

Aus der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-,
Transplantations- und
Kinderchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Becker)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**ERGEBNISSE DER CHIRURGISCHEN THERAPIE
NEUROENDOKRINER PANKREASTUMOREN UND
EVALUATION EINES NEUEN GRADING-SYSTEMS**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
SARAH GRÄWER
aus **Herten**
Kiel **2021**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Braun
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Mark Ellrichmann
Tag der mündlichen Prüfung: 20.01.2022
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 01.10.2021

gez.: Prof. Dr. med. Christoph Röcken
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

- 1.1 Definition der neuroendokrinen Pankreastumoren (PNETS)
- 1.2 Epidemiologie
- 1.3 Einteilung
- 1.4 Pathologie zur Klassifikation
- 1.5 Klinisches Management von PNETS
- 1.6 Prognose von PNETS
- 1.7 Stand der Forschung
- 1.8 Fragestellung

2 Patienten und Methoden

- 2.1 Patientenkollektiv
- 2.2 Studiendesign und Vorgehen
 - 2.2.1 Studiendesign
 - 2.2.2 Studienvorgehen
 - 2.2.3 Histopathologische Analyse der Resektate analog der ENETS Klassifikation
 - 2.2.4 Überlebensanalyse der Studie

3 Statistische Analysen und Ergebnisse

- 3.1 Ergebnisse
 - 3.1.1 Alter des Patientenkollektivs
 - 3.1.2 Leit- und Nebensymptome
 - 3.1.3 Risikofaktoren und weitere Merkmale der Patienten
 - 3.1.4 Diagnostik sowie Risikoabschätzung bei dem Patientenkollektiv
 - 3.1.5 Operationsart
 - 3.1.6 Komplikationen bei dem Patientenkollektiv
 - 3.1.7 Histologie des Präparates
 - 3.1.8 Follow-up
- 3.2 Datenanalyse und statistische Überlegungen
- 3.3 Zusammenfassung der Fallverarbeitung

4 Diskussion

5 Zusammenfassung

| | |
|----------|----------------------------------|
| 6 | Literaturverzeichnis |
| 7 | Anhang |
| 7.1 | Abbildungen |
| 7.2 | Tabellen |
| 7.3 | Abkürzungsverzeichnis |
| 8 | Danksagung |
| 9 | Eidesstattliche Erklärung |

1 Einleitung

Pankreastumore haben generell eine schlechte bis mittlere Überlebensrate von 8 bis 22 Monaten bei R1/2 Resektion. Die mediane Überlebenszeit eines Pankreaskarzinoms liegt nach R0-Resektion zwischen 17 und 28 Monaten. Diese Prognose bezieht sich meist auf Adenokarzinome oder andere tumoröse Veränderungen in den pankreatischen Drüsenzellen. Hiervon sollte man die selteneren neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems abgrenzen, da sie sich sowohl in ihrer Klinik als auch in Hinblick auf ihre Prognose von den klassischen Karzinomen erheblich unterscheiden.

Der Begriff des Karzinoids, obwohl in der medizinischen Terminologie gut etabliert, reichte nicht mehr aus, um dem gesamten morphologischen und biologischen Spektrum der Neoplasien des disseminierten neuroendokrinen Zellsystems gerecht zu werden. Seit 2000 wird in der WHO-Klassifikation der übergeordnete Begriff des neuroendokrinen Tumors und des neuroendokrinen Karzinoms benutzt. Es wird zwischen neuroendokrinen Tumoren mit benignem Verhalten, niedrig malignem Verhalten und hoch malignem Verhalten unterschieden.

Aufgrund des seltenen Vorkommens der NETs und der geringen Patientenversorgung gab es lange Zeit keine passenden Richtlinien in der Diagnostik und Therapie. Im Jahr 2004 wurde eine Arbeitsgruppe, die Europäische neuroendokrinen Tumoren Society (ENETS), gegründet und die Mitglieder der Gesellschaft haben an einem neuen Grading System und an entsprechenden Richtlinien für die Behandlung betroffener Patienten gearbeitet.

Da die chirurgische Entfernung des Tumors als vielversprechendes Therapieverfahren diskutiert wird, untersuchten wir retrospektiv die Patienten, die in der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel an einem neuroendokrinen Pankreastumor operiert wurden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Validierung der PNET Klassifikation und beschäftigt sich mit der Frage nach einer prognostischen Relevanz des von der ENETS vorgeschlagenen TNM und Grading System.

1. Definition der neuroendokrinen Pankreastumoren

Die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien entstehen aus dem disseminierten, neuroendokrinen Systems (GEP-System). Die neuroendokrinen Tumoren des GEP-Systems sind durch die Expression zelltypspezifischer Peptidhormone und genereller Marker (Synaptophysin, Chromogranin-A) charakterisiert. Neuroendokrine Tumore sind speziell und selten. Sie sind auch

unter den Begriffen Karzinoid und Inselzelltumor bekannt. Generell handelt es sich um Tumoren mit histologisch endokrinem Aufbau. Die NET des Pankreas sind zu 50 bis 60 % hormonell aktiv und werden von den nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren des Pankreas (NFPT) ohne hormonelle Symptomatik abgegrenzt. Insulinome sind die bekanntesten funktionellen endokrinen Tumoren des Pankreas. Sie sind verantwortlich für schnelle Hypoglykämie durch autonome Insulin-Überproduktion. Ein gehäuftes Auftreten findet man beim Syndrom der multiplen endokrinen Neoplasie (MEN1-Syndrom).

2. Epidemiologie

Neuroendokrine Tumoren des Pankreas (PNETs) sind eine seltene Erkrankung mit einer Epidemiologie von $< 0,1-1,5/100\ 000$ Einwohner in Mitteleuropa/ Jahr. Die Prävalenz der endokrinen Pankreastumoren beträgt etwa $1/100.000$. Mit einer Inzidenz von ungefähr $1/100.000$ Einwohner und Jahr stellen neuroendokrine Tumore des gasteroenteropankreatischen Systems eine seltene Erkrankung dar. Endokrine Pankreastumoren machen nur ein bis zwei Prozent aller Pankreastumore aus und können in jedem Alter auftreten, allerdings vorwiegend im Erwachsenenalter. Aufgrund verbesserter medizinischer Untersuchungsmethoden gibt es inzwischen mehr Neuerkrankungen von neuroendokrinen Tumoren (NET). Eine Ursache für die erhöhte Rate ergibt sich aus Zufallsbefunden.

3. Einteilung

Tumore des disseminierten neuroendokrinen Systems sind durch einen gemeinsamen Phänotyp charakterisiert, unterscheiden sich aber hinsichtlich ihrer Morphologie und endokrinologischer Symptomatik. Darauf aufbauend wurde eine morfo-funktionelle Klassifikation 2004 von der World Health Organisation (WHO) vorgestellt.

Da die neuroendokrinen Tumore selten vorkommen, gab es lange Zeit nur eine grobe Einteilung. Eine frühe Einteilung erfolgte nach der funktionellen Aktivität in hormonell- aktiv oder hormonell- inaktiv. Etwa 35 Prozent bis 50 Prozent der neuroendokrinen Tumore im Pankreas sind nicht-funktionell. Die bekanntesten funktionellen Tumoren des Pankreas sind das Insulinom und das Gastrinom, auch Zollinger-Ellison-Syndrom genannt. Lange Zeit lag unter pathologischen Gesichtspunkten eine Klassifikation nach der Dignität von hoch bis niedrig differenziert vor (Vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Frühe Einteilung der PNET nach Dignität

| Klassifikation der PNET | Zell- Differenzierung | Dignität |
|-------------------------|--|-----------------|
| 1a | Hoch differenzierter neuroendokriner Tumor | Benigne, unklar |
| 1b | Hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom | Niedrig maligne |
| 2 | Niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom | Hoch maligne |

Die Einteilung unter dem Oberbegriff Karzinoid beziehungsweise Inselzelltumor gehört mittlerweile der Vergangenheit an, da durch die Klassifikation der WHO diese Neoplasmen als neuroendokrine Tumore (NET) bezeichnet wurden. Die WHO-Klassifikation hat diesen Unterschieden Rechnung getragen und klassifizierte die neuroendokrinen Tumore nach einem einheitlichen Vorgehen. Die Einteilung nach WHO trifft eine Unterteilung in gut differenzierte neuroendokrine Tumore, gut differenzierte neuroendokrine Karzinome und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome. Die Unterscheidungskriterien beinhalten Lokalisation und Größe des Primärtumors, Differenzierungsgrad, Proliferationsindex, Invasion von Gefäßen und Nerven sowie das Vorhandensein von Metastasen. Es wurde eine Einteilung in TNM (Tumor-, Nodal- und Metastasen- Stadium) verwendet.

Tabelle 2: WHO-Klassifikationen der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien, im Vergleich

| WHO 1980 | WHO 2000 | WHO 2010 |
|---|---|---|
| Karzinoid | hoch differenzierter neuroendokriner Tumor | neuroendokriner Tumor G1 (Karzinoid) |
| | hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom | G2 |
| | gering differenziertes (kleinzelliges) neuro- endokrines Karzinom | (klein- oder großzelliges) neuroendokrines Karzinom G3 |
| Mukokarzinoid gemischtes Karzinoid- Adenokarzinom | gemischtes endokrin- exokrines Karzinom | gemischtes adeno- neuroendokrines Karzinom |
| pseudotumoröse Läsion | Tumor-ähnliche Läsion | hyperplastische und präneoplastische Läsion |

Um die Nomenklatur weiter zu vereinheitlichen, wurde dann von der 2004 gegründeten European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) der Vorschlag einer TNM-Stadien-Einteilung und Graduierung gastroenteropankreatischer NET vorgelegt. Es erfolgte eine Einteilung der PNETS von T1 bis T4, wobei T1 sich auf das Pankreas beschränkt (also der Tumor unter 2 cm ist) und es bei einem T4 Stadium zur Tumorausbreitung mit Infiltration großer Gefäße oder Nachbarorgane (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) gekommen ist. T2 beschränkt sich noch auf das Pankreas bei einer Größe von 2-4 cm und bei T3 ist der Tumor über 4 cm groß und es kann sich eine Invasion ins Duodenum oder die Gallengänge zeigen. TX bedeutet, dass der Primärtumor nicht zu beurteilen ist. T0 heißt, dass kein Primärtumor nachweisbar ist. Im Jahre 2009 wurde eine TNM-Klassifikation der wichtigsten malignen Tumoren in der der American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (AJCC/UICC) vorgestellt, die mit der Einteilung durch ENETS Ähnlichkeiten aufwies. Anfänglich noch auf den Verdauungstrakt allgemein bezogen, unterschieden sich die beiden TNM Klassifikationen in der Definition der T-Stadien von NET des Pankreas und der Appendix. Durch eine Arbeitsgruppe unter Professor Klöppel erfolgte 2009 ebenfalls eine TNM Klassifikation speziell für die PNETS, nach Größe und der Begrenzung des Tumors im Pankreas. Außerdem wurde ein neues Grading speziell für die pankreatischen NETS vorgestellt entsprechend der Mitosenanzahl oder des Ki-67-Index.

Tabelle 3: PNETS- TNM- Klassifikation unter pathologischen Gesichtspunkten der Universität zu Kiel

| T Stadium (TNM) | Größe | Lokalisation |
|-----------------|---------|---|
| T1 | < 2cm | Pankreas begrenzt |
| T2 | 2- 4 cm | Pankreas begrenzt |
| T3 | > 4 cm | Infiltration des Duodenum und der Gallengänge |
| T4 | > 4 cm | Infiltration großer Gefäße, Magen, Milz, Colon, Nebennieren |

Im Rahmen von ENETS-Konsensus-Treffen wurden die verschiedenen Grading Systeme betrachtet und weiter überarbeitet, basierend auf dem Ki-67(MIB-1)-Index und/oder dem histologischen Nachweis von Mitosen um ein einheitliches proliferationsbasiertes Grading von PNETS zu erhalten.

1.4 Pathologie zur Klassifikation

Tumoren der endokrinen Pankreaszellen wurden erstmals von Nicholls und Fabozzi beschrieben. Die Ursprungszellen von PNETS sind epithelial und finden sich in der Submukosa oder in den C-Zellen. Die PNETs haben histologisch ein relativ homogenes Erscheinungsbild. Gut differenzierte neuroendokrine Tumore zeigen ein solides, trabekuläres oder auch gyriformes drüsenähnliches Muster, mit ziemlich regelmäßigen Kernen und feinkörnigem Zytoplasma. Einige Kerne weisen ein granuläres Chromatin (Salz-und-Pfeffer-Chromatin) auf. Diese Tumoren wurden traditionell als Karzinoid und neuroendokrine Inselzellen-Tumoren bezeichnet. Die meisten PNETS haben ein malignes Potenzial, das in der Regel von der Primärtumorgroße abhängt. Tumoren unter 2 cm sind in aller Regel benigne. G1 Tumore wachsen zudem langsam. PNETS metastasieren vorwiegend in die Leber. Etwa 10% der PNETs treten im Rahmen eines familiär vererbtem Syndroms auf (MEN1-Syndrom, Von-Hippel-Lindau Erkrankung (VHL), Neurofibromatose Typ 1 (NF-1)). Einige zeigen einen Gendefekt mit Chromosomenveränderungen. Bei schlecht differenzierten PNETS ist eine p53 Abnormität wiederholt nachgewiesen worden sowie ein vermehrtes Vorkommen vom CCND1 Oncogen (Cyclin D1). In 90 % der Fälle können Rezeptoren für Somatostatin nachgewiesen werden, insbesondere für die Subtypen 2a und 5. Außerdem wurde das Ki-67 Antigen nachgewiesen, auf das wir später noch eingehen werden. Neuroendokrine Zellen haben zum Teil Ähnlichkeiten mit Neuronen. Sie produzieren und speichern regulatorische Neuropeptide oder Hormone, die entsprechende Symptome auslösen können.

1.5 Klinisches Management von PNETS

Beschwerden äußern sich in den meisten Fällen durch Oberbauchschmerzen, Diarrhoe oder durch Schwäche bis hin zu ungewolltem Gewichtsverlust. Typische Symptome findet man zumeist eher bei den hormonproduzierenden Tumoren. Bei den funktionell aktiven Tumoren wird die Symptomatik hauptsächlich durch das sezernierende Hormon bestimmt. In weniger als der Hälfte der Fälle ist der Tumor als Erstsymptom tastbar. Mehr als 95% der diagnostizierten NET sind sporadische Tumoren.

Neben der Basis- Diagnostik bei neuroendokrinen Tumoren wird bei Verdacht auf einen PNET empfohlen, die 5-Hydroxy-Indolessigsäure im 24-h-Sammelurin und je nach klinischem

Beschwerdebild eine Hormonbestimmung durchzuführen. Als Serummarker bei allen neuroendokrinen Tumoren hat sich die Bestimmung des Chromogranins A etabliert.

Tabelle 4: NET - hormonelle Hypersekretionssyndrome mit typischer Symptomatik

| NET | Leitsymptome | Biochemische Diagnostik | Malignität |
|---|---|---|------------|
| Insulinom | Nüchtern-Hypoglykämie | Nüchtern-Glukose, Insulin, Fastentest, verlängerter OGTT | 10 % |
| Karzinoid-Syndrom | Diarrhoe, Flush, Bronchospasmus | 5-OH-Indolessigsäure im 24-Std.-Urin | |
| WDHH-Syndrom (VIPom, Verner- Morrison S.) | Wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie | VIP-Konzentration im Plasma | 40-70 % |
| Gastrinom (Zollinger- Ellison Syndrom) | Rezidivierende Ulcera, Diarrhoe | Gastrin, Säuresekretionsanalyse, Sekretintest | 60-90 % |
| Glucagonom | Nekrolytisches, migratorisches Erythem, Gewichtsverlust, diabetogene Stoffwechsellage | Glucagon-Konz. im Plasma, Aminosäuren im Plasma (Hypoaminoacidämie, vor allem Glycin und Alanin) | 50-80 % |
| Somatostatinom | Hyperglykämie, Cholelithiasis, Diarrhoe, Steatorrhoe | Somatostatin i. Plasma | 70 % |

Als Standardverfahren zur Primärtumorlokalisation wird häufig die CT angewendet, mit einer Erfolgsquote von 22 bis 45 % und einer Sensitivität von etwa 79 %. Daneben werden die MRT und Endosonographie (EUS) angewandt sowie die Octreotid-Szintigraphie/ Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie und Positronenemissionstomographie (PET, PET/CT).

Im Rahmen einer Screening-Endoskopie kann meist keine komplette Entfernung des Tumors durchgeführt (z.B. Schlingenresektion als endoskopische mukosale Resektion (EMR)). Die Therapie der Wahl eines neuroendokrinen Bauchspeicheldrüsentumors besteht in der Regel in

der operativen Entfernung, da sie letztendlich die einzig wirklich kurative Option bietet. Ergänzend bedarf es einer symptomatischen Therapie. Bei Tumoren kleiner als 10 mm sind Metastasen selten, beim fortgeschrittenen Stadium empfiehlt die ENETS-Leitlinie daher eine Resektion des Tumors.

Tabelle 5: Neuroendokrine Tumore und ihre Therapie

| Neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems | Therapie |
|--|--|
| Gastrinom | PPI $\geq 2 \times 2$ Standarddosen/d + Somatostatinanaloga, ggfs. Tumorresektion |
| Karzinoidsyndrom (eher im Appendix) | Tumorresektion oder bei Inoperabilität bzw. Filiae Somatostatinanaloga (z.B. Octreotid = Sandostatin®) |
| Insulinom | Adenomentfernung |
| Glukagonom | Operativ oder Somatostatinanaloga |
| Somatostatinom | Operativ, symptomatische Therapie |
| Verner-Morrison-Syndrom | Operativ oder Somatostatinanaloga, evtl. Chemotherapie |

Bei der Operation wird eine Duodenopankreatektomie bzw. modifizierte Whipple Operation durchgeführt mit dem Ziel einer R0 Resektion. Bei einigen früh erkannten, lokal begrenzten Tumoren kann es genügen, nur den Tumor zu entfernen (Enukleation). Bei Malignität wird eine umgebende Lymphknotenentfernung durchgeführt. Einige der PNETs sprechen gut auf Chemotherapie an. Durch Somatostatinanaloga kann die Hormonwirkung beim Karzinoidsyndrom, Gastrinom, Glukagonom und Verner-Morrison-Syndrom reduziert werden.

1.6 Prognose von PNETS

Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts sind eine heterogene Gruppe von gutartigen und malignen Neoplasien. Die Langzeitprognose der PNETS ist im Vergleich zu den klassischen Pankreaskarzinomen deutlich besser. Aufgrund des anderen Verhaltens und des langsameren Wachstums der neuroendokrinen Pankreastumoren ist die Prognose sowohl beim kurativem wie auch beim palliativem Ansatz wesentlich besser als beim klassischen Bauchspeicheldrüsenkrebs.

Die 10-Jahres-Überlebensrate kann bei 90% liegen, sofern bei der Diagnose des PNET keine Metastasen vorliegen. Die 5-Jahres-Überlebensrate von neuroendokrinen Pankreastumoren allgemein beträgt in etwa 44 Prozent bis 63 Prozent, nach RO Resektion beträgt sie 50-70%. Nach primärer Diagnostik sind neben der Lokalisation des Tumors weitere prognostische Faktoren wie das TNM-Stadium, das Staging, die Histologie sowie die Differenzierung des Tumors von Bedeutung. Wichtiger prognostischer Faktor ist die Lebermetastasierung. Bei Metastasierung oder bei palliativen Fällen kann die Überlebenszeit durch die Chemoembolisation oder Radiofrequenzablation deutlich verlängert werden. Es gibt auch Studien, die zeigen, dass Patienten mit Fernmetastasen eine Gesamt-5-Jahres-Überlebensrate von 38,5% haben können.

1.7 Stand der Forschung

Neuroendokrine Pankreastumoren werden durch die moderne bildgebende Diagnostik und Hormonanalytik zunehmend häufiger diagnostiziert. Etwa 60 Prozent bis 80 Prozent der Gastrinome, 10 Prozent der Insulinome sowie 70 Prozent der übrigen neuroendokrinen Pankreastumoren sind maligne. Da die chirurgische Entfernung der PNETS den einzigen kurativen Ansatz der Therapie darstellt, ist es von besonderem Interesse, welchen Erfolg die Operation bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate hat. Adjuvante oder alternative Therapieverfahren wie Chemotherapie und Zytoreduktion werden noch diskutiert.

Histologische Klassifikation, Grading (Mitoseanzahl und Ki-67 Index) sowie die TNM Klassifikation stellen wichtige Prognosefaktoren dar. Die Staging Einteilungen des American Joint Cancer Committee (AJCC) und der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) können noch spezialisiert oder validiert werden.

1.8 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse. In dieser Arbeit wurden die klinischen Daten von 33 Patienten mit einem neuroendokrinen Pankreastumor retrospektiv analysiert. Diese Patienten wurden alle aufgrund des neuroendokrinen Pankreastumors im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, zwischen 1994 und 2009 operiert. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation der TNM Klassifikation und des Grading-Systems hinsichtlich einer prognostischen Relevanz (Überleben, rezidivfreies Überleben) an einem definierten Patientengut einer universitären Klinik.

2 Patienten und Methoden

Eine prognostische Wertung der neuroendokrinen Neoplasien im Pankreas wurde lange nach den Kriterien der WHO vorgenommen.

Tabelle 6: WHO-Klassifikation neuroendokriner Neoplasien

| Grading nach WHO 2010 | Histologischer Differenzierungsgrad | Grading Ki 67-Index | Mitoserate |
|---|-------------------------------------|---------------------|---------------|
| NET G1 | hoch | $\leq 2\%$ | $< 2/10$ HPF |
| NET G2 | hoch | 3–20% | 2–20/10 HPF |
| NEC G3 – großzellig – kleinzellig | gering | $> 20\%$ | $> 20/10$ HPF |
| MANEC | gering | - | - |
| Vorläuferläsionen | gut | - | - |

Am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, wurden 33 Patienten zwischen den Jahren 1994 bis 2009 mit einem NET des Pankreas operativ behandelt. Diese Patienten haben wir statistisch erfasst und ihre Akten und Werte miteinander verglichen. Zielparameter waren die Ergebnisse der chirurgischen Therapie und das Langzeitüberleben in Abhängigkeit vom histologischen Grading. Das Grading und unsere Ergebnisse haben wir beim 127. Kongress der Deutsche Gesellschaft für Chirurgie vorgestellt. Wir haben das Grading an den Präparaten auch aus früheren Jahren nach dem aus Tabelle 1 aufgezeigtem Schema analysiert. In Zusammenarbeit mit Dr. Freitag-Wolf wurden die gesammelten Daten mit Hilfe des statistischen Programms SPSS aufgearbeitet und die daraus gewonnen Ergebnisse durch statistische Methoden dargestellt.

2.1 Patientenkollektiv

Das gewählte Patientenkollektiv umfasste insgesamt 33 weibliche und männliche Patienten im Alter von 26 bis 84 Jahren, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, in den Jahren 1994 bis 2009 am Pankreas operiert wurden und deren Tumor pathologisch als neuroendokrin eingestuft wurde. Die klinischen Daten wurden aus den archivierten

Patientenakten gewonnen. Die histologischen Daten wurden entweder aus einem pathologischen Register übernommen oder nachträglich errechnet und bestimmt. Es wurden folgende Daten in einer Excel Tabelle erhoben: Alter und Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Blutgruppe, Gewicht und Größe, BMI, ASA, präoperative Cholestaseparameter, präoperative Diagnostikverfahren, Art der Operation, Dauer der Operation und Dauer des perioperativen Aufenthalts, Histologie des Tumors und Überlebensstatus. Der Fokus lag somit auf chirurgisch relevanten klinischen Fakten, sowie pathologischen Merkmalen (Tumorgröße, -ausbreitung, -art, Metastasenausbreitung, Infiltration in Gefäße usw.). Es wurde versucht, sich auf das Gesamtfinden des Patienten vor der Operation zu berufen, indem die Nebendiagnosen und die Medikamenteneinnahme vor der Operation berücksichtigt wurden.

Tabelle 7: Vorerkrankungen der gewählten Patienten zur Risikoabschätzung für die ASA Klassifikation

| Nebendiagnose, Voroperation | Anzahl der Patienten in der Studie |
|---|------------------------------------|
| Hypertonie | 12 |
| Adipositas | 1 |
| Hyperproteinämie, Steatosis hepatis | 5 |
| Diabetes mellitus | 3 |
| Zystenleber, -niere | 3 |
| Niereninsuffizienz | 2 |
| Aortenklappenersatz | 2 |
| Herzrhythmusstörung | 4 |
| Schrittmacher, Stent | 2 |
| KHK | 5 |
| Z.n. Herzinfarkt | 1 |
| COPD, respiratorische Insuffizienz | 2 |
| Mitralklappen- oder Aortenklappeninsuffizienz | 2 |
| Z.n. Cholezystektomie | 5 |
| Biliodigestinaler Stent | 2 |
| Z.n. Sigma-/ Rektum-OP | 2 |
| Z.n. Appendektomie | 3 |
| Z.n. TUR/ Blasen OP/ Prostata OP | 4 |
| Hysterektomie bzw Unterleibs-OP | 7 |
| Mamma-CA | 1 |

| | |
|----------------------------------|---|
| Refluxösophagitis | 2 |
| Z.n. Pneumonie, Tuberkulose, LAE | 3 |
| Bekannter Alkoholabusus | 1 |
| Nikotinabusus | 7 |
| Allergien | 5 |
| Thrombose | 2 |
| Sarkoidose | 1 |
| Z.n. Chemo / Strahlentherapie | 1 |
| Epilepsie | 1 |
| Keine Nebendiagnose | 1 |
| Keine Voroperation | 6 |
| Kleine Voroperation | 7 |

2.2 Studiendesign und Vorgehen

2.2.1 Studiendesign

Es handelte sich um eine chirurgisch-statistische Arbeit mit einem wesentlichen Schwerpunkt in der Histologie. Das Grading wurde publiziert und im Rahmen der ENETs evaluiert. In dieser Arbeit wurden die klinischen Daten von 33 Patienten mit einem neuroendokrinen Pankreastumor retrospektiv analysiert.

2.2.2 Studienvorgehen

Die Liste der Patienten, die an der Klinik für Allgemeine, Viszeral-, Thorax-, Transplantations- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, seit 1994 an einem endokrinen Tumor des Pankreas operiert wurden, konnte der Datenbank des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, für diese Arbeit entnommen werden. Informationen zu den klinischen Symptomen, der Krankengeschichte und der Operation wurden retrospektiv aus den archivierten chirurgischen Patientenakten entnommen. Die gewonnenen Daten wurden dann in eine Excel Tabelle eingefügt, um sie zu einem späteren Zeitpunkt vergleichbar zu machen. Nach Erhebung der perioperativen Daten wurden die Hausärzte und teilweise auch die Patienten selber kontaktiert, um die

Krankengeschichte nach Entlassung des Patienten aus der chirurgischen Behandlung zu vervollständigen und somit ein Follow-up zu gewinnen. Hierbei war vor allem von Interesse, ob der Patient zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal an einem Rezidiv erkrankte oder ob er verstarb. In einigen Fällen konnte die Gelegenheit genutzt werden, persönlich mit betroffenen Patienten über ihr Befinden zu sprechen.

2.2.3 Histopathologische Analyse der Resektate analog der ENETS Klassifikation

Für diese Studie war insbesondere die Pathologie von Bedeutung. Basierend auf chirurgische Proben, gab es bereits eine erste histopathologische Einteilung. Zum Teil waren die Ergebnisse nicht mehr zeitgemäß, da sich im Laufe der Zeit die neue Grading Einteilung etabliert hatte. Wir haben die histopathologischen Resektate des Patientenkollektivs bezugnehmend auf das neue TNM und Grading Systems neu einsortiert.

Tabelle 8: TNM und Grading System

| TNM | Stadium | Grading |
|--|-------------------------------|--|
| T1: Tumor intrapankreatisch <2 cm | Stadium I: T1 N0 M0 | G1: <2 Mitosen pro 2mm ² bzw. Ki-67 Index ≤2% |
| T2: Tumor intrapankreatisch 2-4 cm | Stadium IIa: T2 N0 M0 | G2: 2-20 Mitosen pro 2mm ² bzw. Ki-67 Index 3-20% |
| T3: Tumor intrapankreatisch >4 cm oder Invasion des Duodenums oder Hauptgallengang | Stadium IIb: T3 N0 M0 | |
| T4: Tumor infiltriert Nachbarorgane oder große Gefäße | Stadium IIIa: T4 N0 M0 | G3: >20% Mitosen bzw. Ki-67 > 20% |
| N0: keine Lymphknotenmetastasen | Stadium IIIb: jedes T, N1, M0 | |
| N1: regionale Lymphknotenmetastasen | Stadium IV: jedes T, N1, M1 | |
| M0: keine Fernmetastasen | | |
| M1: Fernmetastasen | | |

Der Differenzierungsgrad des Tumors und das Grading wurden noch einmal überarbeitet. Hierzu wurden die Mitosen pro mikroskopischem Hauptgesichtsfeld (high power field, HPF) und der Ki-67-Index (%) bestimmt. Die Anzahl der Mitosen soll eine Aussage über die differenzierten Tumor mit 2- 20 Mitosen pro HPF mit einem Ki-67-Index von 3 bis 20 Prozent. Die schlecht oder niedrig differenzierten Tumore wurden mit G3 graduiert. Bei ihnen wurden mehr als 20 Mitosen pro HPF gefunden und/ oder ein Ki-67-Index von mehr als 20 Prozent. Wenn der Differenzierungsgrad nicht bestimmt werden konnte, entsprach dies einem GX. Malignität des Tumors machen. Das Antigen Ki-67 diente als Proliferationsmarker. Das histopathologische Grading erfolgte in 3 Stufen: G1 steht für einen gut differenzierten Tumor mit weniger als zwei Mitosen pro 10 HPF und/ oder einem Ki-67-Index von kleiner oder gleich zwei Prozent. G2 entsprach einem mäßig differenzierten Tumor und G3 einer schlechten Differenzierung.

Tabelle 9: Vorschlag für ein neues Grading der PNET („Proposal for a grading“), Universität Kiel (2009)

| Grading der PNET | Differenzierung | Mitosen (10 HPF) | Ki-67-Index (%) |
|------------------|---------------------|------------------|-----------------|
| G1 | Gut | < 2 | ≤ 2 % |
| G2 | Mäßig differenziert | 2-20 | 3-20 % |
| G3 | Schlecht, niedrig | > 20 | > 20 % |

Alle gewonnenen Daten aus der Excel Tabelle wurden durch SPSS aufgearbeitet und mit Hilfe von statistischen Methoden (Parametrische Variablen-MW/SD Statistischer Test: Kategorisierende Variablen: Chi Square Test, Überlebenskurven-Kaplan-Meier-Methode) ausgewertet.

2.2.3 Überlebensanalyse

Es wurde die Zeit bis zu einem bestimmten Ereignis verglichen, um die Wirkung von prognostischen Faktoren beziehungsweise der Therapie zu schätzen. Das Ereignis war entweder eine Heilung ohne bisher aufgetretene Komplikationen, Rezidivtreten oder der Tod.

Anhand des Operationsdatums des Patienten, seines Todesdatums oder des letzten Follow-up Status wurde eine 5-Jahres-Überlebensrate errechnet. Das Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode eingeschätzt.

Die pathologischen Auswertungen wurden überarbeitet und mit Hilfe von Dr. Katharina

Balschun, vom pathologischen Institut der Universitätsklinik Kiel, aufgearbeitet. Ein pathologisches Grading wurde anhand der Größe des Tumors, des Lymphknotenbefalls und des Fernmetastasenstatus ermittelt. Soziale Aspekte, Beruf und Lebensweise wurden weitestgehend nicht mit bemessen - mit Ausnahme von Alkohol- und Nikotinkonsum - sofern es anamnestisch eruierbar war.

3 Statistische Analysen und Ergebnisse

3.1 Ergebnisse

Von dem zuerst gewählten Patientenkollektiv von 40 Patienten konnten nicht alle Patienten hinsichtlich ihres Follow-ups befragt werden oder für die statistische Auswertung herangezogen werden. Bei 33 Patienten fanden sich für die Gesamtstatistik verwertbare Ergebnisse für eine Analyse.

3.1.1 Alter des Patientenkollektivs

Von den 33 Patienten, die zur statistischen Auswertung herangezogen wurden, waren 17 Patienten männlich und 16 weiblich. Das mediane Alter der Patienten lag bei 65 Jahren, wobei die jüngste Patientin zum Zeitpunkt der Operation 26 Jahre alt war und die älteste 84. Es fiel somit auf, dass es schwierig war bei unseren Patienten ein gutes medianes Alter festzulegen.

Tabelle 10: Häufigkeitstabelle männlich versus weiblich

| Geschlecht | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | K u m u l i e r t e Prozente |
|------------|------------|---------|------------------|---------------------------------|
| Männlich | 17 | 51,5 | 51,5 | 51,5 |
| Weiblich | 16 | 48,5 | 48,5 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

3.1.2 Leit- und Nebensymptome

Pankreastumoren verursachen lange keine Symptome. Meist äußern sie sich dann aber durch Oberbauchbeschwerden und Koliken. Im Falle von aktiven PNETs würde man eine entsprechende Hormonüberproduktion erwarten. Bei Karzinoiden im Magen-Darm-Trakt kann es dann, bedingt durch eine vermehrte Serotonin-Produktion, zu Bauchkrämpfen, Durchfällen und einer Flush-Symptomatik kommen.

Bei 10 Patienten in unserer Studie wurde der Tumor als Zufallsbefund entdeckt (bei einer Routine Abdomensonographie oder einer Herzechographie). Bei fünf der Patienten war eine Hypoglykämie im Vordergrund. Vier Patienten waren bereits aufgrund eines Ikterus in der Diagnostikschleife und zum Teil auch schon in Behandlung. Erbrechen hatten nur drei Patienten als Leitsymptom angegeben und zwei Patienten gaben Diarrhoe an. Drei Patienten hatten seit längerem über Rückenschmerzen geklagt bis schließlich der Verdacht auf ein abdominelles Geschehen aufkam. Bei drei Patienten war eine ungewollte Gewichtsabnahme aufgefallen. Bei zwei Patienten hatte man mit der Diagnostik aufgrund einer allgemeinen Schwäche bzw. eines Leistungsknick angefangen. Festzuhalten waren also folgende Symptome:

- Bauch- oder Rückenschmerzen mit Begleitsymptomen
- Unwohlsein, Schwäche, Gewichtsverlust
- Ikterus
- Hypoglykämie

Neben Übelkeit und Erbrechen, war häufig als Nebensymptom ein reduzierter Allgemeinzustand aufgefallen (wie Schwäche, Müdigkeit und Schwindel). Daneben haben einige Patienten einen ungewollten Gewichtsverlust bemerkt. Unspezifischer waren Angina pectoris ähnliche Beschwerden, Tachykardie, Dyspnoe oder auch Schweißausbrüche.

3.1.3 Risikofaktoren und weitere Merkmale der Patienten

Sieben Patienten haben angegeben, Raucher zu sein (21,9 %). Bei 12 Patienten war ein Hypertonus bekannt (37,5 %). 16 Patienten hatten eine Herzerkrankung (50%). Drei Patienten waren vor der Operation an Diabetes mellitus erkrankt (9,3 %). Sieben Patienten zeigten eine Cholestase präoperativ (21,9 %).

3.1.4 Diagnostik sowie Risikoabschätzung bei dem Patientenkollektivs

Die Patienten erhielten eine chirurgische Vorbereitung mit Labor, CT und/ oder MRT und Sonographie und wurden dann entsprechend weiterer Diagnostik zugeführt. Abhängig vom ASA Score wurden ausreichend viele Erthrozytenkonzentrate bestellt entsprechend der Blutgruppe. Im Labor wurde bei 16 Patienten präoperativ die Ca 19-9 (in U/ml) und die CEA (in ng/ml) bestimmt. Die AFP (in ng/ml) war präoperativ nur bei 5 Patienten erfasst worden. Das Bilirubin wurde bei sieben Patienten nicht bestimmt oder wurde nicht dokumentiert. Bei 21 Patienten wurde vor der Operation eine CT durchgeführt und bei neun Patienten eine MRT. Eine

Endosonographie erhielten 28 Patienten und davon erhielten acht eine EUS Punktion. Einen Stent bekamen fünf Patienten. Eine ERCP wurde bei 12 Patienten durchgeführt.

Tabelle 11: Die CT Diagnostik bei PNETs

| CT | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|----------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 8 | 24,2 | 27,6 | 27,6 |
| Ja | 21 | 63,6 | 72,4 | 100,0 |
| Gesamt Ja/Nein | 29 | 87,9 | 100,0 | |
| Fehlend | 4 | 12,1 | | |
| Gesamt | 33 | 100,0 | | |

Tabelle 12: MRT Diagnostik

| MRT | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 24 | 72,7 | 72,7 | 72,7 |
| Ja | 9 | 27,3 | 27,3 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 13: ERCP Diagnostik

| ERCP | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 21 | 63,6 | 63,6 | 63,6 |
| Ja | 12 | 36,4 | 36,4 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 14: Endosonographie Diagnostik

| Endosono (EUS) | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|----------------|------------|---------|------------------|------------------------|
| Nein | 5 | 15,2 | 15,2 | 15,2 |
| Ja | 28 | 84,8 | 84,8 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 15: EUS Punktion

| EUS Punktion | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|--------------|------------|---------|------------------|------------------------|
| Nein | 25 | 75,8 | 75,8 | 75,8 |
| Ja | 8 | 24,2 | 24,2 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

Präoperativ wurden eine Risikoabschätzung nach der ASA Klassifizierung durchgeführt anhand der Vorerkrankungen bzw. Nebendiagnosen. Diese wurde in fast allen Fällen durch die Kollegen der Anästhesie vorgenommen. Hierbei zeigte sich, dass nur 3 Patienten einen ASA Score von 1 aufwiesen.

Tabelle 16: ASA Klassifikation des Patientenkollektivs

| ASA | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | K u m u l i e r t e Prozente |
|------------|------------|---------|------------------|---------------------------------|
| 1 | 3 | 9,1 | 12,0 | 12,0 |
| 2 | 16 | 48,5 | 64,0 | 76,0 |
| 3 | 6 | 18,2 | 24,0 | 100,0 |
| ASA Gesamt | 25 | 75,8 | 100,0 | |
| Fehlend | 8 | 24,2 | | |
| Gesamt | 33 | 100,0 | | |

3.1.5 Operationsart

Alle Patienten wurden in der Studie operiert. Abhängig von der Tumorgöße und -lage erfolgte entweder eine Enukleation oder gleich eine radikale Primärtumorentfernung inklusive Lymphadenektomie. Bei fünf Patienten wurde eine Whipple Operation durchgeführt, bei sieben Patienten eine pyloruserhaltene Whipple Operation. Bei drei Patienten wurde eine distale Splenopankreatektomie durchgeführt. Eine milzerhaltende Pankreasschwanzresektion erhielten vier Patienten, während ein Patient eine Pankreassegmentresektion bekam. Eine Enukleation wurde bei drei Patienten durchgeführt. Bei acht Patienten war eine multiviszzerale Resektion notwendig. Bei zwei Patienten entschied man sich zu einer biliodigestiven Anastomose.

3.1.6 Komplikationen bei dem Patientenkollektiv

Die Komplikationen haben wir in chirurgische und internistische bzw. medizinische Komplikationen unterteilt. Diese wurden weiter in kleinere und größere Komplikationen unterteilt. Dann wiederum wurde eine weitere Unterteilung in drei Grade vorgenommen. Bei 12 Patienten gab es kleinere chirurgische Komplikationen. Bei 10 Patienten gab es größere Komplikationen während der Operation. Bei 18 Patienten kam es postoperativ zu kleineren, internistischen Problemen, bei keinem Patienten wurde postoperativ ein größeres, internistisches Problem dokumentiert. Diese wurden statistisch ausgewertet und tabellarisch erfasst.

Tabelle 17: Chirurgische Komplikationen postoperativ

| Komplikationen | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 |
|--------------------------|--------|--------|--------|
| Kleine chirurgische K. | 5 | 6 | 1 |
| Größere chirurgische K. | 6 | 4 | 0 |
| Kleine internistische K. | 8 | 8 | 2 |
| Große internistische K. | 0 | 0 | 0 |

3.1.7 Histologie des Präparates

Aus histologischer Sicht waren unter den Tumoren 25 Karzinome. Die Einteilung bezüglich ihrer

tatsächlichen Malignität und Invasivität wurde in dieser Doktorarbeit aufgearbeitet. Es gab ferner PNETs, die einem MEN-Syndrom zugezählt wurden. Bei 9 Patienten wurde der Tumor als funktionell aktiv eingestuft.

Die Einteilung neuroendokriner Tumoren des gastro-entero-pankreatischen Systems wurde zu dem Zeitpunkt der OP nach WHO eingeteilt. Nach der damaligen WHO Klassifikation wurden Tumore in TNM klassifiziert. Demnach hatten sieben der Patienten ein T1 Stadium, ein T2 Stadium lag in sieben Fällen vor und T3 wurde in 12 Fällen festgestellt. Bei acht der Fällen infiltrierte der Tumor Nachbarorgane und wies ein T4 Stadium zusammenfassend auf. 19 Tumore hatten einen Durchmesser, der größer war als 4 Zentimeter. 15 Tumore wiesen einen Befall der Lymphknoten auf (N1 nach WHO) und 6 hatten bereits Fernmetastasen perioperativ (M1 nach WHO). Histopathologisch konnten 14 der Tumore nachträglich einem G1 Stadium zugeordnet werden und als gut differenziert eingestuft werden. G2 Stadium hatten 16 Patienten. 3 Tumoren mit schlechter Differenzierung wurden in ein G3 Stadium eingestuft. Bei der R-Klassifikation konnten bei 29 Fällen mikroskopisch freie Tumorränder postoperativ gefunden werden und wiesen damit eine RO-Resektion auf. Jeweils 2 Fälle hatten eine R1- oder eine R2-Resektion.

Tabelle 18: Klinisch pathologische Fall-Charakteristika

| Pat. # | Alter / Jahre | Lokalisation | Endokrine Aktivität | T | N | M | Stad. | G | L | VI | RI | Invasion angrenz. Organe | RM |
|--------|---------------|--------------|---------------------|---|---|---|-------|---|---|------|------|--------------------------|----|
| 9 | 26 | Schwanz | Funktional | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 10 | 33 | Kopf | Funktional | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 15 | 45 | Körper | Funktional | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 20 | 60 | Kopf | Nein | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 26 | 66 | Schwanz | Funktional | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---------|------------|---|---|---|------|---|----|------|------|------|---|
| 27 | 44 | Kopf | Funktional | 1 | 0 | 0 | I | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 14 | 72 | Körper | Nein | 2 | 0 | 0 | IIa | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 23 | 81 | Schwanz | Nein | 2 | 0 | 0 | IIa | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 28 | 42 | Kopf | Funktional | 3 | 0 | 0 | IIb | 1 | 0 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 25 | 49 | Kopf | Nein | 2 | 0 | 0 | IIa | 1 | 0 | Nein | Ja | Nein | 0 |
| 7 | 31 | Schwanz | Nein | 3 | 0 | 0 | IIb | 1 | 0 | Ja | Nein | Nein | 0 |
| 8 | 53 | Schwanz | Nein | 2 | 1 | 0 | IIIb | 1 | 1 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 24 | 65 | Kopf | Nein | 2 | 1 | 0 | IIIb | 1 | 0 | Nein | Ja | Nein | 0 |
| 22 | 63 | Schwanz | Nein | 4 | 0 | 1 | IV | 1 | 0 | Nein | Nein | Ja | 0 |
| 12 | 72 | Körper | Nein | 3 | 0 | 0 | IIb | 2 | 1 | Ja | Nein | n.b. | 2 |
| 1 | 48 | Kopf | Nein | 3 | 0 | 0 | IIb | 2 | 0 | Ja | Nein | Nein | 1 |
| 6 | 71 | Kopf | Nein | 2 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | n.b. | Nein | Nein | 0 |
| 5 | 69 | Kopf | Nein | 2 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Ja | Ja | Nein | 0 |
| 29 | 59 | Schwanz | Nein | 3 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Nein | Nein | Nein | 0 |
| 13 | 52 | Kopf | Nein | 3 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Ja | Ja | Nein | 0 |
| 18 | 51 | Kopf | Nein | 3 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Nein | Ja | Nein | 0 |
| 21 | 73 | Kopf | Nein | 3 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 0 | Ja | Ja | Nein | 0 |
| 16 | 66 | Kopf | Nein | 3 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Ja | Ja | Ja | 0 |
| 31 | 75 | Kopf | Nein | 3 | 0 | 1 | IV | 2 | 1 | Nein | Ja | Ja | 0 |
| 19 | 66 | Schwanz | Nein | 4 | 0 | 0 | IIIa | 2 | 0 | Ja | Nein | Ja | 0 |
| 17 | 50 | Schwanz | Nein | 4 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Nein | Nein | Ja | 0 |
| 4 | 84 | Kopf | VIP | 4 | 1 | 0 | IIIb | 2 | nk | n.b. | n.b. | n.b. | 2 |
| 30 | 72 | Schwanz | Nein | 4 | 1 | 1 | IV | 2 | 1 | Ja | Nein | Ja | 0 |

| | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|---------|------------|---|---|---|------|---|---|------|------|------|---|
| 2 | 69 | Schwanz | Nein | 4 | 1 | 0 | IIIb | 2 | 1 | Nein | Nein | Ja | 0 |
| 32 | 73 | Kopf | Nein | 4 | 1 | 1 | IV | 2 | 0 | Ja | Ja | Ja | 0 |
| 3 | 43 | Kopf | Funktional | 3 | 0 | 0 | IIb | 3 | 0 | Ja | Ja | Nein | 0 |
| 33 | 70 | Schwanz | Funktional | 3 | 0 | 1 | IV | 3 | 1 | Ja | Ja | Nein | 1 |
| 11 | 52 | Schwanz | Nein | 4 | 1 | 1 | IV | 3 | 1 | Ja | Ja | Ja | 0 |

3.1.8 Follow-up

Von den 33 Patienten sind indessen 15 Patienten gestorben, wobei zu beachten ist, dass die erste Operation 1994 war und die letzte 2009. Hingegen wurden bei nur 8 Patienten Rezidive dokumentiert. Die Follow-up-Rate betrug 97%. Die perioperative Mortalität lag bei 5/34 (15%). Das mediane Überleben lag bei 53 Monaten, das mediane rezidivfreie Überleben bei 31 Monaten.

3.2 Datenanalyse und statistische Überlegungen

Die empirisch gewonnenen Daten wurden mit Hilfe von Frau Dr. Freitag-Wolf, wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Medizinische Informatik und Statistik an der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel, zusammengefasst, analysiert und mit anschließend mit dem SPSS Statistik Programm uni- oder multivariate Analysen erstellt. Diese werden nunmehr graphisch oder tabellarisch erläutert. Im Kernpunkt ging es dabei um die Signifikanz des neuen Grading Systems. Es wurden Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Da es sich um eine chirurgische Therapiestudie handelt, werden nur die Patienten untereinander hinsichtlich ihrer Überlebenszeit oder der Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs miteinander verglichen. Mitunter soll ebenfalls eine Prognose für die erwartete Überlebenszeit eines Patienten abgegeben werden. Darüber hinaus gibt es in einigen Analysen auch eine zensierte Beobachtungszeit. Die Zensierung erklärt sich meistens durch das Eintreten eines konkurrierenden Risikos, also wenn nicht klar hervorgeht, ob der Patient wirklich an dem PNET Tumor gestorben ist. In einigen Fällen gab es auch eine kürzere Nachbeobachtungszeit und daher eine geringere Wahrscheinlichkeit, dass bei diesem Patienten das Ereignis (Rezidiv oder Tod) eintritt. Das Hauptaugenmerk gilt den Kaplan Meier

Überlebensfunktionskurven. Mit dem Log Rank Test konnten wir Überlebenszeit-Kurven vergleichen. Es wurde der Chi Quadrat Test angewandt, um die Daten auf signifikanten Unterschied zu untersuchen.

3.3 Zusammenfassung der Fallverarbeitung

Die Datenerfassung für diese Arbeit begann 2008 und wurde bis 2010 vorgenommen aus dem o.g. Patientengut. Um eine bessere Vorhersage über das biologische Verhalten dieser Tumorentität machen zu können wurden in den letzten Jahren die Staging und Grading Einteilung immer wieder weiterentwickelt. Die von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) entwickelte Tumorklassifikation berücksichtigt Tumorgröße und Ausbreitung (T), den Nodalstatus (N), und die Präsenz von Fernmetastasen (M). Sie wird ergänzt durch Angaben zur proliferativen Aktivität (Grading). Einem Patienten wurde dann ausgehend von diesen Befunden ein Krankheitsstadium zugeordnet. Die alte TNM- Klassifikation, die wir bereits erwähnt hatten, beanspruchte bislang keine Aussage zur Risikostratifizierung eines definierten NETs (gut differenzierter neuroendokriner Tumor versus gut differenziertes neuroendokrines Karzinom). Eine solche prognostische Wertung wurde weiterhin nach den Kriterien der WHO Klassifikation vorgenommen.

Wir haben mit der TNM Klassifikation nach den pathologischen Gesichtspunkten der Universität zu Kiel gearbeitet.

Unter den klinisch-pathologischen Parametern beeinflussten das Grading und das Tumorstadium das Überleben. Weitere Charakteristika, die das Überleben negativ beeinflussten, waren ein retropankreatisches Wachstum (12 Fälle) sowie eine lymphangitische (14 Fälle) oder vaskuläre (13 Fälle) Infiltration. Keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hatte die Ausbreitung in abdominale Nachbarorgane (9 Fälle). Zusätzlich fanden sich signifikante Assoziation zwischen Grading und dem Vorhandensein prognostischer Faktoren wie Lymphangiosis, vaskulärer Invasion und Invasion von Nachbarorganen (siehe auch Kaplan Meier Kurven im Anhang). Auch ein ASA Score ab 2 oder 3 war mit einer schlechteren Überlebensrate assoziiert. Wir haben dies in Tabellen und in Grafiken dargestellt.

Tabelle 19: Assoziation histopathologischer Faktoren mit Grading

| Grad und Stadium | G1 | G2 | p-Wert | Stadium II | Stadium III | p-Wert |
|------------------|----|----|--------|------------|-------------|--------|
|------------------|----|----|--------|------------|-------------|--------|

| | | | | | | |
|---------------------------------|----|----|--------|---|---|-------|
| Lymphangiosis carcinomatosa | | | | | | |
| Ja | 1 | 11 | <0,001 | 1 | 9 | 0,022 |
| Nein | 13 | 4 | | 7 | 3 | |
| Gefäßinvasion | | | | | | |
| Ja | 1 | 9 | 0,002 | 4 | 5 | 0,787 |
| Nein | 13 | 5 | | 4 | 6 | |
| Retropankreatische Invasion | | | | | | |
| Ja | 2 | 7 | 0,138 | 2 | 6 | 0,514 |
| Nein | 12 | 8 | | 6 | 6 | |
| Infiltration von Nachbarorganen | | | | | | |
| Ja | 1 | 7 | 0,036 | 0 | 4 | 0,256 |
| Nein | 13 | 7 | | 7 | 8 | |

Die Überlebenszeitanalyse erfolgte in dieser Arbeit mittels Kaplan-Meier-Kurven. Zur Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier galt die chirurgische Behandlung als Anfangsdatum und das Enddatum wurde durch den Follow-up Anruf beim Hausarzt oder Patienten ermittelt.

Die Kaplan-Meier Ergebnisse wurden vornehmlich für das Grading, das T-Stadium, N-Stadium, Lymphangiosis carcinomatosa, Gefäßinfiltration, retropankreatisches Wachstum, Tumorgröße, Alter und Geschlecht eingesetzt. Es wurden dazu Kaplan-Meier-Kurven erstellt, für das Überleben generell in Tage, und für die Tage bis zu einem Rezidiv. An ihnen kann man Überlebensraten oder Überlebenszeiten ablesen. Einige Ergebnisse werden an dieser Stelle erläutert. Weitere Grafiken finden sich im Anhang.

Für den einfachen Einstieg in unsere statistischen Analysen haben wir einmal die weiblichen mit den männlichen Patienten verglichen.

In der ersten Überlebensstabelle sieht man den Vergleich zwischen den weiblichen und männlichen Patienten in Hinblick auf ihre Überlebenszeit (in Tage nach der Operation gerechnet). Die Frauen haben demzufolge länger überlebt (Vgl. Abb. 1). Für das Auftreten von Rezidiven lässt sich kein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht sehen (Vgl. Abb.2). Der p-Wert beträgt in diesem Fall 0,952. Allgemein gilt, wenn der p-Wert 0,05 oder darüber beträgt, ist der Unterschied nicht statistisch signifikant.

Abbildung 1: Überleben in Tage bezogen auf das Geschlecht

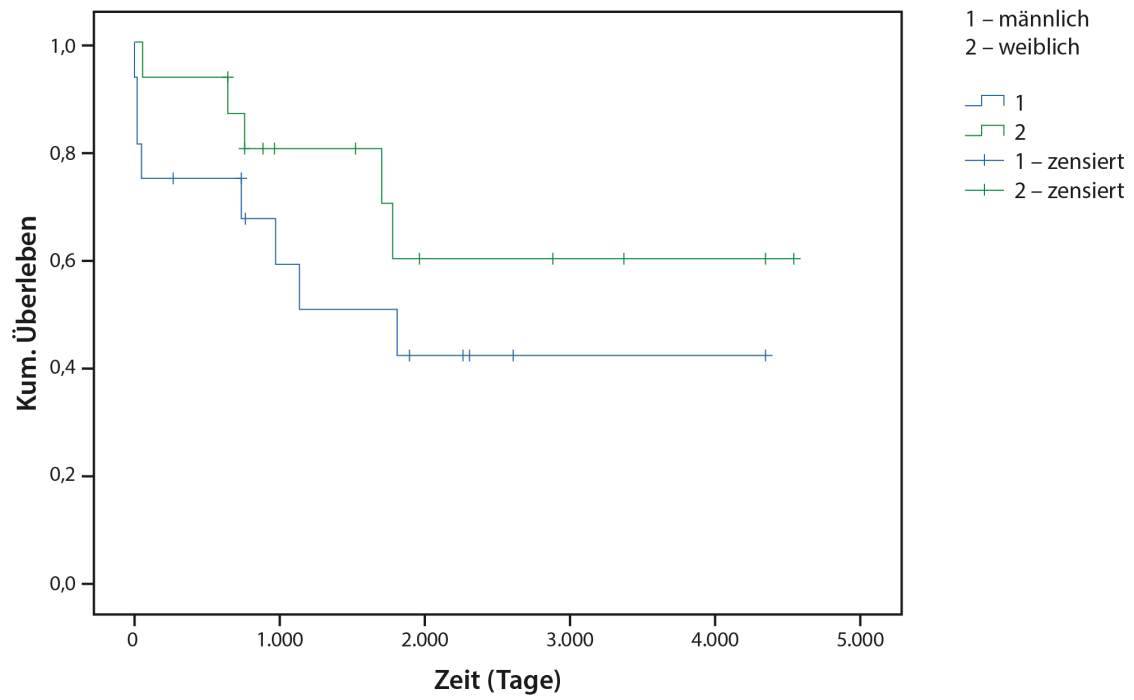
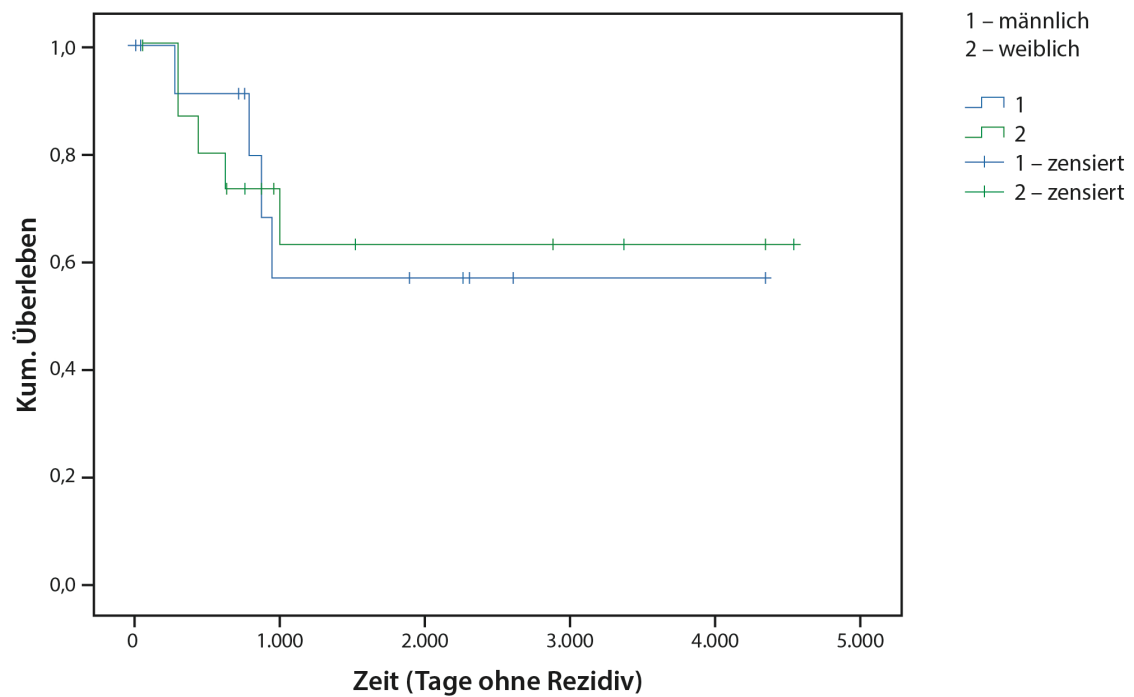
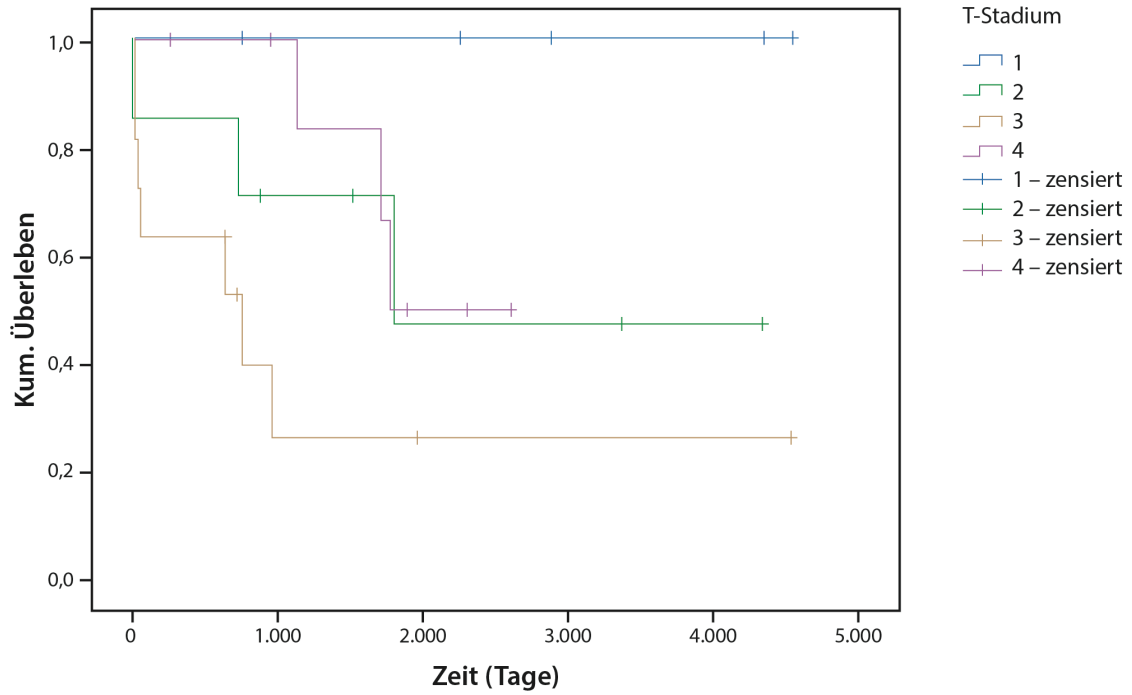


Abbildung 2: Tage ohne Rezidiv bezogen auf das Geschlecht



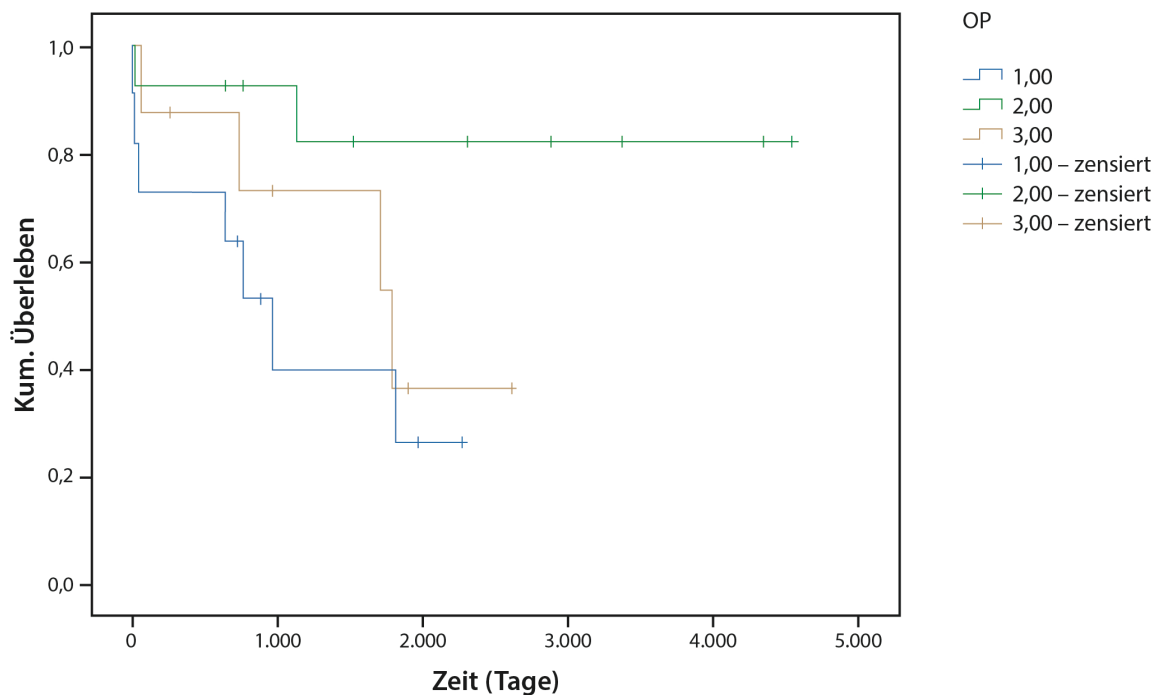
Außerdem haben wir die TNM Stadien zum Vergleich herangezogen. Bei einem niedrigen T-Stadium zeigt sich eine gute Überlebensrate. Der p-Wert beim Test auf Gleichheit der Überlebensverteilungen für die verschiedenen Stufen des T-Stadiums ist 0,026. Es gibt somit einen Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der Überlebensdauer (vgl. Abb. 3). Ähnlich verhält es sich mit den übrigen Stadien der TNM Klassifikation (siehe Anhang).

Abbildung 3: Überleben in Tage abhängig vom T-Stadium



Zu Anfang der Doktorarbeit gab es eine Einteilung von 9 verschiedenen Operationsarten, die wir dann für die bessere statistische Auswertung und zum Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für die verschiedenen Stufen der OP in 3 Gruppen reduzierten. Dabei wurden die klassische Whipple und die pyloruserhaltende Whipple Operation in Gruppe 1 zusammengefasst, während alle anderen Operationsarten, die vorkamen zu Gruppe 2 zusammengefasst wurden, ausgenommen die multiviszeralen Operationen, die eine Gruppe 3 ergaben. Somit gab es 11 Operationen nach Whipple und 13 Operationen modifizierter Art oder mit nur einer Pankreaslinksresektion und 8 multiviszerale Operationen (siehe hierzu auch Abb. 14 im Anhang). Diese 3 Gruppen wurden dann zur Überlebenszeitanalyse mit dem Log rank Test untersucht. Bei dem Test lagen 2 Freiheitsgrade vor. Der p-Wert beträgt in diesem Fall 0,038, somit ist die maximal zulässige Wahrscheinlichkeit 3,8% dafür die Nullhypothese abzulehnen. Folglich besteht ein Zusammenhang zwischen der Operationsart und der Überlebensdauer. Die Überlebensfunktionen sind in Abbildung 4 graphisch aufgeführt.

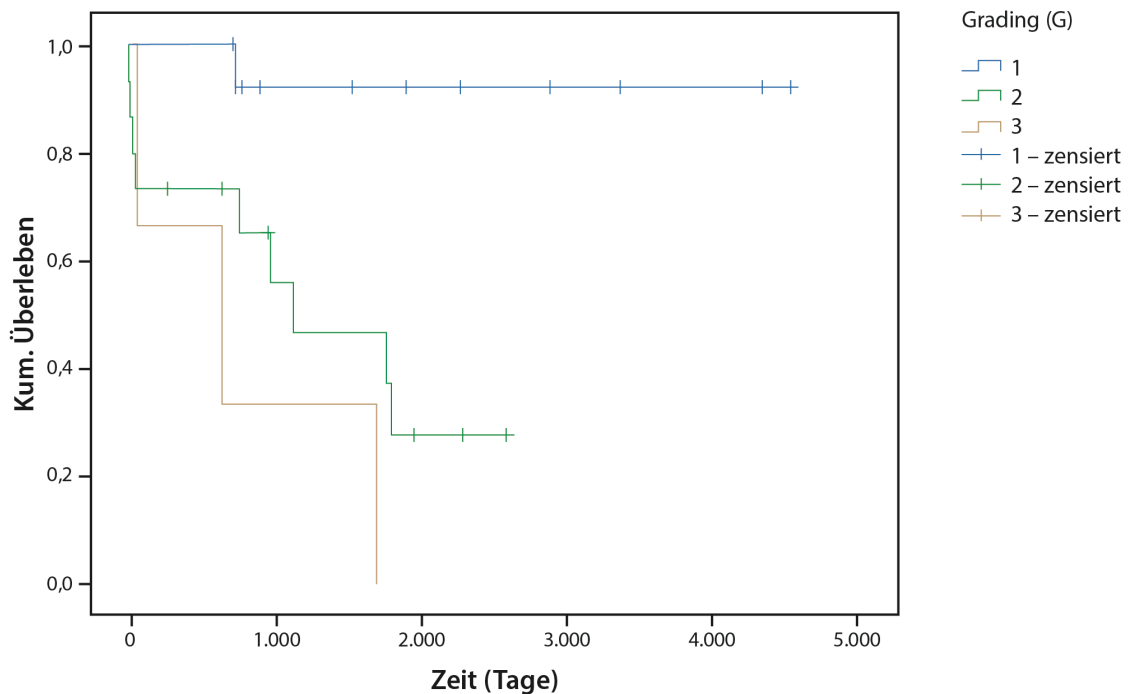
Abbildung 4: Überleben in Tage abhängig von der OP Art



Bei dem Vergleich OP Art und Rezidivvorkommen zeigte sich bei zwei Freiheitsgraden ein p-Wert von 0,014. Dies bedeutet, dass es einen Zusammenhang zwischen der OP Art und dem Auftreten eines Tumorrezidivs gibt. Bei kleinen Tumoren kann eine parenchymsparende Operation wie die Enukleation ausreichen.

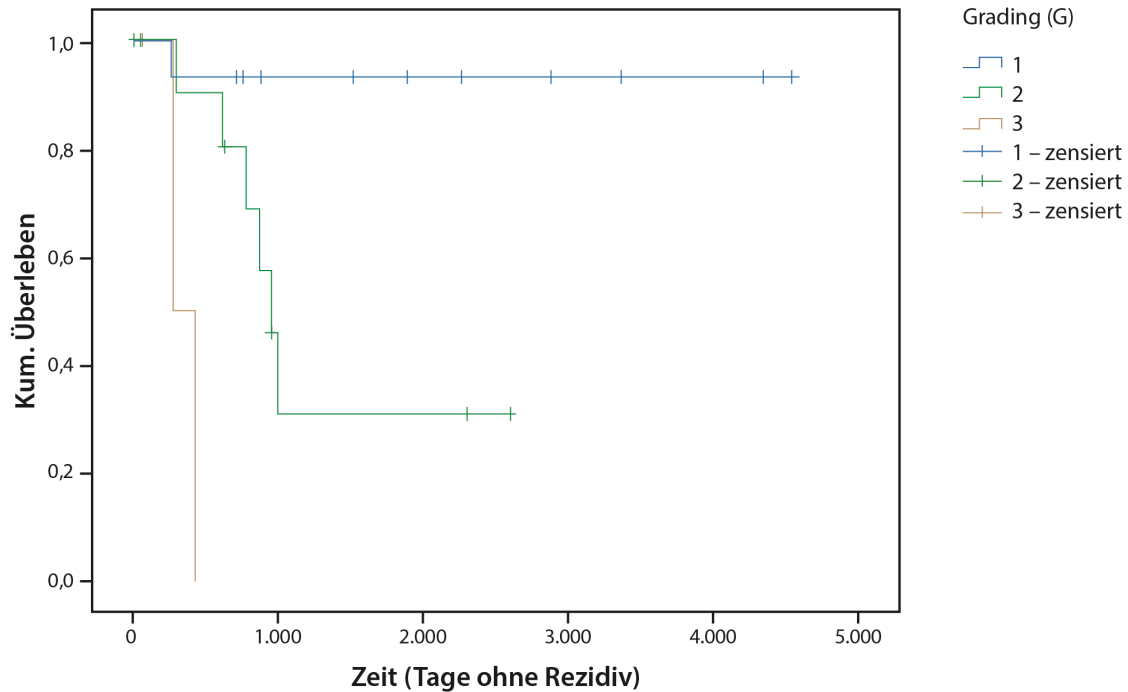
Für das Grading wurde ebenfalls der Log rank Test herangezogen und der p-Wert betrug 0,001. Es besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grading und der Überlebensdauer (Vgl. Abb. 5). Folglich können bei diesem p-Wert aussagekräftige Schlüsse gezogen werden.

Abbildung 5: Überleben in Tage abhängig vom Grading



Im Vergleich mit dem Auftreten eines Rezidivs wurde der p-Wert von 0,00 gemessen. Mit diesem p-Wert wird also angedeutet, wie extrem das Ergebnis ist, da er sehr klein ist und das Ergebnis statistisch gegen die Nullhypothese spricht, also dass es einen definitiven Zusammenhang zwischen dem Grading und dem Auftreten eines Rezidivs gibt.

Abbildung 6: Tage ohne Rezidiv je nach Grading



Aufgrund dieser Ergebnisse haben wir das Cox-Modell errechnet mit Grading, T-Stadium und OP-Art. Das Grading bleibt als unabhängige Einflussgröße bestehen und die anderen fallen nach der Backward-Selektion weg. Die Analyse wurde herangezogen, um gleichzeitig den Effekt dieser Einflussgrößen hinsichtlich einer Zielvariablen zu untersuchen. Es liefert somit eine Schätzung des Therapieeffekts auf die Überlebenszeit.

4 Besprechung der Ergebnisse (Diskussion)

Neuroendokrine Tumore des Gastrointestinaltraktes sind selten und heterogen. Sie weisen ein langsames Wachstum aus als klassische Pankreaskarzinome. Um eine bessere Vorhersagbarkeit des biologischen Verhaltens für klinische Therapieentscheidungen zu erlangen, wurden in den letzten Jahren die Staging- und Grading-Systeme weiterentwickelt. Neuroendokrine Pankreaskarzinome, häufig Insulinome, wurden schon von Seale Harris 1924 beschrieben. Es hieß Insulinome seien normalerweise klein, solitär, gutartig und chirurgisch heilbar. In dieser

Arbeit soll das von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) entwickelte TNM- und Grading-System anhand der retrospektiven Studie mit NET des Pankreas validiert werden.

Gastrointestinale, neuroendokrine Tumore sind in den letzten Jahren immer interessanter für die medizinische Wissenschaft geworden. Einige vermuten, dass die Anzahl der neuroendokrinen Tumore auch in den letzten Jahren zugenommen habe. Dies mag aber auch daran liegen, dass die Tumore heute besser oder früher erkannt werden.

Dr. Whipple schrieb 1938 über diese Tumorentität und sprach von typischen Symptomen wie Hypoglykämie. In einer Studie von C.A. Maurer aus der Schweiz wurde 1996 berichtet, dass die meisten Patienten über Bauchschmerzen klagten. Weitere Symptome waren Durchfall und Gewichtsverlust. In 34 % der Fälle wird von einer Hautveränderung bzw. Hautrötung gesprochen. In unserer Studie fiel auf, dass die Patienten häufig Bauchschmerzen oder Unwohlsein hatten. Andere hatten einen Leistungsknick, Schwäche oder Gewichtsverlust bemerkt. In der Literatur findet man auch häufig den Hinweis auf hypoglykämische Episoden.

Im Fokus der Diagnostik steht die Frage nach der Tumorlokalisierung und -größe sowie das Staging (Metastasierung und Differenzierungsgrad). Daher ist eine Klassifikation von großer Bedeutung. Die WHO oder TNM Klassifikation ermöglichen eine Risikoabschätzung und demzufolge eine Abschätzung der Prognose.

Die klassische Sonographie ist ein richtungsweisendes Untersuchungsverfahren und mit der echosignalverstärkten Sonographie sind eine Tumordifferenzierung, ein Staging und Verlaufskontrollen möglich. Für die klassische abdominelle Sonographie wird eine Sensitivität von ca. 60% beschrieben. In der Literatur wird beschrieben, dass die neuroendokrinen Pankreastumoren in der B-Bild Sonographie meist solitär auftraten (ca. 90%) und häufig echoreich sind (73%). Außerdem werden sie in mehr als der Hälfte der Fälle im Pankreaskopf lokalisiert. Als weitere bildgebende Verfahren kommen insbesondere die Magnetresonanztomographie und die Computertomographie in Frage. MRT und CT sind wichtige Grundlage für das Staging (TNM Einteilung). Für eine genauere Beurteilung der Lokalisation oder der Infiltrationstiefe kann die Endosonographie genutzt werden. Sie weist ebenfalls eine hohe Sensitivität mit Werten über 90 % auf. Die Endosonographie ist damit eine aussagekräftige, präoperative Untersuchungsmethode. Des Weiteren stehen die Octreotid-Szintigrafie bzw. Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie und die Positronenemissionstomographie (PET) zur Verfügung. Die PET/CT ist kostenintensiv und nicht in jedem Krankenhaus verfügbar. Sie kann aber selbst kleine Raumforderungen von unter 1 cm aufspüren. Ein weiterer Vorteil der PET ist die Möglichkeit der Ganzkörperuntersuchung ohne zusätzliche Strahlenexposition.

Eine wichtige Bedingung für eine zielgerichtete Behandlung ist neben der optimalen Diagnostik die Therapieplanung. Daher wird häufig schon präoperativ eine endoskopische Biopsie

durchgeführt. Der Goldstandard in der Differentialdiagnostik von Pankreastumoren und Lebermetastasen ist die Histologie. Die Histologiegewinnung ist daher die Grundlage für die Therapiefestlegung.

Eine Kombination aus klinischen, biochemischen und bildgebenden Untersuchungen ist erforderlich um die Diagnose zu bestätigen. Goswami schreibt, dass die Erfolgsrate der nicht-invasiven Diagnostik bei etwa 80 Prozent liegt. Er weist ausdrücklich daraufhin, dass die Resektion des Tumors die Therapie der Wahl sei und empfiehlt zudem eine intraoperative Sonographie (IOUS) um den Tumor genauestens zu lokalisieren. In Kombination mit der Palpation wird eine sehr hohe Sensitivität beschrieben. Außerdem kann die Leber nach Metastasen untersucht werden. Neben der Tumorbeurteilung kann mit der IOUS auch die Lage des Tumors zu den umliegenden Gefäßen beurteilt werden.

Die Chirurgie der GEP-NEN sollte onkologischen Resektionsprinzipien folgen. Bei den PNETs ist die kurative Tumorsektion samt den vorhandenen Metastasen anzustreben. Eine reine medikamentöse Behandlung erscheint obsolet und sollte eher neo-/ adjuvant angesetzt werden. Auch bei den benignen Tumoren wird eine lokale Tumorextirpation empfohlen, zur Reduktion eventueller Symptome oder um eine Entartung zu verhindern.

Bei der Untersuchung nach prädiktiven Faktoren für das Überleben hat Tak Geun Oh 2011 geschrieben, dass in seiner Untersuchung Patienten mit Lebermetastasen oder jene, bei denen der Primärtumor nicht oder nicht vollständig entfernt wurde, ein kürzeres Gesamtüberleben haben, ein sogenanntes kürzeres Overall Survival (OS). Er schreibt weiter, dass Patienten mit einer Tumordinvasion im Gallen- oder Pankreasgang sowie Patienten mit einem Tumor im Pankreaskörper oder -schwanz ein kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) hätten. Viele Fälle haben bereits Lebermetastasen, die aber langsam wachsen und wenn man die Lebermetastasen entfernt, kann die 5-Jahres-Überlebensrate über 80% betragen. Prognostisch wichtige Faktoren seien der funktionelle Status, die Tumorgöße und -resektionsmöglichkeit und Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen.

Das Internationale Pankreaskarzinom-Zentrum hat folgende Prognosewerte veröffentlicht: Die Gastrinome haben eine Heilungsrate zwischen 40 Prozent bis 70 Prozent nach Operation. Bei den nicht-hormon-aktiven Tumoren liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei kurativ behandelten Patienten bei circa 70 Prozent und bei palliativem Therapieansatz bei circa 40 Prozent.

In einer chinesischen Studie über MEN heißt es, dass die meisten enteropankreatischen Tumoren chirurgisch geheilt werden können, insbesondere Insulinome. Es sei dabei wichtig, multiple Tumoren zu identifizieren. Hingegen sei die operative Therapie bei Gastrinomen noch kontrovers diskutiert, da eine kurative Exzision noch nicht standardmäßig durchführbar sei. Hier werden zum Beispiel die Somatostatinanaloga empfohlen.

Die American Hepato-Pancreato-Biliary Association beschäftigt sich mit der Prognose von neuroendokrinen Neoplasien im Pankreas. Das biologische Verhalten von neuroendokrinen Neoplasien im Pankreas variiere von benigne bis maligne, wobei klassische Kriterien, die malignes Verhalten definieren, in diesen Fällen nicht so anwendbar seien. Dies soll heißen, dass eine lokale Invasion oder die Anwesenheit von Metastasen in Lymphknoten nicht zwangsläufig mit einer schlechten Prognose wie bei klassischen Pankreaskarzinomen assoziiert werden könne. Auch hier wurde die Einteilung in gut oder schlecht differenzierte Neoplasien gewählt, wie sie auch von dem pathologischen Institut Kiel vorgeschlagen wird. In dieser Studie wird davon ausgegangen, dass diese beiden Neoplasiearten als separate Krankheitsbilder angesehen werden sollten und somit wurden nur solche Patienten in der Studie berücksichtigt, die einer potentiell kurativen Operation unterzogen wurden. Auch die Klassifikation ist anders als jene, die Kiel vorgestellt hat: Neoplasien wurden in niedrig differenziert (\leq Mitosen pro 50 HPF und keine Nekrosen) oder mäßig differenziert (> 2 Mitosen pro 50 HPF und/ oder fokale Nekrosen) unterteilt. Von den 43 untersuchten Patienten, die eine potentiell kurative Operation erhielten, hatten die meisten eine R0- Resektion. In dieser Studie wurde festgestellt, dass unter den klinisch-pathologischen Parametern das Grading und das Tumorstadium das Überleben beeinflussen.

In der aktuellen Presse liest man von einem rasanten Anstieg der Häufigkeit von Krebserkrankungen. Auch die neuroendokrinen Tumoren sind in den letzten Jahren häufiger geworden, was aber daran liegt, dass Tumore heute früher diagnostiziert werden können und so Tumore bereits in einem prognostisch günstigen Frühstadium der Erkrankung entdeckt werden. Die mediane Überlebenszeit für PNET Patienten mit Fernmetastasen läge bei 24 Monaten, so Yao et al.. Es ist anzunehmen, dass aufgrund der zunehmenden Untersuchungen zu PNETs die Mehrzahl der neuroendokrinen, gastrointestinalen Tumoren mittlerweile in frühen, lokal begrenzten Tumorstadien festgestellt werden können, dank der modernen umfassenden Diagnostik Möglichkeit (Sonographie, Endoskopie, Radiologie). In einer Studie aus Marburg wurde festgestellt, dass bei Patienten mit gut differenzierten NETs das Wachstumsverhalten der Tumoraläsionen sowie der Proliferationsindex eine hohe prognostische Aussagekraft darstellten. Für die Einteilung in gut oder schlecht differenziert benötigt man aber die Histologie. In der Marburger Studie von Dr. Badihian waren Patienten in der prognostisch günstigen Gruppe, wenn sie innerhalb von 12,5 Monaten nach Primärdiagnosestellung keine Tumorprogression zeigten. Sowohl das Wachstumsverhalten als auch der Proliferationsmarker Ki-67 stellen ihrer Meinung nach geeignete Parameter dar, die Malignität eines gastrointestinalen NETs zu beurteilen. Selbst bei malignen neuroendokrinen Tumoren ohne kurative Aussicht, profitieren die Patienten oft von einer Tumorreduktion.

Die Einteilung von Pankreastumoren erfolgt nach der klinischen TNM Klassifikation. Die World Health Organization (WHO) unterteilt in gut differenzierte Tumore versus gut differenzierte

neuroendokrine Karzinome und schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome. Die gut differenzierten Tumore werden noch weiter in benigne und niedrig maligne unterteilt. Die benignen sind auf das Pankreas begrenzt (< 2 cm) und nicht angioinvasiv. Es finden sich ≤ 2 Mitosen/ HPF und \leq Ki-67-positive Zellen. Bei den niedrig-malignen, aber noch gut differenzierten, neuroendokrinen Tumoren sind die Tumore auf das Pankreas begrenzt, aber über 2 cm groß und haben mehr Mitosen als 2/HPF. Außerdem ist auch der Ki-67 Prozentanteil etwas höher und der Tumor zeigt ein angioinvasives Verhalten.

Ziel unserer Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen dem vorgestellten neuen Grading Systems und des Gesamtüberlebens bzw. des rezidivfreien Überlebens der operierten Patienten zu machen. Unsere Patientenzahl war mit 34 Patienten gering, jedoch haben wir uns auf Tumore im Pankreas konzentriert und andere NETS nicht mit einbezogen. Die geringe Zahl der Patienten lässt sich auf die Seltenheit der Tumorentität zurückführen.

Wichtig ist die Einteilung oder Gruppenzugehörigkeit der Tumore, um durch die Tumoreinteilung feststellen zu können, welchen Einfluss z.B. die Lokalisation oder das Tumorwachstumsverhalten auf die Überlebenszeit nach Diagnosestellung hat. Am längsten überleben Patienten mit langsam wachsenden Tumorerläsionen.

Allgemein kann man sagen, dass beim Vergleichen von Überlebenszeiten, wenn unterschiedlich lange Beobachtungszeiten und Zensierungsmuster bestehen, eine Reihe von Annahmen für eine korrekte Schlussfolgerung notwendig sind. Unglücklicherweise sind diese Annahmen häufig nicht haltbar und in dieser Studie so nicht testbar gewesen. Um trotz der Zensierung für jedes Zeitintervall die Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines Patienten zu berechnen wurde die Kaplan-Meier Methode verwendet. Die entscheidende Idee dieser Methode ist, dass die Ereignisse die Beobachtungsintervalle definieren, und nicht, dass die Beobachtungsintervalle fest vorgegeben sind.

Die grundlegende Hypothese beschäftigt sich mit der Frage nach der Validität des neuen Grading Systems. Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der Überlebensdauer feststellen sowie zwischen Operationsart und Überlebensdauer und Operationsart und Rezidiv Vorkommen. Eine sehr hohe Signifikanz wurde jedoch zwischen dem Grading und der Überlebensdauer festgestellt. Der p-Wert war bei der Untersuchung zwischen Grading und Rezidivvorkommen so extrem niedrig, dass hier ein echter signifikanter Zusammenhang zu sehen ist.

5 Zusammenfassung

In dieser Studie ist es gelungen, einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Operation und dem Überleben des Tumors festzustellen. Wir konnten die Daten der Patienten gut analysieren und miteinander vergleichbar machen. Auch ein Follow-up ist möglich gewesen, so dass wir verwertbare Ergebnisse trotz kleiner Kollektivgröße erhielten.

In der Literatur heißt es, dass es sich bei den neuroendokrinen Tumoren im Pankreas um seltene Tumoren handelt, die meist in der 5. oder 6. Lebensdekade auftreten. Diese Tumore sind zu meist maligne und davon viele schlecht differenziert. Sie wachsen eher langsam, haben aber nicht selten Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Außerdem sollen neuroendokrine Tumore häufiger bei Frauen auftreten. Neuroendokrine Pankreastumore werden auch zufälligerweise bei Autopsien entdeckt, da sie nicht immer funktional aktiv sind. In einer Studie aus der Schweiz heißt es, dass nicht funktional aktive neuroendokrine Pankreastumore zweimal so häufig vorkommen.

Unsere Fälle neuroendokriner Pankreastumoren zeigten hinsichtlich ihrer klinischen und histopathologischen Merkmale teilweise eine Übereinstimmung mit Daten aus der Literatur. Bei unseren Patienten gab es gleich viele männliche wie weibliche Patienten mit einer leichten Vorherrschaft um das 6. bis 7. Lebensjahrzehnt. Bei den meisten Fällen, die wir untersuchten, handelte es sich um maligne Tumore, jedoch 46 % konnten einem G1 Stadium zugeordnet werden. Fast die Hälfte der Fälle hatte Lymphknotenmetastasen und 19 % hatten Fernmetastasen. Diese Studie hat gezeigt, dass sich prognostische Faktoren anhand der Analyse des lokalen Ausbreitungsverhältnisses ergeben. Auch die perioperative Mortalität bei lokal fortgeschrittenen Stadien sollte in die Therapieplanung mit einbezogen werden. Wie auch schon Tak Geun Oh vorschlug, sind histopathologische Daten notwendig für eine verlässliche prognostische Aussage und daher sollten Mitosezählung und ein Ki-67 Index bei der Auswertung nicht fehlen. Da die Langzeitprognose dieser seltenen Pankreastumoren bei kurativer Entfernung gut ist, ist es wichtig, diese Erkrankung früh und gut zu diagnostizieren. Die von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) erarbeitete TNM- und Grading- Klassifikation erlangen in dem vorliegenden Patientenkollektiv eine prognostische Relevanz. Die perioperative Mortalität sollte bei lokal fortgeschrittenen Stadien in die Therapieplanung einbezogen werden.

6 Literaturverzeichnis

Angst E., Seiler C.A., Gloo B. (2010): Chirurgie neuroendokriner Tumoren des Pankreas: Auch bei Vorliegen von Metastase. *Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel, Austrian* 3, 7-10

Akerströma G., Falconib M., Kianmaneshc R., Ruszniewskid P., Plöckinger U., Mallorca Consensus Conference participants (2009): ENETS Consensus guidelines for the Standards of Care in neuroendocrine tumors: Pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90, 203–208

Anaye A., Mathieu A., Closset J., Bali M.A., Metens T., Matos C. (2009): Successful preoperative localization of a small pancreatic Insulinoma by diffusion-weighted MRI. *JOB, Journal of the Pancreas* 10, 528-531

Badihian, T. (2007): Wachstumsverhalten neuroendokriner Tumoren als Prognosefaktor, Philipps-Universität Marburg

Ballian N., Loeffler A.G., Rajamanickam V., Norstedt P.A., Weber S.M., Cho C.S. (2009): A simplified prognostic system for resected pancreatic neuroendocrine neoplasms. *HPB (Oxford)* 11, 422–428

Baumann R., Reutter K.H. (2004): Intensivkurs zur Weiterbildung Chirurgie. Thieme Verlag Stuttgart, S. 284 ff

Beger H.G., Rau B., Gansauge F., Leder G., Schwarz M., Poc B. (2008): Bauchspeicheldrüsenkrebs – Heilungschancen minimal. *Deutsches Ärzteblatt* 105, 14

Bilimoria K.Y., Talamonti M.S., Tomlinson J.S., Stewart A.K., Winchester D.P., Ko C.Y., Bentrem D.J. (2008): Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors, analysis of 3851 patients. *Annals of Surgery* 247, 490-500

Birth M., Ittel T., Pereira P. (2010): Hepatobiliäre und Pankreastumoren. Springer Verlag Berlin Heidelberg

Böhm B.O. (2013): Klinische Manifestation neuroendokriner Tumoren des Pankreas. Aus *Erkrankungen des Pankreas*. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 211 ff

Chetty R., El-Shinnawy I. (2009): Intraductal pancreatic neuroendocrine tumor. *Endocrine Pathology* 20, IV, 262-6

Cho M.Y., Sohn J.H., Jin S.Y., Kim H., Jung E.S., Kim M.J., Kim W.H., Kang Y.K., Choi J.H., Kang D.Y., Kim Y.W., Choi E.H. (2013): Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine Tumors: prognostic significance of pathological parameters. *Korean J Pathol.* 47, 3, 227-237

Chung J.C., Choi D.W., Jo S.H., Heo J.S., Choi S.H., Kim Y.I. (2007): Malignant nonfunctioning endocrine tumors of the pancreas: Predictive factors for survival after surgical treatment. *World Journal of Surgery* 31, 579–585

Dimou A.T., Syrigos K.N., Saif M.W. (2010): Neuroendocrine tumors of the pancreas: What's new highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". *JOP* 11, II, 135-138

Dörr H.G., Frank-Raue K., Karges W., Mühlig H.P., Pichl J., Pickel J., Schaaf L. (2005): Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1, MEN 1. *Novartis Oncology*, 4

Fernandez-Cruz L., Blanco L., Cosa R., Rendon H. (2008): Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors. *World Journal of Surgery* 32, 904–917

Fischer L., Kleeff J., Esposito I., Hinz U., Zimmermann A., Friess H., Büchler M.W. (2008): Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *British Journal of Surgery* 95, 627–635

Goswami J., Somkuwar P., Naik Y. (2012): Insulinoma and anaesthetic implications. *Indian Journal of Anaesthesia* 56, II, 117–122

Hahn J.M.: Neuroendokrine Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP); in: *Checkliste Innere Medizin*, 6. und 7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007, Seite 398-399, und 2013, Seite 411-414

Hilal M.A., McPhail M.J.W., Zeidan B.A., Jones C.E., Johnson C.D., Pearce N.W. (2009): Aggressive multi-visceral pancreatic resections for locally advanced neuroendocrine tumours. Is it worth it? *JOB* 10, III, 276-279

- Jarufe N.P., Coldham C., Orug T., Mayer A.D., Mirza D.F., Buckels J.A.C., Bramhall S.R. (2005): Neuroendocrine tumours of the pancreas: Predictors of survival after surgical treatment. *Digestive Surgery* 22, 157–162
- Johnson C.D., Imrie C.W. (2004): *Pancreatic disease*. Springer Verlag London
- Jung J.Y., Kim Y.J., Kim H.M., Kim H.J., Park S.W., Song S.Y., Chung J.B., Kang C.M., Pyo J.Y., Yang W.I., Bang S. (2010): Hepatoid carcinoma of the pancreas combined with neuroendocrine carcinoma. *Gut Liver* 4, I, 98–102
- Kazanjian K.K., Reber H.A., Hines O.J. (2006): Resection of pancreatic neuroendocrine tumors, results of 70 Cases. *Arch Surg* 141, VIII, 765-770
- Kim Y.G., Kim T.N., Kim K.O. (2010): Carcinoid tumor of the minor papilla in complete pancreas divisum presenting as recurrent abdominal pain. *BMC Gastroenterology* 10, 17
- Klöppl G. (2011): Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 18, 1-16. www.endocrinology-journals.org
- Klöppl G., Anlauf M. und Lüttges J. (2004): Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas. *Der Onkologe* 10, VI, 570-579
- Klöppl G., Rindi G., Perren A., Komminoth P., Klimstra D.S. (2010): The ENETS and AJCC/ UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch*, 456, 595–597
- Langer P., Fendrich V., Bartsch D.K. (2009): Minimal-invasive Resektion Neuroendokriner Pankreastumoren. *Der Chirurg* 80, II, 105-112
- Martin M.R., Malik U.F., Mohan D., Mahmoud A. (2009): Metastatic well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the pancreas: case report and review of literature. *Cases Journal* 2, 8973
- Maurer C.A., Baer H.U., Dyong T.H., Mueller-Garamvoelgyi E., Friess H., Ruchti C., Reubi J.C., Büchler MW (1996): Carcinoid of the pancreas: clinical characteristics and morphological features. *Eur J Cancer* 32A, VII, 1109-1116

Modlin I.M., Lye K.D., Lalli S., Campana D., Tomassetti V., Corinaldesi R. (2003): Epidemiology, clinical features and diagnosis of gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Ann Oncol* 12 (Suppl. 2), 95-99

Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M. (2003): A 5-decade analysis of 13.175 carcinoid tumors. *Cancer* 97, 934-959

Mueller L., Honarpisheh H., Graewer S., Wilms C., Schniewind B., Bröring D.C. (2010): Ergebnisse der chirurgischen Therapie neuroendokriner Pankreastumoren und Evaluation eines neuen Grading-Systems. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin, 20.-23.04.2010. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House

Niina Y., Fujimori N., Nakamura T., Igarashi H., Oono T., Nakamura K., Kato M., Jensen R.T., Ito T., Takayanagi R. (2012): The current strategy for managing pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *Gut and liver* 6, III, 287-294

Norton J.A., Kivlen M., Li M., Schneider D., Chuter T., Jensen R.T. (2003): Morbidity and mortality of aggressive resection in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Arch Surg* 138, 859-866

Oh T.G., Chung M.J., Park J.Y., Bang S.M., Park S.W., Chung J.B., Song S.Y. (2012): Prognostic factors and characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors: single center experience. *Yonsei Med Journal* 53, V, 944-951

Ong S.L., Garcea G., Pollard C.A., Furness P.N., Steward W.P., Rajesh A., Spencer L., Lloyd D.M., Berry D.P., Dennison A.R. (2009): A fuller understanding of pancreatic neuroendocrine tumors combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatology* 9, 583–600

Owen N.J., Sohaib S.A., Peppercorn P.D., Monson J.P., Grossman A.B., Besser G.M., Reznick R.H. (2001): MRI of Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Br. J Radiol* 74: 968-973

Pape U.F., Böhmig M., Berndt U., Tiling N., Wiedenmann B., Plöckinger U. (2004): Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1014, 222-233

Pape U.F., Jann H., Muller-Nordhorn J., Bockelbrink A., Berndt U., Willich S.N., Koch M., Rocken C., Rindi G., Wiedenmann B. (2008): Prognostic relevance of a Novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer* 113, II, 256-65

Perren A., Schmitt A., Komminoth P., Anlauf M., Klöppel G. (2010): Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Viszeralmedizin* 26, 234-240

Pezzilli R., Campana D., Morselli-Labate A.M., Fabbri M.C., Brocchi E., Tomassetti P. (2009): Patient-reported outcomes in subjects with neuroendocrine tumors of the pancreas. *World Journal of Gastroenterology* 15, 40, 5067-5073

Remes S.M., Tuomine V.J., Helin H., Isola J., Arola J. (2012): Grading of neuroendocrine tumors with Ki-67 requires high-quality assessment practices. *Am J Surg Pathol.* 36, IX, 1359-63

Rinke A., Arnold R. (2014): Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren. *Arzneimitteltherapie* 32, 2-13

Ro C., Chai W., Yu V.E., Yu R. (2013): Pancreatic neuroendocrine tumors: biology, diagnosis, and treatment. *Chin J Cancer*, Jun 5, 32, 6, 312-324

Rothmund (2013): *Endokrine Chirurgie*. Springer, 3. Auflage, 545 ff

Schott M., Klöppel G., Raffel A., Saleh A., Knoefel W.T., Scherbaum W.A. (2011): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Neoplasien, *Dtsch Arztebl Int* 108, 18, 305-311

Schmidt C. (2008): Stellenwert der FDG-PET und PET-CT in der Diagnostik der extrathyreoidalen neuroendokrinen Tumoren, Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Nuklearmedizin

Schurr P.G., Strate T., Rese K., Kaifi J.T., Reichelt U., Petri S., Kleinhans H., Yekebas E.F., Izbicki J.R. (2007): Aggressive surgery improves long-term survival in neuroendocrine pancreatic tumors, an institutional experience. *Annals of Surgery* 245, II, 245, 73–281

Schumpelick V.(2006): *Praxis der Viszeralchirurgie*. Springer, 11 ff

Stoica-Mustafa E., Pechianu C., Iorgescu A., Hortopan M., Dima S.O., Tomulescu V., Dumitrascu T., Ungureanu C., Andronesi D., Popescu I., Herlea V. (2012): Pathological characteristics and

clinical specifications in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a study of 68 cases. Rom J Morphol Embryol. 53, II, 351-5

Teich N., Orth M., Keim V., Mössner J. (2002): Diagnostik von Pankreaserkrankungen: Bestimmung von Lipase und alpha-Amylase meistens verzichtbar. Dtsch Arztebl 99,41, A-2717 / B-2312 / C-2176

Tripp-Friedrich K. (2002): Diagnostik, Therapie und Prognose seltener Pankreastumoren. Universität Ulm

Vick C., Zech C.J., Höpfner S., Waggerhauser T., Reiser M. (2003): Bildgebung bei neuroendokrinen Tumoren des Pankreas. Der Radiologe 43, 4, 293-300

Weiß V., Kämmerer D., Daffner W., Prasad V. (2011): Neoadjuvante peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie bei einem primär inoperablen neuroendokrinen Pankreaskarzinom. NET News Letter Bad Berka

Wörl P., Henne-Bruns D. (2012): Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP NET). Duale Reihe Chirurgie. 4. Auflage, Thieme Verlag, 630-636

Yao J.C., Pavel M., Phan A.T., Kulke M.H., Hoosen S., St Peter J., Cherfi A., Öberg K.E. (2011): Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus. J Clin Endocrinol Metab 96, 12, 3741-9

Yao J.C., Shah M.H., Ito T., Bohas C.L., et al. (2011): Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 364, 514-23

Yu F., Venzon D.J., Serrano J. (1999): Prospective study of the clinical course, prognostic factors and survival in patients with longstanding Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol 17, 615-630

Ziegler A., Lange S., Bender R. (2002): Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Artikel 15 der Statistik-Serie in der DMW. Dtsch Med Wochenschr. 127, T 14–T 16

Ziegler A., Lange S., Bender R. (2007): Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. Artikel 17 in der Statistik-Serie in der DMW. Dtsch Med Wochenschr. 132, e42-e

7 Anhang

7.1 Abbildungen

Abbildung 7: Überleben bei Rauchern in Tage

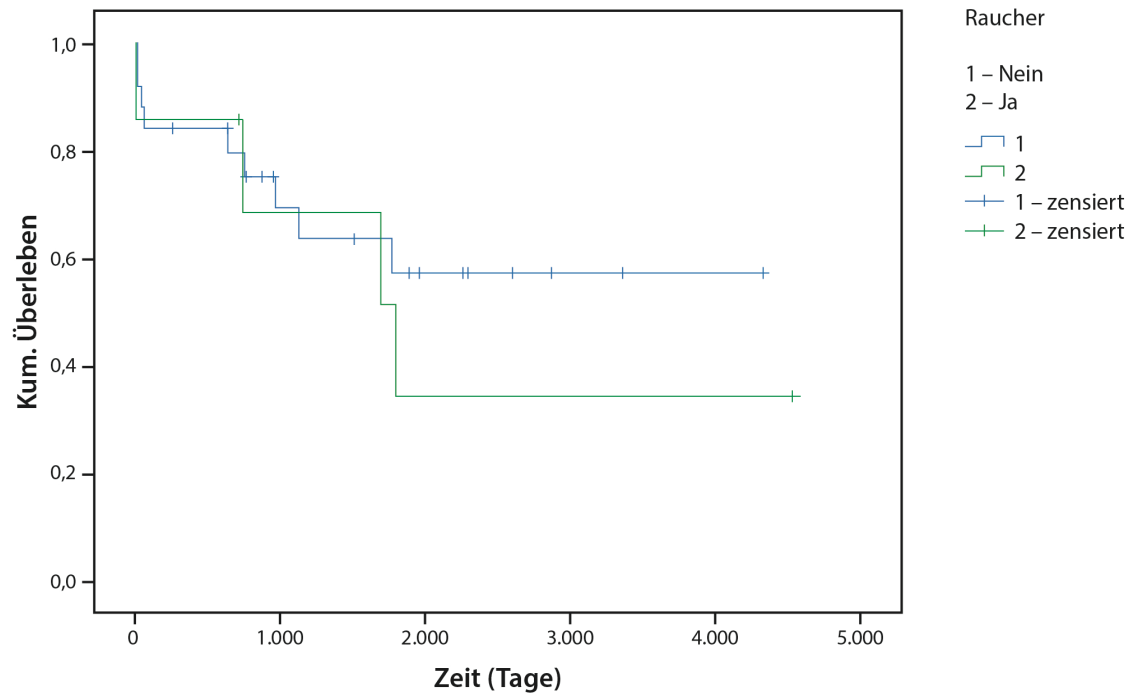


Abbildung 8: Überleben in Tage bezogen auf das N-Stadium

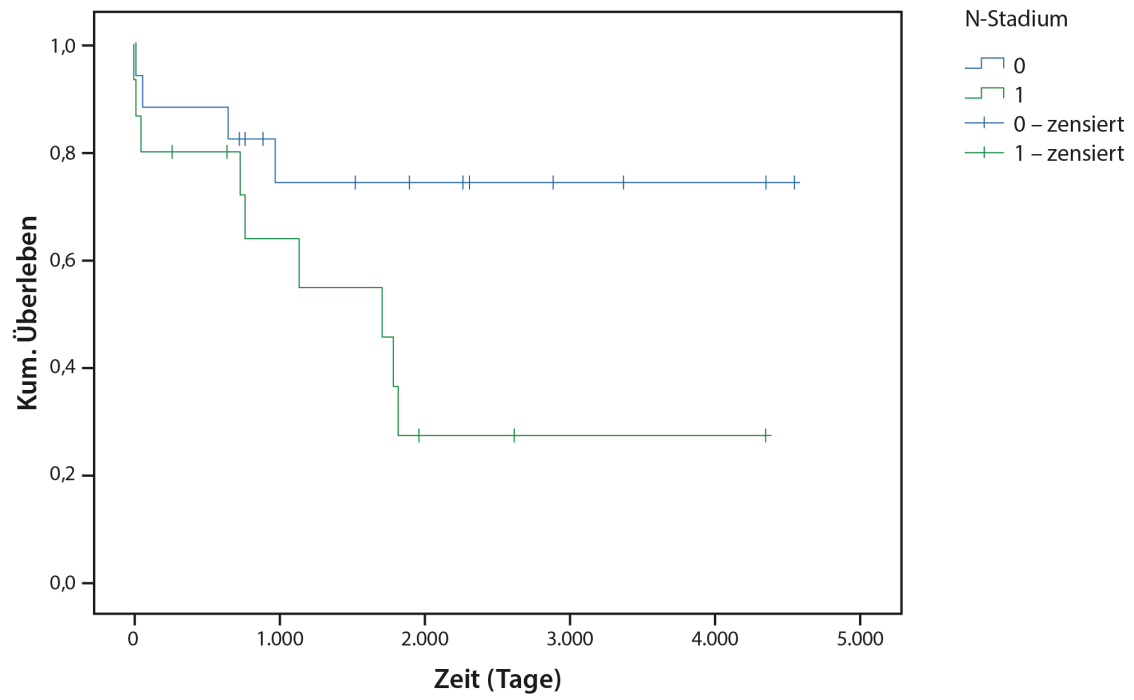


Abbildung 9: Überleben in Tage bezogen auf das M-Stadium

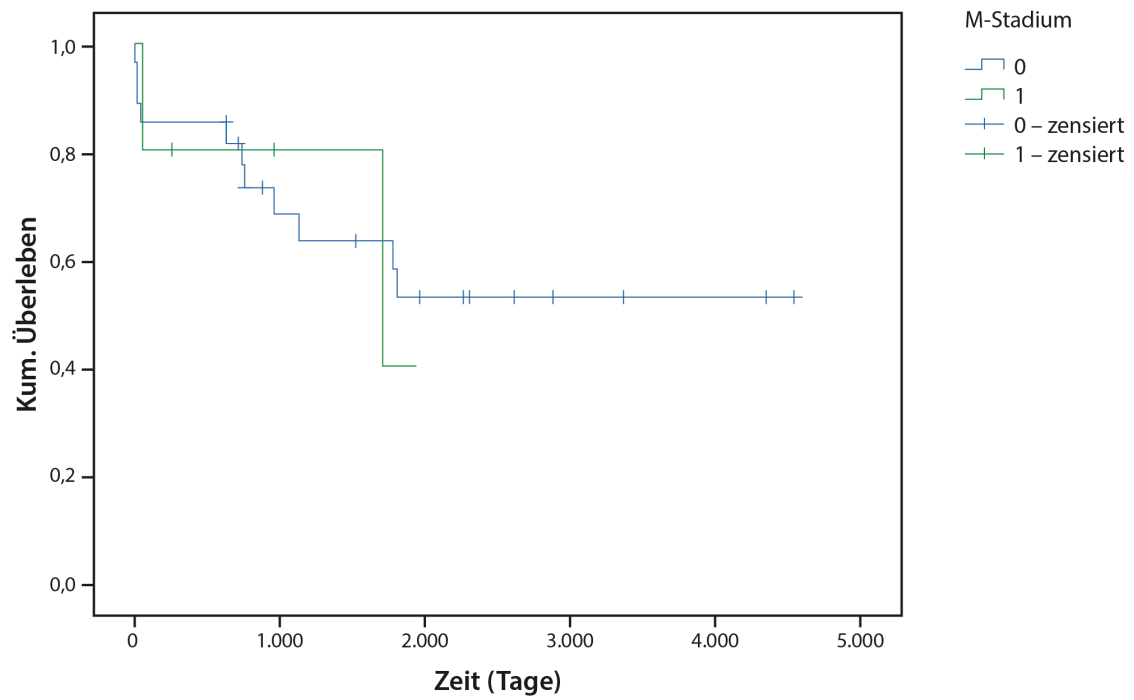


Abbildung 10: Überleben in Tage abhängig von der ASA Klassifikation

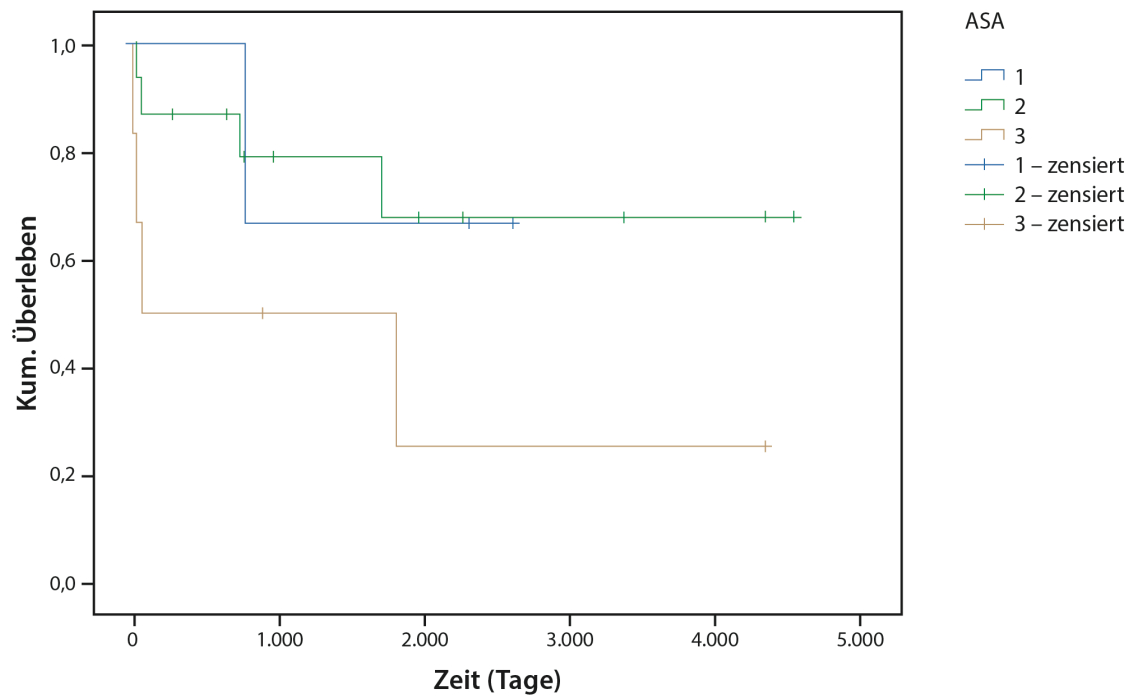


Abbildung 11: Überleben in Tage nach einem Stent

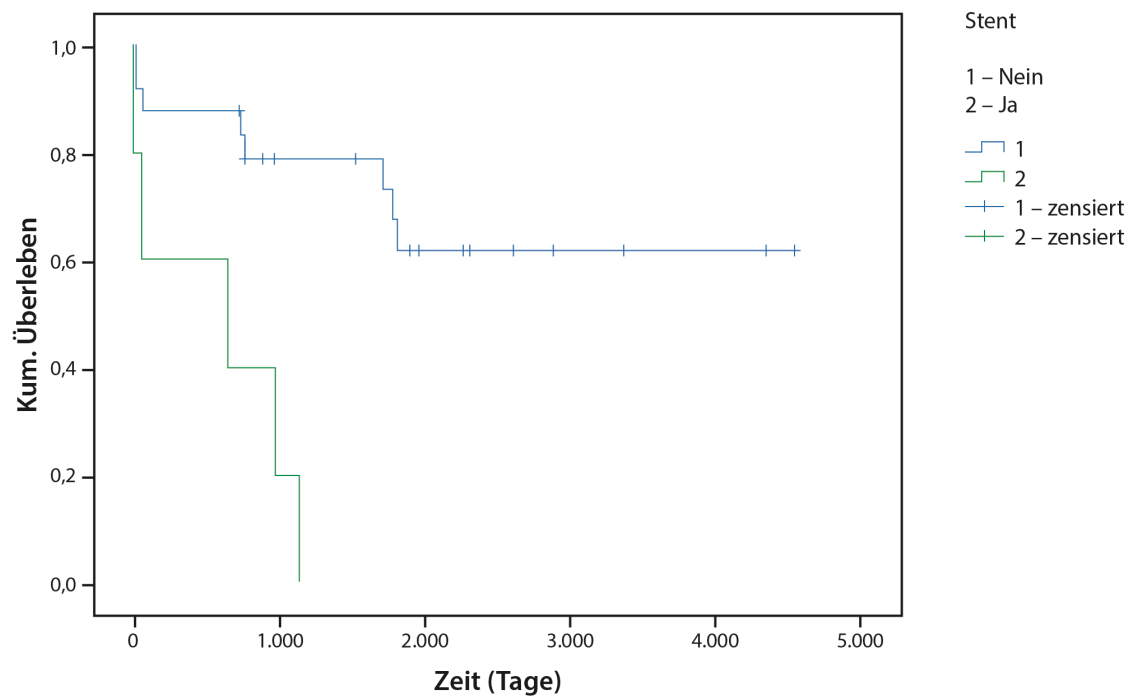


Abbildung 12: Überleben in Tage abhängig von einer Lymphangiosis carcinomatosa

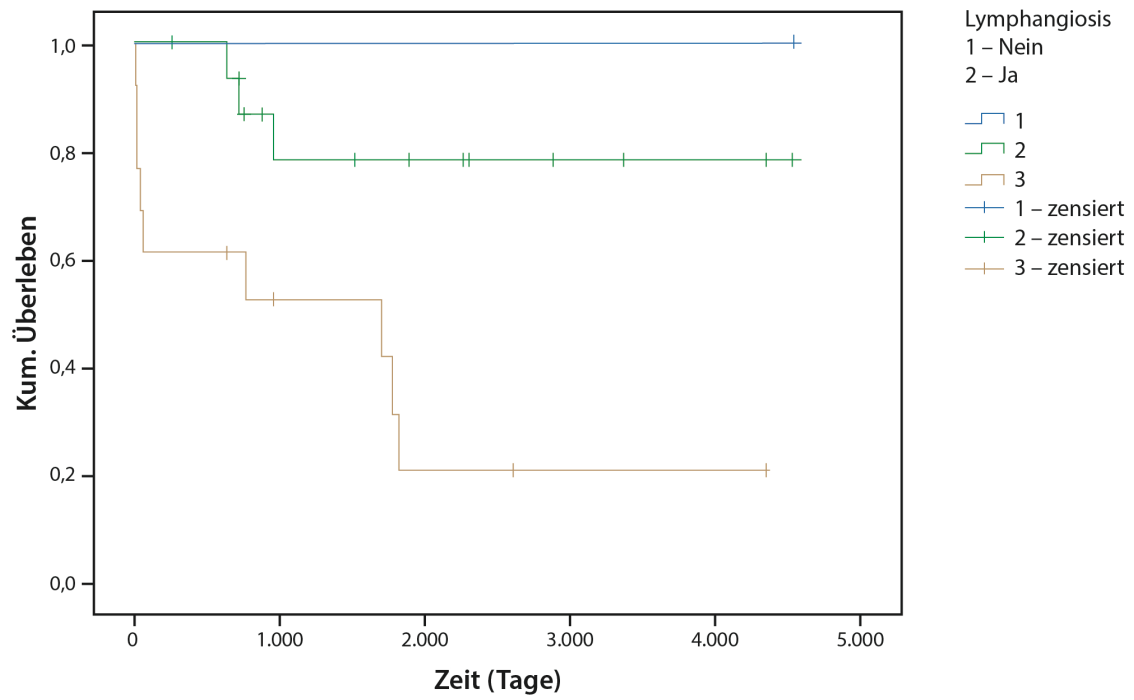


Abbildung 13: Überleben in Tage bei multiviszeraler Infiltration

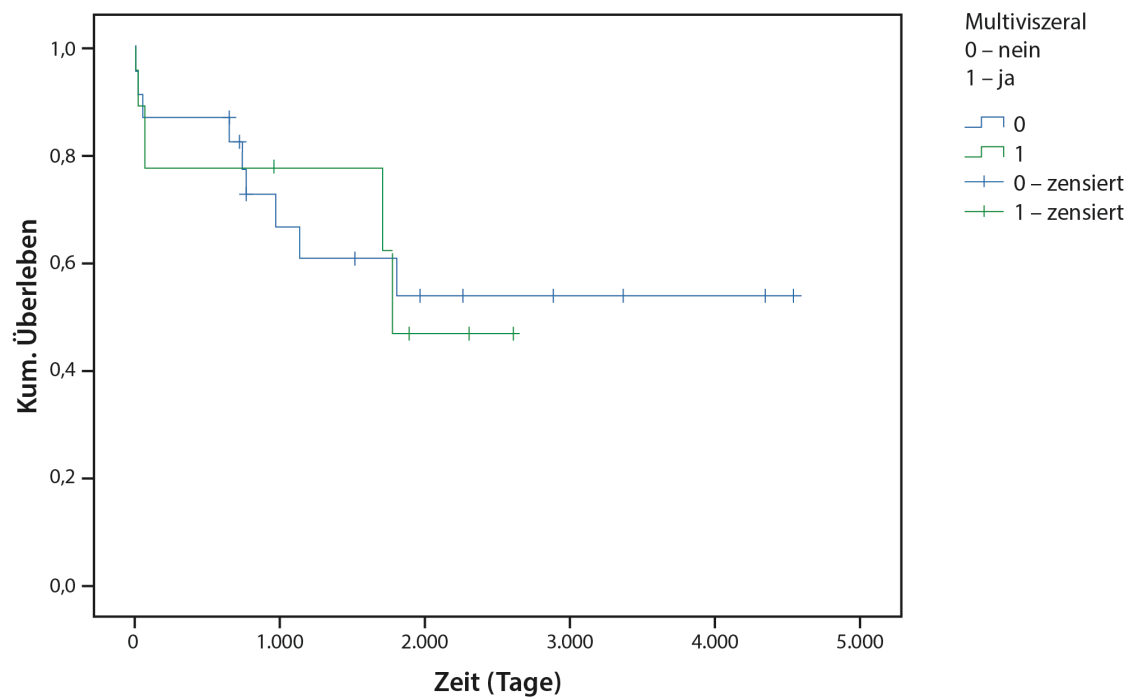


Abbildung 14: Überleben in Tagen abhängig von der OP Art

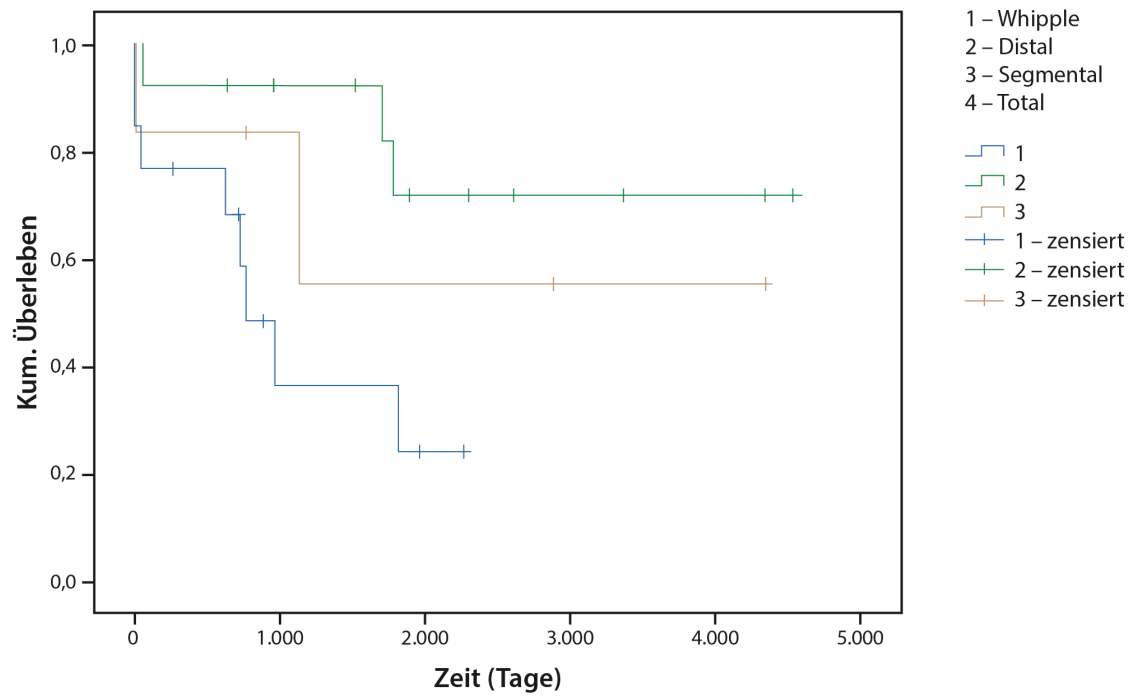


Abbildung 15: Tage bis zu einem Rezidiv abhängig von der OP Art

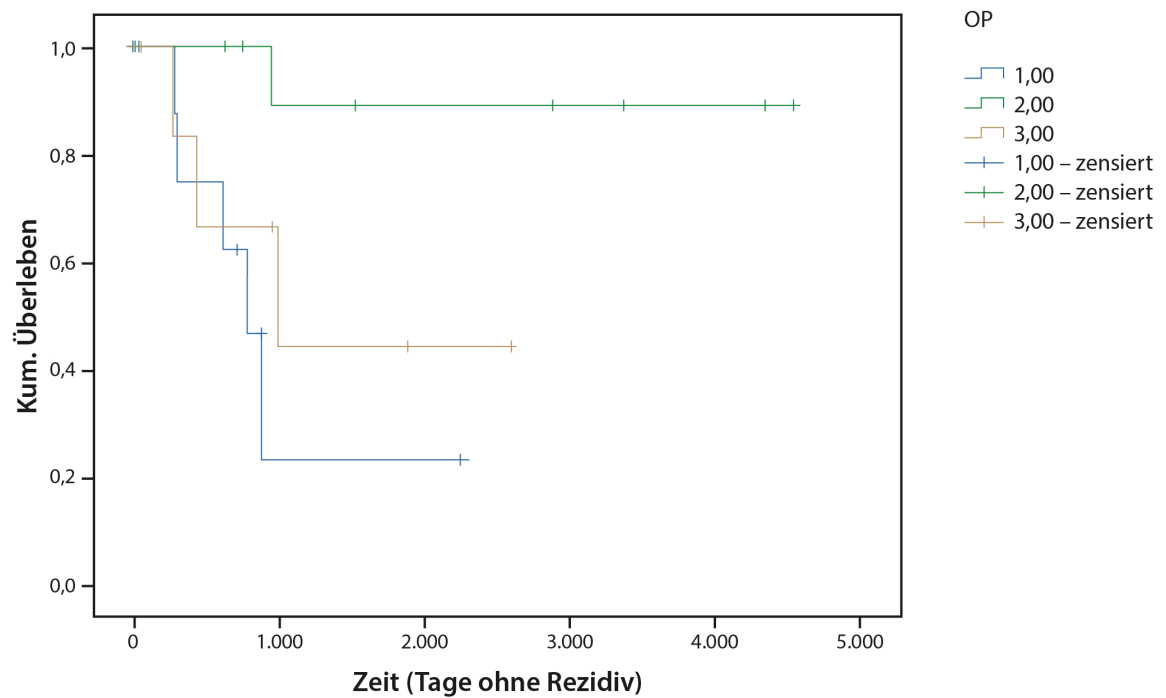


Abbildung 16: Tage bis zu einem Rezidiv bei Rauchern

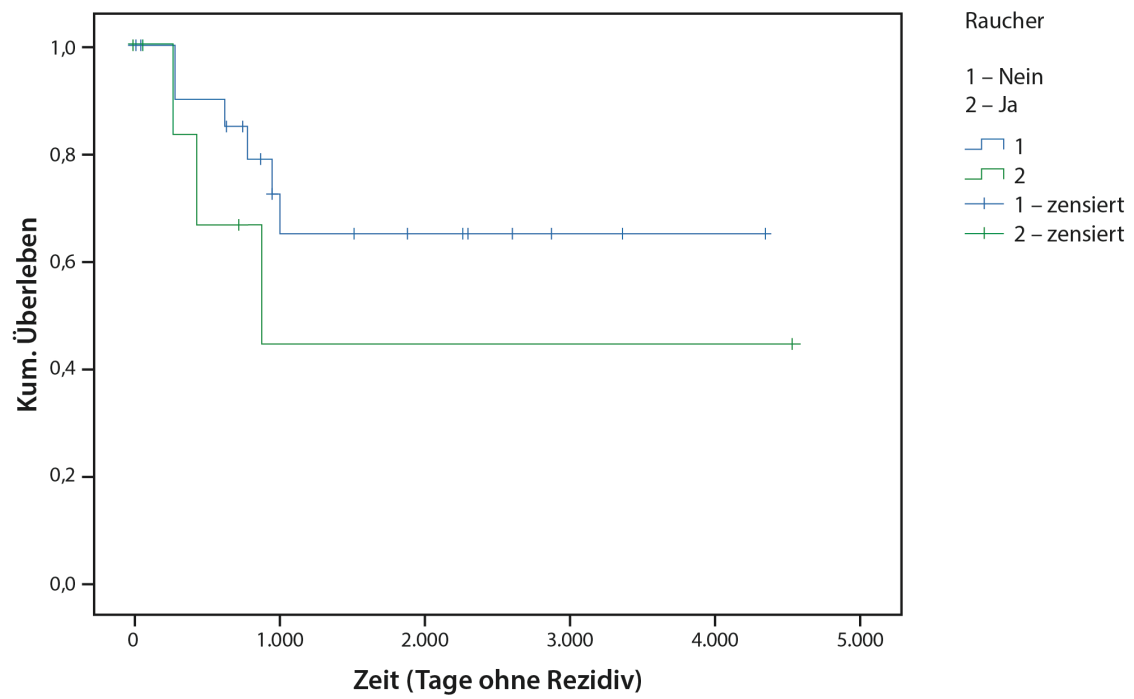


Abbildung 17: Tage bis zu einem Rezidiv abhängig von der ASA Klassifikation

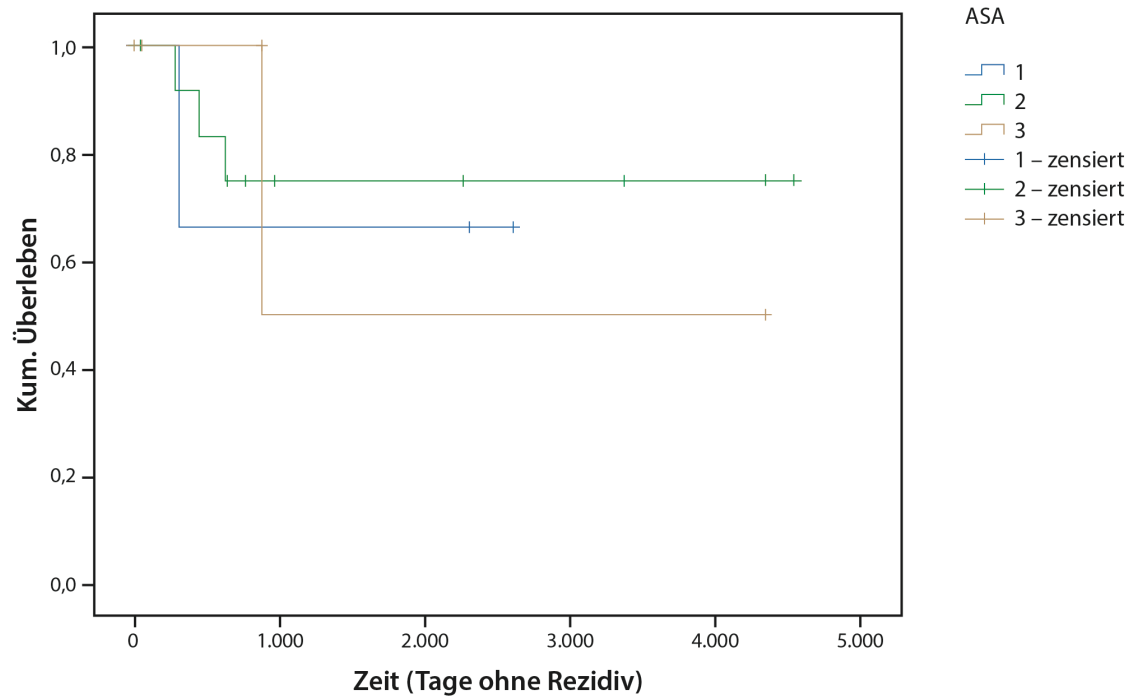


Abbildung 18: Tage bis zu einem Rezidiv nach einem Stent

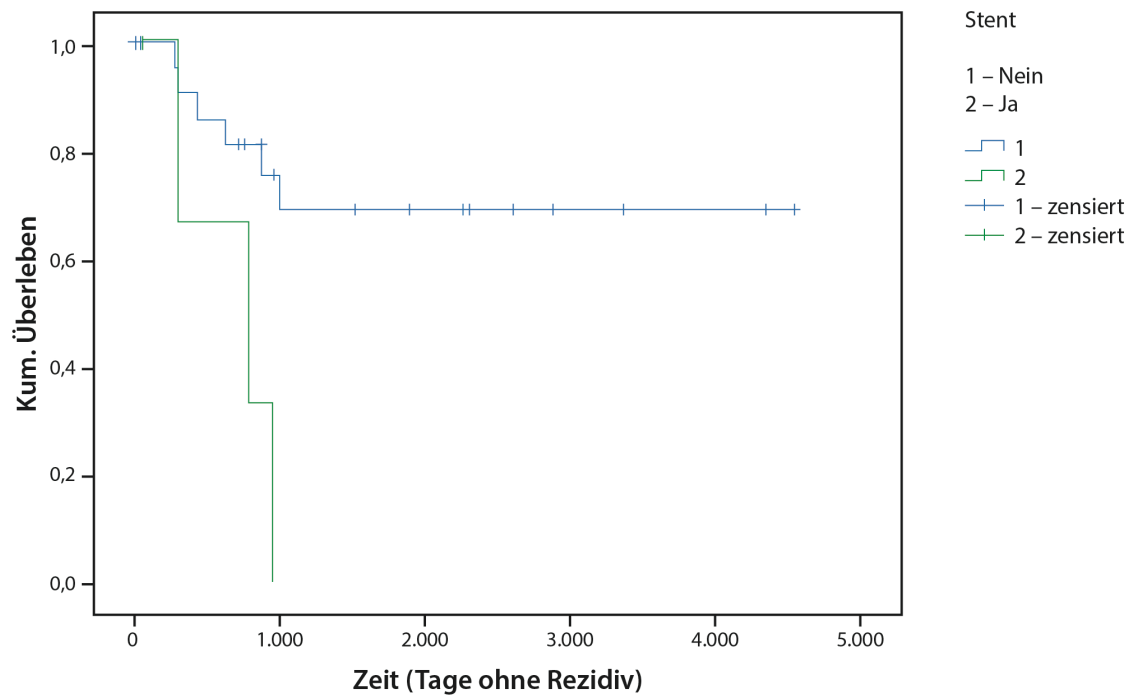


Abbildung 19: Tage bis zu einem Rezidiv abhängig vom T-Stadium

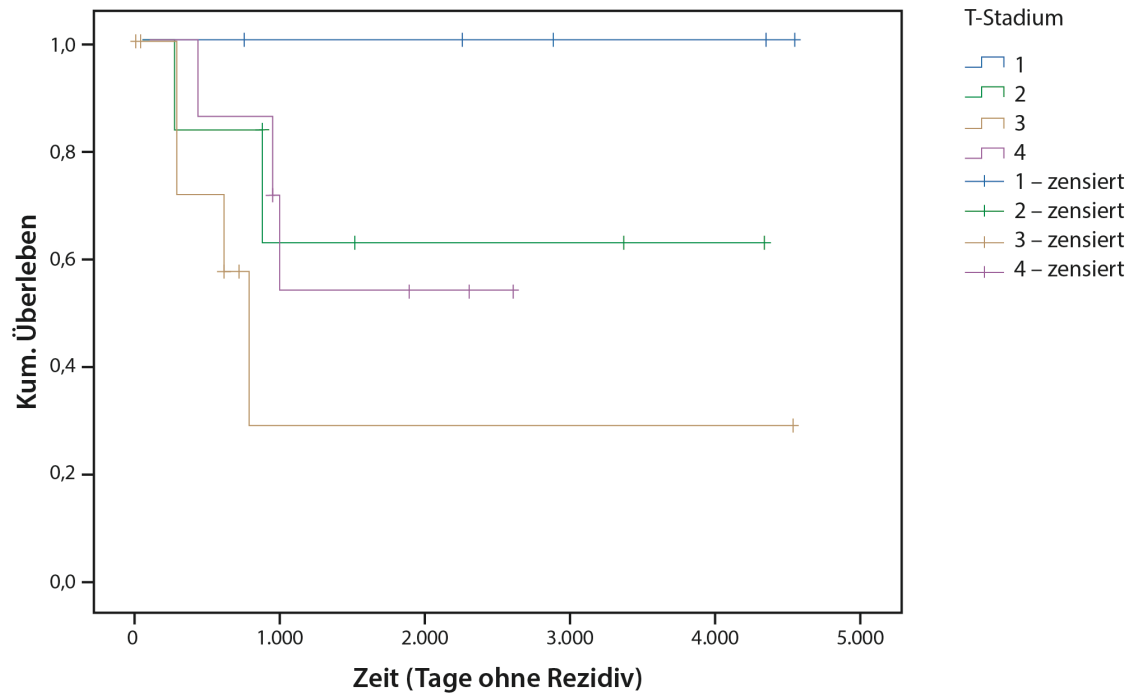


Abbildung 20: Tage bis zu einem Rezidiv abhängig vom N-Stadium

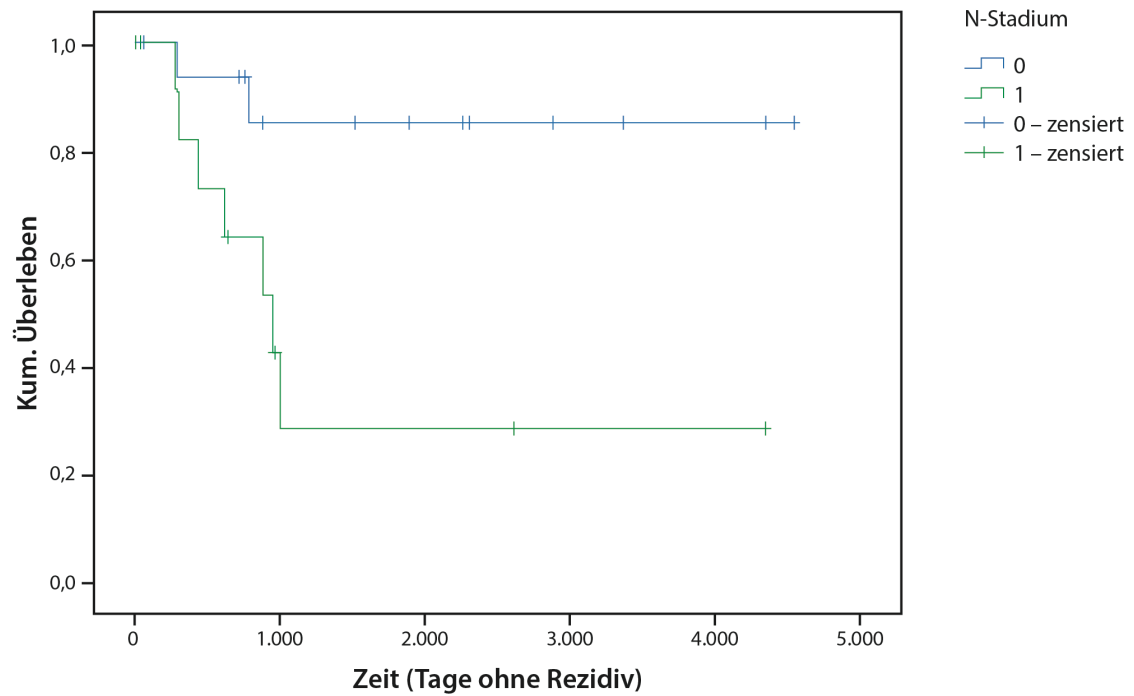
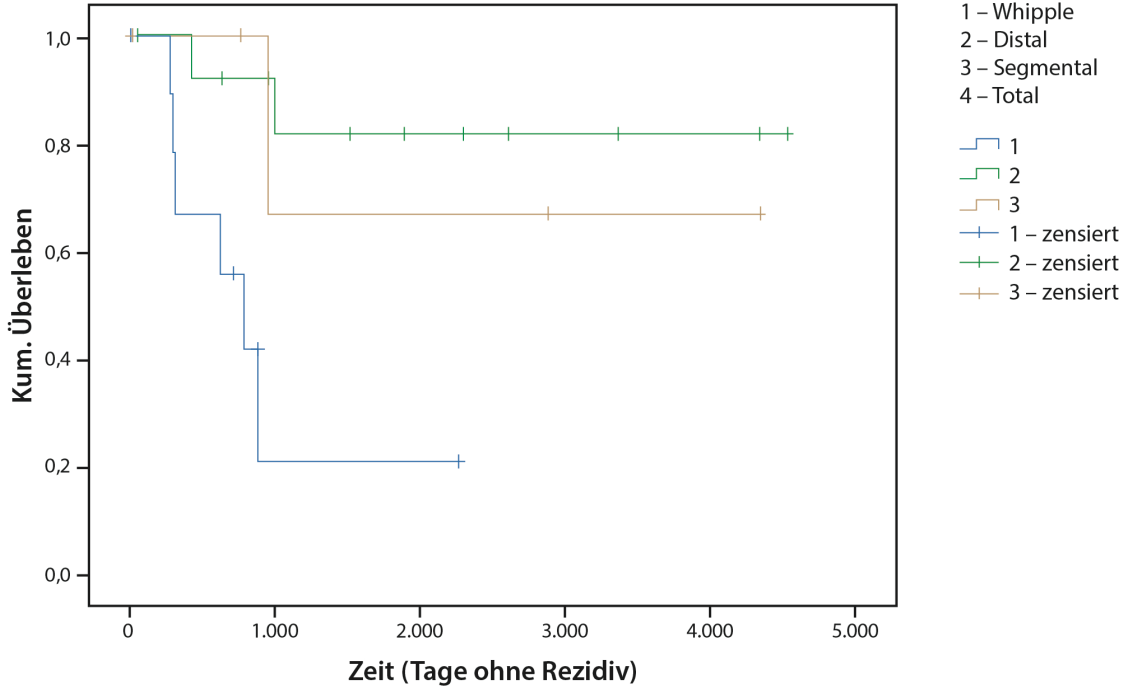


Abbildung 21: Tage bis zu einem Rezidiv abhängig von der OP Art



7.2 Tabellen

Tabelle 20: Assoziation histopathologischer Faktoren mit dem Grading

| Grad und Stadium | G1 | G2 | p-Wert | Stadium II | Stadium III | p-Wert |
|---------------------------------|----|----|--------|------------|-------------|--------|
| Lymphangiomas carcinomatosa | | | | | | |
| Ja | 1 | 11 | <0,001 | 1 | 9 | 0,022 |
| Nein | 13 | 4 | | 7 | 3 | |
| Gefäßinvasion | | | | | | |
| Ja | 1 | 9 | 0,002 | 4 | 5 | 0,787 |
| Nein | 13 | 5 | | 4 | 6 | |
| Retropankreatische Invasion | | | | | | |
| Ja | 2 | 7 | 0,138 | 2 | 6 | 0,514 |
| Nein | 12 | 8 | | 6 | 6 | |
| Infiltration von Nachbarorganen | | | | | | |
| Ja | 1 | 7 | 0,036 | 0 | 4 | 0,256 |
| Nein | 13 | 7 | | 7 | 8 | |

Tabelle 21: Auswertungstabelle dieser Studie bezogen auf das Rauchen

| Raucher | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|---------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 26 | 78,8 | 78,8 | 78,8 |
| Ja | 7 | 21,2 | 21,2 | 100,0 |
| Gesamt | 33 | 100,0 | 100,0 | |

Tabelle 22: Auswertungstabelle dieser Studie bei Cholestase

| Cholestase | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|----------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 17 | 51,5 | 70,8 | 70,8 |
| Ja | 7 | 21,1 | 29,2 | 100,0 |
| Gesamt Ja/Nein | 24 | 72,7 | 100,0 | |
| Fehlend | 9 | 27,3 | | |
| Gesamt | 33 | 100,0 | | |

Tabelle 23: Auswertungstabelle dieser Studie nach einem Stent

| Stent | Häufigkeit | Prozent | Gültige Prozente | Kumulierte Prozente |
|----------------|------------|---------|------------------|---------------------|
| Nein | 25 | 75,8 | 83,3 | 83,3 |
| Ja | 5 | 15,2 | 16,7 | 100,0 |
| Gesamt Ja/Nein | 30 | 90,9 | 100,0 | |
| Fehlend | 3 | 9,1 | | |
| Gesamt | 33 | 100,0 | | |

Tabelle 24: Daten aus dieser Studie bei 33 Patienten, zur Operation und den Komplikationen

| Operation und Komplikationen | G1 N=14 | G2 N=16 | G3 N=3 | P-Wert |
|---|----------------------|------------------|----------------------|--------|
| Dauer der Operation (Minuten) | 358,21 +/- 144,74 | 413,75 +/- 96,34 | 403,33 +/- 202,50 | |
| Erthrozytenkonzentrate intraoperativ | 1,21 +/- 1,76 | 4,53 +/- 3,75 | 5,66 +/- 3,78 | |
| Krankenhausaufenthalt (Tage) | 27,85 +/- 23,02 | 16,06 +/- 5,93 | 15 +/- 1 | |
| Chirurgische Hauptkomplikationsrate perioperativ n (%) | 6 (43) | 4 (25) | 0 (0) | |
| Kleinere chirurgisch perioperative Komplikationen n (%) | 5 (36) | 6 (37) | 1 (33) | |
| Medizinische Komplikationen perioperativ n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Kleinere medizinischen Probleme perioperativ n (%) | 8 (57) | 8 (50) | 2 (66) | |
| Sterberate während des Krankenhausaufenthalts | 0/14 | 3/16 | 0/3 | 0,46 |

a. Abhängige Variable: Beobachtungszeit/Überlebenszeit.

7.3 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| ASA | American Society of Anesthesiologists, Abkürzung für die ASA Klassifikation |
| Aufl. | Auflage |
| BMI | Body mass index, Körpermassenzahl |
| bzw. | beziehungsweise |
| COPD | chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung |
| d. h. | das heißt |
| ENETS | European Neuroendocrine Tumor Society |
| et al. | und andere |
| f. | folgende Seite |
| ff. | folgende Seiten |
| FBG | Fasting Plasma Glucose Test, Blutzuckerspiegelmessung im nüchternen Zustand |
| HPF | high power field |
| Hrsg. | Herausgeber, Herausgeberinnen |
| IOUS | intraoperative Unterschalluntersuchung |
| Ki 67 | Proliferationsmarker/ Protein, Ki steht für Kiel |
| LAE | Lungenarterienembolie |
| MANEC | mixed adeno-neuroendocrine carcinoma |
| MEN | multiple endokrine Neoplasie |
| n.b. | nicht bekannt |
| NEK | neuroendokrinen Karzinomen |
| NET | neuroendokrine Tumore |
| NPT | Neuroendokrine Pankreastumoren |
| OS | Overall survival, Gesamtüberleben |
| PDEC | poor differentiated endocrine carcinoma |
| PFS | progression-free survival, Progressionsfreies Überleben |
| PNETs | Neuroendokrine Tumoren des Pankreas |
| PET | Positronenemissionstomographie |
| TNM | Klassifikation von Tumoren (T für Tumor, N für Nodes (Knoten), M für Metastasen) |
| TUR | transurethrale Resektion |
| u.a. | und andere |
| Vgl. | Vergleiche |
| WDEC | well differentiated endocrine carcinoma |
| WDET | well differentiated endocrine tumour |

WHO World Health Organization
z. B. zum Beispiel

8 Danksagung

Sehr herzlich danken möchte ich PD Dr. med. Lars Müller für die Überlassung des Themas und hervorragende Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit. Ich möchte auch Dr. med. Human Honarpisheh danken, der mich an diese Arbeit herangeführt hat und schon damals meine Begeisterung für die Chirurgie gefördert hat. Natürlich danke ich Herrn Prof. Dr. med. Felix Braun, dass er die Arbeit übernommen und mit mir zu Ende geführt hat. Herzlichen Dank dafür.

Meinen ganz besonderen Dank verdient auch Dr. med. Katharina Balschun aus der Pathologie zu Kiel für ihre exzellente Betreuung während der Überarbeitung des Grading Systems. Ich möchte mich auch recht herzlich bei Prof. Dr. med. Klöppel bedanken, dass ich mich mit ihm über meine pathologischen Ergebnisse austauschen konnte.

Auch möchte ich Dipl. Stat. Dr. rer. nat. Sandra Freitag-Wolf einen großen Dank aussprechen, welche mir bei der statistischen Auswertung der Daten dieser Arbeit eine außerordentlich große Hilfe gewesen ist.

Nicht zuletzt danke ich den Patienten und Hausärzten, die ich für das Follow-up kontaktieren durfte und meinen lieben Korrekturlesern.

Dank auch an meine Eltern, welche mir das Studium der Medizin ermöglicht und mich dabei zu jeder Zeit unterstützt haben.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Sarah Gräwer, geboren am 13.12.2980 in Herten, versichere an Eides Statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinn nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere außerdem, dass ich keine andere als die angegebene Literatur verwendet habe. Diese Versicherung bezieht sich auch auf alle in der Arbeit enthaltenen Zeichnungen, Skizzen, bildlichen Darstellungen und dergleichen.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht in dieser Form veröffentlicht.

Hamburg, den _____