

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

**Neuroendokrine Neoplasien:
Epidemiologie und Evaluation prognostischer Faktoren
am eigenen Patientengut und im Vergleich zur Literatur**

Dissertation

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

vorgelegt von
Zéna Tettenborn

2018

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfram T. Knoefel

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schott

In Liebe und Dankbarkeit meinen Eltern gewidmet

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,
man muss sie für fertig erklären,
wenn man nach Zeit und Umständen das Möglichste getan hat.

Johann Wolfgang von Goethe

Zusammenfassung

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) weisen eine einheitliche Morphologie auf, unterscheiden sich jedoch deutlich in ihren klinischen Verläufen und Therapiestrategien. Das Management dieser Tumore ist deshalb besonders schwierig. Trotz des großen Fortschritts in der Erforschung der NEN ist eine eindeutige Aussage zum Stellenwert der meisten Prognosefaktoren immer noch schwer auszumachen.

In dieser Arbeit wurden mögliche Prognosefaktoren evaluiert und mit der aktuellen Literatur verglichen. Ziel war es konkrete Variablen, die eine Aussage über den Verlauf der Erkrankung ermöglichen, zu definieren. Hierzu wurde eine retrospektive Datenanalyse von 120 Patienten mit gastroenteropankreatischen NEN, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf behandelt worden sind, durchgeführt. Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 54 Frauen und 66 Männern, wobei 5 der NEN im Bereich des Magens, 92 im Bereich des Pankreas und 23 im Dünndarm lokalisiert wurden. Wir konnten eine Reihe prognostisch wichtiger Faktoren herausarbeiten, die für die weitere Therapie und Risikostratifizierung von entscheidender Bedeutung sind.

Als prognostisch günstig bezogen auf die 5 Jahresüberlebensrate stellten sich demnach folgende Umstände dar: Alter unter 50 Jahren (61,2% vs. 43,7%; $p = 0,002$), Tumordurchmesser kleiner 3 cm (55,7% vs. 44,2%; $p = 0,009$), funktionell-aktiver Tumor (62,5% vs. 40,6%; $p = 0,001$), R₀-resezierte Patienten (66,7% vs. 35,3%; $p = 0,024$), niedriger Proliferationsindex (29,2% vs. 15,4%; $p = <0,0001$), fehlende Lymphknotenmetastasierung (56,7% vs. 43,4%; $p = 0,006$), fehlende Fernmetastasierung (58,9% vs. 38,3%; $p = 0,001$) und fehlendes Rezidiv (84,3% vs. 15,7%; $p = 0,028$). Des Weiteren zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit in Betrachtung der Primärtumorklassifikationen: NEN des Magens hatten die ungünstigste Prognose (0%), gefolgt von den NEN des Dünndarms (39,1%) und denen des Pankreas (56,5%; $p = < 0,0001$).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Ärzte hinsichtlich der NEN noch besser sensibilisiert werden sollten, da Patienten bei frühzeitiger Diagnose diese Tumore aufgrund ihres meist langsamen Wachstums eine erheblich bessere Prognose besitzen. Zudem führt eine komplette Resektion des Tumors bzw. der Metastasen zu einer signifikant verlängerten Überlebenszeit, sodass eine chirurgische Intervention, wo möglich mit dem Ziel einer R₀-Resektion, als erste Therapieoption in Betracht gezogen werden sollte.

Abstract

Neuroendocrine neoplasms (NEN) show a uniform morphology, but their clinical course and therapy strategies differ significantly. The management of these tumors is therefore extremely difficult. Despite the great progress in NEN research, it is still difficult to determine the prognostic value of factors associated with this disease.

In this study, we evaluated potential prognostic factors and compared them with current literature. The aim was to define specific variables that would enable us to make a statement about the course of the disease. For this purpose, a retrospective data analysis of 120 patients with gastroenteropancreatic NEN who were treated at the department of General, Visceral and Pediatric Surgery of the University Hospital Düsseldorf between 1999 and 2009, was carried out. The group of patients included in this study consisted of 54 women and 66 men. In 5 cases NEN were located in the stomach area, 92 in the pancreas and 23 in the small intestine.

We were able to identify a number of important factors that are crucial for further therapy and risk stratification.

Accordingly, the following conditions are favorable with regard to the 5-year survival rate: an age under 50 (61.2% vs. 43.7%; $p = 0.002$), a tumor diameter less than 3 cm (55.7% vs. 44.2%; $p = 0.009$), a functional-active tumor (62.5% vs. 40.6%; $p = 0.001$), R0 resected patients (66.7% vs. 35.3%; $p = 0.024$), Ki67-Index of $\leq 2\%$ (29,2% vs. 15,4%; $p = <0,0001$), no lymph node metastases (56.7% vs. 43.4%; $p = 0.006$), no distant metastases (58.9% vs. 38.3%; $p = 0.001$) and no relapse (84.3% vs. 15,7%; $p = 0,028$). Furthermore, our patient population showed a significant difference in survival time when considering primary tumor localization: NEN of the stomach had the most unfavorable prognosis (0%), followed by NEN of the small intestine (39.1%) and those of the pancreas (56.5%; $p = < 0.0001$).

In summary, clinician should be made even more aware of NENs, as patients with early diagnosis of these tumors have a much better prognosis due to their slow growth. In addition, a complete resection of the tumor and/or metastases, with the aim of a R₀-resection significantly prolongs the survival time, so that a surgical Intervention needs to be considered in each case.

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
Abb.	Abbildung
CgA	Chromogranin-A
CA 19-9	<i>Carbohydrate-Antigen 19-9</i>
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomographie
Dox	Doxorubicin
ED	Erstdiagnose
ENETS	engl. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>
GEP	gastroenteropankreatisch
GIT	Gastrointestinaltrakt
HPF	engl. <i>High power field</i>
JÜR	Jahresüberlebensrate
KI67	Antigen KI-67
MEN-1	Multiple endokrine Neoplasien Typ 1
MIB-1	engl. <i>Molecular Immunology Borstel</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
m-TOR	engl. <i>mechanistic Target of Rapamycin</i>
TKI	Tyrosinkinaseinhibitoren
NEC	Neuroendokrines Karzinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasien
NET	Neuroendokrine Tumore
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PEI	perkutane Ethanolinjektion
PRRT	Peptidvermittelte Radiorezeptorthherapie
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SSA	Somatostatinanaloga
SSTR	Somatostatinrezeptor
SYP	Synaptophysin
TACE	transarterielle Chemoembolisation
TAE	transarterielle Embolisation
TNM	engl. <i>tumor - node - metastase</i>
VIP	vasoaktives intestinales Polypeptid
WHO	engl. <i>World Health Organization</i>

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Hintergrund	1
1.2 Einführung in die Thematik	3
1.2.1 Epidemiologie	3
1.2.2 Terminologie und Ätiologie	3
1.2.3 Klinik und Symptomatik	4
1.3 Klassifikationen	6
1.4 Diagnostik	10
1.4.1 Laborchemische Verfahren	10
1.4.2 Bildgebende Verfahren	11
1.5 Therapie	13
1.5.1 Chirurgische Therapie	13
1.5.2 Lokoregionale Intervention	14
1.5.3 Medikamentöse Therapie	15
1.5.4 Nuklearmedizinische Therapie	16
1.5.5 Strahlentherapie	17
1.5.6 Chemotherapie	17
1.6 Prognose	20
2. Fragestellung	21
3. Patienten und Methoden	22
3.1 Studienaufbau - Daten, Datenerfassung und Auswertung	22
3.2 Das Patientenkollektiv - ein Überblick	25
4. Ergebnisse	27
4.1 Das Patientenkollektiv - ein epidemiologischer Überblick.	27
4.2 Prognosefaktoren bezogen auf die Überlebenszeit	29
4.2.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alters	29
4.2.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechts	29
4.2.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation	30
4.2.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorgröße	31
4.2.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorfunktionalität	31
4.2.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Gradings	32
4.2.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsstatus	33
4.2.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen	33

4.2.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Fernmetastasen	34
4.2.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven	34
4.2.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation	35
4.2.12 Überlebenszeit in Abhängigkeit der TNM-Klassifikation	35
4.3 Prognosefaktoren bezogen auf die Primärtumorlokalisation	37
4.3.1 Prognosefaktoren mit signifikanten Ergebnissen	37
4.3.2 Prognosefaktoren mit eindeutigem Trend	39
4.3.3 Prognosefaktoren ohne eindeutiger Korrelation	41
4.4 Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse	42
5. Diskussion	43
5.1 Unser Patientenkollektiv im Vergleich zur Literatur	43
5.2 Prognosefaktoren bezogen auf die Überlebenszeit	44
5.2.1 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Alter	44
5.2.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechts	44
5.2.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation	44
5.2.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorgröße	46
5.2.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorfunktionalität	46
5.2.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Gradings	47
5.2.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsstatus	48
5.2.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen	49
5.2.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Fernmetastasen	49
5.2.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven	50
5.2.11 Überlebenszeit in Abhängigkeit der WHO-Klassifikationen	50
5.2.12 Überlebenszeit in Abhängigkeit der TNM-Klassifikation	51
5.3 Prognosefaktoren bezogen auf die Primärtumorlokalisation	52
5.3.1 Prognosefaktoren mit signifikanten Ergebnissen	52
5.3.2 Prognosefaktoren mit eindeutigem Trend	53
5.3.3 Prognosefaktoren ohne eindeutiger Korrelation	54
5.4 Prognosefaktoren in der multivariaten Analysen	56
6. Schlussfolgerung	58
7. Literaturverzeichnis	59

1. Einleitung

1.1 Historischer Hintergrund

Der Begriff „Karzinoid“ besteht bereits über 100 Jahre, jedoch wurde erst im Laufe des Jahrhunderts der Hintergrund der Erkrankung immer deutlicher. Hierbei kam es immer wieder zu neuen Entdeckungen bezüglich der Tumoreigenschaften und der daraus resultierenden Symptome. Auch über den Verlauf, sowie über die Prognose der Tumore wurden während der letzten Jahre immer neue Erkenntnisse gewonnen.

Als Erstbeschreiber der neuroendokrinen Tumore gilt Merling (1838) der einen kleinen soliden Tumor an dem Appendix beobachtete. Langhans (1867) und Lubarsch (1888) entdeckten im Dünndarm verstorbener Patienten einen neuartigen Tumortyp am Ileum, der sich unter anderem durch das Fehlen glandulärer Strukturen von den intestinalen Adenokarzinomen unterschied. Bereits 1890 beschrieb Ranson die Symptome Diarrhöe und Dyspnoe, die er an einem Patienten mit einem Tumor im Ileum feststellte, ohne dies auf eine Hormonüberproduktion zu beziehen. Er bezeichnete diesen Symptomkomplex als „*Carcinoid-Syndrom*“.

Oberndorfer verwendete 1907 als erster den Begriff „Karzinoid“, unter dem er Dünndarmtumore zusammenfasste, die sich durch das langsame Wachstum, ihrem benignen Verhalten und ihrer ähnlichen Struktur von den Karzinomen des Magen-Darm-Traktes abgrenzten. Durch den Nachweis der Argentaffinität (Fähigkeit zur Aufnahme von Silbersalzen) der enterochromaffinen Zellen bestätigten dann Gosset und Masson (1928) die Abstammung der Karzinoidzellen von enterochromaffinen Kultschinsky-Zellen. 1930 fügte Cassidy dem Karzinoid-Syndrom das Symptom einer typischen Gesichtsrötung („*Flush*“) hinzu. Ein Jahr später folgte eine ausführliche Beschreibung des 1890 erstmals genannten Karzinoidsyndroms. Feyrter beschrieb 1939 die „hellen Zellen“ bei denen er eine typische Granulierung beobachtete und schloss auf ihren endokrinen Ursprung. Er fand heraus, dass die endokrinen Zellen das Ursprungsgewebe der Dünndarm-karzinoid sind. Erst nachdem Feyrter das Helle-Zellen-System erstellt hatte, wurden auch die Tumore des Pankreas mit einbezogen, da diese auch enterochromaffine Zellen beinhalten.

Einige Jahre später gelang es einen vasoaktiven Stoff, das Serotonin, aus den Tumoren zu isolieren, sodass zum ersten Mal ein Zusammenhang zwischen einer übermäßigen Hormonproduktion und den oben genannten Symptomen erkannt

wurde (Erspamer und Asero, 1952). Kurze Zeit später bestätigten Isler und Hedinger, Ljung sowie Thorson et al. unabhängig voneinander, dass der bereits 1930 beobachtete Symptomkomplex tatsächlich im Zusammenhang mit dem endokrinen Karzinoide steht (Isler und Hedinger, 1953; Ljung, 1953; Thorson et al., 1954). Williams und Sander fanden letztendlich 1963 auch außerhalb des Dünndarms Karzinoide mit ähnlichen klinischen und biochemischen Eigenschaften und erstellten eine Klassifikation, die Tumore mit gleicher Pathogenese in Vorder-, Mittel- und Hinterdarmkarzinoide einteilte (Williams und Sander, 1963). 1958 wurde von Verner und Morrison von einem Tumor des Pankreas mit dem Symptomkomplex aus wässrigen Diarrhöen und Kaliummangel, der ebenfalls ein Hormon, das vasoaktive intestinale Peptid (VIP) produzierte (Vipom), berichtet (Verner und Morrison, 1958). Pearse stellte 1969 das APUD-Zellsystem („*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*“) als Fortführung des Helle-Zellen-System von Feyrter auf (Pearse, 1969). Die Zellen, die zu diesem System gehören, entstammen gemeinsam aus dem Neuroektoderm und kommen sowohl im zentralen Nervensystem als auch in peripheren Organen vor, so auch im gastroenteropankreatischen System. Zusätzlich weisen die Zellen zytochemische Gemeinsamkeiten wie die Bildung von Aminen und Peptidhormonen auf (Pearse, 1969). Die fortschreitende Entwicklung immunhistochemischer Methoden ermöglichten es unter anderem Solcia et al. neue Erkenntnisse über die Art der Synthese und der Speicherung der Peptide herauszufinden (Solcia et al., 1981). Weitere zahlreiche Transmitter, Neuropeptide und Peptidhormone wurden durch Radioimmunassays und immunzytochemischer Verfahren identifiziert (Yalow und Berson 1960; Hökfelt et al., 1980). Letztendlich war es Krejs 1987 möglich 40 verschiedene Peptide zu beschreiben, die alle von Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems sezerniert werden können (Krejs, 1987).

1.2 Einführung in die Thematik

1.2.1 Epidemiologie

Neuroendokrine Neoplasien (NEN) sind seltene Tumoren. Die Inzidenzangaben der NEN variieren in den Studien und werden mit 0,3 bis 5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben (Begum et al., 2014; Lawrence et al., 2011; Oberg, 2010; Yao, 2008). In den letzten Jahren ist jedoch ein linearer Anstieg der Inzidenz zu beobachten (Lepage et al., 2007; Modlin et al., 2003; Quaedvlieg et al., 2001). Diese Tatsache ist wahrscheinlich u. a. auf den Fortschritt der diagnostischen Möglichkeiten zurückzuführen. Als weitere Faktoren werden - speziell in den westlichen Ländern - zunehmende Adipositas und Diabetes mellitus diskutiert (Hauso et al., 2008; Modlin et al., 2008; Yao et al., 2008). Ein Teil der NEN, insbesondere die funktionell-inaktiven Neoplasien stellen Zufallsbefunde dar (Scherübl et al., 2003).

1.2.2 Terminologie und Ätiologie

In der Literatur sind etliche Bezeichnungen für NEN im Umlauf. Je nach Autor ist die Rede von „Karzinoid“, „endokriner Tumor“, „neuroendokriner Tumor“, „APUDom“, „gastroenteropankreatischer Tumor“ oder „Neuroendokrine Neoplasien“ (Brüwer et al., 2003). Im Laufe der Zeit und mit dem wissenschaftlichen Fortschritt hat sich herausgestellt, dass der Begriff „Karzinoid“ von Oberndorfer nicht mehr zeitgemäß ist (Klöppel et al., 1996). Aktuell gilt die Bezeichnung „Neuroendokrine Neoplasien“ nach der WHO-Klassifikation 2010 (Klöppel et al., 2010). Generell sind NEN heterogene Neubildungen, die nicht von einem bestimmten Organ ausgehen, sondern auf eine Entartung von neuroendokrinen Zellen beruhen und besondere morphologische Eigenschaften aufweisen (Klappenbach et al., 1985; Modlin und Sandor, 1997). Die Pathogenese von niedrigmalignen NEN ist von denen der hochmalignen zu differenzieren. Der Unterschied hierfür ist in der Abstammung der Tumorguppen von unterschiedlichen Ursprungszellen zu suchen: Während hochmaligne NEN ihren Ursprung aus einer entarteten Stammzelle haben, entwickeln sich niedrigmalignen NEN hingegen aus orthotopen neuroendokrinen Zellen des Epithels nach Schädigung von Vorläuferzellen, womit sie aus ätiologischer Sicht von den hochmalignen Neoplasien zu differenzieren sind (Bosman, 1997; Mills et al., 1983). Obwohl die NEN eher ein langsames Wachstum aufweisen und damit häufig einen benignen Verlauf nehmen, haben sie dennoch prinzipiell das Potential

zur Tumorgrößenzunahme, zur Invasion und zur Metastasenbildung, folglich zum malignen Verlauf (Rindi et al., 2007).

Trotz ihrer relativ einheitlichen Morphologie, weisen sie ein unterschiedliches biologisches und klinisches Auftreten auf (Arnold et al., 2004; Modlin und Sandor, 1997). Hierfür sind vor allem die Hormonproduktion mit entsprechender Symptomatik, die Lokalisation im gastroenteropankreatischen System, das Auftreten von Metastasen, sowie die histologische Differenzierung verantwortlich (Solcia et al., 2000). Es lassen sich funktionell-aktive NEN mit autonomer Hormonausschüttung von funktionell-inaktiven NEN unterscheiden. Bei den funktionell-aktiven NEN ist der unkontrollierte Hormonnachweis von großer Bedeutung für die Diagnose des Tumors. Der Grund für die autonome Hormonfreisetzung liegt in einem Speicherdefekt der Tumorzelle. Aber auch funktionell-inaktive Tumore produzieren zusätzlich neuronale Markerproteine wie Chromogranin-A, Synaptophysin und neuronenspezifische Enolase (Klöppel et al., 2004; Pearse, 1969). Diese verursachen zwar keine klinische Symptomatik, eignen sich allerdings gut für die Diagnose und den Verlauf der NEN (Capella et al., 1994; Klöppel et al., 2004). Zwar treten gastroenteropankreatische (GEP) Tumore überwiegend sporadisch auf (> 90%), dennoch ist eine familiäre Häufung im Rahmen genetisch bedingter, komplexer endokriner Syndromen, zu beobachten (Klöppel et al., 2004; Löllgen et al., 2001).

Am häufigsten befinden sich NEN im gastroenteropankreatischen System und in der Lunge. Die restlichen NEN verteilen sich auf verschiedenen Organen wie Thymus, Larynx, Nieren, Ovar und Prostata. In 10% der Fälle bleibt der Primärtumor nicht lokalisierbar (Modlin et al., 2003; Pape et al., 2008; Yao et al., 2008).

1.2.3 Klinik und Symptomatik

Funktionell-aktive Tumore sind gekennzeichnet durch eine kontinuierliche, unkontrollierte Hormonproduktion. Bei dieser Tumorgruppe ist die Diagnose häufig frühzeitig möglich, da sie durch ihre Hormonproduktion charakteristische Symptome hervorrufen (Scherüble et. al, 2003). Die meisten hormonaktiven Tumore sind im Duodenum und im Pankreas zu finden. Die Symptomatik, die die Tumore verursachen, ist von der Wirkung des vorherrschenden Hormons abhängig (► Tabelle 1.1). So entsteht zum Beispiel durch die Sekretion hoher Mengen vasoaktiver Substanzen das klassische Karzinoidsyndrom. Dieser Symptomkomplex besteht aus anfallsartigen, kurzzeitigen hellroten Flushanfällen durch Vasodilatation (94%), wässrige Diarrhoe (78%), abdominelle Schmerzen mit Krämpfen (51%),

asthmaähnliche Beschwerden (19%) und periphere Ödeme (19%). Zu den Komplikationen des Karzinoidsyndroms werden vor allem kardiale Erkrankungen („*Carcinoid-heart disease*“) beobachtet (Sarmiento et al., 2003).

Tumor	Hormon	Symptome	Lokalisation
Insulinom	Insulin	Hypoglykämien bis zu Bewusstlosigkeit, Sehstörungen, Tremor, Schwitzen, Tachykardien, Heißhunger	Pankreas
Glukagonom	Glukagon	Diarrhoe, Diabetes mellitus, Glukose-Intoleranz, rezidivierende Beinvenenthrombosen, nekrotisierende Dermatitis	Pankreas
Gastrinom, Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin	Rezidivierende peptische Ulzera, sekretorische Diarrhoe, Steatorrhoe, Maldigestion, Blutungen im oberen GIT	Duodenum (70%) Pankreas (25%) Andere (5%)
VIPom, Verner-Morrison-Syndrom	Vasoaktives Intestinales Polypeptid	Wässrige Diarrhoe, Hypokaliämie, Achlorhydrie, Exsikkose	Pankreas (90%) Andere (10%)
Somatostatinom	Somatostatin	Diabetes mellitus, Gallensteine Steatorrhoe, Diarrhoe	Pankreas (55%) Duodenum/ Jejunum (44%)
Karzinoid-Syndrom	Serotonin	Flush, sekretorische Diarrhoe, Bronchialobstruktion, Endokardfibrose des rechten Herzens	Term. Ileum (90%) Pankreas (selten) Bronchialtrakt (5%)
GRHom	Growth-hormone releasing Hormone	Akromegalie, gestörte Glukosetoleranz	Pankreas (30%) Bronchialtrakt (54%) Jejunum (7%) Andere (13%)
ACTHom	Adrenokortikotropes Hormon	Cushing-Syndrom	Bronchialtrakt Pankreas (selten)

Tabelle 1.1 Typische klinische Symptome funktionell-aktiver NEN des GEP-Systems
(Amthauer und Plöckinger, 2007)

Funktionell-inaktive Tumore hingegen, fallen erst durch ihr verdrängendes Wachstum oder durch Fernmetastasen auf. Hier stehen allgemeine Beschwerden wie diffuse Bauchschmerzen, Fieber, Nachtschweiß oder starke Gewichts-abnahme im Vordergrund (Arnold, 2007; Böcker et al., 2012).

1.3 Klassifikationen

Da NEN zwar eine einheitliche Morphologie aufweisen, sich aber durch ihr biologisch Verhalten differenzieren, ergeben sich große diagnostische, prognostische, sowie therapeutische Unterschiede. In der Geschichte der NEN wurde immer wieder versucht, die verschiedenen Tumorentitäten sinnvoll zu kategorisieren.

Williams und Sandler versuchten 1963 erstmals die heterogenen Tumore in Gruppen einzuteilen. Dazu teilten sie die neuroendokrinen Tumore des gastroenteropankreatischen Systems getreu ihres embryogenetischen Ursprungs und nach ihrer anatomischen Lokalisation in drei Gruppen ein: Tumore des Vorderdarms („*foregut*“: Magen, Pankreas, Duodenum, oberes Jejunum), Tumore des Mitteldarms („*midgut*“: unteres Jejunum, Ileum, Appendix, Zökum) und Tumore des Hinterdarms („*hindgut*“: Kolon, Rektum) (Williams und Sandler, 1963). Das spezifische Verhalten der Tumore, wie die histologische Differenzierung, die Hormonproduktion und das Wachstumsverhalten der NEN wurden hier jedoch komplett vernachlässigt (Klöppel et al., 1996). Die WHO stellte dann 1980 eine Klassifikation auf, nachdem alle Tumore des diffusen neuroendokrinen Systems als „Karzinoid“ bezeichnet werden. Die WHO-Klassifikation von 1980 differenzierte dabei zwar zwischen enterochromaffinen Karzinoiden, Gastrinzellkarzinoiden und nicht näher spezifizierte Karzinoiden, dennoch umfasst diese Einteilung noch lange nicht die biologische Vielfalt der NEN (Klöppel et al., 2004; Solcia et al., 2000). Um dem vielfältigen Auftreten der NEN besser gerecht zu werden, berücksichtigten Capella et al. zusätzlich zur Tumorlokalisierung, weitere prognostisch wichtigen Eigenschaften der Tumore wie z.B. die hormonelle Aktivität. Mit Hilfe dieser Kriterien konnten die Tumore nach ihrer Malignität drei Dignitätsgruppen zugeordnet werden (Capella et al., 1994; Solcia et al., 2000).

Dank des wissenschaftlichen Fortschritts konnte in den darauffolgenden Jahren mittels immunhistochemischer Untersuchungen der gemeinsame Ursprung der Tumore im neuroendokrinen Zellsystem eindeutig nachgewiesen werden. So wurde der Vorschlag gemacht, den Begriff Karzinoid weitestgehend zu verlassen und die Tumore generell als „neuroendokrine Tumore“ (NET) oder bei eindeutigen Malignitätskriterien als „neuroendokrine Karzinome“ (NEC) zu bezeichnen (Klöppel et al., 2004; Solcia et al., 2000). Die revidierte Klassifikation der WHO (2000) stellte in Anlehnung an die Klassifikation nach Capella eine erneute Version auf. Neben den bereits bekannten prognostisch wichtigen Tumoreigenschaften für NEN wurde

zusätzlich der Mitoseindex (KI-67) bzw. der Mib-1-Proliferationsindex sowie mögliche Assoziationen mit genetische Systemerkrankungen (z.B.: MEN-1) mitberücksichtigt (Klöppel et al., 2004; Ramage et al., 2005; Solcia et al., 2000) (► Tabelle 1.2).

1a	<p>Hochdifferenzierter neuroendokriner Tumor (=Karzinoid)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Benignes Verhalten → keine Metastasen, gute histologische Differenzierung, Tumorgroße < 1 cm, keine Angioinvasion, KI-67-Index < 2%, ohne hormonelles Syndrom. (Ausnahme: maligne duodenale Gastrinome sind meist kleiner als 1 cm und noch auf die Submukosa beschränkt.) • fragliche Dignität: benignes oder niedrigmalignes Verhalten → keine Metastasen, gute histologische Differenzierung, Tumorgroße < 2 cm, evtl. Angioinvasion, KI-67-Index < 2%, ohne hormonelles Syndrom.
1b	<p>Hochdifferenziertes neuroendokrines Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedrig-malignes Verhalten (Metastasenbildung, gute histologische Differenzierung, Tumorgroße > 2 cm, mit Angioinvasion, KI-67-Index > 2%, mit hormonellen Syndrom.
2	<p>Niedrigdifferenziertes neuroendokrines (meist kleinzelliges) Karzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> • hochmalignes Verhalten → Metastasenbildung, schlechte histologische Differenzierung, jede beliebige Tumorgroße, mit Angioinvasion, KI-67-Index > 30%.

Tabelle 1.2 Einteilung der neuroendokrinen Tumoren des GEP-Systems nach WHO 2000
(Klöppel et al., 2004)

2006 wurde von der *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) ein weiterer Vorschlag für die Klassifikation der NEN herausgegeben. Die Kriterien der WHO zur histologischen Differenzierung wurden beibehalten. Zusätzlich soll eine TNM-Klassifikation eine bessere Einschätzung der Prognose möglich machen. Zunächst wurden nur Tumore des Vorderdarms mit dieser Einteilung klassifiziert (Rindi et al., 2006). Dabei orientierte sich der Vorschlag der ENETS an das für Tumore übliche TNM-System unter Berücksichtigung der proliferativen Aktivität der Tumore, die bereits in der WHO-Klassifikation an Bedeutung gefunden hatte. Ein Jahr später folgte ein TNM-System für die Tumore des Mitteldarms und des Hinterdarms (Rindi et al., 2007) (► Tabelle 1.3, 1.4 und 1.5).

Disease Stage	Tumor	Lymphknoten	Metastasen
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage IIa Stage IIb	T2 T3	N0 N0	M0 M0
Stage IIIa Stage IIIb	T4 jedes T	N0 N1	M0 M0
Stage IV	jedes T	jedes N	M1

Tabelle 1.3 Stadieneinteilung von NEN des GEP nach TNM (Rindi et al., 2007)

Grade	Mitoseindex (Mitosen/10 HPF*)	KI67-Index (%) (MIB-1-Index**)
G1	< 2	< 2%
G2	2-20	2%-20%
G3	> 20	> 20%

* High power field =2mm², ** MIB-1 antibody, % von 2000 Zellen im Bereich der stärksten Proliferation

Tabelle 1.4 Grading neuroendokriner Neoplasien (Rindi et al., 2007)

2010 gab die WHO eine neue überarbeitete Klassifikation heraus. Sie verwendet den Überbegriff „neuroendokrine Neoplasien“ und orientiert sich an der ENETS-Klassifikation. Neu ist, dass nun alle NEN als potenziell maligne eingestuft werden, sich jedoch hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit zu Metastasierung unterscheiden (Anlauf et al., 2011; Kvols und Brendtro, 2010; Solcia et al., 2000). Des Weiteren wurden die Begriffe „hoch differenzierter neuroendokriner Tumor“, „hoch differenziertes neuroendokrines Karzinom“ und „niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom“ ersetzt. Hoch differenzierte NEN werden folglich, entsprechend ihrer Proliferationsrate, als neuroendokrine Tumore (NET) Grad 1 (G1) oder Grad 2 (G2) bezeichnet und schlecht differenzierte Tumore als neuroendokrine Karzinome (NEC) Grad 3 (G3). Die neuroendokrinen Karzinome Grad 3 können weiter in kleinzellige oder großzellige Neoplasien unterteilt werden (Klöppel et al., 2010). Zusätzlich kommen zwei weitere Untergruppen hinzu: „gemischt Adeno-/neuroendokrine Karzinome“ (MANEC) und „hyperplastische und präneoplastische Läsionen“ die als Vorläuferläsionen der gastroentero-pankreatischen neuroendokrinen Neoplasien (GEP-NEN) gelten (Anlauf et al., 2011).

	Magen	Duodenum Proximales Jejunum	Pankreas	Distales Jejunum Ileum	Kolon Rektum	Appendix
T – Primärtumor						
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden					
T0	Kein Hinweis auf einen Primärtumor					
Tis	In situ Tumor/ Dysplasie ($< 0,5$ mm)					
T1	Tumor befällt Lamina propria oder Submucosa (< 1 cm)		Tumor beschränkt auf Pankreas (< 2 cm)	Tumor befällt Mucosa oder Submucosa (< 1 cm)	Tumor befällt Mucosa oder Submucosa T1a (< 1 cm) T1b (1-2cm)	Tumor (< 1 cm) befällt Submucosa/ Muscularis propria
T2	Tumor befällt die Muscularis propria oder Subserosa oder ist > 1 cm	Tumor befällt Muscularis propria oder ist > 1 cm	Tumor beschränkt auf Pankreas (2-4 cm)	Tumor befällt Muscularis propria oder ist > 1 cm	Tumor befällt Muscularis propria oder ist > 2 cm	Tumor (< 2 cm) befällt Submucosa, Muscularis propria und/oder befällt minimal Subserosa/ Mesoappendix
T3	Tumor befällt Serosa	Tumor befällt Pankreas oder Retro-peritoneum	Tumor beschränkt auf Pankreas (> 4 cm) oder befällt Duodenum Oder Gallengang	Tumor befällt Subserosa	Tumor befällt Subserosa/ perikolisches oder perirektales Fett	Tumor (> 2 cm) und/oder befällt ausgedehnt (über 3 mm) Subserosa/ Mesoappendix
T4	Tumor befällt benachbarte Strukturen	Tumore befällt Peritoneum oder andere Organe	Tumor befällt Benachbarte Organe oder Gefäße (Truncus Coeliacus oder A. mesenterica superior)	Tumor befällt Peritoneum oder andere Organe	Tumor befällt unmittelbar andere Organe/ Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum	Tumor befällt Peritoneum oder andere Organe
Für jedes T wird bei multiplen Tumor ein (m) hinzugefügt						
N - Regionale Lymphknoten						
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden					
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen					
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen					
M – Metastasen						
Mx	Metastasen können nicht beurteilt werden					
M0	Keine Metastasen					
M1	Metastasen					

Tabelle 1.5 TNM-Klassifikation für endokrine Tumoren (Rindi et al., 2007)

1.4 Diagnostik

Die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion sind sehr vielfältig. Im Allgemeinen unterscheidet man zwischen laborchemischen und bildgebenden Verfahren.

1.4.1 Laborchemische Verfahren

Bei den laborchemischen Verfahren gibt es zellunspezifische und zellspezifische Markerproteine. Erhöhte Plasmakonzentrationen zellunspezifischer Marker wie Chromogranin A (CgA), neuronenspezifische Enolase (NSE) und Synaptophysin (SYP) können bei allen NEN beobachtet werden und gehören somit zur Grundlage bei deren Auffindung. Sie sind unabhängig von der Hormonproduktion des Tumors und können also auch bei nicht-funktionellen Tumoren nachgewiesen werden (Wang et al., 2014; Wiedenmann und Huttner, 1989). Das wichtigste Markerprotein CgA ist in fast allen neuroendokrinen Zellen zu finden und ist dementsprechend bei fast allen NEN im Blutserum nachweisbar (Lawrence et al., 2011; Scherübl et al., 2003; Syversen et al., 2004). Die Expression von CgA ist abhängig von der Anzahl der Granula pro Zelle, sodass der CgA-Spiegel mit der Tumorgroße korreliert (Lawrence et al., 2011; Ramage et al., 2005). Die Sensitivität von CgA liegt bei 50-90% und die Spezifität bei 83-99%, sodass die routinemäßige Bestimmung bei Verdacht auf GEP-NEN empfohlen wird. Des Weiteren kann SYP zur Detektion von NEN eingesetzt werden, allerdings ist die Spezifität geringer. Auch NSE kann bei der Diagnostik der NEN hilfreich sein, spielt aber auf Grund ihrer geringen Sensitivität eher eine untergeordnete Rolle (Chott et al., 1987; Wiedenmann und Huttner, 1989).

Erhöhte Plasmakonzentrationen zellspezifischer Marker werden nur bei den funktionell-aktiven NEN beobachtet. Sie erlauben eine konkretere organspezifische Differenzierung der NEN. Abhängig vom Tumortyp können Hormone und Transmitter wie Serotonin (Karzinoide), Gastrin (Gastrinom), Insulin (Insulinom), Glukagon (Glukagonom), VIP (VIPom) oder Somatostatin (Somatostatinom) in pathologisch erhöhter Konzentration im Serum nachgewiesen werden, die dann zu einer hormontypischen Symptomatik führen. Ob Tumore spezifische Hormone sezernieren kann mit Hilfe von Provokationstests festgestellt werden. Bei Verdacht auf ein Insulinom wird zum Beispiel ein Fastentest durchgeführt, bei V.a. ein Gastrinom kann der Sekretin-Stimulationstest hilfreich sein, zur Bestätigung von Glukagonomen kann eine Messung der Glukosekonzentration im Serum sinnvoll sein und bei NEN mit

Karzinoidsyndrom können erhöhte Konzentrationen von 5-Hydroxy-indolessigsäure (5-HIES), ein Abbau-produkt des Serotonins, im 24h-Sammel-Urin nachgewiesen werden (Scherübl et al., 2003). Außerdem können zellspezifische Marker, bei Vorliegen einer Metastase mit unklarem Primärtumor, für die Subtypisierung von großer diagnostischer Bedeutung sein (Klöppel et al., 2004).

1.4.2 Bildgebende Verfahren

Tumorklassifikation und Tumorausdehnung sind für die Therapieplanung von großer Bedeutung. Durch bildgebende Verfahren wie die Endosonographie, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) sowie durch nuklearmedizinische Untersuchungen können NEN lokalisiert werden. Die Wertigkeit der einzelnen Verfahren hängt stark vom Typ, der Lokalisation und der Größe des Tumors ab. Daher wird ein multimodales diagnostisches Konzept empfohlen (Sundin et al., 2009). Die CT-Diagnostik gilt als Standardverfahren bei der Detektion von NEN. Sie kann den Primärtumor in 22 bis 45% der Patienten lokalisieren (Sensitivität: 79%). Eine weitere Möglichkeit stellt das MRT da (Sensitivität: 95%). Bei kleineren Tumoren ist die Endosonographie das Mittel der Wahl (Sensitivität für duodenale NEN: 45 bis 60%, für pankreatische NEN: 90 bis 100%). Bei der Lokalisierung von hypervaskularisierten Lebermetastasen zeigt die Kontrastmittelsonographie die höchste Sensitivität (95%) (Dromain et al., 2005). Darüber hinaus stellt die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ein weiteres spezielles nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren zur optischen Darstellung von hormonbildenden Tumoren dar. Grundvoraussetzung für dieses Verfahren ist eine Überexpression von Somatostatinrezeptoren (SSTR) an der Tumoroberfläche. Durch radioaktiv markierte Somatostatinanaloga werden Somatostatin-rezeptortragende Gewebe gekennzeichnet und können so dargestellt werden. Mit diesem Verfahren können bereits Tumore mit einer Größe ab 1 cm dargestellt werden, die mit Hilfe von CT, MRT und Sonographie nur schwer nachweisbar sind. Selbst Metastasen können im Falle einer Rezeptorpositivität dargestellt werden (Sensitivität: 70-90%). Vor allem bei Karzinoiden im Mittel- und Hinterdarm gilt die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie als treffsicherste Methode (Krenning et al., 2005; Scherübl et al., 2003). Um den Verdacht einer NEN zu bestätigen sind Feinnadelbiopsien und die sich daran anschließende mikroskopische Untersuchung unausweichlich, sodass die endgültige Diagnose aller neuroendokrinen Neoplasien immer mit der Histopathologie gesichert werden muss. Letztendlich kann nur durch das Staging, das die histopathologischen

Kriterien für die Tumoraggressivität (KI-67-Proliferationsindex) beinhaltet, das individuelle Wachstumsverhalten abgeschätzt werden. Auch die Behandlungsstrategie hängt wesentlich von der Histopathologie ab (Anlauf et al., 2011; Oberg und Castellano, 2011).

1.5 Therapie

Die Therapie der NEN sollte, aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen im GEP-Systems, des unterschiedlichen Wachstumsverhalten und der großen Unterschiede in der Beschwerdesymptomatik, an jeden Patienten individuell angepasst sein (Plöckinger et al., 2004) (► Tabelle 1.6). Die grundsätzlichen Ziele der Therapie beinhalten - wenn möglich - die Entfernung des Primärtumors und der Metastasen oder zumindest die Kontrolle des Tumorwachstums und eine meist medikamentöse Behandlung hormonell bedingter Beschwerden zur allgemeinen Verbesserung der Lebensqualität. Hierzu stehen mehrere prinzipielle Behandlungsmöglichkeiten zu Verfügung: chirurgische Therapieverfahren, lokoregionale Interventionen, medikamentöse Therapieansätze, nuklearmedizinische Therapieverfahren, sowie Strahlen- und Chemotherapie (Pape et al., 2011).

1.5.1 Chirurgische Therapie

Die operative Resektion stellt die einzige kurative Möglichkeit bei der Behandlung der NEN dar (Ahmed et al., 2009; Bahra et al., 2007; Eriksson et al., 2008). Im Idealfall sollte also immer versucht werden den Primärtumor, lokale Lymphknotenmetastasen und ggf. Fernmetastasen, die sich meist in der Leber befinden, zu reseziieren. Verschiedene Studien belegen, dass die Resektion des Primärtumors, inkl. regionaler Lymphknoten und Lebermetastasen mit einer Prognoseverbesserung und einer erheblichen Symptomlinderung einhergeht (Givi et al., 2006; Hung et al., 2007). Eine vollständige Resektion des Tumors (R₀) sollte also immer angestrebt werden (Amthauer und Plöckinger, 2007; Schott et al., 2011). Bei ausgedehnten Mitteldarm- und Hinterdarntumoren ist nur noch eine palliative Behandlung möglich. Ob die Patienten in so einem Fall von einer Resektion profitieren, hängt vom Proliferationsindex ab (Cho et al., 2008; Pape et al., 2008; Scigliano et al., 2009).

Fast alle Patienten profitieren jedoch von einer Tumorreduktion. Durch die Reduktion der Tumormasse (z.B. durch *Debulking*) kommt es unter anderem zur Abnahme der hormonell bedingten Symptomatik (Klöppel et al., 2004; Plöckinger et al., 2004). Auch wiederholte chirurgische Interventionen, wie Tumordebulking, Entfernung symptomatischer Metastasen, Leberresektion, Beseitigung chronischer Darmpassagestörungen etc. in palliativer Absicht, können die Lebensrate erhöhen und sind so häufig indiziert (Ahmed et al., 2009; Bahra et al., 2007; Schott et al., 2011). Trotzdem ist immer zu bedenken, dass auch bei einer R₀-Resektion mit einer hohen

Rezidivrate von 35-75% innerhalb der ersten 5 Jahre zu rechnen ist (Elias et al., 2003; Gomez et al., 2007; Sarmiento et al., 2003; Scigliano et al., 2009).

1.5.2 Lokoregionale Intervention

Durch lokoregionale Interventionen können Tumorherde und Lebermetastasen behandelt werden. Hierzu zählen die transarteriellen Verfahren (transarterielle Embolisation (TAE), transarterielle Chemoembolisation (TACE) und selektive interne Radiotherapie (SIRT)) und die ablativen Verfahren (intraoperative oder perkutane Radiofrequenzablation (RFA), perkutane Ethanolinjektion und Kryoablation) (Pape et al., 2011).

Bei den transarteriellen Verfahren beruht das Prinzip auf einer Unterbindung der versorgenden Gefäße des Tumors und somit zur Ischämie des Tumorgewebes. Bei der einfachen transarteriellen Embolisation wird die Ischämie nur durch Unterbindung der Blutzufuhr erreicht, bei der transarteriellen Chemoembolisation wird zusätzlich ein Chemotherapeutikum (Doxorubicin, Cisplatin, Streptozocin) eingebracht. Durch die so verlorene Tumormasse kommt es zu einer Reduzierung der tumorassoziierten Symptome und zur Verlängerung der Überlebenszeit (Vogl et al., 2009). Bei der selektiven internen Radiotherapie handelt es sich um eine Radioembolisation. Das bedeutet, dass zusätzlich eine interstitielle Strahlentherapie zum Einsatz kommt. Dabei kann auch gesundes Gewebe geschädigt werden, sodass eine gute Leberfunktion eine wesentliche Voraussetzung ist. Ebenfalls sollte von der SIRT abgesehen werden, wenn noch weitere extra-hepatische Metastasen vorliegen, da die Patienten dann generell nicht von der SIRT profitieren. Dennoch ist auch bei der SIRT eine Symptomreduktion und Tumorstabilisierung zu beobachten (Vogl et al., 2009).

Bei den ablativen Verfahren wird unter anderem die Radiofrequenzablation angewendet. Das Indikationsspektrum ist jedoch sehr klein, da es kaum möglich ist, jede Metastase mit der RFA-Sonde zu treffen. Sie ist nur bei wenigen, < 5 cm großen Metastasen der Leber erfolgsversprechend. Weitere ablativ Verfahren wie die perkutane Ethanolinjektion (PEI) und die Kryoablation spielen bei der Behandlung von Lebermetastasen, aufgrund ihrer großen Komplikationsrate, eher eine untergeordnete Rolle (Gazelle et al., 2000; Mazzaglia et al., 2007).

1.5.3 Medikamentöse Therapie

Bei Inoperabilität und besonders bei funktionell-aktiven NEN wird die medikamentöse Therapie eingesetzt. Sie hat zwei Angriffspunkte: Zum einen soll sie die hormonell bedingten Symptome verringern, zum anderen soll sie antiproliferativ auf das Tumorwachstum wirken.

Somatostatinanaloga (SSA) stehen bei der medikamentösen Therapie an erster Stelle und sind zum Beispiel beim Karzinoidsyndrom indiziert. Sie ähneln dem körpereigenen Somatostatin und wirken hemmend auf die Freisetzung von Hormonen aus den Tumorzellen, sodass es zu einer Linderung der hormonell bedingten Symptome kommt (Eriksson et al., 2008; Kölby et al., 2003; Plöckinger et al., 2009). Es gibt verschiedene Somatostatinrezeptor-Subtypen (SSTR), wobei der SSTR-Subtyp 2 den wichtigsten bei der Behandlung der NEN darstellt, da dieser mehrheitlich von NEN exprimiert wird. Die hier wichtigsten SSA sind Lanreotid und Octreotid. Sie binden an den SSTR-2 und inhibieren so die Synthese, bzw. die Freisetzung von Hormonen und Neurotransmittern in den neuroendokrinen Zellen des GEP-Systems (Eriksson et al., 2008). Prospektive Studien zeigen, dass langwirksame SSA auch Einfluss auf das Wachstum (tumorproliferationshemmende Wirkung) der NEN nehmen (Rinke et al., 2009). Es wurde zudem beobachtet, dass das Ansprechen der SSA zur Tumorkontrolle bei niedrigem Ki-67-Proliferationsindex (G1/G2-Tumore) besser ist als bei höherem Ki-67-Proliferationsindex (G3-Tumore) (Arnold, 2007). Auch wenn sich durch ihren antiproliferativen Effekt bei etwa 40-60% aller Patienten eine zeitliche Wachstumshemmung der Tumore beobachten lässt, ist der antiproliferative Effekt der SSA noch nicht 100%ig gesichert. Eine ernstzunehmende Remission ist nicht zu erwarten (Rinke et al., 2009). Als neues SSA präsentiert sich das Pasireotid (SOM230) mit hoher Affinität zu den SSRT-Subtypen 1, 2, 3 und insbesondere des Subtypen 5. Auch hier wurde ein antiproliferativer Effekt beobachtet. Die klinische Wirksamkeit muss sich allerdings erst noch zeigen (Ben-Shlomo und Melmed, 2007).

Bei Unverträglichkeit oder nachlassender Wirkung der SSA, kann Interferon-alpha eingesetzt werden. Interferon-alpha gehört zum natürlichen Immunsystem des Körpers und hat eine immunstimulierende und antitumorale Wirkung. Es hemmt außerdem die Angiogenese und hat zusätzlich direkten Effekt auf Inhibierung der Zellproliferation (Oberge, 2000). In etwa 60% der Fälle kommt es zu einer Tumorstabilisierung. Selbst eine partielle Tumorremission konnte beobachtet werden (Faiss et al., 2003; Oberge, 2000).

Neue Therapieansätze beinhalten den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (Sunitinib) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus). Tyrosinkinaseinhibitoren verhindern die Bindung von Peptidwachstumsfaktoren an den Rezeptoren der Zielzelle, wodurch die Zellteilung und Zellproliferation der Tumorzelle unterbunden wird. Studien konnten so eine Tumorstabilisierung und eine Verlängerung des progressionsfreien Intervalls nachweisen (Hanahan und Weinberg, 2011; Pietras und Hanahan, 2005; Walenkamp et al., 2014). Auch mTOR-Inhibitoren („*mechanistic Target of Rapamycin*“) verhindern die Zellteilung und Zellproliferation des Tumors. Studien zeigten, dass es durch den Einsatz von dem mTOR-Inhibitor Everolimus zu einer Tumorstabilisierung kommt (Yao et al., 2008; Yao et al., 2010).

1.5.4 Nuklearmedizinische Therapie

Voraussetzung für die nuklearmedizinischen Therapieverfahren ist die Expression von Somatostatinrezeptoren durch die NEN. Weitere Indikationen sind ein niedriger Proliferationsindex der NEN (KI-67 <10%, G1-G2-Tumore) und der Nachweis einer Tumorprogression innerhalb von drei Monaten unter einer anderen etablierten Therapie (Ezziddin et al., 2011). Bei dem Verfahren werden verschiedene Somatostatinrezeptorliganden benutzt, mit dessen Hilfe zytotoxische Radionuklide SSRT-spezifisch in die Tumorzelle transportiert werden (Bushnell et al., 2010; Kwekkeboom et al., 2008; Plöckinger et al., 2009). Zu den wichtigsten Radiopeptiden die eingesetzt werden zählen die Octreotide (DOTA-TOC), Lanreotide (DOTA-LAN) und Octreotate (DOTA-TATE) (Eriksson et al., 2008; Kwekkeboom et al., 2008; Kwekkeboom et al., 2009). Die nuklearmedizinische Therapie hat bezüglich der antisymptomatischen und der antiproliferativen Therapie gute klinische Wirksamkeit, bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit und relativ geringer Nebenwirkungen (Bushnell et al., 2010; Ezziddin et al., 2011; Kwekkeboom et al., 2008). In 30% der Fälle wird eine partielle Tumorregression, in mehr als 50% der Fälle eine Tumorstabilisierung beobachtet (Kwekkeboom et al., 2008; Kwekkeboom et al., 2009).

1.5.5 Strahlentherapie

Die Behandlung der NEN kann meist gut durch den Einsatz von chirurgischen und medikamentösen Verfahren bewältigt werden, sodass eine postoperative oder gar primäre konventionelle Radiotherapie nur selten indiziert ist. Bei der Behandlung der Tumormetastasen hingegen, ist die Strahlentherapie eine rentable Option. Hier werden vor allem Skelettmetastasen, aber auch Leber-, Hirn- oder Lungenmetastasen nach konventionellen Verfahren bestrahlt (Pigorsch et al., 2004).

1.5.6 Chemotherapie

Die Chemotherapie als antiproliferative Therapie ist bei G3 Tumoren sowie bei eindeutig nachgewiesener Tumorprogression oder bei Inoperabilität indiziert. Dabei hängt der Erfolg stark von der Differenzierung des Tumors ab. Die prognostisch ungünstigen, gering differenzierten NEN, die ein schnelles Wachstum mit einem Proliferationsindex $> 20\%$ (Grading G3) aufweisen, sprechen gut auf eine Chemotherapie an. Bewährt hat sich hier eine Kombinationstherapie mit Cisplatin und Etoposid. Hier können Ansprechraten von bis zu 67% verzeichnet werden, hoch differenzierte NEN sprechen dagegen nur gering auf eine Chemotherapie an ($< 30\%$) (Ahlman et al., 2004). Auch die Lokalisation der Tumore spielt bei der Chemotherapie eine große Rolle. Bei Mitteldarmtumoren ist eine geringe Ansprechraten von 10-20% zu verzeichnen, sodass eine Chemotherapie hier nur wenig effektiv ist (Eriksson et al. 2008). Vorderdarntumore, vor allem Tumore des Pankreas mit einem KI-67-Proliferationsindex von $> 10\%$, hingegen zeigen Ansprechraten von bis zu 69% (Falconi et al., 2006).

	Tumortyp		empfohlene Therapie
Magen	Typ 1 und Typ 2	<1cm	Keine Therapie, aber jährliche endoskopische Verlaufskontrolle
		> 1cm, bis zu 6 Tumoren, keine Infiltration	Endoskopische Resektion
		>1cm, > 6 Tumoren, Infiltratives Wachstum	Lokale chirurgische Resektion
	Alle übrigen Fälle und Typ 3		
	Schlecht-differenzierte Tumore		Cisplatin/Carboplatin und Etoposid
Duodenum und Pankreas	gut differenzierte, nicht-funktionelle Tumore des Duodenum	<1cm	Endoskopische Resektion, (nur bei periampullärer Lokalisation: lokale chirurgische Resektion)
		1-2 cm	Keine gesicherte Therapie
		< 2cm mit Lymphknotenmetastasen oder > 2cm	OP je nach Lokalisation: lokale Resektion, Duodenektomie oder Pankreatikoduodenektomie
	schlecht-differenzierte, nicht- funktionelle Tumore des Duodenum		OP je nach Lokalisation: Duodenektomie oder Pankreatikoduodenektomie, Cisplatin/Carboplatin und Etoposid
	Gastrinome	Kleine Gastrinome des Duodenums	Duodenotomie (je nach Lage ggf. auch Pankreatikoduodenektomie)
		Größere (oder multiple) Gastrinome des Duodenums	Duodenektomie oder Resektion nach Whipple
		Pankreaskopf	Enukleation oder Resektion nach Whipple
		Pankreasschwanz	Distale Pankreatektomie mit Lymphknotenexploration
		fortgeschrittene oder inoperable Gastrinome	zytoreduktive Chirurgie, RFA einzelner Metastasen, Chemotherapie, Biotherapie bei positivem SSRT: PRRT
		Insulinome	< 2cm
	> 2cm /Enukleation nicht möglich		zentrale oder distale Pankreatektomie

		persistierende Hyperinsulinämie	Diazoxid, SSA, Glukokortikoide falls Therapierefraktär	
		Maligne Insulinome	OP nach onkologischen Kriterien; palliativ: RFA, Chemoembolisation, PRRT, Chemotherapie	
	Vipome, Glukagonome, Somatostinome		OP nach onkologischen Kriterien (mit Lymphadenektomie), SSA (v.a. bei VIPom und Somatostinom), palliativ: Chemotherapie	
	nicht-funktionelle gut differenzierte NET des Pankreas	< 2cm		keine gesicherte Therapie, ggf. Enukleation
		> 2cm		OP nach Lage: Pankreaskopf: Pankreatikoduodenotomie, Pankreaskorpus: mittlere Pankreatektomie
		MEN		Kein gesichertes Therapieregime; palliativ: OP in spezialisierten Zentren, ggf. TACE, RFA
Bei deutlichem Progress			SSA, PRRT, molekulare Therapie, schnell progrediente Tumoren: Cisplatin/Etoposid	
schlecht differenzierte NET des Pankreas			OP nach Lage: Pankreasteilresektion oder Pankreatikoduodenektomie; Cisplatin/Etoposid	
Jejunum und Ileum	funktionelle NET (Karzinoid-Syndrom)		Segmentresektion mit Lymphadenektomie, palliative Resektion des Primärtumors immer, auch bei ausgedehnter Metastasierung, SSA (2.Wahl: Interferone)	
	nicht-funktionelle NET			
Appendix	< 2cm		Appendektomie	
	< 2cm mit Infiltration der Mesoappendix oder R1-Resektion oder >2cm		Hemikolektomie rechts mit Lymphknotenexploration	
Kolon und Rektum	benigne mukosale Tumoren, <1 cm, keine Infiltration der Submukosa, hochgradig differenziert		Endoskopische Resektion	
	1-2cm		Endoskopische oder Chirurgische Resektion (kein Gesichertes Verfahren)	
	Alle übrigen Fälle		OP nach onkologischen Kriterien	

Tabelle 1.6 Therapierichtlinien für GEP-NET gemäß ENETS (Plöckinger et al., 2009)

1.6 Prognose

Eine genaue Aussage bezüglich der Prognose zu treffen, ist bei den NEN sehr schwierig, da die Überlebensrate je nach histologischen Subtypen stark variiert.

Prinzipiell ist es möglich NEN kurativ zu behandeln, vorausgesetzt der Primärtumor und eventuellen Metastasen können komplett entfernt werden. Fest steht, dass es durch neue moderne Verfahren, der gesammelten klinischen Erfahrung und durch Entwicklung neuer Therapieansätze möglich ist, NEN früher zu detektieren und Patienten individuell zu therapieren, sodass eine Prognoseverbesserung in den letzten Jahren zu verzeichnen ist (Pape et al., 2011; Zar et al., 2004).

Die Aussagen zur 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) unterliegen großen Schwankungen. In der Literatur sind Angaben zwischen 38% bis 100% zu finden, abhängig davon wo der Tumor lokalisiert ist und welches Grading er aufweist (Modlin et al., 2003; Panzuto et al., 2005). Eine allgemeine 5-JÜR, für alle NEN zusammengenommen, wird in der Literatur mit 75% angegeben (Strosberg et al., 2009; Pape et al., 2008). Bei Patienten die vor Auftreten von Metastasen behandelt werden, liegt die 10-JÜR, für alle GEP-NEN zusammengenommen, bei über 90%. Sind bei Erstdiagnose bereits Metastasen bekannt, sinkt die 10-JÜR auf 50% (Pape et al., 2008)

2. Fragestellung

Da NEN eine heterogene Tumorentität darstellen, ist ihre Einteilung schwierig. Zudem erschweren die unterschiedlichen hormonbedingten Krankheitsverläufe das Management der Tumore. Über ihre Klassifizierungen, ihrer klinischen Verläufe und ihrer Therapiestrategien herrschen heute noch Unsicherheiten. Trotz des großen Fortschritts in der Erforschung NEN ist eine klare Aussage zu den Prognosefaktoren schwer zu treffen.

Ziel dieser Arbeit ist es ausgesuchte Prognosefaktoren zu evaluieren, sie mit der aktuellen Literatur zu validieren und ihre Aussagekraft in Bezug auf die Überlebenszeit zu untersuchen.

Zunächst wurde hierzu eine Datenbank erstellt, in der alle Patienten, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2009 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf an NEN des gastroenteropankreatischen Systems behandelt worden sind, aufgenommen wurden. Das eigene Patientenkollektiv wurde anschließend hinsichtlich epidemiologischer und tumorbiologischer Daten charakterisiert und tabellarisch zusammengefasst. Die Daten wurden dann retrospektiv ausgewertet und analysiert.

In einem zweiten Schritt wurde zu folgenden Fragen Stellung genommen:

1. Gibt es signifikante Tumorcharakteristika, die den Verlauf der Erkrankung sicher prognostizieren können?
2. Welche dieser Prognosefaktoren sind von ausschlaggebender Bedeutung?
3. Hat die Primärtumorlokalisation einen relevanten Einfluss auf die Prognosefaktoren?
4. Gibt es unabhängige Tumorcharakteristika, die eine Aussage über die Überlebenszeit geben können?

Schlussendlich wurden die untersuchten Prognosefaktoren mit der aktuellen Literatur verglichen und überprüft. Durch die an dem vorliegenden Patientenkollektiv gewonnenen Erkenntnisse soll es im besten Fall möglich werden, den Verlauf der Erkrankung besser zu prognostizieren, eventuelle noch bestehende Defizite in der Diagnostik aufzudecken und die anschließende Therapieplanung effektiver zu gestalten.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studienaufbau - Daten, Datenerfassung und Auswertung

Zunächst wurde eine Datenbankrecherche durchgeführt und alle Patienten herausgefiltert, die im Zeitraum zwischen 1999 und 2009 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf an einer NEN behandelt worden sind. Im weiteren Verlauf wurde das Patientenkollektiv auf die Patienten begrenzt, die an einer NEN des gastroenteropankreatischen Systems erkrankt waren und bei denen eine eindeutige histopathologische Bestätigung vorlag. Danach wurden nur noch die Primärtumorlokalisationen berücksichtigt, in denen die Anzahl der Patienten groß genug war, um aussagekräftige, signifikante Ergebnisse erzielen zu können. Unser Patientenkollektiv beschränkt sich somit auf die Primärtumorlokalisationen Magen, Dünndarm und Pankreas. Insgesamt wurden schließlich 120 Patienten erfasst. Zur Erfassung der Patientendaten wurden die entsprechenden Patientenakten, die elektronischen Aufzeichnungen, die interne kontinuierlich geführte NEN-Datenbank, sowie insbesondere die Operations- und histopathologischen Befundberichte durchgesehen. Fehlende Follow-Up-Daten wurden durch Korrespondenz mit dem Hausarzt, dem Patienten selber und den Einwohnermeldeämtern aufgearbeitet und ergänzt. Bei älteren histopathologischen Befunden, bei denen eine Einteilung der NEN in die Tumorklassifikationssysteme (WHO, TNM) nicht vorlagen, wurden durch uns und mit Unterstützung der hiesigen Pathologie entsprechend neu eingeteilt. Die hieraus gewonnenen Daten wurden daraufhin in einer eigens dafür entworfenen Datenbank (Software Excel[®] (Office, Microsoft)) erfasst.

Folgende Daten wurden in der Excel Tabelle berücksichtigt:

Patientendetails: Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse des Patienten, Name und Adresse des behandelnden Arztes.

Diagnose: Haupt- und Erstdiagnose, Auftreten einer NEN, zusätzliche Diagnosen, klinischer Befund, bildgebende Diagnostik, TNM-Stadium (Tumorlokalisation, Tumorgröße, Infiltration von Nachbarstrukturen, Lymphknoten- und Fernmetastasen), WHO-Stadium, Grading (Proliferationsindex KI-67), Histologie, Residualtumor, Tumormarker (CEA, CA19-9, NSE, CgA), nachgewiesene Hormonproduktion.

Therapie: OP-Datum, Alter zur OP, OP-Art, postoperative Komplikationen, Rezidive, Folge-Operationen.

Aktueller Stand: Überlebensdauer nach Diagnosestellung, Tumornachsorge, letztes Follow-Up, ggf. Sterbedatum und Todesursache.

Die für diese Arbeit relevanten Daten wurden in einem nächsten Schritt herausgefiltert, anonymisiert und verschlüsselt. Anschließend wurden die Patienten unter Berücksichtigung epidemiologischer und tumorbiologischer Daten hinsichtlich der Primärtumorlokalisation, dem Alter bei Erstdiagnose, dem Geschlecht, der Primärtumorgröße bei Erstdiagnose, der Funktionalität, des Gradings (Mib1-/KI-67-Proliferationsindex), des Resektionsstatus, der Lymphknoten- und Fernmetastasierung, der Rezidivrate und der Tumorklassifikations-Systeme (WHO/TNM) aufgearbeitet und analysiert. Die statistische Auswertung der retrospektiv erfassten Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware SPSS Version 17.0.0.

Um die Frage zu beantworten, ob es signifikante Faktoren oder Tumorcharakteristika gibt, die den Verlauf der Erkrankung sicher prognostizieren können, wurde insbesondere auf die Überlebenszeit in Abhängigkeit bestimmter Prognosefaktoren geachtet. Hierbei beziehen sich die relativen Häufigkeiten auf die jeweils zur Verfügung stehenden Daten und nicht auf das Gesamtkollektiv. Zur Identifizierung der Prognosefaktoren wurden sowohl univariate als auch multivariate Kaplan-Meier-Überlebensanalysen durchgeführt.

In den univariaten Analysen wurden zunächst nur einzelne, potentiell prognostische Tumorcharakteristika erfasst, wobei eine Signifikanz mit $p \leq 0,05$ und ein Trend mit $p = 0,05 - 0,10$ angesehen wurde. Hierzu wurde der Log-Rang-Test verwendet. Folgende Parameter wurden in der univariaten Analyse untersucht: Die Primärtumorlokalisation, das Geschlecht, das Alter bei Erstdiagnose, die Tumorfunktionalität, die Primärtumorgröße bei Erstdiagnose, das Grading (Mib1-/KI-67-Proliferationsindex), der Resektionsstatus, das Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen sowie das Vorhandensein von Rezidiven und die Einteilung in die WHO- und TNM-Klassifikation. In einer weiteren univariaten Analyse wurden die oben genannten Faktoren in Bezug auf die Primärtumor-lokalisation untersucht, um zu klären ob die einzelnen Lokalisation (Magen, Dünndarm, Pankreas) einen relevanten Einfluss auf die Prognosefaktoren haben.

In den multivariaten Analysen wurden mehrere, voneinander unabhängige potentiell prognostische Tumorcharakteristika in univariaten (Fisher-Exact-Test) und

anschließend in multivariaten Modellen (Cox-Regressions-Modell) mit der SAS-Software Version 9.2 (SAS-Institute, Cary, USA) analysiert, wobei hier ebenfalls eine Signifikanz mit $p \leq 0,05$ und ein Trend mit $p = 0,05 - 0,10$ angesehen wurde. Folgende Parameter wurden in den multivariaten Analysen untersucht: Primärtumorlokalisation, Alter bei Erstdiagnose, Geschlecht, Primärtumorgröße bei Erstdiagnose und die Einteilung in die WHO- und TNM-Klassifikation.

3.2 Das Patientenkollektiv - ein Überblick

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive Aufarbeitung und Analyse von 120 Patienten mit einer GEP-NEN im Bereich des Magens (n = 5; 4,2%), des Pankreas (n = 92; 76,6%) und des Dünndarmes (n = 23; 19,2%) durchgeführt. Das Patientenkollektiv besteht aus 54 Frauen (45%) und 66 Männern (55%), wobei 40,4% der Patienten (n = 46) bei Erstdiagnose < 50 Jahre alt, 59,6% der Patienten (n = 68) ≥ 50 Jahre alt waren. Bei den restlichen 6 Patienten konnte das Alter nicht eruiert werden. Bei 47,5% der Patienten (n = 57) lag ein funktionell-aktiver Tumor und bei 52,5% der Patienten (n = 63) ein funktionell-inaktiver Tumor vor. Der KI-67-Proliferationsindex lag bei 65 Patienten vor, sodass nur bei diesen Patienten ein Grading möglich war. Davon hatten 29,2% der Patienten (n = 19) einen KI-67-Wert von ≤ 2% (G1), 55,4% der Patienten (n = 36) einen KI-67-Wert von 2-20% (G2) und 15,4% der Patienten (n = 10) einen KI-67-Wert von ≥ 20% (G3). Bei den 113 Patienten bei denen eine Aussage zur Tumorgöße möglich war, haben 66,4% der Patienten (n = 75) eine Primärtumorgöße von < 3cm und 33,6% der Patienten (n = 38) eine Primärtumorgöße von ≥ 3 cm. Lymphknotenmetastasen waren in 44,2% der Fälle (n = 53) zu beobachten, wohingegen Fernmetastasen bei 39,2% der Patienten (n = 47) auftraten. Bei den 89 Patienten bei denen es eine Aussage über das Vorhandensein eines Rezidives gab, wurde bei 15,7% Patienten (n = 14) ein Rezidiv beobachtet, während 84,3% Patienten (n = 75) kein Rezidiv aufwiesen. Daten über den Resektionsstatus lagen bei 71 Patienten vor, wobei 76,1% Patienten (n = 54) einen R₀-Status und 23,9% Patienten (n = 17) einen R₁-Status hatten. Bei 115 Patienten war eine Einteilung in die WHO-Klassifikation möglich, so dass sich das Patientenkollektiv wie folgt verteilte: 41,7% der Patienten (n = 48) waren in der WHO-Gruppe I, 42,6% der Patienten (n = 49) in der WHO Gruppe II und 15,7% der Patienten (n = 18) in der WHO Gruppe III. Eine Einteilung der Patienten in die TNM-Klassifikation war bei allen 120 Patienten möglich. Um die TNM-Klassifikation für die vorliegende Arbeit übersichtlicher zu machen, wurden die Patienten in drei Gruppen zusammengefasst. *Stage Disease I* und *Ila* wurden in Gruppe 1 zusammengefasst, *Stage Disease IIb* bis *IIIb* in Gruppe 2 und *Stage Disease IV* in Gruppe 3. Demnach waren im vorliegenden Patientenkollektiv 43,3% (n = 52) in Gruppe 1, 17,5 % (n = 21) in Gruppe 2 und 39,2% (n = 47) in Gruppe 3 (► Tabelle 3.1).

Prognosefaktor	Patienten n (%)	Prognosefaktor	Patienten n (%)
Alter bei ED (n=114) < 50 Jahre ≥ 50 Jahre	46 (40,4) 68 (59,6)	Geschlecht (n=120) weiblich Männlich	54 (45,0) 66 (55,0)
Primärtumorlokalisation (n=120) Magen Dünndarm Pankreas	5 (4,2) 23 (19,2) 92 (76,6)	Grading (n=65) G1 (≤ 2%) G2 (2-20%) G3 (>20%)	19 (29,2) 36 (55,4) 10 (15,4)
Tumorfunktionalität (n=120) aktiv inaktiv	57 (47,5) 63 (52,5)	Primärtumorgröße (n=113) < 3 cm ≤ 3 cm	75 (66,4) 38 (33,6)
Resektionsstatus (n=71) R ₀ R ₁	54 (76,1) 17 (23,9)	Rezidive (n=89) vorhanden nicht vorhanden	14 (15,7) 75 (84,3)
Lymphknotenmetastasen (n=120) vorhanden nicht vorhanden	53 (44,2) 67 (55,8)	Fernmetastasen (n=120) vorhanden nicht vorhanden	47 (39,2) 73 (60,8)
WHO-Klassifikation (n=115) WHO I WHO II WHO III	48 (41,7) 49 (42,6) 18 (15,7)	TNM-Klassifikation (n=120) Gruppe 1 (I-IIa) Gruppe 2 (IIb-IIIb) Gruppe 3 (IV)	52 (43,3) 21 (17,5) 47 (39,2)

Tabelle 3.1 Das Patientenkollektiv - ein Überblick

Ein Ethikvotum der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, ausgestellt am 01. April 2015 liegt vor (Studennummer: 5035).

4. Ergebnisse

4.1 Das Patientenkollektiv - ein epidemiologischer Überblick

In das Patientenkollektiv wurden alle Patienten aufgenommen, die in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf im Zeitraum von 1999 bis 2009 mit einer GEP-NEN in Magen, Pankreas oder Dünndarm betreut wurden. Von den in die Auswertung eingeschlossenen 120 Patienten mit einer GEP-NEN waren 66 Frauen (55,0%) und 54 Männer (45,0%), wobei das Verhältnis der Geschlechter 1,22 : 1 betrug. Das mediane Alter betrug 55,5 Jahre (Intervall: 22 - 85 Jahre), der Altersdurchschnitt der Frauen lag bei 62,2 Jahren (Intervall: 22 - 85 Jahre) und der der Männer bei 44,9 Jahren (Intervall: 34 - 81 Jahre). Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezogen auf den Altersdurchschnitt ($p = 0,049$). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug insgesamt 61,3 Monate (Intervall: 1 - 123 Monate).

Aus diesem Kollektiv hatten letztendlich 4,2% ($n = 5$) der Patienten eine NEN im Bereich des Magens, 76,6% ($n = 92$) im Bereich des Pankreas und 19,2% ($n = 23$) im Bereich des Dünndarms, wobei bei 57 Patienten (47,5%) ein funktionell-aktiver Tumor vorhanden war (► Tabelle 4.1). Hierbei fiel auf, dass die Frauen im Vergleich zu den Männern tendenziell eher eine NEN des Pankreas (56,3%) bzw. des Magens (80,0%) als des Dünndarms (43,4%) zeigten. Die durchschnittliche Primärtumorgröße der NEN des Magens bei Erstdiagnose betrug in diesem Patientenkollektiv 2,0 cm, die durchschnittliche Primärtumorgröße der NEN des Dünndarms 3,1 cm und der NEN des Pankreas 3,3 cm.

In der Nachbeobachtungszeit sind in der Gruppe der NEN des Magens insgesamt 4 der 5 Patienten (80,0%) gestorben, wobei 2 Patienten als Folge der NEN gestorben sind. Im Vergleich dazu sind in der Gruppe der NEN des Pankreas 22 der 92 Patienten (23,9%) gestorben, 13 davon bedingt durch die NEN. In der Gruppe der NEN des Dünndarms sind 2 der 23 Patienten (8,7%) verstorben, hier beide aufgrund der NEN.

Primärtumorlokalisation	Häufigkeit		funktionell aktiv*	
	Absolut	Prozentual	absolut	prozentual
Magen	5	4,2	0	0
Pankreas	92	76,6	52	91,2
Dünndarm	23	19,2	5	8,8
Gesamt	120	100	57	47,5

* Gastrinom (n=6), Insulinom (n=43), VIPom (n=5), Karzinoid-Syndrom (n=3)

Tabelle 4.1 Verteilung der Primärtumorlokalisation (n=120)

4.2 Prognosefaktoren bezogen auf die Überlebenszeit

4.2.1 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose (n = 114)

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose (ED) lag bei 55 Jahren (Intervall: 22 - 85 Jahre). In unserem Patientenkollektiv haben wir einen Cut-Off-Wert bei 50 Jahren gesehen. Die 46 Patienten (40,4%) mit einem Alter bei ED < 50 Jahre haben gegenüber den 68 Patienten (59,6%) mit einem Alter bei ED > 50 Jahre einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,002$). Somit lebten 5 Jahre nach ED noch 61,2% ($n = 30$) der Patienten bei den < 50-jährigen gegenüber 43,7% ($n = 31$) bei den > 50-jährigen (► Tabelle 4.2).

4.2.2 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Geschlechts (n = 120)

Bei der Überlebenszeit in Abhängigkeit des Geschlechtes zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,738$). Die mediane Überlebenszeit der weiblichen Patientinnen ($n = 66$, 55%) entspricht annähernd der Überlebenszeit der männlichen Patienten ($n = 54$, 45%). Die 5-JÜR der weiblichen Patientin liegt bei 50% ($n=27$), bei den Männern bei 51,5% ($n=34$) (► Tabelle 4.2).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Alter bei ED (n = 120)					
< 50 Jahre	46 (40,4)	46 (93,9)	39 (79,6)	30 (61,2)	p = 0,002
≥ 50 Jahre	68 (59,6)	56 (78,9)	40 (56,3)	31 (43,7)	
Geschlecht (n = 120)					
Weiblich	54 (45,0)	45 (83,3)	34 (63,0)	27 (50,0)	p = 0,738
Männlich	66 (55,0)	57 (86,4)	45 (68,2)	34 (51,5)	

Tabelle 4.2 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alter bei ED und Geschlecht

4.2.3 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation (n = 120)

Bei 4,2% (n = 5) der Patienten zeigte sich eine NEN im Bereich des Magens, bei 76,6% (n = 92) im Bereich des Pankreas und bei 19,2% (n = 23) im Bereich des Dünndarms. Die NEN innerhalb des Dünndarm verteilten sich weiterhin wie folgt: zwei NEN im Duodenum (8,7%), eine NEN im Jejunum (4,3%) und zehn NEN im Ileum (43,5%). Bei weiteren zehn war eine genauere Lokalisationsangabe innerhalb des Dünndarms nicht nachzuvollziehen. In Betrachtung der Primärtumorlokalisation zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,0001$) bezogen auf ein besseres Überleben in der Gruppe der NEN des Pankreas (5-JÜR bei 56,5%, n = 52) gegenüber den NEN des Dünndarms (5-JÜR bei 39,1%, n = 9) bzw. des Magens (5-JÜR bei 0%, n = 0) (► Diagramm 4.1 und Tabelle 4.3).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Primärtumorlokalisation (n = 120)					
Magen	5 (4,2)	4 (80,0)	2 (40,0)	0 (0)	p = < 0,0001
Pankreas	92 (76,6)	80 (68,9)	64 (69,6)	52 (56,5)	
Dünndarm	23 (19,2)	18 (73,3)	13 (56,5)	9 (39,1)	

Tabelle 4.3 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation

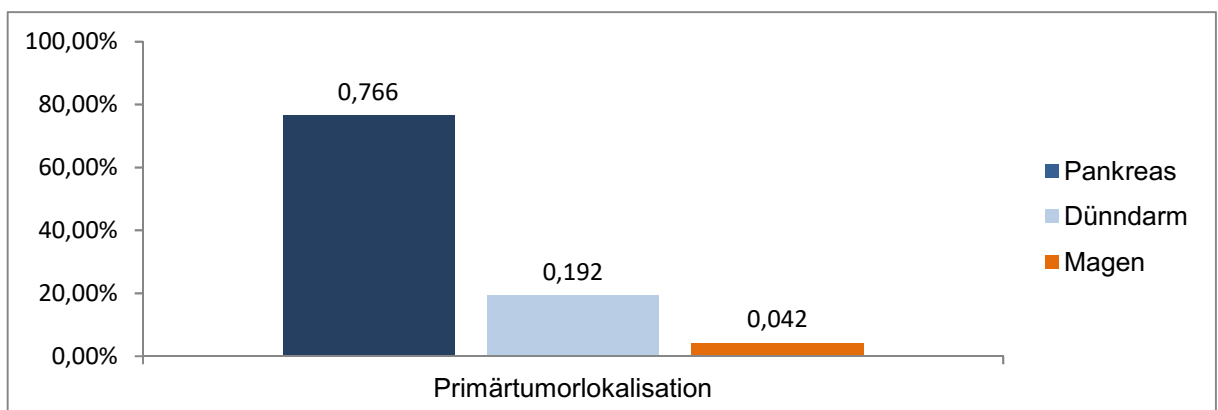


Diagramm 4.1 Verteilung der Primärtumorlokalisation

4.2.4 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Primärtumorgröße (n = 113)

Die durchschnittliche Tumorgröße bei ED lag in unserem Patientenkollektiv bei 3,3 cm (Intervall: 0,2 bis 23,0 cm). Bei der Primärtumorgröße haben wir in unserem Patientenkollektiv einen Cut-Off-Wert bei 3,0 cm gesehen, wobei 75 Patienten (66,4%) eine Primärtumorgröße $\leq 3,0$ cm und 38 Patienten (33,6%) eine Primärtumorgröße $> 3,0$ cm hatten. Bei sieben Patienten konnte keine Angaben zur Primärtumorgröße eruiert werden. Die Patienten mit einer Primärtumorgröße $\leq 3,0$ cm (5-JÜR bei 55,7%) wiesen gegenüber den Patienten mit einer Primärtumorgröße $> 3,0$ cm (5-JÜR bei 44,2%) einen signifikanten Überlebens-vorteil auf ($p = 0,009$) (► Tabelle 4.4).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Primärtumorgröße bei ED (n = 113)					
$\leq 3,0$ cm	75 (66,4)	61 (87,1)	49 (70,0)	39 (55,7)	$p = 0,009$
$> 3,0$ cm	38 (33,6)	35 (81,4)	25 (58,1)	19 (44,2)	

Tabelle 4.4 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorgröße

4.2.5 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Tumorfunktionalität (n = 120)

In unserem Patientenkollektiv wiesen 52,5% (n = 63) der Patienten einen funktionell -inaktiven Tumor auf. Insgesamt 47,5% (n = 57) hingegen hatten einen funktionell-aktiven Tumor. Hiervon hatten 6 Patienten ein Gastrinom, 43 Patienten ein Insulinom, 5 Patienten ein VIPom und 3 Patienten ein Karzinoid-Syndrom. Die Patientengruppe mit einem funktionell-aktiven Tumor zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,001$) gegenüber den Patienten mit funktionell-inaktiven Tumoren. Die 5-JÜR der funktionell-aktiven NEN lag bei 62,5% (n = 35), während die funktionell-inaktiven NEN nur eine 5-JÜR von 40,6% (n = 26) aufwiesen (► Tabelle 4.5).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Funktionalität (n = 120)					p = 0,001
aktiv	57 (47,5)	50 (89,3)	45 (80,3)	35 (62,5)	
inaktiv	63 (52,5)	52 (81,2)	34 (53,1)	26 (40,6)	

Tabelle 4.5 Überlebenszeit in Abhängigkeit der Tumorfunktionalität

4.2.6 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Gradings (n = 65)

Bei 55 Patienten war eine Aussage zum Grading anhand des KI67/MIB-1-Index aufgrund der fehlenden Werte nicht möglich. Bei den übrigen Patienten ergab sich bei der Betrachtung der Proliferationsrate bzw. der KI67-/MIB1-Werte folgende Verteilung: 19 Patienten (29,2%) wiesen eine Proliferationsrate von $\leq 2\%$ (G1) auf, 36 Patienten (55,4%) eine Proliferationsrate von 2-20% (G2) und 10 Patienten (15,4%) eine Proliferationsrate von $\geq 20\%$ (G3). Bei den insgesamt 65 Patienten, bei denen ein KI67/MIB1-Wert vorlag, zeigte sich ein deutlich signifikanter Überlebensvorteil ($p = < 0,0001$) für die G1- Gruppe gegenüber der G2- und G3- Gruppe (► Tabelle 4.6).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Grading (n = 65)					p = < 0.0001
G1 ($\leq 2\%$)	19 (29,2)	17 (89,5)	10 (52,6)	8 (15,4)	
G2 (2-20%)	36 (55,4)	33 (91,7)	28 (77,8)	22 (61,1)	
G3 (> 20%)	10 (15,4)	6 (60,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	

Tabelle 4.6 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Gradings

4.2.7 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Resektionsstatus (n = 71)

Eine eindeutige Angabe zum Resektionsstatus war nur bei 71 Patienten dokumentiert. Bei 54 dieser Patienten (76,1%) wurde eine R₀-Resektion, bei den übrigen 17 Patienten (23,9%) nur eine R₁-Resektion erreicht. In der statistischen Auswertung ergab sich hierbei ein signifikanter Überlebensvorteil (p = 0,024) für die R₀-resizierten Patienten gegenüber den Patienten mit einer R₁-Resektion. In unserem Patientenkollektiv ergab sich eine 5-JÜR von 66,7% der Patienten mit R₀-Resektion (n = 36) und eine 5-JÜR von 35,3% der Patienten mit R₁-Resektion (n = 6) (► Tabelle 4.7).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Resektionsstatus (n = 71)					
R ₀	54 (76,1)	48 (88,9)	43 (79,6)	36 (66,7)	
R ₁	17 (23,9)	14 (82,3)	8 (47,0)	6 (35,3)	p = 0,024

Tabelle 4.7 Überlebenszeit in Abhängigkeit des Resektionsstatus

4.2.8 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen (n = 120)

In unserem Patientenkollektiv hatten 44,2% der Patienten (n = 53) histopathologisch nachgewiesene Lymphknotenmetastasen, wohingegen 55,8% der Patienten (n = 67) keinen Befall der Lymphknoten hatten. In der statistischen Analyse ergab sich für die Patienten mit fehlender Lymphknotenmetastasierung ein eindeutiger Überlebensvorteil (p = 0,006). Die 5-JÜR der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen lag in unserer Kohorte bei 56,7% (n = 38), die 5-JÜR der Patienten mit Lymphknotenmetastasen bei 43,4% (n = 23) (► Tabelle 4.8).

4.2.9 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Fernmetastasen (n = 120)

Bei 39,2% der Patienten (n = 47) wurden Fernmetastasen nachgewiesen. Dahingegen hatten 60,8% der Patienten (n = 73) keine Fernmetastasen. In der statistischen Analyse hatten die Patienten ohne Nachweis von Metastasen einen signifikanten Überlebensvorteil ($p = 0,001$). In unserem Patientenkollektiv resultierte daraus eine 5-JÜR von 58,9% bei den Patienten ohne Metastasen (n = 43), hingegen jedoch nur noch eine 5-JÜR von 38,3% bei Patienten mit Metastasen (n = 18) (► Tabelle 4.8).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
LK-Metastasen (n = 120)					
vorhanden	53 (44,2)	42 (79,2)	29 (54,7)	23 (43,4)	p = 0,006
nicht vorhanden	67 (55,8)	60 (89,5)	50 (74,6)	38 (56,7)	
Fernmetastasen (n=120)					
vorhanden	47 (39,2)	38 (80,8)	24 (51,1)	18 (38,3)	p = 0,001
nicht vorhanden	73 (60,8)	64 (87,7)	55 (75,3)	43 (58,9)	

Tabelle 4.8 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Lymphknoten- und/oder Fernmetastasen

4.2.10 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Rezidiven (n = 89)

Angaben zu Rezidiven konnten nur bei 89 Patienten gefunden werden. Bei insgesamt 14 (15,7%) der 89 Patienten war ein eindeutiges Rezidiv in der Nachsorge beschrieben worden. Bei den übrigen 75 Patienten (84,3%) verlief der weitere Verlauf ohne Nachweis eines Rezidivs. In der statistischen Auswertung wiesen die Patienten ohne Rezidiv einen eindeutigen Überlebensvorteil ($p = 0,028$) gegenüber den Patienten mit Rezidiv-Nachweis auf. Es zeigte sich eine 5-JÜR von 53,3% (n = 40) bei den Patienten ohne Rezidiv und eine 5-JÜR von 42,8% (n = 6) bei den Patienten mit Rezidiv (► Tabelle 4.9).

	Gesamt Patienten n (%)	1 JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
Rezidiv (n = 89)					
Vorhanden	14 (15,7)	13 (92,8)	9 (64,3)	6 (42,8)	
nicht vorhanden	75 (84,3)	63 (84,0)	50 (66,7)	40 (53,3)	p = 0,028

Tabelle 4.9 Überlebenszeit in Abhängigkeit von Rezidiven

4.2.11 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation (n = 115)

Um eine Aussage über die Überlebenszeit in Abhängigkeit von der WHO-Klassifikation (2010) zu treffen, hatten wir zunächst unsere Patienten in drei WHO-Gruppen (G1 = neuroendokrine Tumore (NET G1), G2 = neuroendokrine Tumore (NET G2) und G3 = neuroendokrine Karzinome (NEC G3)) eingeteilt. In 5 Fällen konnte auch nachträglich keine Einteilung mehr aufgrund der nur rudimentär vorhandenen Daten vorgenommen werden. Unser Patientenkollektiv verteilte sich dabei wie folgt: 48 der Patienten (41,7%) sind in der WHO-Gruppe G1, 49 der Patienten (42,6%) in der WHO-Gruppe G2 und 18 der Patienten (15,7%) in der WHO-Gruppe G3. In der statistischen Auswertung zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil ($p = <0.0001$) bei den Patienten der WHO-Gruppe G1 (5-JÜR von 66,7%, $n = 32$) gegenüber der WHO-Gruppe G2 (5-JÜR von 46,9%, $n = 23$) gefolgt von der WHO-Gruppe G3 (5-JÜR von 22,2%, $n = 4$) (► Tabelle 4.10 und Diagramm 4.2).

4.2.12 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der TNM-Klassifikation (n = 120)

Die Patienten wurden zunächst in die entsprechenden *Stage Disease* der TNM-Klassifikation eingeteilt (► Tabelle 1.3) und dann in drei Gruppen zusammengefasst, so dass die *Stage Disease* I und IIa in Gruppe 1, die *Stage Disease* IIb-IIIb in Gruppe 2 und die *Stage Disease* IV in Gruppe 3 subsummiert wurden. Insgesamt ließen sich 43,3% ($n = 52$) der Patienten der Gruppe 1 (*Stage Disease* I und IIa), 17,5% ($n = 21$) der Patienten der Gruppe 2 (*Stage Disease* IIb-IIIb) und 39,2% ($n = 47$) der Patienten der Gruppe 3 (*Stage Disease* IV) zuordnen. Bezogen auf das Überleben zeigte sich

ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) in der Gruppe 1 gegenüber den Gruppen 2 und 3. Die 5-JÜR der Gruppe 1 betrug noch 59,6% ($n = 31$), wohin gegen die 5-JÜR in Gruppe 2 noch 57,1% ($n = 12$) und in Gruppe 3 nur noch 38,3% ($n = 18$) betrug (► Tabelle 4.10 und Diagramm 4.2).

	Gesamt Patienten n (%)	1-JÜR n (%)	3-JÜR n (%)	5-JÜR n (%)	p (log-rank Test)
WHO-Klassifikation (n = 115)					
G1	48 (41,7)	45 (93,7)	40 (83,3)	32 (66,7)	
G2	49 (42,6)	41 (83,7)	30 (61,2)	23 (46,9)	
G3	18 (15,7)	11 (61,1)	4 (22,2)	4 (22,2)	$p = < 0,0001$
TNM-Klassifikation (n = 120)					
Gruppe 1 (I-IIa)	52 (43,3)	48 (92,3)	41 (78,8)	31 (59,6)	
Gruppe 2 (IIb-IIIb)	21 (17,5)	16 (76,2)	14 (66,7)	12 (57,1)	
Gruppe 3 (IV)	47 (39,2)	38 (80,8)	24 (51,1)	18 (38,3)	$p = 0,001$

Tabelle 4.10 Überlebenszeit in Abhängigkeit der WHO- und der TNM-Klassifikation

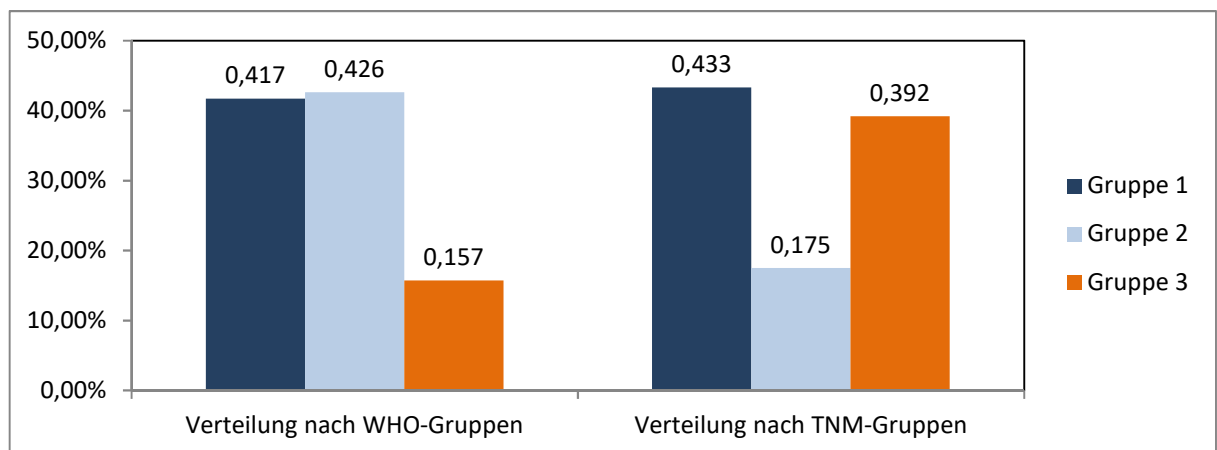


Diagramm 4.2 Verteilung nach WHO- und TNM-Klassifikation

4.3 Prognosefaktoren bezogen auf die Primärtumorlokalisation (Magen vs. Pankreas vs. Dünndarm)

Im nachfolgenden Abschnitt soll herausgearbeitet werden, ob die Primärtumorlokalisation (Magen, Pankreas, Dünndarm) eine Rolle für die Beurteilung der Prognose spielen. Hierzu wurden die bereits oben genannten Faktoren (Alter bei ED, Geschlecht, Tumorgröße bei ED, Funktionalität, Grading, Resektionsstatus, Vorhandensein von Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen, Auftreten von Rezidiven, Einteilung in die WHO- und TNM-Klassifikation) erneut statistisch untersucht, wobei diesmal die Faktoren in Bezug zur Primär-tumorlokalisation gesetzt wurden. Im folgenden Abschnitt werden nur die signifikanten Ergebnisse bzw. die Ergebnisse mit einem eindeutigen Trend detailliert aufgeführt.

4.3.1 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

mit signifikanten Ergebnissen:

Bei der statistischen Analyse zeigten folgende Prognosefaktoren eine Abhängigkeit zur Tumorlokalisation:

- Funktionalität des Tumors (funktionell-aktiv vs. funktionell-inaktiv),
- Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen,
- Einteilung in die WHO-Klassifikation.

In Bezug auf die Funktionalität zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,001$) im Vergleich der einzelnen Primärtumorlokalisationen untereinander. In der Gruppe der NEN des Pankreas sind signifikant mehr funktionell-aktive Tumore (56,5%) zu verzeichnen, als in der Gruppe der NEN des Dünndarms (21,7%) und des Magen (0%) (► Tabelle 4.11).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
Funktionalität (n = 120)					
aktiv	57 (47,5)	0 (0)	52 (56,5)	5 (21,7)	
inaktiv	63 (52,5)	5 (100)	40 (43,5)	18 (78,3)	p = 0,001

Tabelle 4.11 Tumorfunktionalität in Abhängigkeit der Tumorlokalisation

Auch im Vergleich der Häufigkeit des Vorhandenseins von Lymphknoten-metastasen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,0547$). Die Patienten mit einer NEN des Dünndarms (65,2%) hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer NEN des Pankreas (40,2%) und des Magen (20,0%) signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen (► Tabelle 4.12).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
LK-Metastasen (n=120)					
Vorhanden	53 (44,2)	1 (20,0)	37 (40,2)	15 (65,2)	
nicht vorhanden	67 (55,8)	4 (80,0)	55 (59,8)	8 (43,8)	$p = 0,0547$

Tabelle 4.12 Lymphknoten- und Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Bei der Einteilung in die WHO-Gruppen entsprechend der WHO-Klassifikation von 2010 in die drei Gruppen (G1 = neuroendokrine Tumore (NET G1), G2 = neuroendokrine Tumore (NET G2) und G3 = neuroendokrine Karzinome (NEC G3)) zeigte sich ebenfalls eine Korrelation in Bezug zu den Primärtumorlokalisationen. Es fiel auf, dass 87,0% der Patienten mit einer NEN des Dünndarms in der WHO-Gruppe 2 und 3 sind, jedoch nur 50,6% der Patienten mit einer NEN des Pankreas ($p = 0,0256$) (► Tabelle 4.13).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
WHO-Klassifikation (n = 115)					
G1	48 (41,7)	2 (40,0)	43 (49,4)	3 (13,0)	
G2	49 (42,6)	0 (0)	31 (35,6)	18 (78,3)	
G3	18 (15,7)	3 (60,0)	13 (15,0)	2 (8,7)	$p = 0,0256$

Tabelle 4.13 WHO-Klassifikation in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

4.3.2 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation mit eindeutigem Trend:

Keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen eindeutigen Trend zeigten die folgenden untersuchten Prognosefaktoren:

- Alter bei Erstdiagnose,
- Vorhandensein von Fernmetastasen,
- Einteilung in die TNM-Klassifikation.

Bei dem Alter bei ED hatten wir einen Cut-Off-Wert bei 50 Jahren gesehen. Im Vergleich der Primärtumorlokalisationen untereinander zeigte sich hier ein eindeutiger Trend ($p = 0,0882$). In der Gruppe der NEN des Pankreas zeigte sich, dass die Patienten hier im Vergleich (Magen = 25,0% und Dünndarm = 21,7%) mit 46,0% verhältnismäßig häufig in der Gruppe der < 50jährigen repräsentiert waren (► Tabelle 4.14).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
Alter bei ED (n = 120)					
< 50 Jahre	46 (40,4)	1 (25,0)	40 (46,0)	5 (21,7)	
≥ 50 Jahre	68 (59,6)	3 (75,0)	47 (54,0)	18 (78,3)	$p = 0,0882$

Tabelle 4.14 Alter bei ED in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Vergleicht man die Häufigkeit des Vorhandenseins von Fernmetastasen in Bezug auf die Primärtumorlokalisationen untereinander zeigte sich ein weiterer Trend ($p = 0,1643$). Patienten mit einer NEN des Dünndarms (56,5%) hatten weitaus häufiger Fernmetastasen als eine NEN des Magens (40,0) oder des Pankreas (43,8%) (► Tabelle 4.15).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
Fernmetastasen (n = 120)					
vorhanden	47 (39,2)	2 (40,0)	32 (34,8)	13 (56,5)	
nicht vorhanden	73 (60,8)	3 (60,0)	60 (65,2)	10 (43,5)	p = 0,1643

Tabelle 4.15 Fernmetastasen in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

Ein weiterer Trend veranschaulicht Tabelle 4.16: Während Patienten mit einer NEN des Magens (60,0%) oder einer NEN des Pankreas (47,8%) häufiger in Gruppe 1 (*Stage Disease I und IIa*) zu finden waren, so waren NEN des Dünndarms (56,6%) häufiger in Gruppe 3 (*Stage Disease IV*) zu finden (► Tabelle 4.16).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
TNM-Klassifikation (n = 120)					
Gruppe 1 (I-IIa)	52 (43,3)	3 (60,0)	44 (47,8)	5 (21,7)	
Gruppe 2 (IIb-IIIb)	21 (17,5)	0 (0)	16 (17,4)	5 (21,7)	
Gruppe 3 (IV)	47 (39,2)	2 (40,0)	32 (34,8)	13 (56,6)	p = 0,1400

Tabelle 4.16 TNM-Klassifikation in Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung

4.3.3 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

ohne eindeutige Korrelation:

Keine eindeutige Relevanz der Prognoseaussage in Bezug zur Primärtumorlokalisation zeigten die folgenden Faktoren (► Tabelle 4.17):

- Geschlecht ($p = 0,3488$),
- Primärtumorgröße ($p = 0,5741$),
- Grading ($p = 0,2117$),
- Resektionsstatus ($p = 0,2674$),
- Auftreten von Rezidiven ($p = 0,4932$).

	Gesamt Patienten n (%)	NEN des Magens n (%)	NEN des Pankreas n (%)	NEN des Dünndarms n (%)	p (Fisher Test)
Geschlecht (n = 120)					
Weiblich	54 (45,0)	1 (20,0)	40 (43,5)	13 (56,5)	p = 0,3488
Männlich	66 (55,0)	4 (80,0)	52 (56,5)	10 (43,5)	
Primärtumorgröße bei ED (n = 113)					
≤ 3 cm	75 (66,4)	4 (80,0)	56 (63,6)	15 (75,0)	p = 0,5741
> 3 cm	38 (33,6)	1 (20,0)	32 (36,4)	5 (25,0)	
Grading (n = 65)					
G1 (≤ 2%)	19 (29,2)	0 (0)	14 (28,0)	5 (41,7)	p = 0,2117
G2 (2-20%)	36 (55,4)	1 (33,3)	29 (58,0)	6 (50,0)	
G3 (> 20%)	10 (15,4)	2 (66,7)	7 (14,0)	1 (8,3)	
Resektionsstatus (n=71)					
R ₀	54 (76,1)	3 (100)	44 (78,6)	7 (58,3)	p = 0,2674
R ₁	17 (23,9)	0 (0)	12 (21,4)	5 (41,6)	
Rezidiv (n = 89)					
Vorhanden	14 (15,7)	1 (20,0)	9 (13,8)	4 (21,1)	p = 0,4932
nicht vorhanden	75 (84,3)	4 (80,0)	56 (86,2)	15 (78,9)	

Tabelle 4.17 Geschlecht, Primärtumorgröße, Grading, R-Status und Rezidivrate in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

4.4 Prognosefaktoren in der multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse wurden mehrere, voneinander unabhängige Tumorcharakteristika für eine NEN-assoziierte schlechtere Prognose mittels Cox-Regressions-Modell erfasst. Folgende Parameter gingen in die multivariate Analyse ein: die Primärtumorlokalisierung (Magen/ Pankreas/ Dünndarm), die Einteilung in die TNM- (*Stage Disease* Gruppe 1 - 3) und die WHO-Klassifikation (Gruppe G1 - G3) sowie die Primärtumorgröße (< 3 cm/ ≥ 3 cm), das Alter bei ED (< 50 Jahre/ ≥ 50 Jahre) und das Geschlecht (weiblich/ männlich).

	Hazard ratio	95%- Konfidenzintervall	p-Wert
Primärtumorlokalisierung (Magen/ Pankreas/ Dünndarm)	0,374	0,11-1,27	0,1084
Stage Disease (Gruppe 1-3)	2,783	1,22-6,34	0,0129
WHO (Gruppe G1-G3)	1,783	0,74-4,29	0,1884
Primärtumorgröße (≤ 3 cm/ > 3 cm)	0,933	0,33-2,66	0,8946
Alter bei ED (> 50 Jahre)	5,352	1,43-20,09	0,0112
Geschlecht (männlich)	3,729	1,43-9,75	0,0062

Tabelle 4.18 Multivariate Analyse für prognostische Tumorcharakteristika

Die Einteilung in die TNM-Klassifikation ($p = 0,0129$), das Alter bei ED ($p = 0,0112$) und das Geschlecht ($p = 0,0062$) sind unabhängige Faktoren. Tabelle 4.18 zeigt, dass eine Einteilung in Gruppe 2 oder 3 in der TNM-Klassifikation, ein Alter > 50 Jahre bei ED und männliche Patienten ein signifikant höheres Risiko haben an ihrer Grunderkrankung zu versterben (► Tabelle 4.18).

5. Diskussion

Nachfolgend sollen die an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf gewonnenen Daten anhand aktueller Literatur diskutiert werden. Dabei soll insbesondere die prognostische Bedeutung einzelner Tumoreigenschaften erörtert werden.

5.1 Unser Patientenkollektiv im Vergleich zur Literatur

Unser Patientenkollektiv ist mit 120 Patienten groß genug um eine signifikante Beurteilung über die von uns untersuchten Prognosefaktoren machen zu können. Im allgemeinen Vergleich zur Literatur zeigte das Patientenkollektiv unserer Studie bezüglich der Geschlechterverteilung (♀45,0%, ♂55,0%; 1,22:1) sowie dem medianen Alter (55 Jahre; Intervall: 22 - 85) vergleichbare Angaben (siehe auch 5.2.1 und 5.2.2). Im Vergleich zur Literatur, ist die Anzahl der Pankreastumore (n = 92) in unserer Studie überproportional größer als die der Dünndarm- (n = 23) und Magentumore (n = 5). Da es sich bei der chirurgischen Klinik am Universitätsklinikum Düsseldorf u.a. um eine spezialisierte Fachabteilung für Pankreastumore bzw. ein Referenzzentrum für chirurgische Erkrankungen des Pankreas handelt, ist das überdurchschnittliche Vorkommen von Pankreastumoren in unserem Patientenkollektiv wahrscheinlich einem Selektionsbias geschuldet (siehe auch 5.2.3). Knapp die Hälfte der Patienten unserer Kohorte zeigte einen funktionell-aktiven Tumor (47,5%). Damit liegt unser Patientenkollektiv genau im Durchschnitt (siehe auch 5.2.5). Auch die durchschnittliche Tumorgöße bei Erstdiagnose unserer Kohorte ist vergleichbar mit den Angaben der Literatur (siehe auch 5.2.4).

5.2 Prognosefaktoren bezogen auf die Überlebenszeit

5.2.1 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Alters bei Erstdiagnose

Das Durchschnittsalter bei ED unseres Patientenkollektivs liegt bei 55 Jahren (Intervall: 22 - 85 Jahre) und ist somit vergleichbar mit dem Durchschnittsalter anderer Studien (Begum et al., 2014; Medrano et al., 2011; Panzuto et al., 2005; Pape et al., 2008). In unserer Studie ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der unter 50-jährigen, gegenüber denen der über 50-jährigen. Dass es sich bei dem Alter bei ED um einen signifikanten Prognosefaktor handelt, wird in vielen vergleichbaren Studien bestätigt (Ahmed et al., 2009; Janson et al., 1997; Strosberg, et al. 2009). Als konkretes Beispiel dient die Arbeit von Panzuto et al.: Hier ist eine 5-JÜR von 85,3% bei den unter 50-jährigen gegenüber einer 5-JÜR von 70,3% bei den über 50-jährigen erfasst worden (Panzuto et al., 2005). Dass die unter 50-jährigen eine bessere Überlebenschance aufweisen, geht u.a. mit der Tatsache einher, dass junge Patienten generell einen besseren physiologischen Allgemeinzustand haben als ältere Patienten (Panzuto et al., 2005).

5.2.2 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Geschlecht

Sowohl die Geschlechterverteilung (♀45,0%, ♂55,0%; 1,22:1) des vorliegenden Patientenkollektivs, als auch die Beobachtung zur Überlebenszeit in Abhängigkeit zum Geschlecht ist vergleichbar mit denen der Literatur. Es zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Begum et al., 2014; Modlin et al., 2003; Pape et al., 2008). Das Geschlecht ist somit, in Bezug auf die Überlebensprognose der Patienten, kein geeigneter Prognosefaktor.

5.2.3 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit in Betrachtung der Primärtumorlokalisationen. In unserer Studie hatten die NEN des Magens die ungünstigste Prognose (5-JÜR: 0%), gefolgt von den NEN des Dünndarms (5-JÜR: 39,1%) und denen des Pankreas (5-JÜR: 56,5%). In der Literatur gibt es hierzu sehr unterschiedliche Angaben. Zwar sind sich die meisten Autoren darüber einig, dass es Unterschiede der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Primärtumorlokalisation gibt, allerdings herrscht Unstimmigkeit

darüber, welche Primärtumorlokalisationen dabei bessere bzw. schlechtere Überlebenschancen aufweisen. So zeigen zum Beispiel in einer Studie von Onaitis et al. die NEN des Duodenums (10-JÜR: 62%) eine bessere Überlebensprognose als die NEN des Magens (10-JÜR: 56%). Die NEN des Pankreas hingegen, haben in derselben Studie - im Gegensatz zu unserem Patientenkollektiv - die schlechteste Prognose (10-JÜR: 10%) (Onaitis et al., 2000). Auch in anderen Studien werden die NEN mit Sitz im Pankreas als die Tumore mit der schlechtesten Prognose angesehen. In einer Studie von Panzuto et al. zum Beispiel zeigen die NEN des Pankreas eine 5-JÜR von 62% wohingegen die NEN des Dünndarms eine 5-JÜR von 89,9% aufweisen (Panzuto et al., 2005). Laut der Autoren liegt das daran, dass Tumore des Pankreas noch mit weiteren prognostisch ungünstigen Eigenschaften wie niedriger Differenzierungsgrad, größerer Tumordurchmesser und deren Zusammenhang mit einer erhöhten Neigung zur Metastasenbildung vergesellschaftet sind (Onaitis et al., 2000; Panzuto et al., 2005).

Es gibt aber auch repräsentative Studien die ähnliche Ergebnisse aufführen, wie sie in unserer Arbeit zu finden sind. So zum Beispiel in der Arbeit von Begum et al.. Hier zeigt sich ebenfalls ein signifikanter primärtumorlokalisationsabhängiger Unterschied, wobei die NEN des Pankreas (5-JÜR: 65%) deutlich besser abschneiden als die NEN des Dünndarms (5-JÜR: 30%) (Begum et al., 2014).

Die Gegebenheit, dass in unserer Studie die Patienten mit einer NEN im Pankreas die höchsten 5-JÜR aufweisen, kann zum einem mit der hohen Anzahl der Pankreastumore und der vergleichsbar niedrigen Anzahl der Dünndarm- und Magentumore in unserem Patientenkollektiv liegen, zum anderen aber auch an dem oben genannten Selektionsbias der chirurgischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Eine weitere Erklärung für die Diskrepanz zwischen unseren Beobachtungen und denen der Literatur ist die ungleiche Verteilung der Tumorentitäten des Pankreas und deren unterschiedlichen Wachstumsverhalten in unserem Patientenkollektiv. Insulinome sind meist kleine Tumore und haben ein eher benignes Verhalten im Gegensatz zu Gastrinomen, Glukagonomen und Vipomen die meist als große Tumore imponieren und generell eine ungünstigere Prognose haben (Schott et al., 2011). Im Universitätsklinikum Düsseldorf wurden in dem beobachteten Zeitraum überdurchschnittlich viele Insulinome behandelt (43 von insgesamt 92 NEN des Pankreas), sodass hier fälschlicherweise ein allgemein besseres Outcome der Pankreastumore zu beobachten sein könnte.

Darüber hinaus ist ein konkreter Vergleich der Tumorlokalisationen in der Literatur

nur eingeschränkt möglich. Je nach landesüblicher anatomischer Einteilung ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Zuordnung der Primärtumor-lokalisierungen im gastroenteropankreatischen System. Außerdem werden die NEN in vielen Studien in Vorderdarm-, Mitteldarm und Hinterdarntumore zusammen-gefasst und allgemein betrachtet. Ein direkter Vergleich wie sie für unsere Arbeit erforderlich ist (Magen vs. Dünndarm vs. Pankreas), ist daher nur in selten Fällen möglich.

5.2.4 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Primärtumorgröße

Ein weiterer signifikanter Überlebensvorteil ergab sich in unserem Patienten-kollektiv bei den Patienten die einen kleineren Tumordurchmesser aufwiesen (5-JÜR bei 55,7% vs. 5-JÜR bei 44,2%). Unser Cut-off-Wert lag bei 3,0 cm. Auch wenn andere Arbeiten unterschiedliche Cut-off-Werte benutzten, kommt es zu einer Übereinstimmung unseres Ergebnisses mit den Ergebnissen anderer Studien: Eine kleinerer Tumordurchmesser ist mit einem besseren Outcome assoziiert, sodass es sich bei der Tumorgröße um einen entscheidenden Faktor für die Aussage der Prognose handelt (Cho et al., 2013; Medrano et al., 2011; Pape et al., 2008; Panzuto et al., 2005). Panzuto et al. beobachteten in ihrer Studie zum Beispiel eine 5-JÜR von 88,8% bei Tumoren mit einer Größe von < 3,0 cm und eine 5-JÜR von nur 65,7% bei Tumoren mit einer Größe von > 3,0 cm (Panzuto et al., 2005). Ein Grund für diese Beobachtung ist, dass die Metastasierungsneigung von Tumoren im Allgemeinen von ihrer Größe abhängt. Tumore mit einem Durchmesser von < 1cm neigen eher selten zur Metastasenbildung, während Tumore mit einem Durchmesser von > 2cm häufig metastasieren (Cho et al., 2013; Zuetenhorst und Taal, 2005).

5.2.5 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der Tumorfunktionalität

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patientengruppe mit funktionell-aktiven Tumoren (5-JÜR: 62,5%) gegenüber Patienten mit funktionell-inaktiven Tumoren (5-JÜR: 40,6%). Diese Beobachtung teilen u. a. auch die Arbeiten von Pape et al. und Wang et al. (Pape et al., 2008; Wang et al., 2011). In einer Arbeit von Martin-Perez et al. lag jedoch ein anderes Ergebnis vor: Für die Autoren ist die Funktionalität des Tumors kein signifikanter Prognosefaktor. Dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund der stark unterschiedlichen

Verteilung der Patienten in der Gruppe der funktionell-aktiven versus funktionell-inaktiven NEN in dieser Arbeit zu vernachlässigen (Martin-Perez et al., 2013).

Eine mögliche Begründung für die Beobachtung unseres signifikanten Ergebnisses ist, dass die Patienten die eine klinische Symptomatik aufweisen, aufgrund der subjektiven Beschwerden, eher einen Arzt aufsuchen und somit schneller eine zielführende Diagnostik bzw. Therapie erhalten, als Patienten bei denen sich der Tumor stumm präsentiert. Denn obwohl die Inzidenz der funktionell-inaktiven Tumore aufgrund der Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten gestiegen ist, sind viele NEN immer noch Zufallsbefunde und bei Erstdiagnose häufig bereits metastasiert (Klöppel et al., 2004; Bilimoria et al., 2007). Ein anderer Erklärungsansatz für das bessere Outcome der Patienten mit funktionell-aktiven Tumoren unseres Patientenkollektivs, ist die hohe Anzahl der Insulinome. Insgesamt 91,2% der funktionell-aktiven Tumore in unserer Studie waren Insulinome und diese verhalten sich in 85-90% der Fälle benigne (Amthauer und Plöckinger, 2007).

5.2.6 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Gradings

Das Grading zählt zu den wichtigsten Faktoren bei der Beurteilung NEN, wobei das Grading durch die Mitoserate oder immunhistochemisch durch den KI67-/MIB-1-Proliferationsindex bestimmt wird.

Bei der Betrachtung des Gradings bzw. der KI67-/MIB1-Werte unserer Patienten ergab sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten mit einer niedrigen Proliferationsrate gegenüber den Patienten mit einer hohen Proliferationsrate. In der Literatur existieren zahlreiche Untersuchungen an verschiedenen Tumorentitäten, in denen die Bedeutung des proliferationsabhängigen Grading als Faktor für die Prognose und Mortalität gezeigt werden konnte. So ist zum Beispiel in den Studien von Cho et al. und Medrano et al. zu entnehmen, dass die Patienten mit einem Proliferationsindex von 2 - 20% (G2) und einem Proliferationsindex > 20% (G3) eine wesentlich schlechtere Prognose aufweisen, als die Patienten mit einem Proliferationsindex von \leq 2% (G1) (Cho et al., 2013; Medrano et al., 2011). Auch andere Arbeiten belegen, dass das KI-67-basierte Grading hochsignifikant mit der Überlebensprognose korreliert und zu den bedeutendsten Prognosefaktoren zählt (Begum et al., 2014; Maasberg et al., 2011; Pape et al., 2008; Strosberg et al., 2009). Konkret zeigt zum Beispiel die Arbeit von Panzuto et al. eine 5-JÜR von 90,1% bei Patienten mit einem Proliferationsindex von \leq 2% (NET G1) und eine 5-JÜR von 53,5% bei Patienten mit einem Proliferationsindex > 2% (NET G2 und NEC G3) (Panzuto et

al., 2005). Obgleich eine Studie von Jann et al. nur die Mitteldarm- und Hinterdarntumore betrachtet, dokumentiert auch diese Arbeit eine tumorspezifische 5-JÜR bei neuroendokrinen Tumoren G1 (NET G1) von 93,8%, bei neuro-endokrinen Tumoren G2 (NET G2) von 83,0% und eine 5-JÜR bei neuroendokrinen Karzinomen G3 (NEC G3) von 50% (Jann et al., 2011). Auch wenn den Vergleichsstudien nicht allen der gleiche Cut-off-Wert zugrunde gelegt wurde (Proliferationsindex $\leq 2\%$ vs. $> 2\%$ bzw. $\leq 2\%$ vs. $2 - 20\%$ vs. $> 20\%$) sind die Autoren sich einig, dass das proliferationsabhängige Grading hochsignifikant mit der Überlebensprognose korreliert.

5.2.7 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit des Resektionsstatus

In der Untersuchung des Resektionsstatus in unserem Patientenkollektiv ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die R₀-resezierten Patienten (5-JÜR: 66,7%) gegenüber den Patienten mit R₁-Resektion (5-JÜR: 35,3%). Auch in der Literatur wird eine chirurgische Resektion des Primärtumors als einer der wichtigsten Prognosefaktoren der NEN aufgeführt (Begum et al., 2014; Martin-Perez et al., 2013; Medrano et al., 2011; Pape et al. 2008). In der Arbeit von Begum et al. lag die 5-JÜR der operierten Patienten bei 82% und die 5-JÜR der nicht operierten Patienten bei 61% (Begum et al., 2014). Ist der Tumor komplett resektabel und sind keine Metastasen vorhanden, ist sogar eine Heilung möglich. Ebenso kann aber auch eine Reduktion der Tumormasse bei funktionell-aktiven Tumoren bereits zu Symptomlinderung führen (Ahmed et al., 2009; Begum et al., 2014). Auch wenn die Operabilität eines Tumors von vielen Faktoren (Lokalisation, Tumorgröße, Malignitätsgrad, Vorhandensein von Metastasen) abhängt, sollte deshalb eine vollständige Resektion des Tumors immer in Erwägung gezogen werden (Schott et al., 2011).

5.2.8 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Lymphknotenmetastasen

Ein weiterer eindeutiger Überlebensvorteil ergab sich in unserer Arbeit bei den Patienten mit fehlender Lymphknotenmetastasierung (5-JÜR: 43,4% ohne LK-Metastasierung, 5-JÜR: 56,7% bei LK-Metastasierung). In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse zu finden. In der Studie von Cho et al. sowie in der Studie von Begum et al. beobachteten die Autoren ebenfalls, dass der Befall von Lymphknoten eine wichtige Rolle für die Überlebensprognose spielt (Begum et al., 2014; Cho et al., 2013). Auch in der Arbeit von Panzuto et al. sind bessere 5-JÜR (96,1%) bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zu verzeichnen als bei Patienten bei denen Lymphknotenmetastasen vorliegen (77,0%) (Panzuto et al., 2005). Darüber hinaus scheinen auch eine Lymphangiainvasion und eine Perineuralscheiden-infiltration von Bedeutung zu sein (Cho et al., 2013).

5.2.9 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Fernmetastasen

Obwohl NEN eher ein langsames Wachstum aufweisen, sind sie bei Erstdiagnose bereits oft metastasiert. Das am häufigsten von Metastasen betroffene Organ bei NEN ist mit Abstand die Leber (Rindi et al., 2006; Rindi et al., 2007). Bei der Untersuchung unseres Patientenkollektivs in Bezug auf das Vorhandensein von Fernmetastasen ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten ohne Fernmetastasen (5-JÜR: 58,9%) gegenüber den Patienten die Fernmetastasen (5-JÜR: 38,3%) aufweisen. Der Auffassung, dass eine Fernmetastasierung ein entscheidender Faktor bei der Prognosebeurteilung darstellt, sind auch etliche andere Autoren (Medrano et al., 2011; Panzuto et al., 2005; Pape et al., 2008; Rindi et al., 2007; Sarmiento et al., 2003; Strosberg et al., 2009). Über die Jahre hinweg wird bezüglich der Überlebenszeit in Abhängigkeit der Fernmetastasierung von gleichen Ergebnissen berichtet. In der Arbeit von Modlin et al. von 2003 wird aufgezeigt, dass beim Auftreten von Lebermetastasen, nur noch von einer 5-JÜR von 50-60% auszugehen ist, verglichen mit 60-70% bei nicht metastasierten neuroendokrinen Neoplasien (Modlin et al., 2003). Panzuto et al. verzeichnen in ihrer Arbeit von 2005 eine 5-JÜR von 73,3% bei Patienten mit Lebermetastasen, gegenüber einer 5-JÜR von 96,1% bei Patienten ohne Lebermetastasen (Panzuto et al., 2005). Auch Schott et al. im Jahr 2011 beschreiben diese Beobachtung. Die Autoren berichten sogar von einer allgemeinen 10-JÜR von über 90% bei Patienten

ohne Lebermetastasen gegenüber einer 10-JÜR von nur noch 50% bei Patienten mit Lebermetastasen (Schott et al., 2011). Je nach Studienlage kann so die 5-JÜR von 30% ohne Resektion auf 60 - 80% nach durchgeführter Metastasenresektion ansteigen (Schott et al., 2011; Steinmüller et al., 2008; Touzios et al., 2005). Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist, dass Lebermetastasen zu Leberinsuffizienz führen können. Außerdem kann beim Vorhandensein von Lebermetastasen die Konzentrationen der entsprechenden aktiven Hormone im Blut ansteigen und dadurch zu einer Erhöhung der symptomassoziierten Komplikationen führen. Aufgrund der hochsignifikanten Korrelation der Überlebensprognose mit dem Vorhandensein von Lebermetastasen, ist deshalb eine Metastasenresektion in jedem Fall in Erwägung zu ziehen (Amthauer und Plöckinger, 2007).

5.2.10 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit von Rezidiven

Bei der Untersuchung unseres Patientenkollektivs ergab sich eine Korrelation zwischen der Überlebenszeit und dem Vorhandensein von Rezidiven. Die Patienten ohne Auftreten eines Rezidiv haben eine eindeutig günstigere Überlebensprognose (5-JÜR: 53,3%) als die Patienten die ein Rezidiv entwickelten (5-JÜR: 42,8%). Aufgrund der mangelnden Datenlage konnte die Wertigkeit dieses Prognosefaktors nicht validiert werden. Bei der Betrachtung der Aussagekraft dieses Prognose-faktors sollte zudem bedacht werden, dass Patienten die durch einen einfachen chirurgischen oder endoskopischen Eingriff R₀-reseziert werden konnten, zur weiteren Beobachtung zum Teil in peripheren Krankenhäusern überwiesen wurden, sodass keine weitere Betreuung an unserer Klinik mehr stattfand und es somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse gekommen sein kann. Dennoch ist die Annahme, dass das Auftreten eines Rezidivs mit einer schlechteren Überlebensprognose einhergeht plausibel.

5.2.11 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der WHO-Klassifikation

Eine der wichtigsten Prognosefaktoren zur Einschätzung der Überlebenszeit bietet die Einteilung in die verschiedenen Wachstumsgruppen nach der WHO-Klassifikation 2010 (G1 = neuroendokrine Tumore (NET G1), G2 = neuroendokrine Tumore (NET G2) und G3 = neuroendokrine Karzinome (NEC G3)). In unserer Studie zeigte sich ein hochsignifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten der WHO-Gruppe G1 (5-JÜR: 66,7%), gegenüber der WHO-Gruppe G2 (5-JÜR: 46,9%) bzw.

der WHO-Gruppe G3 (5-JÜR: 22,2%). Bei der Wertigkeit der WHO-Einteilung bezogen auf die Überlebensprognose sind sich die Autoren einig: G1-Tumore zeigen ein besseres Outcome gegenüber den G2- und G3-Tumoren (Begum et al., 2014; Panzuto et al., 2005; Pape et al., 2008; Strosberg et al., 2009). Strosberg et al. beobachten zum Beispiel eine 5-JÜR von 87% bei den G1-Tumoren, eine 5-JÜR von 38% bei den G2-Tumoren und eine 5-JÜR von 0% bei den G3 Tumoren (Strosberg et al., 2009). Auch Begum et al. verzeichneten eine 5-JÜR von 88% für G1-Tumore, 82% für G2-Tumore und 33% für G3-Tumore (Begum et al., 2014). Da die WHO-Einteilung stark mit dem proliferationsabhängigen Grading korreliert, ist sie letztendlich ein Ausdruck der Wachstumsfreudigkeit des Tumors und deshalb einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei der Beurteilung der Überlebenszeit von neuroendokrinen Neoplasien.

5.2.12 Überlebenszeit nach Diagnosestellung in Abhängigkeit der TNM-Klassifikation

Zur Vereinfachung der Einteilung in die TNM-Klassifikation haben wir die *Stage Disease I* und *Ia* und die *Stage Disease IIb-IIIb* zusammengefasst, sodass letztendlich das gesamte Patientenkollektiv in drei Gruppen eingeteilt werden konnte. Bei der Auswertung der Daten ergab sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Gruppe 1 (5-JÜR: 59,6%) gegenüber den Gruppen 2 (5-JÜR: 57,1%) und 3 (5-JÜR: 38,3%).

Obwohl in der Literatur nur wenige vergleichbare Studien bezüglich der Überlebensprognose bezogen auf die TNM-Klassifikation zu finden sind, zeichnet sich dennoch die gleiche Tendenz ab: Die Einteilung der NEN in die TNM-Klassifikation korreliert mit der Überlebensprognose (Anlauf et al., 2011; Pape et al., 2008; Rindi et al., 2006). Begründet kann diese Tatsache mit dem schlüssigen Aufbau der TNM-Klassifikation. Sie beinhaltet u.a. Angaben zur Tumorgroße, zum Lymphknotenstatus und zum Auftreten von Fernmetastasen. Diese Tumorcharakteristika korrelieren bei alleiniger Betrachtung bereits mit der Überlebensprognose, sodass die TNM-Klassifikation als eine Zusammensetzung dieser Eigenschaften ebenfalls eine signifikante Aussage bezüglich der Überlebenszeit treffen kann.

5.3 Prognosefaktoren bezogen auf die Primärtumorlokalisation (Magen vs. Pankreas vs. Dünndarm)

5.3.1 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation mit signifikanten Ergebnissen:

Eindeutige Korrelationen zwischen den Prognosefaktoren und der Primärtumorlokalisation zeigten sich in unserem Patientenkollektiv bei der Betrachtung folgender Parameter:

- Funktionalität des Tumors (funktionell-aktiv vs. funktionell-inaktiv),
- Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen,
- Einteilung in die WHO-Klassifikation.

Bei der Untersuchung der Tumorfunktionalität zeigte sich in unserer Studie ein signifikanter Unterschied im Vergleich der einzelnen Primärtumorlokalisationen. Die NEN des Pankreas waren signifikant häufiger funktionell-aktiv, als die Neoplasien des Dünndarms und die des Magens. Diese Beobachtung machten bereits etliche andere Autoren. Sie zeigten jeweils ein ähnliches Verteilungsmuster der hormonaktiven Tumore im gastroenteropankreatischen System. Auch in ihren Ergebnissen befand sich der Großteil der funktionell-aktiven Tumore im Pankreas (Amthauer und Plöckinger, 2007; Panzuto et al., 2005; Wang et al., 2011).

Eine weitere eindeutige Korrelation konnte auch bei der Betrachtung des Vorhandenseins von Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Bezogen auf die Primärtumorlokalisation zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied. Die Patienten mit einer NEN des Dünndarms hatten im Vergleich zu den Patienten mit einem NEN des Pankreas und des Magens signifikant häufiger Lymphknotenmetastasen. Das ist auch das Ergebnis anderer Studien (Amthauer und Plöckinger, 2007; Panzuto et al., 2005; Schott et al., 2011).

Auch bei der WHO-Klassifikation in Bezug auf die Primärtumorlokalisationen konnten signifikante Ergebnisse verzeichnet werden. In unserem Patientenkollektiv waren mehr NEN des Dünndarms in der WHO-Gruppe 2 (NET G2) und 3 (NEC G3) als Patienten mit einer NEN des Pankreas. In der Literatur herrscht hierzu Unstimmigkeit. In der Arbeit von Panzuto et al. sind im Pankreas weniger gut-differenzierte Tumore zu finden als im Magen oder Dünndarm (Panzuto et al., 2005). Ein anderes Ergebnis liegt in der Arbeit von Strosberg et. al vor. Hier zeigt sich kein Unterschied bei der Tumordifferenzierung in Bezug auf die Lokalisation des Primärtumors (Strosberg et

al., 2009). Auch in der Arbeit von Schott et al. zeigt sich zumindest kein Unterschied zwischen NEN des Pankreas und denen des Dünndarms (Schott et al., 2011).

Dass die drei oben genannten Prognosefaktoren eindeutig mit der Primärtumorlokalisation korrelieren, lässt sich mit dem großen Anteil an Insulinomen (43 von insgesamt 92 NEN des Pankreas) in unserer Studie erklären: Diese sind überwiegend funktionell-aktiv, haben häufig einen kleineren Durchmesser (1 - 2 cm) und insgesamt eher eine gute Differenzierung, sodass sie sich meist benigne Verhalten und mehrheitlich keine Lymphknotenmetastasen aufweisen (Anlauf et al., 2011; Klöppel et al. 2010).

5.3.2 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation mit eindeutigem Trend:

Bei Betrachtung folgender Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation zeigte sich jeweils ein eindeutiger Trend:

- Alters bei Erstdiagnose,
- Vorhandensein von Fernmetastasen,
- Einteilung in die TNM-Klassifikation.

Im Vergleich der Primärtumorlokalisationen untereinander zeigte sich, dass Patienten mit einer NEN des Pankreas verhältnismäßig häufiger unter 50 Jahre sind als Patienten mit einer NEN des Magens oder des Dünndarms. Auch die Daten von Pape et al. verzeichnen solch einen Trend. Hier beträgt das mittlere Alter der Patienten mit einer NEN des Pankreas 54 Jahre, während das mittlere Alter der Patienten mit einer NEN des Dünndarms 57 Jahre beträgt (Pape et al., 2008).

In unserer Studie war ein weiterer Trend zu beobachten: Patienten mit einer NEN des Dünndarms hatten weitaus häufiger Fernmetastasen als NEN des Magens oder des Pankreas. Vergleichbare Studien zeigen ähnliche Ergebnisse (Modlin et al., 2003; Oberg et al., 2010; Panzuto et al., 2005; Schott et al., 2011). In einer Arbeit von Modlin et al. weisen NEN des Dünndarms in 75% der Fälle und NEN des Pankreas in 30% - 70% der Fälle Fernmetastasen auf. Da jedoch laut Literatur die Metastasierungswahrscheinlichkeit der NEN nicht nur von der Lokalisation, sondern auch von anderen Faktoren, wie zum Beispiel der Tumorgröße, abhängt (Modlin et al., 2003), ist nicht eindeutig zu klären, ob diese Beobachtung auch wirklich aussagekräftig ist.

Weiterhin war in unserer Studie zu beobachten, dass Patienten mit einer NEN des Magens oder des Pankreas häufiger in Gruppe 1 (*Stage Disease I und IIa*) zu finden

waren, während NEN des Dünndarms häufiger in Gruppe 3 (*Stage Disease IV*) zu verzeichnen waren. Wie auch schon in Abschnitt 5.2.12 konnten hierzu leider keine geeigneten Vergleichsstudien gefunden werden.

Die beiden oben genannten Prognosefaktoren - Vorhandensein von Fernmetastasen und Einteilung in die TNM-Klassifikation - zeigen einen eindeutigen Trend in Bezug auf die Primärtumorlokalisation. Diese Tatsache lässt sich auch hier mit dem großen Anteil an Insulinomen in unserer Studie erklären: Wie unter 5.3.1. bereits erwähnt, verhalten sich Insulinome meist benigne und metastasieren selten, sodass sie in der Regel auch häufiger in der *Stage Disease I* und *Ia* zu finden sind aufweisen (Anlauf et al., 2011; Klöppel et al. 2010).

5.3.3 Prognosefaktoren in Bezug auf die Primärtumorlokalisation ohne eindeutiger Korrelation:

Die folgenden Faktoren zeigten in unserer Arbeit keine eindeutige Korrelation in Bezug auf die Primärtumorlokalisation:

- Geschlecht,
- Primärtumorgröße,
- Grading,
- Resektionsstatus,
- Auftreten von Rezidiven.

Unsere Beobachtung bezüglich des Geschlechtes in Bezug auf die Primärtumorlokalisation ist mit den Ergebnissen in der Literatur vereinbar (Panzuto et al, 2005; Pape et al., 2008). In einer Arbeit von Pape et al. zeigt das Geschlecht der Patienten ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Tumorlokalisation. In ihrer Arbeit von 2008 sind jeweils unerheblich mehr Männern als Frauen unter den NEN des Magens und des Pankreas zu finden (47,4% zu 52,6% und 44,9% zu 55,1) (Pape et al., 2008).

Auch bei der Tumorgröße in Bezug auf die Primärtumorlokalisation konnte in unserer Arbeit kein signifikantes Ergebnis erzielt werden, obwohl die Patienten unserer Kohorte im Durchschnitt größere Tumore des Pankreas (3,3 cm), im Gegensatz zu denen des Dünndarm (3,1 cm) oder des Magens (2,0 cm) aufwiesen. In der Studie von Pape et al. sind die NEN des Pankreas zwar ebenfalls im Durchschnitt größer als die NEN des Dünndarms, jedoch ist auch dieses Ergebnis ohne Signifikanz (Pape et al., 2008). In der Studie von Panzuto et al. allerdings ist beobachtet worden, dass die Tumorgröße sehr wohl von der Lokalisation abhängt. Hier sind die NEN des

Pankreas signifikant größer als die NEN des Dünndarm und des Magens (Panzuto et al., 2005).

An unserem Patientenkollektiv zeigte sich weiterhin keine signifikante Korrelation zwischen der Primärtumorlokalisation und dem Grading. Auch in anderen Studien ist kein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren ersichtlich (Strosberg et al., 2009).

Keine Korrelation zeigte sich in unserer Arbeit zudem bei der Betrachtung der Rezidive in Bezug auf die Primärtumorlokalisation. Die Bedeutung der Primärtumorlokalisation in Bezug auf Rezidive und ihr Outcome lässt sich anhand der aktuellen Datenlage aufgrund mangelnder vergleichbarer Studien nicht eindeutig ableiten.

Schließlich war in unserer Studie auch keine Korrelation zwischen dem Resektionsstatus und der Primärtumorlokalisation zu verzeichnen. Laut Begum et al. zeigen sich jedoch bei den operierten vs. nicht operierten Patienten je nach Lokalisation erhebliche Unterschiede in der 5-JÜR. Patienten mit einer NEN im Dünndarm sowie Patienten mit einer NEN des Pankreas profitierten erheblich von einer Operation (5-JÜR operiert vs. nicht-operiert im Dünndarm: 88% zu 50%; im Pankreas: 85% zu 65%). Bei Patienten mit einer NEN im Magen hingegen ist der Unterschied zwischen den operierten vs. nicht-operierten Patienten nicht erheblich (5-JÜR operiert vs. nicht-operiert: 85% zu 75%) (Begum et al., 2014).

Insgesamt ist der Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur bezüglich der Prognosefaktoren in Abhängigkeit auf die Lokalisation des Tumors erschwert, da in den Bevölkerungsstudien oft eine andere Einteilung der Lokalisation innerhalb des gastroenteropankreatischen System getroffen wurden als in unserer Studie. So werden zum Beispiel Vorderdarntumore nicht weiter unterteilt oder die Tumore des Dünndarms werden weiter in die einzelnen Abschnitte eingeteilt (Duodenum, Jejunum, Ileum). Hinzu kommt, dass aufgrund der zum Teil geringen Fallzahl der Tumore in den einzelnen Lokalisationen, keine eindeutige Aussage über signifikante Überlebensunterschiede zwischen den Tumorlokalisationen gemacht werden konnte. Ferner ist eine sinnvolle Einteilung der einzelnen Tumorentitäten trotz zahlreicher Bemühungen aufgrund ihrer Heterogenität nicht möglich, sodass ein Vergleich unmöglich bleibt. Allein bei den NEN des Magens gibt es etliche Unterschiede bezüglich ihrem Wachstum- bzw. Metastasierungsverhalten und ihrer Funktionalität (Amthauer und Plöckinger, 2007). Ein weiteres Beispiel geben NEN des Dünndarms: So weisen Gastrinome des Dünndarms zum Beispiel zwar schnell große Lymphknotenmetastasen auf, ihre Neigung zur Fernmetastasierung hingegen

ist aber gering, während NEN des Ileums bereits in frühen Stadien eine Fernmetastasierung in die Leber aufweisen (Schott et al., 2011).

Hinzu kommt der Selektionsbias unserer Klinik: Bei der chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Düsseldorf handelt es sich um ein Pankreasspezialzentrum, sodass die NEN der Pankreas überproportional vertreten sind.

5.4 Prognosefaktoren in der multivariaten Analyse

Eine verlässlichere Aussage als die univariaten Analysen über die Prognosefaktoren in Abhängigkeit zur Überlebenszeit bietet die multivariate Analyse. In unserer multivariaten Analyse wurden folgende Parameter untersucht: Primärtumorlokalisation (Magen/ Pankreas/ Dünndarm), TNM-Klassifikation (*Stage Disease* Gruppe 1-3) und WHO-Klassifikation (Gruppe 1-3), Primärtumorgröße (<3 cm/ ≥3 cm), Alter bei ED (<50 Jahre/ ≥50 Jahre) und Geschlecht (weiblich/ männlich). Als signifikante Ergebnisse konnten wir festhalten, dass die Einteilung in die TNM-Klassifikation, das Alter bei ED und das Geschlecht unabhängige Faktoren sind. Männliche Patienten, eine Einteilung in die Gruppe 2 (*Stage Disease* IIb-IIIb) oder in die Gruppe 3 (*Stage Disease* IV) der TNM-Klassifikation und ein Alter > 50 Jahre bei ED haben dementsprechend ein signifikant höheres Risiko an ihrer Grunderkrankung zu versterben.

Zur Auswertung haben wir die Parameter der multivariaten Analyse unserer Studie mit den Ergebnissen anderer Vergleichsstudien gegenübergestellt (► Tabelle 5.1). Pape et al. untersuchten in ihrer multivariaten Analyse den Einfluss der Primärtumorgröße, der Funktionalität, des KI67-Proliferationsindex und der chirurgischen Resektion auf das Outcome der Patienten. Als unabhängige, prognostisch ungünstige Faktoren zeigte er, dass eine Primärtumorgröße von > 2,5 cm, funktionell-aktive Tumore, ein hoher KI67-Proliferationsindex und nicht resezierte Tumore eine schlechtere Überlebensprognose aufwiesen (Pape et al., 2008).

In der Arbeit von Panzuto et al. wird das Augenmerk auf die Primärtumorlokalisation, auf den Differenzierungsgrad und den Metastasierungsgrad (keine Metastasen vs. Lymphknotenmetastasen vs. Lebermetastasen vs. extrahepatische Metastasen) der Tumore gelegt. Eine schlechtere Überlebensprognose haben laut der multivariaten Analyse in dieser Studie die Patienten mit einer Primärtumor-lokalisation im Pankreas, schlecht-differenzierte Tumore und Patienten die extrahepatische Metastasen aufweisen (Panzuto et al., 2005).

In der spanischen Studie von Martin-Perez werden der KI67-Proliferationsindex, die Tumordifferenzierung und die Tumorresektion in der multivariaten Analyse untersucht. Hier gelten ein hoher KI67-Proliferationsindex, eine schlechte Tumordifferenzierung und nicht resezierte Tumore als unabhängige Faktoren, die mit einer erhöhten Sterberate einhergehen (Martin-Perez et al., 2013).

Arbeit	Anzahl der Patienten	untersuchte Parameter	prognostisch ungünstige Faktoren
Düsseldorfer Patientenkollektiv	120	- Primärtumorlokalisation - TNM-Klassifikation - WHO-Klassifikation - Primärtumorgröße - Alter bei ED - Geschlecht	- TNM-Klassifikation (Disease Stage IIb-IV) - Alter bei ED > 50 Jahre - männliches Geschlecht
Pape et al. (Pape et al., 2008)	399	- Primärtumorgröße - Funktionalität - Ki67-Index - Tumorresektion (ja/nein)	- Primärtumorgröße > 2,5cm - funktionell-aktive Tumore - hoher Ki67-Index - nicht resezierte Tumore
Panzuto et al. (Panzuto et al., 2005)	156	- Primärtumorlokalisation - Tumordifferenzierung - Metastasierungsgrad	- Sitz im Pankreas - schlecht-differenzierte Tumore - Vorhandensein von extrahepatischen Metastasen
Martin-Perez et al. (Martin-Perez et al., 2013)	483	- Ki67-Index - Tumordifferenzierung - Tumorresektion (ja/nein)	- hoher Ki67-Index - schlecht-differenzierte Tumore - nicht resezierte Tumore

Tabelle 5.1 Multivariate Analysen im Vergleich

Beim Vergleich der Studien untereinander fällt auf, dass bei den multivariaten Analysen jeweils unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt worden sind, sodass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Außerdem sind die Studien per se schlecht zu vergleichen, da sich bei den Arbeiten die Verteilung bzw. Einteilung der Tumore innerhalb der gastroenteropankreatischen Systems erheblich unterscheiden. In der Arbeit von Pape et al. werden zum Beispiel nur NEN des Pankreas betrachtet. Dennoch sind Tendenzen zu erkennen: Ein größerer Tumordurchmesser, ein schlechter Differenzierungsgrad, ein erhöhter Proliferationsindex, nicht-resezierte Tumore und das Vorhandensein von Metastasen beeinflussen das Überleben der Patienten und führen zu einem schlechteren Outcome.

6. Schlussfolgerung

Trotz der zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zur Literatur konnten wir eine Reihe prognostisch wichtiger Faktoren herausarbeiten, die für die weitere Therapie und Risikostratifizierung von entscheidender Bedeutung sind.

Als prognostisch günstig bezogen auf die 5-JÜR und mit statistischer Signifikanz belegt, stellten sich demnach folgende Umstände dar:

Alter unter 50 Jahren bei ED (5-JÜR: 61,2% vs. 43,7%) , Tumordurchmesser < 3 cm (5-JÜR: 55,7% vs. 44,2%), funktionell-aktive Tumore (5-JÜR: 62,5% vs. 40,6%), R₀-resezierte Patienten (5-JÜR: 66,7% vs. 35,3%), fehlender Lymphknotenmetastasierung (5-JÜR: 56,7% vs. 43,4%), fehlende Fernmetastasierung (5-JÜR: 58,9% vs. 38,3%), geringerer Proliferationsindex (5-JÜR 29,2% vs. 15,4%), fehlendes Rezidiv (5-JÜR: 53,3% vs. 42,8%), Primärtumorlokalisation im Pankreas, eine Einteilung in die WHO Gruppe 1 sowie eine Einteilung in die TNM-Klassifikation Gruppe 1 (*Stage Disease I-IIa*).

Bei der Betrachtung der Prognosefaktoren in Abhängigkeit der Tumorlokalisation ergaben folgenden Faktoren signifikante Ergebnisse: Im Pankreas befanden sich die meisten funktionell-aktiven Tumore, NEN im Dünndarm wiesen am häufigsten Lymphknotenmetastasen auf und befanden sich zudem signifikant häufiger in der WHO-Gruppe 2 (NET G2) und 3 (NEC G3).

Des Weiteren zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied der Überlebenszeit in Betrachtung der Primärtumorlokalisationen: NEN des Magens hatten die ungünstigste Prognose (5-JÜR: 0%), gefolgt von den NEN des Dünndarms (5-JÜR: 39,1%) und denen des Pankreas (5-JÜR: 56,5%).

Als voneinander unabhängige Risikofaktoren für eine NEN-assoziierte schlechte Prognose wurden in der multivariaten Analyse zusätzlich folgende Parameter ermittelt: Alter bei ED > 50 Jahre, männliches Geschlecht, Einteilung in die *Stage Disease IIb-IV*.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass Ärzte hinsichtlich der NEN noch besser sensibilisiert werden sollten, da bei frühzeitiger Diagnose diese Tumore aufgrund ihres meist langsamen Wachstums, möglicherweise noch keine Metastasierung aufweisen und so eine erheblich bessere Prognose besitzen. Außerdem verlängert eine komplette Resektion des Tumors bzw. der Metastasen die Überlebenszeit signifikant, sodass eine chirurgische Intervention, wo möglich mit dem Ziel einer R₀ Resektion, als erste Therapieoption in Betracht gezogen werden sollte.

7. Literatur

- Ahlman H, Nilsson O, Olausson M. 2004. Interventional treatment of the carcinoid syndrome. *Neuroendocrinology*, 2004; 80:67-73
- Ahmed A, Turner G, King B, Jones L, Culliford D, McCance D, Ardill J, Johnston BT, Poston G, Rees M, Buxton-Thomas M, Caplin M, Ramage JK. 2009. Midgut neuroendocrine tumours with liver metastases: results of the UKINETS study. *Endocrine-related cancer*, 2009; 16:885-94
- Amthauer H, Plöckinger U. (Hrsg.) 2007. *Neuroendokrine gastrointestinale Tumore*. Bremen: Uni-Med Verlag, 2007, 1. Aufl.
- Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, Pavel M, Klöppel G. 2011. Pathology of neuroendocrine neoplasms. *Der Chirurg*, 2011; 82:567-73
- Arnold C. 2007. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *Praxis*, 2007, 96:19-28
- Arnold R, Simon B, Göke R. Apudome. 2004. Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts. In: Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (Hrsg.): *Die Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2004: 1629-1651
- Bahra M, Jacob D, Pascher A, Plockinger U, Kristiansen G, Neuhaus P, Langrehr JM. 2007. Surgical strategies and predictors of outcome for malignant neuroendocrine tumors of the pancreas. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2007, 22:930-35
- Begum N, Maasberg S, Plockinger U, Anlauf M, Rinke A, Pöpperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Bürk CG, Hoffmann J, Goretzki P, Pape UF. 2014. Neuroendocrine tumours of the GI tract - data from the German NET Registry. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2014, 139:276-83
- Ben-Shlomo A, Melmed S. 2007. Pasireotide - a somatostatin analog for the potential treatment of acromegaly, neuroendocrine tumors and Cushing's disease. *IDrugs: the investigational drugs journal*, 2007, 10:885-95
- Bilimoria KY, Tomlinson JS, Merkow RP, Stewart AK, Ko CY, Talamonti MS, Bentrem DJ. 2007. Clinicopathologic features and treatment trends of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 9,821 patients. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2007, 11:1460-67
- Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. (Hrsg.) 2012. *Pathologie*. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2012, 5. Aufl.
- Bosman FT. 1997. Neuroendocrine cells in non-endocrine tumors: what does it mean? *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 1997, 81:62-72
- Brüwer M, Pahlov-Nejad T, Herbst H, Senninger N, Schürmann G. 2003. Neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system - reevaluation using the Capella classification. *Zentralblatt für Chirurgie*, 2003, 128:656-62
- Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, Menda Y, Hicks RJ, Van Cutsem E, Baulieu JL, Borson-Chazot F, Anthony L, Benson AB, Oberg K, Grossman AB, Connolly M, Bouterfa H, Li Y, Kacena KA, LaFrance N, Pauwels SA. 2010. 90Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide. *Journal of clinical oncology*, 2010, 28:1652-59

- Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. 1994. Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion*, 1994, 55:11-23
- Cho CS, Labow DM, Tang L, Klimstra DS, Loeffler AG, Levenson GE, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica MI, Weber SM, Blumgart LH, Dematteo RP. 2008. Histologic grade is correlated with outcome after resection of hepatic neuroendocrine neoplasms. *Cancer*, 2008, 113:126-34
- Cho MY, Sohn JH, Jin SY, Kim H, Jung ES, Kim MJ, Kim KM, Kim WH, Kim JM, Kang YK, Choi JH, Kang DY, Kim YW, Choi EH. 2013. Proposal for a standardized pathology report of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: prognostic significance of pathological parameters. *Korean journal of pathology*, 2013, 47:227-37
- Chott A, Klöppel G, Buxbaum P, Heitz PU. 1987. Neuron specific enolase demonstration in the diagnosis of a solid-cystic (papillary cystic) tumour of the pancreas. *Virchows Archiv. A, Pathological anatomy and histopathology*, 1987, 410:397-402
- Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R, Baudin E. 2005. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Journal of clinical oncology*, 2005, 23:70-78
- Elias D, Lasser P, Ducreux M, Duvillard P, Ouellet JF, Dromain C, Schlumberger M, Pocard M, Boige V, Miquel C, Baudin E. 2003. Liver resection (and associated extrahepatic resections) for metastatic well-differentiated endocrine tumors: a 15-year single center prospective study. *Surgery*, 2003, 133:357-82
- Eriksson J, Stålberg P, Nilsson A, Krause J, Lundberg C, Skogseid B, Granberg D, Eriksson B, Akerström G, Hellman P. 2008. Surgery and Radiofrequency Ablation for Treatment of liver Metastases from midgut and foregut Carcinoids and endocrine pancreatic tumors. *World journal of surgery*, 2008, 32:930-38
- Erspamer V, Asero B. 1952. Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature*, 1952, 169:800-801
- Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, Biermann K, Sabet A, Guhlke S, Brockmann H, Willinek W, Wardelmann E, Biersack HJ, Ahmadzadehfar H. 2011. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011, 38:459-66
- Faiss S, Pape U, Böhmig M, Dörffel Y, Mansmann U, Golder W, Riecken EO, Wiedenmann B. 2003. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastro-enteropancreatic tumors - the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *Journal of clinical oncology*, 2003, 21:2689-96
- Falconi M, Plockinger U, Kwakkeboom DJ, Manfredi R, Korner M, Kvols L, Pape UF, Ricke J, Goretzki PE, Wildi S, Steinmuller T, Oberg K, Scoazec JY. 2006. Well differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*, 2006, 84:196-211
- Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. 2000. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology*, 2000, 217:633-46

- Givi B, Pommier SJ, Thompson AK, Diggs BS, Pommier RF. 2006. Operative resection of primary carcinoid neoplasms in patients with liver metastases yields significantly better survival. *Surgery*, 2006, 140:891-97
- Gomez D, Malik HZ, Al-Mukthar A, Menon KV, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. 2007. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal and pancreatic neuroendocrinetumours: outcome and prognostic predictors. *HPB: the official journal of the International Hepatopancreato Biliary Association*, 2007, 9:345-51
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011, 144:646-74
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. 2008. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*, 2008, 113:2655-64
- Hemminki K, Li X. 2001. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001, 92:2204-10
- Hököfelt T, Johansson O, Ljungdahl A, Lundberg JM, Schultzer M. 1980. Peptidergic neurones. *Nature*, 1980, 284:515-21
- Hung J, Chang MC, Lee PH, Tien YW. 2007. Is surgery indicated for patients with symptomatic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor and unresectable hepatic metastases? *World journal of surgery*, 2007, 31:2392-97
- Isler P, Hedinger C. 1953. Metastatic carcinoid of the small intestine with severe valvular defects especially in the right part of the heart and with pulmonary stenosis; a peculiar symptom complex. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*, 1953, 83:4-7
- Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape UF. 2011. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*, 2011, 117:3332-41
- Janson ET, Holmberg L, Stridsberg M, Eriksson B, Theodorsson E, Wilander E, Oberg K. 1997. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Annals of oncology*, 1997, 8:685-90
- Klappenbach RS, Kurman RJ, Sinclair CF, James LP. 1985. Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. A morphologic, histochemical, and immunocytochemical study. *American journal of clinical pathology*, 1985, 84 (2):137-43
- Klöppel G, Anlauf M, Lüttges J. 2004. Klassifikation und Pathologie der neuroendokrinen Tumoren des Magen-Darm-Trakts und Pankreas. *Der Onkologe*, 2004, 10:570-79
- Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. 1996. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World journal of surgery*, 1996, 20:132-41
- Klöppel G, Perren A, Heitz PU. 2004. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1014:13-27

- Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. 2010. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Archiv*, 2010, 456:595-97
- Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. 2010. The ENETS and UICC TNM-classification of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: comment. *Der Pathologe*, 2010, 31:353-54
- Kölby L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. 2003. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *The British journal of surgery*, 2003, 90:687-93
- Krejs GJ. 1987. Gastrointestinal endocrine tumors. *The American journal of medicine*, 1987, 29:1-3, 37-48
- Krenning EP, Valkema R, Kwekkeboom DJ, de Herder WW, van Eijck CH, de Jong M, Pauwels S, Reubi JC. 2005. Molecular imaging as in vivo molecular pathology for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: implications for follow-up after therapy. *Journal of nuclear medicine*, 2005, 46:76-82
- Kvols LK, Brendtro KL. 2010. The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) guidelines: mission, goals, and process. *Pancreas* 2010, 39:705-6
- Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, van Eijck CH, van Essen M, Kooij PP, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP. 2008. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate; toxicity, efficacy, and survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26:2124-30
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudłta B, de Herder WW, Plöckinger U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*, 2009, 90:220-26
- Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. 2011. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2011, 40:111-34
- Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. 2011. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2011, 40:1-18
- Lepage C, Racht B, Coleman MP. 2007. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology*, 2007, 132:899-904
- Ljung O. 1953. Intense facial hyperemia in carcinoid. *Nordisk medicin* 1953, 50:1143–1144
- Löllgen RM, Hessman O, Szabo E, Westin G, Akerström G. 2001. Chromosome 18 deletions are common events in classical midgut carcinoid tumors. *International journal of Cancer*, 2001, 92:812-15
- Maasberg S, Anlauf M, Rinke A, Quietzsch D, Groß V, Scheerer F, Bornscheid J, Sauerbruch T, Pape UF, Hörsch D. 2011. Die WHO-Klassifikation 2010 und ihr Stellenwert als prognostischer Markern in gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren des deutschen NET-Registers. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2011, 49:187

- Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, Jimenez-Fonseca P, Salazar R, Beguiristain N, Gomez A, Alonso-Orduña V, Martinez Del Prado P, Villabona-Artero C, Diaz-Perez JA, Monleon A, Marazuela M, Pachon V, Sastre-Valera J, Sevilla I, Castaño A, Garcia Carbonero R. 2013. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic-neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology*, 2013, 98:156-68
- Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. 2007. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery*, 2007, 142:10-19
- Medrano-Guzmán R, López-García SC, Torres-Vargas S, González-Rodríguez D, Alvarado-Cabrero I. 2011. Resectability of primary gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumor as a prognostic factor for survival. *Cirugia y cirujanos* 2011, 79:498–504
- Mills SE, Allen MS Jr, Cohen AR. 1983. Small-cell undifferentiated carcinoma of the colon. A clinicopathological study of five cases and their association with colonic adenomas. *The american journal of surgical pathology*, 1983, 7:643–651
- Modlin IM, Lye KD, Kidd M. 2003. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 2003, 97:934-59
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle L, Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruszniewski P, Sundin A. 2008. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *The Lancet. Oncology*, 2008, 9:61-72
- Modlin IM, Sandor A. 1997. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer*, 1997,79:813-29
- Oberg K. 2000. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000, 62:92-97
- Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S. 2010. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2010, 21:223-27
- Oberg K, Castellano D. 2011. Current knowledge on diagnosis and staging of neuro-endocrine tumors. *Cancer metastasis Reviews*, 2011, 30:3-7
- Onaitis MW, Kirshbom PM, Hayward TZ, Quayle FJ, Feldman JM, Seigler HF, Tyler DS. 2000. Gastrointestinal carcinoids: characterization by site of origin and hormone production. *Annals of surgery*, 2000, 232:549-56
- Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, Corleto VD, Capurso G, Cassetta S, Di Fonzo M, Tornatore V, Milione M, Angeletti S, Cattaruzza MS, Ziparo V, Bordi C, Pederzoli P, Delle Fave G. 2005. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-related cancer*. 2005, 12:1083-92
- Pape U, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B. 2008. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumours. *Endocrine-related cancer*, 2008, 15:1083-97

- Pape U, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich SN, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B. 2008. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 2008, 113:256-65
- Pape UF, Pascher A, Arsenic R, Ezziddin S, Jann H, Pavel ME, Wiedenmann B. 2011. Gastrointestinal neuroendocrine neoplasias: novel individualized therapeutic strategies. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2011, 136:1801-6
- Pearse AG. 1969. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *The journal of histochemistry and cytochemistry*, 1969, 17:303-13
- Pietras K, Hanahan D. 2005. A multitargeted, metronomic, and maximum-tolerated dose "chemo-switch" regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. *Journal of clinical oncology*, 2005, 23:939-52
- Pigorsch SU, Molls M, Grosu AL. 2004. Strahlentherapie neuroendokriner Tumoren. *Der Onkologe*, 2004, 10:1092-97
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi JC, Nilsson O, Delle Fave G, Ruzniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B. 2004. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*, 2004, 80:394-424
- Plöckinger U, Wiedenmann B, de Herder WW (2009). ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 2009, 90:159-61
- Quaedvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. 2001. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Annals of oncology*, 2001, 12:1295-300
- Ramage JK, Davies AH, Ardill J, Bax N, Caplin M, Grossman A, Hawkins R, McNicol AM, Reed N, Sutton R, Thakker R, Aylwin S, Breen D, Britton K, Buchanan K, Corrie P, Gillams A, Lewington V, McCance D, Meeran K, Watkinson A. 2005. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*, 2005, 54:1-16
- Rindi G, D'Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C. 2007. Prognostic factors in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Endocrine pathology*, 2007, 18:145-49
- Rindi G, Klöppel G, Ahlman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. 2006. TNM staging of foregut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*, 2006, 449:395-401
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY, Wiedenmann B. 2007. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*, 2007, 451:757-62
- Rinke A, Müller H, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, Mayer C, Aminossadati B, Pape UF, Bläker M, Harder J, Arnold C, Gress T, Arnold R. 2009. Placebo Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the

- Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27:4656-63
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. 2003. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *Journal of the American College of Surgeons*, 2003, 197:29-37
- Scherübl H, Faiss S, Zeitz M. 1946. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract diagnosis and therapy. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2003, 128:81-3
- Schott M, Klöppel G, Raffel A, Saleh A, Knoefel WT, Scherbaum WA. 2011. Neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract. *Deutsches Ärzteblatt international*, 2011, 108:305-12
- Scigliano S, Lebtahi R, Maire F, Stievenart JL, Kianmanesh R, Sauvanet A, Vullierme MP, Couvelard A, Belghiti J, Ruszniewski P, Le Guludec D. 2009. Clinical and imaging follow up after exhaustive liver resection of endocrine metastases: a 15-year monocentric experience. *Endocrine-related cancer*, 2009, 16:977-90
- Solcia E, Capella C, Buffa R, Usellini L, Fiocca R, Frigerio B, Tenti P, Sessa F. 1981. The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease: ultrastructural features. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*. 1981, 70:25-36
- Solcia E, Klöppel G, Sobin LH (Hrsg.). 2000. *Histological Typing of Endocrine Tumours*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2000
- Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwেকেboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D. 2008. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 2008, 87:47-62
- Strosberg J, Gardner N, Kvols L. 2009. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology*, 2009, 89:471-76
- Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. 2009. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Human pathology*, 2009, 40:1262-68
- Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plöckinger U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*, 2009, 90:167-83
- Syversen U, Ramstad H, Gamme K, Qvigstad G, Falkmer S, Waldum HL. 2004. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 2004, 39:969-73
- Thorson A, Biorck G, Bjorkman G, Waldenstrom J. 1954. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *American heart journal*, 1954, 47:795-817
- Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, Pitt HA. 2005. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Annals of surgery*, 2005, 24:776-83

- Verner JV, Morrison AB. 1958. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *The American journal of medicine* 1958, 25:374-80
- Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. 2009. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *European journal of radiology*. 2009, 72:517-28
- Walenkamp A, Crespo G, Fierro Maya F, Fossmark R, Igaz P, Rinke A, Tamagno G, Vitale G, Öberg K, Meyer T. 2014. Hallmarks of gastrointestinal neuroendocrine tumours: implications for treatment. *Endocrine-related cancer*, 2014, 21:445-60
- Wang SE, Su CH, Kuo YJ, Shyr YM, Li AF, Chen TH, Wu CW, Lee CH. 2011. Comparison of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors in the pancreas and peripancreatic region. *Pancreas*, 2011, 40:253-59
- Wang YH, Yang QC, Lin Y, Xue L, Chen MH, Chen J. 2014. Chromogranin A as a marker for diagnosis, treatment, and survival in patients with gastroenteropancreatic neuro-endocrine neoplasm. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93:247
- Wiedenmann B, Huttner WB. 1989. Synaptophysin and Chromogranin/ secretogranin widespread constituents of distinct types of neuroendocrine vesicles and new tools in tumor diagnosis. *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology*, 1989, 58:95-121
- Williams ED, Sandler M. 1963. The classification of carcinoid tumours. *Lancet (London, England)*, 1963,1:238-39
- Yalow RS, Berson SA. 1996. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. 1960. *Obesity research*, 1996, 4:583-600
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 2008. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*, 2008, 26:3063-72
- Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruszniewski P, Hoosen S, St Peter J, Haas T, Lebwohl D, Van Cutsem E, Kulke MH, Hobday TJ, O'Dorisio TM, Shah MH, Cadiot G, Luppi G, Posey JA, Wiedenmann B. 2010. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *Journal of clinical oncology*, 2010, 28:69-76
- Zar N, Garmo H, Holmberg L, Rastad J, Hellman P. 2004. Long-term survival of patients with small intestinal carcinoid tumors. *World journal of surgery*, 2004, 28:1163-68
- Zuetenhorst JM, Taal BG. 2005. Metastatic carcinoid tumors: a clinical review. *The Oncologist*, 2005, 10:123-31