

Magdalena Eva Lewosinska

Dr. med.

## **Lymphknotenmetastasen und Rezidive neuroendokriner Neoplasien des Pankreas**

Einrichtung: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universität Heidelberg

Doktorvater: Prof. Dr. med. Simon Schimmack

Neuroendokrine Tumore des Pankreas sind eine heterogene Gruppe von Neoplasien, welche in hormonell aktive und hormonell inaktive Tumore unterteilt werden. Letztere stellen dabei den Großteil aller neuroendokriner Neoplasien des Pankreas (pNEN) dar. Ihre steigende Inzidenz hat zu erhöhtem Forschungsinteresse und zur Identifizierung verschiedener Risikofaktoren geführt, die Überleben und Rezidivraten betroffener Patient\*innen beeinflussen. Basierend auf diesen Erkenntnissen entwickelten verschiedene Organisationen und Komitees Leitlinien und Klassifizierungs-Systeme für pNEN.

Während bei den meisten Malignomen die Entfernung des Primärtumors sowie der dazugehörigen Lymphknotenstationen, als Goldstandard der kurativen Therapie gilt, werden die optimalen Behandlungsstrategien bei pNEN noch diskutiert. So empfiehlt die European Neuroendocrine Tumor Society in ihren Leitlinien die Resektion nicht-funktioneller-pNEN mit einer Größe über 2 cm, dies jedoch ohne die Empfehlung zur systematischen Lymphknotendisektion. In der aktuellen Auflage des TNM-Staging-Systems des American Joint Committee on Cancer werden pNEN mit einer hohen Proliferationsrate (G3 pNEC) entsprechend dem duktalem Adenokarzinom des Pankreas klassifiziert. Dies beinhaltet bei Lymphknotenbefall eine Unterteilung in ein pN1- und ein pN2-Stadium. Bei Tumoren mit geringem bis mäßigem Proliferationsindex unterscheidet die TNM-Klassifikation hingegen lediglich zwischen pN0 und pN1, ohne der Anzahl der Lymphknotenmetastasen eine größere prognostische Relevanz zuzusprechen. Ziel dieser Arbeit war es daher zu belegen, dass das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen in Patient\*innen mit G1 und G2 pNEN einen unabhängigen prognostischen Faktor für das Krankheitsfreie- und das Gesamtüberleben des genannten Patient\*innen-Kollektivs darstellt. Ließe sich dies nachweisen, wäre eine TNM-Klassifizierung mit Unterteilung genannter Tumore in pN1 und pN2 indiziert und folglich eine standardisierte Durchführung der Lymphknotendisektion bei der kurativen Resektion von G1 und G2 pNEN empfohlen.

Hierfür erfolgte die zunächst die retrospektive Auswertung der Datensätze aller 605 Patient\*innen, die zwischen dem 1. Oktober 2001 und dem 31. Dezember 2019 aufgrund von pNEN an der Chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg am Pankreas operiert wurden. Von 605 chirurgisch resezierten pNEN waren 55 % G1, 36 % G2, 9 % G3 differenziert. Zum Zeitpunkt der Resektion hatten 34 % der Patient\*innen Lymphknotenmetastasen und 16 % Fernmetastasen. Zur genaueren Betrachtung der prognostischen Relevanz der Lymphknotenmetastasen erfolgte eine Subgruppenanalyse, von der Patient\*innen mit anderweitig erhöhtem Rezidivrisiko ausgeschlossen wurden. Von den verbleibenden 314 Patient\*innen wiesen 36 % Lymphknotenmetastasen auf. Eine Zunahme von Tumorgröße und Tumorstadium war mit einer Zunahme der Anzahl an Lymphknotenmetastasen vergesellschaftet. In der Betrachtung des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen 1-3 (5-Jahres-Gesamtüberleben 80 %, krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben 52 %) und  $\geq 4$  positiven Lymphknoten (5-Jahres-Gesamtüberleben 73 %, krankheitsfreies 5-Jahres-Überleben 38 %). Dieser Unterschied blieben in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben auch nach dem Ausschluss der G3-Tumoren erhalten. In der multivariablen Analyse bestätigten sich abschließend Grading, Tumorstadium und insbesondere die vorgeschlagenen pN1/pN2-Kategorien der Lymphknotenmetastasen als unabhängige prognostische Faktoren für ein Wiederauftreten der Erkrankung.

Die in der Vergangenheit durchgeführten Studien zur prognostischen Relevanz von Lymphknotenmetastasen erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Dies könnte sowohl an den klinisch-pathologischen Unterschieden der untersuchten Gruppen als auch an der Datenqualität und den Kohortengrößen der Studien liegen. Viele der bereits veröffentlichten Studien basieren auf retrospektiven Auswertungen von Registerdatenbanken, welche häufig wenig detaillierte Informationen erhalten. Studien einzelner Zentren zeigen wiederum geringe Fallzahlen. Die hier vorgelegte Studie analysiert die größte, in der Literatur verfügbare, Kohorte chirurgisch resezierter pNEN eines einzelnen Zentrums und weist somit eine homogene und zuverlässige Datenqualität auf. Die angewandte Kaplan-Meier-Methode und der Log-Rank-Test stellen gängige statistische Mittel der Überlebensanalyse dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass Lymphknotenmetastasen bei nicht-funktionellen-pNEN unabhängig von Größe und Grading des Primarius einen erheblichen prognostischen Einfluss in Bezug auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben haben. Darüber hinaus validieren die Daten in der uni- und multivariaten Analyse nach Ausschluss von

G3 Tumoren die vorgeschlagene Einführung eines pN2-Stadiums in die pTNM-Klassifikation für G1- und G2-differenzierte pNEN. Basierend auf den präsentierten Ergebnissen empfiehlt sich die formale Lymphknotendissektion im Rahmen von Primarius-Resektionen der pNEN. Zur Festlegung einer Mindestzahl an zu resezierenden Lymphknoten bedarf es hingegen weiterer (randomisierter) Studien.