

Simon Harald Prieß

Dr. med. dent.

## **Prädiktive Faktoren für das Überleben von Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas – eine multivariate Analyse**

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. L. Fischer

Die Inzidenz neuroendokriner Tumoren steigt seit Jahren kontinuierlich an. Die Ursache hierfür ist nicht endgültig geklärt. Es wird vermutet, dass der vermehrte diagnostische Einsatz von Computer- sowie Magnetresonanztomographen, sowie die verbesserte Qualität der Bildgebung mit ausschlaggebend für diese Beobachtung ist.

Bei der Anwendung der WHO-Klassifikation fällt eine starke Varianz zwischen dem Überleben von Patienten mit hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren im Vergleich zu Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen auf. Für die Gruppe der Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen galt es neben den unterschiedlichen Klassifikationsmodellen prädiktive Faktoren ausfindig zu machen, welche eine exaktere Einschätzung der Überlebenszeit ermöglichen. Zusätzlich sollte die Signifikanz der im Jahre 2010 neu eingeführten TMN-Klassifikation nach UICC (Union for International Cancer Control) bzw. der schon länger bekannten TMN-Version der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) untersucht werden.

Hierzu wurden die Daten von 246 Patienten welche zwischen Oktober 2001 und Dezember 2010 aufgrund eines neuroendokrinen Tumors des Pankreas (pNET) in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- & Transplantationschirurgie der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg operiert wurden, prospektiv gesammelt und analysiert. Die histologische Einteilung aller Gewebeproben fand auf Grundlage der aktuellsten Klassifikation für neuroendokrine Tumoren des Pankreas nach WHO, UICC und ENETS statt.

Von den insgesamt 246 in Heidelberg operierten Patienten konnten 19 im Rahmen der Nachsorgeuntersuchung nicht mehr erreicht werden, sodass sie letztendlich als „Lost-to-follow-Up“ deklariert wurden. 14 Patienten mussten aufgrund des Vorliegens einer anderen Tumorentität aus der Studie ausgeschlossen werden. Von den 232 in die Studie eingeschlossen und analysierten Patienten waren 112 weiblich. 79 Patienten, also 34,4% der

Studienteilnehmer wiesen spezifische klinische Symptome auf. Bei 53,1% der Patienten mit spezifischer klinischer Symptomatik litten an einem Insulin produzierendem neuroendokrinen Tumor (Insulinom).

Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei Patienten mit hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumoren (n=97) bei 96,9%, bei Patienten mit hochdifferenzierten Karzinomen (n=97) bei 60,7% und bei Patienten mit niedrigdifferenzierten Karzinomen (n=19) bei 37% (p<0.001).

Bei der Stadieneinteilung der Patienten nach der TMN-Klassifikation konnte die Mehrheit (n=56) dem ENETS-Stadium IIIB und UICC-Stadium IIB bzw. dem Stadium IV (ENETS und UICC) bei Nachweis von Fernmetastasen (n=52) zugeordnet werden. Bei nur 10 Patienten wurde der neuroendokrine Tumor in einem früheren Stadium diagnostiziert.

Die Überlebensraten der Patienten mit Tumoren, welche nach ENETS in I-IIIB bzw. nach UICC in IA-IIA klassifiziert werden konnten, war im Vergleich zu Patienten mit Tumoren im Stadium ENETS-IIIB bzw. UICC-IIB bzw. ENETS und UICC Stadium IV signifikant besser (p=0.01). Durch die multivariate Analyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen des Pankreas eine histologisch niedrige Differenzierung des Tumorgewebes nach WHO-Klassifikation, das Vorhandensein von Fernmetastasen, das männliche Geschlecht und ein Ki67 Index von mehr als 2% unabhängige Faktoren für eine schlechte Prognose bezüglich der Überlebensrate sind.

Als Konsequenz aus der oben geschilderten Beobachtung ist die Empfehlung auszusprechen, Patienten mit akzidentiell diagnostizierten neuroendokrinen Tumoren  $\geq 2$  cm einer Resektion zu unterziehen. Die Operationsindikation ist auch bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf aggressiv zu stellen, da bewiesen wurde, dass sowohl die R0- als auch die R1-Resektion im Vergleich zu rein explorativen Eingriffen oder R2-Resektionen die Überlebenserwartung signifikant steigern.

Obwohl in größeren Studien gezeigt wurde, dass die ENETS-Klassifikation das wohl beste verfügbare System zur Stadieneinteilung darstellt, ist es äußerst schwer, die Bedeutung für Patienten mit neuroendokrinen Karzinomen in einem individuellen Stadium zu validieren. Weder anhand der TMN-Klassifikation nach ENETS noch anhand der UICC-Klassifikation kann eine klare Separation der Überlebenskurven erfolgen. Um Patienten gegenüber eine zuverlässige Prognose äußern zu können, wäre es möglicherweise hilfreich, die Resultate der unterschiedlichen Stagingmodelle miteinander zu kombinieren.