

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. T. Knoefel

Der Stellenwert der mesopankreatischen Fettgewebsinfiltration bei
neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ahmad Baktash Sultani

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Sami-Alexander Safi

Zweitgutachterin: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Esposito

„Es ist Dein Weg. Manche können ihn mit Dir gehen, aber keiner kann ihn für Dich gehen. Alles, was du von der Welt je wieder zurückbekommst, ist der Widerhall der eigenen Stimme.“

Dschalal ad-Din Muhammad Rumi

Für meine Eltern, ohne die jeglicher Weg aussichtslos gewesen wäre.

Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien des Pankreas (PanNEN) beschreiben eine vielfältige und seltene Gruppe von Tumoren mit weltweit steigender Inzidenz, die von neuroendokrinen Zellen des Pankreas ausgehen. Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit einem duktalem Adenokarzinom des Pankreas (PDAC) ein positiver mesopankreatischer (MP) Infiltrationsstatus mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eines R1-Resektionsstatus verbunden war. Die Auswirkungen einer potenziellen MP-Infiltration bei Patienten mit PanNEN sind jedoch noch nicht geklärt. Somit bleibt unklar, ob eine mesopankreatische Exzision (MPE) im Rahmen einer anatomischen Resektion bei Patienten mit PanNEN routinemäßig durchgeführt werden sollte.

Das Ziel dieser Studie war es, die Inzidenz der MP-Infiltration bei Patienten mit PanNEN systematisch zu untersuchen und die onkologischen Auswirkungen des MP-Infiltrationsstatus zu analysieren. Eingeschlossen wurden 35 Patienten, die in den Jahren 2015 bis 2025 eine anatomische Resektion bei PanNEN erhielten. Bei allen Patienten wurde der zirkumferentielle Resektionsrand (CRM) standardisiert nach dem *Leeds Pathology Protocol* (LEEPP) bewertet. Zusätzlich wurde der Status der mesopankreatischen Infiltration erhoben. Der MP-Infiltrationsstatus wurde mit den aktuellen histopathologischen Staging-Variablen korreliert. Zudem wurde eine univariate und multivariate Überlebensanalyse hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durchgeführt. Darüber hinaus führten wir eine binäre logistische Regression mit ROC-Analyse zur Vorhersage des mesopankreatischen Infiltrationsstatus unter Verwendung des Ki-67-Index und der Tumorgroße durch.

In unserer Kohorte konnte eine mesopankreatische Infiltration bei 60% der Patienten histopathologisch nachgewiesen werden. Ein positiver MP-Infiltrationsstatus war signifikant mit einem höheren Ki-67-Index, Lymphknotenbefall (N1), einer venösen Infiltration (V1) sowie einem R1-Resektionsstatus am dorsalen zirkumferentiellen Resektionsrand (CRM) verbunden. In der binären logistischen Regressionsanalyse war ein Ki-67-Index von $\geq 5\%$ prädiktiv für einen positiven MP-Status. In der univariaten Analyse des OS war ein höherer T-Status der einzige signifikante prognostische Faktor. Im Gegensatz dazu waren ein positiver mesopankreatischer (MP) Infiltrationsstatus sowie der L1- und V1-Status signifikante prognostische Faktoren für das DFS. In der multivariaten Analyse blieb eine lymphatische Infiltration als unabhängiger prognostischer Faktor bestehen.

Zusammenfassend kann mit einer Inzidenz einer mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN von 60% die MPE generell erwogen werden. Der Ki-67-Index war prädiktiv für eine MP-Infiltration und könnte in der Zukunft die prätherapeutische Risiko- und Therapiestratifizierung eingebunden werden. Größere Kohortenstudien wären jedoch sinnvoll, um diese Daten zu verifizieren.

Summary

Pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNEN) refer to a heterogeneous and rare group of tumors originating from neuroendocrine cells of the pancreas with globally increasing incidence. In patients with a pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), studies have demonstrated that a positive mesopancreatic (MP) infiltration status was associated with a significantly worse overall survival and higher R1 resection status. However, the impact of potential MP infiltration in patients with PanNEN is still unclear. It remains uncertain whether MPE should be routinely performed in patients with PanNEN undergoing anatomical resection.

The aim of this study was to evaluate the incidence of MP infiltration in patients with PanNEN who received upfront resection and to assess the oncological effect of MP infiltration status. A total of 35 patients with PanNEN who underwent upfront anatomical resection between 2015 and 2025 were included. All patients underwent standard circumferential resection margin (CRM) evaluation according to the *Leeds Pathology Protocol* (LEEPP). Additionally, the mesopancreatic infiltration status was evaluated. MP infiltration status was correlated with current histopathological staging variables. Univariate and multivariate survival analysis were performed incorporating overall survival (OS) and disease-free survival (DFS). Additionally, we performed binary logistic regression with ROC analysis for prediction analysis of mesopancreatic infiltration status using Ki-67 index and tumor size.

Among the total cohort, the MP infiltration rate was 60%. A positive MP infiltration status was significantly associated with a higher Ki-67 index, lymph node metastasis (N1), vascular invasion (V1) and R1 resection status at the dorsal circumferential resection margin (CRM). In binary logistic regression analysis and ROC analysis, a Ki-67 index of $\geq 5\%$ was predictive for a positive MP-status. In univariate overall survival (OS) analysis, a higher T-status was the only significant prognostic factor. In contrast, a positive mesopancreatic (MP) infiltration status, as well as L1- and V1-status, were significant prognostic factors for disease-free survival (DFS). In multivariate DFS analysis, a positive L-status remained as independent prognostic factor.

Given that the MP infiltration rate in PanNEN patients undergoing anatomic resection is 60%, mesopancreatic excision (MPE) should also be considered for PanNEN. Ki-67 index was highly predictive for a positive MP-status and could be implemented for preoperatively assessed risk and therapeutic stratification. Larger cohort studies would be useful to verify these data.

Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMS	Arteria mesenterica superior
AUC	Area Under the Curve
ATRX	Alpha-Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked
Bcl-10	B-Cell Lymphoma 10
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
CgA	Chromogranin A
CAPTEM	Kombinationstherapie aus Capecitabin und Temozolomid
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
CK	Cytokeratin
CRM	Zirkumferentieller Resektionsrand (circumferential resection margin)
CT	Computertomographie
CTNNB1	Catenin Beta 1
CTC	Zirkulierende Tumorzellen (Circulating Tumor Cells)
DAXX	Death-Domain-Associated Protein
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DEPDC5	DEP-Domain Containing 5
DOTANOC	DOTA-Nal-Octreotid
DOTATATE	DOTA-(Tyr ³)-Octreotat
DOTATOC	DOTA-(Tyr ³)-Octreotid
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ENETS	Europäische Neuroendokrine Tumorgesellschaft (European Neuroendocrine Tumor Society)
EUS	Endosonographie
EUS-FNA	Endosonographisch-gesteuerte Feinnadelaspiration
EUS-FNB	Endosonographisch-gesteuerte Feinnadelbiopsie
F-PanNEN	Funktionelle pankreatische neuroendokrine Neoplasie
Ga	Gallium
GEP-NEC	Gastroenteropankreatisches neuroendokrines Karzinom
GEP-NEN	Gastroenteropankreatische Neoplasie
GEP-NET	Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor

GLP-1	Glucagon-ähnliches Peptid 1 (Glucagon-like peptide-1)
GRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
INSM1	Insulinom-assoziiertes Protein 1 (Insulinoma-Associated Protein 1)
ISLET-1	Transkriptionsfaktor Islet-1
KI	Künstliche Intelligenz
lncRNA	lange nicht-kodierende RNA (Long non-coding RNA)
LOH	Verlust der Heterozygotie (Loss of Heterozygosity)
LEEPP	Leeds Pathology Protocol
LC-NEC	Großzelliges neuroendokrines Karzinom (Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma)
Lu	Lutetium
MEN1	Multiple endocrine Neoplasie Typ 1
MinEN	Gemischt neuroendokrine/nicht-neuroendokrine Neoplasie
MiRNA	mikro-RNA (microRNA)
MP	Mesopankreas
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	mechanistic target of Rapamycin
MUTYH	MutY DNA Glycosylase Homolog
NCCN	Nationales Umfassendes Krebsnetzwerk (USA) (National Comprehensive Cancer Network)
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NETLM	Neuroendokrine Lebermetastase
NF-PanNEN	Nicht-funktionelle pankreatische neuroendokrine Neoplasie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIPHS	Nicht-Insulinom pankreatogenes Hypoglykämie-Syndrom
NSE	Neuronenspezifische Enolase (Neuron-Specific Enolase)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p53	Protein 53
PanNEC	Pankreatisches neuroendokrines Karzinom
PanNEN	Pankreatische neuroendokrine Neoplasie
PanNET	Pankreatischer neuroendokriner Tumor
PDAC	Pankreatisches duktales Adenokarzinom (Pancreatic Ductal Adenocarcinoma)

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PP	Pankreatisches Polypeptid
PRRT	Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie
PTEN	Phosphatase und Tensin Homolog
Rb	Retinoblastom-Protein
RB1	Retinoblastom-Gen
ROC	Receiver Operating Characteristic
SC-NEC	Kleinzelliges neuroendokrines Karzinom (Small-Cell Neuroendocrine Carcinoma)
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPN	Solide pseudopapilläre Neoplasie
SSA	Somatostatin-Analogon
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSTR	Somatostatin-Rezeptor
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TNM	Tumor–Node–Metastasis-Klassifikation
TME	Totale mesorektale Exzision
TP53	Tumorprotein p53
UICC	Internationale Vereinigung zur Krebsbekämpfung (Union for International Cancer Control; Union Internationale Contre le Cancer)
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VHL	Von-Hippel-Lindau-Syndrom
VMI	Vena mesenterica inferior
VMS	Vena mesenterica superior
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZES	Zollinger-Ellison-Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Entitäten	1
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie und Risikofaktoren	3
1.4 Molekularbiologie und Pathogenese	4
1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung	6
1.5.1 WHO-Klassifikation	7
1.5.2 TNM-Klassifikation	8
1.6 Diagnostische Grundlagen	10
1.6.1 Klinische Präsentation	11
1.6.2 Biochemische Diagnostik	13
1.6.3 Bildgebende Verfahren	14
1.6.4 Histopathologische Diagnostik	16
1.7 Klinisches Management und Therapieprinzipien	18
1.7.1 Active surveillance	18
1.7.2 Chirurgische Therapie	19
1.7.3 Medikamentöse Therapie	20
1.8 Prognose	21
1.9 Anatomisch-embryologische Leitstrukturen für das Mesopankreas in der onkologischen Pankreaschirurgie	22
1.10 Mesopankreas und die mesopankreatische Exzision	25
1.11 Ziele der Arbeit	28
2. Material und Methoden	29
2.1 Patientenkollektiv	29
2.2 Operationstechnik	30
2.3 Standardisiertes Protokoll zur pathologischen Aufarbeitung	33
2.4 Statistische Datenanalyse	34
3. Ergebnisse	36
3.1 Demographische Daten	36
3.2 Korrelation der klinisch-pathologischen Befunde mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus	38
3.3 Prädiktive Analyse des Ki-67-Index und der Tumorgroße	42
3.4 Einfluss einzelner Parameter auf das Gesamtüberleben	46
3.5 Einfluss einzelner Parameter auf das krankheitsfreie Überleben	48
4. Diskussion	51
4.1 Mesopankreatische Infiltrationsrate im Vergleich zum PDAC	51
4.2 Korrelationen zu tumorbiologischen Parametern	51
4.3 Bedeutung der Resektionsränder und chirurgische Relevanz	55
4.4 Überlebensanalyse und prognostische Bedeutung	56
4.5 Potenziale zur präoperativen Vorhersage und zukünftige Perspektiven	59
4.6 Limitationen	63
4.7 Schlussfolgerungen	64
5. Danksagung	65
6. Literaturverzeichnis	66
7. Lizenzen	77

1. Einleitung

Die pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien und deren onkologische Relevanz haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Um die histopathologische und chirurgische Bedeutung der mesopankreatischen Infiltration bei diesen Tumoren nachvollziehen zu können, ist zunächst ein grundlegendes Verständnis des Krankheitsbildes erforderlich.

1.1 Definition und Entitäten

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) können sich in vielen Organen manifestieren, wobei bestimmte Organsysteme häufiger betroffen sind. Im gastroenteropankreatischen System entstehen etwa 70 %, in der Lunge etwa 25 % aller NEN [1]. Die Ursprungszellen dieser Tumoren sind neuroendokrine Zellen, die sowohl morphologisch als auch physiologisch Merkmale neural und endokrin aktiver Zellreihen aufweisen. Alleine im gastroenteropankreatischen System existieren mindestens 17 Zellen dieser Art [2].

Die neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas (PanNEN) beschreiben eine eigenständige und äußerst vielfältige Gruppe bösartiger Tumoren innerhalb der gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN). Bestimmte neuroendokrine Marker, wie Synaptophysin, neuronenspezifische Enolase (NSE) und/oder Chromogranin A (CgA), werden als Folge ihres neuroendokrinen Ursprungs produziert [3-5]. Diese Proteine werden als Biomarker in der klinischen und laborchemischen Diagnostik eingesetzt, da ihre Expression nur geringfügig von der spezifischen Hormonproduktion der Zellen beeinflusst wird [6].

Das endokrine Pankreas wird nach dem Erstbeschreiber Paul Langerhans (1869) auch als Langerhans-Inselzellen bezeichnet. Es beschreibt ein komplexes Organsystem mit Tausenden von endokrin-aktiven Zellen, die innerhalb der Bauchspeicheldrüse verschiedene Hormone produzieren: α -Zellen produzieren Glukagon (34 %), β -Zellen Insulin (54 %), δ -Zellen Somatostatin (10 %), δ^2 -Zellen vasoaktives intestinales Peptid (VIP), PP-Zellen Pankreatisches Polypeptid (PP) und enterochromaffine Zellen produzieren die Substanz P/Serotonin [7]. In der Theorie kann aus jeder dieser Zellen ein neuroendokriner

Tumor des Pankreas entstehen. Insulinome (17 %) und Gastrinome (15 %) treten unter den hormonbildenden PanNEN am häufigsten auf. Seltener sind die VIPome (2 %), Glucagonome (1 %), Carcinoide (1 %) und Somatostatinome (1 %). In vereinzelten Fällen können auch ektope hormonbildende PanNEN vorkommen, die beispielsweise ACTH, GRH oder Calcitonin produzieren [8]. Im Gegensatz hierzu stehen die weitaus häufigeren, nicht-funktionellen pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (NF-PaNEN), die keinerlei sekretorische Aktivität aufweisen.

PaNEN treten häufig sporadisch auf, können aber auch im Rahmen von bestimmten hereditären genetischen Syndromen vorkommen. Wichtige Vertreter sind die Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL) und die Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Etwa 10 % aller Patienten mit einer PanNEN sind von einem MEN1-Syndrom betroffen [9, 10].

Eine besonders aggressive, schlecht differenzierte und hochmaligne Tumorentität der PanNEN stellt das pankreatische neuroendokrine Karzinom (PanNEC) dar. Etwa 70 % der Patienten mit einem PanNEC werden in einem metastasierten Stadium diagnostiziert und haben insgesamt eine schlechte Prognose [11].

Ein besonderer Vertreter der PanNEN ist die gemischt neuroendokrine/nicht-neuroendokrine Neoplasie (MiNEN). MiNEN werden durch jeweils mindestens 30 % neuroendokrinen und nicht neuroendokrinen Anteil definiert und gehen, wie auch die PanNEC, mit einer schlechten Prognose einher [12].

1.2 Epidemiologie

Bei PanNEN handelt es sich, nach populationsbasierten Studien aus Asien und Europa, mit einer Inzidenz von <1/100.000 Personen pro Jahr um eine seltene Krankheit. Männer sind in einigen europäischen und amerikanischen Populationsstudien etwas öfter betroffen als Frauen [13, 14]. Mit steigendem Alter nimmt die Häufigkeit zu und scheint in der sechsten und siebten Lebensdekade den Höhepunkt zu erreichen [13].

Aufgrund der zunehmend moderneren und präziseren bildgebenden Verfahren stieg die Inzidenz von neuroendokrinen Tumoren jüngst rasch um das Sechsfach

an. Den höchsten altersabhängigen Anstieg der Inzidenzrate verzeichnete die Population ab 65 Jahren [15, 16].

Trotz steigender weltweiter Inzidenz bleiben PanNEN mit einem Anteil von nur 5 bis 7 % innerhalb der Pankreastumoren weiterhin eine seltene Tumorentität [17]. Dennoch verdeutlicht die stetig zunehmende Inzidenz eine besondere Relevanz im Hinblick auf die Auseinandersetzung mit dieser Tumorart.

1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ursachen für das Auftreten von sporadischen und somit der Mehrheit der PanNEN sind größtenteils unbekannt. Obwohl man weiß, dass theoretisch aus jeder neuroendokrinen Zelle des Pankreas eine PanNEN hervorgehen kann, transformieren nur die wenigsten dieser Zellen im Laufe des Lebens. In der Überzeugung, dass PanNEN nur aus den Inselzellen entstehen können, wurden sie in der Vergangenheit als „Inselzelltumoren“ bezeichnet.

Vordmeyer et al. zeigten in einer histopathologischen Untersuchung von Pankreasresektionspräparaten von MEN1-Patienten, dass die für MEN1-Patienten und PanNEN charakteristische MEN1-Deletion jedoch auch in atypischen Proliferationen in anderen Bereichen des Pankreas, und zwar im azinären und duktalem Zellgewebe, vorkommt. Diese Zellen könnten demnach mögliche Vorläuferläsionen von PanNEN sein [18]. Klöppel et al. nehmen hingegen an, dass wirkliche Vorläuferzellen vorrangig in MEN1-Patienten durch MEN1-Allelverlust der Mikroadenome vorkommen [19].

Mehrheitlich existiert die Annahme, dass pluripotente Stammzellen, Vorläuferzellen, aber auch bereits festgelegte neuroendokrine Stammzellen im Laufe der Entwicklung beschädigt werden und so bösartig transformieren können [2]. Wie genau diese Zellen sich sowohl auf epigenetischer als auch molekularer Ebene verändern ist jedoch noch nicht hinreichend geklärt und deshalb Gegenstand der aktuellen Forschung. Epigenetische Veränderungen in der Histon-Acetylierung und DNA-Methylierung sowie spontane Mutationen in maßgeblichen Genen scheinen eine Schlüsselrolle im malignen Transformationsprozess einzunehmen [20, 21]. Mehrere Arbeiten untersuchten die Mutationsrate des MEN1-Gens bei sporadischen PanNEN. Im Zuge dieser

wurden in 27 bis 39 % der Fälle eine Mutation des MEN1-Gens festgestellt [22-24].

Eine familiäre Häufung bei den unter 5 % auftretenden, nicht sporadischen neuroendokrinen Tumoren scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. So wurde in einer Studie von Hiripi et al. ein großes schwedisches Krebsregister auf mögliche familiäre Häufung der GEP-NET untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko für das Entwickeln eines neuroendokrinen Tumors (NET) deutlich höher ist, wenn ein direktes Familienmitglied bereits betroffen war. Deshalb kann von einer familiären Belastung als Risikofaktor ausgegangen werden [25].

1.4 Molekularbiologie und Pathogenese

Wie bereits im Kapitel 1.1 erwähnt, treten PanNEN größtenteils sporadisch auf. Sie können jedoch auch durch familiäre genetische Syndrome mit Veränderungen auf epigenetischer Ebene hervorgerufen werden. Zu diesen hereditären Tumorsyndromen gehören die Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und die Tuberöse Sklerose (TS) [26]. Ein Verständnis dieser auftretenden Mutationen im Rahmen der familiären Tumorsyndrome sowie die Identifizierung verschiedener molekularer Mechanismusklassen auch bei sporadischen PanNEN sind essentiell, um die Pathogenese dieser Erkrankung genauer zu verstehen. So führten Scarpa et al. eine komplette Genomsequenzierung von insgesamt 98 sporadischen PanNEN durch und zeigten bisher nicht entdeckte Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen MUTYH, CHEK2 und BRCA2 [27].

Die komplette Genomsequenzierung hat in den letzten Jahren erheblich dazu beigetragen, genetische Alterationen, die heterogene Tumorbilogie sowie die Pathogenese der sporadisch auftretenden PanNEN zu verstehen. Neben den neu entdeckten Keimbahnmutationen in DNA-Reparaturgenen MUTYH, CHEK2 und BRCA2 existieren auch weitere, bereits zuvor beschriebene häufige somatische Mutationen. In der durchgeführten Genomsequenzierung von sporadischen PanNET durch Scarpa et al. bestätigte sich die Mutation von MEN1 mit 37 % als häufigste Alteration. Ebenfalls wiederholt mutiert zeigten sich DAXX

und ATRX sowie im mTOR-Signalweg die Gene PTEN und DEPDC5. Interessanterweise konnten Scarpa et al. nachweisen, dass innerhalb der G2 Subgruppe die Patienten mit einer inaktivierenden Mutation im DAXX- oder ATRX-Gen eine schlechtere Prognose aufwiesen. Diese Patientenkohorte zeigte ebenfalls eine deutlich höhere Mutationsrate im mTOR-Signalweg. Somit besteht eine gewisse prognostische Aussagekraft dieser Mutationen und es bleibt Gegenstand der Forschung, ob diese prognostisch ungünstigen Mutationen innerhalb der G2-Subgruppe als Biomarker verwendet werden können [27].

Die hereditären Krankheitsbilder werden im Folgenden in Bezug auf ihre Ätiologie und Manifestation vorgestellt. Auf das hereditäre Tumorsyndrom **Tuberöse Sklerose** wird hier nicht näher eingegangen, da die Pankreasmanifestation im Symptomkomplex der Erkrankung eine untergeordnete Rolle spielt und sich nur äußerst selten manifestiert.

Die **Multiple endokrine Neoplasie Typ 1** ist in Bezug auf die PanNEN das wichtigste hereditäre Tumorsyndrom [28]. MEN1 wird durch inaktivierende Keimbahnmutationen im MEN1-Gen verursacht, die entweder vererbt oder *de novo* entstanden sind. In Kombination mit einem Verlust der Heterozygotie (LOH), der das MEN1-Locus in MEN1-Tumoren betrifft, führt dies zur Krankheitsentwicklung. Basierend auf dem „Two-Hit“-Modell nach Knudson, der initial die Hypothese für Retinoblastome aufgestellt hat, fungiert das MEN1-Gen als Tumorsuppressorgen [29-32]. Die klinische Ausprägung zeigt eine erhebliche Variabilität trotz hoher Penetranz. Die mit MEN1 assoziierten Tumoren manifestieren sich bevorzugt in den Nebenschilddrüsen (95 % der Fälle), im Pankreas (41 %) sowie in der vorderen Hypophyse (30 %) [33]. 40 bis 70 % der MEN1-Patienten entwickeln eine PanNEN [34], sodass sie nach den Nebenschilddrüsenadenomen die zweithäufigste Tumorentität und die zweithäufigste Erstmanifestation bei MEN1-Patienten bilden [33]. Obwohl die Nebenschilddrüsentumoren deutlich häufiger vorkommen, stellen die PanNEN mit einem Anteil von 40 bis 50 % die Haupttodesursache bei MEN1-Patienten dar [35].

Das **Von-Hippel-Lindau-Syndrom** ist eine autosomal-dominante Erkrankung. Sie wird durch eine Keimbahnmutation des VHL-Gens verursacht, welches auf dem kurzen Arm des Chromosom 3 lokalisiert ist [36, 37]. Ebenfalls im Einklang

mit der Knudson-Hypothese wird ein durch die Keimbahnmutation funktionsloses VHL-Gen vererbt. Nachdem das verbliebene gesunde Allel des VHL-Gens eine somatische Mutation erlebt, beginnt die Tumorentstehung mit den für die VHL-Erkrankung typischen Tumoren [37]. Hierzu zählen sowohl gutartige als auch bösartige Tumorentitäten. Betroffene Personen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, zentralnervöse sowie viszerale Tumoren zu entwickeln. Hämangioblastome im zentralen Nervensystem sowie in der Retina zählen zu den häufigsten und frühesten Tumormanifestationen beim VHL [38]. Häufig werden Pankreas- und Nierenzysten, Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome, neuroendokrine Pankreastumoren sowie Zystadenome des Pankreas und auch des Nebenhodens beobachtet [38, 39]. Haupttodesursache und daher prognosebestimmend ist das Auftreten von Nierenzellkarzinomen [40]. Der Anteil der VHL-Patienten, bei denen sich eine pankreatische Läsion manifestiert, beträgt 17 bis 77 % [41-43]. Hammel et al. untersuchten 94 VHL-Familien mit insgesamt 158 Patienten in Frankreich, von denen 77,2 % eine Pankreasläsion vorwiesen. Neben vorwiegend Pankreaszysten (91,2 %) traten PanNEN in nur 12,3 % der Patienten mit Pankreasbeteiligung auf [41].

Die **Neurofibromatose Typ 1** ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung mit einer Inzidenz von 1 zu 3000 und zeichnet sich durch eine hohe Penetranz aus [44]. Auslöser der Erkrankung ist eine Keimbahnmutation des Tumorsuppressorgens NF1 im Chromosom 17q11.2, welches für das Protein Neurofibromin kodiert. [45]. Kennzeichnend für die im Kindesalter beginnende Erkrankung sind die Café-au-lait Flecken, kutane und plexiforme Neurofibrome sowie ZNS-Tumoren [46]. Zu den gastroenteropankreatischen Manifestationen gehören gastrointestinale Stromatumoren und in 10 % der Fälle auch PanNEN, vorrangig beschrieben in Form von Gastrinomen, Insulinomen und NF-PanNEN [47, 48].

1.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

Die Heterogenität dieser Tumorerkrankung spiegelt sich auch in ihrer Einteilung und Klassifikation wider. Die aktuelle WHO-Klassifikation sowie die TNM-Klassifikation der American Joint Committee on Cancer (AJCC) und Union

Internationale Contre le Cancer (UICC) berücksichtigen Differenzierung, Proliferationsrate, Morphologie und Tumorbilogie. Die beiden Klassifikationen finden kombiniert guten Einsatz in der klinischen Einteilung von Risikogruppen sowie in der Therapieentscheidungsfindung. Eine weitere, in der Klinik weit verbreitete Einteilung der PanNEN unterscheidet zwischen funktionellen (F-PanNEN) und nicht-funktionellen (NF-PanNEN) pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (s. Kapitel 1.6.1). Diese Einteilung bezieht sich auf die sekretorische Aktivität der Tumoren. Die European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) aktualisierte im Jahre 2023 die entsprechend getrennt geführte Leitlinie für NF-PanNEN und F-PanNEN.

1.5.1 WHO-Klassifikation

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) führte im Jahre 2000 und 2004 erstmals eine Klassifikation der neuroendokrinen Neoplasien ein. Unter Mitwirkung der ENETS wurde im Jahr 2010 eine neue WHO-Klassifikation eingeführt [49-51]. Die Gesamtheit der NEN wurde nun als maligne eingeordnet und ein drei-stufiges Grading-System, basierend auf den Proliferationsmarkern Ki-67 oder der Mitoserate, etabliert. Ausschlaggebend für das G-Stadium ist der höhere Wert der beiden Proliferationsmarker. Demnach wurden low-grade (G1) und intermediate grade (G2) NET von den schlecht differenzierten high-grade (G3) Karzinomen unterschieden [52]. Trotz guter Praktikabilität und breiter Verwendung der 2010 eingeführten WHO-Klassifikation ließ sich eine deutliche Heterogenität in Hinblick auf Morphologie, Tumorbilogie und Therapieansprechen innerhalb der high-grade (G3) NEN beobachten [53, 54]. Im Jahr 2017 wurde die WHO-Klassifikation spezifisch für die pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien verändert. Die neue Gruppe der morphologisch gut-differenzierten, jedoch high-grade (G3) PanNET wurde eingeführt. Die PanNEC bleiben weiterhin schlecht differenziert und sind *per definitionem* high-grade (G3) wie zuvor in der Klassifikation von 2010. Der Terminus MiNEN wurde erstmals als Bezeichnung für eine gemischt neuroendokrine und nicht-neuroendokrine Neoplasie des Pankreas mit jeweils mindestens 30%igem Anteil an beiden Komponenten eingeführt [55]. Die jüngste Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Jahre 2022 führte zu keiner Veränderung der Nomenklatur der PanNEN.

Kleinste, unter 0,5 cm große PanNET werden nun als neuroendokrine Mikrotumoren definiert. Aufgrund der größenunabhängigen Fähigkeit zur Metastasierung wird der alte Begriff des Mikroadenoms nicht mehr verwendet [56].

Tabelle 1: **WHO-Klassifikation der pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien aus dem Jahr 2019** [57]

Neoplasie				Proliferationsindex	
Typ	Differenzierung	Definition	Grad	Ki-67 (% $\geq$ 500 Zellen)	Mitoserate (2 mm ²)
NEN	Gut differenziert	NET	G1	<3	<2
			G2	3-20	2-20
			G3	>20	>20
	Schlecht differenziert	NEC <i>Kleinzellig</i> <i>Großzellig</i>	G3	>20	>20
MinEN	Gut / schlecht differenziert				

NEN = neuroendokrine Neoplasien des Pankreas, MinEN = Gemischt neuroendokrin / nicht neuroendokrine Neoplasien, NET = neuroendokriner Tumor, NEC = neuroendokrines Karzinom
Tabelle *modifiziert nach* [57]

1.5.2 TNM-Klassifikation

Entwickelt von Pierre Denoix und eingeführt durch die UICC in den 1950er Jahren [58], beschreibt das TNM-System eine mehrdimensionale, einheitliche Klassifikation der Ausdehnung eines Tumors mithilfe von klar definierten anatomischen Kriterien. Im Jahr 1987 wurden die Klassifikationen der AJCC und UICC zur 4. Auflage zusammengeführt und eine einheitliche TNM-Klassifikation etabliert. Die Anwendung sowohl der ENETS- als auch der erweiterten 7. Auflage der UICC/AJCC-Klassifikation erfolgte im klinischen Alltag in großem Umfang, jedoch waren dabei mehrere Probleme zu verzeichnen [59]. Die aktuell gültige, überarbeitete und der ENETS-Klassifikation übereinstimmende 8. Auflage der UICC-/AJCC-Klassifikation erschien im Jahre 2017. Sie teilt die gut differenzierten PanNET je nach Tumorgroße, Lymphknoteninfiltration sowie

Metastasierungsstatus in vier verschiedene Stadien ein. Im Vergleich zur 7. Auflage spielt nun die Tumorgöße in der T-Kategorie eine wesentlich größere Rolle. Die Infiltration umliegender Organe wurde gemeinsam mit dem Infiltrationsstatus großer Gefäßachsen in das T4-Stadium miteinbezogen. Innerhalb der M1-Kategorie wurden die spezifischen Metastasierungsorte berücksichtigt. Das Staging der schlecht differenzierten PanNEC folgt der TNM-Klassifikation der exokrinen Pankreaskarzinomen [60].

Tabelle 2: **TNM-Klassifikation (8. Auflage nach UICC/AJCC) der gut-differenzierten neuroendokrinen Neoplasien des Pankreas** [60]

T - Tumorausdehnung	
T1	< 2 cm, auf das Pankreas begrenzt
T2	> 2 cm, auf das Pankreas begrenzt
T3	Pankreas überschreitend, > 4 cm oder Invasion des Duodenums oder Ductus choledochus
T4	Tumordinfiltration benachbarter Organe (Magen, Milz, Colon, Nebenniere) oder der großen Gefäße (Truncus coeliacus oder Arteria mesenterica superior)

N - Regionäre Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Metastasierung	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen auf die Leber beschränkt
M1b	Metastasen in mindestens einem extrahepatischen Organ
M1c	Metastasen innerhalb und außerhalb der Leber

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

Tabelle 3: **TNM-Klassifikation (8. Auflage nach UICC/AJCC) der exokrinen Pankreaskarzinome** [60]

T - Tumorausdehnung	
T1	< 2 cm, auf das Pankreas begrenzt
T2	2 - 4 cm, auf das Pankreas begrenzt
T3	> 4 cm, auf das Pankreas begrenzt
T4	Infiltration des Truncus coeliacus, der Arteria mesenterica superior und/oder der Arteria hepatica communis unabhängig der Tumorgroße

N - Regionale Lymphknoten	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	1-3 regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	≥ 4 regionäre Lymphknotenmetastasen

M - Metastasierung	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Stadieneinteilung	
IA	T1, N0, M0
IB	T2, N0, M0
IIA	T3, N0, M0
IIB	T1-3, N1, M0
III	Jedes T, N2, M0 T4, jedes N, M0
IV	Jedes T, jedes N, M1

1.6 Diagnostische Grundlagen

Die Diagnostik und korrekte Interpretation der Befunde dieser heterogenen Tumorart stellen im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen konservativen und operativen Abteilungen bildet hier den Grundpfeiler einer präzisen und guten präoperativen Diagnostik. Im Zeitalter der modernen und ubiquitär verfügbaren Diagnostik sollte, insbesondere in Anbetracht der weltweit steigenden Inzidenz [61] der

PanNEN, auf die typischen bildmorphologischen sowie klinischen Charakteristika dieser Tumoren aufmerksam gemacht werden. Ein besonderes Augenmerk liegt hier auf der Unterscheidung zu dem weitaus häufigeren pankreatischen duktalem Adenokarzinom (PDAC). Die grundlegend unterschiedliche Tumorbilogie sowie -aggressivität stellt einen relevanten therapeutischen und prognostischen Unterschied dar.

1.6.1 Klinische Präsentation

Die Grundlage zur Unterscheidung zwischen NF-PanNEN und F-PanNEN bietet die klinische Präsentation dieser Tumoren. F-PanNEN sind durch das Vorliegen eines charakteristischen Symptomkomplexes gekennzeichnet, der infolge einer überschießenden Sekretion biologisch aktiver Hormone entsteht. Abhängig von der Hormonsekretion wird diese große, heterogene Gruppe in Insulinom, Gastrinom, Glucagonom, sowie, weitaus seltener, in Somatostatinom, VIPom, ACTHom, PTHrPom, Carcinoid, Calcitoninom und GHRHom unterteilt. Die sekretorische Aktivität wird neben der typischen klinischen Manifestation durch charakteristisch erhöhte Hormonlevel definiert [62]. Diese hormonelle Aktivität bei den NF-PanNEN definitionsgemäß nicht besteht. Daher treten auch keine speziellen hormonellen Symptome bei den NF-PanNEN auf. Unspezifische abdominelle Schmerzen oder inzidentell festgestellte raumfordernde Läsionen des Pankreas dominieren in der klinischen Präsentation [63]. Übelkeit, Völlegefühl oder Ikterus können Ausdruck einer Obstruktion oder Raumforderung des Tumors sein. NF-PanNEN durchlebten in den letzten Jahren einen drastischen Anstieg der Inzidenz und werden häufiger in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert [64, 65]. Eine metachrone Transformation eines funktionell inaktiven PanNEN in ein hormonproduzierendes PanNEN sowie eine simultane Hormonaktivität von mehreren verschiedenen Hormonen sind äußerst selten beschriebene, jedoch mögliche Phänomene [66, 67].

Der häufigste funktionelle neuroendokrine Tumor des Pankreas ist das **Insulinom** [68, 69]. Über 90% der Insulinome treten sporadisch und solitär auf. Anatomisch zeigen diese Tumoren sich relativ gleichmäßig über das Pankreas verteilt [70]. Pathophysiologisch kommt es durch eine autonom erhöhte Insulinsekretion zu einer Hypoglykämie. Klassischerweise wird anhand der

charakteristischen Whipple'schen Trias, benannt nach dem amerikanischen Chirurgen Allen O. Whipple (1881-1963), die Diagnose gestellt [71, 72]: (1) Symptome oder Zeichen einer Hypoglykämie, (2) Hypoglykämie mit Blutzuckerwerten unter 45 mg/dl und (3) Besserung der Symptome nach Anheben des Glucosespiegels.

Autonome Symptome (Tremor, Palpitationen, Schwitzen, Parästhesien) entstehen infolge einer gesteigerten Aktivierung des adrenergen und cholinergen Nervensystems, welche durch eine Hypoglykämie ausgelöst wird, sobald der Blutzuckerspiegel unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) sinkt. Eine persistierende Hypoglykämie führt zu einer unzureichenden Glucoseversorgung des Gehirns (Neuroglykopenie) mit dem Auftreten von erheblichen neurologischen Beeinträchtigungen und Funktionsstörungen [73, 74] von kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zu Krampfanfällen, Desorientiertheit und Benommenheit [75].

Der 72 h-Fastentest stellt den Goldstandard in der Diagnostik eines Insulinoms dar [76]. Dieser Test wird herangezogen, um im ersten diagnostischen Schritt einen organischen Hyperinsulinismus nachzuweisen. Unter stationären Bedingungen und stetiger klinischer Kontrolle werden Glucose- und Insulinspiegel während des Fastens kontrolliert. Bei Auftreten einer Hypoglykämie von ≤ 40 mg/dl und Manifestation von Hypoglykämie-induzierten Symptomen wird der Test beendet. Durch die fehlende Unterdrückung der Insulinausschüttung bei bestehender Hypoglykämie ist ein endogener Hyperinsulinismus durch ein Insulinom naheliegend [73, 74, 76]. Die wichtigste Differentialdiagnose zum Insulinom stellt das Nicht-Insulinom-Pankreatogene Hypoglykämie-Syndrom (NIPHS) dar [77].

Das **Gastrinom** ist der zweithäufigste funktionelle neuroendokrinen Tumor des Pankreas [78]. Bei diesem Tumor führt die autonome Sekretion von Gastrin zu einer übermäßigen Magensäureproduktion. Typischerweise manifestiert sich deshalb die Trias des Zollinger-Ellison-Syndroms (ZES) [79]: (1) Gastrin-produzierender Tumor mit Hypergastrinämie, (2) Vermehrte Säuresekretion des Magens und (3) Peptische Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt

Klassische Symptome von ZES-Patienten sind Bauchschmerzen, Diarrhoen, Sodbrennen, Gewichtsverlust bis hin zur gastroösophagealen Refluxkrankheit

[80, 81]. Diese teilweise unspezifischen Symptome sowie die Linderung der Symptomatik durch die breite Anwendung von Protonenpumpenhemmer verzögern die Diagnose eines ZES häufig um mehrere Jahre [82]. Typische Hinweise auf ein möglicherweise vorliegendes ZES sind multiple Ulzera im Duodenum und Jejunum sowie postbulbäre Ulzera, peptische Ulcera mit Diarrhoen und eine Therapierefraktärität unter Protonenpumpenhemmer [83].

Weitere, wenn auch durchaus seltenere Vertreter der F-PanNEN, sind das **Glucagonom** und das **VIPom**. Das Glucagonom-Syndrom ist gekennzeichnet durch einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus gekoppelt mit Gewichtsverlust und der pathognomonischen Effloreszenz Erythema necrolyticum migrans [84, 85]. Das noch seltenere VIPom präsentiert sich durch die Sekretion von vasoaktivem intestinalem Peptid vorrangig mit extrem wässrigen Diarrhoen mit resultierenden metabolischen Entgleisungen (Werner-Morrison-Syndrom) [86].

1.6.2 Biochemische Diagnostik

Biochemische Marker bilden einen zentralen Baustein in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der PanNEN. Grundlegend unterteilt man die Biomarker in unspezifische und spezifische Marker. Unspezifische Marker können von allen neuroendokrinen Neoplasien produziert werden, während F-PanNEN spezifische Marker ausschütten. Zu den unspezifischen Markern zählen Chromogranin A, Neuronenspezifische Enolase und Pankreatisches Polypeptid [9].

Chromogranin A zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität [87] und gute Spezifität [88] aus und hat sich als einziger routinemäßig bestimmter Tumormarker durchgesetzt [9]. CgA eignet sich sowohl zur Initialdiagnostik als auch zur Evaluation des Therapieansprechens [89].

Die **Neuronenspezifische Enolase** (NSE) kann bei etwa 40 % der Patienten mit GEP-NET erhöht sein [90] und weist eine hohe Spezifität auf [9].

Die diagnostische Aussagekraft von CgA und NSE ist bei ebenfalls erhöhten Werten im Rahmen von anderen endokrinen und nicht-endokrinen Erkrankungen limitiert [91, 92] .

Pankreatisches Polypeptid kann ebenfalls als neuroendokriner Marker mit hoher Spezifität betrachtet werden [93]. Erhöhte PP-Werte im Serum können

jedoch nur bei unter 50% der PanNEN beobachtet werden [88]. Gastrointestinale Störungen, chronischen Entzündungen und Nierenfunktionsstörungen limitieren jedoch die diagnostische Aussagekraft [94].

Die speziellen Biomarker hingegen ermöglichen die gezielte Diagnostik bei F-PanNEN. Erhöhte Insulinkonzentrationen (> 6 U/L) sowie erhöhte C-Peptid- und Proinsulinkonzentration bei niedrigem Blutzucker (≤ 40 mg/dl) erlauben die Diagnose eines Insulinoms [73, 74, 92]. Die Initialdiagnostik bei Gastrinomverdacht besteht aus der nüchternen Gastrinkonzentration im Plasma sowie einer intragastralen pH-Wert-Bestimmung. Eine nüchterne Gastrinkonzentration von > 1.000 pg/ml und ein intragastraler pH-Wert von < 2 weisen eindeutig auf ein Gastrinom hin [95]. Erhöhte Glucagon-Werte von > 500 pg/mL werden üblicherweise nur beim Glucagonom beobachtet. Dennoch können erhöhte Glucagonkonzentrationen bei verschiedenen Erkrankungen wie z. B. Diabetes mellitus, Pankreatitis, Leberzirrhose und Nierenversagen beobachtet werden [96]. Ein VIP-Spiegel > 200 pg/mL bestätigt meist ein VIPom. Bei typischer Klinik kann hier bereits ein Wert ≥ 75 pg/mL diagnostisch richtungsweisend sein [92].

Molekularbiologische Untersuchungen haben neue Biomarker wie microRNAs (miRNAs), long non-coding RNAs (lncRNAs), zirkulierende Tumorzellen (CTC) und DNA-Methylierungsmuster identifiziert, die mit dem klinischen Verlauf korrelieren und in der Zukunft als prognostische Marker oder Therapieziele dienen könnten. Im Feld der NEN werden diese Biomarker vorwiegend zu Forschungszwecken eingesetzt. Ein möglicher Einsatz für zielgerichtete Therapien ist in der Zukunft denkbar [92].

1.6.3 Bildgebende Verfahren

Die bildgebende Diagnostik stellt einen essenziellen Bestandteil in der korrekten Identifikation, Stadieneinteilung und therapeutischen Entscheidungsfindung bei PanNEN dar.

Die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT) und der Ultraschall gehören zu den anatomischen bildgebenden Verfahren. Funktionelle Bildgebungsverfahren hingegen umfassen die Szintigraphie und die

Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Sogenannte Hybridverfahren wie das PET/CT beschreiben die Kombination beider Verfahren [97].

Die kontrastmittelgestützte, multiphasische CT bildet den Grundstein in der Initialdiagnostik von PanNEN. Typischerweise präsentieren sich NET arteriell hypervaskularisiert und gut umschrieben. Die CT zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität in der Detektion dieser Tumoren aus [98]. Bei kleineren (< 10 mm) PanNEN scheint die Endosonographie (EUS) jedoch überlegen. In einer Studie von Manta et al. bestätigte die endosonographisch-gesteuerte Feinnadelaspiration in allen Fällen die neuroendokrine Natur dieser Tumoren und unterstützt die hohe Sensitivität bei kleinen Läsionen [99]. Die MRT ergänzt die CT hinsichtlich ihrer Limitationen und eignet sich besser zur Detektion von Lebermetastasen [100]. Die diffusionsgewichtete Sequenz bietet eine höhere Sensitivität in der Detektion von PanNEN und Lebermetastasen [101]. Um ein Downstaging zu vermeiden, sollte die Kombination dieser Bildgebungen in Betracht gezogen werden [102].

Die funktionelle Bildgebung basiert auf der ausreichend hohen Expression von Somatostatinrezeptoren der PanNEN. Bei diesem Verfahren werden radioaktiv markierte Somatostatinanaloga (SSA) mit Bindung zum Somatostatinrezeptor (SSTR) intravenös appliziert. Im Anschluss erfolgt eine Szintigraphie oder Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT). In der Metastasendetektion, vor allem bei ossären und lymphatischen Metastasen, ist die PET/CT mittlerweile [98] der konventionellen CT deutlich überlegen [103]. Ein weiterer Vorteil besteht in der höheren Detektionsrate Rezeptor-positiver PanNEN verglichen mit der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie [104] bei gleichzeitig niedrigerer Strahlenbelastung [105]. In der Insulinomdiagnostik jedoch zeigt die ⁶⁸Ga-SSA (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE) PET/CT eine niedrigere Sensitivität aufgrund geringen SSTR-Expression der Insulinome [106]. Das ⁶⁸Ga-DOTA-exendin-4 PET/CT mit dem Glucagon-ähnlichem Peptid-1 (GLP-1) Rezeptoragonisten Exendin-4 kann im Zweifel hilfreich bei der Diagnosestellung sein [102].

1.6.4 Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Beurteilung ist der Goldstandard in der Diagnostik von NEN. Zellmorphologie, Immunhistochemie, Proliferationsindex und molekulargenetische Analysen bilden zentrale Elemente in der Diagnosestellung [107]. Besonders relevant ist in diesem Zusammenhang die Unterscheidung zwischen gut-differenzierten PanNET G3 und schlecht-differenzierten PanNEC.

PanNET ähneln in ihrer Morphologie häufig den Inselzellen. Die Tumorzellen wirken monomorph mit unscharfen Zellgrenzen, feingranuliertem Zytoplasma und zentralen oder exzentrischen Kernen mit typischem „salt-and-pepper“-Chromatin [108]. Histologisch kennzeichnend sind organoide Wachstumsmuster, variabel ausgeprägtes fibrotisches Stroma und wenig Nekroseareale. Das organoide Wachstumsmuster zeigt im Wesentlichen eine solide oder trabekuläre Grundarchitektur [109]. Bei morphologischem Verdacht auf eine NEN folgt eine immunhistochemische Färbung mit bestimmten Markern, die den epithelialen und neuroendokrinen Ursprung verdeutlichen.

Immunhistochemische Färbungen auf CgA und Synaptophysin sind zum Beweis des neuroendokrinen Tumorursprungs obligat [110]. Typischerweise zeigt sich eine diffuse Färbung der Tumorzellen für Synaptophysin und eine heterogene Färbung für CgA. Zusätzlich kann eine Cytokeratin-Färbung den epithelialen Ursprung bestätigen, insbesondere wenn ein Paragangliom ausgeschlossen werden soll. Nach Bestätigung des neuroendokrinen Ursprungs wird die proliferative Aktivität ermittelt [107]. Durch eine Ki-67 Färbung innerhalb sogenannter „hot-spots“ werden die positiv gefärbten Zellkerne evaluiert und als Ki-67-Index prozentual zu der Summe der gesamten Zellkerne angegeben [111]. Der Ki-67-Index bildet das Standardverfahren in der Bestimmung des Proliferationsindex und ist der Mitosezählung überlegen [109]. Anhand des Ki-67-Index wird das Grading nach der WHO-Klassifikation vorgenommen. Andere immunhistochemische Färbungen auf Peptidhormone, Somatostatinrezeptor 2A oder den Transkriptionsfaktor ISLET-1 werden nur bei diagnostischem Bedarf empfohlen [109].

Ein weiterer, neuerer immunhistochemischer Marker ist das Insulinom-assoziierte Protein 1 (INSM1). INSM1 ist ein Transkriptionsfaktor von sich entwickelnden neuroendokrinen Zellen [108]. Aufgrund der vergleichbaren

Sensibilität und Spezifität zu CgA und Synaptophysin eignet sich auch INSM1 gut als neuroendokriner Marker [112].

PanNEC zeigen im Gegensatz zu PanNET meist ein diffuses, blattartiges oder unregelmäßig verschachteltes Wachstumsmuster mit typischen geographischen Nekrosen [109]. Anhand der Zellmorphologie unterscheidet man kleinzellige NEC (SC-NEC) von großzelligen NEC (LC-NEC). SC-NEC zeigen ein diffuses Wachstumsmuster mit atypischen kleinen Zellen. LC-NEC weisen atypische große Zellen mit gut entwickeltem Zytoplasma und variablem Zellkern auf [113]. Typischerweise finden sich zahlreiche Mitosen [109]. Immunhistochemisch obligat zu untersuchen sind die neuroendokrinen Marker Synaptophysin und CgA sowie die proliferative Aktivität. Sollte CgA nicht positiv sein, ist die zusätzliche Färbung für INSM-1 aufgrund der Sensitivität von 85% hilfreich [112, 113]. Der Ki-67-Index beträgt gemäß der WHO-Grading Kriterien mehr als 20%. Häufig wird ein Ki-67-Index von über 50 % beobachtet [113].

Histopathologisch lassen sich insbesondere die LC-NEC schwer von den PanNET G3 unterscheiden. Entscheidend ist hier eine Analyse des molekularen Profils mittels immunhistochemischer Färbung der Antikörper, um diese korrekt zu differenzieren. MEN1, ATRX, DAXX und mTOR-Signalwegmutationen sind die tumortreibenden Mutationen bei PanNET [114]. ATRX- und DAXX-Mutationen sind häufige Mutationen in PanNET und kommen bei PanNEC praktisch nicht vor. Eine veränderte Expression oder der Verlust von p53 und Rb sind bei PanNET extrem selten [27, 115]. Die PanNEC hingegen zeigen ein verändertes Färbeverhalten für p53 und/oder Rb als Ausdruck der veränderten Expression von p53 und Rb durch Mutationen in den Tumorsuppressorgenen TP53 und RB1. Gleichzeitig ist die Expression von ATRX und DAXX im Zellkern der PanNEC nicht verändert [115].

Die solide pseudopapilläre Neoplasie (SPN) ist aufgrund der NEN-ähnlichen nestartigen und organisierten Wachstumsstruktur eine wichtige Differentialdiagnose der PanNET. In der immunhistochemischen Färbung sind sie negativ für CgA und positiv für β -Catenin durch die SPN-typische CTNNB1-Mutation [116, 117].

Das Azinuszellkarzinom des Pankreas kann histologisch auch ein trabekuläres oder solides Wachstumsmuster aufweisen. Eine immunhistochemische Färbung positiv für Trypsin und Bcl-10 kann hier die Diagnose sichern [118, 119].

1.7 Klinisches Management und Therapieprinzipien

Im Vordergrund der Therapie der PanNEN steht eine hoch individualisierte, stadienabhängige und multidisziplinäre Therapieplanung. Die nationalen und internationalen Leitlinien der ENETS, der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) geben Therapieempfehlungen und betonen die Relevanz der Therapieplanung im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards. In die Therapieplanung fließen mehrere tumorbiologische und klinische Parameter ein. Als die zentralen Einflussgrößen gelten hier die Differenzierung, die hormonelle Aktivität des Tumors und das Ausmaß der Tumorausbreitung. Grundsätzlich spielt in lokal begrenzten Stadien die chirurgische Resektion eine zentrale Rolle, während in fortgeschrittenen Stadien ein multimodales Therapiekonzept aus Systemtherapie und lokaler Tumorkontrolle im Vordergrund steht.

1.7.1 Active surveillance

NF-PanNET werden aufgrund der modernen bildgebenden Verfahren immer häufiger inzidentell diagnostiziert [16]. Das klinische Management von kleinen, aber malignen Tumoren ist besonders komplex und erfordert ein individualisiertes Therapiekonzept. Die meisten sporadischen NF-PanNET ≤ 2 cm ohne Erweiterung des Ductus Wirsungianus weisen ein langsames Wachstumsmuster auf mit geringem Progressionsrisiko [120]. Basierend auf den publizierten Zwischenergebnissen zweier weiterhin laufenden multizentrischen Studien (PANDORA-Studie und ASPEN-Studie) empfiehlt die ENETS eine aktive Beobachtung von NF-PanNET ≤ 1 cm ohne Erweiterung des Ductus Wirsungianus. Bei einer Tumorgöße zwischen 1 und 2 cm und weiterhin normalem Durchmesser des Hauptpankreasgangs sollte eine individualisierte Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Resektionsausmaßes sowie der damit verbundenen Mortalität und der Vorerkrankungen des Patienten erfolgen [120]. Insgesamt besteht jedoch weiterhin ein Bedarf an längerer

Nachbeobachtung und weiteren prospektiven Studien, um das therapeutische Vorgehen der aktiven Beobachtung zu validieren [121].

1.7.2 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Resektion stellt in den meisten Fällen die einzige kurative Therapiemethode dar [122]. Primär resektable F-PanNET sollten unabhängig von ihrer Größe immer chirurgisch entfernt werden [62, 121]. Allgemein wird vor der chirurgischen Intervention eine hinreichende Kontrolle der Symptome empfohlen [62].

Für kleine NF-PanNET unter 2 cm Durchmesser ist die optimale Therapie nicht eindeutig geklärt. Die Indikation zur chirurgischen Therapie sollte deshalb grundsätzlich unter sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung gestellt werden. Die North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) empfiehlt, ähnlich der ENETS, bei der Therapieentscheidung Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, Tumorwachstum, geschätztes Risiko einer Symptomentwicklung, bildgebende Befunde, das Tumorgrading, das Ausmaß des erforderlichen chirurgischen Eingriffs, den Patientenwunsch sowie die Möglichkeit einer langfristigen Nachsorge zu berücksichtigen [123].

Ab einer Tumorgöße ≥ 2 cm [120] oder bei bestehenden Symptomen durch eine lokale Verdrängung (z. B. Ikterus oder Dilatation des Hauptpankreasgangs) besteht bei NF-PanNET die Indikation zur operativen Therapie [121]. Die Resektabilitätskriterien orientieren sich an den NCCN-Kriterien für das pankreatische duktales Adenokarzinom. Borderline-resektabel oder lokal fortgeschritten entspricht analog zum PDAC der T3 und T4-Klassifikation der ENETS- und der UICC/AJCC-Klassifikation der 8. Auflage [120].

Eine parenchymsparende Enukleation sollte bei Insulinomen [62] und kleineren PanNET (< 2 cm) durchgeführt werden [123]. Auch eine Lymphadenektomie ist bei einem Insulinom nicht erforderlich [62]. Anatomische Resektionen wie die partielle Pankreatoduodenektomie oder die Pankreaslinksresektion mit oder ohne Splenektomie werden bei größeren Tumoren mit erhöhtem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung empfohlen [121, 123].

Der Lymphknotenstatus stellt einen wesentlichen Risikofaktor mit negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben und das rezidivfreie Überleben dar [122, 124].

Das exakte Ausmaß der Lymphadenektomie bleibt jedoch weiterhin umstritten [124, 125]. Die NANETS empfiehlt daher eine routinemäßige Lymphadenektomie aktuell nur bei anatomischen Resektionen [123].

Im metastasierten Stadium spielt die Chirurgie ebenfalls eine wichtige Rolle. Neuroendokrine Lebermetastasen (NETLM) von G1 und G2 PanNET sollten bei bestehender Resektabilität chirurgisch entfernt werden [126]. Bei NETLM eines G3 PanNET und lokal begrenzter Erkrankung wird empfohlen, eine mögliche Resektion im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts zu prüfen [123]. Für primär unresektable NETLM sind die cytoreduktive Chirurgie und die Lebertransplantation weitere Therapieoptionen. Die cytoreduktive Chirurgie kann die Tumorlast in der Leber reduzieren und die Symptomatik sowie das Überleben positiv beeinflussen. Trotz effektiver Cytoreduktion werden jedoch Rezidivraten von über 80 % in fünf Jahren beobachtet [127, 128]. Die Lebertransplantation stellt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 64,9 % im Stadium IVa eine durchaus valide Therapieoption bei unresektablen NETLM dar [126, 129].

1.7.3 Medikamentöse Therapie

In der systemischen Therapie stehen Symptomkontrolle und Hemmung des Tumorwachstums im Vordergrund. Chemotherapeutika sowie SSA werden bereits lange in der medikamentösen Therapie genutzt. Mittlerweile haben auch neuere Therapiemethoden wie die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie (PRRT), mTOR-Inhibitoren und Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) einen festen Stellenwert in der systemischen Behandlung [113, 120, 121, 130-133].

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die verschiedenen Indikationen und Anwendungsgebiete der systemischen medikamentösen Therapie bei PanNEN:

Tabelle 4: Indikationen und Anwendungsgebiete der systemischen Therapieoptionen bei PanNEN

Therapieform	Medikamente/Methoden	Einsatzgebiet	Besonderheiten
SSA	Octreotid, Lanreotid	Erstlinientherapie bei SSTR-positiven funktionellen GEP-NET, NF-PanNET G1/G2	Symptomkontrolle, Hemmung des Tumorwachstums

PRRT	PRRT mit ¹⁷⁷ Lu-markiertem SSA	Zweitlinientherapie bei NF-PanNET G1/G2 mit SSTR-Positivität	Günstiges Nebenwirkungsprofil, bessere Ergebnisse im NETTER-2-Trial bei GEP-NET G2/G3
Interferon	Interferon-alpha	SSA-refraktäre Symptome	Alternative bei unzureichender SSA-Wirkung
mTOR-Inhibitor	Everolimus	Progrediente PanNET G1/G2	Verlängert progressionsfreies Überleben; nicht empfohlen bei PanNEC
TKI	Sunitinib	Progrediente PanNET G1/G2	Signifikant wirksam bei Progress; keine Evidenz für Einsatz bei PanNEC
Chemotherapie (NET)	Streptozotocin + 5-FU Temozolomid + Capecitabin (CAPTEM)	Metastasierte NF-PanNET G1–G3	CAPTEM auch für NF-PanNET G3 geeignet
Chemotherapie (PanNEC)	Cisplatin + Etoposid	Fortgeschrittene PanNEC	Standardtherapie bei hochgradig malignen, schnell proliferierenden Tumoren

SSA = Somatostatinanaloga; PRRT = Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie; GEP-NET = Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor; PanNET = Pankreatischer neuroendokriner Tumor; NF = Nicht-funktionell; SSTR = Somatostatinrezeptor; TKI = Tyrosinkinaseinhibitor; mTOR = mammalian Target of Rapamycin; CAPTEM = Capecitabin + Temozolomid; PanNEC = Pankreatisches neuroendokrines Karzinom

1.8 Prognose

Die Prognose von PanNEN wird durch verschiedene klinische, histopathologische sowie molekulare Faktoren maßgeblich bestimmt [134]. Im Vergleich zu anderen malignen Pankreastumoren, insbesondere den häufiger auftretenden PDAC, weisen sie allgemein aber eine günstigere Tumorbilologie und Prognose auf [135]. Die einzig potenziell heilende Therapieoption bleibt die chirurgische Resektion [122]. So konnten Pulvirenti et al. in einer Studie mit 1.402 operativ behandelten Patienten ein 10-Jahres-Gesamtüberleben von 81,3 % zeigen. Insgesamt entwickelten 193 dieser Patienten ein Rezidiv, vorwiegend im Sinne von Fernmetastasen [136]. Trotz dieser exzellenten 10-Jahres-Überlebensrate nach stattgehabter Resektion gilt es, prognostische Marker zu identifizieren, die ein Rezidiv möglicherweise vorhersagen können. In einer Metaanalyse von Andreasi et al. konnten Lymphknotenmetastasen, Grading (G2

und G3), mikrovaskuläre Gefäßinfiltration sowie Perineuralscheideninfiltration als unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv identifiziert werden. Interessanterweise spielte der Resektionsstatus (R1 vs. R0) hier keine signifikante Rolle. Die vorliegenden Risikofaktoren sollten Grundlage für eine maßgeschneiderte Nachsorge bieten, um Rezidive in Risikogruppen früh zu erkennen [137].

PanNEC präsentieren sich bereits bei Diagnosestellung oft metastasiert und gehen mit einer vergleichsweise schlechten Prognose einher. Sorbye et al. untersuchten in der NORDIC NEC-Studie eine große Fallzahl an gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Karzinomen (GEP-NEC) hinsichtlich prognostischer Marker. Patienten mit einem PanNEC zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 15 Monaten [54]. Strosberg et al. zeigten ein ähnliches medianes Gesamtüberleben von 21 Monaten [138].

1.9 Anatomisch-embryologische Leitstrukturen für das Mesopankreas in der onkologischen Pankreaschirurgie

Während die epidemiologische und onkologische Relevanz der PanNEN erkannt wird, wirft die Frage nach der adäquaten chirurgischen Resektionsstrategie hinsichtlich Nutzen- und Risikoabwägung noch Unklarheiten auf, insbesondere im Hinblick auf eine mögliche mesopankreatische Infiltration. Trotz hoher 5- und 10-Jahres-Überlebensraten nach chirurgischer Resektion treten Rezidive auf. Die korrekte Identifikation der embryologischen Leitstrukturen des Mesopankreas ist für die chirurgische Sicherheit und onkologische Radikalität entscheidend.

Das Pankreas ist ein sekundär retroperitoneales gelegenes Organ. Es entsteht in der 4. bis 7. Entwicklungswoche aus zwei Knospen des Vorderdarms: einer ventralen und einer dorsalen Anlage. Die dorsale Anlage entwickelt sich früher und bildet später Pankreaskörper, -schwanz und einen Teil des Kopfes. Die ventrale Anlage entsteht in der Nähe des Leberdivertikels und bildet den Großteil des Pankreaskopfes sowie den Processus uncinatus [139, 140]. Durch die embryonale Rotation des Gastrointestinaltrakts dreht sich die ventrale Anlage gegen den Uhrzeigersinn um die Arteria mesenterica superior (AMS) und gelangt hinter die dorsale Anlage [139, 141]. Beide verschmelzen zu einem

gemeinsamen Organ. Nach der Verschmelzung mit der dorsalen Bauchwand resultiert eine sekundär retroperitoneale Lage. Hinweise auf diese Entwicklung liefern unter anderem retropankreatische Zysten, die als Relikte des ursprünglichen Peritonealspalts interpretiert werden können [139].

Die embryonale Entwicklung des Intestinaltrakts führt zur Bildung sogenannter Fusionsfaszien. Fusionsfaszien stellen zentrale anatomische Präparationsebenen dar, die während der Embryonalentwicklung durch die Fusion des Mesenteriums mit dem parietalen Peritoneum der dorsalen Körperwand entstehen [142]. Für das Pankreas sind insbesondere drei Fusionsfaszien von Bedeutung: Die Treitz'sche Faszie, die Toldt'sche Faszie und die Fredet'sche Faszie.

Die **Treitz'sche Faszie** entsteht durch die dorsale Verschmelzung des Duodenums und des Pankreaskopfs mit der hinteren Bauchwand. Zwischen dieser Fusionsfaszie und dem Pankreasparenchym verlaufen die wichtigen pancreaticoduodenalen Gefäßarkaden [143]. Ein Präparationsschritt der Whipple'schen Operation beinhaltet das Kocher-Manöver, indem die Treitz'sche Fusionsfaszie durchtrennt wird und duodenopankreatische Region mobilisiert wird [141]. Die **Toldt'sche Faszie** erstreckt sich entlang der dorsalen Seite des Pankreascorpus und -schwanzes bis nach retromesokolisch links und rechts (linke und rechte Toldt'sche Faszie) und ist mit der Treitz'schen Faszie zum Pankreaskopf verbunden [143]. Vor allem bei distalen Pankreasresektionen dient die Toldt'sche Faszie als anatomische Leitstruktur. Die **Fredet'sche Faszie**, erstmals von Rouvière beschrieben [144], bezeichnet die submesokolische präduodenopankreatische Faszie und entsteht durch die Verschmelzung der rechten unteren Schicht des Mesocolon transversum mit dem Peritoneum ventral des Duodenums und des Pankreaskopfes. Die Durchtrennung der Fredet'schen Faszie erlaubt eine Freilegung der submesokolischen Vorderfläche von Pankreas und Duodenum und Zugang zum Truncus gastrocolicus Henle, eine entscheidende anatomische Leitstruktur bei der rechtseitigen Hemikolektomie mit kompletter mesokolischer Exzision. Medial wird die Fredet'sche Faszie von der Vena mesenterica superior (VMS) begrenzt [145].

Somit wird die posteriore Präparationsebene von der Treitz'schen und Toldt'schen Faszie bestimmt, während die anteriore Präparationsebene von der Fredet'schen Faszie markiert wird. Durch anatomisch gerechte Präparation entlang dieser Fusionsfaszien kann die strukturelle Integrität des Pankreas erhalten werden.

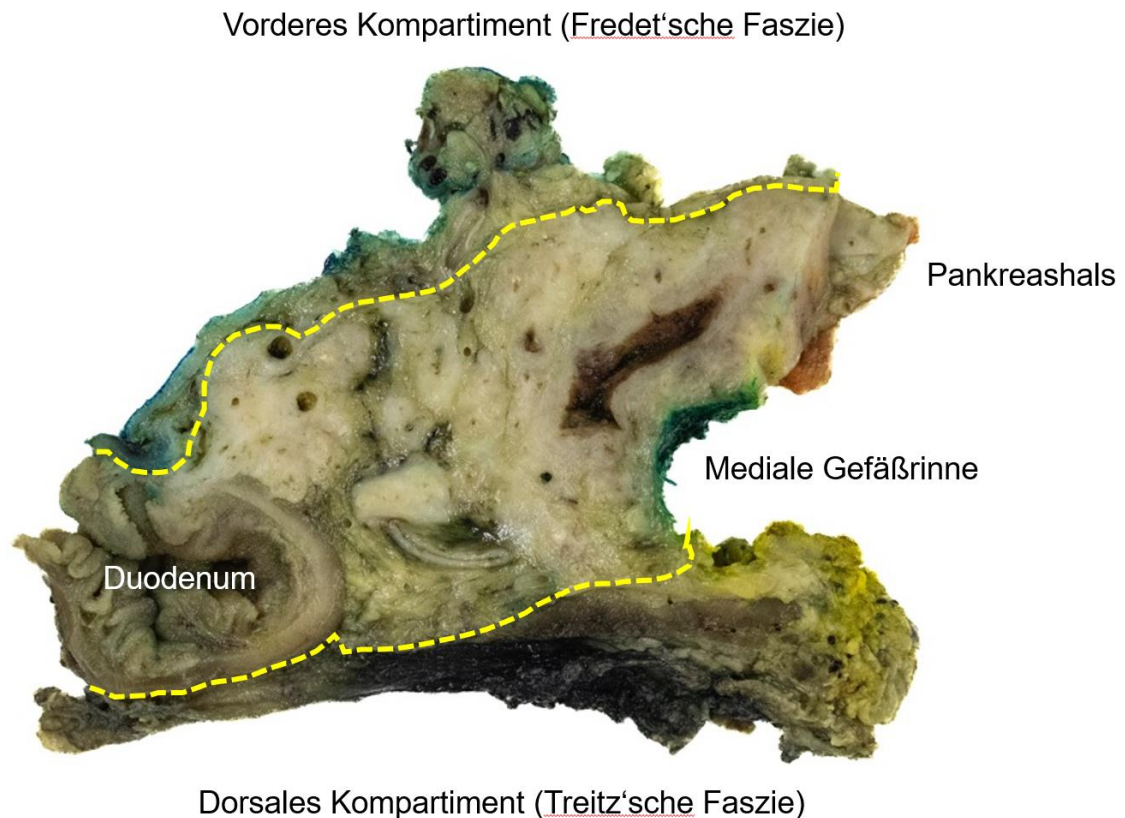


Abb. 1: **Pyloruserhaltendes Pankreatoduodenektomie-Präparat mit mesopankreatischer Exzision durch Präparation an anatomisch-embryologischen Leitstrukturen im axialen Schnitt.** Zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. Sami-Alexander Safi.

1.10 Mesopankreas und die mesopankreatische Exzision

Aufgrund der sekundär retroperitonealen Lage des Pankreas ist die Existenz des Mesopankreas nicht in Frage zu stellen. Dies ist im Einklang mit der kontemporären anatomischen Primärliteratur Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts. Toldt, Rouvière, und Testut [144, 146, 147] beschrieben diesen anatomischen Bereich als ein um das Pankreas ziehendes Gekröse weit vor Beachtung und Einführung des Begriffes Mesopankreas in der onkologischen Pankreaschirurgie. Diese großen Anatomen trugen maßgeblich dazu bei, die topographische Lage sowie funktionelle und onkologische Bedeutung des Mesopankreas zu verstehen.

Carl Toldt (1840 – 1920), ein österreichischer Anatom, beschrieb in von Langer's *Lehrbuch der systematischen und topographischen Anatomie* (1911) ausführlich die „sekundäre Anwachsung des Gekröses“ des Pankreas. Durch die Verschmelzung der sekundär retroperitonealen Organe mit der dorsalen Bauchwand kommt es zu einem Verlust des Mesothels im dorsal angelagerten Bereich jedoch mit Erhalt der „membrana mesenterii propria“. Diese Schicht enthält wesentliche Gefäß-, Nerven- und Lymphbahnen. Toldt betonte auch, dass das Pankreas in das dorsale Mesoduodenum und das Mesogastrium eingelagert liegt. Die membrana mesenterii propria des dorsalen Mesoduodenum umschließt den Pankreaskopf, während die membrana mesenterii propria des Mesogastrium dorsale Pankreaskörper und -schwanz umschließt [146]. Die Gefäßversorgung des Pankreas entspringt aus dem Truncus coeliacus und der A. mesenterica superior und verlaufen ins Mesoduodenum und Mesogastrium zum Pankreas. So enthält das Mesoduodenum dorsale die A. und V. gastroduodenalis sowie weitere kleinere Gefäßarkaden zum Pankreaskopf. Die retroduodenopankreatische Platte, bestehend aus dem Mesoduodenum und Mesopancreaticum posterior ohne Mesothel, enthalten bogenförmige Nerven- und Gefäßarkaden zum Pankreas [148]. Diese anatomischen Fakten unterstreichen das Vorhandensein eines Mesopankreas, eingegliedert als Teil des Mesogastriums und des Mesoduodenum.

Léo Testut (1849 – 1925) behandelte in seinem Werk *Traité d'anatomie humaine* (1921) ebenfalls den retropankreatischen Raum. Dieser Raum, genannt „*bourse*

pancréatique postérieure“, beinhaltet lockeres Binde- und Fettgewebe mit wichtigen Gefäßachsen, Nerven- und Lymphbahnen des Pankreas mit vorderer und hinterer Begrenzung. Insbesondere die Treitz'sche Fusionsfaszie („*fascia duodéno-pancréatique postérieure*“) erwähnt er als faszielle Umhüllung dorsal des Pankreas [147].

Henri Rouvière (1876 – 1952) beschrieb den retropankreatischen Raum am Pankreaskopf als faszienumschlossenen Raum für Gefäße, Lymphbahnen und perineuralen Strukturen. Die Treitz'sche Faszie wird durch Rouvière genauestens als Fusionsfaszie erläutert. Zusätzlich beschreibt er erstmalig die Fredet'sche Faszie als ventrale Verschmelzung des Mesoduodenum ventrale und des Mesocolon transversum [144].

Jedoch findet diese Primärliteratur in der aktuellen Literatur bisher keine Aufmerksamkeit [149-152], da dieser peripankreatische Raum in der onkologischen Pankreaschirurgie lange Zeit nur wenig beachtet wurde. Nach Einführung einer standardisierten pathologischen Aufarbeitung von Pankreaskopfpräparaten unter Berücksichtigung aller Resektionsränder sowie Implementierung der 1-mm-Regel zeigte sich jedoch, dass der Großteil der Pankreaskopfresektionen als R1-Resektion einzustufen ist (Esposito et al.: 76%; Verbeke et al.: 85%) [153, 154]. Beide Autoren wiesen Tumorinfiltrationen in allen Resektionsrändern nach. Die posterioren und medialen Resektionsflächen zeigten sich am häufigsten infiltriert [153, 154]. Die auffällig hohe Rate tumorpositiver Resektionsränder, insbesondere an der dorsalen und medialen Fläche, verdeutlicht demnach die zentrale onkologische Bedeutung des mesopankreatischen Raumes.

Die Implementierung von anatomischen Leitstrukturen für chirurgische Resektionsgrenzen wurde Ende des 20. Jahrhunderts in der onkologischen kolorektalen Chirurgie eingeführt und etabliert. Heald et al. [155] markierten im Jahr 1982 eine revolutionäre Wende in der Rektumchirurgie, da sie mit der totalen mesorektalen Exzision (TME) erstmals ein standardisiertes, anatomisch präzises Resektionskonzept etablierten und so die lokoregionären Rezidivraten signifikant senken konnte.

Analog zur TME führte unsere Klinik [156], Inoue et al. [157], die Kollegen aus Heidelberg [158] sowie die französischen Kollegen um Adham et al. [159] das Konzept der mesopankreatischen Exzision ein. Ziel dieses Vorgehens ist die En-bloc-Resektion des peripankreatischen Fettgewebes mit dem tumortragenden Organ [149, 156]. Seitdem beschäftigten sich viele wissenschaftliche Arbeiten mit der anatomischen Abgrenzung, der klinischen Relevanz und dem prognostischen Wert des Mesopankreas sowie der mesopankreatischen Exzision.

Um die Integrität des Pankreas, ähnlich der TME beim Rektum, zu bewahren und somit eine mesopankreatische Exzision sauber durchführen zu können, dienen die Treitz'sche bzw. Toldt'sche Faszie dorsal und die Fredet'sche Faszie ventral als anatomische Begrenzungen. Abbildung 1 verdeutlicht die Radikalität sowie Komplexität eines Pankreatoduodenektomie Präparates mit mesopankreatischer Exzision unter Erhaltung der kompletten Integrität des Pankreas durch anatomisch fundierte Dissektion entlang der dorsalen und ventralen Abgrenzungen.

Aufgrund der komplexen embryologischen Entwicklung mit mehreren Drehprozessen, zahlreichen Lymphabflusswegen in alle Richtungen des Retroperitoneums sowie höchst komplexer multiarterieller Gefäßversorgung ordnen wir das gesamte peripankreatische Fettgewebe dem Mesopankreas zu.

1.11 Ziele der Arbeit

Die biologischen, klinischen, histologischen und molekulargenetischen Eigenschaften der PanNEN können in dieser heterogenen Tumorgruppe extrem variieren. Diese Vielfalt stellt eine große Herausforderung für Diagnostik, Klassifikation, und Therapieplanung dar. Diese hoch individualisierte Therapieplanung erfordert eine differenzierte und möglichst genaue Risikostratifizierung, um das Ausmaß des chirurgischen Vorgehens festlegen zu können. Da eine vollständige Heilung dieser Tumoren nur durch eine chirurgische Resektion erfolgen kann, sollten potenzielle präoperative Risikofaktoren, die möglicherweise eine ausgedehntere Resektion erfordern, adäquat erkannt werden. Die mesopankreatische Infiltration ist ein aus der Behandlung des PDAC gut bekannter Risikofaktor, insbesondere für R1-Resektionen, einem aggressiveren Tumorverhalten und einem schlechteren Gesamtüberleben.

Der Einfluss der mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN ist bisher noch nicht geklärt. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es deshalb, die mesopankreatische Infiltrationsrate bei PanNEN auf Grundlage eines standardisierten pathologischen Aufarbeitungsprotokolls systematisch zu erfassen und zu quantifizieren. Dabei stehen insbesondere folgende Fragestellungen im Fokus:

1. Wie hoch ist die Inzidenz der mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der mesopankreatischen Infiltration und den bekannten, biologisch aggressiveren histopathologischen Merkmalen?
3. Wie beeinflusst die mesopankreatische Infiltration das onkologische Outcome (Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben)?
4. Können bestimmte, präoperativ bestimmbare Parameter eine mesopankreatische Infiltration vorhersagen?
5. Ist die mesopankreatische Exzision bei PanNEN gerechtfertigt oder ein zu radikales operatives Vorgehen?

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Es wurde ein vorläufiges Kollektiv aus 50 Patienten erstellt, welche eine operative Therapie bei PanNEN unter kurativer Intention zwischen 2015 und 2025 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf erhielten.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer parenchymschonenden Pankreasresektion ohne mesopankreatischer Exzision, einer makroskopisch unvollständigen Resektion sowie Patienten mit einem histologisch nicht-neuroendokrinen Pankreastumor.

Demnach belief sich das Endkollektiv auf insgesamt 35 Patienten, welche eine anatomische Pankreasresektion (partielle oder totale Pankreatoduodenektomie, Pankreasschwanzresektion mit oder ohne Splenektomie) mit mesopankreatischer Exzision bei PanNEN in dem festgelegten Zeitraum erhielten.

Alle relevanten histopathologischen Parameter wurden retrospektiv den pathologischen Berichten entnommen. Hierzu zählen standardisiert aufgearbeitete Resektionsränder (dorsal, medial und ventral), neuroendokriner Subtyp (NF-PanNEN, F-PanNEN, PanNEC), Tumordinfiltration in das mesopankreatische Fettgewebe, Tumorgröße, Lymphknotenbefall, Metastasenstatus, Grading inklusive Ki-67-Index in %, Perineuralscheideninfiltration, Lymphgefäßinfiltration und Veneninfiltration.

Je nach Zeitpunkt der Operation und histopathologischer Aufarbeitung wurden ältere Präparate der aktuellen 8. Auflage der UICC/AJCC TNM-Klassifikation angepasst [60]. Ebenfalls wurden das Geschlecht und Alter zum Zeitpunkt der Operation erhoben. Onkologische Verlaufsparemeter wie das Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreie Überleben (DFS) wurden ebenfalls untersucht.

Vor Beginn der Studie lag ein positives Ethikvotum der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität (Studiennummer 2022-1990 mit dem Amendment 2022-1990_2) vor. Die vorliegende Arbeit wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Operationstechnik

Alle eingeschlossenen Patienten wurden von erfahrenen Operateuren in der hepatobiliären Chirurgie operiert. In der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf wird bei onkologischen, anatomisch gerechten Pankreasresektionen routinemäßig eine mesopankreatische Exzision (s. Kapitel 1.10) durchgeführt. Das konkrete operative Vorgehen wird durch die Tumorlokalisation innerhalb des Pankreas bestimmt.

Bei bösartigen Pankreaskopftumoren wird zunächst ein ausgedehntes Kocher-Manöver bis zur Darstellung der linken Nierenvene durchgeführt. Simultan erfolgt eine radikale paraaortale und interaortocavale Lymphadenektomie bis zur Exposition der rechten lateralen Begrenzung der AMS. Durch die Mobilisation des Duodenums nach links wird nun die VMS rechts dargestellt. Anschließend wird der kaudale Rand des Pankreashalses freipräpariert. Es folgt eine ausgedehnte Lymphadenektomie mit kompletter Dissektion des Ligamentum hepatoduodenale und der A. hepatica communis bis zum Abgang des Truncus coliacus aus der Aorta abdominalis. Daraufhin kann von kaudal das Jejunum mit dem Treitz'schen Ligament abgesetzt werden und kranial die obere Resektionsgrenze, entweder pyloruserhaltend am Bulbus duodeni oder am distalen Magen, gesetzt werden. Nachdem der Pankreaskopf vollständig von der Pfortader, VMS und AMS abgelöst wurde, wird der Pankreashals durchtrennt. Nachdem eine vollständige Lymphadenektomie im Bereich der Pfortader und VMS durchgeführt wurde und eine Tumordinfiltration ausgeschlossen ist, erfolgt eine scharfe Dissektion der AMS und des Truncus coeliacus bis zum jeweiligen Abgang aus der Aorta abdominalis. Die Präparation um die AMS wird 180 bis 270° rechtsseitig zirkulär durchgeführt und nur bei Tumordinfiltration nach links erweitert, um postoperative Durchfälle zu vermeiden. Abschließend wird die Passage mit mehreren hochgezogenen Dünndarmschlingen rekonstruiert [156, 157].

Bei bösartigen Pankreasschwanztumoren folgt nach der Pankreasschwanzresektion mit oder ohne Splenektomie ebenfalls eine mesopankreatische Exzision. Nachdem Duodenum, Pankreas und Milz eindeutig exponiert wurden, wird die A. lienalis stammnah am Truncus coeliacus

freipräpariert. Um Zugang zur Unterkante des Pankreas zu erhalten, wird das Mesocolon transversum und descendens entlang der Toldt'schen Faszie nach unten mobilisiert. Anschließend wird das Tretz'sche Ligament durchtrennt und die VMS und AMS können von kaudal dargestellt und ventral- sowie linksseitig freipräpariert werden. So kann als Nächstes die V. mesenterica inferior (VMI) identifiziert und durchtrennt werden. Entlang der VMS wird daraufhin die V. lienalis direkt am Confluens identifiziert und so nah wie möglich an der Einmündung in die VMS abgesetzt. Das Pankreasgewebe wird auf Höhe der mesenterico-portalen Achse durchtrennt. Je nach Tumorlokalisation kann die Resektionsgrenze angepasst werden, um einen adäquaten Sicherheitsabstand zu erzielen. Das Ligamentum gastrosplenicum wird in der Nähe der großen Kurvatur des Magens durchtrennt. Anschließend wird die Präparation bis zum Abgang der AMS und des Truncus coeliacus aus der Aorta abdominalis fortgeführt. Im Bereich der AMS wird zirkulär nur 180 bis 270° linksseitig freipräpariert, um auch hier postoperative Diarrhoen zu vermeiden. Nur bei Tumorinfiltration wird die zirkuläre Freipräparation nach rechts erweitert. Abschließend wird von medial nach lateral entlang der Nebenniere und der Gerota'schen Faszie die Milz nun vollständig mobilisiert, wenn eine distale Splenopankreatektomie durchgeführt werden soll [160].

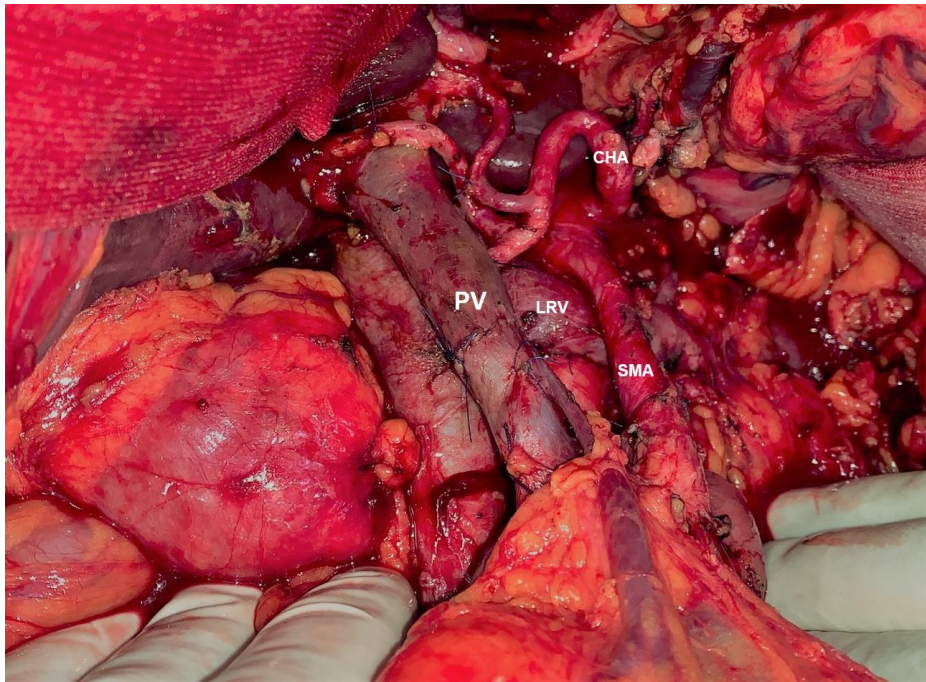


Abb. 2: Intraoperativer Situs nach pyloruserhaltener Whipple'scher Operation mit radikaler Lymphadenektomie. (PV: Vena portae; LRV: Vena renalis sinistra; CHA: Arteria hepatis communis; SMA: Arteria mesenterica superior). Zur Verfügung gestellt von PD Dr. med. Sami-Alexander Safi

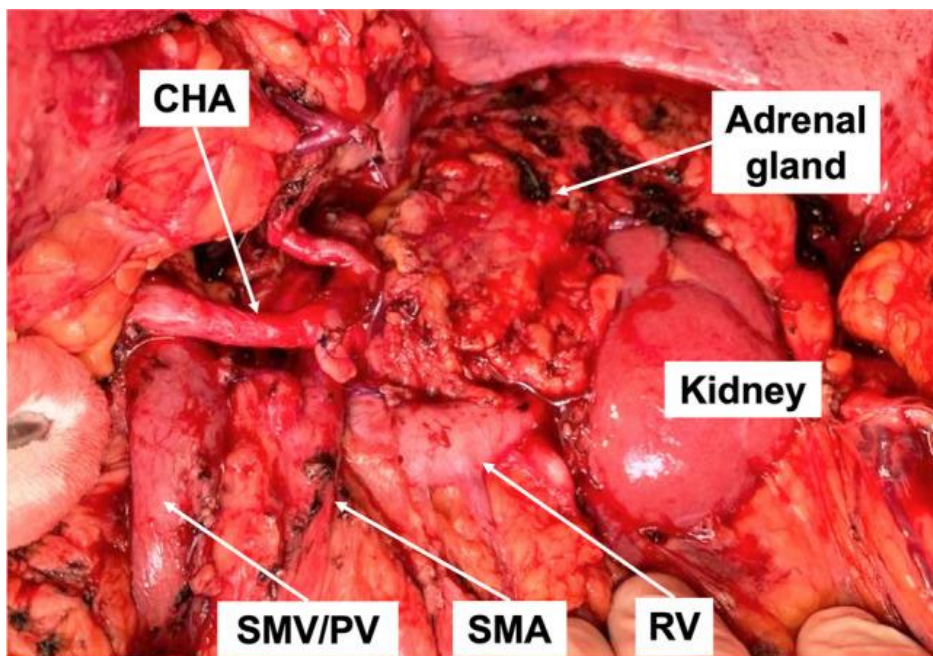


Abb. 3: Intraoperativer Situs nach distaler Splenopankreatektomie mit radikaler Lymphadenektomie (CHA: Arteria hepatica communis; SMV: Vena mesenterica superior; PV: Vena portae; RV: Vena renalis sinistra). Copyright und Lizenz [160]

2.3 Standardisiertes Protokoll zur pathologischen Aufarbeitung

Seit 2015 werden die Pankreaspräparate anhand der Empfehlungen des Royal College of Pathologists nach dem *Leeds Pathology Protocol* (LEEPP) im Institut für Pathologie des Universitätsklinikum Düsseldorf standardisiert aufgearbeitet und untersucht.

Die anteriore und posteriore Resektionsfläche (CRM) sowie die mediale Gefäßfurche der Pankreatikoduodenektomiepräparate werden anhand eines festgelegten Farbcodes markiert. Hierbei trennt die mediale Gefäßfurche der VMS die anteriore von der posterioren Resektionsfläche. Anschließend wird das farbmarkierte Präparat schichtweise in einer Ebene senkrecht zur Duodenalachse geschnitten (Abb.1). Eine R1- oder R0CRM+ Resektion wird definiert als Nachweis von Tumorgewebe ≤ 1 mm zu einem der zirkumferenziellen Resektionsränder. Eine R0CRM- Resektion liegt vor, wenn der Sicherheitsabstand zu den Resektionsrändern mehr als 1 mm beträgt.

Die komplette, dreidimensionale Ausdehnung des Tumors sowie sein Bezug zu den wichtigen anatomischen Strukturen werden erhoben. Auch makroskopisch unauffällige Resektionsränder sowie Oberflächen werden umfangreich analysiert. Alle regionalen peripankreatischen Lymphknoten werden eingebettet und auf eine Infiltration geprüft [153, 154].

Analog zu diesem standardisierten histopathologischen Protokoll werden die Pankreasschwanzpräparate ebenfalls aufgearbeitet. Die anteriore Resektionsfläche ist die Vorderfläche des Pankreasschwanzes, die dorsale Resektionsfläche besteht aus der Pankreasrückseite mit den dazugehörigen Gefäßen und die mediale Resektionsfläche bildet die Absetzungsstelle zum Pankreasparenchym.

2.4 Statistische Datenanalyse

Die demographischen und klinisch-pathologischen Parameter wurden deskriptiv ausgewertet. Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben, metrische Daten als Median mit Spannweite. Der Vergleich zwischen Patientengruppen erfolgte für kategoriale Daten mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem Exakten Test nach Fisher. Für metrische Daten wurde in diesem Zusammenhang der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Auch die ordinalen Daten wurden unter Zuhilfenahme des Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

Um mögliche Zusammenhänge zwischen dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus und kontinuierlichen oder ordinalen Daten zu untersuchen, wurde eine Spearman-Rangkorrelation durchgeführt. Zur Veranschaulichung der Verteilung metrischer Variablen in Abhängigkeit von der mesopankreatischen Infiltration wurden Boxplots erstellt. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf einen p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Zur Beurteilung, inwiefern der Ki-67-Index und die Tumorgroße eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN vorhersagen können, wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine deskriptive Darstellung der binären Variablen mittels Vierfeldertafel. Der Schwellenwert, welcher angibt, ob eine MP-Infiltration vorliegt oder nicht, wurde mittels Youden-Index aus der ROC-Kurve (Receiver Operating Characteristic), bestimmt. Darauf basierend erfolgte eine ROC-Analyse, um die diagnostische Genauigkeit beider kontinuierlicher Variablen zu beurteilen. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC – Area Under the Curve) diente zur Beurteilung der Trennschärfe.

Um Aussagen über das OS sowie das DFS treffen zu können, wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt. Mithilfe des Log-Rank-Tests konnten mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen herausgearbeitet werden. Definiert wurde das Gesamtüberleben allgemein als Zeitraum zwischen der Operation und dem Tod der Patienten. Mit dem krankheitsfreien Überleben ist die Zeitspanne zwischen Operation und Auftreten eines lokalen oder fernen Rezidivs gemeint. Univariate Analysen wurden für beide onkologischen Verlaufsparemeter durchgeführt. Eine multivariate Analyse mittels Cox-

Regressionsmodell wurde zusätzlich für das krankheitsfreie Überleben bei Vorliegen von mehreren, signifikanten Einflussfaktoren angeschlossen. Das Signifikanzniveau wurde hier ebenfalls auf einen p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Die Software SPSS Statistics (Version 25.0) von IBM wurde zur statistischen Datenauswertung in dieser Arbeit herangezogen.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Die insgesamt 35 eingeschlossenen Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation ein medianes Alter von 58 Jahren (Spannweite 21 bis 81) auf. Männer waren etwas häufiger betroffen als Frauen (65,7 % vs. 34,3 %). Die Mehrheit der untersuchten PanNEN waren hormoninaktiv (65,7 %). Lediglich neun Patienten (25,8 %) wiesen eine Hormonaktivität auf. Die wenigsten Patienten, insgesamt drei (8,6 %), zeigten histopathologische Charakteristika eines PanNEC auf.

Hinsichtlich der **Tumorlokalisation** und entsprechender Art der Resektion verteilte sich die Studienpopulation relativ ausgewogen. Eine Pankreaskopfresektion wurde bei 13 Patienten (37,1 %), eine milzerhaltende distale Pankreatektomie bei 12 Patienten (34,3 %) und eine distale Splenopankreatektomie bei zehn Patienten (28,6 %) durchgeführt.

Die **Tumorgroße** betrug im Median 21 mm im Durchmesser (Spannweite 6 bis 200). Im T-Stadium gemäß der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation wurden mehr T1/T2-Tumoren (60 %) als T3/T4-Tumoren (40 %) beobachtet. Etwa die Hälfte der Patienten (48,6 %) wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Der Ki-67-Index belief sich im Median auf 6 % (Spannweite 1 bis 80). Eine Perineuralscheiden-, Lymphgefäß- und mikroskopische Veneninfiltration konnte bei jeweils sieben Patienten (20 %) nachgewiesen werden.

Die standardisierte Aufarbeitung der **Resektionsränder** ergab eine R0CRM+ Status von neun Patienten (25,7 %), jeweils im medialen und dorsalen Resektionsrand. Ein positiver ventraler Resektionsrand (R0CRM+) fand sich bei insgesamt 13 Patienten (37,1 %).

Eine **mesopankreatische Infiltration** konnte bei 21 Patienten (60 %) histopathologisch nachgewiesen werden.

Die restlichen demographischen Daten können der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 5) entnommen werden.

Tabelle 5: **Demographische Daten der 35 eingeschlossenen Patienten. Das Staging wurde der aktuell gültigen 8. Auflage der TNM-Klassifikation angepasst.**

Alter in Jahren		
Median (Spannweite)	58 (21-81)	
Geschlecht	n	%
Männlich	23	65,7
Weiblich	12	34,3
Neuroendokriner Subtyp		
NF-PanNEN	23	65,7
F-PanNEN	9	25,8
PanNEC	3	8,6
Tumorgröße in mm		
Median (Spannweite)	21 (6-200)	
T-Stadium		
T1 und T2	21	60,0
T3 und T4	14	40,0
N-Stadium		
N0	18	51,4
N1	17	48,6
Ki-67 Index in %		
Median (Spannweite)	6 (1-80)	
Grading		
G1	11	31,4
G2	21	60,0
G3	3	8,6
Pn		
Pn0	28	80,0
Pn1	7	20,0
L		
L0	28	80,0
L1	7	20,0
V		
V0	28	80,0
V1	7	20,0
R-Status dorsal		
R0CRM+	9	25,7
R0CRM-	26	74,3
R-Status medial		
R0CRM+	9	25,7
R0CRM-	26	74,3
R-Status ventral		
R0CRM+	13	37,1
R0CRM-	22	62,9
MP-Status		
MP negativ	14	40,0
MP positiv	21	60,0
Art der Resektion		
Partielle Pankreatikoduodenektomie	13	37,1
Milzerhaltende distale Pankreatektomie	12	34,3
Distale Splenopankreatektomie	10	28,6

NF-PanNEN = funktionell inaktive neuroendokrine Neoplasien des Pankreas; F-PanNEN = funktionell aktive neuroendokrine Neoplasien des Pankreas; PanNEC = Neuroendokrines Karzinom des Pankreas; L = Lymphgefäßinfiltration; Pn = Perineuralscheideninfiltration; V = Veneninfiltration; R0CRM+ = Nachweis von Tumorgewebe ≤ 1 mm zum zirkumferentiellen Resektionsrand; R0CRM- = Sicherheitsabstand über 1 mm zum Resektionsrand; MP = Mesopankreas

Das Grading (G1-G3) erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2022

3.2 Korrelation der klinisch-pathologischen Befunde mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus

Um zu untersuchen, welche einzelnen klinisch-pathologischen Parameter mit einer mesopankreatischen (MP) Infiltration korrelieren, wurden diese, abhängig von dem Vorhandensein einer mesopankreatischen Infiltration, in zwei Gruppen (MP-Infiltration+ und MP-Infiltration-) eingeteilt und auf statistische Signifikanz untersucht (Tabelle 6).

Das Vorhandensein von **Lymphknotenmetastasen** (N1) zeigte einen höchst signifikanten Zusammenhang mit einem positiven mesopankreatischen Infiltrationsstatus ($p < 0,001$). Das T-Stadium, eingeteilt in $\leq T2$ vs. $> T2$, korrelierte hingegen nicht signifikant mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus.

Geschlecht, neuroendokriner Subtyp, Resektionsart sowie Perineuralscheideninfiltration zeigten ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus.

Der Differenzierungsgrad, definiert durch den **Ki-67-Index** und eingeteilt in Stadium G1 bis G3, korrelierte hingegen signifikant mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus ($p = 0,007$). In der MP+ Gruppe zeigten sich erheblich mehr Patienten mit einem schlechteren Differenzierungsgrad. So befanden sich 15 Patienten mit G2- und drei Patienten mit G3-Stadium in der MP+ Gruppe, während die MP- Gruppe keinen G3-Patienten sowie nur fünf Patienten mit G2-Stadium nachweisen konnte.

Eine weitere signifikante Korrelation ergab sich zwischen dem Resektionsstatus dorsal und medial und der mesopankreatischen Infiltration ($p = 0,004$ dorsal, $p = 0,04$ medial). Sowohl am dorsalen als auch am medialen Resektionsrand zeigten sich erheblich mehr R0CRM+ Befunde bei vorhandener mesopankreatischer Infiltration. Somit korreliert in der vorliegenden Arbeit eine mesopankreatische Infiltration positiv mit einem R0CRM+ Status. Hierbei war die statistische Signifikanz für den dorsalen Resektionsrand am stärksten.

Tabelle 6: **Korrelationsanalyse der einzelnen klinisch-pathologischen Parameter abhängig von der mesopankreatischen Infiltration.** Die statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen wurde mittels Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test berechnet.

	MP Infiltration + n=21		MP Infiltration - n=14		p-Wert
Geschlecht	n	%	n	%	0,383
Männlich	15	71,4	8	57,1	
Weiblich	6	28,6	6	42,9	
Neuroendokriner Subtyp					0,072
NF-PanNEN	15	71,4	8	57,1	
F-PanNEN	3	14,3	6	42,9	
PanNEC	3	14,3	0	0,0	
T-Stadium					0,067
T1 und T2	10	47,6	11	78,6	
T3 und T4	11	52,4	3	21,4	
N-Stadium					<0,001**
N0	6	28,6	12	85,7	
N1	15	71,4	2	14,3	
Grading					0,007**
G1	3	14,3	9	64,3	
G2	15	71,4	5	35,7	
G3	3	14,3	0	0,0	
Pn					0,121
Pn0	15	71,4	13	92,9	
Pn1	6	28,6	1	7,1	
V					0,016*
V0	14	66,6	14	100,0	
V1	7	33,3	0	0,0	
L					0,121
L0	15	71,4	13	92,9	
L1	6	28,6	1	7,1	
R-Status dorsal					0,004**
R0CRM+	9	42,8	0	0,0	
R0CRM-	12	57,2	14	100,0	
R-Status medial					0,040*
R0CRM+	8	38,1	1	7,1	
R0CRM-	13	61,9	13	92,9	
R-Status ventral					0,392
R0CRM+	9	42,9	4	28,6	
R0CRM-	12	57,1	10	71,4	
Art der Resektion					0,618
Partielle Pankreatikoduodenektomie	9	42,8	4	28,6	
Milzerhaltende distale Pankreatektomie	6	28,6	6	42,8	
Distale Splenopankreatektomie	6	28,6	4	28,6	

MP-Infiltration = Mesopankreatische Infiltration; NF-PanNEN = nicht-funktionelle pankreatische neuroendokrin Neoplasie; F-PanNEN = funktionelle pankreatische neuroendokrine Neoplasie; PanNEC = Pankreatisches neuroendokrines Karzinom; L = Lymphgefäßinfiltration; Pn = Peri-neuralscheideninfiltration; V = Veneninfiltration; R0CRM+ = Nachweis von Tumorgewebe ≤1 mm zum zirkumferentiellen Resektionsrand; R0CRM- = Sicherheitsabstand über 1 mm zum Resektionsrand

Das Grading (G1-G3) erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2022

**zeigt einen p-Wert von ≤ 0.01 an; * zeigt einen p-Wert ≤ 0.05 an.

Im nächsten Schritt wurden die metrisch gemessenen Daten wie der Ki-67-Index (in %) und die Tumorgröße (in mm) mit den beiden Gruppen (MP+ und MP-) auf Zusammenhänge untersucht.

Der **Ki-67-Index** zeigte eine starke positive Korrelation mit der MP+ Gruppe. Ein höherer Ki-67-Index ist dementsprechend stark assoziiert mit einer mesopankreatischen Infiltration (Median 2 % in MP- vs. Median 14 % in MP+, $p = 0,003$). Diese Korrelation ist sogar noch stärker als die vorher aufgeführte Korrelation des Differenzierungsgrades, eingeteilt nach der WHO-Klassifikation von 2022 zur MP+ Gruppe.

Die **Tumorgröße** wies ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang mit dem MP-Status auf. So war die Tumorgröße bei nachweisbarer mesopankreatischer Infiltration erheblich größer als bei fehlender mesopankreatischer Infiltration ($p = 0,037$).

Für das **Alter** der Patienten zum Zeitpunkt der Operation ergab sich kein Zusammenhang mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus.

Zur Visualisierung der Korrelationen der quantitativ messbaren Daten mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus wurden Boxplots erstellt (Abbildung 4 und 5).

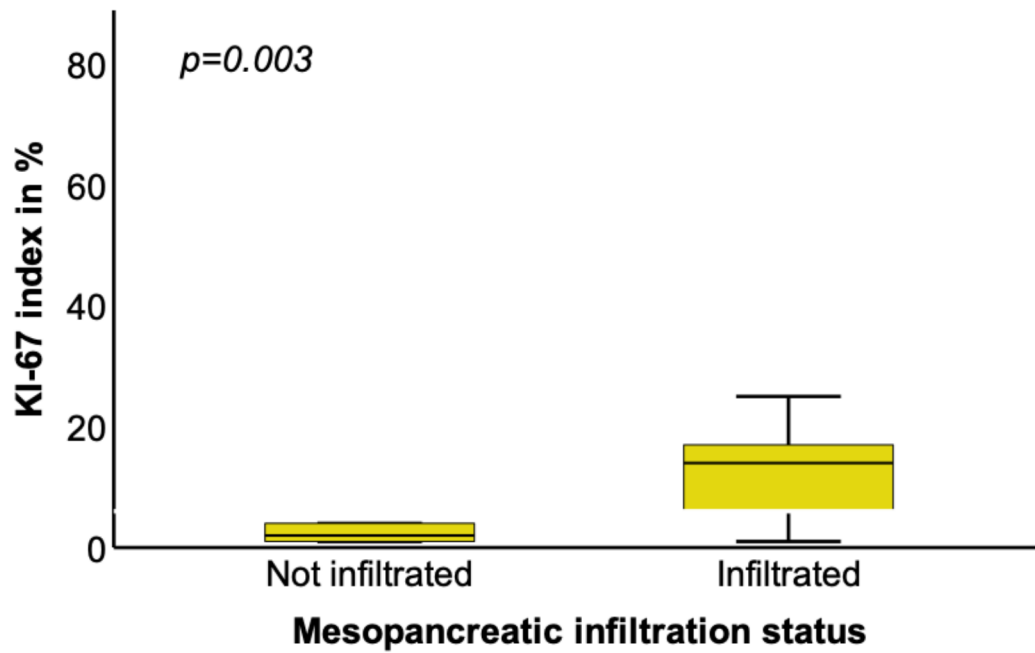


Abb. 4: **Korrelation des Ki-67-Index mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus bei PanNEN.** Ein höherer Ki-67-Index korrelierte signifikant mit einem positiven mesopankreatischen Infiltrationsstatus (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau $p < 0,05$).

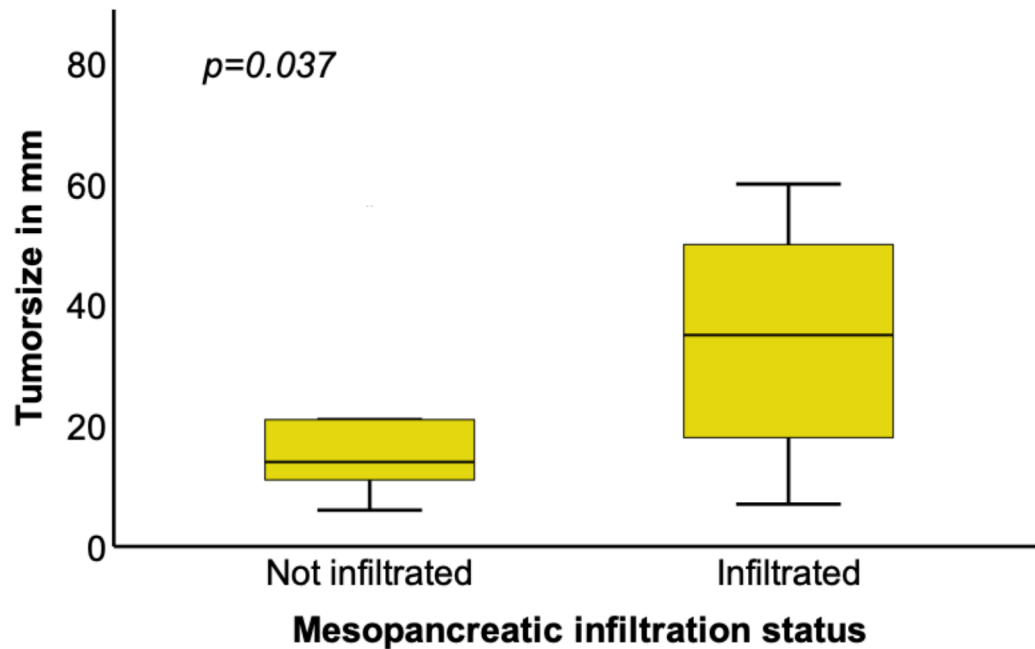


Abb. 5: **Korrelation der Tumorgöße mit dem mesopankreatischen Infiltrationsstatus bei PanNEN.** Ein quantitativ größerer Tumor (in mm) korrelierte signifikant mit einem positiven mesopankreatischen Infiltrationsstatus (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau $p < 0,05$).

3.3 Prädiktive Analyse des Ki-67-Index und der Tumorgröße

Für den Ki-67-Index und die Tumorgröße wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss dieser beiden Parameter auf das Vorliegen einer mesopankreatischen Infiltration zu überprüfen. Die zentrale Fragestellung hier lautete, ob einer der beiden Parameter einen prädiktiven Wert bezüglich des Vorliegens einer mesopankreatischer Infiltration bei PanNEN besitzt.

Tabelle 7: **Vorhersageanalyse des mesopankreatischen Infiltrationsstatus anhand des Ki-67-Index bei Patienten mit PanNEN.** Der optimale Schwellenwert für den Ki-67 Index wurde mittels ROC-Analyse errechnet. Der ordinal skalierte Ki-67-Index ($< \text{Cut-off}$ und $\geq \text{Cut-off}$) wurde auf den MP-Infiltrationsstatus getestet (Chi-Quadrat-Test). Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde für die Vorhersageanalyse verwendet.

Optimaler Schwellenwert durch ROC-Analyse		5%		
	MP Infiltrationsstatus		p-Wert	
	MP nicht infiltriert	MP infiltriert	0,001	
Ki-67-Index < 5%	11	5	Sensitivität	
			76,19%	
			Spezifität	
Ki-67-Index ≥ 5 %	3	16	78,57%	
			PPV	
			84,21%	
			NPV	
			68,75%	
		p-Wert	Odds Ratio	95%-KI
Binäre logistische Regressionsanalyse		0,003	11,73	2,31 – 59,54

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; MP = Mesopankreas; PPV = positiver Vorhersagewert; NPV = negativer Vorhersagewert

Ein *p*-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Die logistische Regressionsanalyse hinsichtlich des Ki-67-Index zeigte ein 11,73-fach erhöhtes Risiko für eine vorhandene mesopankreatische Infiltration bei einem Ki-67-Index von $\geq 5\%$. Mit einem *p*-Wert von 0,003 und einem 95%-Konfidenzintervall von 2,31 bis 59,54 ist das Ergebnis hoch signifikant und statistisch plausibel. Um zusätzlich die Wahrscheinlichkeiten der Spezifität, der Sensitivität und des positiven sowie des negativen Vorhersagewerts zu ermitteln,

wurde mithilfe einer ROC-Analyse und Verwendung des Youden-Index ein optimaler Schwellenwert für den Ki-67 Index bestimmt und so zwei Subgruppen erstellt (Tabelle 7). Der Ki-67 Index von $\geq 5\%$ korrelierte hoch signifikant mit einem positiven MP-Status. (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,001$).

Um dieses erstellte Vorhersagemodell auf seine Trennschärfe und Güte zu überprüfen, wurde in der ROC-Kurve die sog. Area Under the Curve (AUC) ausgerechnet. Die AUC für den Ki-67 Index betrug 0,79 (Abbildung 6). Dieser AUC-Wert verdeutlicht, dass dieses Ki-67-Index basierende Modell mit dem optimalen Cut-off bei $\geq 5\%$ den mesopankreatischen Infiltrationsstatus im oberen akzeptablen Bereich vorhersagen kann.

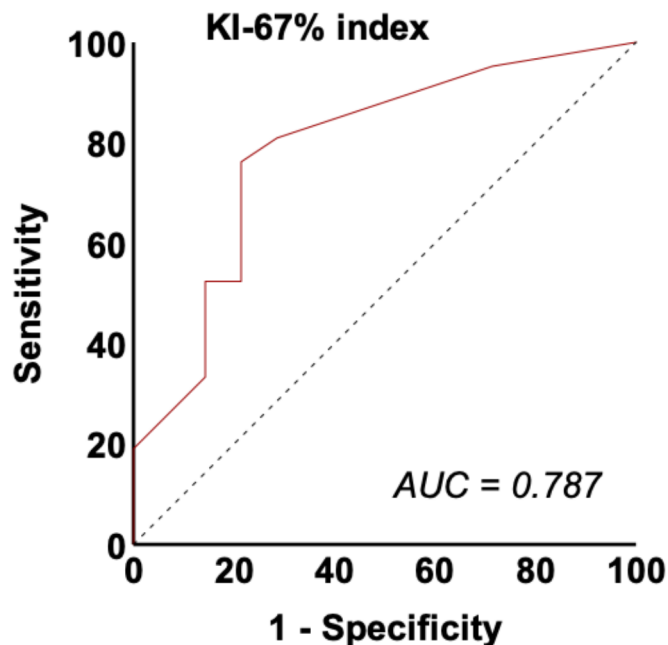


Abb. 6: ROC-Kurve zur Bewertung der Trennschärfe des prädiktiven Werts eines Ki-67-Index von $\geq 5\%$ auf das Vorliegen einer mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN (AUC = Area Under the Curve).

Die binäre logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Tumorgröße ergab ein 7,33-fach erhöhtes Risiko für einen positiven MP-Status bei einer Tumorgröße $\geq 21,5$ mm (OR: 7,33; 95%-KI: 1,53 bis 35,11). Mit einem p-Wert von 0,013 ist das Ergebnis signifikant. Unter Verwendung der gleichen Methodik wie für den Ki-67-Index konnten nach Ermittlung des optimalen Schwellenwerts zwei Subgruppen erstellt werden und hinsichtlich des mesopankreatischen Infiltrationsstatus korreliert werden (Tabelle 8). Die Tumorgröße $\geq 21,5$ mm korrelierte hoch signifikant mit einer mesopankreatischen Infiltration (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,009$).

Tabelle 8: **Vorhersageanalyse des mesopankreatischen Infiltrationsstatus anhand der Tumorgröße bei Patienten mit PanNEN.** Der optimale Schwellenwert für die Tumorgröße wurde mittels ROC-Analyse errechnet. Die ordinal skalierte Tumorgröße ($< \text{Cut-off}$ und $\geq \text{Cut-off}$) wurde auf den MP-Infiltrationsstatus getestet (Chi-Quadrat-Test). Eine binäre logistische Regressionsanalyse wurde für die Vorhersageanalyse verwendet.

Optimaler Schwellenwert durch ROC-Analyse		21,5 mm	
	MP Infiltrationsstatus		<i>p-Wert</i>
	MP nicht infiltriert	MP infiltriert	0,001
Tumorgröße < 21,5 mm	11	7	Sensitivität
			66,67%
			Spezifität
Tumorgröße ≥ 21,5 mm	3	14	78,57%
			PPV
			82,35%
			NPV
			61,11%
	p-Wert	Odds Ratio	95%-KI
Binäre logistische Regressionsanalyse	0,013	7,33	1,53 – 35,11

95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; MP = Mesopankreas; PPV = positiver Vorhersagewert; NPV = negativer Vorhersagewert

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

Auch für die Tumorgröße wurde eine interne Validierung des Vorhersagemodells durchgeführt und die AUC innerhalb der ROC-Kurve ausgerechnet (Tabelle 8). Die AUC für dieses Modell liegt bei 0,71. Sie besitzt somit eine akzeptable Diskriminierungsfähigkeit in Bezug auf das Vorliegen einer mesopankreatischen Infiltration (Abbildung 7).

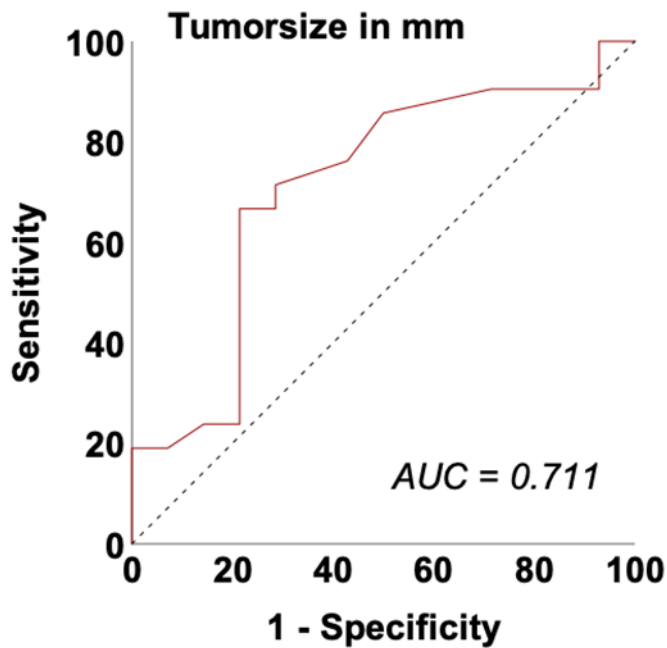


Abb. 7: ROC-Kurve zur Bewertung der Trennschärfe des prädiktiven Werts einer Tumorgröße von $\geq 21,5$ mm auf das Vorliegen einer mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN (AUC = Area Under the Curve).

3.4 Einfluss einzelner Parameter auf das Gesamtüberleben

Es wurde eine Überlebensanalyse durchgeführt, um mögliche prädiktive Faktoren in Hinblick auf das OS in unserer Patientenkohorte herauszuarbeiten. Die klinisch-pathologischen Parameter wurden dafür in einer univariaten Analyse auf einen möglichen Einfluss auf das Gesamtüberleben hin verglichen. Es wurden Kaplan-Meier-Überlebenskurven erstellt und mittels Log-Rank-Test zwischen zwei Gruppen auf statistische Signifikanz geprüft (Tabelle 9).

Das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtkohorte betrug 104,26 Monate (95%-KI: 93,73 bis 114,76). Insgesamt traten drei Todesfälle (8,6 %) auf. In der univariaten Analyse korrelierte als einziger Parameter ein höheres T-Stadium (T3 und T4) signifikant mit dem Gesamtüberleben. Somit ist ein T3- bzw. T4-Stadium verglichen mit einem T1- bzw. T2-Stadium in unserer Kohorte mit einem schlechteren Gesamtüberleben nach anatomischer Resektion mit

Tabelle 9: Univariate Analyse der einzelnen Parameter auf das Gesamtüberleben

Univariate Analyse	
	<i>p-Wert</i>
Alter (< vs. > Median)	0,544
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,202
Tumorklassifikation (Kopf vs. Schwanz)	0,275
T-Stadium (T1/T2 vs. T3/T4)	0,027
N-Stadium (N0 vs. N1)	0,059
Ki-67 Index (<5% vs. ≥5%)	0,094
Grading (G1 vs. G2/G3)	0,322
Pn (Pn0 vs. Pn1)	0,401
L (L0 vs. L1)	0,385
V (V0 vs. V1)	0,511
R-Status (R0CRM- vs. R0CRM+)	0,876
MP-Status (MP+ vs. MP-)	0,138

Pn = Perineuralscheideninfiltration; L = Lymphgefäßinfiltration; V = Veneninfiltration; R0CRM+ = Nachweis von Tumorgewebe ≤1 mm zum zirkumferentiellen Resektionsrand; R0CRM- = Sicherheitsabstand über 1 mm zum Resektionsrand; MP = Mesopankreas
Das Grading (G1-G3) erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2022

mesopankreatischer Exzision bei PanNEN assoziiert (96 vs. 108 Monate, $p = 0,027$).

Abbildung 8 veranschaulicht graphisch den signifikanten Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und dem Gesamtüberleben.

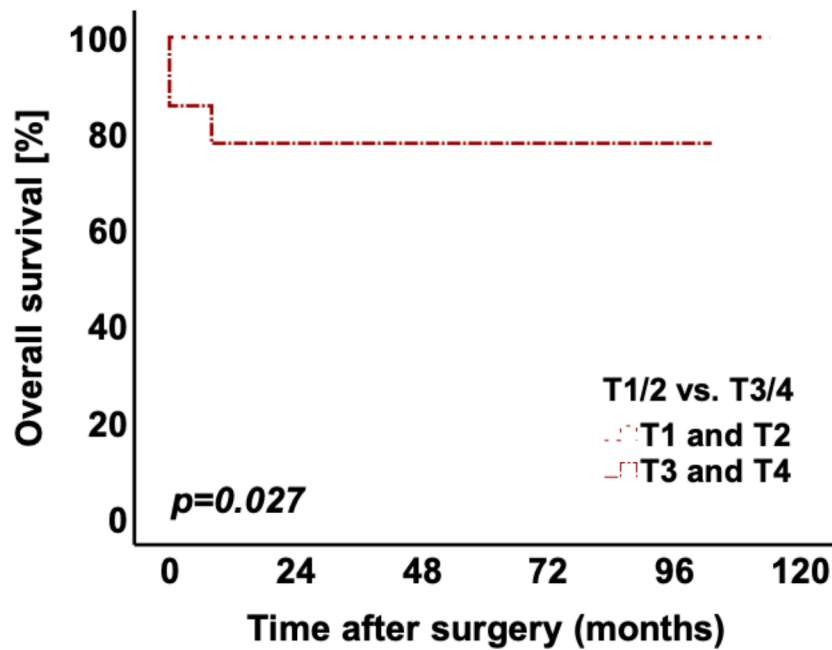


Abb. 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom T-Stadium (T1/2 vs. T3/4).

3.5 Einfluss einzelner Parameter auf das krankheitsfreie Überleben

Für das DFS wurde mit der gleichen Methodik wie für das OS eine univariate Analyse durchgeführt. Das mediane krankheitsfreie Überleben in der Gesamtkohorte betrug 96,64 Monate (95%-KI: 82,80 bis 110,49). Im Nachbeobachtungszeitraum traten fünf Rezidive auf (14,3 %), davon drei in der Leber, zwei lymphonodal und ein Rezidiv am Magen.

In der univariaten Analyse waren Lymphknotenbefall bzw. N1-Stadium ($p = 0,035$), Ki-67-Index $\geq 5\%$ ($p = 0,021$), Lymphgefäßinfiltration bzw. L1 ($p < 0,001$), mikroskopische Veneninfiltration bzw. V1 ($p < 0,001$) und eine mesopankreatische Infiltration ($p = 0,021$) negative Prädiktoren für das krankheitsfreie Überleben. Die multivariate Analyse mittels Cox-Regression offenbarte eine Lymphgefäßinfiltration als einzigen unabhängigen Prädiktor hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (Tabelle 10). Das mediane krankheitsfreie Überleben war in der Subgruppe ohne Lymphgefäßinfiltration (L0) signifikant länger als in der Gruppe mit Lymphgefäßinfiltration (L1) (108,00 vs. 50,14 Monate, $p < 0,001$). Das Vorliegen einer L1-Situation war mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (HR = 22,34; 95%-KI = 2,49 bis 200,57; $p = 0,006$).

Abbildung 9 und 10 zeigen graphisch die Kaplan-Meier-Überlebenskurven des krankheitsfreien Überlebens abhängig vom mesopankreatischen Infiltrationsstatus und der Lymphgefäßinfiltration.

Tabelle 10: Uni- und multivariate Analyse der einzelnen Parameter auf das krankheitsfreie Überleben

Univariate Analyse			
		<i>p-Wert</i>	
Alter (< vs. > median)		0,654	
Geschlecht (männlich vs. weiblich)		0,421	
Tumorlokalisation (Kopf vs. Schwanz)		0,384	
T-Stadium (T1/T2 vs. T3/T4)		0,280	
N-Stadium (N0 vs. N1)		0,035	
Ki-67 Index (<5% vs. ≥5%)		0,021	
Grading (G1 vs. G2/G3)		0,157	
Pn (Pn0 vs. Pn1)		0,773	
L (L0 vs. L1)		<0,001	
V (V0 vs. V1)		<0,001	
R-Status (R0CRM- vs. R0CRM+)		0,352	
MP-Status (MP+ vs. MP-)		0,021	
Multivariate Analyse			
	<i>p-Wert</i>	HR	95%-KI
L (L0 vs. L1)	0,006	22,34	2,49 – 200,57
<i>Pn = Perineuralscheideninvasion; L = Lymphgefäßinvasion; V = Veneninvasion; R0CRM+ = Nachweis von Tumorgewebe ≤1 mm zum zirkumferentiellen Resektionsrand; R0CRM- = Sicherheitsabstand über 1 mm zum Resektionsrand; MP = Mesopankreas; HR = Hazard Ratio; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall</i>			
<i>TNM-Klassifikation nach 8. Auflage gemäß AJCC/UICC</i>			
<i>Das Grading (G1-G3) erfolgt nach der WHO-Klassifikation von 2022</i>			

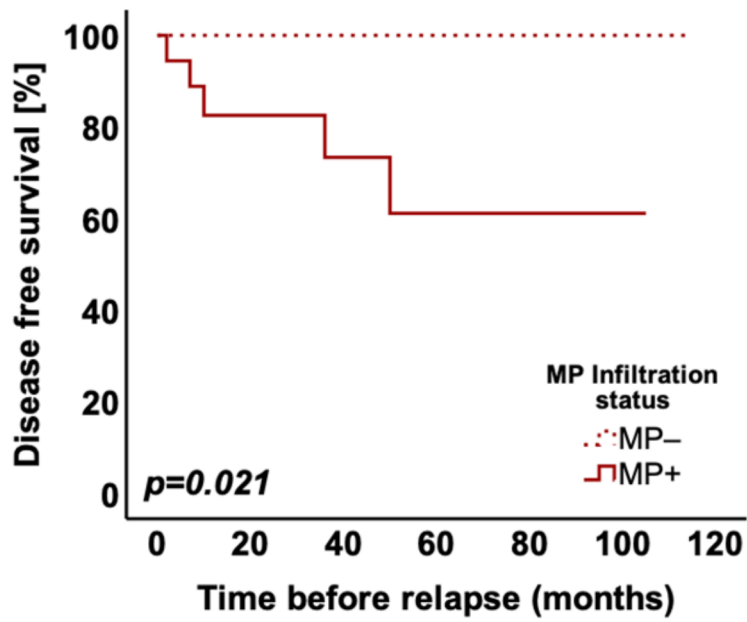


Abb. 9: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit vom mesopankreatischen Infiltrationsstatus.

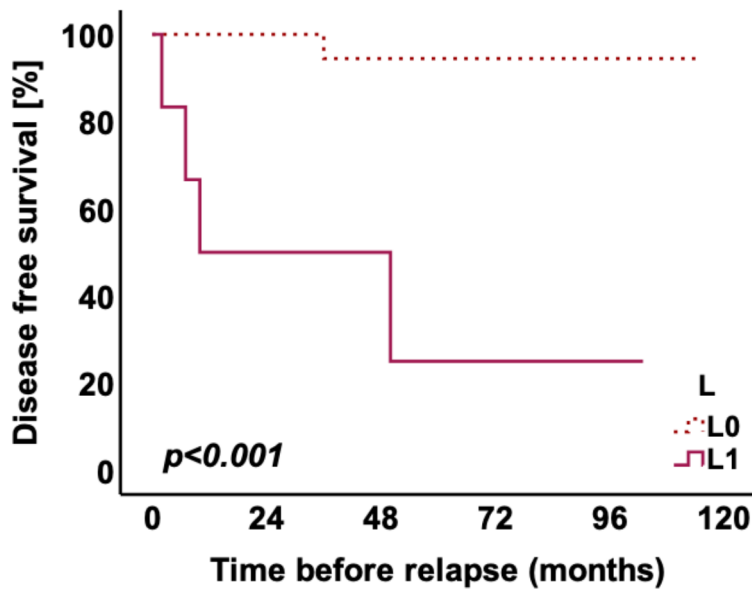


Abb. 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurve für das krankheitsfreie Überleben in Abhängigkeit von der Lymphgefäßinvasion.

4. Diskussion

Die vorliegende Studie ist, unseres Wissens nach, die erste systematische Untersuchung einer potenziellen mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN nach radikalen anatomischen Pankreasresektionen. Bei insgesamt 60 % der Patienten ließ sich eine mesopankreatische Infiltration histopathologisch nachweisen.

4.1 Mesopankreatische Infiltrationsrate im Vergleich zum PDAC

Eine Tumorausdehnung in die mesopankreatischen Strukturen wurde bisher hauptsächlich für das duktales Adenokarzinom (PDAC) diskutiert, während dieses lokale Ausdehnungsmuster für PanNEN nicht thematisiert wurde. Arbeiten von Safi et al. [156, 161] zur mesopankreatischen Infiltrationsrate beim PDAC, in denen PDAC sämtlicher Lokalisationen und verschiedener resektabler Stadien berücksichtigt wurden, beschreiben eine Infiltrationsrate zwischen 69 und 83 %.

PanNEN können, ebenso wie PDAC, ebenfalls ein lokal infiltratives Tumorstadium in peripankreatische Strukturen aufweisen. Die mesopankreatische Infiltrationsrate von 60% in unserer Kohorte bei PanNEN liegt nur leicht unterhalb der bekannten mesopankreatischen Infiltrationsrate von PDAC. Damit besteht auch bei PanNEN eine relevante lokale Ausbreitungstendenz in das Mesopankreas. Unsere Ergebnisse deuten auf ein potenziell bisher unbeobachtetes, lokal infiltratives Wachstumsmuster von PanNEN hin und könnten somit die zukünftige präoperative chirurgische Planung und Operationsstrategie beeinflussen.

4.2 Korrelationen zu tumorbiologischen Parametern

Um den Nachweis einer mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN in einen klinischen Zusammenhang einzuordnen, wurden demographische Merkmale sowie klinisch-pathologische Parameter erfasst und auf eine mögliche Korrelation zum mesopankreatischen Infiltrationsstatus untersucht. Die von uns erhobenen demographischen Daten (Alter, Geschlecht, endokriner Subtyp) wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit einer mesopankreatischen

Infiltration auf. Diese fehlende Assoziation deutet darauf hin, dass eine Tumordinfiltration peripankreatischer Strukturen bei PanNEN weniger von patientenspezifischen Aspekten abhängt. Die Aussagekraft dieser Merkmale auf das Infiltrationsverhalten scheint somit begrenzt zu sein.

Im Gegensatz hierzu beobachteten wir deutlich stärkere Zusammenhänge zu tumorbiologischen Parametern und histopathologischen Befunden. So konnte festgestellt werden, dass ein höherer Ki-67-Index und damit einhergehend ein höheres Grading, ein größerer Tumordurchmesser, ein regionärer Lymphknotenbefall (N1), eine mikroskopische Veneninvasion (V1) sowie positive Resektionsränder dorsal und medial (R0CRM+) signifikant mit einer mesopankreatischen Infiltration assoziiert waren.

Der **Ki-67-Index** ist ein zentraler und klinisch bedeutsamer Proliferationsmarker bei PanNEN und definiert das histologische Grading [56, 162]. Ein höherer Ki-67-Index war signifikant mit einer vorhandenen mesopankreatischen Infiltration assoziiert. Aus der aktuellen Literatur ist bekannt, dass ein höherer Ki-67-Index eine deutlich aggressivere Tumorbiologie repräsentiert [163, 164]. In Anbetracht des starken positiven Zusammenhangs zwischen Ki-67-Index und mesopankreatischer Infiltration legen die Ergebnisse nahe, dass eine mesopankreatische Infiltration als potenziell additiver Marker für eine aggressivere, infiltrativ wachsende Tumorbiologie angesehen werden könnte. In der aktuellen Literatur mangelt es jedoch noch an vergleichbaren Daten zu diesem Zusammenhang bei PanNEN.

Der **Tumordurchmesser** definiert in der aktuellen TNM-Klassifikation unter anderem das T-Stadium und repräsentiert das Maß für die lokale Tumorausdehnung [60]. Ein größerer Tumordurchmesser korrelierte signifikant mit einer mesopankreatischen Infiltration. Dieses Ergebnis ist rein biologisch nachvollziehbar, da größere Tumoren tendenziell eher benachbarte peripankreatische Strukturen infiltrieren als kleinere Tumoren. Dies spiegelt sich ebenfalls in der aktuellen 8. Auflage der TNM-Klassifikation wider. Für gut differenzierte PanNET besteht bis zum T2-Stadium ein auf das Pankreas begrenztes Tumorwachstum. Bei einer duodenalen oder Hauptpankreasganginfiltration liegt ein T3-Stadium vor, bei benachbarter Organ-

oder Gefäßinfiltration ein T4-Stadium [60]. Auch wenn bisher keine vergleichbaren Daten zur Tumorgröße und mesopankreatischen Infiltration vorliegen, deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass die mesopankreatische Region bei lokalem Tumorwachstum betroffen sein kann und möglicherweise einen weiteren, ergänzenden Parameter für die lokale Tumorausdehnung darstellt.

Ein **regionärer Lymphknotenbefall** bzw. eine N1-Situation ist Ausdruck eines Tumorwachstums über die Organparenchymgrenzen hinaus. In unserer Arbeit zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen regionärer Lymphknotenmetastase und mesopankreatischer Infiltration. Diesen Zusammenhang interpretieren wir ebenfalls als Ausdruck einer frühen lokalen Invasivität und möglichen Prädilektionsstelle für eine frühe lymphatische Metastasierung. Embryologisch betrachtet schließt der mesopankreatische Raum bedeutende Gefäß-, Nerven- und Lymphbahnen in einem lockeren Bindegewebe ein [165] und könnte somit als potenziell erste Kontaktstelle für eine regionäre Lymphknotenmetastasierung dienen. Literatur zum Zusammenhang von regionären Lymphknotenmetastasen und mesopankreatischer Infiltration bei PanNEN kann zum Vergleich nur eingeschränkt herangezogen werden, da dieser Zusammenhang unzureichend untersucht ist.

Der Stellenwert der lymphatischen Metastasierung hinsichtlich onkologischen Verlaufsparemtern ist nicht eindeutig geklärt. Hier stellt sich die Frage, inwiefern regionäre Lymphknotenmetastasen das onkologische Outcome beeinflussen und ob verlässliche Prädiktoren für eine regionäre Lymphknotenmetastasierung identifiziert wurden. Hashim et al. konnten bei 163 Patienten Tumorgröße, proximale Tumorlokalisation, Ki-67-Index > 20 % und Lymphgefäßinfiltration als Prädiktoren für eine Lymphknotenmetastasierung identifizieren [124]. Lopez-Aguiar et al. zeigten in einer multizentrischen Studie von 695 Patienten ähnliche Prädiktoren, darunter Tumorgröße und proximale Tumorlokalisation, ein Ki-67-Index ≥ 3 % und eine schlechtere Differenzierung. Interessanterweise wurde in derselben Patientenkohorte bei Fehlen dieser Risikofaktoren bzw. Prädiktoren eine Lymphknotenmetastasierung von bis zu 23 % beobachtet [125]. Diese Beobachtung deutet auf weitere, bisher unentdeckte Einflussgrößen hin. In

unserer Kohorte wiesen 17 von 35 Patienten (48,6 %) zum Zeitpunkt der Operation eine regionäre Lymphknotenmetastasierung auf. Dieses noch nicht komplett verstandene lymphatische Metastasierungsmuster, insbesondere bei low-risk PanNET, verdeutlicht den hohen und aktuell nicht erfüllten Bedarf an verlässlichen biologischen und anatomischen Prädiktoren für lymphatische Metastasierung bei PanNEN.

Neuere Konzepte aus **Radiomics und künstlichen Intelligenz (KI)** erscheinen hinsichtlich der Vorhersage von Lymphknotenmetastasen bei PanNEN erfolgsversprechend. Gu et al. publizierten ein Vorhersagemodell für Lymphknotenmetastasierung bei NF-PanNET, basierend auf Radiomics mit „Deep-Learning-Modulen“ anhand von präoperativen CT-Bildern. In beiden Zentren konnte das Vorhersagemodell mit hoher Genauigkeit (AUC 0,88 und 0,91) eine Lymphknotenmetastasierung bei NF-PanNET prognostizieren. Kombiniert mit klinischen Prädiktoren konnte die Trennschärfe sogar noch erhöht werden (AUC 0,93) [166].

Eine weitere signifikante Korrelation bestand zwischen der **Veneninvasion** (V1) und der mesopankreatischen Infiltration. Die mikroskopische Invasion von Venen stellt eine erste Voraussetzung zur Tumorprogression und zur systemischen Streuung für PDAC und periampulläre Karzinome dar [167, 168]. Dementsprechend werden Tumoren mit venöser Infiltration als biologisch aggressiver und mit höherem Malignitätspotenzial eingestuft. Mehrere Arbeiten konnten auch für PanNEN zeigen, dass eine lymphovaskuläre Invasion mit einer schlechteren Prognose und höheren Rezidivrate verbunden ist [169-171]. Die beobachtete signifikante Assoziation zwischen der venösen Invasion und der mesopankreatischen Infiltration unterstreicht die potenzielle Rolle der mesopankreatischen Infiltration als zusätzlicher Marker für eine aggressivere Tumorbilogie und möglicherweise schlechtere postoperative Prognose. Diese starken Assoziationen gegenüber grundlegend negativen histopathologischen und klinischen Tumoreigenschaften bestärken uns in der Annahme, dass eine mesopankreatische Infiltration zur präoperativen Risikostratifizierung von PanNEN zusätzlich berücksichtigt werden sollte.

4.3 Bedeutung der Resektionsränder und chirurgische Relevanz

Des Weiteren korrelierten positive Resektionsränder dorsal und medial (R0CRM+ dorsal und medial) im Rahmen der standardisierten Aufarbeitung nach dem LEEPP signifikant mit einer bestehenden mesopankreatischen Infiltration. Bemerkenswerterweise entspricht dies exakt der anatomischen Region, die von den meisten publizierten Arbeiten dem Mesopankreas zugeordnet werden [149, 151, 159]. Eine Infiltration des mesopankreatischen Raumes ist somit mit signifikant höheren R0CRM+ Resektionen am dorsalen und medialen Resektionsrand verbunden. Aus der onkologischen Pankreaschirurgie beim PDAC ist diese Prädispositionsstelle für positive Resektionsränder bereits bekannt. Arbeiten von Esposito et al. und Verbeke et al. konnten nach Einführung eines standardisierten Protokolls zur histopathologischen Aufarbeitung von Pankreaspräparaten mit Implementierung der 1-mm-Regel eine hohe Rate an R0CRM+/R1-Situationen nachweisen (Esposito et al.: 76 %; Verbeke et al.: 85 %). Insbesondere der dorsale und mediale Resektionsrand wiesen die höchste Tumordinfiltrationsrate bis unterhalb 1 mm an den Resektionsrand nach [153, 154]. Eine aktuelle Metaanalyse von Leonhardt et al. inkludierte insgesamt 21 Studien zum revidierten R-Status bei Pankreaskarzinomen. Hierbei konnten die Autoren einen erheblichen Überlebensvorteil bei „echten“ R0-, also R0CRM-Resektionen, gegenüber R0CRM+ Resektionen bestätigen [172].

Auch wenn die Tumorbilogie und das Rezidivmuster von PanNEN sich wesentlich von PDAC unterscheiden, können gewisse Analogien gezogen werden. Eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN kann mit einem erhöhten Risiko für eine R1-Resektion einhergehen und könnte somit Einfluss auf das postoperative Ergebnis sowie Rezidivrisiko haben. Darüber hinaus könnte eine präoperative Vorhersage einer mesopankreatischen Infiltration das operative Vorgehen beeinflussen und eine radikale Resektion mit dem Ziel einer R0-Situation befürworten. So könnte beim Vorliegen einer mesopankreatischen Infiltration präoperativ bereits die Entscheidung zur mesopankreatischen Exzision getroffen werden, um eine vollständige Resektion des Tumors, also eine R0CRM- Resektion, zu erreichen.

4.4 Überlebensanalyse und prognostische Bedeutung

In Anbetracht der starken Assoziationen zwischen mesopankreatischer Infiltration und mehreren ungünstigen histopathologischen und klinischen Parametern erlauben die durchgeführten Überlebensanalysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens und krankheitsfreien Überlebens eine noch gezieltere Einordnung der prognostischen und klinischen Bedeutung. Das mediane OS der untersuchten Patientenkohorte betrug etwa 104 Monate. In der univariaten Analyse der einzelnen klinischen und histopathologischen Parametern beeinflusste ein höheres T-Stadium (T3 und T4) als einzige Einflussgröße negativ das Gesamtüberleben. Patienten mit einem T3- und T4-Stadium zeigten ein signifikant kürzeres medianes Gesamtüberleben als Patienten mit einem T1- und T2-Stadium (108 vs. 96 Monate, $p = 0,027$). Alle anderen untersuchten Parameter (s. Tabelle 9) beeinflussten das Gesamtüberleben nicht signifikant.

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Lee et al. wurde der Einfluss von verschiedenen klinischen, laborchemischen, molekularen, histopathologischen, therapiebezogenen und bildgebenden Faktoren auf die prognostische Relevanz untersucht. Zahlreiche Studien wurden in der Arbeit eingeschlossen. Ein höheres T-Stadium und eine größere Tumorgöße stellten signifikante negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben dar [134]. Die Originalarbeit von Bu et al. untersuchte in einer Kohorte von 166 operierten Patienten mit NF-PanNET ebenfalls Prädiktoren für das Überleben. Sie konnten zeigen, dass in der univariaten Analyse ein T3-Stadium ein negativer Prädiktor für das Gesamtüberleben ist. In der multivariaten Analyse stellte sich die WHO-Klassifikation und entsprechendes Grading als unabhängiger Prädiktor heraus. Die Autoren selbst zeigten in der Korrelationsanalyse eine signifikante Assoziation der T3-Tumoren zu einer höheren WHO-Klassifikation [173].

Darüber hinaus identifizierten Lee et al. in derselben Arbeit jedoch weitere negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben. Ein höherer Ki-67-Index, regionäre Lymphknotenmetastasen und ein schlechterer Differenzierungsgrad konnten als negative Prädiktoren für das Gesamtüberleben herausgearbeitet werden [134]. In unserer Arbeit konnten wir für diese Parameter keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben feststellen. Ein Grund für diese Abweichung zur Literatur kann die schwächere statistische Aussagekraft

aufgrund der geringen ($n = 35$) Patientenanzahl sein. Die Sensitivität für signifikante Zusammenhänge ist damit geringer als bei größeren Patientenkohorten. Ein weiterer Grund könnte in der biologischen Heterogenität der PanNEN liegen. Aufgrund des variierenden klinischen Verlaufs innerhalb der Tumorentität sind größere Fallzahlen nötig, um verlässliche Prädiktoren zu identifizieren.

In unserer Überlebensanalyse erschien aufgrund der niedrigen Fallzahl und nur einer signifikanten Variable (T-Stadium) eine multivariate Analyse nicht sinnvoll und wurde deshalb nicht durchgeführt. Unseres Erachtens nach hätte die multivariate Analyse das Risiko zur Überanpassung und Verzerrung von Ergebnissen erhöht. Peduzzi et al. benennen das Vorliegen von mindestens zehn Ereignissen pro Variable als Grundvoraussetzung für eine zuverlässige multivariate Analyse [174]. Concato et al. veranschaulichten das Phänomen der Überanpassung und Unzuverlässigkeit der Ergebnisse bei kleinen Stichproben [175]. Sowohl die kleine Anzahl der Ereignisse pro Variable als auch die niedrige Fallzahl in unserer Kohorte führten somit zum Verzicht auf eine multivariate Analyse, um eine korrekte Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

Ähnlich wie in unserer Patientenkohorte hatten Alter, Geschlecht und endokriner Subtyp in der systematischen Übersichtsarbeit von Lee et al. keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben [134].

Das T-Stadium in der aktuellen TNM-Klassifikation der 8. Auflage beschreibt nicht nur die Tumorgöße, sondern auch den Infiltrationsstatus in intrapankreatische oder duodenale Strukturen (T3) oder umgebende größere Gefäße oder Organe (T4) [60]. Ein höheres T-Stadium steht somit für ein infiltrativeres Wachstum und beeinflusst signifikant negativ das Gesamtüberleben. Unsere Ergebnisse könnten wichtige Implikationen für die Risikostratifizierung und Therapieentscheidungsfindung liefern. Insbesondere in der Pankreaschirurgie, in der Komplikationen bei radikalen Operationen nicht selten auftreten, könnte das T-Stadium einen signifikanten Einfluss auf die Therapieentscheidung haben. Auch wenn sich bisher keine neoadjuvanten Therapiekonzepte durchgesetzt haben, könnte dies ein Ansatzpunkt für weitere größere prospektive Studien in der Zukunft sein.

Um zusätzliche prognostische Zusammenhänge zu untersuchen, wurde ebenfalls das **krankheitsfreie Überleben** ausgewertet. Das mediane DFS unserer Patientenkohorte betrug etwa 97 Monate. Insgesamt trat bei fünf Patienten (ca. 14 %) ein Rezidiv auf. In der univariaten Analyse zeigten Patienten mit Lymphknotenmetastasen, einem Ki-67-Index ≥ 5 %, einer lymphovaskulären Invasion und einer mesopankreatischen Infiltration ein signifikant schlechteres DFS. In der multivariaten Analyse verblieb ausschließlich eine Lymphgefäßinvasion als unabhängiger negativer Prädiktor.

Ein Großteil unserer Ergebnisse steht trotz kleiner Fallzahl im Einklang mit der aktuellen Literatur. Andreasi et al. schlossen in einer Metaanalyse zur Analyse von Risikofaktoren des DFS nach kurativ intendierter Resektion für NF-PanNEN insgesamt 15 vorwiegend retrospektive Studien ein. Die beschriebene Rezidivrate von 21 % lag nur leicht über der Rezidivrate unserer Patientenkohorte. Andreasi et al. identifizierten ebenfalls Lymphknotenmetastasen und mikroskopische Veneninvasion als prognostisch ungünstige Einflussfaktoren auf das DFS. Ebenfalls übereinstimmend mit unserer Kohorte zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Resektionsstatus und dem DFS [137].

In einer unizentrischen Originalarbeit aus Tokyo identifizierten Kiritani et al. bei 89 Patienten nach erfolgter kurativer Resektion bei PanNEN einen Ki-67-Index ≥ 3 % sowie eine Lymphgefäßinvasion als unabhängige prognostische Prädiktoren für das DFS [176]. Somit decken sich unsere Prädiktoren für das DFS im Wesentlichen mit der aktuellen Literatur. Dennoch zeigten sich auch einige Unterschiede. Andreasi et al. identifizierten ein höheres Grading (G2 und G3) und eine Perineuralscheideninvasion als weitere histopathologische negative Prädiktoren für das DFS [137], die in unserer Kohorte statistisch nicht signifikant waren.

Eine weitere Metaanalyse von Gao et al. mit insgesamt 17 eingeschlossenen Studien untersuchte ebenfalls prognostische Faktoren hinsichtlich des DFS. Ebenfalls identifizierten sie deckungsgleich mit unserer Kohorte Lymphknotenmetastasen und Veneninfiltration als prognostisch ungünstige Marker für das DFS. Eine Subgruppenanalyse der insgesamt über 80 Patienten

aus vier eingeschlossenen Artikeln konnte einen Überlebensvorteil für R0-resezierte Patienten mit PanNEN zeigen [177].

Ein bedeutsamer Aspekt unserer Überlebensanalyse bezieht sich auf die mesopankreatische Infiltration. Patienten mit einer mesopankreatischen Infiltration wiesen ein signifikant kürzeres DFS auf. Obwohl dieser signifikante Zusammenhang in der multivariaten Analyse nicht reproduziert werden konnte, sehen wir dennoch ein gewisses prognostisches Potenzial und einen klinischen Mehrwert. Die signifikanten Korrelationen mit etablierten, prognostisch ungünstigen histopathologischen Merkmalen wie Lymphknotenmetastasen sowie lymphatische und venöse Infiltration unterstreichen die prognostische Relevanz.

Eine Vergleichsliteratur kann aufgrund von fehlender Berücksichtigung nicht herangezogen werden, jedoch ist die prognostische Relevanz biologisch und anatomisch nachvollziehbar. Das Mesopankreas beinhaltet ein großes Konvolut an Gefäß-, Nerven- und Lymphstrukturen des Pankreas und kann somit als Eintrittspforte für eine systemische Tumorausbreitung angesehen werden. Dementsprechend erscheint es nachvollziehbar, dass eine mesopankreatische Infiltration mit den etablierten prognostisch ungünstigen Merkmalen assoziiert ist und ein potenzieller prognostischer Marker für das DFS darstellen könnte.

Künftige prospektive multizentrische Studien mit großen Fallzahlen sind wünschenswert, um eine mesopankreatische Infiltration hinsichtlich der prognostischen Bedeutung tiefer zu erforschen.

4.5 Potenziale zur präoperativen Vorhersage und zukünftige Perspektiven

Nachdem wir in unserer Arbeit die prognostische Relevanz der mesopankreatischen Infiltration dargestellt haben, stellte sich die Frage, ob bestimmte häufig verwendete klinische oder histopathologische Parameter eine mesopankreatische Infiltration vorhersagen können.

Angesichts der starken Assoziationen zwischen einer mesopankreatischen Infiltration und ungünstigen, tumorbiologisch aggressiveren histopathologischen

Parametern sowie ungünstigerem DFS erscheint es sinnvoll, möglichst zuverlässige Prädiktoren zu ermitteln, die eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN vorhersagen können.

Eine zuverlässige Vorhersage einer mesopankreatischen Infiltration könnte in der Risikostratifizierung sowie operativen Planung klinisch wertvoll sein. Einerseits könnte man so einen zusätzlichen Parameter zur Abschätzung der Tumorbilogie anwenden und somit Rückschlüsse zum potenziellen Krankheitsverlauf ziehen. Andererseits könnte die Kenntnis über das Risiko einer mesopankreatischen Infiltration dabei helfen, die chirurgische Strategie individuell anzupassen. Auf diese Weise könnte man bereits frühzeitig präoperativ eine erweiterte Resektion mit radikaler Lymphadenektomie festlegen und genauestens mit dem Patienten besprechen.

Zwei klinisch relevante und präoperativ gut bestimmbare Parameter wurden hierzu untersucht: Der **Ki-67-Index und die Tumorgroße**. Der Ki-67-Index kann präoperativ mittels endosonographisch-gesteuerter Punktion ermittelt werden. Die Tumorgroße kann aus der standardmäßig präoperativ durchgeführten mehrphasigen Computertomographie erfasst werden.

In der logistischen Regressionsanalyse konnte sowohl für den Ki-67-Index als auch für die Tumorgroße ein signifikanter Zusammenhang zur mesopankreatischen Infiltration nachgewiesen werden (Ki-67-Index: OR = 11,73, 95%-KI = 2,31 bis 59,54, p-Wert = 0,003; Tumorgroße: OR = 7,33, 95%-KI = 1,53 bis 35,11, p-Wert = 0,013). Die ROC-Analyse ermittelte einen Ki-67-Index $\geq 5\%$ als optimalen Cut-off-Wert mit einer AUC von 0,79, was eine gute Trennschärfe nahelegt. Für die Tumorgroße konnte ein Schwellenwert von $\geq 21,5$ mm mit einer AUC von 0,71 ermittelt werden.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass vor allem der Ki-67-Index ein guter Prädiktor für eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN darstellen könnte. Bislang existieren keine prädiktiven Modelle zur mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN. Trotz der kleinen Fallzahl liefern diese Ergebnisse einen ersten Beitrag zur Entwicklung dieser prädiktiven Modelle, die auf gut etablierten histopathologischen und klinischen Parametern wie dem Ki-67-Index und der Tumorgroße basieren.

Bisher beziehen sich die veröffentlichten prädiktiven Modelle zur Risikoeinschätzung meist auf andere Faktoren wie Lymphknotenbefall oder Rezidive. Modelle zur Vorhersage einer mesopankreatischen Infiltration sowohl bei PanNEN als auch bei PDAC, die zum Vergleich herangezogen werden könnten, existieren nicht. Setzt man unsere AUC-Werte in Relation zu der aktuellen Literatur, so erkennt man die klinische Relevanz.

Zhang et al. erstellten in einer großen Kohorte ein Nomogramm zur Vorhersage von Fernmetastasen bei PanNEN. Tumorgröße, Grading und Lymphknotenmetastasen flossen hierbei als Variablen ein. Unabhängige Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung waren Lymphknotenbefall, eine Tumorgröße > 3 cm und ein G2- und G3-Stadium. Dieses erstellte Nomogramm wies in der Trainingsgruppe einen AUC-Wert von 0,804 auf. In der internen und externen Validierungsgruppe zeigten sich AUC-Werte von 0,839 und 0,717 [178]. Unser AUC-Wert mit 0,71 für die Vorhersage der mesopankreatischen Infiltration anhand der Tumorgröße entspricht dem Wert der externen Validierungsgruppe der oben genannten Studie. Somit kann unser eindimensionales prädiktives Modell für die Tumorgröße trotz abweichendem Endpunkt als stabil und übereinstimmend mit aktuellen Literaturwerten angesehen werden.

Genc et al. untersuchten in einer retrospektiven Arbeit den prognostischen Wert des Ki-67-Index bei operierten PanNEN auf das DFS und OS. Zusätzlich erstellten sie ein prädiktives Modell mit OS und DFS als Endpunkte basierend auf einem Cut-off-Wert von 5 %. Der Ki-67-Index zeigte eine gute Trennschärfe mit einem AUC-Wert von 0,683 für das 5-Jahres-DFS und 0,737 für das 10-Jahres-OS [163]. In unserer Arbeit konnte das prädiktive Modell basierend auf dem Ki-67-Index eine deutlich höhere AUC von 0,787 erreichen. Trotz der unterschiedlichen Zielgrößen beider Modelle besitzt der Ki-67-Index mit einem Schwellenwert von ≥ 5 % eine möglicherweise höhere diagnostische Trennschärfe in der lokalen Tumorausbreitung. Somit könnte das lokale Infiltrationsausmaß bereits präoperativ sicher vorhergesagt werden und wesentlich die operative Strategie, das Resektionsausmaß und die Lymphadenektomie beeinflussen.

Nichtsdestotrotz existieren multiparametrische prädiktive Modelle mit höheren AUC-Werten. Takikawa et al. entwickelten mithilfe von drei präoperativ erhobenen Parametern (Tumorgröße > 20 mm, hypovaskularisierte Läsion und Ki-67-Index $\geq 5\%$) ein Scoring-Modell zur Vorhersage der Aggressivität von NF-PanNEN. Mit einer AUC von 0,92 verfügt dieses Modell über eine herausragende Diskriminierung der „low-risk“, „intermediate“ und „high-risk“ Gruppen [179]. Der deutlich höhere AUC-Wert verdeutlicht, dass die Integration von weiteren präoperativ ermittelbaren Parametern zu einer höheren Trennschärfe unseres prädiktiven Modells führen könnte. So könnten unsere beiden Modelle (Tumorgröße, Ki-67-Index) fusioniert werden und im nächsten Schritt um weitere radiologische Merkmale, die mit Tumoraggressivität assoziiert sind, ergänzt werden.

Das von uns erstellte prädiktive Modell basiert auf einer sicheren präoperativen Ermittlung des Ki-67-Index und der Tumorgröße. Während die Tumorgröße nahezu fehlerfrei aus der präoperativ durchgeführten Computertomographie entnommen werden kann, birgt die endosonographische Histologiegewinnung Fehlerquellen hinsichtlich der Genauigkeit des Ki-67-Index. Hier kann es aufgrund von Tumorheterogenität innerhalb des Tumors insbesondere bei größeren Tumoren zu einer fehlerhaft zu niedriger oder zu hoher Ermittlung des Ki-67-Index und somit des Gradings kommen. In einer Metaanalyse von Tacelli et al. mit insgesamt 27 eingeschlossenen Studien zeigt sich eine etwa 80 % Übereinstimmung von endosonographisch-gesteuerter Feinnadelaspiration (EUS-FNA) und endosonographisch-gesteuerter Feinnadelpunktion (EUS-FNB) mit dem chirurgischen Grading anhand des entfernten Resektates. Hierbei kam es häufiger zum „Downgrading“ als zum „Overgrading“ (15 vs. 3,5 %) [180].

Auch wenn in unserer Kohorte der Ki-67-Index über das chirurgische Resektat ermittelt wurde, implizieren diese Ungenauigkeiten in der präoperativen Bestimmung des Ki-67-Index mittels EUS-FNA/B größte Vorsicht in der Verwendung des monovariablen Modells in der klinischen Praxis. Insbesondere das nicht zu vernachlässigende Risiko für ein „Undergrading“ zeigt die Notwendigkeit von multivariablen prädiktiven Modellen, um die Verlässlichkeit des Modelles zu steigern und somit klinisch noch nützlicher zu gestalten.

4.6 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Die **kleine Fallzahl** ($n = 35$) mindert die statistische Aussagekraft unserer Arbeit. Zudem schränkt das retrospektive und monozentrische Studiendesign die Generalisierbarkeit und Kontrolle von möglichen Bias ein. Durch die seltene Tumorentität der PanNEN und die nur anatomisch resezierten eingeschlossenen Fälle in unserer Patientenkohorte besteht ein möglicher Selektionsbias mit eingeschränkter Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf die gesamten PanNEN-Patienten.

Trotz der Standardisierung des LEEPP und jahrelanger Anwendung des Protokolls am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Düsseldorf könnten **untersucherabhängige Unterschiede** in der Befundung auftreten, insbesondere bei retrospektiver Reevaluation.

Die prädiktiven Modelle basieren auf jeweils eine Variable. Somit können **mögliche Confounder nicht berücksichtigt** werden. Auf ein multivariates Modell wurde gezielt aufgrund der niedrigen Fallzahl verzichtet. Eine prospektive externe Validierung unserer prädiktiven Modelle wurde nicht durchgeführt und limitiert daher ihre klinische Anwendbarkeit.

Trotz dieser genannten Limitationen liefert die vorliegende Arbeit erste wichtige Ergebnisse zur systematischen Erfassung der mesopankreatischen Infiltration bei PanNEN. Zukünftige große, multizentrische Studien sind wünschenswert, um die prädiktive Rolle der mesopankreatischen Infiltration weiter zu erforschen.

4.7 Schlussfolgerungen

Eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN ist häufig und beschreibt ein lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum mit Assoziation zu aggressiveren Tumormerkmalen. Angesichts der Tatsache, dass 60 % der Patienten eine mesopankreatische Infiltration aufwiesen, sollte hier eine radikale Operationsmethode (anatomische Resektion mit mesopankreatischer Exzision) und systematischer Lymphadenektomie in Erwägung gezogen werden. Eine mesopankreatische Infiltration bei PanNEN ist als potenzieller Marker infiltrativen Wachstumsverhaltens mit einem schlechteren DFS assoziiert. Der Ki-67-Index kann eine mesopankreatische Infiltration gut vorhersagen und hilft somit in der präoperativen Entscheidung hinsichtlich der operativen Strategie. Der mesopankreatische Infiltrationsstatus könnte so zukünftig in der Risikostratifizierung und Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

5. Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Sami-Alexander Safi. Mit großem Engagement, konstruktiver Kritik und fachlicher Expertise stand er mir stets in einem freundschaftlichen Verhältnis zur Seite. Seine Unterstützung hat maßgeblich zur Vollendung dieser Arbeit beigetragen.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Irene Esposito für die ausgesprochen unkomplizierte und hochqualitative Co-Betreuung dieser Arbeit.

Ein großer Dank gebührt meinem Lehrer und Klinikdirektor, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram Trudo Knoefel, für seine stetige Unterstützung innerhalb dieses Projekts.

Besonders danke ich Herrn Andrei Plopeanu, der mich bei der Auswertung der pathologischen Präparate am Institut für Pathologie stets unterstützt hat.

Meinen Eltern, Homa und Abdul Hai Sultani, gilt mein tief empfundener Dank. In jeder Phase meines Lebens haben sie mich mit selbstloser Fürsorge und voller Geduld unterstützt. Ohne ihren Halt wäre eine Promotion undenkbar.

Zuletzt danke ich meiner Ehefrau, Anna Sultani, zutiefst für ihre uneingeschränkte Unterstützung, Geduld und ihren Rückhalt während dieser intensiven Zeit.

6. Literaturverzeichnis

1. Klöppel, G., *Neuroendocrine Neoplasms: Dichotomy, Origin and Classifications*. Visc Med, 2017. **33**(5): p. 324-330.
2. Schimmack, S., et al., *The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Langenbecks Arch Surg, 2011. **396**(3): p. 273-98.
3. Wiedenmann, B., et al., *Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(10): p. 3500-4.
4. Tapia, F.J., et al., *Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumours*. Lancet, 1981. **1**(8224): p. 808-11.
5. Wilson, B.S. and R.V. Lloyd, *Detection of chromogranin in neuroendocrine cells with a monoclonal antibody*. Am J Pathol, 1984. **115**(3): p. 458-68.
6. Kloppel, G., A. Perren, and P.U. Heitz, *The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1014**: p. 13-27.
7. Brissova, M., et al., *Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy*. J Histochem Cytochem, 2005. **53**(9): p. 1087-97.
8. Ehehalt, F., et al., *Neuroendocrine tumors of the pancreas*. Oncologist, 2009. **14**(5): p. 456-67.
9. Bocchini, M., et al., *Biomarkers for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms (PanNENs) Management-An Updated Review*. Front Oncol, 2020. **10**: p. 831.
10. Marx, S.J. and W.F. Simonds, *Hereditary hormone excess: genes, molecular pathways, and syndromes*. Endocr Rev, 2005. **26**(5): p. 615-61.
11. Umetsu, S.E., et al., *Integrated Genomic and Clinicopathologic Approach Distinguishes Pancreatic Grade 3 Neuroendocrine Tumor From Neuroendocrine Carcinoma and Identifies a Subset With Molecular Overlap*. Mod Pathol, 2023. **36**(3): p. 100065.
12. Wang, F., et al., *Mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasms of the pancreas: a case report and literature review of pancreatic mixed neuroendocrine nonneuroendocrine neoplasm*. Gland Surg, 2021. **10**(12): p. 3443-3452.
13. Halfdanarson, T.R., et al., *Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival*. Ann Oncol, 2008. **19**(10): p. 1727-33.
14. Lepage, C., et al., *Incidence and management of malignant digestive endocrine tumours in a well defined French population*. Gut, 2004. **53**(4): p. 549-53.
15. Fraenkel, M., et al., *Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature*. Endocr Relat Cancer, 2014. **21**(3): p. R153-63.
16. Dasari, A., et al., *Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States*. JAMA Oncol, 2017. **3**(10): p. 1335-1342.
17. Helmberger, T.K. and R. Manfredi, *IDKD Springer Series*

Diseases of the Pancreas, in *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021: Diagnostic Imaging - IDKD Book*, J. Hodler, R.A. Kubik-Huch, and G.K. von Schulthess, Editors. 2018, Springer

Copyright 2018, The Author(s). Cham (CH). p. 145-56.

18. Vortmeyer, A.O., et al., *Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(4): p. 1934-8.
19. Klöppel, G., M. Anlauf, and A. Perren, *Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Endocr Pathol, 2007. **18**(3): p. 150-5.
20. Helpap, B. and J. Köllermann, *Immunohistochemical analysis of the proliferative activity of neuroendocrine tumors from various organs. Are there indications for a neuroendocrine tumor-carcinoma sequence?* Virchows Arch, 2001. **438**(1): p. 86-91.
21. Leotlela, P.D., et al., *Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours*. Endocr Relat Cancer, 2003. **10**(4): p. 437-50.
22. Zhuang, Z., et al., *Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas*. Cancer Res, 1997. **57**(21): p. 4682-6.
23. Hessman, O., et al., *Mutation of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene in nonfamilial, malignant tumors of the endocrine pancreas*. Cancer Res, 1998. **58**(3): p. 377-9.
24. Wang, E.H., et al., *Mutation of the MENIN gene in sporadic pancreatic endocrine tumors*. Cancer Res, 1998. **58**(19): p. 4417-20.
25. Hiripi, E., et al., *Familial gastrointestinal carcinoid tumours and associated cancers*. Ann Oncol, 2009. **20**(5): p. 950-4.
26. Modlin, I.M., et al., *Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Lancet Oncol, 2008. **9**(1): p. 61-72.
27. Scarpa, A., et al., *Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours*. Nature, 2017. **543**(7643): p. 65-71.
28. Effraimidis, G., et al., *Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1) and neuroendocrine neoplasms (NENs)*. Semin Cancer Biol, 2022. **79**: p. 141-162.
29. Pannett, A.A. and R.V. Thakker, *Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two-hit" hypothesis*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(9): p. 4371-4.
30. Knudson, A.G., Jr., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971. **68**(4): p. 820-3.
31. Matkar, S., A. Thiel, and X. Hua, *Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling*. Trends Biochem Sci, 2013. **38**(8): p. 394-402.
32. Agarwal, S.K., et al., *Molecular pathology of the MEN1 gene*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1014**: p. 189-98.
33. Trump, D., et al., *Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. QJM, 1996. **89**(9): p. 653-69.
34. Thakker, R.V., et al., *Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(9): p. 2990-3011.
35. Ito, T., et al., *Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or*

- without pancreatic endocrine tumors. *Medicine (Baltimore)*, 2013. **92**(3): p. 135-181.
36. Stolle, C., et al., *Improved detection of germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene*. *Hum Mutat*, 1998. **12**(6): p. 417-23.
 37. Kaelin, W.G., Jr., *Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome*. *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(9): p. 673-82.
 38. Maher, E.R. and W.G. Kaelin, Jr., *von Hippel-Lindau disease*. *Medicine (Baltimore)*, 1997. **76**(6): p. 381-91.
 39. Linehan, W.M., M.I. Lerman, and B. Zbar, *Identification of the von Hippel-Lindau (VHL) gene. Its role in renal cancer*. *JAMA*, 1995. **273**(7): p. 564-70.
 40. Maher, E.R., et al., *Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease*. *Q J Med*, 1990. **77**(283): p. 1151-63.
 41. Hammel, P.R., et al., *Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau*. *Gastroenterology*, 2000. **119**(4): p. 1087-95.
 42. Choyke, P.L., et al., *von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical, and imaging features*. *Radiology*, 1995. **194**(3): p. 629-42.
 43. Neumann, H.P., et al., *Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome*. *Gastroenterology*, 1991. **101**(2): p. 465-71.
 44. Lammert, M., et al., *Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment*. *Arch Dermatol*, 2005. **141**(1): p. 71-4.
 45. Ishida, H. and A.K. Lam, *Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Updates on genomic changes in inherited tumour syndromes and sporadic tumours based on WHO classification*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2022. **172**: p. 103648.
 46. Hirbe, A.C. and D.H. Gutmann, *Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care*. *Lancet Neurol*, 2014. **13**(8): p. 834-43.
 47. Lee, W.S., et al., *Zollinger-Ellison syndrome associated with neurofibromatosis type 1: a case report*. *BMC Cancer*, 2005. **5**: p. 85.
 48. Fujisawa, T., et al., *Malignant endocrine tumor of the pancreas associated with von Recklinghausen's disease*. *J Gastroenterol*, 2002. **37**(1): p. 59-67.
 49. Rindi, G., et al., *TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. *Virchows Arch*, 2006. **449**(4): p. 395-401.
 50. Rindi, G., et al., *TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system*. *Virchows Arch*, 2007. **451**(4): p. 757-62.
 51. Rindi, G., et al., *Nomenclature and classification of digestive neuroendocrine tumours*. *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system*, 2010: p. 10-12.
 52. Inzani, F., G. Petrone, and G. Rindi, *The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018. **47**(3): p. 463-470.
 53. Velayoudom-Cephise, F.L., et al., *Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous?* *Endocr Relat Cancer*, 2013. **20**(5): p. 649-57.

54. Sorbye, H., et al., *Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study*. Ann Oncol, 2013. **24**(1): p. 152-60.
55. Klöppel, G., et al., *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Lyon, France: World Health Organization, 2017.
56. Rindi, G., et al., *Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms*. Endocr Pathol, 2022. **33**(1): p. 115-154.
57. Board, W.C.o.T.E., *WHO classification of tumours*. Digestive system tumours, 2019.
58. Doll, R., *The Pierre Denoix Memorial Lecture: nature and nurture in the control of cancer*. Eur J Cancer, 1999. **35**(1): p. 16-23.
59. Rindi, G., et al., *TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(10): p. 764-77.
60. Amin, M.B., et al., *AJCC cancer staging manual*. Vol. 1024. 2017: Springer.
61. Ito, T., et al., *Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis*. J Gastroenterol, 2015. **50**(1): p. 58-64.
62. Hofland, J., et al., *European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(8): p. e13318.
63. Lam, A.K. and H. Ishida, *Pancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinicopathological features and pathological staging*. Histol Histopathol, 2021. **36**(4): p. 367-382.
64. Kasumova, G.G., et al., *National Rise of Primary Pancreatic Carcinoid Tumors: Comparison to Functional and Nonfunctional Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. J Am Coll Surg, 2017. **224**(6): p. 1057-1064.
65. Yang, Z. and G. Shi, *Comparative outcomes of pancreatic neuroendocrine neoplasms: A population-based analysis of the SEER database*. Eur J Surg Oncol, 2022. **48**(10): p. 2181-2187.
66. de Mestier, L., et al., *Metachronous hormonal syndromes in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a case-series study*. Ann Intern Med, 2015. **162**(10): p. 682-9.
67. Crona, J., et al., *Multiple and Secondary Hormone Secretion in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumours*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(2): p. 445-52.
68. Service, F.J., et al., *Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study*. Mayo Clin Proc, 1991. **66**(7): p. 711-9.
69. Lam, K.Y. and C.Y. Lo, *Pancreatic endocrine tumour: a 22-year clinico-pathological experience with morphological, immunohistochemical observation and a review of the literature*. Eur J Surg Oncol, 1997. **23**(1): p. 36-42.
70. Mehrabi, A., et al., *A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma*. Pancreas, 2014. **43**(5): p. 675-86.
71. Whipple, A.O. and V.K. Frantz, *Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism: A Review*. Ann Surg, 1935. **101**(6): p. 1299-335.

72. Cryer, P.E., et al., *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 709-28.
73. Service, F.J., *Hypoglycemic disorders*. N Engl J Med, 1995. **332**(17): p. 1144-52.
74. Service, F.J., *Insulinoma and other islet-cell tumors*. Cancer Treat Res, 1997. **89**: p. 335-46.
75. de Herder, W.W. and J. Hofland, *Insulinoma*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000, MDText.com, Inc.

Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA).

76. Service, F.J. and N. Natt, *The prolonged fast*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(11): p. 3973-4.
77. Dieterle, M.P., et al., *Diffuse, Adult-Onset Nesidioblastosis/Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia Syndrome (NIPHS): Review of the Literature of a Rare Cause of Hyperinsulinemic Hypoglycemia*. Biomedicines, 2023. **11**(6).
78. Guarnotta, V., et al., *The Zollinger-Ellison syndrome: is there a role for somatostatin analogues in the treatment of the gastrinoma?* Endocrine, 2018. **60**(1): p. 15-27.
79. Zollinger, R.M. and E.H. Ellison, *Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas*. Ann Surg, 1955. **142**(4): p. 709-23; discussion, 724-8.
80. Roy, P.K., et al., *Zollinger-Ellison syndrome. Clinical presentation in 261 patients*. Medicine (Baltimore), 2000. **79**(6): p. 379-411.
81. Rossi, R.E., et al., *Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies*. World J Gastroenterol, 2021. **27**(35): p. 5890-5907.
82. Ito, T., G. Cadiot, and R.T. Jensen, *Diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome: increasingly difficult*. World J Gastroenterol, 2012. **18**(39): p. 5495-503.
83. Meko, J.B. and J.A. Norton, *Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome*. Annu Rev Med, 1995. **46**: p. 395-411.
84. Soga, J. and Y. Yakuwa, *Glucagonomas/diabetico-dermatogenic syndrome (DDS): a statistical evaluation of 407 reported cases*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 1998. **5**(3): p. 312-9.
85. Li, W., et al., *Necrolytic migratory erythema is an important visual cutaneous clue of glucagonoma*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 9053.
86. Krejs, G.J., *VIPoma syndrome*. Am J Med, 1987. **82**(5b): p. 37-48.
87. Kanakis, G. and G. Kaltsas, *Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs)*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012. **26**(6): p. 791-802.
88. Hofland, J., W.T. Zandee, and W.W. de Herder, *Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(11): p. 656-669.
89. Wang, Y.H., et al., *Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm*. Medicine (Baltimore), 2014. **93**(27): p. e247.
90. van Adrichem, R.C., et al., *Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with*

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Ann Oncol, 2016. **27**(4): p. 746-7.
91. Lawrence, B., et al., *The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011. **40**(1): p. 111-34, viii.
 92. Sansone, A., et al., *Specific and Non-Specific Biomarkers in Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumors*. Cancers (Basel), 2019. **11**(8).
 93. Walter, T., et al., *Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours?* Eur J Cancer, 2012. **48**(12): p. 1766-73.
 94. Metz, D.C. and R.T. Jensen, *Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors*. Gastroenterology, 2008. **135**(5): p. 1469-92.
 95. Berna, M.J., et al., *Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature*. Medicine (Baltimore), 2006. **85**(6): p. 295-330.
 96. Carlini, M., *Abdominal neuroendocrine tumors*. 2018: Springer.
 97. Kartalis, N., R.M. Mucelli, and A. Sundin, *Recent developments in imaging of pancreatic neuroendocrine tumors*. Ann Gastroenterol, 2015. **28**(2): p. 193-202.
 98. Sundin, A., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging*. Neuroendocrinology, 2017. **105**(3): p. 212-244.
 99. Manta, R., et al., *Pre-operative Diagnosis of Pancreatic Neuroendocrine Tumors with Endoscopic Ultrasonography and Computed Tomography in a Large Series*. J Gastrointestin Liver Dis, 2016. **25**(3): p. 317-21.
 100. Dromain, C., et al., *Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging*. J Clin Oncol, 2005. **23**(1): p. 70-8.
 101. Hayoz, R., et al., *The combination of hepatobiliary phase with Gd-EOB-DTPA and DWI is highly accurate for the detection and characterization of liver metastases from neuroendocrine tumor*. Eur Radiol, 2020. **30**(12): p. 6593-6602.
 102. Prosperi, D., et al., *Nuclear Medicine and Radiological Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms: A Multidisciplinary Update*. J Clin Med, 2022. **11**(22).
 103. Prasad, V., et al., *Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(1): p. 67-77.
 104. Deppen, S.A., et al., *Safety and Efficacy of 68Ga-DOTATATE PET/CT for Diagnosis, Staging, and Treatment Management of Neuroendocrine Tumors*. J Nucl Med, 2016. **57**(5): p. 708-14.
 105. Chiti, G., et al., *Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms*. Int J Environ Res Public Health, 2021. **18**(17).
 106. Sharma, P., et al., *Somatostatin receptor based PET/CT imaging with 68Ga-DOTA-Nal3-octreotide for localization of clinically and biochemically suspected insulinoma*. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **60**(1): p. 69-76.

107. Perren, A., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification*. Neuroendocrinology, 2017. **105**(3): p. 196-200.
108. Yang, Z., *Pathology of Neuroendocrine Neoplasms in the Digestive System*, in *Neuroendocrine Tumors: Surgical Evaluation and Management*, J.M. Cloyd and T.M. Pawlik, Editors. 2021, Springer International Publishing: Cham. p. 35-62.
109. Konukiewitz, B., et al., *Neuroendocrine neoplasms of the pancreas: diagnosis and pitfalls*. Virchows Arch, 2022. **480**(2): p. 247-257.
110. Lloyd, R.V., *Practical markers used in the diagnosis of neuroendocrine tumors*. Endocr Pathol, 2003. **14**(4): p. 293-301.
111. Alipour, Z., et al., *Neuroendocrine Neoplasms of the Pancreas: Diagnostic Challenges and Practical Approach*. Adv Anat Pathol, 2023. **30**(1): p. 58-68.
112. McHugh, K.E., et al., *INSM1 Is a Highly Specific Marker of Neuroendocrine Differentiation in Primary Neoplasms of the Gastrointestinal Tract, Appendix, and Pancreas*. Am J Clin Pathol, 2020. **153**(6): p. 811-820.
113. Sorbye, H., et al., *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(3): p. e13249.
114. Jiao, Y., et al., *DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors*. Science, 2011. **331**(6021): p. 1199-203.
115. Tang, L.H., et al., *A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(9): p. 1192-202.
116. Kosmahl, M., et al., *Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: its origin revisited*. Virchows Arch, 2000. **436**(5): p. 473-80.
117. Tanaka, Y., et al., *Frequent beta-catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm*. Cancer Res, 2001. **61**(23): p. 8401-4.
118. Klimstra, D.S., et al., *Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases*. Am J Surg Pathol, 1992. **16**(9): p. 815-37.
119. La Rosa, S., et al., *The monoclonal anti-BCL10 antibody (clone 331.1) is a sensitive and specific marker of pancreatic acinar cell carcinoma and pancreatic metaplasia*. Virchows Arch, 2009. **454**(2): p. 133-42.
120. Kos-Kudła, B., et al., *European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours*. J Neuroendocrinol, 2023. **35**(12): p. e13343.
121. Pavel, M., et al., *Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2020. **31**(7): p. 844-860.
122. Ma, Z.Y., et al., *Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management*. World J Gastroenterol, 2020. **26**(19): p. 2305-2322.
123. Howe, J.R., et al., *The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Pancreas, 2020. **49**(1): p. 1-33.

124. Hashim, Y.M., et al., *Regional lymphadenectomy is indicated in the surgical treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs)*. Ann Surg, 2014. **259**(2): p. 197-203.
125. Lopez-Aguilar, A.G., et al., *Defining the Role of Lymphadenectomy for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: An Eight-Institution Study of 695 Patients from the US Neuroendocrine Tumor Study Group*. Ann Surg Oncol, 2019. **26**(8): p. 2517-2524.
126. Frilling, A., et al., *Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases*. Lancet Oncol, 2014. **15**(1): p. e8-21.
127. Mayo, S.C., et al., *Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol, 2010. **17**(12): p. 3129-36.
128. Sarmiento, J.M., et al., *Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival*. J Am Coll Surg, 2003. **197**(1): p. 29-37.
129. Kjaer, J., et al., *Overall Survival in Patients with Stage IV Pan-NET Eligible for Liver Transplantation*. World J Surg, 2023. **47**(2): p. 340-347.
130. Raymond, E., et al., *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2011. **364**(6): p. 501-13.
131. Yao, J.C., et al., *Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors*. N Engl J Med, 2011. **364**(6): p. 514-23.
132. Kwekkeboom, D.J., et al., *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs*. Neuroendocrinology, 2009. **90**(2): p. 220-6.
133. Singh, S., et al., *[(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study*. Lancet, 2024. **403**(10446): p. 2807-2817.
134. Lee, L., T. Ito, and R.T. Jensen, *Prognostic and predictive factors on overall survival and surgical outcomes in pancreatic neuroendocrine tumors: recent advances and controversies*. Expert Rev Anticancer Ther, 2019. **19**(12): p. 1029-1050.
135. Wen, J., et al., *The Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Distant Metastases Stage Classification for Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors Might Be Feasible for Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinomas*. Neuroendocrinology, 2020. **110**(5): p. 364-376.
136. Pulvirenti, A., et al., *Recurring Pancreatic Neuroendocrine Tumor: Timing and Pattern of Recurrence and Current Treatment*. Ann Surg, 2023. **278**(5): p. e1063-e1067.
137. Andreasi, V., et al., *Predictors of disease recurrence after curative surgery for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine neoplasms (NF-PanNENs): a systematic review and meta-analysis*. J Endocrinol Invest, 2022. **45**(4): p. 705-718.
138. Strosberg, J.R., et al., *Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for pancreatic neuroendocrine tumors*. J Clin Oncol, 2011. **29**(22): p. 3044-9.

139. Hinrichsen, K.V., *Intestinaltrakt*, in *Humanembryologie: Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen*, K.V. Hinrichsen, et al., Editors. 1990, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 516-570.
140. Witt, H., *Physiologie und Embryologie des Pankreas*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2013, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 547-555.
141. Hagai, H., *Configurational anatomy of the pancreas: its surgical relevance from ontogenetic and comparative-anatomical viewpoints*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2003. **10**(1): p. 48-56.
142. Sugiyama, Y., et al., *Retroperitoneal fasciae as barriers for nerve and arterial passages connecting the retroperitoneal region to the peritoneal organs*. J Anat, 2024. **245**(1): p. 1-11.
143. Kimura, W., *Surgical anatomy of the pancreas for limited resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2000. **7**(5): p. 473-9.
144. Rouvière, H., *Anatomie humaine: descriptive et topographique*, in *Anatomie humaine: descriptive et topographique*. 1924. p. xiii, 1011-xiii, 1011.
145. Brachini, G., et al., *A Systematic Review of Varying Definitions and the Clinical Significance of Fredet's Fascia in the Era of Complete Mesocolic Excision*. J Clin Med, 2023. **12**(19).
146. von Langer, C.T., C., *Lehrbuch der systematischen und topographischen Anatomie*. 1893: Wien, Braumüller.
147. Testut, L., *Traite D' Anatomie Humaine*. 1923: LIBRAIRIE OCTAVE DOIN.
148. Reich, P., H.W. Schreiber, and W. Lierse, *[The mesoduodenum]*. Langenbecks Arch Chir, 1988. **373**(3): p. 182-8.
149. Gockel, I., et al., *Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space*. World J Surg Oncol, 2007. **5**: p. 44.
150. Wu, W., et al., *Total mesopancreas excision for pancreatic head cancer: analysis of 120 cases*. Chin J Cancer Res, 2016. **28**(4): p. 423-8.
151. Xu, J., et al., *Total mesopancreas excision for the treatment of pancreatic head cancer*. J Cancer, 2017. **8**(17): p. 3575-3584.
152. Agrawal, M.K., et al., *Mesopancreas: myth or reality?* Jop, 2010. **11**(3): p. 230-3.
153. Esposito, I., et al., *Most pancreatic cancer resections are R1 resections*. Ann Surg Oncol, 2008. **15**(6): p. 1651-60.
154. Verbeke, C.S., et al., *Redefining the R1 resection in pancreatic cancer*. Br J Surg, 2006. **93**(10): p. 1232-7.
155. Heald, R.J., E.M. Husband, and R.D. Ryall, *The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?* Br J Surg, 1982. **69**(10): p. 613-6.
156. Safi, S.A., et al., *Mesopancreatic excision for pancreatic ductal adenocarcinoma improves local disease control and survival*. Pancreatology, 2021. **21**(4): p. 787-795.
157. Inoue, Y., et al., *Pancreatoduodenectomy With Systematic Mesopancreas Dissection Using a Supracolic Anterior Artery-first Approach*. Ann Surg, 2015. **262**(6): p. 1092-101.

158. Hackert, T., et al., *The TRIANGLE operation - radical surgery after neoadjuvant treatment for advanced pancreatic cancer: a single arm observational study*. HPB (Oxford), 2017. **19**(11): p. 1001-1007.
159. Adham, M. and J. Singhirunnusorn, *Surgical technique and results of total mesopancreas excision (TMpE) in pancreatic tumors*. Eur J Surg Oncol, 2012. **38**(4): p. 340-5.
160. Safi, S.A., et al., *Defining distal splenopancreatectomy by the mesopancreas*. Langenbecks Arch Surg, 2024. **409**(1): p. 127.
161. Safi, S.A., et al., *Most oncological pancreas resections must consider the mesopancreas*. BMC Cancer, 2025. **25**(1): p. 200.
162. La Rosa, S., *Diagnostic, Prognostic, and Predictive Role of Ki67 Proliferative Index in Neuroendocrine and Endocrine Neoplasms: Past, Present, and Future*. Endocr Pathol, 2023. **34**(1): p. 79-97.
163. Genç, C.G., et al., *Recurrence of Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Survival Predicted by Ki67*. Ann Surg Oncol, 2018. **25**(8): p. 2467-2474.
164. Choi, J.H. and W.H. Paik, *Risk Stratification of Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms Based on Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics*. J Clin Med, 2022. **11**(24).
165. Yi, S., et al., *The mesopancreas and pancreatic head plexus: morphological, developmental, and clinical perspectives*. Surg Radiol Anat, 2020. **42**(12): p. 1501-1508.
166. Gu, W., et al., *Development and validation of CT-based radiomics deep learning signatures to predict lymph node metastasis in non-functional pancreatic neuroendocrine tumors: a multicohort study*. EClinicalMedicine, 2023. **65**: p. 102269.
167. Chatterjee, D., et al., *Tumor invasion of muscular vessels predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who have received neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy*. Am J Surg Pathol, 2012. **36**(4): p. 552-9.
168. Chen, J.W., et al., *Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion*. HPB (Oxford), 2010. **12**(2): p. 101-8.
169. Izumo, W., et al., *The importance of microvascular invasion in patients with non-functioning pancreatic neuroendocrine neoplasm*. Langenbecks Arch Surg, 2024. **410**(1): p. 8.
170. Pulvirenti, A., et al., *Multi-institutional Development and External Validation of a Nomogram to Predict Recurrence After Curative Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors*. Ann Surg, 2021. **274**(6): p. 1051-1057.
171. Mukkala, A.N., et al., *Disease-free survival after pancreatectomy for pancreatic neuroendocrine tumors: A 17-year single-center experience of 223 patients*. J Gastrointest Surg, 2024. **28**(9): p. 1485-1492.
172. Leonhardt, C.S., et al., *Prognostic relevance of the revised R status definition in pancreatic cancer: meta-analysis*. BJS Open, 2022. **6**(2).
173. Bu, J., et al., *Prognostic factors of non-functioning pancreatic neuroendocrine tumor revisited: The value of WHO 2010 classification*. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2018. **22**(1): p. 66-74.
174. Peduzzi, P., et al., *A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis*. J Clin Epidemiol, 1996. **49**(12): p. 1373-9.

175. Concato, J., A.R. Feinstein, and T.R. Holford, *The risk of determining risk with multivariable models*. Ann Intern Med, 1993. **118**(3): p. 201-10.
176. Kiritani, S., et al., *Venous invasion and lymphatic invasion are correlated with the postoperative prognosis of pancreatic neuroendocrine neoplasm*. Surgery, 2023. **173**(2): p. 365-372.
177. Gao, Y., et al., *A meta-analysis of Prognostic factor of Pancreatic neuroendocrine neoplasms*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 7271.
178. Zhang, X., et al., *A Nomogram to Accurately Identify Pancreatic Neuroendocrine Tumors Metastasizing to Distant Organs: A Study Based on Two National Population-Based Cohorts From the United States and China*. Clin Med Insights Oncol, 2022. **16**: p. 11795549221099853.
179. Takikawa, T., et al., *A New Preoperative Scoring System for Predicting Aggressiveness of Non-Functioning Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(2).
180. Tacelli, M., et al., *Reliability of grading preoperative pancreatic neuroendocrine tumors on EUS specimens: a systematic review with meta-analysis of aggregate and individual data*. Gastrointest Endosc, 2022. **96**(6): p. 898-908.e23.

7. Lizenzen

Die Genehmigung des Journals für Abbildung 3 liegt vor, solange eine korrekte Würdigung und Zitierung der Quelle gewährleistet ist (<https://www.mdpi.com/openaccess>).