamt	146	100,0%

Tabelle 24: Häufigkeiten verschiedener Operationsverfahren

		Anzahl	Spalten (%)
Operation	Lokale Exzision Pankreas	6	4,1%
	Pankreaslinksresektion (mit/ohne Splenektomie)	75	51,4%
	Partielle Duodenopankreatektomie, klassisch	29	19,9%
	Partielle Duodenopankreatektomie, pyloruserhaltend	15	10,3%
	Pankreaskopfresektion, duodenerhaltend	4	2,7%
	Pankreassegmentresektion	3	2,1%
	Partielle Resektion des Pankreas: Sonstige / N.n.bez	6	4,1%
	Totale Pankreatektomie, klassisch	2	1,4%
	Totale Pankreatektomie, pyloruserhaltend	1	0,7%
	Totale Pankreatektomie, sonstige	5	3,4%
	Gesamt	146	100,0%

Tabelle 25 stellt die durchgeführten Operationsverfahren in Kombination mit den vorliegenden postoperativen UICC-Stadien der Tumoren dar. Im postoperativen UICC-Stadium I befanden sich 40 Patienten, die mit diversen Verfahren primär operativ versorgt wurden, beispielsweise mit Pankreaslinksresektionen (23 Patienten; 57,5%), partiellen Duodenopankreatektomien (klassisch: 7 Patienten, 17,5%; pyloruserhaltend: 2 Patienten, 5,0% oder duodenerhaltend: 1 Patient, 2,5%). Jeweils ein einziger Patient (2,5%) wurde einer Pankreassegmentresektion oder einer sonstigen partiellen Resektion unterzogen, totale Pankreatektomien wurden lediglich bei 2 Patienten (5,0%) im UICC-Stadium I durchgeführt. Im UICC-Stadium II wurden 50% der Patienten (17 Patienten) mittels Pankreaslinksresektion therapiert, am zweithäufigsten wurde bei 29,4% (10 Patienten) des UICC-Stadiums II die klassische partielle Duodenopankreatektomie durchgeführt. 11,8% (4 Patienten) erhielten eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie. Jeweils ein Patient (2,9%) erhielt eine duodenerhaltende Pankreaskopfresektion, eine partielle Pankreasresektion oder eine totale Pankreasresektion im Stadium II nach UICC.

Über ein dokumentiertes, postoperatives UICC Stadium III verfügten lediglich 2 Patienten, die einmal mit einer pyloruserhaltenden Duodenopankreatektomie bzw. mit einer sonstigen Pankreasresektion therapiert wurden.

Insgesamt 11 Patienten im UICC-Stadium IV erhielten noch eine operative Therapie, teilweise eine Pankreaslinksresektion (3 Patienten, 27,3%), eine klassische partielle Duodenopankreatektomie (ebenso 3 Patienten, 27,3%), eine pyloruserhaltende Duodenopankreatektomie bzw. eine sonstige partielle Pankreasresektion (jeweils 9,1%, 1 Patient). Ein Patient (9,1%) im Stadium IV nach UICC erhielt eine totale Pankreatektomie.

Unglücklicherweise wurde bei insgesamt 59 primär operativ versorgten Patienten kein postoperatives UICC-Stadium angegeben (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Übersicht Operationsverfahren in Abhängigkeit des UICC-Stadiums (postoperativ)

	Stadium UICC postoperativ											
	I		II		III		IV		kA		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Lokale Exzision Pankreas	3	7,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	5,1	6	4,1
Pankreaslinksresektion (mit/ohne Splenektomie)	23	57,5	17	50,0	0	0,0	3	27,3	32	54,2	75	51,4
Partielle Duodenopankreatektomie, klassisch	7	17,5	10	29,4	0	0,0	3	27,3	9	15,3	29	19,9
Partielle Duodenopankreatektomie, pyloruserhaltend	2	5,0	4	11,8	1	50,0	2	18,2	6	10,2	15	10,3
Pankreaskopfresektion, duodenumhaltend	1	2,5	1	2,9	0	0,0	1	9,1	1	1,7	4	2,7
Pankreassegmentresektion	1	2,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,4	3	2,1
Partielle Resektion des Pankreas: sonstige	1	2,5	1	2,9	1	50,0	1	9,1	2	3,4	6	4,1
Totale Pankreatektomie, klassisch	0	0,0	1	2,9	0	0,0	0	0,0	1	1,7	2	1,4
Totale Pankreatektomie, pyloruserhaltend	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,7	1	0,7
Totale Pankreatektomie, sonstige	2	5,0	0	0,0	0	0,0	1	9,1	2	3,4	5	3,4
Gesamt	40	100,0	34	100,0	2	100,0	11	100,0	59	100,0	146	100,0

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Residualstatus

Hinsichtlich des Residualstatus konnte bei 106 Patienten (72,6%) nach primär operativer Therapie ein R0-Status erreicht werden. Bei 7 Patienten (4,8%) wurde eine R1-, bei 3 Patienten (2,1%) eine R2-Situation festgestellt. Bei insgesamt 30 Patienten (20,5%) war keine Angabe zum Residualstatus nach primärer Tumorresektion in den medizinischen Befunden vorhanden (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Residualstatus bei primär operierten Patienten

	Anzahl	Spalten (%)
Residualtumor R0	106	72,6%
R1	7	4,8%
R2	3	2,1%
Rx/kA	30	20,5%
Gesamt	146	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primärer Resektion: zusätzliche Therapien

Insgesamt wurden 25 medikamentöse Substanzen bzw. Substanzklassen zusätzlich zur primär durchgeführten Resektion verabreicht. Sie umfassten sowohl Chemotherapeutika im klassischen Sinne als auch Somatostatin-Analoga und andere Pharmaka zur gezielten Tumortherapie. Insgesamt 4 Patienten (2,7%) erhielten eine Platinverbindung in Kombination mit Etoposid. Bei jeweils einem Patienten (0,6%) wurde eine Therapie mit Everolimus, Gemcitabine oder eine PRRT begonnen. Eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) wurde bei 2 Patienten (1,3%) durchgeführt. Somatostatin-Analoga wurden insgesamt bei 13 Patienten (8,9%) im weiteren Krankheitsverlauf verabreicht, Streptozocin erhielten lediglich 4 Patienten (2,7%) (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Übersicht zusätzlicher medikamentöser Therapie bei primär resezierten Patienten

		Anzahl	Spalten (%)
Octreotid	ja	8	5,5%
	nein	138	94,5%
Lanreotid	ja	5	3,4%
	nein	141	96,6%
Streptozocin	ja	4	2,7%
	nein	142	97,3%
Platin + Etoposid	ja	4	2,7%
	nein	142	97,3%
Everolimus	ja	1	0,7%
	nein	145	99,3%
Gemcitabine	ja	1	0,7%
	nein	145	99,3%
	ja	1	0,7%
PRRT	ja	1	0,7%
	nein	145	99,3%
TACE	ja	2	1,4%
	nein	144	98,6%

3.2.2 Überlebensanalysen der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Kaplan-Meier

Der Zeitraum, den das Follow-up der Patienten umfasst, beträgt in der Gruppe der primär Operierten 202 Monate (16,8 Jahre). In dieser Zeit verstarben 38 Patienten an ihrer Tumorerkrankung, 108 Fälle wurden zensiert.

Das Gesamtüberleben in der Subgruppe der primär operierten Patienten wird nach Kaplan-Meier im Mittel auf 140,3 Monate (11,7 Jahre) geschätzt, die mediane Überlebenszeit beträgt 175,3 Monate (14,6 Jahre). Die 3-Jahres-Überlebensrate innerhalb dieser Gruppe an Patienten beträgt 85,5%, die 5-Jahres-Überlebensrate wird auf 77,5 % geschätzt (siehe Abbildung 15).

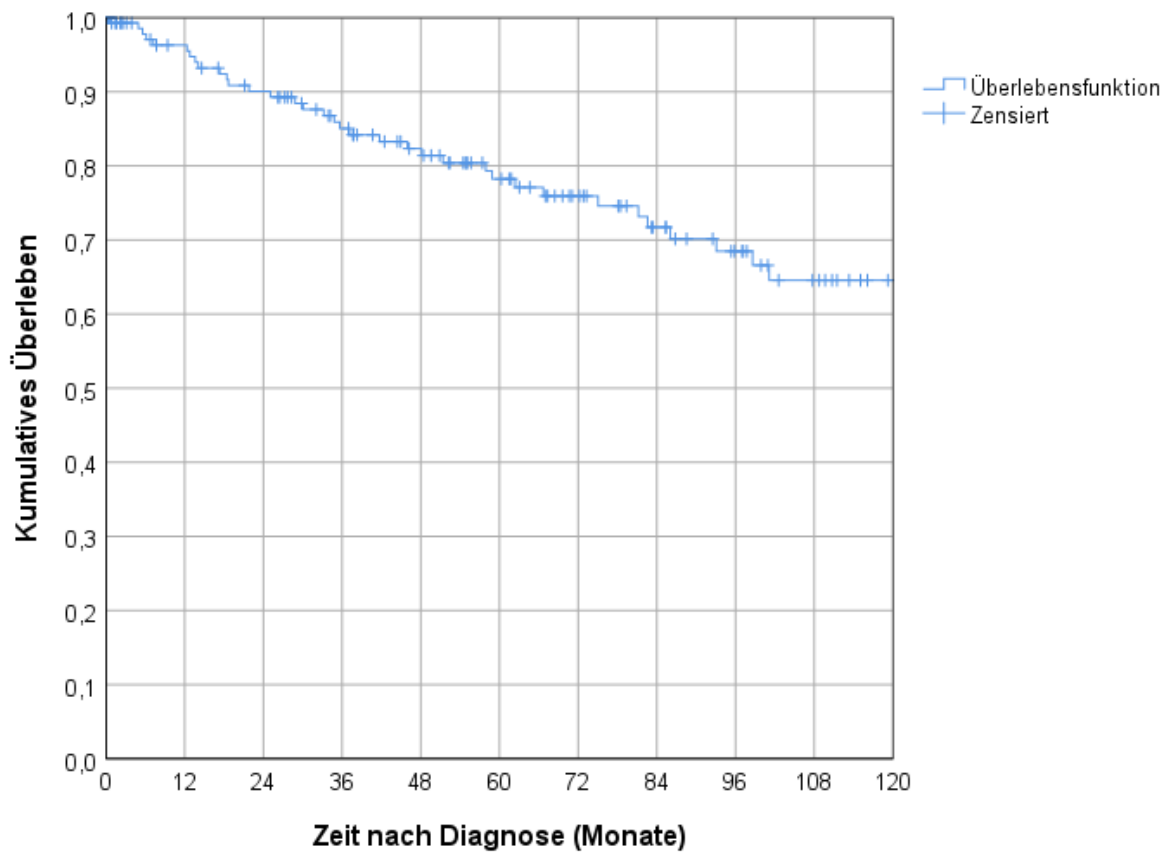


Abbildung 15: Gesamtüberleben nach primär operativer Therapie

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Geschlecht

Die Überlebenskurve nach Kaplan-Meier zeigt eine Tendenz der Männer zur geringeren Überlebensdauer im Vergleich zu den Frauen mit einer mittleren Überlebenszeit von 126,0 Monaten der Männer vs. 153,2 Monate der Frauen. Die Überlebensdauer der beiden Geschlechter unterschied sich jedoch nicht statistisch signifikant voneinander ($p = 0,157$). Nach einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren lebten noch 84,8% der Frauen sowie 84,3% der Männer, nach fünf Jahren lebten noch 83,4% der Frauen sowie 70,4% der Männer (siehe Abbildung 16).

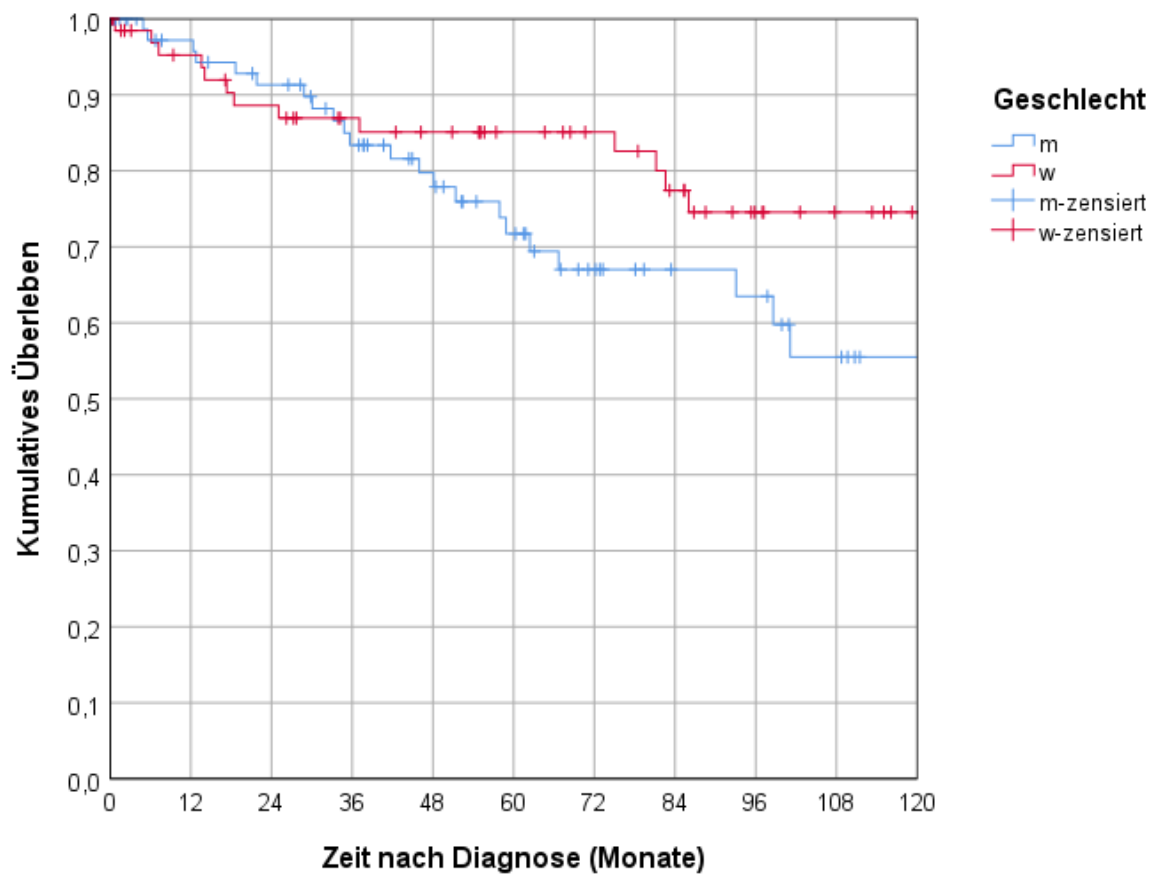


Abbildung 16: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Geschlecht

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Charlson Komorbiditäts-Index

Die Abbildung 17 stellt die Überlebensfunktion nach Kaplan-Meier für Patienten mit primärer Tumorresektion in Abhängigkeit des Charlson Komorbiditäts-Index dar. Im Mittel überlebten Patienten mit zumindest einer Begleiterkrankung nach dem Charlson Komorbiditäts-Index 109 Monate, diejenigen ohne relevante Begleiterkrankungen überlebten im Durchschnitt 155,9 Monate. Das mediane Überleben mit Begleiterkrankungen betrug 74,2 Monate, für die Patienten ohne Begleiterkrankungen war der Median statistisch nicht schätzbar, da weniger als 50% dieser Patienten im Beobachtungszeitraum verstarben.

Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Begleiterkrankungen lag bei 84,2%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 72,6%. Demgegenüber lag die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten ohne Begleiterkrankungen bei 86,0%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei 81,4%.

Ein besseres Überleben ohne Begleiterkrankungen nach dem Charlson Komorbiditäts-Index zeigte sich nicht als statistisch signifikant ($p=0,094$).

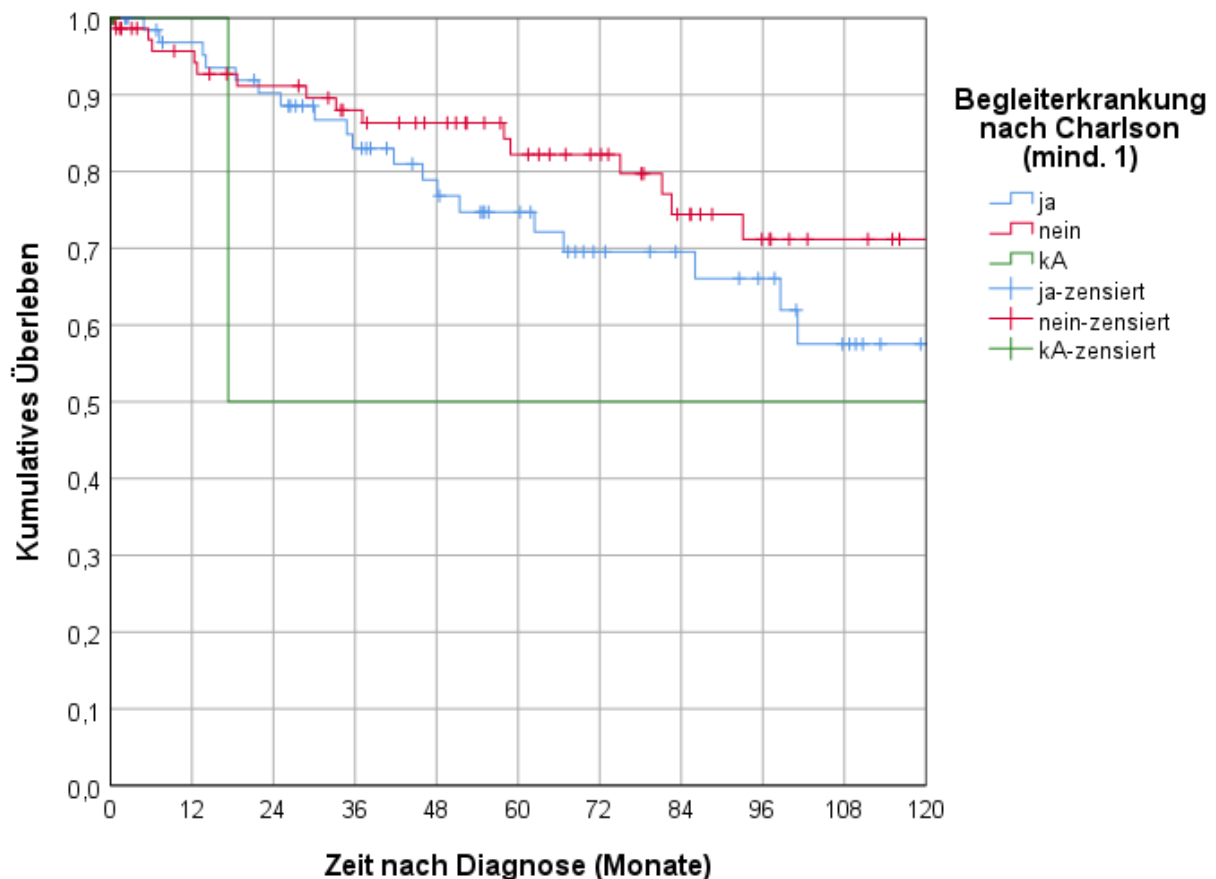


Abbildung 17: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Charlson Komorbiditäts-Index

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Altersklassen

Zur Untersuchung der Überlebensdauer in Abhängigkeit des Alters wurden die primär operierten Patienten in Altersklassen unter 50 Jahren, 50-60 Jahre, 60-70 Jahre sowie ab 70 Jahren eingeteilt.

Die Patienten unter 50 Jahren lebten durchschnittlich 166,6 Monate, jene zwischen 50 und 60 Jahren 147,9 Monate. 136,1 Monate lebten im Durchschnitt die Patienten zwischen 60 und 70 Jahren sowie 84,4 Monate all jene über 70 Jahren.

Dabei betrug das mediane Überleben der 60-70-Jährigen 175,3 Monate sowie jenes der über 70-Jährigen 81,2 Monate. Das mediane Überleben in der Gruppe der unter 50-Jährigen konnte statistisch aufgrund der geringen Sterblichkeit in dieser Altersgruppe nicht ermittelt werden.

Patienten unter 50 Jahren lebten dabei lediglich gegenüber den Patienten über 70 Jahren statistisch signifikant länger ($p=0,002$), im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen zeigten sie kein signifikant längeres Überleben.

Die 50-60-Jährigen lebten signifikant länger als Patienten zwischen 60 und 70 Jahren und über 70 Jahren ($p=0,003$ und $p=0,042$). In der Gruppe der Patienten zwischen 60 und 70 Jahren konnte lediglich gegenüber den Patienten über 70 Jahren ein signifikant längeres Überleben gezeigt werden ($p=0,005$). Somit zeigten die Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter ein signifikant kürzeres Überleben allen anderen Altersklassen gegenüber (siehe Abbildung 18).

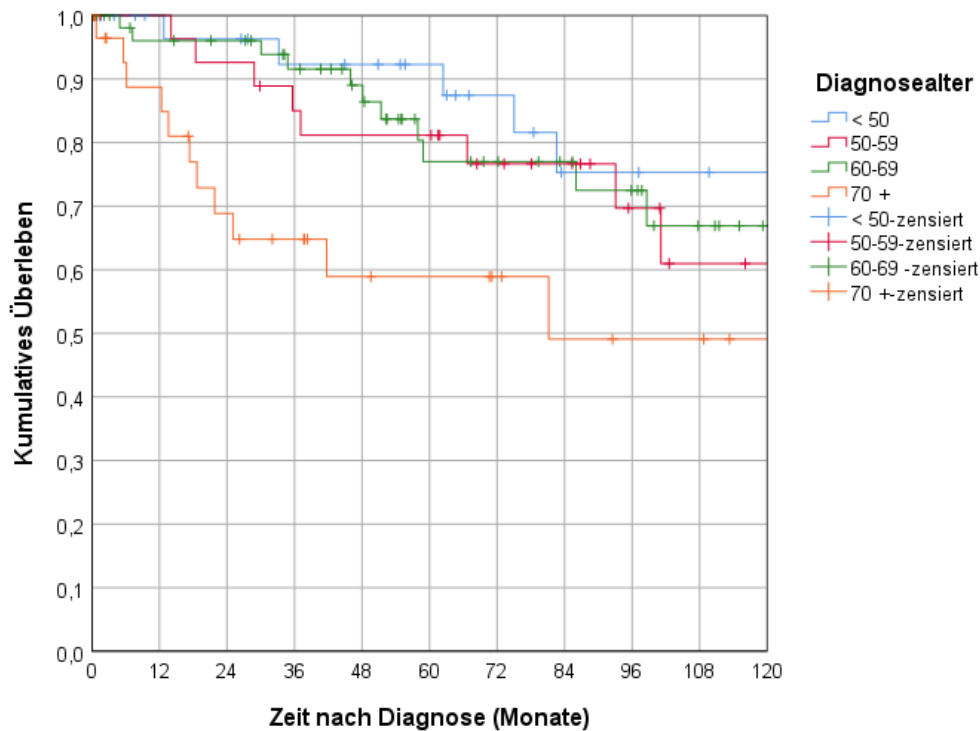


Abbildung 18: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Altersklassen

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Tumorausbreitung

Die in der Abbildung 19 ersichtlichen Überlebenskurven stellen die Überlebenszeit der Patienten in Abhängigkeit der Tumorausbreitung (T) nach der TNM-Klassifikation im Anschluss an eine operative Primärtherapie des Tumors dar (T postoperativ).

In der T1-Situation betrug die mittlere Überlebensdauer 159,9 Monate, das mediane Überleben war statistisch nicht schätzbar, da innerhalb des Beobachtungszeitraumes nicht mehr als 50% der Patienten verstarben. Nach drei Jahren waren noch 95% der Patienten mit T1-Tumoren am Leben und nach fünf Jahren noch 83,3%. Im Vergleich dazu fand sich in der Gruppe entsprechend einer Tumorausbreitung T2 eine durchschnittliche Überlebensdauer von 120,2 Monaten, ebenso ohne statistisch eruiertes medianes Überleben. Für T3- und T4-Tumoren lag die mittlere Überlebenszeit bei 88,7 Monaten, die mediane Überlebenszeit bei 81,2 Monaten und unterschied sich dabei im Gesamtüberleben signifikant von T1- ($p=0,002$) und sogar hochsignifikant von T2-Tumoren ($p<0,001$). Für T3-/T4-Tumoren lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei ca. 66,4%, die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 55% (siehe Abbildung 19).

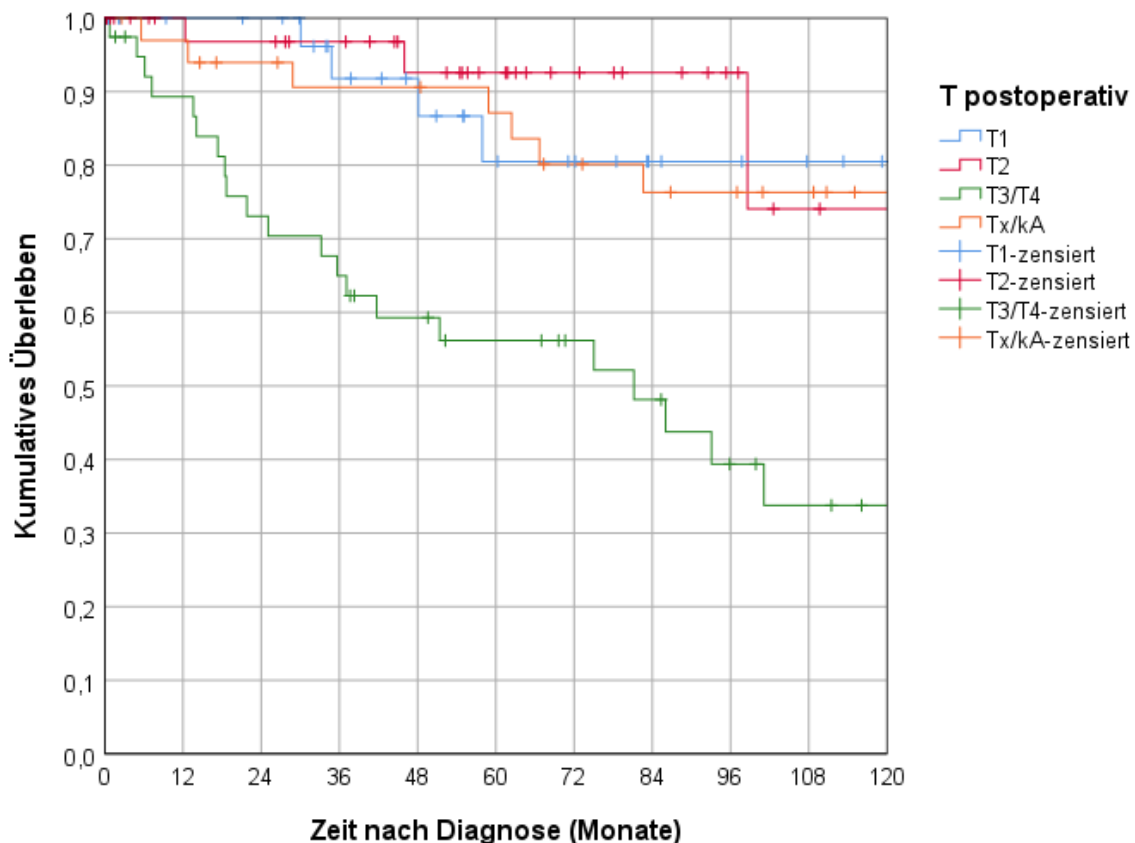


Abbildung 19: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Tumorausbreitung (T) anhand der TNM-Klassifikation

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Lymphknotenbefall

Patienten, die nach primär operativer Tumorversorgung keinen Befall der regionären Lymphknoten aufwiesen und deren Tumoren damit anhand der TNM-Klassifikation als N0 eingestuft wurden, zeigten signifikant längere Überlebenszeiten als Patienten mit nodalem Tumorbefall ($p=0,001$). Dabei verzeichneten Patienten bei Vorliegen einer N0-Situation eine durchschnittliche Überlebenszeit von 110,6 Monaten nach Diagnosestellung, jene mit mikro- oder makroskopischem Lymphknotenbefall 96,3 Monate. Die mediane Überlebenszeit bei nodalem Tumorbefall wurde auf 93,1 Monate geschätzt, jene für N0 sowie Nx/kA konnte statistisch nicht geschätzt werden. Nach drei Jahren lebten noch 93,7% der Patienten ohne Lymphknotenbefall sowie 68,1% der Patienten mit nodalem Tumorbefall. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei N0-Tumoren bei ca. 85,4%, bei N1/N2-Tumoren bei ca. 56,8% (siehe Abbildung 20).

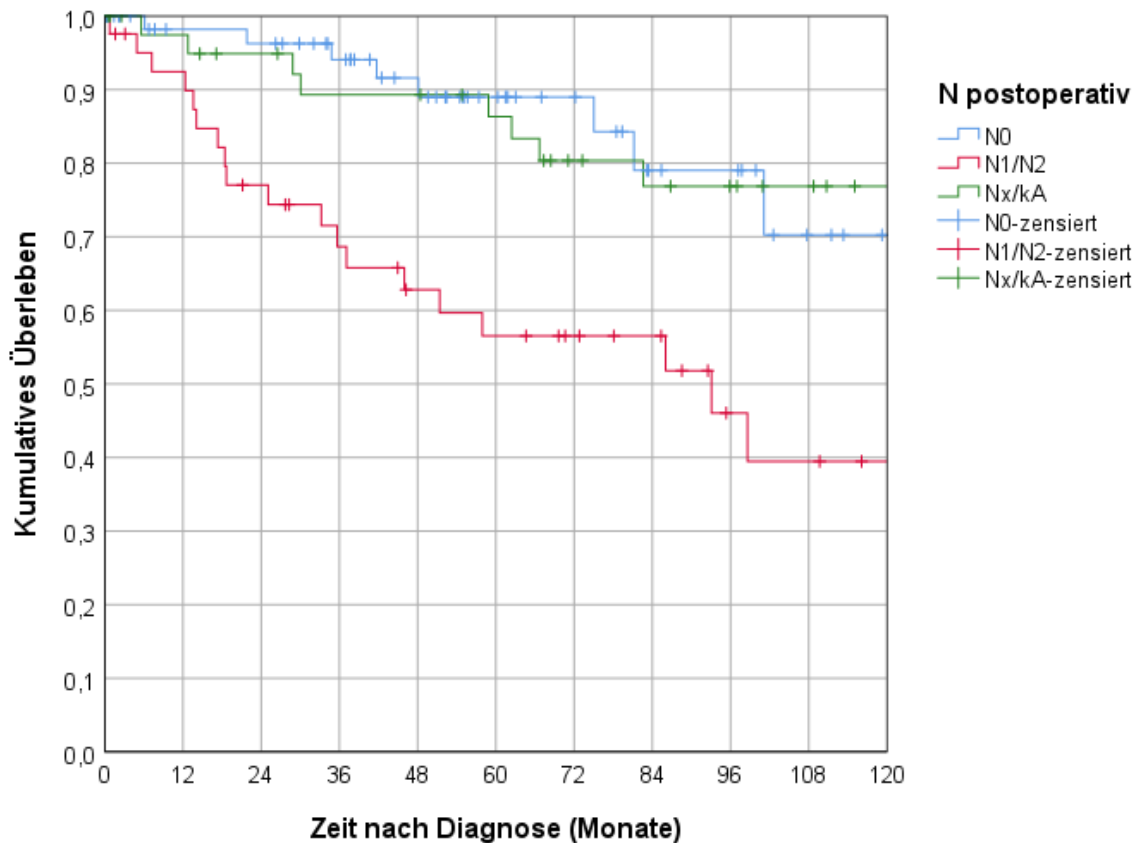


Abbildung 20: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Lymphknotenbefall

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Lymphgefäßinvasion

Patienten, deren Lymphgefäße nicht vom Tumor invadiert waren und auch jene, bei denen diesbezüglich keine Angaben gemacht wurden, lebten hochsignifikant länger ($p < 0,001$) als Patienten, bei denen eine Lymphgefäßinvasion durch den Tumor vorlag. Bei L0 betrug die durchschnittliche Überlebenszeit 125,1 Monate, bei L1 80,9 Monate und bei Patienten ohne Angaben diesbezüglich (Lx/kA) sogar 155 Monate. Im Median lag die Überlebensdauer bei L1-Situation bei 51,4 Monaten, bei den Patienten ohne Angabe wird sie auf 175,3 Monate geschätzt. Für die L0-Situation gelingt die Schätzung der medianen Überlebenszeit nicht aufgrund der geringen Sterblichkeit nicht. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit L0-Tumoren lag bei 93,7% und mit L1-Tumoren bei ca. 55,2%. Fünf Jahre nach Diagnosestellung lebten in der Gruppe der L0-Tumoren noch 83,7% der Patienten, bei den L1-Tumoren noch 45% der Patienten (siehe Abbildung 21).

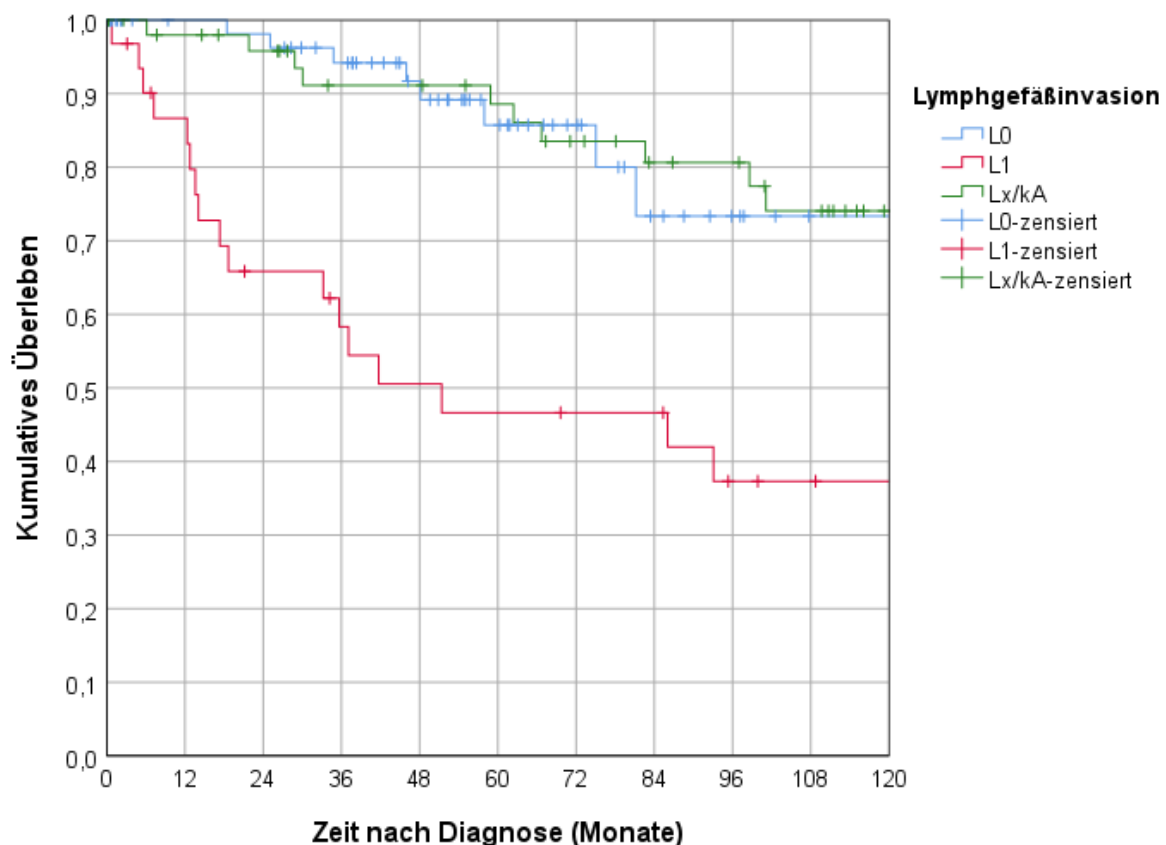


Abbildung 21: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Lymphgefäßinvasion

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Perineuralinvasion

Ähnlich zu einer Lymphgefäßinvasion des Tumors verhält sich die Überlebenszeit der primär operierten Patienten, bei denen eine Perineuralinvasion durch die pNENs vorlag. Die Perineuralinvasion (Pn1) des Tumors ging im Log-Rank-Test mit einer signifikant kürzeren Überlebensdauer einher als keine Perineuralinvasion (Pn0) des Tumors ($p=0,04$), bei einer mittleren Überlebenszeit von 87,3 Monaten ohne Perineuralinvasion vs. 38,3 Monaten mit Perineuralinvasion. Die mediane Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit Perineuralinvasion 33,2 Monate, bei den Patienten ohne Perineuralinvasion war die statistische Schätzung des medianen Überlebens aufgrund der geringen Sterblichkeit nicht möglich. Die 3-Jahres-Überlebensrate wurde für Patienten ohne Perineuralinvasion durch den Tumor auf 89,1% geschätzt, für Patienten mit Perineuralinvasion auf 28,1%.

Die Kategorie ohne Angabe in Bezug auf die Nervenscheideninfiltration des Tumors schnitt mit einer mittleren Überlebensdauer von 146,7 Monaten und einer medianen Überlebenszeit von 175,3 Monaten im paarweisen Vergleich hochsignifikant besser ($p=0,004$ bzw. $p<0,001$) ab als Pn0 bzw. Pn1 (siehe Abbildung 22).

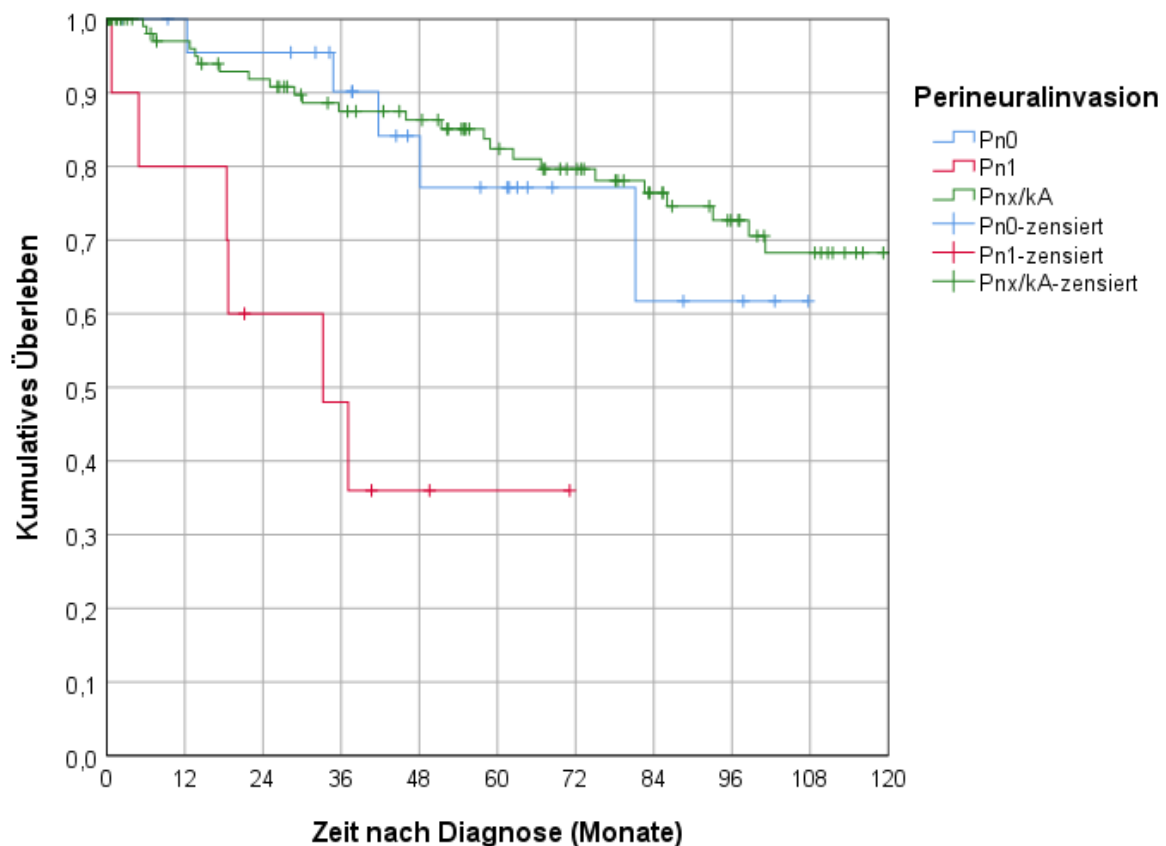


Abbildung 22: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Perineuralinvasion

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Veneninvasion

Hinsichtlich der tumorbedingten Infiltration der umliegenden Venen konnte bei Patienten ohne Veneninvasion (V0) des Tumors eine mittlere Überlebenszeit von 123,7 Monaten und ein medianes Überleben von 150,6 Monaten ermittelt werden. Bei Vorliegen einer mikro- oder makroskopischen Veneninvasion (V1/V2) wurde die durchschnittliche Überlebenszeit auf 114,5 Monate und das mediane Überleben auf 93,1 Monate geschätzt. Ohne Angaben zur Veneninvasion des Tumors lag der Mittelwert der Überlebenszeit bei 148,6 Monaten, wobei der Median statistisch nicht ermittelt werden konnte. Ein signifikant besseres Überleben von V0 gegenüber V1/V2 ergab sich knapp nicht statistisch signifikant ($p=0,072$) (siehe Abbildung 23).

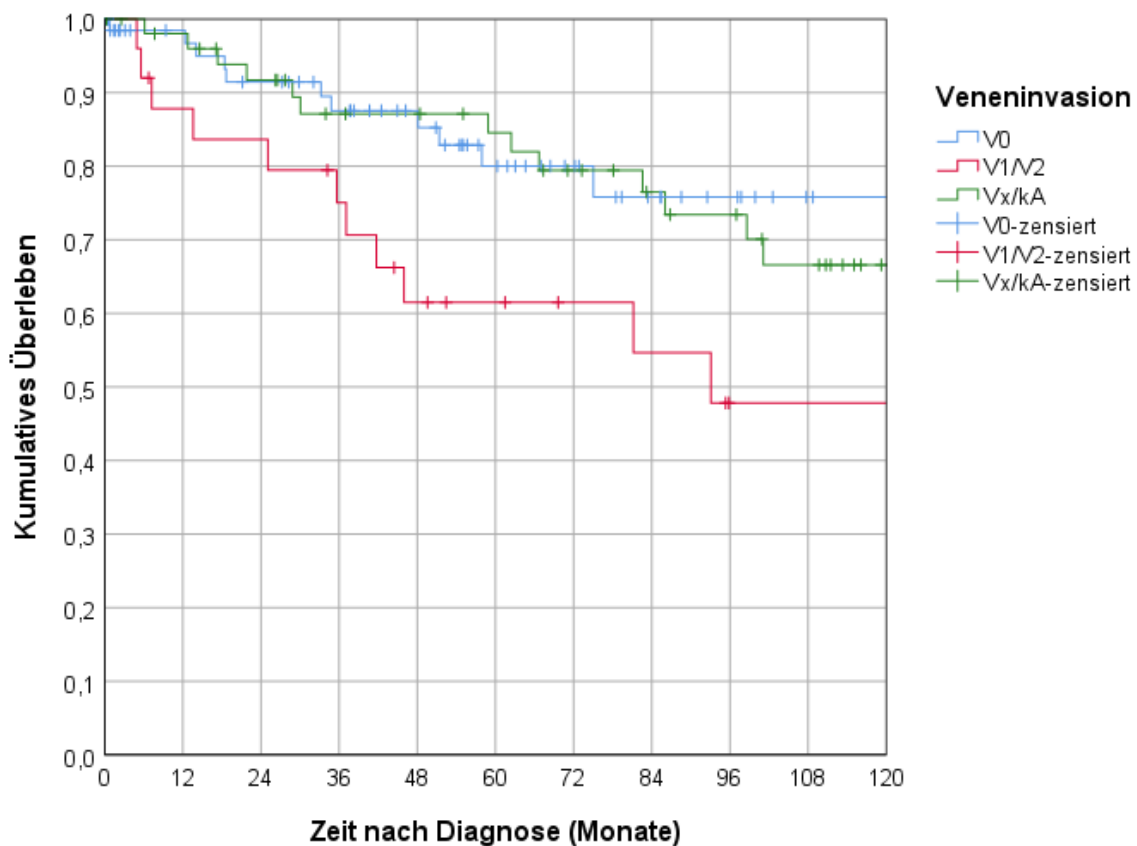


Abbildung 23: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Veneninvasion

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Grading

Die mittlere Überlebenszeit gut-differenzierter pNETs betrug in der Patientenkohorte der primär Operierten für G1-Tumoren 133,6 Monate und für G2-Tumoren 150,9 Monate. Patienten mit schlecht-differenzierten G3-Tumoren lebten im Schnitt deutlich kürzer mit 41,6 Monaten. Patienten ohne Angaben des Tumorgradings wiesen die längste durchschnittliche Überlebensdauer mit 158,8 Monaten auf. Die geschätzte 3-Jahres-Überlebensrate bei G1-Tumoren lag bei 89,9%, bei G2-Tumoren sogar bei 94,4% sowie bei G3-Tumoren bei 22,7%. Für G1-Tumoren wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate von 81,4% ermittelt, für G2-Tumoren eine 5-Jahres-Überlebensrate von 78%.

Im Median lebten Patienten mit G1-Tumoren 175,7 Monate, jene mit G3-Tumoren lediglich 18,4 Monate, bei den G2-Tumoren konnte die mediane Überlebensdauer aufgrund der niedrigen Sterblichkeit nicht ermittelt werden. Im paarweisen Vergleich durch den Log Rank-Test zeigten G1-Tumoren eine hochsignifikant längere Überlebensdauer gegenüber schlecht-differenzierten Tumoren (G3) ($p < 0,001$), nicht jedoch gegenüber G2 Tumoren bzw. gegenüber Gx/kA ($p = 0,608$ bzw. $p = 0,751$). Analog dazu zeigten sich signifikant längere Überlebenszeiten bei G2-Tumoren gegenüber G3 Tumoren ($p < 0,001$). Auch Patienten ohne Angaben zum Grading ihrer pNENs zeigten ein hochsignifikant längeres Überleben im Vergleich zu G3-Tumoren ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 24).

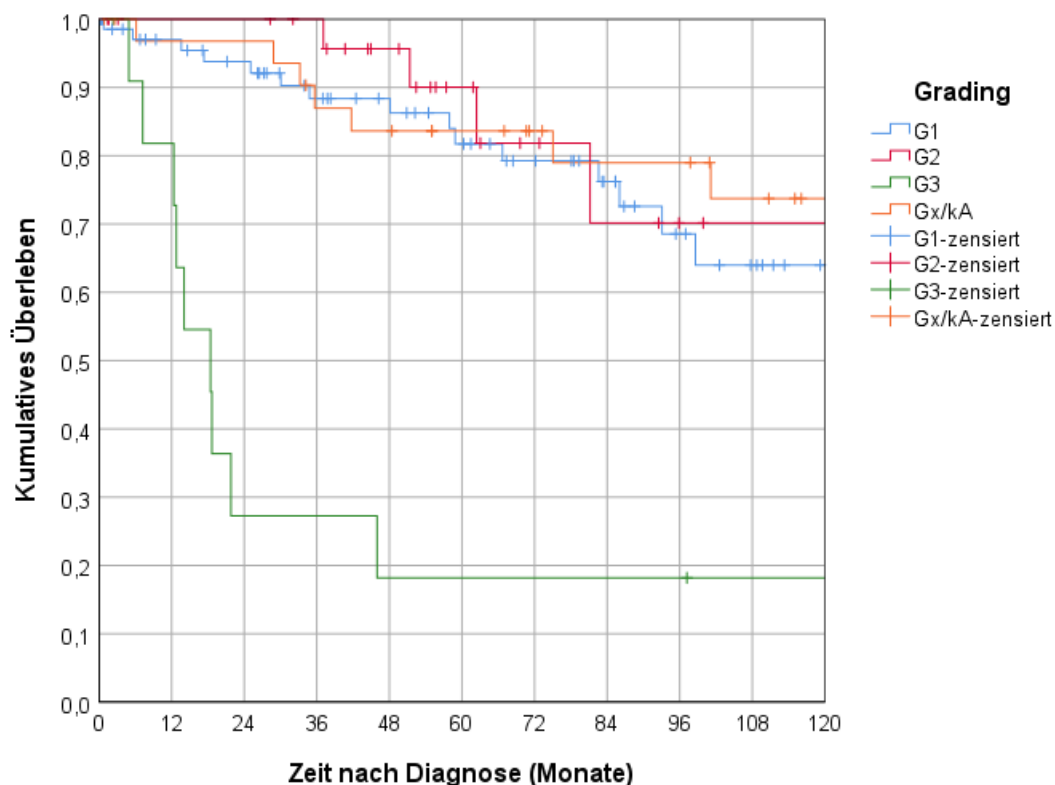


Abbildung 24: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Grading

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: UICC-Stadium

Im Durchschnitt lebten Patienten mit postoperativem UICC-Stadium I 121,9 Monate, mit UICC-Stadium II/III 127,8 Monate sowie mit UICC-Stadium IV 73,6 Monate. Das mediane Überleben im UICC-Stadium II/III postoperativ betrug 175 Monate, wohingegen ebendieses im Stadium IV statistisch auf 86 Monate geschätzt wurde. Die mediane Überlebenszeit im Stadium I konnte statistisch nicht ermittelt werden. Im paarweisen Vergleich lebten Patienten mit postoperativem UICC-Stadium I gegenüber sämtlichen anderen UICC-Stadien signifikant bzw. hochsignifikant länger (II/III: $p=0,008$; IV: $p<0,001$; X/kA: $p=0,005$). Auch das UICC-Stadium II/III zeigte einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe ohne Angabe des UICC-Stadiums ($p<0,001$), nicht jedoch gegenüber Stadium IV ($p=0,125$) (siehe Abbildung 25).

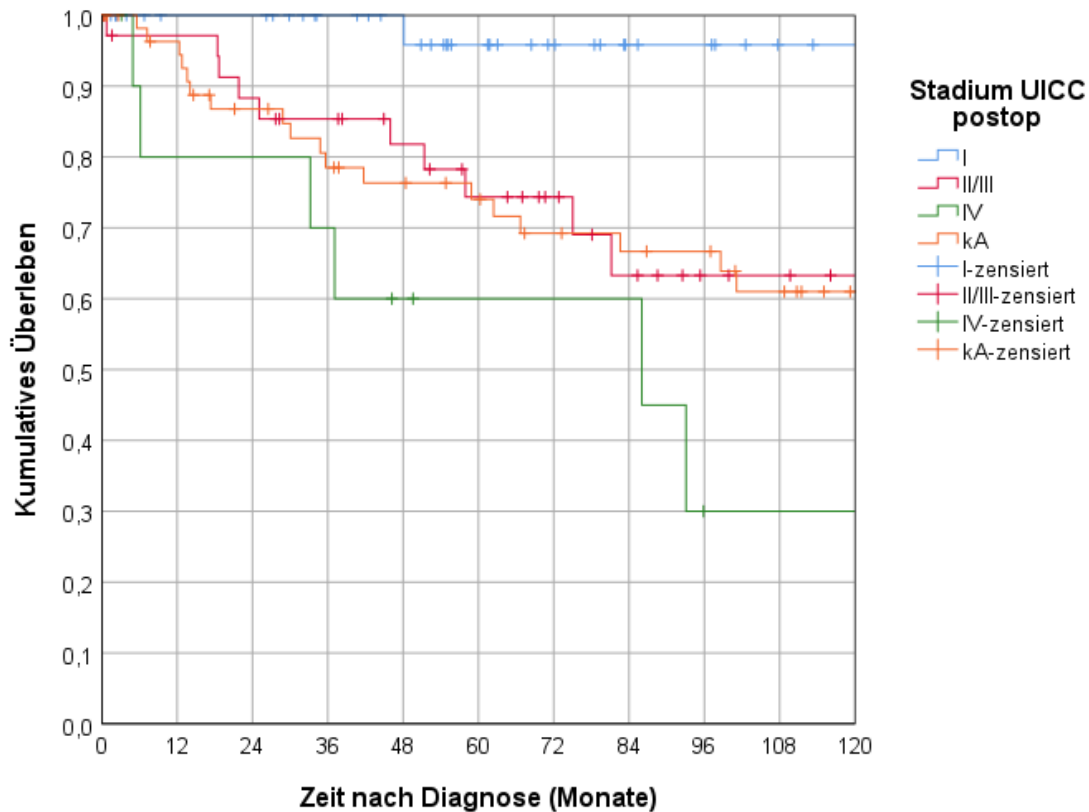


Abbildung 25: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach UICC-Stadien

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Operationsverfahren

Nach Gruppierung der diversen, innerhalb der Subkohorte der Patienten durchgeführten, Operationsverfahren in lokale Exzisionen, partielle Resektionen des Pankreas und totale Pankreatektomien konnte im paarweisen Vergleich kein signifikanter Überlebensvorteil für eine bestimmte Operationsmethode statistisch erfasst werden.

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: Residualtumor

Im Falle einer vollständigen Resektion (R0) des Tumors lag die Überlebenszeit der Patienten durchschnittlich bei 120,7 Monaten im Vergleich zu 48,6 Monaten bei mikroskopisch vorhandenem Tumorrest (R1) sowie 43,7 Monaten bei makroskopisch vorhandenem Tumorrest (R2). Drei Jahre nach Diagnosestellung lebten noch 89,6% der R0-Patienten, nach fünf Jahren noch 80,8% von diesen. Ein postoperativer R0-Status zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber einem R1- ($p=0,001$) sowie einen hochsignifikanten Überlebensvorteil gegenüber einem R2-Status ($p<0,001$).

Patienten ohne Angaben bezüglich des postoperativen Residualtumors überlebten im Mittel 142,2 Monate (der Median war statistisch nicht schätzbar) und wiesen damit ein signifikant längeres Überleben auf als Patienten mit R1- ($p=0,038$) und R2-Situation ($p=0,002$), im Vergleich zur R0-Resektion konnte kein signifikant längeres Überleben nachgewiesen werden ($p=0,613$) (siehe Abbildung 26).

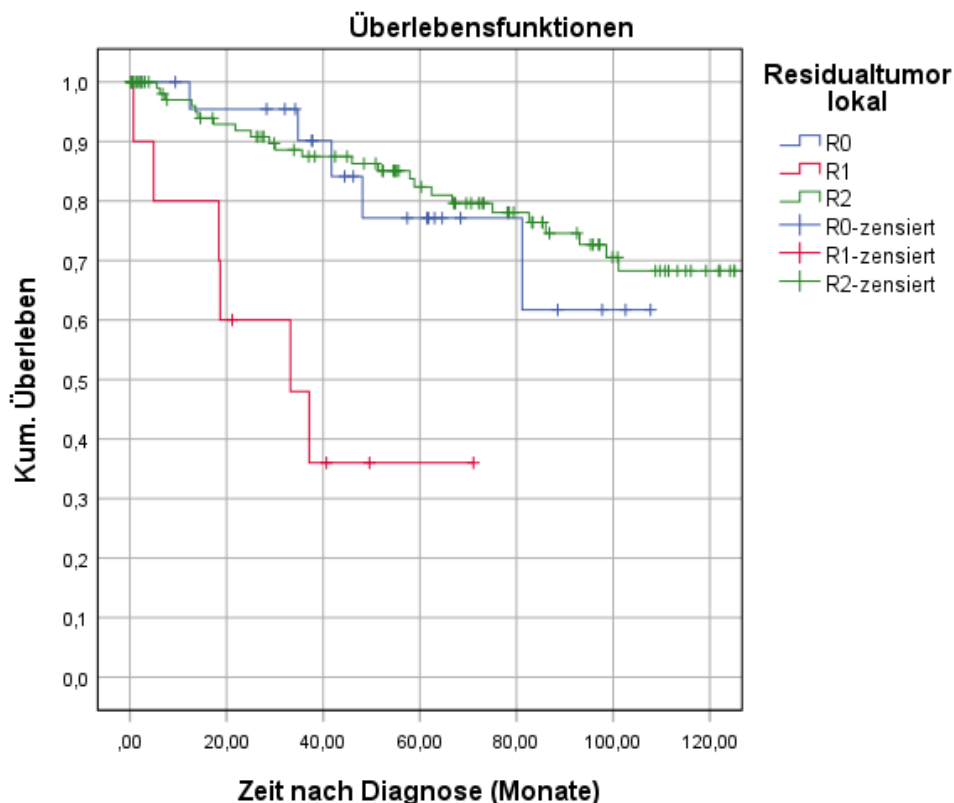


Abbildung 26: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Residualtumor

Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion: zusätzliche Therapie

Abgesehen von der primären Tumorresektion wurden in der Kohorte der primär operierten Patienten insgesamt 25 zusätzliche medikamentöse Therapeutika verabreicht. Diese gestalteten sich sehr heterogen und umfassten diverse Substanzen (siehe dazu Tabelle 27, S. 59). Die Therapien wurden aus ebenso vielfältigen Gründen durchgeführt, beispielsweise bei lokalisierter Filialisierung, histologisch nachgewiesener Lymphgefäß- oder Veneninvasion sowie nach individuellem Tumorkonferenzbeschluss.

Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit zusätzlichen medikamentösen Therapiemaßnahmen wurde auf 93,2 Monate vs. 145,9 Monate bei Patienten ohne diese Maßnahmen geschätzt. Bei Patienten mit zusätzlicher Therapie betrug die mediane Überlebensdauer 82,6 Monate vs. 175,3 Monate ohne zusätzliche medikamentöse Maßnahmen. Im paarweisen Vergleich ergäbe sich ein signifikant schlechteres Überleben ($p=0,008$) mit zusätzlicher Therapie vs. ohne zusätzliche Therapie, was jedoch der deutlich ungünstigeren Grundvoraussetzungen bzw. einer deutlich fortgeschritteneren Tumorerkrankung geschuldet ist. Damit kann keine valide Aussage hinsichtlich eines Benefits der zusätzlichen medikamentösen Tumorthherapie nach primärer Resektion anhand der hier zugrundeliegenden Patientenkohorte getroffen werden.

3.2.3 Überlebensanalyse der Patienten mit primärer Resektion (Cox-Regression)

In der statistischen Ermittlung signifikanter Prognosefaktoren für das Überleben werden im Folgenden zuerst jene 146 Patienten berücksichtigt, die sich zur Primärtherapie ihrer neuroendokrinen Neoplasie einer Operation unterzogen haben. Untersucht wurden dabei die Eigenschaften Geschlecht, Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisation, Histologie, T- und N-Angaben der TNM-Klassifikation, postoperatives UICC-Stadium, Grading, Lymphgefäßinvasion, Veneninvasion, Perineuralinvasion, Operationsmethode und Status des Residualtumors, zunächst in einer univariablen Regressionsanalyse nach Cox (siehe Tabelle 28). Um für beeinflussende Variablen („confounder“) adjustieren zu können und somit möglichst unabhängige Einfluss- und Prognosefaktoren herausarbeiten zu können, wurde im Anschluss eine multivariable Cox-Regression durchgeführt. Dabei gilt es zu beachten, die demographischen bzw. patienten- und tumorbezogenen Variablen Geschlecht, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisation und Tumorhistologie aus der multivariablen Analyse ausgeschlossen wurden, da sich in der univariablen Regression lediglich ein sehr geringer Einfluss dieser Variablen auf das Gesamtüberleben ergab bei einem p-Wert von $> 0,1$.

Die Tumorausbreitung (T) und der Lymphknotenbefall durch den Tumor (N) wurden nicht berücksichtigt, da sie hochkorreliert mit dem UICC-Stadium sind, welches die multivariable Analyse beinhaltet.

Die einzelnen Operationstechniken entsprechen nicht einem patienten- oder tumorbedingten unabhängigen Prognosefaktor und wurden daher nicht in die Regressionsanalysen miteinbezogen. An dieser Stelle gilt es außerdem zu erwähnen, dass 15 Patienten im Zuge der operativen Primärtherapie noch insgesamt 25 zusätzliche therapeutische Maßnahmen im Sinne medikamentöser (System-) Therapien bzw. lokaler Therapiemaßnahmen erhielten. Aufgrund der zu kleinen Fallzahl und der ausgeprägten Heterogenität der eingesetzten Verfahren und Substanzen konnte keine weitere Überlebensanalyse bei diesen 15 Patienten hinsichtlich eines Benefits der zusätzlichen Therapie durchgeführt werden, sondern lediglich die oben erwähnten Faktoren in der Überlebensanalyse berücksichtigt werden. Statistisch ergaben sich dabei bezüglich demographischer und tumorbedingter Charakteristika folgende relevante Einflussfaktoren auf die Prognose und damit auf das Überleben der primär operierten Patienten (siehe Tabelle 28):

Geschlecht

Die univariable Regressionsanalyse schrieb Frauen ein tendenziell besseres Überleben gegenüber männlichen Patienten zu mit einer HR von 0,626 (KI: 0,325 – 1,205; $p=0,161$), was jedoch in der multivariablen Analyse aufgrund des niedrigen Einflusses ($p>0,1$) nicht berücksichtigt wurde (siehe Tabelle 28).

Diagnosealter

Das Diagnosealter als demografischer Aspekt zeigte sich in der univariablen Cox-Regression als signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten. In der multivariablen Analyse konnte eine lediglich eine Tendenz dahingehend herausgearbeitet werden, dass das Alter bei Diagnosestellung einen unabhängigen Prognosefaktor auf das Überleben darstellt: die Gruppe der über 70-jährigen Patienten zeigte mit einer HR von 3,834 eine Tendenz zu kürzeren Überlebenszeiten gegenüber Patienten unter 50 Jahren, jedoch knapp nicht signifikant (KI: 0,992 – 14,817, $p=0,051$). Ebenso zeigten die Gruppe „60 – 69“ mit einer HR von 1,859 in Bezug auf die unter 50-Jährigen sowie die Gruppe „50 – 59“ im Vergleich zu den unter 50-Jährigen mit einer HR von 1,532 eine Tendenz zur kürzeren Überlebensdauer (für 60-69-Jährige: KI: 0,508 – 6,804, $p=0,349$ sowie für 50-59-Jährige: KI: 0,378 – 6,198, $p=0,550$) (siehe Tabelle 28).

Begleiterkrankungen

Das Vorliegen mindestens einer Begleiterkrankung entsprechend dem Charlson Komorbiditäts-Index wurde ebenfalls in der univariablen Analyse untersucht. Dabei konnte statistisch nicht nachgewiesen werden, dass Patienten ohne solche Komorbiditäten einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber nicht-Vorerkrankten aufweisen würden mit einer HR von 0,573 (KI: 0,294 – 1,116; $p=0,102$) (siehe Tabelle 28).

Tumorlokalisation

Verglichen wurden Inselzellen, Kopf, Körper, Schwanz sowie überlappende Teilregionen des Pankreas in der univariablen Cox-Regression. Hinsichtlich der Tumorlokalisation konnte keine Organregion als signifikant risikoreicher für das weitere Überleben der Patienten eruiert werden (siehe Tabelle 28).

Tumorhistologie

Ein Vergleich der pNETs mit den pNECs konnte in der univariablen Cox-Regression die Tendenz eines Überlebensvorteils für pNETs herausarbeiten mit einer HR von 0,278 (KI: 0,067 – 1,157; $p=0,078$), die Ergebnisse erreichten jedoch nicht das 5%-Signifikanzniveau (siehe Tabelle 28).

TumorgroÙe postoperativ

Der Vergleich der postoperativen Tumorausdehnung (T nach der TNM-Klassifikation) zeigte in der univariablen Analyse signifikante Überlebensnachteile für Tumoren von T3/T4 mit einer HR von 4,657 (KI: 1,603 – 13,529; $p=0,005$) gegenüber T1-Tumoren. T2 wies keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu T1 auf (HR=0,699, KI: 0,156 – 3,129, $p=0,640$) (siehe Tabelle 28).

Nodalstatus postoperativ

Analog zur TumorgroÙe konnte ein signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben der primär Operierten bei befallenen Lymphknoten (N1/N2) in der univariablen Cox-Regression gegenüber einem tumorfreien Nodalstatus (N0) nachgewiesen werden (HR=3,554, KI: 1,559 – 8,104, $p=0,003$) (siehe Tabelle 28).

UICC-Stadium postoperativ

Das Überleben der Patienten nach primär operativer Therapie zeigte sich in der univariablen Analyse in Abhängigkeit des postoperativ erhobenen UICC-Stadiums wie folgt: im Vergleich der Stadien untereinander gibt es eindeutige Tendenzen, dass die Stadien II/III und Stadium IV ein deutlich schlechteres Überleben im Vergleich zum Stadium I bergen mit einer HR von 10,176 (KI: 1,312 – 78,902, $p=0,026$) im Stadium II/III und einer HR von 22,418 (KI: 2,696 – 186,423, $p=0,004$) im Stadium IV. Diese Tendenzen zeigten sich in der multivariablen Analyse ebenso, wenn auch nicht statistisch signifikant:

Die HR im Vergleich von Stadium II/III mit Stadium I beträgt 4,092 (KI: 0,464 – 36,079, $p=0,204$). Der Vergleich von Stadium IV mit Stadium I stellt den negativen Einfluss des höheren Stadiums noch deutlicher dar mit einer HR von 8,875 (KI: 0,857 – 91,919, $p=0,067$). Der ausgeprägte nachteilige Effekt auf das Gesamtüberleben dieser Patienten liegt in der Gruppe, in der kein postoperatives UICC-Stadium angegeben wurde mit einer HR von 9,821

bei einem p-Wert von 0,039 (KI: 1,119 – 86,178), sodass bei diesen Patienten ein fortgeschrittenes Stadium zu vermuten ist (siehe Tabelle 28).

Grading

Als unabhängiger Prognosefaktor auf das Überleben der Patientenkohorte mit primär operativer Tumorthherapie stellte sich das histologische Grading des Tumors heraus. Bereits in der univariablen Analyse konnte ein markanter Unterschied zwischen „gut-differenzierten“ (G1 & G2) und „schlecht-differenzierten“ (G3) Tumoren eruiert werden mit einem deutlich schlechteren Überleben der G3-Tumoren gegenüber G1-Tumoren (HR 6,767, KI: 3,013 – 15,196, $p < 0,001$). In der multivariablen Cox-Regression konnte das Grading hochsignifikant als unabhängige Einflussgröße auf die Überlebenszeit der Patienten statistisch bestätigt werden ($p < 0,001$). Der Vergleich G3 vs. G1 verhielt sich in der multivariablen Analyse analog zur univariablen Untersuchung mit einem hochsignifikanten Überlebensnachteil für Patienten mit G3-Tumoren im Vergleich zu den G1-Tumoren bei einer HR von 8,785 (KI: 2,715 – 28,426, $p < 0,001$). Der Vergleich G2 mit G1 sowie Gx/kA mit G1 konnte keine Ergebnisse mit statistischer Signifikanz auf dem 5%-Niveau erzielen (siehe Tabelle 28).

Lymphgefäßinvasion

Eine Tumorinvasion in die umgebenden Lymphgefäße (L1) zeigte ein signifikant schlechteres Überleben in der univariablen Cox-Regression im Vergleich zu Patienten mit L0-Status des Tumors (HR=4,286, KI: 1,832 – 10,024; $p=0,001$); die multivariable Analyse bestätigte diese Tendenz mit einer HR von 1,156 (KI: 0,387 – 3,455, $p=0,795$), wenn auch nicht statistisch signifikant. Die Kategorie Lx/kA konnte im Vergleich zur Kategorie L0 keinen signifikanten Überlebensvor- oder -nachteil aufzeigen (HR=0,265, KI: 0,059 – 1,195, $p=0,084$) (siehe Tabelle 28).

Veneninvasion

Ähnlich der Infiltration der Lymphgefäße durch den Tumor ergaben sich Hinweise auf ein schlechteres Überleben der Patienten bei Tumorinvasion in die umgebenden Venen. Die univariable Analyse ergab ein tendenziell schlechteres Überleben bei Tumoren mit Veneninvasion (V1/V2) im Vergleich zu Tumoren ohne Veneninvasion (V0) mit einer HR von 2,163 (KI: 0,958 – 4,883, $p=0,063$);). Die multivariable Analyse zeigte ähnliche Ergebnisse mit einer HR von 2,602 (KI: 0,901 – 7,518, $p=0,077$), jedoch knapp nicht auf dem

statistischen Signifikanzniveau von 5%. Bei den Patienten ohne Angabe der Veneninvasion (Vx/kA) verhält es sich mit einer HR von 3,497 noch deutlicher (KI: 0,917 – 13,335, $p=0,067$), jedoch ebenso unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus von 5% (siehe Tabelle 28).

Perineuralinvasion

Hinsichtlich der tumorbedingten Perineuralinvasion (Pn1) konnte in der multivariablen Analyse kein statistisch signifikanter Nachteil im Überleben der Patienten gegenüber keiner Nervenscheideninfiltration (Pn0) durch den Tumor nachgewiesen werden (HR=0,969, KI: 0,173 – 5,426, $p=0,972$). Patienten ohne Angaben zum Status der Perineuralscheideninvasion nach Operation zeigten jedoch Tendenzen zu einem Überlebensvorteil mit einer HR von 0,296 (KI: 0,086 – 1,023, $p=0,054$), wenn auch knapp nicht statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau (siehe Tabelle 28).

Residualtumor

Hinsichtlich der vollständigen operativen Entfernung des Tumors bedeutet ein postoperativer R0-Status einen Überlebensvorteil im Vergleich zu einer R1-/R2-Situation, sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Cox-Regression. Univariabel zeigte der Vergleich R1/2 vs. R0 einen hochsignifikanten Überlebensvorteil für R0 bei einer HR von 5,310 (KI: 2,220 – 12,703, $p<0,001$). Die multivariable Analyse konnte dies zwar nicht statistisch signifikant bestätigen, jedoch ergibt der Vergleich R1/2 vs. R0 einen deutlichen negativen Effekt des Vorliegen eines postoperativen Residualtumors (R1/2) im Vergleich zur R0-Situation mit einer HR von 3,326 (KI: 0,967 – 11,445, $p=0,057$) (siehe Tabelle 28).

Aus obenstehenden Ergebnissen kann geschlussfolgert werden, dass an tumorbezogenen Eigenschaften das Tumorgrading in der multivariablen Cox-Regression und in der univariablen Cox-Regression zudem die Infiltration der Lymphgefäße und Perineuralscheiden durch den Tumor, der Residualstatus nach erfolgter Operation und das postoperativ erhobene UICC-Stadium unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben primär operierter Patienten mit pNENs darstellen. An demographischen Faktoren zeigt ein hohes Alter bei Diagnosestellung einen negativen Einfluss der Überlebensdauer in der univariablen Analyse, dieser konnte jedoch in der multivariablen Regressionsanalyse nach Cox knapp nicht als statistisch signifikant bestätigt werden.

Tabelle 28: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär operativer Therapie: Therapieeffekt, Patienten- und Tumoreigenschaften

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Geschlecht	m		1,000						
	w	,161	,626	,325	1,205				
Diagnosealter	< 50		1,000			1,000			
	50-59	,273	1,884	,607	5,847	,550	1,532	,378	6,198
	60-69	,280	1,797	,620	5,210	,349	1,859	,508	6,804
	70 +	,002	5,258	1,821	15,180	,051	3,834	,992	14,817
Begleiterkrankung	ja		1,000						
	nein	,102	,573	,294	1,116				
	kA	,781	1,332	,177	10,041				
Lokalisation	Inselzellen		1,000						
	Pankreaskopf	,951	,975	,433	2,196				
	Pankreaskörper	,726	,769	,177	3,344				
	Pankreasschwanz	,345	,632	,244	1,639				
	Teilber.überlappend	,975	,000	,000	.				
	Pankreas o.n.A	,290	,442	,097	2,006				
Histologie Gruppe	pNEC		1,000						
	pNET	,078	,278	,067	1,157				
T postoperativ	T1		1,000						
	T2	,640	,699	,156	3,129				
	T3/T4	,005	4,657	1,603	13,529				
	Tx/kA	,663	1,305	,395	4,315				
N postoperativ	N0		1,000						
	N1/N2	,003	3,554	1,559	8,104				
	Nx/kA	,868	1,085	,414	2,846				
Stadium UICC postoperativ	I		1,000			1,000			
	II/III	,026	10,176	1,312	78,902	,204	4,092	,464	36,079
	IV	,004	22,418	2,696	186,423	,067	8,875	,857	91,919
	X/kA	,026	9,891	1,315	74,412	,039	9,821	1,119	86,178
Grading	G1		1,000			1,000			
	G2	,413	,632	,211	1,895	,221	,419	,104	1,688
	G3	,000	6,767	3,013	15,196	,000	8,785	2,715	28,426
	Gx/kA	,431	,705	,296	1,682	,136	,443	,151	1,293
Lymphgefäßinvasion	L0		1,000			1,000			
	L1	,001	4,286	1,832	10,024	,795	1,156	,387	3,455
	Lx/kA	,767	1,149	,458	2,883	,084	,265	,059	1,195
Veneninvasion	V0		1,000			1,000			
	V1/2	,063	2,163	,958	4,883	,077	2,602	,901	7,518
	Vx/kA	,927	1,037	,474	2,268	,067	3,497	,917	13,335
Perineuralinvasion	Pn0		1,000			1,000			
	Pn1	,007	5,166	1,554	17,168	,972	,969	,173	5,426
	Pnx/kA	,705	,828	,313	2,192	,054	,296	,086	1,023
Residualtumor lokal	0=R0		1,000			1,000			
	1=R1/2	,000	5,310	2,220	12,703	,057	3,326	,967	11,445
	9=Rx/kA	,628	1,214	,553	2,663	,226	1,912	,669	5,462

3.3 Betrachtung der Subkohorte mit primär konservativer Therapie

Das folgende Kapitel beinhaltet die statistische Deskription und graphische Darstellung der Ergebnisse für die Subkohorte an Patienten, bei denen keine Operation als primäre Tumorthherapie angewandt wurde, sondern eine primär konservative Therapie gewählt wurde.

3.3.1 Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie

Die zweite Subkohorte dieser Dissertation umfasst all jene Patienten, die zunächst keine Tumorsektion als Primärtherapie erhalten haben, sondern konservativ behandelt wurden mittels gezielten medikamentösen Therapien, Chemotherapien bzw. Systemtherapien, lokaltherapeutischen Maßnahmen oder best supportive care.

Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Alter, Geschlecht, Begleiterkrankung

In dieser Kohorte befanden sich insgesamt 106 Patienten, 66 davon männlich (62,3%) und 40 davon weiblich (37,7%).

Das mittlere Diagnosealter bei den Männern betrug 64,0 Lebensjahre, das der Frauen war mit 64,8 Lebensjahren etwas höher. Auch im medianen Diagnosealter waren die Frauen mit 65,3 Jahren etwas älter als die Männer mit 64,5 Jahren. Der jüngste Patient ohne primär operative Tumorthherapie war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 24,0 Jahre alt, die älteste Patientin innerhalb dieser Kohorte war 86,6 Jahre alt bei Diagnosestellung (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Alter der Patienten bei primär konservativer Tumorthherapie

		Geschlecht		
		m	w	Gesamt
Diagnosealter	Anzahl	66	40	106
	Prozentualer Anteil (%)	62,3%	37,7%	100,0%
	Mittelwert	64,0	64,8	64,3
	Median	64,5	65,3	64,5
	Minimum	24,0	45,9	24,0
	Maximum	88,2	86,6	88,2
	Standardabweichung	12,5	11,6	12,1

Der prozentual größte Anteil der Patienten erhielt ihre Diagnose zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr (28,3%; 30 Patienten), gefolgt von 28 Patienten (26,4%) zwischen 60 und 70 Jahren vor 23 Patienten (21,7%) zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Ein Patient (0,9%) erhielt die Diagnose zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, 2 Patienten (1,9%) zwischen 30 und 40 Jahren und 12 Patienten (11,3%) zwischen 40 und 50 Jahren. Innerhalb der neunten Lebensdekade erhielten noch 10 Patienten (9,4%) ihre Tumordiagnose (siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Patienten mit primär konservativer Tumorthherapie

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Geschlecht	m	66	62,3%
	w	40	37,7%
Diagnosealter(Klassiert)	20,0 - 29,9	1	0,9%
	30,0 - 39,9	2	1,9%
	40,0 - 49,9	12	11,3%
	50,0 - 59,9	23	21,7%
	60,0 - 69,9	28	26,4%
	70,0 - 79,9	30	28,3%
	80,0 - 89,9	10	9,4%
Begleiterkrankung nach Charlson (mind. 1)	ja	46	43,4%
	nein	57	53,8%
	kA	3	2,8%
Gesamt		106	100,0%

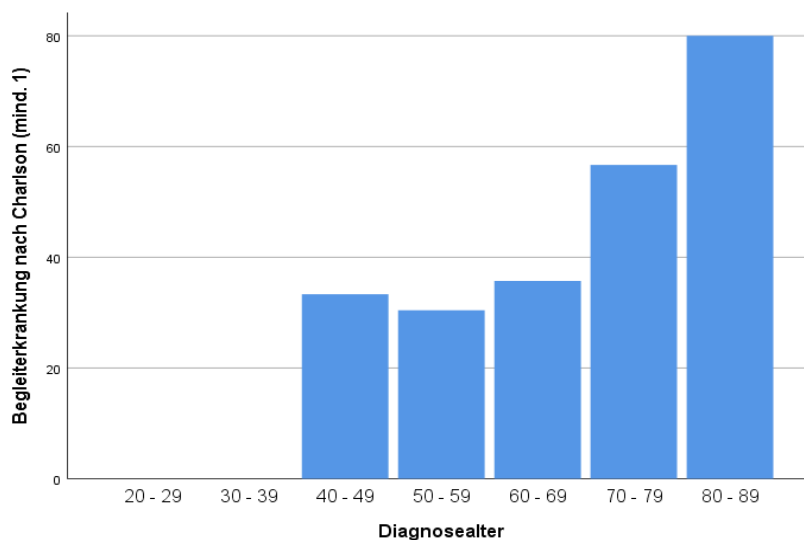


Abbildung 27: Anteil der Begleiterkrankungen innerhalb der Altersklassen der primär konservativ therapierten Patienten

46 Patienten (43,4%) dieser Kohorte wiesen mindestens eine Begleiterkrankung entsprechend dem Charlson Komorbiditäts-Index auf. Patienten ab dem 20. Lebensjahr bis zum Beginn des 40. Lebensjahres zeigten keine dementsprechende Begleiterkrankung. Innerhalb der neunten Lebensdekade befand sich der größte Anteil an Patienten mit Begleiterkrankungen, da 80% der Patienten zwischen dem 80. und 90. Lebensjahre an mindestens einer Begleiterkrankung innerhalb des Charlson Komorbiditäts-Index litten (siehe Abbildung 27).

Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Lokalisation, Histologie, Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall, UICC-Stadium, Grading sowie Invasion des Tumors in umliegende Strukturen

Die meisten Tumoren befanden sich, ähnlich zu den Patienten mit primär operativer Therapie, bei den primär konservativ behandelten Patienten in den Pankreas-Inseldrüsen (bei 46 Patienten bzw. 43,4%). Nachfolgend in der Häufigkeit wurde bei 24 Patienten (22,6%) ein Tumor im Pankreaskopf festgestellt, bei 12 Patienten (11,3%) im Pankreasschwanz. Im Pankreaskörper waren die Tumoren von 5 Patienten (4,7%) lokalisiert, bei 3 Patienten (2,8%) befanden sich die Tumorzellen in überlappenden Regionen des Pankreas. Zu 16 von den 106 Patienten (15,1%) wurden keine näheren Angaben hinsichtlich der Tumorlokalisation gemacht (siehe Tabelle 31).

In der Subkohorte der primär konservativ behandelten Patienten wurden 98 neuroendokrine Pankreaskarzinome (pNECs) (92,5%) und 8 pNETS (7,5%) histologisch terminiert, jedoch gilt es auch hier die sich im Laufe der Studienzeit geänderte Nomenklatur und damit eine sehr eingeschränkte Reproduzierbarkeit dieser Unterscheidung zu beachten (siehe Tabelle 31) (siehe Abbildung 3, S.20).

Erwartungsgemäß entsprach bei einem Großteil der Patienten mit primär konservativer Therapie die Tumorausdehnung T4 (12 Patienten, 11,3%) nach der TNM-Klassifikation sowie N1 (18 Patienten, 17,0%). Die weitere Verteilung der Tumoreigenschaften hinsichtlich der TNM-Klassifikation setzte sich wie folgt zusammen: T1 umfasste 2 Patienten (1,9%), T2 6 Patienten (5,7%), T3 8 Patienten (7,5%) sowie N0 9 Patienten (8,5%). Bei 78 bzw. 79 Patienten (73,6% bzw. 74,5%) wurden keine Angaben zur T- bzw. N-Situation des Tumors gemacht.

78,3% und damit 83 der 106 primär konservativ therapierten Patienten wurden anhand der UICC-Klassifikation in das Stadium IV eingeteilt, 3 Patienten (2,8%) in das Stadium III und 2

Patienten (1,9%) ins Stadium II. Bei 17% (18 Patienten) der Kohorte wurde kein UICC-Stadium angegeben.

Hinsichtlich des Gradings wurden 20 Tumoren (18,9%) als gut differenziert (G1) beschrieben, 28 (26,4%) als mäßig differenziert (G2) und 29 (27,4%) als schlecht differenziert (G3) (siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Lokalisation, Histologie, T, N, UICC-Stadium und Grading von Tumoren der primär konservativ therapierten Patienten

		Anzahl	Spalten (%)
Lokalisation ICD	C25.0 Pankreaskopf	24	22,6%
	C25.1 Pankreaskörper	5	4,7%
	C25.2 Pankreasschwanz	12	11,3%
	C25.4 Pankreas-Inselzellen	46	43,4%
	C25.8 überlappend	3	2,8%
	C25.9 Pankreas o.n.A	16	15,1%
Histologie Gruppe	pNEC	98	92,5%
	pNET	8	7,5%
T präoperativ	T1	2	1,9%
	T2	6	5,7%
	T3	8	7,5%
	T4	12	11,3%
	Tx/kA	78	73,6%
N präoperativ	N0	9	8,5%
	N1	18	17,0%
	Nx/kA	79	74,5%
Stadium UICC	II	2	1,9%
	III	3	2,8%
	IV	83	78,3%
	kA	18	17,0%
Grading	G1	20	18,9%
	G2	28	26,4%
	G3	29	27,4%
	Gx/kA	29	27,4%
	Gesamt	106	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Fernmetastasierung

Bei 90 der 106 Patienten (84,9%) dieser Subkohorte verursachte der Tumor bereits eine Fernmetastasierung, der Großteil der Metastasen war in der Leber lokalisiert (bei 81 Patienten bzw. 76,4%). Eine ossäre Metastasierung lag bei 13 Patienten (12,3%) vor. Pulmonal bzw. peritoneal metastasierte der Tumor von 14 bzw. 15 Patienten (13,2% bzw. 14,2%). Eine Filialisierung des Tumors in ferner gelegene Lymphknoten wurde bei 26 Patienten (24,5%) nachgewiesen (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Metastasierung bei Patienten mit primär konservativer Therapie (mehrfache Lokalisationen möglich)

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Fernmetastasen	ja	90	84,9%
	nein	16	15,1%
Lebermetastasen	ja	81	76,4%
	nein	25	23,6%
Knochenmetastasen	ja	13	12,3%
	nein	93	87,7%
Lungenmetastasen	ja	14	13,2%
	nein	92	86,8%
Peritonealmetastasen	ja	15	14,2%
	nein	91	85,8%
Lymphknotenfernmetastasen	ja	26	24,5%
	nein	80	75,5%
	Gesamt	106	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: palliative Operationen

Die Subkohorte der 106 primär konservativ therapierten Patienten umfasste 18 Patienten (17,0%), die keine primär kurative, sondern eine palliative bzw. symptomorientierte Operation erhielten (siehe Tabelle 33). Aufgrund der Heterogenität der Operationsverfahren und der kleinen Fallzahl wird auf die einzelnen Operationsverfahren nicht weiter eingegangen.

Tabelle 33: Primär konservativ therapierte Patienten: palliative Operationen

		Anzahl	Spalten (%)
Operation	palliative Operationen	18	17,0%
	keine Operation	88	83,0%
	Gesamt	106	100,0%

Deskription der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: verabreichte Substanzen

Von 106 Patienten, die nicht primär operativ therapiert wurden, erhielten 74 (69,8%) eine medikamentöse Therapie zur Behandlung ihrer pNEN. 32 Patienten (30,2%) erhielten keine gezielte medikamentöse Tumorthherapie (best supportive care oder keine Therapie) (siehe Tabelle 34).

Tabelle 35 zeigt eine Übersicht der angewandten Substanzen bzw. Substanzgruppen bei diesen Patienten. Dabei überwiegte die Anwendung der SSA (wie beispielsweise Octreotid oder Lanreotid) bei 25 Patienten (23,6%) vor der Gabe chemotherapeutischer Platinverbindungen in Kombination mit Etoposid bei 20 Patienten (18,9%). Die Kombinationstherapie Streptozocin mit 5-Fluoruracil wurde 11 Patienten (10,4%) verabreicht, Capecitabine gemeinsam mit Temozolomid erhielten 3 Patienten (2,8%). Bei 12 Patienten kamen alternative Substanzen bzw. Chemotherapieprotokolle zur Anwendung (11,3%). 3 Patienten (2,8%) erhielten lokoregionäre bzw. nuklearmedizinische Therapieverfahren (TACE / PRRT) (siehe Tabelle 35).

Tabelle 34: Übersicht der Patienten mit primär medikamentöser Tumorthherapie

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Primäre medikamentöse Therapie	ja	74	69,8%
	nein	32	30,2%
	Gesamt	106	100,0%

Tabelle 35: Übersicht eingesetzter Substanzen bei Patienten mit primär medikamentöser Therapie

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Systemische/Interventionelle Therapie	Somatostatinanaloga	25	23,6%
	Platin+Etoposid	20	18,9%
	STZ+5-FU	11	10,4%
	Capecitabine+Temozolomid	3	2,8%
	Andere Substanzen/Protokolle	12	11,3%
	lokoregionär/nuklearmedizinisch (TACE/PRRT)	3	2,8%
	keine	32	30,2%
	Gesamt	106	100,0%

3.3.2 Überlebensanalyse der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Kaplan-Meier

Analog zur Subgruppe der primär operierten Patienten erfolgt die Auswertung der Daten primär konservativ therapierten Patienten. Der Beobachtungszeitraum innerhalb dieser Kohorte betrug 139,2 Monate (11,6 Jahre). In dieser Zeit verstarben 82 der 106 Patienten (77,4%) an der neuroendokrinen Neoplasie des Pankreas.

Die 3-Jahres-Überlebensrate in dieser Subkohorte lag bei 29,2% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei ca.15,8%.

Eine Darstellung der Überlebenskurve nach Kaplan-Meier illustriert, dass die mediane Überlebenszeit dieser Patienten 18,9 Monate betrug, die mittlere Überlebensdauer umfasste 32,3 Monate (siehe Abbildung 28).

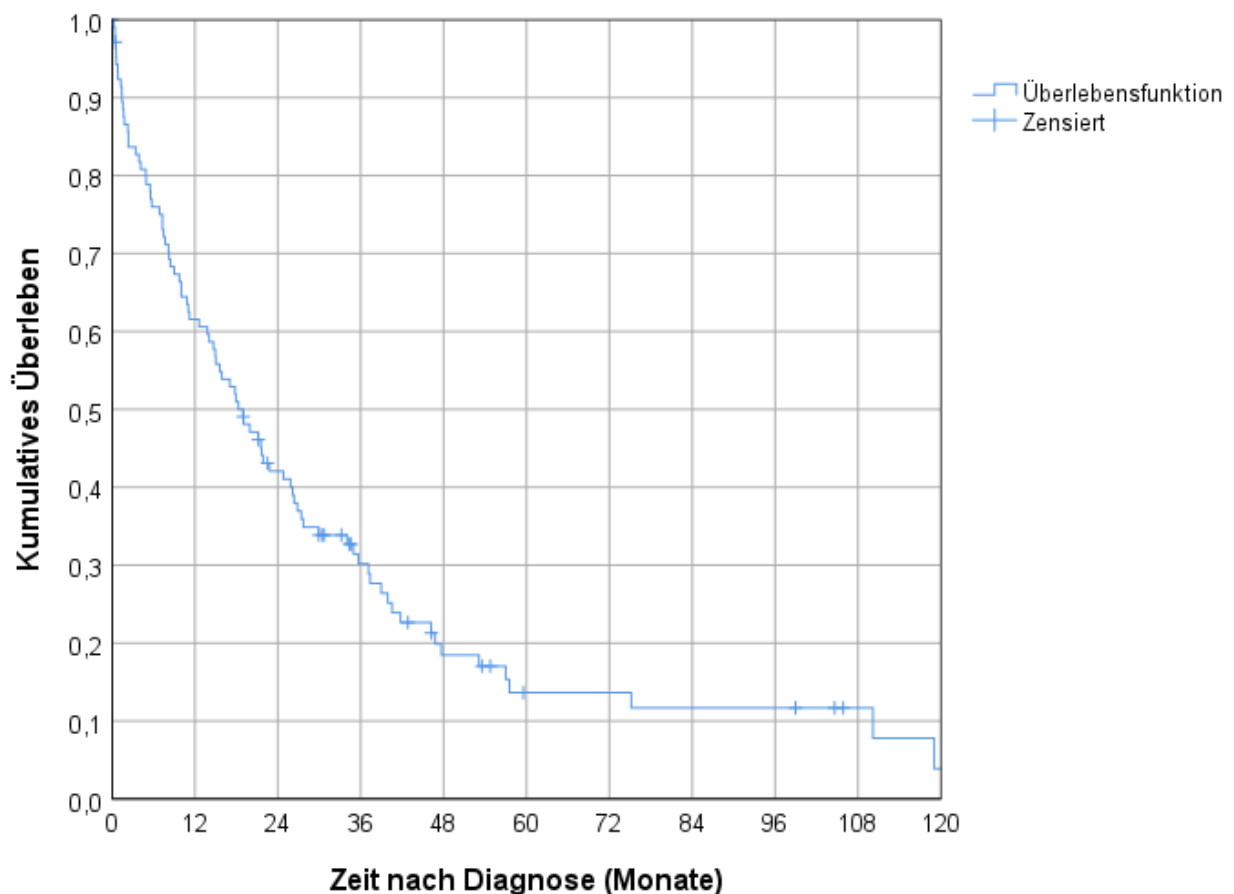


Abbildung 28: Gesamtüberleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie

Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Geschlecht

Der Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens der primär konservativ therapierten Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts gestaltete sich wie folgt: die Männer zeigten eine mittlere Überlebensdauer von 36,6 Monaten sowie eine mediane Überlebenszeit von 18,9 Monaten, die Frauen ein durchschnittliches Überleben von 25,3 Monaten sowie ein medianes Überleben von 17,9 Monaten. Drei Jahre nach Diagnosestellung waren in dieser Subkohorte noch 27,9% der Männer sowie 31,8% der Frauen am Leben (siehe Abbildung 29).

Der Vergleich beider Geschlechter ergab im Log-Rank-Test keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens ($p=0,383$).

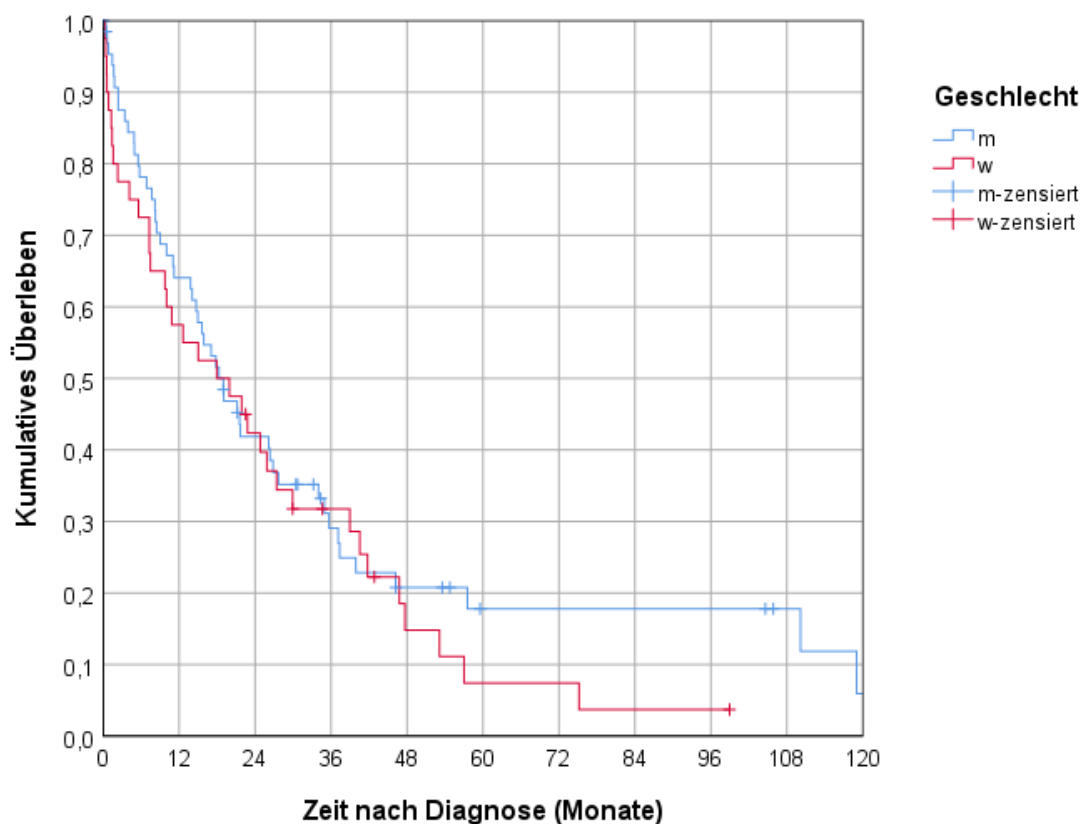


Abbildung 29: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Geschlecht

Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Begleiterkrankungen

Das mediane Überleben der Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen nach dem Charlson Komorbiditäts-Index wurde auf 18,9 Monate geschätzt, ohne entsprechende Begleiterkrankungen auf 17,9 Monate, wobei die mittlere Überlebenszeit mit Begleiterkrankungen 30 Monate vs. 34,8 Monate ohne Begleiterkrankungen betrug. Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Begleiterkrankungen lag bei ca. 22,9%. Für die Patienten ohne Begleiterkrankungen wurde die 3-Jahres-Überlebensrate auf 35,5% geschätzt. Die Analyse der Überlebenszeit in Bezug auf das Vorliegen von dementsprechenden Begleiterkrankungen ergab, dass Patienten ohne diese Komorbiditäten statistisch keinen signifikanten Überlebensvorteil hatten gegenüber Patienten mit mindestens einer Begleiterkrankung bzw. gegenüber Patienten ohne Angaben diesbezüglich ($p=0,280$ bzw. $p=0,493$) (siehe Abbildung 30).

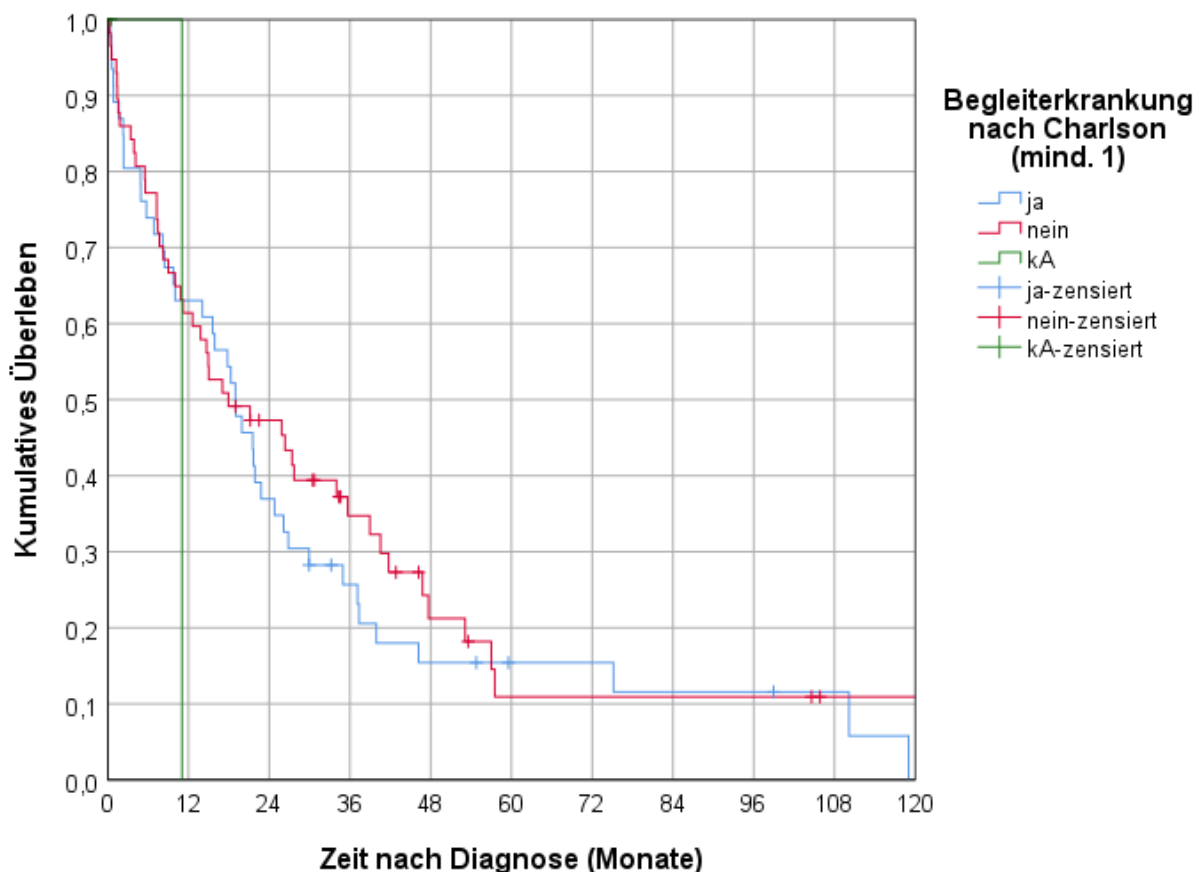


Abbildung 30: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Begleiterkrankungen

Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Altersklassen

In Bezug auf das Alter der Patienten mit primär konservativer Therapie konnten folgende Endpunkte statistisch geschätzt werden: die mediane Überlebenszeit von Patienten unter 50 Jahren betrug 26,3 Monate, die der Patienten von 50-59 Jahren lag bei 21,5 Monaten. Zwischen 60 und 70 Jahren lag das mediane Überleben bei 11,0 Monaten und in der Gruppe der Patienten ab 70 Jahren betrug dieses 18,9 Monate. Im Mittel lebten die jüngsten Patienten (unter 50 Jahren) noch 28,7 Monate, die Gruppe von 50-59 Jahren noch 48,3 Monate, die Gruppe von 60-69 Jahren 17,2 Monate und die ältesten Patienten (ab 70 Jahren) lebten noch 32,3 Monate nach Diagnosestellung.

Die folgende Abbildung soll unterstreichen, dass Patienten unter 50 Jahren signifikant länger lebten als Patienten im Alter von 60-69 Jahren ($p=0,027$), jedoch nicht signifikant länger als Patienten von 50-59 Jahren ($p=0,457$) sowie ab 70 Jahren ($p=0,456$). Ebenso verzeichneten Patienten zwischen 50 und 59 Jahren eine signifikant längere Überlebensdauer im Vergleich zu jenen von 60-69 Jahren ($p=0,006$), nicht jedoch gegenüber den restlichen Altersklassen (<50 Jahren: $p=0,457$; ab 70 Jahren: $p=0,192$).

Patienten von 60-69 Jahren zeigten kein längeres Überleben gegenüber den Patienten ab 70 Jahren auf dem statistischen 5%-Signifikanzniveau ($p=0,136$) (siehe Abbildung 31).

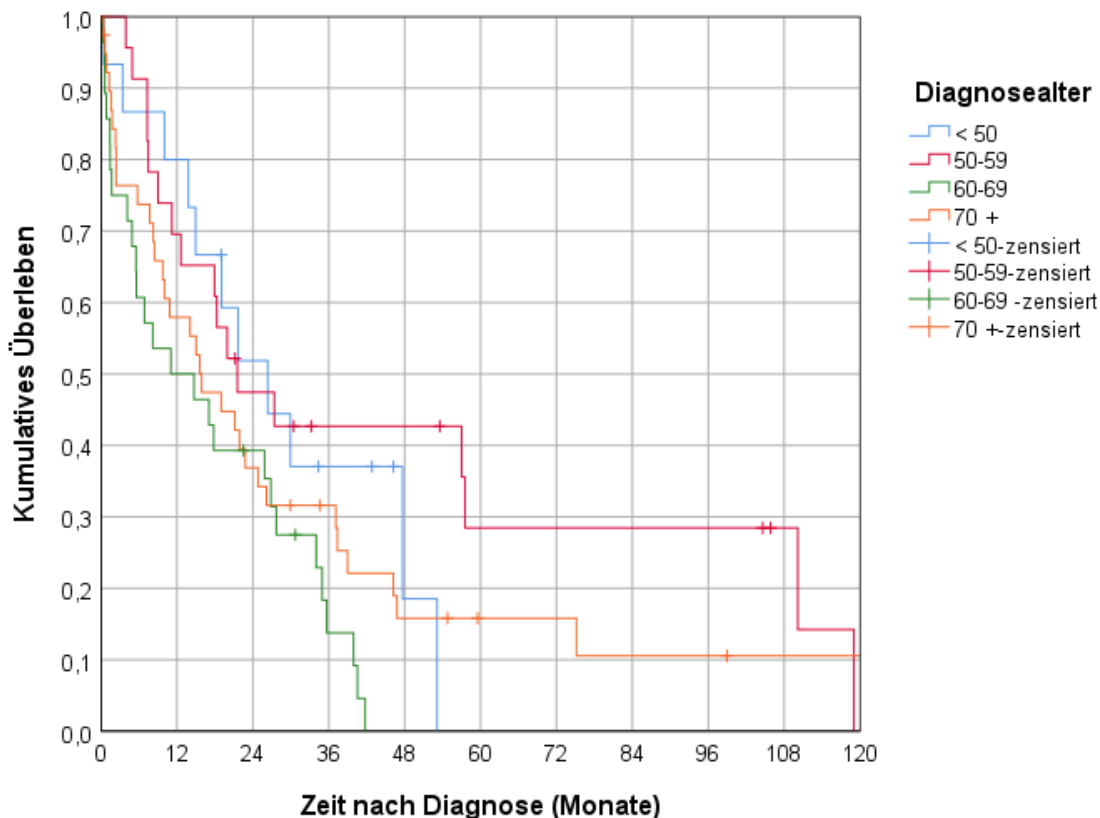


Abbildung 31: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Altersklassen

Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: Grading

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit G1-Tumoren lag bei 13 Monaten, jene bei G2-Tumoren betrug 7,4 Monate und stand im klaren Kontrast zu den schlecht differenzierten G3-Tumoren mit einer medianen Überlebenszeit von 1,6 Monaten. Dabei wurde ein mittleres Überleben von 50,4 Monaten bei G1-, 30 Monaten bei G2- und 17,6 Monaten bei G3-Tumoren geschätzt sowie von 27,8 Monaten bei Tumoren, deren Grading nicht angegeben wurde. Die 3-Jahres-Überlebensrate bei G1-Tumoren lag bei 44,4% gegenüber 37,4% bei G2-Tumoren und 16,1% bei G3-Tumoren.

Sowohl die G1-, als auch die G2-Tumoren unterschieden sich dabei signifikant in der Überlebenszeit von den G3-Tumoren ($p=0,002$ bei G1, $p=0,022$ bei G2). Damit wiesen auch in dieser Subkohorte die gut- bis mäßig-differenzierten pNETs (G1 und G2) deutlich längere Überlebenszeiten auf als schlecht-differenzierte Neoplasien (G3) (siehe Abbildung 32).

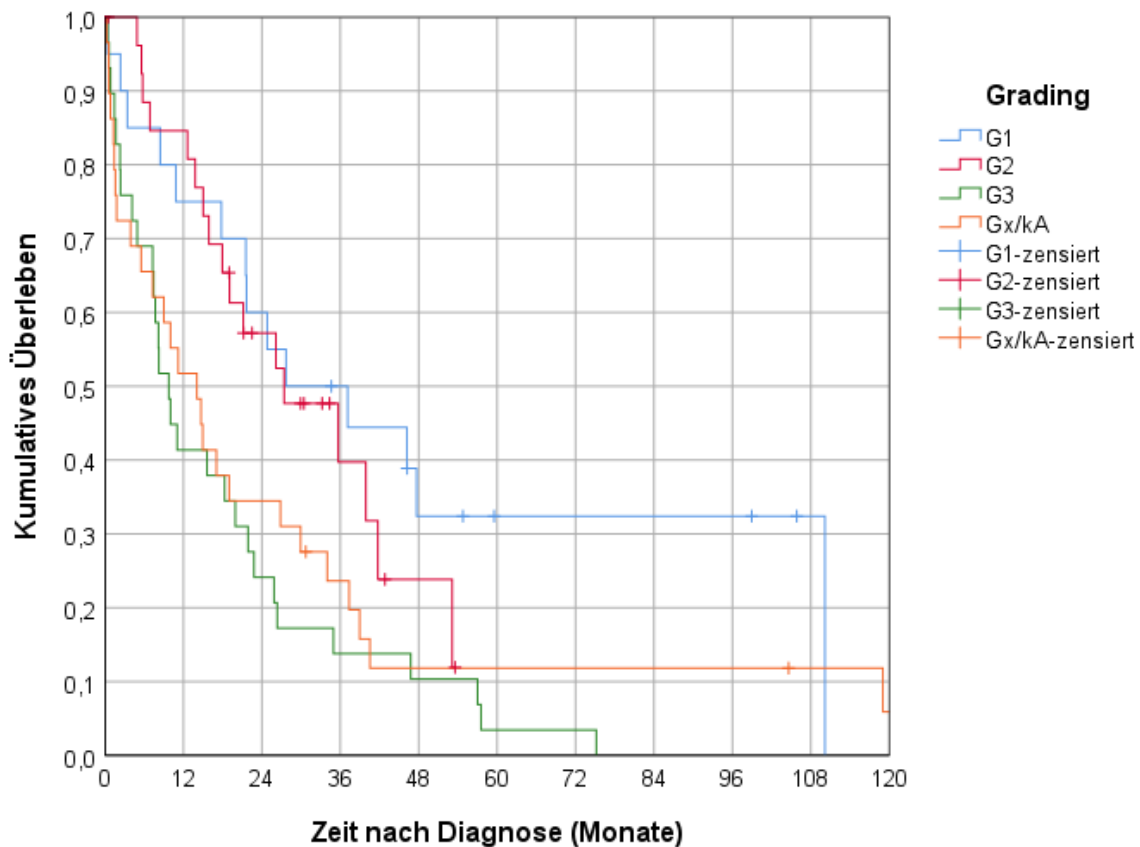


Abbildung 32: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Grading

Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie: medikamentöse Therapie

Es erfolgte ein Vergleich der Überlebensdaten innerhalb der Patientenkohorte der primär konservativ Therapierten zwischen Patienten, die im Rahmen ihrer konservativen Therapie eine spezifische medikamentöse Tumortherapie als Primärtherapie erhielten mit Patienten der Subkohorte, die keine antitumorösen Substanzen, sondern lediglich supportive Maßnahmen, erhielten.

Die mediane Überlebenszeit bei Patienten mit gezielter medikamentöser Therapie betrug 26,3 Monate gegenüber Patienten ohne diese Therapieformen mit 4,1 Monaten. Die durchschnittliche Überlebensdauer der Patienten, bei denen eine Verabreichung dieser Substanzen möglich war, lag bei 39,1 Monaten gegenüber 15,8 Monaten ohne ebendiese Therapieform. Für Patienten mit primär gezielter medikamentöser Therapie wurde eine 3-Jahres-Überlebensrate von 36,0% sowie ohne spezifische medikamentöse Therapie von ca. 10,4% geschätzt. Es zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die diese gezielten Therapeutika erhielten ($p < 0,001$).

Dieser Effekt ist in Abbildung 33 durch Überlebenskurven nach Kaplan-Meier graphisch illustriert. Eine genauere Erläuterung zu den eingesetzten Substanz(-gruppen) sowie deren therapeutische Effekte auf das Gesamtüberleben der Patienten erfolgt im Kapitel 3.3.3.

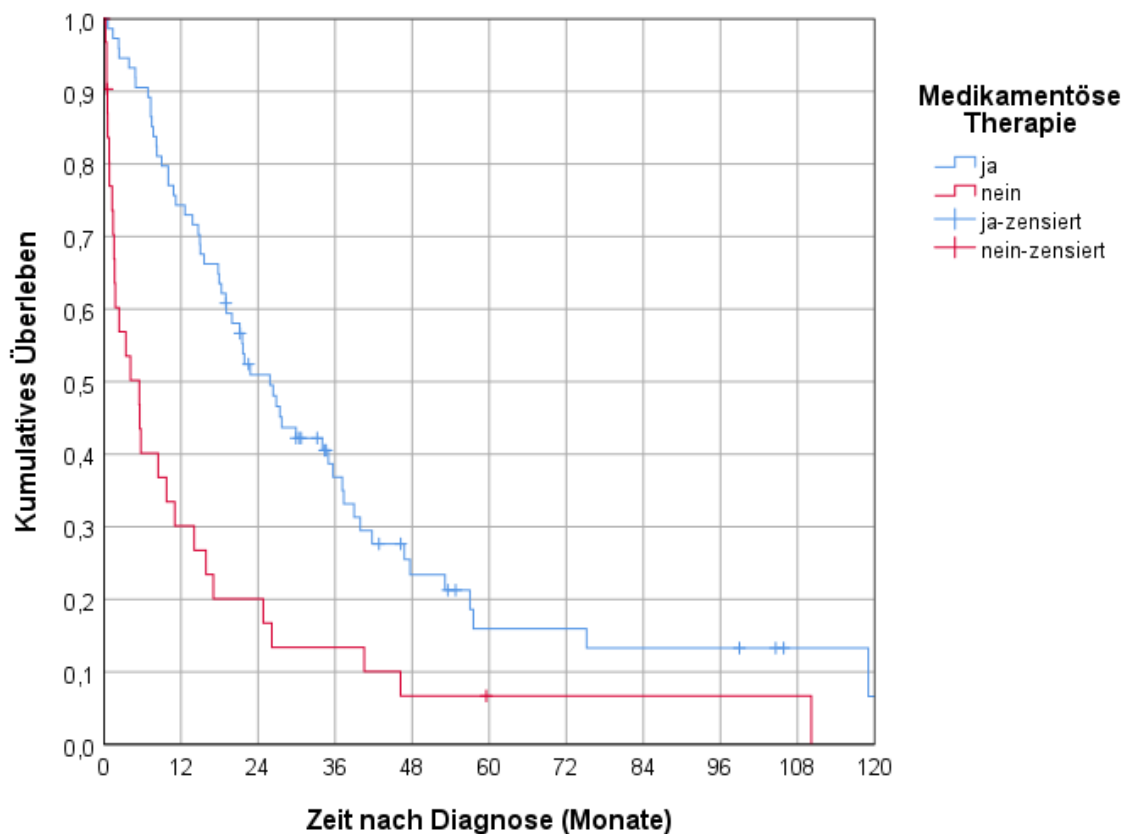


Abbildung 33: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Einsatz medikamentöser Therapien

3.3.3 Überlebensanalyse der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie (Cox-Regression)

Parallel zu den primär operierten Patienten wurde auch bei den primär konservativ therapierten Patienten eine Analyse hinsichtlich unabhängiger Prognosefaktoren, die Auswirkungen auf das Überleben der Patienten anzeigen, durchgeführt. Es wurden dabei die Eigenschaften Geschlecht, Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisierung, Histologie, Grading, sowie die primär verabreichte medikamentöse Therapie berücksichtigt. Anhand der uni- und multivariablen Cox-Regression konnten folgende Aussagen zu relevanten Prognosefaktoren für das Überleben primär konservativ therapierter Patienten mit pNENs getroffen werden:

Geschlecht

Sowohl in der uni-, als auch in der multivariablen Analyse konnte kein signifikanter geschlechterspezifischer Vorteil auf das Überleben nach primär konservativer Tumorthherapie festgestellt werden. In der univariablen Analyse zeigte sich im Vergleich Frauen vs. Männer eine HR von 1,213 (KI: 0,785 – 1,874, $p=0,384$), in der multivariablen Analyse lag die HR bei 0,809 (KI: 0,468 – 1,400; $p=0,449$) (siehe Tabelle 36).

Diagnosealter

In Bezug auf das Diagnosealter ergab die univariable Analyse Hinweise auf ein besseres Überleben der unter 50-Jährigen im Vergleich zu den 60-69-Jährigen (HR=1,918, KI: 0,944 – 3,898, $p=0,072$) sowie im Vergleich mit den Patienten ab 70 Jahren (HR=1,249, KI: 0,626 – 2,491, $p=0,528$). Die 50-59-Jährigen wiesen im Vergleich zu den unter 50-Jährigen eine Tendenz zu längerem Überleben mit einer HR von 0,816 (KI: 0,377 – 1,766; $p=0,605$) auf. Die multivariable Analyse konnte diese Tendenzen jedoch nicht auf dem statistischen Signifikanzniveau von 5% untermauern (siehe Tabelle 36).

Begleiterkrankungen

In der univariablen Analyse konnten lediglich Hinweise auf ein besseres Überleben, jedoch kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten ohne Begleiterkrankungen entsprechend dem Charlson Komorbiditäts-Index detektiert werden (HR=0,852, KI: 0,556 – 1,305, $p=0,461$). Diese Hinweise konnten in der multivariablen Cox-Regression nicht signifikant bestätigt werden (siehe Tabelle 36).

Lokalisation

Hinsichtlich der Tumorlokalisation innerhalb des Organs konnte statistisch kein Vor- oder Nachteil für das Überleben der Patienten mit primär konservativer Therapie festgestellt werden, wie aus Tabelle 36 hervorgeht.

Histologie

Es konnte kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil der pNETs gegenüber den pNECs festgestellt werden, wenngleich eine Tendenz zum Überlebensvorteil der pNETs in der univariablen Regression besteht mit einer HR von 0,528 (KI: 0,211 – 1,323, $p=0,173$) sowie in der multivariablen Analyse mit einer HR von 0,376 (KI: 0,114 – 1,243, $p=0,109$) (siehe Tabelle 36).

Grading

Analog zu den primär operierten Patienten konnte bei den primär konservativ therapierten Patienten das Tumorgrading als statistisch unabhängiger Einflussfaktor für die Überlebensprognose der Patienten herausgearbeitet werden. Die univariable Analyse ergab dabei deutliche Hinweise für ein schlechteres Überleben bei Vorliegen von G3-Tumoren im Vergleich zu G1-Tumoren mit einer HR von 2,598 (KI: 1,365 – 4,947, $p=0,004$;). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch bei G2-Tumoren im Vergleich zu G1-Tumoren, wenn auch weniger deutlich ausgeprägt (HR=1,209, KI: 0,591 – 2,473, $p=0,602$).

Die multivariable Cox-Regression bestätigte diese Effekte deutlich: die wenig-differenzierten G3-Tumoren waren mit einer signifikant schlechteren Überlebensprognose gegenüber G1-Tumoren vergesellschaftet (HR=4,236, KI: 1,789 – 10,029, $p=0,001$). Auch die mäßig-differenzierten G2-Tumoren zeigten ein tendenziell schlechteres Überleben gegenüber G1-Tumoren, wenn auch nicht auf dem statistischen Signifikanzniveau von 5% (HR=2,029, KI: 0,853 – 4,824, $p=0,109$) (siehe Tabelle 36).

Primär konservative Therapie

Als ebenso bedeutsamer Prognosefaktor dieser Patientenkohorte wurde die primär konservative Tumorthherapie per se herausgearbeitet. Bereits in der univariablen Analyse konnte der Verabreichung antitumorale Substanzen ein eindeutiger Überlebensvorteil gegenüber keiner gezielten medikamentösen Tumorthherapie zugeschrieben werden mit einer HR von 0,401 (KI: 0,254 – 0,633, $p < 0,001$). Dieser Benefit konnte in der multivariablen Analyse bestätigt und sogar noch verdeutlicht werden mit einer HR von 0,291 (KI: 0,146 – 0,579, $p < 0,001$). So ergibt sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil für Patienten, die bei neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas im Rahmen einer primär konservativen Therapieschiene eine gezielte medikamentöse Tumorthherapie erhalten im Vergleich zu Patienten ohne ebendiese Therapie (best supportive care) (siehe Tabelle 36).

Substanzgruppen

Zur näheren Beleuchtung hinsichtlich therapieabhängiger Überlebensvorteile wurde eine uni- und multivariable Regressionsanalyse zum Vergleich der einzelnen eingesetzten Substanzen bzw. Substanzgruppen durchgeführt. Für das Regressionsmodell wurden lediglich die Patienten ($n=74$) berücksichtigt, die eine antitumorös-wirksame Substanz erhielten (Patienten mit best supportive care wurden nicht eingeschlossen). Hierbei handelt es sich jedoch um sehr heterogene Therapieschemata, die in Kapitel 3.3.1 detailliert dargestellt werden. Der Vergleich der unterschiedlichen Gruppen an angewandten Substanzen ergab nach Adjustierung für Einflussvariablen (Geschlecht, Diagnosealter, Begleiterkrankungen, Tumorlokalisation, -histologie und Grading) in der multivariablen Analyse jedoch keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf einen deutlichen Überlebensvorteil bei Anwendung eines bestimmten Medikaments im Vergleich zu lokoregionären und nuklearmedizinischen Therapien (TACE, PRRT).

Es zeigten sich jedoch Hinweise für positive Effekte auf das Gesamtüberleben konservativ therapierter Patienten bei der Einnahme von Somatostatinanaloga mit einer HR von 0,209 (KI: 0,034 – 1,283, $p=0,091$). Demgegenüber steht ein potenzieller Nachteil bei Verabreichung der Kombination von Platinverbindungen und Etoposid im Rahmen einer Chemotherapie (HR=2,262; KI: 0,447 – 11,453, $p=0,324$). Streptozocin mit 5-Fluoruracil, Capecitabine mit Temozolomid sowie eine kleine Subgruppe an diversen anderen Substanzen konnten in den durchgeführten Regressionsanalysen keine signifikanten Ergebnisse erzielen (siehe Tabelle 37). Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass der Vergleich von Chemotherapien

mit anderen Systemtherapien ausgeprägte Unterschiede in Indikation, Krankheitsstadium und Nebenwirkungsprofil birgt, sodass aus diesem theoretischen Vergleich keine evidente Aussage für den klinischen Alltag getroffen werden kann.

Summa summarum ergeben sich die primär gezielte medikamentöse Tumortherapie sowie das histologische Grading des Tumors als statistisch (hoch-)signifikante, unabhängige Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit dieser Patientengruppe. Das Diagnosealter gibt zwar einen Hinweis auf einen möglichen Einfluss auf die Überlebensdauer, jedoch unter dem statistisch angestrebten Signifikanzniveau von 5%. Bei den restlichen oben genannten Patienten- und Tumoreigenschaften konnte statistisch kein signifikanter Einfluss auf die Prognose der Patienten nachgewiesen werden. Hinsichtlich der eingesetzten Substanzen und Substanzgruppen lässt sich keine Aussage auf dem statistischen Signifikanzniveau von 5% treffen, jedoch ergaben sich positive Tendenzen für Somatostatinanaloga sowie negative Tendenzen für Platinverbindungen gemeinsam mit Etoposid in Bezug auf das Gesamtüberleben der Patienten mit konservativer Tumortherapie.

Tabelle 36: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär konservativer Therapie: Therapieeffekt, Patienten- und Tumoreigenschaften

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-regression				Multivariable Cox-regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Medikamentöse Therapie	nein		1,000				1,000		
	ja	<,001	,401	,254	,633	,000	,291	,146	,579
Geschlecht	m		1,000				1,000		
	w	,384	1,213	,785	1,874	,449	,809	,468	1,400
Diagnosealter	< 50		1,000				1,000		
	50-59	,605	,816	,377	1,766	,202	,565	,236	1,357
	60-69	,072	1,918	,944	3,898	,614	1,238	,540	2,839
	70 +	,528	1,249	,626	2,491	,996	,998	,424	2,350
Begleiterkrankung (mind. 1)	ja		1,000				1,000		
	nein	,461	,852	,556	1,305	,545	1,196	,670	2,136
	kA	,536	1,879	,255	13,865	,750	,697	,076	6,393
Lokalisation	Pankreas-Inselzellen		1,000				1,000		
	Pankreaskopf	,270	1,372	,782	2,406	,447	1,296	,664	2,530
	Pankreaskörper	,128	2,095	,809	5,426	,538	1,408	,474	4,184
	Pankreasschwanz	,305	1,453	,712	2,964	,473	1,394	,563	3,455
	Teilber. überlappend	,355	1,753	,534	5,757	,655	1,372	,343	5,479
	Pankreas o.n.A	,253	1,447	,768	2,729	,349	,666	285	1,559
Histologie Gruppe	pNEC		1,000				1,000		
	pNET	,173	,528	,211	1,323	,109	,376	,114	1,243
Grading	G1		1,000				1,000		
	G2	,602	1,209	,591	2,473	,109	2,029	,853	4,824
	G3	,004	2,598	1,365	4,947	,001	4,236	1,789	10,029
	Gx/kA	,044	1,967	1,018	3,799	,036	2,471	1,060	5,761

Tabelle 37: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär konservativer Therapie: Einflüsse unterschiedlicher Substanzen sowie Substanzgruppen

Kategorie	Gruppe	Univariable Cox-Regression				Multivariable Cox-Regression			
		p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI	p	HR*	Unteres 95%-KI	Oberes 95%-KI
Therapie	lokoregionär/ nuklearmedizinisch		1,000				1,000		
	Somatostatinanaloga	,271	,495	,142	1,731	,091	,209	,034	1,283
	Platin+Etoposid	,089	2,922	,850	10,038	,324	2,262	,447	11,453
	Streptozocin + 5FU	,470	,607	,157	2,353	,126	,250	,043	1,474
	Capecitabine + Temozolomid.	,926	,918	,151	5,581	,427	,364	,030	4,405
	Andere Substanzen	,654	,742	,201	2,734	,499	,552	,099	3,088
Geschlecht	m		1,000				1,000		
	w	,384	1,213	,785	1,874	,751	,884	,414	1,889
Diagnosealter	< 50		1,000				1,000		
	50-59	,605	,816	,377	1,766	,835	1,147	,316	4,167
	60-69	,072	1,918	,944	3,898	,048	3,183	1,011	10,015
	70 +	,528	1,249	,626	2,491	,119	2,686	,775	9,306
Begleiterkrankung	ja		1,000				1,000		
	nein	,461	,852	,556	1,305	,903	,960	,498	1,851
	kA	,536	1,879	,255	13,865	,	,	,	,
Lokalisation	Pankreas-Inselzellen		1,000				1,000		
	Pankreaskopf	,270	1,372	,782	2,406	,593	1,255	,546	2,888
	Pankreaskörper	,128	2,095	,809	5,426	,066	3,590	,918	14,040
	Pankreasschwanz	,305	1,453	,712	2,964	,803	1,147	,391	3,364
	Teilber. überlappend	,355	1,753	,534	5,757	,049	6,961	1,005	48,236
	Pankreas o.n.A	,253	1,447	,768	2,729	,464	1,470	,524	4,119
Histologie Gruppe	pNEC		1,000				1,000		
	pNET	,173	,528	,211	1,323	,076	,211	,038	1,175
Grading	G1		1,000				1,000		
	G2	,602	1,209	,591	2,473	,275	1,806	,625	5,216
	G3	,004	2,598	1,365	4,947	,721	,804	,243	2,658
	Gx/kA	,044	1,967	1,018	3,799	,951	1,034	,351	3,048

4. Diskussion

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas gelten als sehr komplexe Tumorentität und stellen behandelnde Ärzte immer wieder vor Herausforderungen. Nicht minder komplex gestaltet sich daher die adäquate Diagnostik, Therapie sowie Prognoseabschätzung der erkrankten Patienten. Die differenzierte Betrachtung eines heterogenen Patientenkollektivs, wie etwa jenes, das dieser Dissertationsarbeit zugrunde liegt, ist zwar in der wissenschaftlichen Herangehensweise diffizil, zur Verbesserung der patientenzentrierten Versorgung jedoch unabdingbar. Deshalb wurden im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung eine Reihe von Prognosefaktoren für das Überleben von Patienten, die an pNENs erkrankten, evaluiert, um deren Einfluss auf die weitere Überlebenszeit der Patienten abschätzen zu können. In diesem Abschnitt werden nun die Untersuchungsergebnisse vergleichbarer Studien den hier erbrachten Ergebnissen gegenübergestellt, diskutiert und eingeordnet. Dies geschieht durch den Vergleich der Ergebnisse zum gesamten Studienkollektivs sowie jeweils mit Fokus auf Patienten mit operativer oder konservativer Primärtherapie ihrer Tumorerkrankung.

4.1 Bearbeitung der Forschungsfrage für das Studienkollektiv im Kontext aktueller Literatur mit Fokus auf primär operierte Patienten

Tabelle 38 bietet eine Übersicht der bis dato vorhandenen, vergleichbaren Literatur zur Abschätzung von Prognosefaktoren und Überlebensdaten in Studienkollektiven, die sowohl primär operierte als auch primär konservativ therapierte Patienten umfassen.

Der unmittelbare Vergleich der Überlebensraten von primär operativ versus konservativ therapierter Patienten zeigt sehr anschaulich, dass operierte Patienten mit einer 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 85,5% bzw. 77,5% einen ausgeprägten Überlebensvorteil gegenüber primär konservativ-therapierten Patienten mit einer 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate von 29,2% bzw. 13,8% aufweisen. Somit stellt die operative Therapie unmittelbar eine bedeutende Weiche für das weitere Überleben der Patienten mit pNENs (siehe Tabellen 28 und 38).

Im Rahmen der durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie konnten mit Hilfe univariabler Cox-Regressionen folgende statistisch signifikante Risikofaktoren für das Überleben primär operierter Patienten mit pNENs eruiert werden: Diagnosealter über 70 Jahre (gegenüber unter 50-Jährigen), die Tumorausbreitung T3/T4 der TNM-Klassifikation (gegenüber T1), Lymphknotenmetastasen, Tumorigrad G3 (gegenüber G1), UICC-Stadien II-IV (gegenüber Stadium I), eine Tumordinvasion in Lymphgefäße und Perineuralscheiden sowie ein postoperativ vorhandener Residualtumor. (siehe Tabellen 28 und 38).

Mit Hilfe der multivariablen Regressionsanalyse konnte herausgearbeitet werden, dass ein hohes Tumorgrading (G3 gegenüber G1 mit einer HR von 8,785, KI: 2,715 – 28,426; $p < 0,001$) mit einem statistisch signifikanten negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten assoziiert ist. Ein vorhandener Residualtumor (HR=3,326, KI: 0,967 – 11,445, $p = 0,057$) erwies sich als grenzwertig nicht signifikant (siehe Tabellen 28 und 38).

Diesbezüglich bestätigte die retrospektive Kohortenstudie Tsutsumi et al. die prognostische Relevanz des histopathologischen Gradings (HR=59,76, KI: 3.63–4102,64, $p = 0,002$) und der Perineuralinvasion (HR=147,49, KI: 6.33–12906,90, $p = 0,001$) für das Überleben von primär operierten Patienten mit G1-G2 pNETs in einer multivariablen Regressionsanalyse. (93)

Die retrospektive Kohortenstudie von Krogh et al. umfasste insgesamt 174 Patienten. Als unabhängige Prognosefaktoren konnten nach Auftrennung des Kollektivs in operierte ($n = 91$) und nicht-operierte Patienten ($n = 83$) folgende Einflussgrößen eruiert werden: (94) (95)

Univariable Regressionsanalysen ergaben die Dilatation des Ductus pancreaticus (HR=12,2, KI: 2,0 – 73,3, $p < 0,05$), hohe Ki-67-Indices in der Tumorhistologie (HR=1,1, KI: 1,02 – 1,08, $p < 0,05$) sowie das Tumorgrading G3 NEC (gegenüber NET G2-3) (HR=23,3, KI: 2,1 – 260,6, $p < 0,05$) als negative Prognosefaktoren für das Überleben der operierten Patienten, von denen jedoch nur NEC G3 als negativer Einfluss auf das Überleben gegenüber NET G2-3 in der multivariablen Untersuchung bestätigt werden konnte. Die 3-Jahres-Überlebensrate innerhalb dieser Patientengruppe betrug 99%, die 5-Jahres-Überlebensrate noch 95%. (94)

In der Gruppe der konservativ therapierten Patienten wurden in der univariablen Überlebensanalyse funktionell aktive Tumoren (gegenüber nicht funktionell aktiven Tumoren mit einer HR=2,8, KI: 1,03 – 7,7, $p < 0,05$), ein Chromogranin-A-Spiegel über $200 \mu\text{mol/l}$ (im Vergleich zu niedrigeren Spiegeln, HR=2,9, KI: 1,2 – 7,4, $p < 0,05$), hohe Ki-67-Indices (gegenüber niedrigen Ki-67-Indices, nicht näher definiert (HR=1,02, KI: 1,01 – 1,03, $p < 0,05$), NEC G3 gegenüber NET G2-3 (HR=6,5, KI: 2,2 – 19,2, $p < 0,05$), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen (gegenüber keinen Lymphknotenmetastasen mit einer HR von 5,0, KI: 1,7 – 14,7, $p < 0,05$) sowie das UICC-Stadium IV (gegenüber Stadium II und III mit einer HR von $8.5e+9$; KI: $2.5e+9$ - $2.1e+10$, $p < 0,05$) als signifikant negative Einflussfaktoren festgestellt. In der multivariablen Analyse bestätigten sich hohe Chromogranin-A-Spiegel im Patientenserum, hohe Ki-67-Indices in der Tumorhistologie sowie das Tumorstadium IV als signifikant negative Prognosefaktoren ($p < 0,05$). Auch hier wurde die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate ermittelt, welche bei 77% bzw. 65% lag. (94)

Bezüglich des Gesamtüberlebens der Patienten wurden die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate getrennt nach operierten und nicht-operierten Patienten eruiert und liegen in der hier durchgeführten Studie bei 85,5% bzw. 77,5% für die operierten Patienten und bei 29,2% bzw. 13,8% bei den nicht-operierten Patienten. Die Überlebensraten der konservativ therapierten Patienten fielen deutlich schlechter aus als beispielsweise bei Krogh et al. mit 77% bzw. 65%. Dies könnte in einer relativen Ungleichheit im Patientengut im konservativen Therapiearm der jeweiligen Studien liegen, da bei Krogh et al lediglich 12% der untersuchten konservativ therapierten Patienten keine Tumortherapie mehr erhielten, in der hier durchgeführten Studie liegt der Anteil ebendieser Patienten jedoch bei 30% und damit mehr als doppelt so hoch. Außerdem divergieren die beiden konservativ therapierten Kollektive hinsichtlich der Stadienverteilung der Tumoren. In der zugrundeliegenden Studie befanden sich 83 Patienten der konservativen Kohorte (78,3%) im fortgeschrittenen Stadium IV, während bei Krogh et al. lediglich 37 Patienten (45%) das Tumorstadium IV aufwiesen. (94)

Eine methodisch bedeutsame Metaanalyse von Finkelstein et al. verglich Daten zum Gesamtüberleben (OAS) sowie zum relativen Risiko (RR) in Studien zwischen 2000 und 2015 von primär operierten Patienten mit den Ergebnissen von primär konservativ therapierten Patienten mit pNETs. Die Metaanalyse betrachtete 11 Studien, beinhaltete die Daten zu insgesamt 3098 Patienten und zeigte, dass eine primäre Operation per se der wichtigste positive Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben der Patienten mit pNETs ist. Die Untersuchung bestätigte den Sachverhalt statistisch im unmittelbaren Vergleich der Nicht-Operierten mit den Operierten im 1-, 3- und 5-Jahres-Überleben (1 Jahr: RR=1.281, KI 1.064–1.542, p=0.009, 3 Jahre: RR=1.837, KI 1.594– 2.117, p < 0,001, 5 Jahre: RR=2.103, KI 1.50 – 2.945, p < 0,001). (96)

Außerdem wurde eine Subgruppenanalyse in der Kohorte der Operierten durchgeführt und veranschaulichte, dass Tumore über 2cm (der TNM-Klassifikation T2 und höher entsprechend) und eine funktionelle Tumoraktivität ein schlechteres Gesamtüberleben für die erkrankten Patienten bedeutete, was anhand der Werte für das relative Risiko nach 3 bzw. 5 Jahren angenommen werden kann (siehe Tabelle 38). (96)

Gao et al. fassten 17 retrospektive Kohortenstudien zu pNENs zusammen und verglichen dabei Studienergebnisse basierend auf Daten von insgesamt 2822 Patienten. Dabei erfolgte eine Analyse des Gesamtkollektivs ohne Differenzierung nach Primärtherapie. Sie zeigten in Ihrer Metaanalyse auf, dass Patienten mit postoperativem Residualtumor gegenüber Patienten

nach einer R0-Resektion mit einer HR von 12,93 (KI: 3,31 – 50,54, $p=0,0002$) ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben aufwiesen. Vorhandene Lymphknotenmetastasen (N1/2) gingen ebenso mit einem signifikant schlechteren Gesamtüberleben einher (HR=2,96, KI: 1,25 – 7,03, $p=0,01$). Bezüglich des Gradings konnte bestätigt werden, dass high-grade Tumore (*nicht näher definiert*) mit einem signifikant schlechteren Überleben als low-grade Tumoren (HR=5,43, KI: 2,46 – 11,99, $p<0,0001$) assoziiert waren und sich ein fortgeschrittenes Tumorstadium gegenüber einem frühen Tumorstadiums analog dazu verhielt (HR=8,56, KI: 2,00 – 36,71, $p=0,004$). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der hier durchgeführten Untersuchung. Zusätzlich konnten Gao et al. das Vorliegen einer Fernmetastasierung, einer Gefäßinvasion durch den Tumor sowie durch ihn hervorgerufene Gewebnekrosen als statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas nachweisen (siehe Tabelle 38) (97).

Die von Lee et al. durchgeführte Metaanalyse untersuchte publizierte Studien zu pNENs zwischen 2014 und 2019 systematisch und verglich dabei die Ergebnisse ihrer uni- und multivariablen Regressionsanalysen. Dadurch konnten zahlreiche statistisch signifikante Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten eruiert werden, wobei sich die Metaanalyse in einem gemischten Gesamtkollektiv stark auf operierte Patienten fokussierte. Die Aufführung der Ergebnisse dieser Metaanalyse konzentriert sich hierbei auf diejenigen, die die Ergebnisse der vorliegenden Dissertationsarbeit bestätigen. (88)

So zeigten Lee et al. anhand univariabler Regressionsanalysen, dass eine Lymphgefäß- und Perineuralscheideninvasion des Tumors mit einer statistisch signifikant schlechteren Überlebensprognose der Patienten einhergeht. Ebenso verhält es sich mit dem Vorliegen eines postoperativen Residualtumors (siehe Tabelle 38). Die Werte für die Hazard-Ratio und die 95%-Konfidenzintervalle wurden in dieser Studie nicht berichtet. (98)

Der Vergleich multivariabler Regressionsanalysen ergab die statistische Signifikanz einer Reihe von demographischen, histologischen sowie therapiebezogenen Einflussfaktoren auf die Prognose der Patienten. Es wurde beispielsweise ein signifikant schlechteres Überleben für Patienten in höherem Alter und mit männlichem Geschlecht ermittelt. Bezüglich der Tumortherapie ging hervor, dass eine Operation bzw. primäre Tumorresektion einen klaren Überlebensvorteil für die Patienten bedeutet. Die Metaanalyse umfasst auch sechs Studien zu Patienten, die sich in fortgeschrittenen Tumorstadien befanden und für die eine (zusätzliche) konservative Tumortherapie infrage kam. Der Vergleich dieser Untersuchungen bestätigte den Benefit sowohl von gezielter antitumoröser Therapie (targeted therapy: Everolimus, Sunitinib,

Bevacizumab) als auch von Systemtherapien (SSA, Interferon, PRRT) und Chemotherapien gegenüber Placebo bzw. best supportive care. (98) (99) (100) (101) (102) (103)

Hinsichtlich tumorbezogener Eigenschaften wurden ein höheres Tumorgrading (ab NET G3), fortgeschrittene Tumorstadien nach UICC (*nicht näher definiert*), eine fortgeschrittenere Tumorausbreitung nach TNM (*nicht näher definiert*), das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen sowie ein postoperativ vorhandener Residualtumor als signifikant negative Einflussfaktoren auf die Prognose der Patienten ermittelt. (98) (*Aufgrund der unvollständigen Angaben in der Publikation wird hier auf die statistischen Angaben von HR, KI und p-Wert verzichtet*).

Auch hier stimmen die Ergebnisse der eigenen retrospektiven Analyse und der Metaanalyse hinsichtlich fortgeschrittenem Tumorstadium, Lymphknotenmetastasen und postoperativem Residualtumor überein, sodass diese als aussagekräftig anzunehmen sind (siehe Tabelle 38)

Tabelle 38: Übersicht der aktuellen Literatur zu unabhängigen Prognosefaktoren und Gesamtüberleben für Patienten operative und konservative Tumorthherapie bei neuroendokrinen Pankreastumoren (pNET).

Studie und Studiendesign	Patienten-anzahl / Studienanzahl	Zeitraum	Patientenkollektiv	Therapie	3-y-OAS	5-y-OAS	Signifikante Einflussfaktoren	HR, 95%-KI, p-Wert
Dissertation Bangerl Retrospektive Kohortenstudie 2023	252/1	2000 - 2017	Geteilt nach Therapieverfahren operativ vs. konservativ	Operativ: 146	85,5%	77,5%	<u>Univariabel:</u> Diagnosealter >70J (vs. <50J)	HR=5,258; KI: 1,821 – 15,180; p=0,002
							Tumorgröße T3/T4 (vs. T1)	HR=4,657; KI: 1,603 – 13,529; p=0,005
							N1/N2 (vs. N0)	HR=3,554; KI: 1,559 – 8,104; p=0,003
							Grading G3 (vs. G1)	HR=6,767; KI: 3,013 – 15,196; p<0,001
							UICC Stadium II/III (vs I)	HR=10,176; KI: 1,312 –78,902; p=0,026
							UICC Stadium IV (vs. I)	HR=22,418; KI: 2,696 –186,42; p=0,004
							L1 (vs L0)	HR=4,286; KI: 1,832 – 10,024; p=0,001
							Pn1 (vs Pn0)	HR=5,166; KI: 1,554 – 17,168; p=0,007
							R1/2 (vs. R0)	HR=5,310; KI: 2,220 – 12,703; p<0,001
							<u>Multivariabel:</u> G3 (vs. G1)	HR=8,785; KI: 2,715 – 28,42; p<0,001
				Konservativ: 106	29,2%	13,8%	<u>Univariabel:</u> medikamentöse Therapie	HR=0,401; KI: 0,254 – 0,633; p<0,001
							Grading G3 (vs. G1)	HR=2,589; KI: 1,365 – 4,947; p=0,004
							<u>Multivariabel:</u> medikamentöse Therapie	HR=0,291; KI: 0,146 – 0,579; p<0,001
							Grading G3 (vs. G1)	HR=4,236; KI: 1,789 – 10,029; p=0,001
Tsutsumi et al. Retrospektive Kohortenstudie 2013	70/1	1987 - 2011	Nur primär Operierte	Operativ: 70	kA	kA	<u>Univariabel:</u> Tumor>2cm N1 L1	kA kA kA
							<u>Multivariabel:</u> Grading G2 (vs. G1) Pn1 (vs Pn0)	HR=59,76; KI: 3,63–4102,64; p=0,002 HR=147,5; KI: 6,33–12906,90; p=0,001

Studie und Studiendesign	Patientenanzahl / Studienanzahl	Zeitraum	Patientenkollektiv	Therapie	3-y-OAS	5-y-OAS	Signifikante Einflussfaktoren	HR, 95%-KI, p-Wert
Krogh et al. Retrospektive Kohortenstudie 2022	174/1	2011 - 2021	Geteilt nach Therapieverfahren operativ vs. konservativ	Operativ: 91 Patienten	99%	95%	<u>Univariabel:</u> Dilatation D. pancreaticus hohes Ki67 NEC G3 (vs. NET G2-3) <u>Multivariabel:</u> NEC G3 (vs. NET G2-3)	HR=12,2; KI: 2,0 – 73,0; p<0,01 HR=1,1; KI: 1,02 – 1,08; p<0,01 HR=23,3; KI: 2,1 – 260,6; p<0,01 kA
				Konservativ: 83	77%	65%	<u>Univariabel:</u> funktioneller Tumor Cg A >200pmol/l (vs. <200µmol/l) hohes Ki67 (vs. niedriges Ki67) NEC G3 (vs. NET-G2-3) N1/2 (vs N0) Tumorstadium IV (vs. II und III) <u>Multivariabel:</u> CgA >200µmol/l hohes Ki67 Tumorstadium IV (vs. I-III)	HR=2,8; KI: 1,03 – 7,7; p<0,01 HR=2,9; KI: 1,2 – 7,4; p<0,01 HR=1,02; KI: 1,01 – 1,03; p<0,01 HR=6,5; KI: 2,2 – 19,2; p<0,01 HR=5,0; KI: 1,7 – 14,7; p<0,01 HR=8,5e+9; KI: 2,5e+9 – 2,1e+10; p<0,01 kA kA kA
Finkelstein et al. Metaanalyse 2016	3098/11	2000 - 2015	Geteilt nach Therapieverfahren operativ (OP vs. Enukleation) vs. konservativ	Operativ: 1491	RR=1.837, KI: 1.594– 2.117, p < 0.001	RR=2.103 KI: 1.50– 2.945, p < 0.001	Tumorgröße > 2cm (nicht-funktionell) Funktionell aktiver Tumor	3 Jahre: (RR=1,695; KI 1,269 – 2,264; p<0,001) 5 Jahre: (RR=2,210; KI 1,749 – 2,791; p<0,001) 3 Jahre: (RR=1,847; KI 1,477 – 2,309; p<0,001) 5 Jahre: (RR=1,767; KI 1,068 – 2,924; p=0,027)
				Konservativ: 1607			kA kA	kA
Gao et al. Metaanalyse 2017	2822/17	2007 - 2017	Gemischtes Gesamtkollektiv	Operativ und konservativ	kA	kA	Residualtumor (R1/2 vs R0) Lymphknotenmetastasen (N1/2 vs. N0) Grading (high-grade vs low-grade) TNM-Stadium (fortgeschritten vs. früh) Fernmetastasen (M1 vs. M0) Gefäßinvasion (VI1 vs. VI0) Gewebsnekrosen (ja vs. nein) Tumorfunktionalität (ja vs. nein)	HR=12,93; KI: 3,31 – 50,54; p=0,0002 HR=2,96; KI: 1,25 – 7,03; p=0,01 HR=5,43; KI: 2,46 – 11,99; p<0,0001 HR=8,56; KI: 2,00 – 36,71; p=0,004 HR=4,5; KI: 2,65 – 7,62; p=0,009 HR=1,93; KI: 1,14 – 3,28; p=0,01 HR=3,58; KI: 1,86 – 6,89; p=0,0001 HR=0,75; KI: 0,63 – 0,90; p=0,002

Studie und Studiendesign	Patientenanzahl / Studienanzahl	Zeitraum	Patientenkollektiv	Therapie	3-y-OAS	5-y-OAS	Signifikante Einflussfaktoren	HR, 95%-KI, p-Wert
Lee et al. Metaanalyse 2019	kA	2014 - 2019	gemischtes Kollektiv	Gesamtkollektiv	kA	kA	Auswahl vergleichbarer Faktoren: <u>Univariabel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphgefäßinvasion • Perineuralinvasion • Residualtumor <u>Multivariabel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hohes Alter • Männliches Geschlecht • Keine Operation • Keine primäre Tumoresektion • Keine systemische Therapie • Grading ab NET-G3 • Stadium nach AJCC, ENETS • T-Stadium bzw. Tumorgroße • Lymphknotenmetastasen • Fernmetastasierung • R1/R2 • Tumorlokalisation (Pankreaskopf) 	kA
	kA		gemischtes Kollektiv	operativ	kA	kA	<u>Multivariabel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Operation als Primärtherapie • hohes Alter • männliches Geschlecht • R1/R2 • Grading • Stadium nach AJCC, ENETS • T-Stadium bzw. Tumorgroße • Lymphknotenmetastasen • Lymphgefäßinvasion • Perineuralinvasion • Tumorlokalisation (Pankreaskopf) 	kA
	kA			konservativ therapierte Patienten in fortgeschrittenem Stadium (teilweise adjuvant)			<u>Multivariabel:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine (primäre) Operation • Antitumoröse Therapie <ul style="list-style-type: none"> - Targeted Therapy - Systemtherapie - Chemotherapie 	kA

4.2 Bearbeitung der Forschungsfrage im Kontext aktueller Literatur für die Patientenkohorte mit primärer konservativer Tumorthherapie

Die hier durchgeführte retrospektive Kohortenstudie legt nahe, dass für Patienten ohne primär operative Tumorthherapie ihrer neuroendokrinen Pankreasneoplasie ein hochsignifikanter Überlebensvorteil besteht, wenn eine gezielte medikamentöse Tumorthherapie durchgeführt wird, was sich in den Ergebnissen der multivariablen Cox-Regression bestätigt (HR=0,291, KI: 0,146 – 0,579, $p<0,001$). Die 3-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit medikamentöser Therapie (36,0%) bestätigt dies im Vergleich zu Patienten ohne Therapie (10,4%) (siehe Abbildung 33, S. 90).

Die Metaanalyse von Capdevila et al. verglich das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OAS) von insgesamt sechs randomisiert-kontrollierten Studien zu medikamentöser Tumorthherapie versus Placebo bei Patienten, die an metastasierten neuroendokrinen Tumoren erkrankt waren. Die medikamentösen Therapieformen umfassten dabei Lanreotid, Octreotid, Everolimus, Sunitinib sowie die PRRT. Untersucht wurden neuroendokrine Tumoren der Lunge, des Dünndarms und des Pankreas. Obwohl diese Studien divers konzipiert waren, konnte die gepoolte Analyse ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OAS) für Patienten mit gezielter medikamentöser Tumorthherapie gegenüber Patienten mit Verabreichung von Placebo nachweisen. So betrug die 3-Jahres-Überlebensrate in der Gruppe der medikamentös therapierten Patienten 64,4% (KI: 50,9 – 76,8) gegenüber 56,6% (KI: 35,7 – 76,4) in der Placebo-Gruppe. Besonders zu beachten gilt es hierbei, dass diese Metaanalyse eben nicht nur Pankreastumoren einschloss, was die Überlebensdaten unmittelbar beeinflusst, da neuroendokrine Tumoren des Pankreas per se mit der schlechtesten Prognose unter allen neuroendokrinen Tumoren vergesellschaftet sind. (104) (105)

Analog zu den Patienten mit primär operativer Tumorthherapie konnte das Tumorgrading als statistisch signifikanter Prognosefaktor für das Gesamtüberleben der Patienten mit primär gezielter medikamentöser Therapie nachgewiesen werden (G3 vs. G1 mit HR von 2,598 (KI: 1,365 – 4,947, $p=0,004$) (siehe Tabelle 36), was auch mit den Ergebnissen von Krogh et al. sowie Gao et al. und Lee et al. übereinstimmt (siehe Tabelle 38). (97) (94) (98)

Die groß angelegte retrospektive Kohortenstudie von Yao et al. bestätigte das Tumorgrading als statistisch unabhängigen Prognosefaktor ($p<0,001$) für neuroendokrine Tumoren im

Rahmen der retrospektiven Untersuchung von über 35.000 Patienten. Es wurden jedoch nicht ausschließlich Pankreastumoren untersucht, sondern auch neuroendokrine Tumoren der Lunge, des Thymus und des gesamten Gastrointestinaltraktes inklusive der Leber. (106)

In der hier durchgeführten Studie ergab sich bei Patienten mit fortgeschrittenen neuroendokrinen Pankreasneoplasien im Rahmen einer Subanalyse hinsichtlich eines spezifischen Überlebensvorteils bei Anwendung einer konkreten Substanz(-gruppe) gegenüber interventionellen und nuklearmedizinischen Verfahren (TACE, PRRT) eine Tendenz zum Überlebensvorteil von Somatostatinanaloga mit einer HR von 0,291 (KI: 0,034 – 1,283, $p=0,091$), jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus von 5% (siehe Tabelle 37).

In der aktuellen Literatur wird jedoch auch ein signifikant besseres Überleben bzw. eine signifikante Verzögerung des Krankheitsfortschrittes bei neuroendokrinen Pankreastumoren und der Einnahme von SSA berichtet. 2014 wurde im New England Journal of Medicine die CLARINET Studie publiziert. Dabei wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie, die multinational und Placebo-kontrolliert durchgeführt wurde, ein Therapieversuch mit dem Somatostatin-Analogen Lanreotid (Somatuline) in einer Kohorte von 204 Patienten mit fortgeschrittenen GEP-NETs gestartet, die Kontrollgruppe erhielt dabei nur Placebo. Bei den Patienten mit GEP-NETs lagen dabei bereits Fernmetastasen vor und die Tumordifferenzierung war gut bis mäßig (G1-G2). Patienten, die das Somatostatin-Analogen erhielten, wiesen eine Wahrscheinlichkeit für ein Progress-freies Überleben (PFS) von 65% nach 24 Monaten auf, wohingegen die Placebo-Gruppe mit 33% deutlich schlechter abschnitt (91) (107) (108) (109).

2009 wurde eine Studie veröffentlicht, die die Wirksamkeit des Somatostatin-Analogons Octreotid LAR (Sandostatin® LAR®) bei GEP-NETs überprüft hatte. Insgesamt befanden sich 85 Patienten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie, die an 18 deutschen Zentren durchgeführt wurde. Dabei zeigte sich ein medianes PFS bei den Patienten mit monatlicher intramuskulärer Octreotid LAR-Injektion von 14,3 Monaten, gegenüber 6,0 Monaten bei Patienten der Placebo-Gruppe (monatliche intramuskuläre Injektion von NaCl) ($p=0,00072$). (109)

Aufgrund der jedoch nach wie vor noch unzureichenden Datenlage, insbesondere isoliert für neuroendokrine Pankreasneoplasien, bedarf es bei irresektabler sowie metastasierter Situation einer individuellen Therapieentscheidung, die aktuell geltende Leitlinie empfiehlt jedoch auf Basis der vorliegenden Daten bei fortgeschrittenen (metastasierten oder nicht-resektablen)

intestinalen NETs mit niedrigem Ki-67-Index als Erstlinien-Therapie die Gabe von Somatostatinanaloga (SSA). (32)

Aus der aktuellen Literatur geht jedoch auch klar hervor, dass es weitere Untersuchungen, speziell innerhalb eines prospektiven Rahmens, bedarf, um konkretere Aussagen und Empfehlungen hinsichtlich therapeutischer Konzepte zu irresektablen pNENs formulieren zu können.

4.3 Limitationen und Vorteile dieser Studie

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Studiendesign entspricht einer retrospektiven Kohortenanalyse. Eine hierbei häufig auftretende Hürde stellt die mangelhafte Dokumentation der benötigten Daten dar, weshalb 13 Patienten bereits vor der Datenauswertung aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Eine sinnvolle Gegenmaßnahme diesbezüglich könnte die Einführung von standardisierten Erhebungsbögen bei Diagnosestellung der Erkrankung und Kontrolluntersuchungen der Patienten darstellen, um zu vermeiden, dass es gerade bei seltenen Tumorentitäten zum Verlust wertvoller patienten- und tumorbezogener Informationen kommt.

Hinsichtlich des Studiendesigns muss außerdem beachtet werden, dass ein gewisser "Confounding bias" besteht, der dadurch bedingt ist, dass die zu vergleichenden Patientengruppen nicht strukturgleich sind, was bedeutet, dass mögliche begünstigende Einflussfaktoren in Bezug auf das Überleben in den Vergleichsgruppen unterschiedlich häufig vorliegen. Um diesem Nachteil entgegenzuwirken, wurde durch die Durchführung der uni- und multivariablen Regressionsanalyse für potenzielle "Confounder" adjustiert, um so statistisch unabhängige Einflussfaktoren ermitteln zu können. (110)

Erschwerend kam im Rahmen der Studie hinzu, dass die Inzidenz der neuroendokrinen Pankreasneoplasien sehr niedrig ist. (104) Dies begründet auch die, ungeachtet des langen Erhebungszeitraumes, niedrige Fallzahl an Patienten innerhalb der Studienkohorte, deren unmittelbare Konsequenz ist, dass viele der untersuchten potenziellen Einflussfaktoren auf die Prognose bzw. das Überleben der Patienten statistisch zwar eine Tendenz zeigten, die jedoch nicht auf einem fünfprozentigem Signifikanzniveau in der multivariablen Cox-Regression bestätigt werden konnten.

Zusätzlich gibt es bisher nur sehr selektiv durchgeführte Studien, insbesondere hinsichtlich konservativ therapierter Patienten mit pNENs ist die Datenlage noch wenig belastbar. In der aktuell vorhandenen Literatur ist, nach bestem Wissen der Autorin, derzeit keine Studie zu

konservativ therapierten Patienten mit pNENs verfügbar, die Bezug nimmt auf die Überlebensprognose im Kontext des jeweiligen Tumorgradings, sondern entweder im Vergleich mit neuroendokrinen Tumoren bzw. Neoplasien auch anderer Organe oder in einer gemischten Gruppe mit primär operierten Patienten. (91)

Des Weiteren divergieren in vergleichbaren bisher durchgeführten Untersuchungen die ausgewählten Patientenkollektive häufig, da meist sehr selektiv entweder nur gut- bzw. schlecht-differenzierte Tumoren oder nicht nur Pankreasneoplasien, sondern auch Tumoren anderer Organe in Studien eingeschlossen werden, um schneller größere Patientenzahlen zu generieren, was jedoch zu Lasten der Aussagekraft und Vergleichbarkeit der berichteten Überlebensdaten für neuroendokrine Neoplasien des Pankreas führt. (107) (106) (105)

Hierin liegt jedoch auch gleichzeitig eine Stärke der hier durchgeführten Studie, da im Rahmen dieser versucht wird, die Komplexität einer seltenen Tumorentität in ihre Einzelheiten zu zerlegen und Faktoren herausgearbeitet werden, die statistisch signifikant die Prognose von Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas maßgeblich beeinflussen. Zusätzlich wird das Kollektiv getrennt nach der primären Tumorthherapie betrachtet, was die Repräsentativität der Studienergebnisse erhöht und, trotz einer geringen Fallzahl, durch Anwendung adäquater statistischer Methodik valide Aussagen getroffen werden können.

Die hier durchgeführte Untersuchung berichtet zudem von Prognosefaktoren für das Überleben der Patienten mit pNENs, die primär konservativ therapiert wurden, und grenzt operative Verfahren durch separate Analysen klar von diesen ab.

Gleichzeitig unterstreicht diese Studie die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Diagnostik und Therapie der pNENs, da sehr heterogene Therapieprinzipien bestehen und diese interindividuell je nach Tumor- und Patienteneigenschaften zur Anwendung kommen, um den größten positiven Effekt auf das Überleben jedes einzelnen Patienten erzielen zu können.

4.4 Schlussfolgerung

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas stellen eine seltene Tumorentität dar. Um repräsentative Überlebensanalysen durchführen zu können, ist es notwendig, Patienten hinsichtlich einer gegebenen Operabilität zu überprüfen, da inoperable Patienten im Vergleich zu operablen Patienten per se ein schlechteres Outcome haben. (94) (96) (99)

Dieser Unterschied zeigte sich in der vorgelegten Datenauswertung im Vergleich der mittleren und medianen Überlebenszeiten der beiden Subkohorten sowie in den 3- und 5-Jahres-Überlebensraten (siehe Tabelle 38).

Für operable Patienten konnte in der multivariablen Regressionsanalyse ein hohes Tumorgrading (G3) als statistisch signifikanter Prognosefaktor ermittelt werden.

In der Subkohorte der primär konservativ therapierten Patienten stellten sich die gezielte medikamentöse Tumortherapie per se sowie wiederum das hohe Tumorgrading (G3) als wichtigste und statistisch signifikante Einflussfaktoren auf das Überleben der Patienten heraus.

Im Literaturvergleich zeigten die Ergebnisse Parallelen zu diversen Studien auf, sodass die Ergebnisse als repräsentativ anzunehmen sind. Um jedoch Faktoren, die sich zwar in der univariablen, aber nicht in der multivariablen Analyse als signifikant objektivieren ließen, als unabhängige Einflussfaktoren zu verifizieren, bedarf es weiterer, groß angelegter Studien mit höheren Patientenzahlen und einer standardisierteren Erfassung der Daten in den medizinischen Einrichtungen und Versorgungszentren.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Neoplasien des Pankreas lassen sich histologisch im überwiegenden Anteil als Adenokarzinome klassifizieren. Da neuroendokrine Tumoren und Karzinome des Pankreas dabei unterrepräsentiert sind, gibt es bisher wenige Studien, die das Gesamtüberleben der erkrankten Patienten sowie potenzielle Einflussfaktoren auf deren Prognose untersuchen. Hierin liegt die Bestrebung dieser Dissertationsarbeit begründet, die eine statistisch fundierte Aussage zum Gesamtüberleben der Patienten in Abhängigkeit von therapeutischen Möglichkeiten und einflussnehmenden Prognosefaktoren treffen soll.

Die durchgeführte Studie war als retrospektive Kohortenanalyse konzipiert. Sie umfasste dabei 252 untersuchte Patientinnen und Patienten, die zwischen 2000 und 2017 in einer medizinischen Versorgungseinrichtung im Regierungsbezirk Niederbayern und der Oberpfalz die ICD-10-Diagnose „C25 Bösartige Neubildung des Pankreas“ erhielten und deren Tumorphistologie einer neuroendokrinen Entität entsprach. Nach Erfassung wesentlicher demographischer, tumor- und therapiebezogener Daten erfolgte zunächst die Deskription des gesamten Studienkollektivs (n=252), bevor eine Auftrennung in zwei Gruppen nach primär operativer und primär konservativer Therapie durchgeführt wurde. Die beiden darauffolgenden Subgruppenanalysen erläuterten zunächst die demographischen und tumorbezogenen Fakten der jeweiligen Kohorte, wonach anschließend durch Lebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier sowie, im Rahmen einer uni- und multivariablen Cox-Regression, potenziell unabhängige Einflussfaktoren auf das Gesamtüberleben der untersuchten Patienten berichtet wurden.

Jene Patienten, die für eine primär operative Tumorthherapie geeignet waren, verfügten über ein deutlich besseres Outcome als die konservativ therapierte Vergleichsgruppe. Somit gilt die Operabilität als einer der wichtigsten Einflussfaktoren für Patienten mit neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas. Darüber hinaus ließ sich das Tumorgrading als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf das Gesamtüberleben der primär operierten Patienten in der multivariablen Regressionsanalyse objektivieren. Das Alter und der postoperative Residualstatus erreichten in der multivariablen Analyse knapp nicht das definierte Signifikanzniveau von 5%.

Für Patienten mit primär konservativer Tumorthherapie ergab sich ein deutlich schlechteres Outcome hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Als hochsignifikanter Einflussfaktor zeigte sich die gezielte medikamentöse Tumorthherapie im Vergleich zu Patienten ohne gezielte

Tumorthherapie. Analog zu primär operierten Patienten spielte das Tumorgrading auch in dieser Subkohorte eine signifikante Rolle in Bezug auf die Überlebenszeit.

Um weitere belastbare Daten zur hier untersuchten Fragestellung zu generieren, sind größer angelegte und bestenfalls multizentrische, prospektive Studien erstrebenswert. Außerdem wären weitere isolierte Untersuchungen der palliativen Tumorthherapie von Patienten mit pNENs sinnvoll, da im Vergleich der therapeutischen Möglichkeiten in der Literatur eine deutliche Schiefelage zugunsten der operativen Therapie besteht. Mithilfe der hier durchgeführten Studie konnte jedoch ein Beitrag zur wissenschaftlichen Erschließung seltener Tumorentitäten und ihrer diffizilen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geleistet werden, sodass die Ergebnisse hoffentlich einer differenzierteren Patientenversorgung zugutekommen.

6. Summary

Most pancreatic neoplasms can be classified histologically as adenocarcinomas. Since neuroendocrine tumours and carcinomas of the pancreas are underrepresented, there have been few studies that have investigated the overall survival of patients suffering from a pNEN and the potential factors influencing the patients' survival. This investigation has been made in order to be able to make a statistically sound statement on the overall survival of patients depending on therapeutic options and influencing prognostic factors.

The study was designed as a retrospective cohort analysis. It included 252 patients who received the ICD-10 diagnosis "C25 malignant neoplasm of the pancreas" between 2000 and 2017 in a medical care facility in the administrative district of Niederbayern or Oberpfalz and whose tumour histology corresponded to the neuroendocrine entities. After recording essential demographic, tumour- and therapy-related data, the entire study cohort (n=252) was first described before a separation into two groups according to the main form of therapy (primary surgical or primary conservative therapy) was carried out. The subsequent subgroup analyses first explained the demographic and tumour-related facts of the respective cohort, underpinned by Kaplan-Meier lifetime analyses as well as potentially independent factors influencing the overall survival of the patients studied within the framework of a univariable and multivariable Cox regression.

Those patients who were suitable for primary surgical tumour therapy had a significantly better outcome than the conservatively treated comparison group. Thus, operability is considered as one of the most important influencing factors for patients with neuroendocrine neoplasms of the pancreas. In addition, tumour grading could be objectified as a statistically significant influencing factor on the overall survival of the patients who underwent primary surgery in the multivariable regression analysis. Age and postoperative residual status just did not reach the defined significance level of 5% in the multivariable analysis. Patients with primarily conservative tumour therapy had a significantly worse outcome referring to overall survival. The specific tumour therapy was shown to be a highly significant influencing factor in comparison to patients without any targeted tumour therapy. Similarly to patients who underwent primary surgery, tumour grading also played a significant role in this subcohort with regard to survival time.

In order to generate further reliable data on the question investigated here, further, larger-scale and multicentre, prospective studies are desirable. In addition, further focused studies of the palliative tumour therapy of patients with pNENs would be useful, since in the comparison of

therapeutic options in the literature shows a clear bias in favour of surgical therapy. However, with the help of the study conducted here, a contribution could be made to the scientific development of a rare tumour entity and its difficult diagnostic and therapeutic options, which will hopefully result in a more differentiated patient care.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Symptome des Karzinoid-Syndroms (30)	12
Abbildung 2: Grading gastroenteropankreatischer Neoplasien (50).....	18
Abbildung 3: Historische Entwicklung der Klassifikation neuroendokriner Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. (54).....	18
Abbildung 4: Übersicht chirurgische Therapie pNENs nach aktuellen Leitlinien (eigene Abbildung) (32)	25
Abbildung 5: Postoperativer Situs nach pyloruserhaltender partieller Duodenopankreatektomie (PPPD) (58)	27
Abbildung 6 Pharmakologischer Angriffspunkt der Somatostatin-Analoga (76).....	31
Abbildung 7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie	35
Abbildung 8: Hazard-Ratio als Formel (91).....	39
Abbildung 9: Cox-Regression als mathematische Funktion (91)	39
Abbildung 10: Hazard-Ratio als zeitunabhängiger Quotient (91)	39
Abbildung 11: Ein- und Ausschlusskriterien für das Gesamtkollektiv der Studienkohorte.....	41
Abbildung 12: Diagnosealter Männer und Frauen klassiert nach Altersdekaden	44
Abbildung 13: Relative Verteilung der Begleiterkrankungen nach Altersdekaden	45
Abbildung 14: Gesamtüberleben im Grundkollektiv.....	48
Abbildung 15: Gesamtüberleben nach primär operativer Therapie	58
Abbildung 16: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Geschlecht.....	59
Abbildung 17: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Charlson Komorbiditäts-Index	60
Abbildung 18: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Altersklassen.....	61
Abbildung 19: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Tumorausbreitung (T) anhand der TNM-Klassifikation	62
Abbildung 20: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Lymphknotenbefall	63
Abbildung 21: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Lymphgefäßinvasion.....	64
Abbildung 22: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Perineuralinvasion.....	65
Abbildung 23: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Veneninvasion.....	66
Abbildung 24: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Grading	67
Abbildung 25: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach UICC-Stadien.....	68
Abbildung 26: Überleben der Patientenkohorte mit primärer Resektion nach Residualtumor	69
Abbildung 27: Anteil der Begleiterkrankungen innerhalb der Altersklassen der primär konservativ therapierten Patienten ...	78
Abbildung 28: Gesamtüberleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie	83
Abbildung 29: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Geschlecht	84
Abbildung 30: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Begleiterkrankungen	85
Abbildung 31: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Altersklassen	86
Abbildung 32: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Grading	87
Abbildung 33: Überleben der Patientenkohorte mit primär konservativer Therapie nach Einsatz medikamentöser Therapien	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	19
Tabelle 2 : TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	20
Tabelle 3: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei G1- und G2-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	20
Tabelle 4: UICC-Stadieneinteilung bei G1- und G2-Tumoren nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	20
Tabelle 5: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	21
Tabelle 6: TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	21
Tabelle 7: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	21
Tabelle 8: UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für G3-Tumoren; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	22
Tabelle 9: TNM-Klassifikation; Bedeutung T bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	22
Tabelle 10: TNM-Klassifikation; Bedeutung N bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	22
Tabelle 11: TNM-Klassifikation; Bedeutung M bei pNEC; nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	23
Tabelle 12: UICC-Stadieneinteilung nach TNM-Klassifikation für G3-Tumoren nach UICC TNM-Classification of Malignant Tumors	23
Tabelle 13: tabellarische Übersicht zu ein- und ausgeschlossenen Patienten (eigene Darstellung)	41
Tabelle 14: Einschluss der Patienten nach Diagnosejahr	42
Tabelle 15: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Gesamtkohorte	43
Tabelle 16 Verteilung des Geschlechts und Angaben zur Altersverteilung	43
Tabelle 17: Übersicht über Häufigkeit der bildgebenden Verfahren	46
Tabelle 18: UICC-Stadieneinteilung Gesamtkohorte	47
Tabelle 19: Patientenalter mit primär operativer Tumorthherapie	49
Tabelle 20: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Patienten mit primär operativer Tumorthherapie	50
Tabelle 21: UICC-Stadieneinteilung bei primär operierten Patienten	50
Tabelle 22: Lokalisation, Histologie, T, N, UICC, Grading und Invasion von Tumorumgebungsgewebe von Tumoren der primär operierten Patienten	52
Tabelle 23: Gruppierte Operationsverfahren pNENs	53
Tabelle 24: Häufigkeiten verschiedener Operationsverfahren	53
Tabelle 25: Übersicht Operationsverfahren in Abhängigkeit des UICC-Stadiums (postoperativ)	55
Tabelle 26: Residualstatus bei primär operierten Patienten	56
Tabelle 27: Übersicht zusätzlicher medikamentöser Therapie bei primär resezierten Patienten	57
Tabelle 28: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär operativer Therapie: Therapieeffekt, Patienten- und Tumoreigenschaften	76
Tabelle 29: Alter der Patienten bei primär konservativer Tumorthherapie	77
Tabelle 30: Geschlecht, Diagnosealter und Begleiterkrankungen der Patienten mit primär konservativer Tumorthherapie	78
Tabelle 31: Lokalisation, Histologie, T, N, UICC-Stadium und Grading von Tumoren der primär konservativ therapierten Patienten	80
Tabelle 32: Metastasierung bei Patienten mit primär konservativer Therapie (mehrfache Lokalisationen möglich)	81
Tabelle 33: Primär konservativ therapierte Patienten: palliative Operationen	81
Tabelle 34: Übersicht der Patienten mit primär medikamentöser Tumorthherapie	82
Tabelle 35: Übersicht eingesetzter Substanzen bei Patienten mit primär medikamentöser Therapie	82
Tabelle 36: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär konservativer Therapie: Therapieeffekt, Patienten- und Tumoreigenschaften	93
Tabelle 37: Übersicht der uni- & multivariablen Cox-Regression bei primär konservativer Therapie: Einflüsse unterschiedlicher Substanzen sowie Substanzgruppen	94
Tabelle 38: Übersicht der aktuellen Literatur zu unabhängigen Prognosefaktoren und Gesamtüberleben für Patienten operative und konservative Tumorthherapie bei neuroendokrinen Pankreastumoren (pNET).	100

Literaturverzeichnis

1. Maasberg S, Denecke T, Pascher A, Pape U-F. Neuroendokrine Neoplasien des gastroenteropankreatischen Systems. *Gastroenterologe*. 2012;7(2):139–55. doi:10.1007/s11377-011-0635-9
2. Wang J, Liu J, He C, Sun T, Yan Y, Che G, Li X, Sun H, Ma H. Trends in Incidence and Survival of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm, 1987-2016. *J Oncol*. 2021;20214302675. doi:10.1155/2021/4302675 Cited in: PubMed; PMID 34976056.
3. Minter RM, Simeone DM. Contemporary management of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(2):435–46. doi:10.1007/s11605-011-1693-5 Cited in: PubMed; PMID 22009463.
4. Hermann S, Kraywinkel K. Epidemiologie des Pankreaskarzinoms in Deutschland. *Onkologe*. 2019;25(8):647–52. doi:10.1007/s00761-019-0623-0
5. Koch-Institut R. Krebs in Deutschland für 2017/2018: Gemeinsame Publikation des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 13th ed. Berlin: Robert Koch-Institut (RKI); 2021.
6. Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1727–33. doi:10.1093/annonc/mdn351 Cited in: PubMed; PMID 18515795.
7. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1-18, vii. doi:10.1016/j.ecl.2010.12.005 Cited in: PubMed; PMID 21349409.
8. Masui T, Ito T, Komoto I, Uemoto S. Recent epidemiology of patients with gastroentero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1104 (1-7). doi:10.1186/s12885-020-07581-y Cited in: PubMed; PMID 33189127.
9. Giraldi L, Vecchioni A, Carioli G, Bilotta M, La Rosa S, Imperatori A, Volante M, Brizzi MP, Inzani F, Petrone G, Schinzari G, Bianchi A, Margaritora S, Alfieri S, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for pancreas and lung neuroendocrine neoplasms: a case-control study. *Endocrine*. 2021;71(1):233–41. doi:10.1007/s12020-020-02464-5 Cited in: PubMed; PMID 32869113.
10. Mafficini A, Scarpa A. Genetics and Epigenetics of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev*. 2019;40(2):506–36. doi:10.1210/er.2018-00160 Cited in: PubMed; PMID 30657883.
11. Sternheim ET, Voigt J, Kaspar W, Dippold W. G. Das Pankreaskarzinom. *Internist (Berl)*. 2000;41(9):848–59.
12. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(11):1407–19. doi:10.1586/17474124.2015.1092383 Cited in: PubMed; PMID 26413978.
13. Ro C, Chai W, Yu VE, Yu R. Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*. 2013;32(6):312–24. doi:10.5732/cjc.012.10295 Cited in: PubMed; PMID 23237225.
14. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, Bergsland E, Berlin JD, Blaszkowsky LS, Emerson L, Engstrom PF, Fanta P, Giordano T, Goldner WS, Halfdanarson TR, Heslin MJ, Kandeel F, Kunz PL, Kuvshinoff BW, Lieu C. Neuroendocrine Tumors, Version 1.2015: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(1):78–108.

15. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):113–32. doi:10.3322/caac.20097 Cited in: PubMed; PMID 21388967.
16. Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1122. doi:10.1186/s12885-018-5057-3 Cited in: PubMed; PMID 30445941.
17. Klöppel G, Perren A, Heitz P. U. Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas. *Deutsches Ärzteblatt;*100(28-29):1932–42.
18. Lee DW, Kim MK, Kim HG. Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Clin Endosc.* 2017;50(6):537–45. doi:10.5946/ce.2017.131 Cited in: PubMed; PMID 29207856.
19. Anlauf M, Bauersfeld J., Raffel A., Koch C. A., Henopp, T., et al. Insulinomatosis: A Multicentric Insulinoma Disease that Frequently Causes Early Recurrent Hyperinsulinemic Hypoglycemia. *american journal of surgical pathology.* 2009;33(3):339–46.
20. Mathur A, Gorden P, Libutti SK. Insulinoma. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1105–21. doi:10.1016/j.suc.2009.06.009 Cited in: PubMed; PMID 19836487.
21. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Ito S, Ogawa Y, Kobayashi M, Hanazaki K. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(6):829–37. doi:10.3748/wjg.v19.i6.829 Cited in: PubMed; PMID 23430217.
22. John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2016–22. doi:10.1111/jdv.13752 Cited in: PubMed; PMID 27422767.
23. Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Pedersen J, Knop FK, Holst JJ. The biology of glucagon and the consequences of hyperglucagonemia. *Biomark Med.* 2016;10(11):1141–51. doi:10.2217/bmm-2016-0090 Cited in: PubMed; PMID 27611762.
24. Schwartz RA. Glucagonoma and pseudoglucagonoma syndroms. *International Journal of Dermatology.* 1997;(36):81–9.
25. Tomassetti P, Migliori M, Lalli S, Campana D, Tomassetti V, Corinaldesi R. Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol.* 2001;12 (Suppl.2)95-99. doi:10.1093/annonc/12.suppl_2.s95 Cited in: PubMed; PMID 11762360.
26. Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, Schmitt A, Schlenger R, Raffel A, Krausch M, Gimm O, Eisenberger CF, Knoefel WT, Dralle H, Komminoth P, Heitz PU, Perren A, Klöppel G. Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinico-pathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol.* 2006;12(34):5440–6. doi:10.3748/wjg.v12.i34.5440 Cited in: PubMed; PMID 17006979.
27. Krainev AA, Mathavan VK, Klink DF, Saxe JM, Ong GKB, Murphy JK. Pancreatic neuroendocrine microadenomatosis presenting as a functional VIPoma. *J Surg Case Rep.* 2019;(6):1-3. doi:10.1093/jscr/rjz196 Cited in: PubMed; PMID 31275551.
28. John V. Verner, Ashton B. Morrison. Endocrine Pancreatic Islet Disease With Diarrhea: Report of a Case Due to Diffuse Hyperplasia of Nonbeta Islet Tissue With a Review of 54 Additional Cases. *Arch Intern Med.* 1974;133(3):492–500. doi:10.1001/archinte.1974.00320150166024
29. Adam N., Lim SS, Ananda V, Chan SP. VIPoma syndrome: challenges in management. *Singapore Medical Journal.* 2010;51(7):129–32.

30. Boutzios G, Kaltsas G. Clinical Syndromes Related to Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Front Horm Res.* 2015;4440–57. doi:10.1159/000382053 Cited in: PubMed; PMID 26303703.
31. Rinke A, Wiedenmann B, Auernhammer C, Bartenstein P, Bartsch DK, Begum N, Faiss S, Fottner C, Gebauer P, Goretzki P, Lynen Jansen P, Pöppel G, Scherübl H, Weber M. M., Gress TM, Pavel M. S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore [Practice guideline neuroendocrine tumors - AWMF-Reg. 021-27]. *Z Gastroenterol.* 2018;56(6):583–681. ger. doi:10.1055/a-0604-2924 Cited in: PubMed; PMID 29890561.
32. El Gabry M, Shehada S-E, Mourad F, Ruhparwar A, Lahner H, Dirkmann D, Thielmann M, Jakob H, Wendt D. Hedinger syndrome: first experience and two-year follow-up in patients with carcinoid heart disease. *J Thorac Dis.* 2019;11(8):3234–40. doi:10.21037/jtd.2019.08.71 Cited in: PubMed; PMID 31559025.
33. Lyubimova NV, Churikova TK, Kushlinskii NE. Chromogranin As a Biochemical Marker of Neuroendocrine Tumors. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(5):702–4. doi:10.1007/s10517-016-3254-0 Cited in: PubMed; PMID 27021085.
34. Marotta V, Zatelli MC, Sciammarella C, Ambrosio MR, Bondanelli M, Colao A, Faggiano A. Chromogranin A as circulating marker for diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms: more flaws than fame. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(1):R11-R29. doi:10.1530/ERC-17-0269 Cited in: PubMed; PMID 29066503.
35. Cunningham RT, Johnston C, Irvine, G. B., Buchanan, K. D., Johnston CF, Irvine GB, Buchanan KD. Serum neurone-specific enolase levels in patients with neuroendocrine and carcinoid tumours. *Clinica Chimica Acta.* 1992;212(3):123–31. doi:10.1016/0009-8981(92)90179-t Cited in: PubMed; PMID 1477975.
36. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA, Cohen MH, Minna JD, Gazdar AF. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet.* 1982;1(8272):583–5. doi:10.1016/s0140-6736(82)91748-2 Cited in: PubMed; PMID 6121182.
37. Baudin E, Gigliotti A, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *Br J Cancer.* 1998;78(8):1102–7.
38. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape U-F, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec J-Y, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D. ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):201–11. doi:10.1159/000472254 Cited in: PubMed; PMID 28391265.
39. Tellez MR, Mamikunian G, O'Dorisio TM, Vinik AI, Woltering EA. A Single Fasting Plasma 5-HIAA Value Correlates With 24-Hour Urinary 5-HIAA Values and Other Biomarkers in Midgut Neuroendocrine Tumors (NETs). *Pancreas.* 2013;42(3):405–10.
40. Kurita Y, Hara K, Kobayashi N, Kuwahara T, Mizuno N, Okuno N, Haba S, Yagi S, Hasegawa S, Sato T, Hosono K, Endo I, Shimizu Y, Niwa Y, Utsunomiya D, Inaba Y, Nakajima A, Kubota K, Ichikawa Y. Detection rate of endoscopic ultrasound and computed tomography in diagnosing pancreatic neuroendocrine neoplasms including small lesions: A multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;29(8):950–9. doi:10.1002/jhbp.1144 Cited in: PubMed; PMID 35362661.
41. Kim JH, Eun HW, Kim YJ, Lee JM, Han JK, Choi B-I. Pancreatic neuroendocrine tumour (PNET): Staging accuracy of MDCT and its diagnostic performance for the differentiation of PNET with uncommon CT findings from pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2016;26(5):1338–47. doi:10.1007/s00330-015-3941-7 Cited in: PubMed; PMID 26253257.

42. Lee L, Ito T, Jensen RT. Imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances, current status, and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(9):837–60. doi:10.1080/14737140.2018.1496822 Cited in: PubMed; PMID 29973077.
43. Phelps ME. PET: The Merging of Biology and Imaging into Molecular Imaging. *Journal of nuclear medicine.* 2000;41(4):661–81.
44. Krause BJ, Beyer T, Bockisch, A., Delbeke, D., Kotzerke J, Minkov V, Reiser M, Willich N. FDG-PET/CT in der Onkologie [Internet]. 2020 [updated 2020 Mar 31; cited 2023 Feb 17]. Available from: https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/html/tumo_pet_ct.php?navId=53
45. Binderup T, Knigge U, Loft A, Mortensen J, Pfeifer A, Federspiel B, Hansen CP, Højgaard L, Kjaer A. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, 123I-MIBG scintigraphy, and 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51(5):704–12. doi:10.2967/jnumed.109.069765 Cited in: PubMed; PMID 20395333.
46. Pabst HW, Frey KW. Die Szintigraphie in der Diagnostik der Bauchorgane. *Langenbecks Arch Chir.* 1968;322:139–49. ger. doi:10.1007/BF02453806 Cited in: PubMed; PMID 5758729.
47. Bodei L, Weber WA. Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors: From Agonists to Antagonists. *J Nucl Med.* 2018;59(6):907–8. doi:10.2967/jnumed.117.205161 Cited in: PubMed; PMID 29602817.
48. Ginj M, Zhang H, Waser B, Cescato R, Wild D, Wang X, Erchegyi J, Rivier J, Mäcke HR, Reubi JC. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for in vivo peptide receptor targeting of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(44):16436–41. doi:10.1073/pnas.0607761103 Cited in: PubMed; PMID 17056720.
49. Abi-Raad R, Lavik J-P, Barbieri AL, Zhang X, Adeniran AJ, Cai G. Grading Pancreatic Neuroendocrine Tumors by Ki-67 Index Evaluated on Fine-Needle Aspiration Cell Block Material. *Am J Clin Pathol.* 2019;1–8. doi:10.1093/ajcp/aqz110 Cited in: PubMed; PMID 31415691.
50. Perren A, Couvelard A, Scoazec J-Y, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, Gorbounova V, Gross D, Grossma A, Jense RT, Kulke M, Oeberg K, Rindi G, Sorbye H, Welin S. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology.* 2017;105(3):196–200. doi:10.1159/000457956 Cited in: PubMed; PMID 28190015.
51. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, Herder WW de, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115–54. doi:10.1007/s12022-022-09708-2 Cited in: PubMed; PMID 35294740.
52. Assarzagdegan N, Montgomery E. What is New in the 2019 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of the Digestive System: Review of Selected Updates on Neuroendocrine Neoplasms, Appendiceal Tumors, and Molecular Testing. *Arch Pathol Lab Med* (6):664–77. eng.
53. Popa O, Taban SM, Pantea S, Ploeanu AD, Barna RA, Cornianu M, Pascu A-A, Dema ALC. The new WHO classification of gastrointestinal neuroendocrine tumors and immunohistochemical expression of somatostatin receptor 2 and 5. *Exp Ther Med.* 2021;22(4):1179. doi:10.3892/etm.2021.10613 Cited in: PubMed; PMID 34475969.
54. Marcela S., Gönen M, Klimstra DS. The ENETS/WHO grading system for neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: a review of the current

- state, limitations and proposals for modifications. *Int J Endocr Oncol.* 2016;3(3):203–19. doi:10.2217/ije-2016-0006 Cited in: PubMed; PMID 30338051.
55. Rosen RD, Sapra A. *StatPearls: TNM Classification.* StatPearls Publishing. Treasure Island (FL); 2022 [cited 2020 Apr 1].
 56. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumours: Eight Edition.* 8th ed. Chichester: John Wiley & Sons Incorporated; 2017. 274 p. (Uicc). eng.
 57. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):793–814. doi:10.1016/j.suc.2019.04.014 Cited in: PubMed; PMID 31255207.
 58. Keim V, Klar E, Poll M, Schoenberg MH. Der pankreasoperierte Patient: Nachsorge, Diagnostik und Therapie. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(48):789–94. doi:10.3238/arztebl.2009.0789 Cited in: PubMed; PMID 20038981.
 59. Hill JS, McPhee JT, McDade TP, Zhou Z, Sullivan ME, Whalen GF, Tseng JF. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer.* 2009;115(4):741–51. doi:10.1002/cncr.24065 Cited in: PubMed; PMID 19130464.
 60. Sadot E, Reidy-Lagunes DL, Tang LH, Do RKG, Gonen M, D'Angelica MI, DeMatteo RP, Kingham TP, Groot Koerkamp B, Untch BR, Brennan MF, Jarnagin WR, Allen PJ. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case-Control Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1361–70. doi:10.1245/s10434-015-4986-1 Cited in: PubMed; PMID 26597365.
 61. Glanemann M, Bahra M, Neuhaus P. Pylorus-sparende Pankreaskopfresektion: Neuer Standard bei Tumoren [Pylorus-preserving pancreatic head resection: a new standard for tumors]. *Chirurg.* 2008;79(12):1107–14. ger. doi:10.1007/s00104-008-1571-1 Cited in: PubMed; PMID 18998104.
 62. Tewari M, editor. *Surgery for Pancreatic and Periapillary Cancer: Principles and Practice.* Singapore: Springer Singapore; Springer; 2018. 295 p. eng.
 63. Whipple A. O, Parsons, W., B., Mullins, C., R. Whipple original Treatment of carcinoma of the ampulla of vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763–79.
 64. Pedrazzoli, S., Beger, H. G., Obertop H, Adrén-Andberg A, Fernández-Cruz L, Henne-Bruns D, Lüttges J, Neoptolemos JP. A Surgical and Pathological Based Classification of Resective Treatment of Pancreatic Cancer: Summary of an International Workshop on Surgical Procedures in Pancreatic Cancer. *Digestive Surgery.* 1999;(16):337–45.
 65. Jilesen APJ, van Eijck CHJ, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ, van Dijkum EJM. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg.* 2016;40(3):715–28. doi:10.1007/s00268-015-3341-9 Cited in: PubMed; PMID 26608956.
 66. Hackert T, Hinz U, Fritz S, Strobel O, Schneider L, Hartwig W, Büchler MW, Werner J. Enucleation in pancreatic surgery: indications, technique, and outcome compared to standard pancreatic resections. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396(8):1197–203. doi:10.1007/s00423-011-0801-z Cited in: PubMed; PMID 21553230.
 67. Masui T. The Surgical Management of Non-Functioning Pancreatic Neuro-Endocrine Tumors. *Journal of the Pancreas.* 2018;(3):354–7.
 68. Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, Jensen RT, Poston GJ. When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):17–22. doi:10.1111/hpb.12225 Cited in: PubMed; PMID 24636662.
 69. Bacchetti S, Pasqual EM, Bertozzi S, Londero AP, Risaliti A. Curative versus palliative surgical resection of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a meta-

- analysis of observational studies. *Gland Surg.* 2014;3(4):243–51. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.05 Cited in: PubMed; PMID 25493256.
70. Grandhi MS, Lafaro KJ, Pawlik TM. Role of Locoregional and Systemic Approaches for the Treatment of Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(12):2273–82. doi:10.1007/s11605-015-2931-z Cited in: PubMed; PMID 26341823.
 71. Dieckhoff P, Runkel H, Daniel H, Wiese D, Koenig A, Fendrich V, Bartsch DK, Moll R, Müller D, Arnold R, Gress T, Rinke A. Well-differentiated neuroendocrine neoplasia: relapse-free survival and predictors of recurrence after curative intended resections. *Digestion.* 2014;90(2):89–97. doi:10.1159/000365143 Cited in: PubMed; PMID 25196446.
 72. Strosberg JR, Cheema A, Weber JM, Ghayouri M, Han G, Hodul PJ, Kvols LK. Relapse-free survival in patients with nonmetastatic, surgically resected pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of the AJCC and ENETS staging classifications. *Ann Surg.* 2012;256(2):321–5. doi:10.1097/SLA.0b013e31824e6108 Cited in: PubMed; PMID 22415420.
 73. Boninsegna L, Panzuto F, Partelli S, Capelli P, Delle Fave G, Bettini R, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M. Malignant pancreatic neuroendocrine tumour: lymph node ratio and Ki67 are predictors of recurrence after curative resections. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1608–15. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.030 Cited in: PubMed; PMID 22129889.
 74. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, Fletcher JG, Takahashi N, Fidler JL, Levy MJ, Huebner M. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery.* 2012;152(6):965–74. doi:10.1016/j.surg.2012.08.038 Cited in: PubMed; PMID 23102679.
 75. Uri I, Grozinsky-Glasberg S. Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Clin Diabetes Endocrinol.* 2018;4(16):1–10. doi:10.1186/s40842-018-0066-3 Cited in: PubMed; PMID 30009041.
 76. Bousquet C, Lasfargues C, Chalabi M, Billah SM, Susini C, Vezzosi D, Caron P, Pyronnet S. Clinical review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):727–37. doi:10.1210/jc.2011-2088 Cited in: PubMed; PMID 22170729.
 77. Zanini S, Renzi S, Giovinazzo F, Bermano G. mTOR Pathway in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor (GEP-NETs). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;111–16. doi:10.3389/fendo.2020.562505 Cited in: PubMed; PMID 33304317.
 78. Lee L, Ito T, Jensen RT. Everolimus in the treatment of neuroendocrine tumors: efficacy, side-effects, resistance, and factors affecting its place in the treatment sequence. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(8):909–28. doi:10.1080/14656566.2018.1476492 Cited in: PubMed; PMID 29757017.
 79. Pan J, Bao Q, Enders G. The Altered Metabolic Molecular Signatures Contribute to the RAD001 Resistance in Gastric Neuroendocrine Tumor. *Front Oncol.* 2020;10:546 (1-17). doi:10.3389/fonc.2020.00546 Cited in: PubMed; PMID 32373532.
 80. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J-S, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniwski P. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011;364(6):501–13. doi:10.1056/NEJMoa1003825 Cited in: PubMed; PMID 21306237.

81. Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3). *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(3):R67-R77. doi:10.1530/ERC-19-0400 Cited in: PubMed; PMID 31846429.
82. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Müller D, Baum RP. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J Nucl Med*. 2019;60(3):377–85. doi:10.2967/jnumed.118.215848 Cited in: PubMed; PMID 30115686.
83. Thang SP, Lung MS, Kong G, Hofman MS, Callahan J, Michael M, Hicks RJ. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(2):262–77. doi:10.1007/s00259-017-3821-2 Cited in: PubMed; PMID 28894897.
84. Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, Grozinsky-Glasberg S, Ahmadzadehfar H, Grana CM, Zandee WT, Cwikla J, Walter MA, Oturai PS, Rinke A, Weaver A, Frilling A, Gritti S, Arveschoug AK, Meirovitz A, Knigge U, Sorbye H. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(2):227–39. doi:10.1530/ERC-18-0424 Cited in: PubMed; PMID 30540557.
85. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, Helm J, Kvols L. First-Line Chemotherapy with Capecitabine and Temozolomide in Patients With Metastatic Pancreatic Endocrine Carcinomas. *Cancer*. 2011;117(2):268–75. doi:10.1002/cncr.25425 Cited in: PubMed; PMID 20824724.
86. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1189–94. doi:10.1056/NEJM198011203032101 Cited in: PubMed; PMID 6252466.
87. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie RC. A New Method Of Classifying Prognostic Comorbidity In Longitudinal Studies: Development And Validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;5(40):373–83.
88. McHugh ML. The chi-square test of independence. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(2):143–9. doi:10.11613/bm.2013.018 Cited in: PubMed; PMID 23894860.
89. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth*. 2019;22(4):407–11. doi:10.4103/aca.ACA_94_19 Cited in: PubMed; PMID 31621677.
90. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002;(127):T14-T16.
91. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch med Wochenschr*. 2004;129T1-T3. doi:10.1055/s-2004-836074
92. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Deutsches Ärzteblatt international*. 2011;108(10):163–9. doi:10.3238/arztebl.2011.0163
93. Tsutsumi K, Ohtsuka T, Fujino M, Nakashima H, Aishima S, Ueda J, Takahata S, Nakamura M, Oda Y, Tanaka M. Analysis of risk factors for recurrence after curative resection of well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors based on the new grading classification: Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; October 2013. 21. eng.
94. Krogh S, Grønbaek H, Knudsen AR, Kissmeyer-Nielsen P, Hummelshøj NE, Dam G. Predicting Progression, Recurrence, and Survival in Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Single Center Analysis of 174 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;131–7. doi:10.3389/fendo.2022.925632 Cited in: PubMed; PMID 35837305.

95. Rindi G. The ENETS guidelines: the new TNM classification system. *Tumori*. 2010;96(5):806–9. doi:10.1177/030089161009600532 Cited in: PubMed; PMID 21302636.
96. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, Gadde R, Stuart H, Ripat C, Livingstone AS, Sleeman D, Merchant N, Yakoub D. Pancreatic Neuroendocrine Tumors (panNETs): Analysis of Overall Survival of Nonsurgical Management Versus Surgical Resection. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(5):855–66. doi:10.1007/s11605-017-3365-6 Cited in: PubMed; PMID 28255853.
97. Gao Y, Gao H, Wang G, Yin L, Xu W, Peng Y, Wu J, Jiang K, Miao Y. A meta-analysis of Prognostic factor of Pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Sci Rep*. 2018;8(1):7271. doi:10.1038/s41598-018-24072-0 Cited in: PubMed; PMID 29739948.
98. Lee L, Ito T, Jensen RT. Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(12):1029–50. doi:10.1080/14737140.2019.1693893 Cited in: PubMed; PMID 31738624.
99. Feng T, Lv W, Yuan M, Shi Z, Zhong H, Ling S. Surgical resection of the primary tumor leads to prolonged survival in metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2019;17(1):54. doi:10.1186/s12957-019-1597-5 Cited in: PubMed; PMID 30898132.
100. Haugvik S-P, Janson ET, Österlund P, Langer SW, Falk RS, Labori KJ, Vestermark LW, Grønbaek H, Gladhaug IP, Sorbye H. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1721–8. doi:10.1245/s10434-015-5013-2 Cited in: PubMed; PMID 26678407.
101. Lee L, Igarashi H, Fujimori N, Hijioka M, Kawabe K, Oda Y, Jensen RT, Ito T. Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: a single-center retrospective study. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(12):1131–8. doi:10.1093/jjco/hyv143 Cited in: PubMed; PMID 26378090.
102. Roviello G, Zanotti L, Venturini S, Bottini A, Generali D. Role of targeted agents in neuroendocrine tumors: Results from a meta-analysis. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(9):883–8. doi:10.1080/15384047.2016.1210735 Cited in: PubMed; PMID 27414404.
103. Lv Y, Han X, Xu X-F, Ji Y, Zhou Y-H, Sun H-C, Zhou J, Fan J, Lou W-H, Huang C. Risk factors affecting prognosis in metachronous liver metastases from WHO classification G1 and G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after initial R0 surgical resection. *BMC Cancer*. 2019;19(1):335. doi:10.1186/s12885-019-5457-z Cited in: PubMed; PMID 30961559.
104. Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? *Curr Oncol Rep*. 2021;23(4):43. doi:10.1007/s11912-021-01029-7 Cited in: PubMed; PMID 33719003.
105. Capdevila J, Hernando J, Perez-Hoyos P, Roman-Gonzalez A, Grande E. Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Active Treatment with Placebo in Metastatic Neuroendocrine Tumors. *Oncologist*. 2019;(24):e1315-e1320.
106. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3063–72. doi:10.1200/JCO.2007.15.4377 Cited in: PubMed; PMID 18565894.
107. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, Cadiot G, Wolin EM, Capdevila J, Wall L, Rindi G, Langley A, Martinez S, Blumberg J, Ruzniewski P.

- Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224–33. doi:10.1056/NEJMoa1316158 Cited in: PubMed; PMID 25014687.
108. Palmieri L-J, Dermine S, Barré A, Dhooge M, Brezault C, Cottreau A-S, Coriat R. Medical Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *J Clin Med.* 2020;9(6). doi:10.3390/jcm9061860 Cited in: PubMed; PMID 32549203.
 109. Rinke A, Müller H-H, Schade-Brittinger C, Klose K-J, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape U-F, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4656–63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510 Cited in: PubMed; PMID 19704057.
 110. Mathis S, Gartlehner G. Kohortenstudien [Cohort studies]. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158(5-6):174–9. ger. doi:10.1007/s10354-008-0516-0 Cited in: PubMed; PMID 18421560.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle herzlichst bei Frau Professor Dr. Klinkhammer-Schalke für die gemeinsame Erarbeitung der Thematik, die enthusiastische Betreuung und überaus hilfsbereite Begleitung durch die gesamte Promotion bedanken.

Zudem gilt mein Dank Herrn Dr. Gerken, der mich mit zahlreichen Besprechungen und Videokonferenzen auch in pandemischen Zeiten sicher an den Tücken einer Promotionsarbeit vorbeiführte und der mich in jeder Sitzung mit seiner immerwährenden guten Laune ansteckte.

Ebenso bedanke ich mich an dieser Stelle bei dem gesamten Team des Tumorzentrums Regensburg für die freundliche Unterstützung und Hilfestellung in allen Belangen der Promotion.

Herrn Prof. Dr. Fürst möchte ich vielmals für die Beurteilung dieser Arbeit und sein Engagement als Zweitgutachter danken.

Des Weiteren möchte ich Frau Prof. Dr. Rau und Frau Dr. Gump für die tatkräftige Unterstützung durch ihre fachliche Expertise und aufrichtige Motivation und Begeisterung danken, mit der sie diese Promotion begleitet haben.

Außerdem gilt ein besonderer Dank den Hausärzten Dr. Kroehling, Dr. Lunz und Dr. Burger sowie dem gesamten Praxisteam in Laaber, die mich in der Endphase der Promotion in jeder Hinsicht unterstützten und mich in ihre Praxis aufnahmen, als wäre ich ein Familienmitglied.

Zu guter Letzt gilt mein aufrichtiger Dank meinen Eltern, meiner Schwester Evelyn und ihrem Partner Tobias, meiner kleinen Nichte Laura und vor allem meinem Verlobten Timon, Sie haben mich durch die Höhen und Tiefen meiner medizinischen Laufbahn getragen und mich allzeit tatkräftigst unterstützt. Tausend Dank auch an meine Freundinnen und Freunde, die mir stets ein offenes Ohr geliehen und mir viel Verständnis geschenkt haben.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt

Ort, Datum

Unterschrift