

Aus der Klinik für Allgemeine Chirurgie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Tobias Keck

**Retrospektive Analyse zu Epidemiologie,
Behandlung und Prognosefaktoren von Lebermetastasen
neuroendokriner Tumore**

Untersuchung anhand eines Patientenkollektivs
aus der Klinik für Chirurgie
aus dem Zeitraum 1988-2013

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von
Julia Schulz
aus Berlin

Lübeck 2016

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Konrad Karcz

2. Berichterstatter: Priv-Doz. Dr. med. Sebastian Fetscher

Tag der mündlichen Prüfung: 03.04.2017

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 03.04.2017

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Historischer Überblick	3
1.2 Nomenklatur und Klassifikation	5
1.2.1 Capella-Stadien	6
1.2.2 WHO-Klassifikation	6
1.2.3 ENETS-Staging	8
1.2.4 Klassifikation Lebermetastasen nach ENETS	10
1.3 Grundlegende Aspekte	11
1.3.1 Epidemiologie	11
1.3.2 Ätiologie	11
1.3.3 Morphologie	12
1.3.4 Symptomatik	12
1.4 Diagnostik	13
1.4.1 Bildgebende Verfahren	13
1.4.2 Laborchemische Verfahren	14
1.5 Therapie	15
1.5.1 Chirurgie	15
1.5.2 Medikamentöse Therapie und weitere Optionen	15
1.5.3 Behandlung von Lebermetastasen	16
1.6 Prognose	18
2. Zielsetzung der Arbeit	19
3. Methodik	20
3.1 Patienten	20
3.2 Primäre Datenerfassung	20
3.3 Zwischenauswertung	20
3.4 Statistik	21
3.5 Hinweise zum Gesamtkollektiv	21
3.6 Parameterdefinition	22

Inhaltsverzeichnis

4. Ergebnisse	25
4.1 Deskriptive Analyse	25
4.1.1 Baseline Daten	25
4.1.1.1 Alter, Geschlecht, Komorbidität	26
4.1.1.2 Symptome	28
4.1.1.3 Laborwerte und Diagnostik	29
4.1.2 Operationen und perioperatives Outcome	31
4.1.2.1 OP-Arten	31
4.1.2.2 Komplikationen und Mortalität	32
4.1.3 Tumorklassifikation	34
4.1.3.1 Lokalisation	34
4.1.3.2 ENETS-Einteilung	35
4.1.3.3 Weitere Histopathologie	37
4.1.4 Metastasierung und Zweittumore	38
4.1.4.1 Metastasierung	39
4.1.4.2 Zweittumore	41
4.1.5 Überleben im Gesamtkollektiv	43
4.2 Datenanalyse einer spezifischen Subgruppe	50
4.2.1 Assoziations- bzw. Risikofaktorenanalyse	50
4.2.2 Überleben	53
5. Diskussion	56
5.1 Epidemiologische Daten	56
5.2 Klinische Parameter	58
5.3 Aktuelle Klassifikation	60
5.4 Prognose und Langzeitüberleben	61
5.5 Hepatisch metastasierte neuroendokrine Neoplasien	62

Inhaltsverzeichnis

5.6 Methodendiskussion	67
6. Zusammenfassung	68
<hr/>	
7. Literaturverzeichnis	70
<hr/>	
8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	78
<hr/>	
9. Anhang	81
<hr/>	
10. Lebenslauf	82
<hr/>	
11. Danksagung	83
<hr/>	

1. Einleitung

Der Begriff Tumor entspringt dem lateinischen Wort *tumor, -oris* und bedeutet übersetzt Schwellung. Im klinischen Sprachgebrauch wird der Ausdruck Tumor häufig gleichgesetzt mit einer Neoplasie. Als Neoplasie wiederum bezeichnet man die Neubildung von Körpergeweben. Hierbei kommt es aufgrund genetischer Veränderungen zu einer unkontrollierten Zellvermehrung, welches man als autonomes Wachstum bezeichnet. Es lassen sich gutartige (benigne) von bösartigen (malignen) Neoplasien unterscheiden [37, 35].

Neuroendokrine Tumore (NET) sind eine heterogene Gruppe aus Tumoren, die sich von neuroendokrinen Zellen ableiten. Bei diesen Zellen handelt es sich um ortsständige Zellen in den inneren Organen. Damit können neuroendokrine Tumore ihren Ursprung in jedem Organ haben, überwiegen jedoch im Gastro-Entero-Pankreatischen-System (vgl. Abb. 1) [8]. Der Terminus wird vom hochdifferenzierten neuroendokrinen Tumor bis zum gering differenzierten Karzinom verwendet. Für die genaue Charakterisierung müssen zahlreiche Parameter, wie Tumorgröße und -lokalisation, Gefäßinvasion, Metastasierung, Mitoserate, hormonelle Aktivität und immunhistochemische Daten, herangezogen werden [88]. NET besitzen die Fähigkeit eine Vielzahl von Hormonen produzieren zu können und manifestieren sich als funktionelle bzw. nichtfunktionelle Tumore. Bei messbarer hormoneller Aktivität und damit Sekretion von Hormonen erfolgt die Zuordnung zu funktionellen Tumoren [57, 112]. Ist dies nicht der Fall, werden die Tumore als nichtfunktionell bezeichnet. Da das biologische Verhalten der NET sehr vielfältig ist, ist auch der klinische Verlauf dieser Tumore schwer zu prognostizieren. Nicht selten folgt auf jahrelange indolente Verläufe eine Metastasierung [88]. Das Wort Metastase stammt aus dem Griechischen „μετάστας“ und bedeutet übersetzt Absiedlung. Damit bezeichnet man in der Medizin im engeren Sinne eine von einem Primärtumor räumlich getrennte, gleichartige Tochtergeschwulst [1].

Insgesamt sind NET mit 0,5 - 2 % aller Tumore zwar selten, aber die Inzidenz hat sich in den letzten Jahrzehnten signifikant erhöht (vgl. Abb. 2). Bei Erstdiagnose ist die Fernmetastasierungsrate bereits sehr hoch und schwankt je nach Quellenangabe zwischen 44 % und 73 % [62, 77]. Es ist somit erforderlich, ein besonderes Augenmerk auf die Behandlung und Prognosefaktoren von Metastasen, im speziellen Lebermetastasen, zu richten [9, 75, 97]. Grund hierfür ist einerseits, dass Lebermetastasen nach

Lymphknotenmetastasen besonders häufig bei NET zu finden sind und andererseits, dass Lebermetastasen sich negativ auf das Überleben auswirken.

Abbildung 1: Primärtumorlokalisationen von NET im deutschen NET-Register (1999 - 2010) [7]

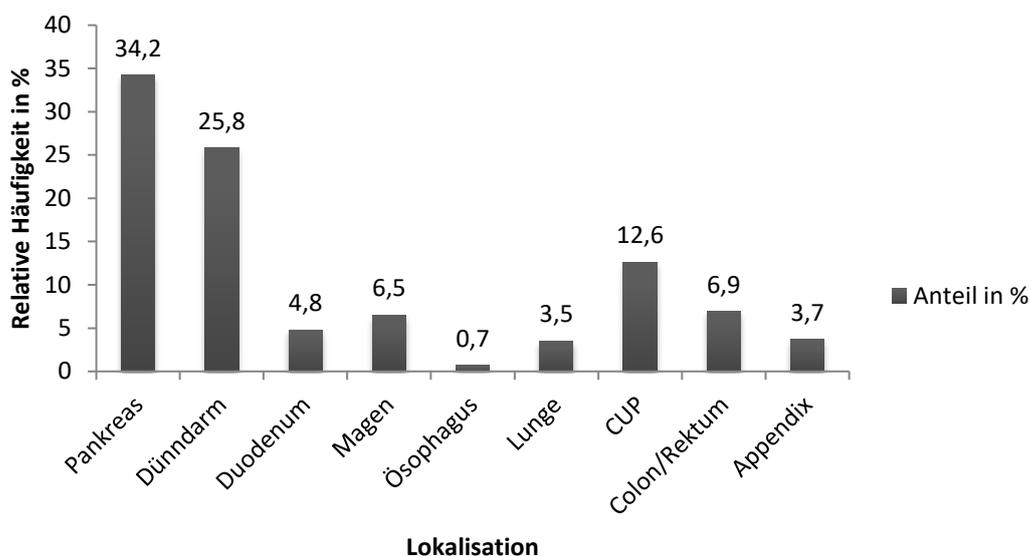


Abbildung 2: Zunahme der Inzidenz an NET am Beispiel der USA

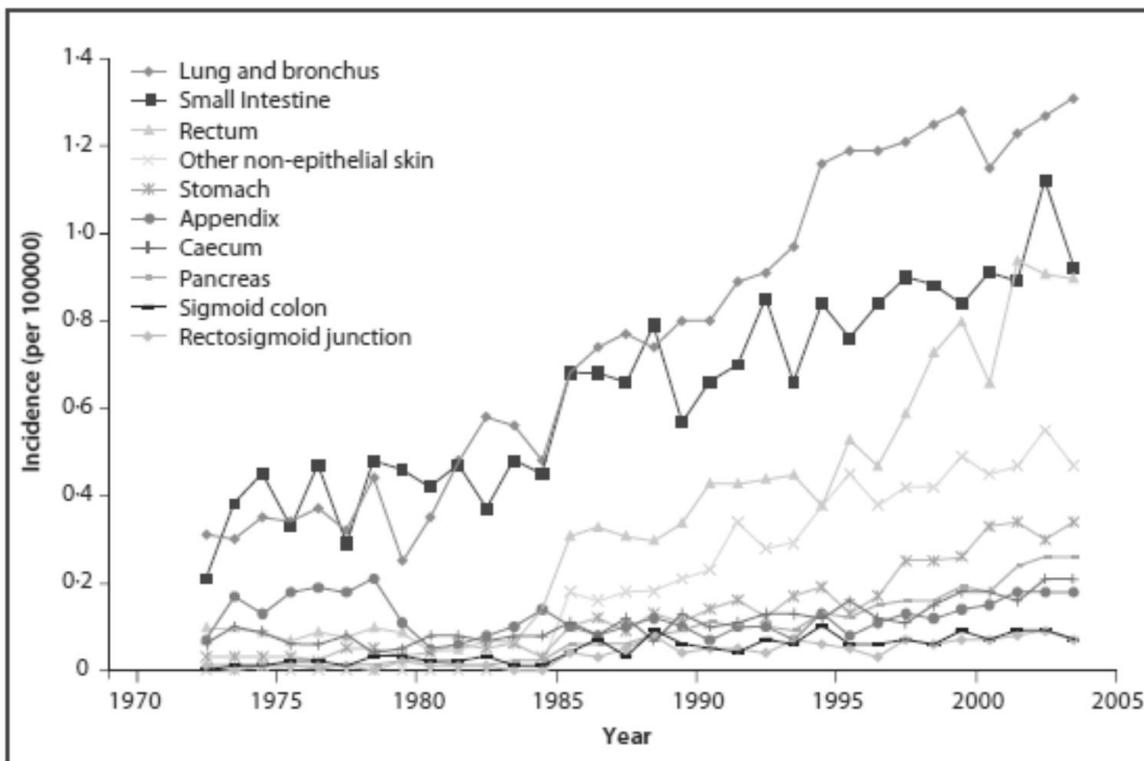


Figure 1-4. Increased incidence of carcinoid tumours, US population 1973-2005, data from SEER database, US National Cancer Institute. (Im.Modlin et al. <http://oncology.thelancet.com>, Vol 9, 2008)

1.1 Historischer Überblick

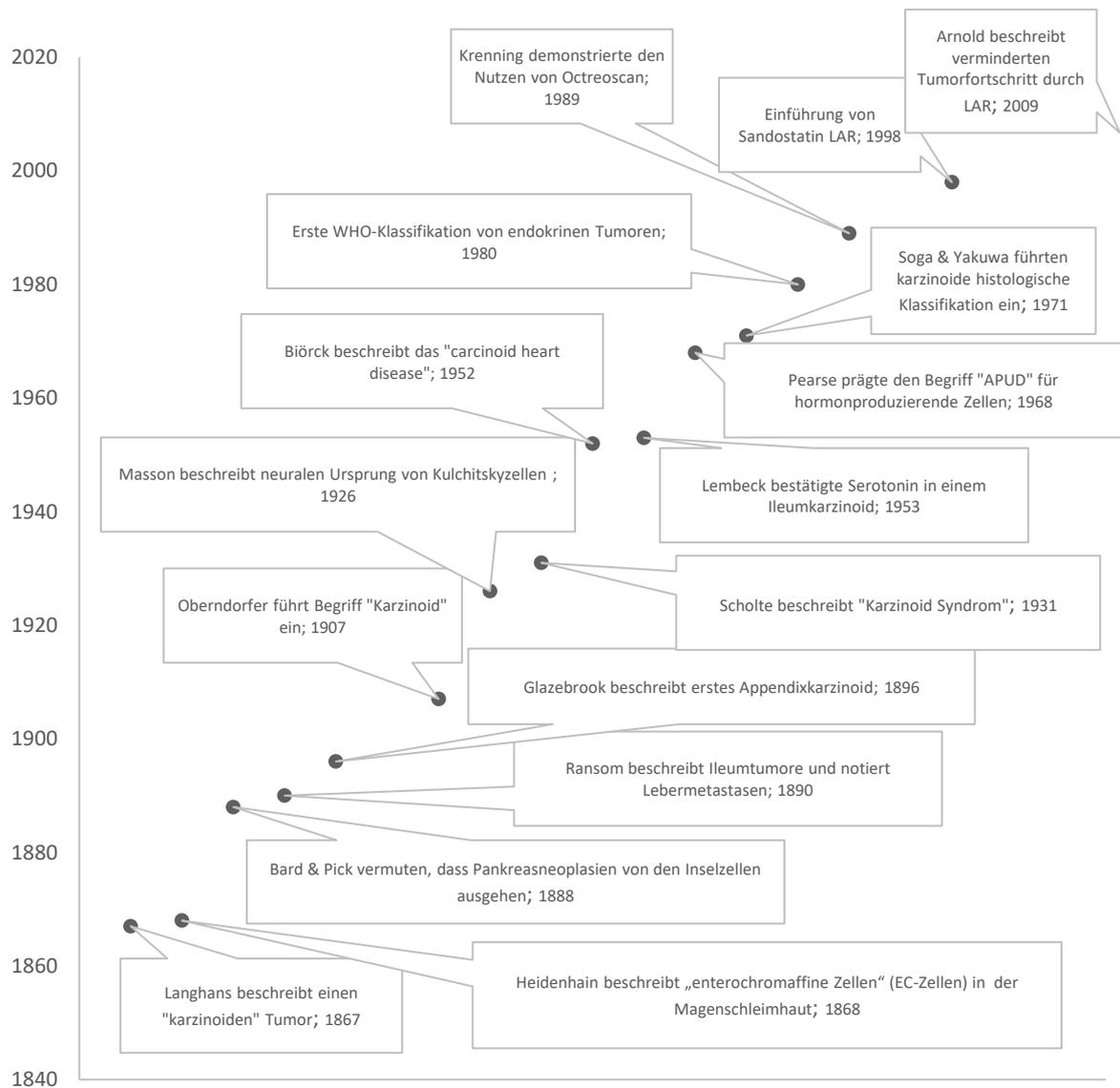
Der historische Ursprung von NET ist bis ins 19. Jahrhundert zurückzuverfolgen. T. Langerhans (1839-1915), Erstbeschreiber der nach ihm benannten Langerhans-Riesenzellen, O. Lubarsch (1860-1933) und W. B. Ransom (1860-1909) beschreiben als erstes ungewöhnliche Tumore im Dünndarm [55, 63, 87]. Trotzdem gelingt es vorerst nicht, diese neue Krebsentität adäquat von anderen Tumorarten zu unterscheiden. Der Pathologe S. Oberndorfer (1876-1944) prägt in diesem Zusammenhang als erster den Begriff „*karzinoid*“ und beschreibt damit karzinomatös erscheinende Tumore, die aber ein weniger aggressives Wachstumsverhalten zeigen, als andere Karzinome des Magen-Darm-Traktes [76]. 1928 geben P. Masson (1880-1959) und A. Gosset (1872-1944) bekannt, dass enterochromaffine Zellen oder Kulchitsky-Zellen neuralen Ursprungs sind und somit die Vorläufer von diesen Tumoren sind. 1938 findet F. Feyrter (1895-1973) sogenannte dissimilierte „*helle Zellen*“ sowohl im Pankreas, Gastrointestinaltrakt, in der Lunge ebenso wie in anderen Organen und kann hierbei in den verschiedenen Geweben neuroendokrine Züge nachweisen [24].

In der Veröffentlichung im *American Heart Journal* (1952) der schwedischen Arbeitsgruppe um Gunnar Björck werden das erste Mal spezielle, klinische Symptome in Zusammenhang mit Karzinoidtumoren gebracht. Diarrhö, Flush (Verfärbung von Gesicht und oberem Körperstamm), Asthma, Zyanose und Klappenfehler des rechten Herzens, die zusammenfassend als „*Karzinoidsyndrom*“ bezeichnet werden, werden beobachtet [75]. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Flush-Syndrom und der Serotoninproduktion konnte F. Lembeck (1922-2014) 1953 aufklären. Er konnte wissenschaftlich belegen, dass enterochromaffine Zellen Serotonin (5-Hydroxytryptamin) synthetisieren und auch sezernieren [59].

Noch bis heute wird die Terminologie dieser Tumore kontrovers diskutiert. Der älteste Begriff „*Karzinoid*“ ist seit Jahrzehnten bekannt und in der Tumorbiologie weit verbreitet. 1969 empfiehlt A. Pearse (1916-2003) all diese Tumore aufgrund ihres biochemischen Verhaltens unter dem Begriff „*apudomas*“ (*amine precursor uptake and decarboxylation*) zusammenzufassen [82]. Allerdings wird in den letzten Jahren deutlich, dass beide Begriffe nicht zeitgemäß und zu unpräzise für diese heterogene Gruppe von Tumoren

sind. Die von F. Feyrter beschriebenen „hellen Zellen“ bezeichnet man heute als neuroendokrine Zellen und daraus resultierende Neoplasien als neuroendokrine Tumore oder neuroendokrine Karzinome. Zusammenfassen kann man beides unter dem Begriff neuroendokrine Neoplasie (NEN). Unter der Bezeichnung „Neuroendokrine Neoplasien“ fasst man hoch differenzierte, neuroendokrine Tumore und gering differenzierte, neuroendokrine Karzinome zusammen und hat damit einen Oberbegriff für diese heterogene Gruppe festgelegt.

Abbildung 3: Wichtige Ereignisse in der Geschichte von NEN [75] (modifiziert nach Kjell Öberg)



1.2 Nomenklatur und Klassifikation

Prinzipiell lassen sich neuroendokrine Neoplasien nach dem anatomischen Ursprung, dem histologischen Differenzierungsgrad, der lokalen Infiltrationstiefe, dem lokoregionären Lymphknotenstatus und entsprechend vorhandener Fernmetastasen klassifizieren [44].

NET sind gehäuft an den für sie charakteristischen Orten zu finden, wie dem Gastrointestinaltrakt (GIT), dem bronchopulmonalen System sowie dem Pankreas und dem Rektum [106, 112]. Bereits E. D. Williams und M. Sandler machen sich dies zunutze und unternehmen den Versuch einer ersten Klassifikation basierend auf der Einteilung nach dem embryogenetischen Ursprung in ‚foregut‘ (Vorderdarm), ‚midgut‘ (Mitteldarm) und ‚hindgut‘ (Hinterdarm) [110].

Eine überarbeitete Klassifikation mit dem Schwerpunkt auf histologische Charakteristika wird 1971 von J. Soga und K. Tazawa formuliert [12, 64]. Die Einteilung wird durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf Grundlage verschiedener histopathologischer Färberverhalten revidiert und die europäischen Pathologen C. Capella, P. Heitz, H. Höfler, E. Solcia und G. Klöppel entwickeln, angeregt durch die uneinheitliche Nomenklatur, die sogenannten *Capella-Stadien* und versuchen so das biologische Verhalten der Tumore zu gruppieren [46, 47]. Weitgehend international anerkannt, ist heute die von der WHO mehrfach überarbeitete, histopathologische Einteilung in gut und schlecht differenzierte neuroendokrine Neoplasien. Gut differenzierte NEN können abhängig von Proliferation und Histologie in Grad 1 und Grad 2 unterteilt werden. Schlecht differenzierte NEN entsprechen immer Grad 3 und sind durch schnelles Wachstum und einen aggressiven klinischen Verlauf gekennzeichnet [90]. Zur Bestimmung des Differenzierungsgrades werden desweiteren die Mitoserate und der Proliferationsindex Ki-67 herangezogen [44]. Das Ki-67 Antigen ist ein Proliferationsmarker. Es färbt die Zellen an, die sich im Gewebe vermehren, und gibt somit unmittelbar Aufschluss über die Wachstumsgeschwindigkeit von Tumoren.

1.2.1 Capella-Stadien

C. Capella und seine Arbeitsgruppe entscheiden sich dafür, dass alle endokrinen Tumore der Lunge, des Pankreas und des GIT im allgemeinen als neuroendokrine Tumore bezeichnet werden. Bei Metastasierung oder Malignitätskriterien erweitern sie die Begrifflichkeit dieser Tumore auf neuroendokrine Karzinome [14]. Unter Einbeziehung der Lokalisation und weiterer Parameter werden vier Dignitätsgruppen unterteilt (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1: Einteilung der neuroendokrinen Tumore nach der Capella- Klassifikation [15, 103]

Benigne	hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumore <ul style="list-style-type: none"> - Insulinome (< 2 cm) - andere (< 1 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumore (< 2 cm)
Unsichere Dignität	hormonaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive Tumore <ul style="list-style-type: none"> - Insulinome (2-3 cm) - andere(1-2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte, nicht angioinvasive kleine Tumore (2-3 cm)
Niedrig maligne	hormonaktive, gut differenzierte Tumore und/oder Angioinvasion <ul style="list-style-type: none"> - Insulinome (> 3 cm) - andere (> 2 cm) hormoninaktive, gut differenzierte große Tumore (> 3 cm) und/oder Angioinvasion
Hochgradig maligne	hormonaktive oder hormoninaktive, niedrig differenzierte Karzinome intermediärer oder kleinzelliger Struktur

1.2.2 WHO-Klassifikation

Mit der mehrmals revidierten und neu überarbeiteten WHO-Klassifikation ist die Dignitätsbestimmung und Klassifikation der NET zweckmäßig und nützlicher geworden. Mit der Einführung der WHO-Klassifikation 2000 werden an Stelle des bis dahin anerkannten Begriffs „Karzinoid“ die neutralen Termini „*neuroendokriner Tumor*“ und „*neuroendokrines Karzinom*“ eingeführt. Dies ermöglicht eine Unterscheidung zwischen:

1. gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren, die ein gutartiges Verhalten zeigen,

2. gut differenzierten neuroendokrinen Karzinomen, die einen geringen Grad an Malignitätskriterien aufweisen und
3. schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen mit einem hohen Malignitätsgrad.

Außerdem werden noch gemischt exokrine-endokrine Tumore von tumorähnlichen Läsionen unterschieden [91, 92]. Seit 2010 werden zur Bestimmung des Malignitätspotenzials folgende Hauptkriterien herangezogen: Tumorhistopathologie, Proliferationsaktivität (Ki67-Index, Mitosezahl), Lokalisation, Größe, Infiltration, Invasion und Metastasierung (TNM). Als vierte und fünfte Gruppe werden gemischt adenoneuroendokrine Karzinome, die phänotypisch sowohl Züge des Adenokarzinoms als auch neuroendokrine Züge aufweisen, und hyperplastische und präneoplastische Läsionen unterteilt [45].

Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Tumore des Verdauungssystems

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
I. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor* 2. Well-differentiated endocrine carcinoma* 3. Poorly-differentiated endocrine carcinoma/small-cell carcinoma	1. NET G1 2. NET G2* 3. NEC G3 large-cell or small-cell type
II. Mucocarcinoid III. Mixed forms carcinoid adenocarcinomas	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
IV. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions
NET: neuroendocrine tumor – well differentiated; NEC: neuroendocrine carcinoma – poorly differentiated; G: Grade *If the Ki67 index exceeds 20%, this NET may be labeled G3.		

Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010.

1.2.3 ENETS Staging

Die ENETS hat bereits 2006/2007 eine spezifische TNM-Klassifikation vorgeschlagen. Ein international anerkannter Konsens ist für die richtige Diagnose und Behandlung dieses außergewöhnlich vielfältigen Krankheitsbildes unabkömmlich. Deshalb wurden im Jahr 2011 allgemeingültige Richtlinien vorgelegt, die auch von der UICC (*Union internationale contre le cancer*) und der AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) grundlegend anerkannt werden [10, 20, 102]. Das Adjektiv „neuroendokrin“ ist fortan neoplastischen Krankheiten vorbehalten, die in ihren Tumorzellen neuroendokrine Marker exprimieren. Der Terminus Neoplasien umfasst die gesamte Gruppe an *low- (niedrig), intermediate- (mittel) und high- (hoch) grade* Tumoren. Für neuroendokrine Neoplasien des GEP-Systems wird der frühere Begriff „Karzinoid“ ersetzt durch Tumor für low- bis intermediate-grade Neoplasien und Karzinom definiert high-grade Neoplasien [95]. Die Einteilung der Tumore erfolgt anhand der Zytologie und des proliferationsbasierten Gradings, basierend auf der Wachstumsaktivität, die der Ki-67-Index belegt: NET G1 (Ki-67 Index $\leq 2\%$, Mitosezahl < 2), NET G2 (Ki-67 Index 3 bis 20 %, Mitosezahl 2-20) oder einem NEC G3 (Ki-67 Index $>20\%$, Mitosezahl > 20). Hierzu wird ergänzend das TNM-Staging herangezogen [78]. Die Beachtung dieser Parameter ermöglicht eine einheitliche und international geltende Klassifikation in Form einer organspezifischen TNM-Einteilung, die von der UICC und der europäischen Fachgesellschaft ENETS in nahezu deckungsgleicher Form publiziert wurde. Im Vergleich mit der TNM-Klassifikation der UICC und des AJCC unterscheiden sich die ENETS Guidelines nur bei neuroendokrinen Neoplasien der Appendix und des Pankreas (vgl. Tab. 3) [45].

Tabelle 3: Unterschiede ENETS und UICC Pankreas und Appendix

ENETS TNM		UICC/AJCC TNM	
Neuroendokrine Neoplasien des Appendix			
T1	> 2 cm; oder >3 mm mit Infiltration der Subserosa/des Mesoappendix	>2–4 cm; oder Cäcuminfiltration	
T2	>2 cm; oder >3 mm mit Infiltration der Subserosa/des Mesoappendix	> 4 cm; oder Ileuminfiltration	
T3	auf Pankreas begrenzt, 2-4 cm	auf Pankreas begrenzt, > 2 cm	
T4	auf Pankreas begrenzt, > 4 cm, oder Gallengangs-/ Duodenuminfiltration	peripankreatische Ausbreitung, aber ohne Infiltration des großen Gefäße (Truncus coeliacus, A. mesent. sup.)	

Tabelle 4: ENETS Stadieneinteilung

Stadium	N	M	Magen	Duodenum, Ampulle, oberes Jejunum	Unteres Jejunum, Ileum	Pankreas	Appendix	Kolon, Rektum
0	N0	M0	Tis					
I	N0	M0	T1	T1	T1	T1	T1	T1a T1b
B								
II	N0	M0	T2	T2	T2	T2	T2	T2
B			T3	T3	T3	T3	T3	T3
III	N0	M0	T4	T4	T4	T4	T4	T4
B			N1	M0	Jedes T	Jedes T	Jedes T	Jedes T
IV	Jedes N	M1	Jedes T	Jedes T	Jedes N	Jedes T	Jedes T	Jedes T

1.2.4 Klassifikation Lebermetastasen nach ENETS

Bei hepatisch metastasierten neuroendokrinen Neoplasien unterscheidet man zwischen synchronen und metachronen Lebermetastasen. Synchrone Metastasen sind solche, die bereits bei der Erstdiagnose vorhanden waren, wohingegen metachrone Metastasen sich zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln bzw. auf ein Rezidiv hindeuten können [3].

Man unterscheidet makroskopisch drei verschiedene Typen von Lebermetastasen (vgl. Tab. 5). Diese haben einen entscheidenden Einfluss auf das therapeutische Vorgehen [104]. Lebermetastasen, die auf einen Leberlappen beschränkt sind oder die an zwei benachbarten Segmenten liegen, können durch eine anatomische Resektion entfernt werden. Multiple Lebermetastasen sind hauptsächlich auf einen Lappen beschränkt, können aber auch kleinere Satelliten auf dem kontralateralen Lappen aufweisen. Hier ist ebenfalls eine chirurgische Intervention möglich. Bei diffusen Lebermetastasen finden sich in der gesamten Leber multifokale Herde [41, 48, 80]. Ein kurativer chirurgischer Eingriff ist in der Regel nicht möglich.

Tabelle 5: Klassifikation Lebermetastasen nach ENETS

Typ	Makroskopisches Bild
I	Singuläre Lebermetastasen
II	Multiple Lebermetastasen
II	Diffuse Lebermetastasen

1.3 Grundlegende Aspekte

1.3.1 Epidemiologie

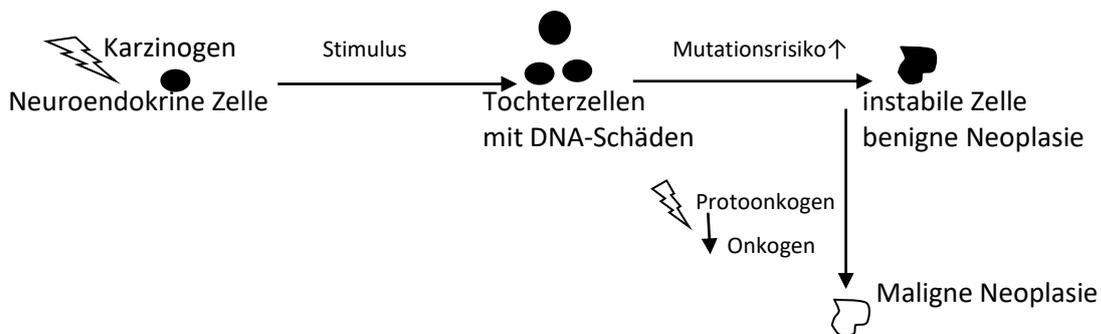
Der Anteil an NEN bezogen auf alle malignen Tumore beträgt insgesamt 0,5 - 2 %. Die Inzidenz, welche nach Alter, Geschlecht und ethnischer Herkunft variiert, wird derzeit mit etwa zwei bis fünf Fällen pro 100.000 angegeben [69, 75, 97, 107]. Am häufigsten werden NEN im Gastrointestinaltrakt (62 - 67 %) und in der Lunge (22 - 27 %) diagnostiziert. Das Risiko von Metastasen korreliert mit der Primärtumorgröße. Bei einer Tumorgröße unter 1 cm ist es relativ selten (<10 %), über 1 cm häufig (65 %) und bei einer Größe des Primarius über 2 cm muss in 95 % der Fälle mit Metastasen gerechnet werden [58]. Daten aus Europa belegen, dass in 44 - 73 % der Fälle von NEN [27, 77] bereits Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose vorliegen. NEN metastasieren häufig in die Leber und/oder den Knochen bevor die Patienten erste Symptome wahrnehmen [65]. Typ I Lebermetastasen finden sich in 20 - 25 % der Fälle, Typ II Lebermetastasen sind mit 10 - 15 % der Fälle relativ selten und diffuse Lebermetastasen (Typ III) sind mit 60 - 70 % am häufigsten vertreten [41, 48, 80]. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist größtenteils abhängig vom Tumorstadium und dem Metastasierungsstadium und liegt beispielsweise bei NEN des Pankreas zwischen 97 % für Insulinome und 30 % für nicht-funktionelle Tumore, während auch bei fortgeschrittener hepatischer Metastasierung Überlebensraten zwischen 50 - 75 % dokumentiert wurden [75, 85]. Als bekannte Prognosefaktoren dienen außerdem der Ki67-Index, die histopathologische Differenzierung des Primärtumors, sowie die Primärlokalisierung des Tumors.

1.3.2 Ätiologie

Die Ätiologie der meisten Tumore ist unbekannt. Allerdings gibt es einige genetische Prädispositionen und eine Hand voll Tumorgene, wie MEN1, RET, TSC1, die für bestimmte NEN typisch sind [13]. In diesem Zusammenhang spielen auch Syndrome, wie das von Hippel-Lindau-Syndrom oder multiple endokrine Neoplasien (MEN) eine besondere Rolle in der Entstehung. Des Weiteren kann eine Achlorhydrie mit begleitender Hypergastrinämie die Proliferation von ECL-Zellen im Magen fördern, woraus kleine NET des GIT entstehen können [97]. Auch wenn noch kein direkter wissenschaftlicher Beweis vorliegt, geht man davon aus, dass die Tumorgenese mit der Entstehung von kolorektalen

Karzinomen zu vergleichen ist, wobei verschiedene genetische Mutationen zur Aktivierung von Onkogenen und/oder Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen führen [100]. Die unten stehende Abbildung zeigt eine mögliche Hypothese der Tumorgenese.

Abbildung 4: Mögliche Tumorgenese



1.3.3 Morphologie

Die Mehrheit der NEN befinden sich in der Schleimhaut bzw. der Submukosa des Magen-Darm-Traktes und des bronchopulmonalen Systems. Je nach Tumorart durchbrechen sie früher oder später die Muscularis propria und führen erst zu lymphogenen und später hämatogenen Metastasen [34]. Das morphologische Erscheinungsbild kann je nach Entität und Differenzierungsgrad des Tumors trabekulär, pseudoacinär, pseudoglandulär, gyriform und insulär mit soliden oder kribriformen Anteilen sein [84].

1.3.4 Symptomatik

"These are unique tumors, quite different from prostate or breast cancer, because these tumors may also secrete hormones that cause patients to feel ill. And that's unusual for most common cancers." - Dr. Larry Kvols

Die Mehrzahl der NET ist funktionell inaktiv und klinisch asymptomatisch. Möglich sind uncharakteristische Symptome aufgrund der Tumormasse und des verdrängenden Wachstum, wie zum Beispiel Schmerzen, Obstruktion oder Blutungen. Eine Vielzahl der Tumore (40 - 60 %) bleibt jedoch gänzlich ohne Symptomatik und stellt einen Zufallsbefund, z. B. bei Appendektomie, dar [43, 69].

Funktionell aktive NEN Grad 1 und 2 tendieren eher zu Hormonsekretion als neuroendokrine Karzinome. Zwischen 8 und 35 % der Patienten zeigen das klassische

Karzinoidsyndrom [93], hervorgerufen durch neurohormonelle Produkte, wie Serotonin, Substanz P, Kortikotrophin, Histamine, Dopamine, Neurotensin, Prostaglandin und Kallikrein [108]. Die häufigsten Symptome sind: Flush (94 %), Diarrhö (78 %), Herzklappenfibrose (53 %), Bauchschmerzen (51 %) und asthmaähnliche Atemgeräusche (19 %) [17]. Einige Wissenschaftler vermuten, dass diese Symptome durch die fünf E's exazerbieren: Essen, Epinephrine, Emotionen, Ethanol und Bewegung (= exercise) [72]. Des Weiteren ist eine hormonspezifische Symptomatik funktioneller NET des gastroenteropankreatischen Systems bekannt [111].

Tabelle 6: Funktionelle Symptome NET

Funktioneller Tumor/Syndrom	Klinische Symptome[40, 67]	Prädominantes Hormon [40, 67]
Insulinom	Nüchternhypoglykämien, Sehstörungen	Insulin
Glukagonom	Gewichtsverlust, Glucose-Intoleranz, Stomatitis	Glukagon, PTH
Gastrinom	Rezidivierende Ulcera, Diarrhö	Gastrin, ACTH
VIPom	Hypochlorhydroe, Hypokaliämie, wässrige Diarrhö	VIP

1.4 Diagnostik

Die Diagnostik der NEN, besonders die des GIT, gestaltet sich oft schwierig, da sie unspezifische Symptome hervorrufen können, wie Diarrhö oder Bauchschmerzen. Nicht selten werden diese Symptome fälschlicherweise mit einem Reizdarmsyndrom oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen begründet [65]. Tatsächlich können vom Auftreten der ersten Symptome bis zur korrekten Diagnosestellung eines gastroenteropankreatischen NET durchschnittlich 5 bis 7 Jahre vergehen [69].

1.4.1 Bildgebende Verfahren

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sind weit verbreitete Möglichkeiten zur Lokalisationsdiagnostik und zum Staging. Das Spiral-CT eignet sich besonders um Leber-, Lymphknoten- oder Knochenmetastasen darzustellen, wobei die MRT in der Detektion von hepatischen Metastasen der CT überlegen ist [19, 28, 53].

Die Somatostatinrezeptor-Szintigraphie ist eine spezifische Bildgebungstechnik für gastroenteropankreatische NET. Bei dieser wird dem Patienten intravenös ein radioaktiv markiertes Somatostatin-Analogon ($^{111}\text{Indium-Pentetreotid}$) injiziert und die abgegebene Gammastrahlung mittels einer Gammakamera detektiert. Die Sensitivität bei NET ist mit Ausnahme der Insulinome besonders hoch [50].

Die Endoskopie bietet ebenfalls eine besondere Möglichkeit NEN im Bereich des Magens, Duodenums und Rektums zu detektieren. Der endoskopische Ultraschall ist eine praktische Möglichkeit zur Lokalisation und zum Staging, insbesondere von Tumoren, die auf das Pankreas begrenzt sind. In Kombination mit einer Feinnadelaspiration kann so von Adenokarzinomen unterschieden werden [2].

1.4.2 Laborchemische Verfahren

Sowohl funktionelle wie auch nicht-funktionelle neuroendokrine Neoplasien lassen sich in der Regel durch erhöhte Serum- und Plasmakonzentrationen charakteristischer Markerproteine oder zellspezifischer Hormone und Transmitter nachweisen. Zu den Vertretern der allgemeinen Marker zählen die neuronspezifische Enolase (NSE) und vesikelassoziierte Marker wie Synaptophysin. Chromogranin A (CgA), ein granulaassoziiertes Markerprotein, erweist sich als besonders aussagekräftig. Erhöhte Spiegel finden sich bei bis zu 90 % der Patienten mit einer NEN [73, 83], wobei eine Korrelation mit dem Tumorwachstum und Volumen nachgewiesen werden konnte [21]. Andere Erkrankungen wie C-Zell Hyperplasie und Hypophysenadenome können den CgA-Spiegel ebenfalls erhöhen. Auch bestimmte Medikamente können den Gehalt an CgA im Blut beeinflussen. Die Spezifität charakteristischer Hormonprodukte funktioneller Tumore ist allerdings noch höher [98]. Das sind Peptide oder biogene Amine, die in unterschiedlichen Zelltypen als Hormone oder Neurotransmitter fungieren. Serotonin wird beispielsweise in enterochromaffinen Zellen gebildet und das Abbauprodukt 5-Hydroxy-Indolessigsäure (5-HIES) kann mittels photometrischer Messung nachgewiesen werden. Den δ -Zellen der Pankreas entstammt das Somatostatin, das die Freisetzung gastrointestinaler Peptide inhibiert.

Die allgemeinen Marker lassen sich in den meisten NEN häufig unabhängig von ihrer hormonellen Produktion nachweisen. Funktionelle Tumore können anhand der sehr viel sensitiveren Hormone und/oder Transmitter bewertet werden. Es gibt besondere

biochemische Tests, die auf den Nachweis dieser Produkte z. B. Insulin in Insulinomen oder Gastrin in Gastrinomen spezialisiert sind [109].

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität von NET Markern [23]

Marker	Sensitivität	Spezifität
CgA	60-90%	68-100%
5-HIES	5-50%	≈ 100%
NSE	38-70%	30-85%

1.5 Therapie

Die Therapie verschiedener neuroendokriner Neoplasien sollte das biologische Wachstumsverhalten und das Ansprechen auf verschiedene Therapieoptionen der unterschiedlichen Tumorentitäten berücksichtigen. Wann immer möglich, sollte das vorderrangige Ziel einer Behandlung ein kurativer Therapieansatz sein, eingeschlossen die Behandlung der klinischen Symptome und die Kontrolle des Tumorwachstums.

1.5.1 Chirurgie

Der einzige kurative Ansatz für NEN ist die komplette chirurgische Resektion [69]. Die Erstlinientherapie beinhaltet die Resektion des Primarius und wenn nötig eine Lymphknotenentfernung. Bei fortgeschrittenen Tumorleiden ist ein kurativer Ansatz meist nicht mehr möglich, jedoch verbessert ein chirurgischer Eingriff oft auch die palliative Situation. Das sogenannte Tumordebulking, eine partielle Verkleinerung, sollte wenn möglich vor jeder medikamentösen Therapie durchgeführt werden [65]. Es dient dazu die Tumorlast zu verringern, verbessert häufig die Beschwerdesymptomatik und trägt zu längerem Überleben bei [96].

1.5.2 Medikamentöse Therapie und weitere Optionen

Zur medikamentösen Behandlung stehen mehrere Substanzgruppen zur Verfügung: Somatostatinanaloga und Interferon-alfa (INF α).

Somatostatinanaloga sind in ihrem Aufbau dem menschlichen Körper zugehörigen Hormon Somatostatin ähnlich, werden aber weniger schnell abgebaut. Sie können die

Hormonausschüttung und hormonassoziierten Symptome, sowie das Tumorwachstum hemmen [4, 74]. Interferon-alfa (INF α) ist ein körpereigener Botenstoff, der Einfluss auf das Immunsystem nimmt und als Zweitlinientherapie nach Behandlung mit Somatostatinanaloga eingesetzt wird, da das Auftreten von Nebenwirkungen bei INF α signifikant höher ist. Über komplexe Vorgänge kann INF α die Vermehrung von Tumorzellen hemmen und ebenfalls die Hormonproduktion eindämmen, was zu einer deutlichen Symptomlinderung beiträgt. Eine Kombinationstherapie beider Substanzgruppen soll das Outcome verbessern [74].

Seit 2011 sind in der Behandlung von NET des Pankreas auch Tyrosinkinase-Inhibitoren (Sunitinib) und mTor-Inhibitoren (Everolimus) zugelassen [81].

Die Effektivität einer Chemotherapie ist von der Lokalisation und Differenzierung des neuroendokrinen Tumors abhängig [51]. Verschiedene Chemotherapeutika, wie Streptozotocin oder 5-Fluorouracil kommen je nach Differenzierungsgrad zum Einsatz. Hohe Ansprechraten können durch die Kombination aus Streptozotocin und Doxorubicin oder Streptozotocin und Fluorouracil bei NET des Pankreas erreicht werden. Fluorouracil in Kombination mit Streptozotocin zeigt Ansprechraten von bis zu 45 %, Streptozotocin mit Doxorubicin sogar bis zu 69 % [52]. Eine weitere Indikation für eine chemotherapeutische Behandlung stellen anaplastische kleinzellige Karzinome dar, die besonders auf Etoposid und Cisplatin ansprechen.

Die Therapie mit ^{131}I -MIBG stellt eine Option für Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren dar.

Bei der peptidvermittelten Radiorezeptorthherapie wird ein radioaktiv markierter Spross des körpereigenen Somatostatins (z. B. ^{90}Y trium-markiertes DOTATOC) verwendet, welches an die auf den Karzinoidzellen typischerweise vorhandenen Somatostatinrezeptoren bindet und somit zu einer verminderten Hormonsekretion und damit Linderung der Beschwerden sowie zu einem verlangsamten Tumorwachstums führt [51].

1.5.3 Behandlung von Lebermetastasen

Da ein großer Anteil von Patienten (60 - 75 %) neben dem Primärtumor ebenfalls Lebermetastasen aufweist, stellt die Behandlung dieser einen wichtigen Faktor in der Prognose dar. Es stehen verschiedenste Möglichkeiten zur Auswahl: Chirurgie,

Transplantation, nuklearmedizinische Methoden, Radiofrequenzablation und medikamentöse Therapien.

Die Radiofrequenzablation kann sowohl bei Symptomkontrolle effektiv sein, als auch dabei, eine lokale Kontrolle über die Metastasen zu erlangen. Abhängig von dem Ausmaß unterscheidet man die laparoskopische und perkutane Applikation.

Transarterielle Embolisation (TAE) oder Chemoembolisation (TACE) verfolgt das Ziel die Neoplasie zu verkleinern und die hormonelle Sekretion zu reduzieren [7].

Selektive interne Radiotherapie stellt eine effektive Behandlungsmöglichkeit für nicht-resezierbare Lebermetastasen dar. Sie führt zur Linderung von Karzinoid-Syndrom-Symptomen, zur Senkung der biochemischen Tumormarker (5-HIAA, CgA) und in einigen Fällen auch zu einer langsamer fortschreitenden Tumorprogression [86]. Goldstandard ist und bleibt aber die chirurgische Leberresektion. Die 5-Jahresüberlebensraten (5-JÜR) liegen bei 60 - 80 % bei einer Mortalitätsrate von 0 - 5%. Voraussetzung sind G1 oder G2 resezierbare Primärtumore und das Fehlen einer schweren Rechtsherzinsuffizienz, extraabdominellen Metastasen und einer Peritonealkarzinose. Im Sinne einer Steigerung der Lebensqualität und Milderung der Symptome werden bei NEC (G3) ebenfalls Lebermetastasen in palliativer Absicht chirurgisch reseziert.

Eine Lebertransplantation ist nur für einen sehr geringen Anteil der Patienten eine Therapieoption. Wenn eine chirurgische Therapie nicht möglich ist und andere Therapien erfolglos waren, kann unter bestimmten Voraussetzungen eine Lebertransplantation vorgenommen werden. Bedingungen hierfür sind: Ki67-Index < 10 %, keine extrahepatische Krankheitsmanifestation, NET G1/2 (Primärtumor bereits entfernt), Alter < 50 Jahre. Nach erfolgreicher Transplantation zeigen Studien ein langes Überleben. Die peptidvermittelte Radiorezeptortherapie findet auch in der Behandlung von Lebermetastasen Anwendung (⁹⁰Y- und ¹⁷⁷Lu-markiertes DOTATOC oder DOTATATE). Diese Therapieform eignet sich sowohl für funktionelle, als auch nicht-funktionelle NEN unabhängig von der Lokalisation des Primärtumors. Es zeigen sich Remissionsraten von 0 - 37 %. Besonders hohe Ansprechraten findet man bei NEN des Pankreas [79].

1.6 Prognose

Den neuroendokrinen Neoplasien wird in der Regel ein langsames Wachstum prognostiziert und trotz des Vorliegens von Fernmetastasen können die Patienten bei gut differenzierten Tumoren mit einer langen Lebenszeit rechnen.

Unabhängig vom Tumortyp scheint die Prognose sowohl von der Histologie als auch durch das Vorhandensein von Fernmetastasen bestimmt zu sein. Gut differenzierte Tumore sind mit weniger aggressiven Wachstumsverhalten assoziiert und einer besseren Prognose, als schlecht differenzierte Tumore [42]. Nicht funktionell aktive Tumore haben eine schlechtere Prognose als funktionelle Tumore. Grund hierfür ist die häufig erst späte Diagnosestellung. Der Ki-67 Index, die Mikroinvasion, Tumorgöße, Anzahl der Kernatypien und die Mitoserate stellen ebenfalls wichtige Prognosefaktoren dar [54].

Durch die heute zur Verfügung stehende Variabilität an Therapiemöglichkeiten gelingt es in einer Vielzahl der Fälle zumindest einen Wachstumsstillstand zu erreichen und so auch bei ausgedehntem Befund, die Tumorerkrankung für eine bestimmte Zeit unter Kontrolle zu bringen.

Tabelle 8: Prognose von NET

Überleben anhand von Differenzierungsgrad und Ausmaß der Erkrankung [112]			
	Lokal (50%)	Regional (23%)	Fernmetastasen (27%)
Gut differenzierte neuroendokrine Tumore (G1/G2)			
Mittleres Überleben	223 Monate	111 Monate	33 Monate
5 JÜR	82%	68%	35%
Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (G3)			
Mittleres Überleben	34 Monate	14 Monate	5 Monate
5 JÜR	38%	21%	4%

2. Zielsetzung der Arbeit

Grundlegendes Ziel dieser Arbeit ist es, die bereits vorhandene Datenbank für neuroendokrine Tumore am UKSH, Campus Lübeck, retrospektiv dafür zu nutzen, genauere Kenntnisse über die Epidemiologie, das klinische Verhalten und die Behandlungsstrategien der NEN zu erlangen. Außerdem sollen diese mit den letzten Publikationen verglichen werden und auf Änderungen bezüglich des letzten Auswertungsstandes eingegangen werden. Ziel ist es weiterhin, wichtige Risiko- und Prognosefaktoren für neuroendokrine Neoplasien zu identifizieren.

Das Auftreten von Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren ist bei dieser seltenen Tumorart keine Rarität. Zum Zeitpunkt der Diagnose haben bereits circa 50 % der Patienten regionale Metastasen oder Fernmetastasen [112]. Neben Lymphknoten- und Lungenmetastasen stellen Lebermetastasen die häufigsten Fernmetastasen bei neuroendokrinen Tumoren und neuroendokrinen Karzinomen dar. Aus diesem Grund soll in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf Risikofaktoren und Prognosefaktoren liegen, sowie mit Hilfe von Literaturrecherche aktuelle Behandlungsstrategien diskutiert werden. Interessant ist, aus chirurgischer Sicht, ob eine chirurgische Intervention mit einem besseren Überleben assoziiert ist. Auch dies soll im Laufe der Arbeit untersucht werden.

3. Methodik und Material

3.1 Patienten

In die Auswertung eingeschlossen werden Patienten, die sich im Zeitraum vom 1988 bis 2013 im Universitätsklinikum Lübeck aufgrund einer neuroendokrinen Neoplasie in Behandlung befunden hatten. Die Datenbasis bildet die Patientenakten, die ergänzend mit Hilfe von aktuellen Arztbriefen, dem elektronischen Krankenhaussystem Orbis und auch der Anfrage bei Meldebehörden erweitert wurde. Die gesamte Datensammlung wird in Form einer Excel-Tabelle festgehalten.

3.2 Primäre Datenerfassung

Am UKSH Campus Lübeck existiert bereits ein elektronisches NET-Register, in das jeder Patient aufgenommen wird, bei dem eine neuroendokrine Neoplasie diagnostiziert wird, oder der wegen eines neuroendokrinen Tumors in der Klinik therapiert wird. So können beinahe alle Patienten ermittelt werden, die seit 1988 wegen eines NET behandelt wurden. Die dazugehörigen Akten mit Anamnesebögen, Operationsberichten, histopathologischen Befunden und Arztbriefe befinden sich in einem eigenen Archiv.

Primär erfolgt eine erneute Durcharbeitung aller Patientenakten zur Vervollständigung der Daten. Für fehlende Informationen wird das elektronische Datenbanksystem Orbis herangezogen. Patienten, die an einem Phäochromozytom erkrankt sind, werden nicht in die weitere Auswertung mit einbezogen. Die Datenerhebung erfolgt anonymisiert an der Quelle und wurde bei der Ethikkommission angezeigt.

Mithilfe eines neu ausgearbeiteten Erfassungsbogens (siehe Anlage 1) wird besonderes Augenmerk auf folgende Punkte gelegt: Laborparameter im Zusammenhang mit OP und OP-Komplikationen, nicht-chirurgische Therapien, Lebermetastasen, ENETS Stadium, TNM-Stadium und Lymphknotenmetastasen.

3.3 Zwischenauswertung

In einer Zwischenauswertung konnte festgestellt werden, dass die Laborparameter vor einer OP nur in einem Bruchteil der Fälle (7 %) zu ermitteln waren und sich daher nicht repräsentativ für das Patientenkollektiv mit neuroendokrinen Tumoren darstellen lassen.

Aus diesem Grunde wurde dieser Faktor für die weitere statistische Auswertung ausgeschlossen.

3.4 Statistik

Alle Patientendaten werden retrospektiv analysiert. Auf adjustiertes multiples Testen wurde verzichtet, da es sich um eine explorative Datenanalyse handelt. Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich je nach Patient bis zum Tode oder bis zum 31.12.2013.

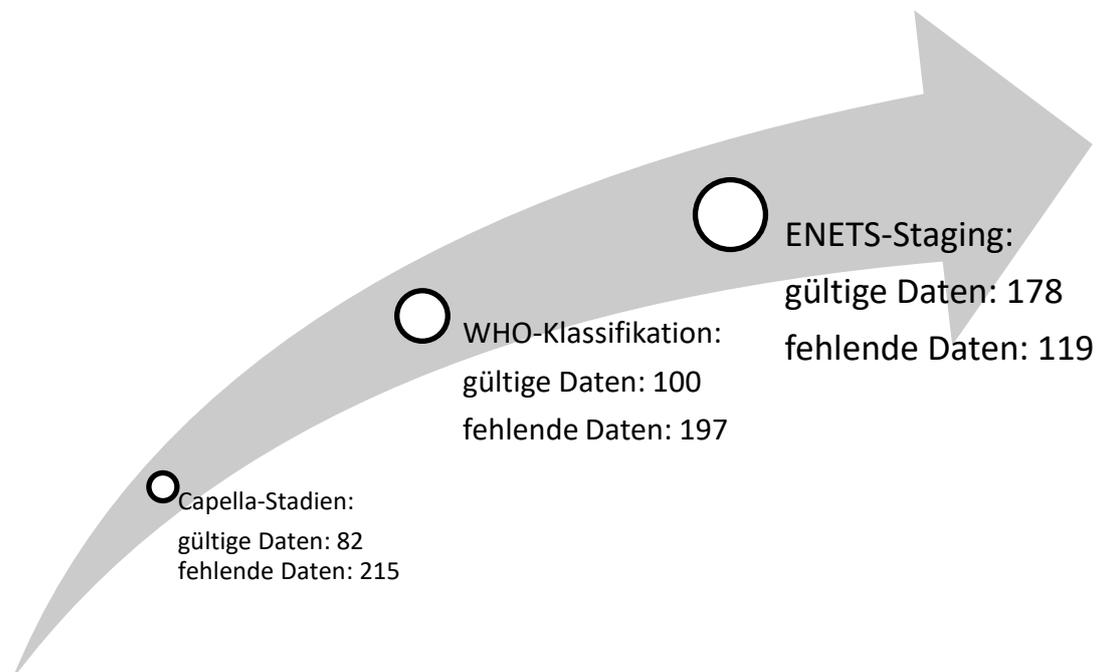
Die Daten werden mit Hilfe des statistischen Programms SPSS 22.0 zusammengeführt und einer univariaten Analyse unterzogen. Für die Überlebenszeitanalyse werden Kaplan-Meier Kurven verwendet, wobei in der statistischen Auswertung die Verwendung des Medians empfohlen wird. Nachfolgend wird für ausgewählte Parameter der Log-rank-Test ausgeführt, um die Überlebenszeiten in verschiedenen Gruppen zu vergleichen. Zusätzlich erfolgt noch die Berechnung der Hazard Ratio (Quotient aus den Hazards von verschiedenen Gruppen). Es ist als ein deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen zwei verschiedenen Gruppen von Patienten anzusehen und wie ein relatives Risiko zu interpretieren.

3.5 Hinweise zum Gesamtkollektiv

Hinsichtlich der Datenauswertung ist zu beachten, dass es trotz des großen Gesamtkollektivs mit 297 Patienten in den Ergebnissen teils nur sehr geringe Datenmengen vorhanden sind. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass die Beobachtungen sich über einen sehr langen Zeitraum erstrecken und eine retrospektive Recherche der Daten größtenteils nicht möglich war. Außerdem kommt hinzu, dass es im Laufe von fast 30 Jahren hinsichtlich der Klassifikation zu teils starken Änderungen gekommen ist und eine nachträgliche Anpassung oft nicht möglich war, weshalb drei verschiedene Klassifikationen im Kollektiv zu finden sind (siehe Beispiel S. 22). Aus aktuellem Anlass wird jedoch nur mit dem ENETS-Staging gearbeitet. Der heute gängige Ki67-Index wird erst seit wenigen Jahren routinemäßig bestimmt. Somit ist es nicht möglich für jeden Patienten diesen Parameter zu bestimmen. Jahrelang wurden die neuroendokrinen

Neoplasien entsprechend ihres Differenzierungsgrades in G1 (gut differenziert), G2 (mäßig differenziert) und G3 (schlecht differenziert) eingeteilt. Erst seit wenigen Jahren erfolgt die Einteilung nun auch basierend auf dem Proliferationsindex Ki67. Insgesamt ist das vorliegende Kollektiv extrem durch den Fortschritt in Forschung und Wissenschaft geprägt und zeigt damit möglicherweise nicht für jeden Parameter eine ausreichende Datenmenge. Aus diesem Grunde wurde im Ergebnisteil immer die Datenmenge gültiger und fehlender Werte angegeben. Trotzdem sind wir der Meinung, dass gerade in Hinblick auf die Zielsetzung der Arbeit ein aussagekräftiges Kollektiv vorliegt.

Beispiel: Verschiedene Klassifikationssysteme



3.6 Parameterdefinition

Die nachfolgenden Parameter werden retrospektiv für die Studie untersucht und dienen der Charakterisierung des Patientengutes und als etwaige Risikofaktoren für das Auftreten von Lebermetastasen.

Alter = Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie in Jahren.

Angioinvasion = Mitbeteiligung der Gefäße.

B-Symptomatik = Ein Symptomkomplex bestehend aus unerklärlichen Fieber, Nachtschweiß und ungewollten Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten.

ENETS Stadium = Die Einteilung der NEN in Stadium I-IV (siehe Einleitung).

Follow UP (FUP) = Der Beobachtungszeitraum des jeweiligen Patienten/Patientenkollektivs in Monaten.

Geschlecht = Männlich / weiblich.

Grading = Die Einteilung der NEN in G1, G2, G3 Tumore (siehe Einleitung).

Hypo-/Hyperthyreose = Bezeichnet eine Unter-/Überfunktion der Schilddrüse.

Komorbiditäten = Die Begleiterkrankungen, die der Patient zusätzlich hat.

Ki-67 Index = Mithilfe des Antigens können Angaben über die Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors gegeben werden, Angabe in %.

Lokalisation = Die Primärlokalisierung der NEN.

Metachrone Metastasen = Metastasen, die erst im Verlauf der Erkrankung auftreten.

Nachbehandlung = Die Therapieform, die (in der Regel) nach chirurgischer Intervention erfolgt.

Neuroinvasion = Perineuralscheideninvasion.

Operation = Die Durchführung einer OP im Rahmen der Therapie, Art der Operation.

Operationsintention = Das Ziel der OP kann kurativ, palliativ mit oder ohne Tumorresektion sein oder eine Probeentnahme als Ziel verfolgen.

Perioperative Komplikation = Eine Komplikation, die während oder direkt im Zusammenhang mit der Operation aufgetreten ist; minor - zieht keine Folgeoperation nach sich, major - Folgeoperation ist nötig.

Rezidiv = Das Wiederauftreten des Tumors während des Beobachtungszeitraumes.

Synchrone Metastasen = Metastasen, die bereits bei der Erstdiagnose vorhanden sind.

Symptome = Die Symptome, die der Patient in der Anamneseerhebung angibt.

Symptombdauer = Der Zeitraum, in dem der Patient Symptome angibt.

TNM-Klassifikation = Eine Klassifikation zum Staging von Tumorerkrankungen, die eine Einteilung hinsichtlich der Ausdehnung (Größe, Infiltrationstiefe) des Primärtumors (**T**), des Lymphknotenbefalls (**N**) und Metastasen (**M**) ermöglicht.

Vitalitätsstatus = Der Status des Patienten zum Ende des Beobachtungszeitraumes; lebendig/tot.

Zufallsbefund = Alle Diagnosen bei Patienten, die operiert werden, ohne dass es einen Verdacht auf das Vorhandensein eines neuroendokrinen Tumors gibt.

Zweitumor = Das Auftreten eines Zweittumors vor, während (synchron) oder nach (metachron) der Diagnose einr NEN.

Für das Verständnis werden wichtige Begriffe parallel im Textverlauf erklärt

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Datenanalyse

Im vorliegenden ersten Abschnitt erfolgt zunächst eine Beschreibung und Untersuchung des Gesamtkollektivs. Es wird gemäß der verschiedenen Unterpunkte getrennt analysiert. Im zweiten Abschnitt findet eine spezifische Analyse einer Subgruppe „Patienten mit Lebermetastasen“ statt.

4.1.1 Baseline Daten

Es folgt jeweils zum Anfang der einzelnen Abschnitte eine Übersichtstabelle, in der alle wichtigen Parameter dargestellt werden. Zusätzlich werden bestimmte Aspekte noch grafisch dargestellt.

Tabelle 9: Baseline Parameter

Parameter Totale Anzahl N= 297	Anzahl N		Mittelwert (Min - Max) bzw. Gültige Prozente
	Gültig	Fehlend	
Alter in Jahren (zum Zeitpunkt der Diagnose)	297	0	57,7 (14 - 88)
Geschlecht Männlich : weiblich	297	0	153 : 144
Status Lebend Tot	297 201 96	0	68 % 32 %
Zufallsbefund Ja Nein	247 117 130	50	47 % 53 %
Verdacht auf NEN Ja Nein	229 110 119	68	48 % 52 %
Symptomatik Ja Nein	261 235 26	36	10 % 90 %
B-Symptomatik Ja Nein	255 23 232	42	9 % 91 %
Schmerzen Ja Nein	255 133 122	42	52 % 48 %
Symptombdauer in Monaten	110	187	14 (1 - 240)
Operation Ja Nein	297 253 44	0	85 % 15 %

4.1.1.1 Alter, Geschlecht, Komorbidität

Von dem vorliegenden zu untersuchenden Gesamtkollektiv werden insgesamt 297 Patienten mit der Diagnose einer neuroendokrinen Neoplasie in die Studie eingeschlossen. Die Tumore dieser Patienten werden alle im Zeitraum von 1988 bis 2013 am UKSH Campus Lübeck diagnostiziert, behandelt oder nachgesorgt.

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt zum Zeitpunkt der Diagnose 57,7 Jahre. Der jüngste Patient ist 14 Jahre alt und der älteste 88 Jahre. Die Altersverteilung des Kollektivs stellt Abbildung 5 dar. Der Anteil an weiblichen und männlichen Patienten ist mit jeweils 153 männlichen Personen (51,5 %) und 144 weiblichen Personen (48,5 %) nahezu ausgeglichen (vgl. Abb. 6). Zum letzten Zeitpunkt der Datenerhebung sind knapp zwei Drittel der Patienten (67,7 %) noch am Leben und ein Drittel (32,3 %) bereits verstorben. Bei 47,4 % (n=117) stellt die Diagnose einen Zufallsbefund dar, allerdings kann bei 50 Patienten hierüber keine Angabe gemacht werden. Ein Zufallsbefund ist gemäß Definition die Diagnosen bei Patienten, die operiert werden, ohne dass es einen Verdacht auf das Vorhandensein eines neuroendokrinen Tumors gibt. Eine positive Familienanamnese bezüglich einer Tumorerkrankung können 83 Personen machen, 56 Personen verneinen dies und bei 158 Patienten ist dies unbekannt. Drei Personen (2,2 %) geben an, dass es bereits Familienmitglieder gegeben hat, die an NEN erkrankt seien. Die Verteilung der Blutgruppen innerhalb des Patientenkollektivs korreliert weitestgehend mit der Normalverteilung in der Bevölkerung und ist somit repräsentativ. Die Komorbiditäten spiegeln die sogenannten „Volkskrankheiten“ der Bundesrepublik Deutschland wieder. Dies verdeutlicht Abbildung 7 und wird vor allem bei den am häufigsten vertretenen Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, KHK (Koronare Herzkrankheit), Diabetes mellitus und Gastritis deutlich. Vermehrt sind im Kollektiv Patienten vertreten, denen ein MEN-Syndrom bereits im Vorfeld diagnostiziert wurde (1,9 %). Die Abkürzung MEN steht für multiple endokrine Neoplasien. Man unterscheidet MEN-1 und MEN-2. Charakteristisch ist das Auftreten von benignen und malignen endokrinen Tumoren [1].

Abbildung 5: Alter bei Erstdiagnose der neuroendokrinen Neoplasie

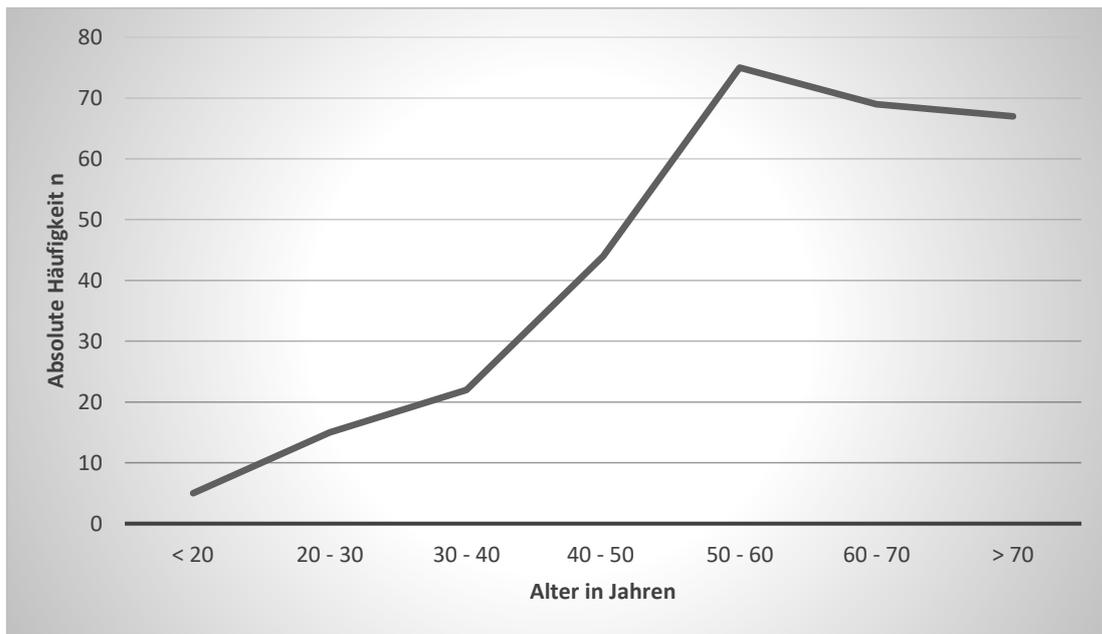


Abbildung 6: Prozentuale Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv

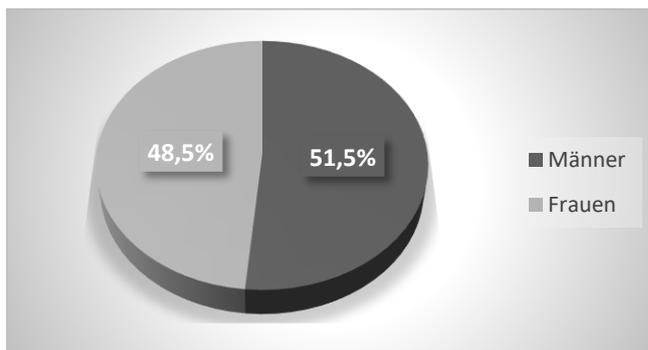
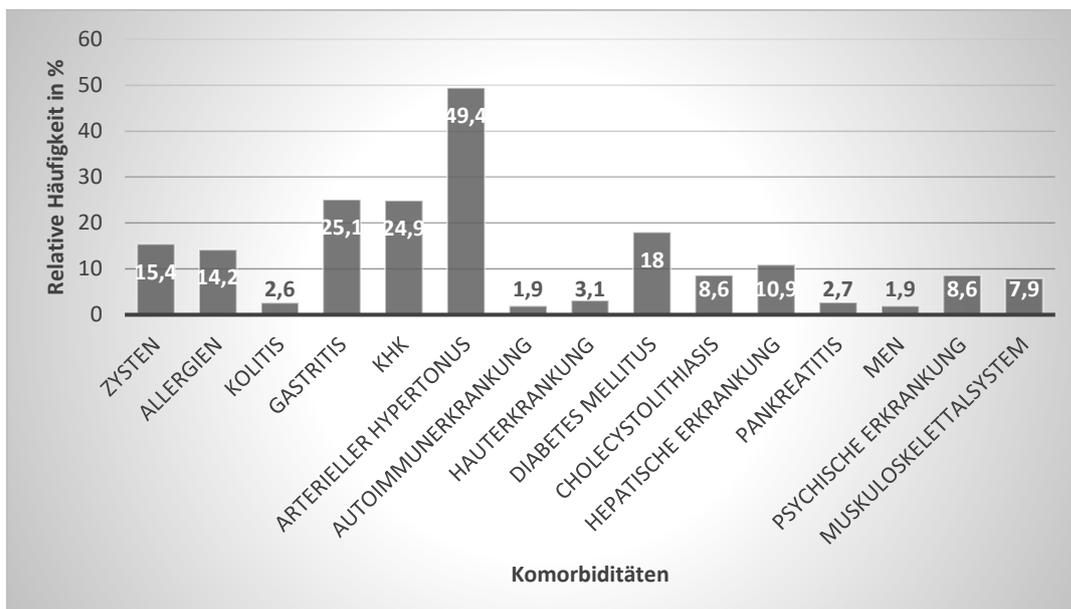


Abbildung 7: Auftreten und Verteilung von verschiedenen Komorbiditäten



4.1.1.2 Symptome

Bei Befragung geben 90 % der Betroffenen an, dass sie unter verschiedenen und unterschiedlich stark ausgeprägten Symptomen gelitten haben. Eine für maligne Prozesse typische B-Symptomatik, bestehend aus Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$), massivem Nachtschweiß und einem Gewichtsverlust von mehr als 10 % der Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten, weisen nur 9 % ($n=23$, bei 42 fehlenden Angaben) der Patienten auf. Schmerzen im Allgemeinen geben die Hälfte (52,2 %) der untersuchten Personen an. Bei näherer Betrachtung lokalisiert sich dieser Schmerz bei 61 Patienten auf den Oberbauch, bei 44 Patienten auf den Unterbauch, Schmerzen in den Gelenken geben 4 Patienten und Schmerzen im Rücken 8 Patienten an. Als weitere Symptome treten außerdem gehäuft Gewichtsverlust (15,4 %), Diarrhö (14,5 %), Übelkeit und Erbrechen (14,1 %) sowie Obstipation (5,9 %) auf. Bei lediglich 5,1 % ($n= 13$) kann das typische Karzinoidsyndrom diagnostiziert werden. Das Somatostatinomsyndrom wird bei keinem Patienten mit NEN beschrieben. Laut Definition handelt es sich dabei um, einen funktionell aber inaktiven Tumor, der überwiegend oder ausnahmslos Somatostatin enthält und am häufigsten pankreatisch lokalisiert sind [101]. Klinisch lassen sich recht uncharakteristische Symptome wie Cholezystolithiasis (95 %), Diabetes mellitus (95 %), Diarrhö und Steatorrhoe (70 - 95 %), Gewichtsverlust (40 - 90 %) und Oberbauchschmerzen finden [89]. Einen Überblick über die verschiedenen Symptome und Häufigkeiten geben Abbildung 8 und 9.

Abbildung 8: Aufschlüsselung des Symptoms „Schmerz“

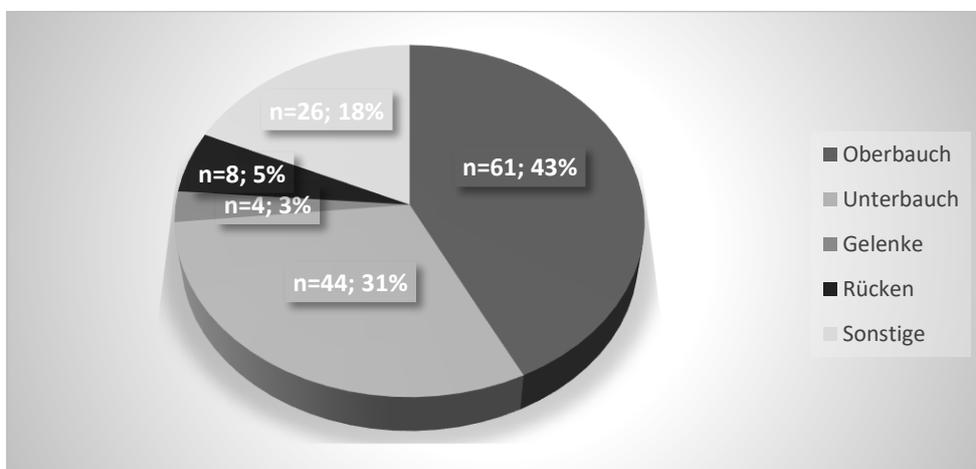
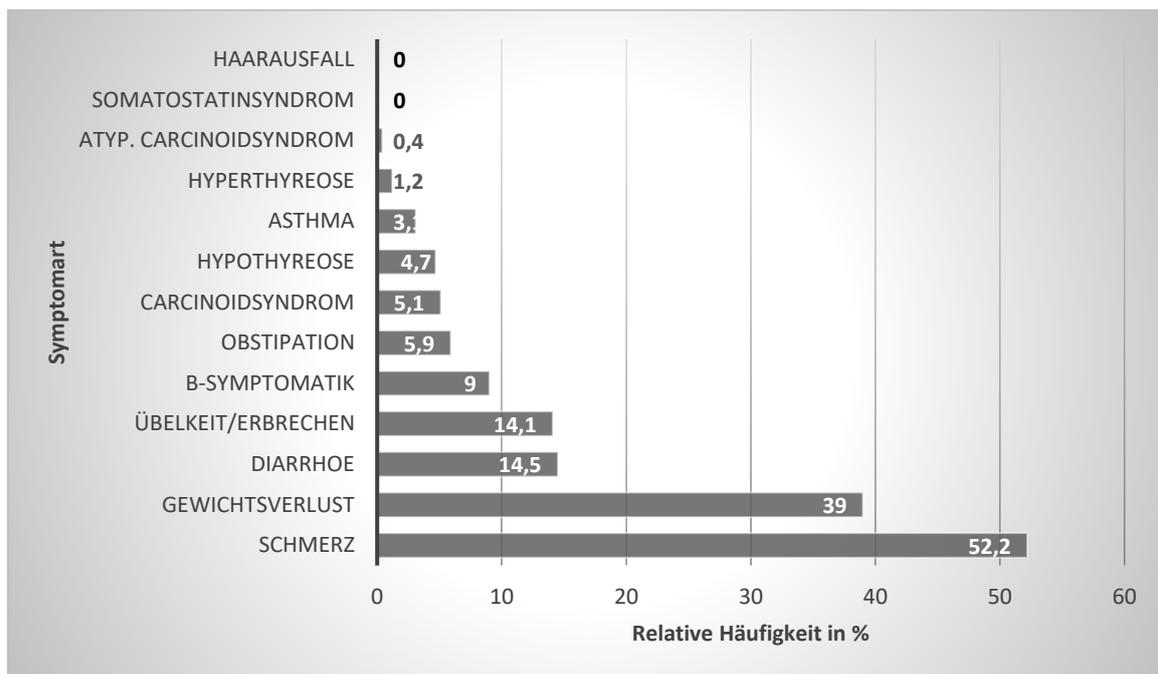
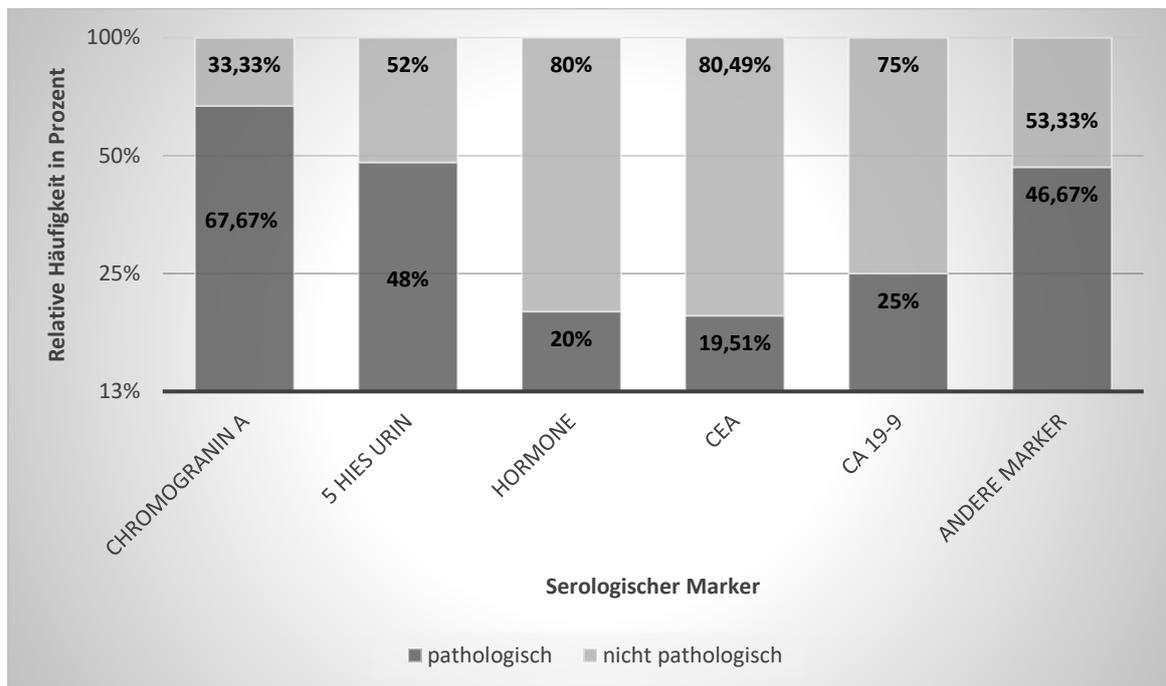


Abbildung 9: Symptome der neuroendokrinen Neoplasien

4.1.1.3 Laborwerte und Diagnostik

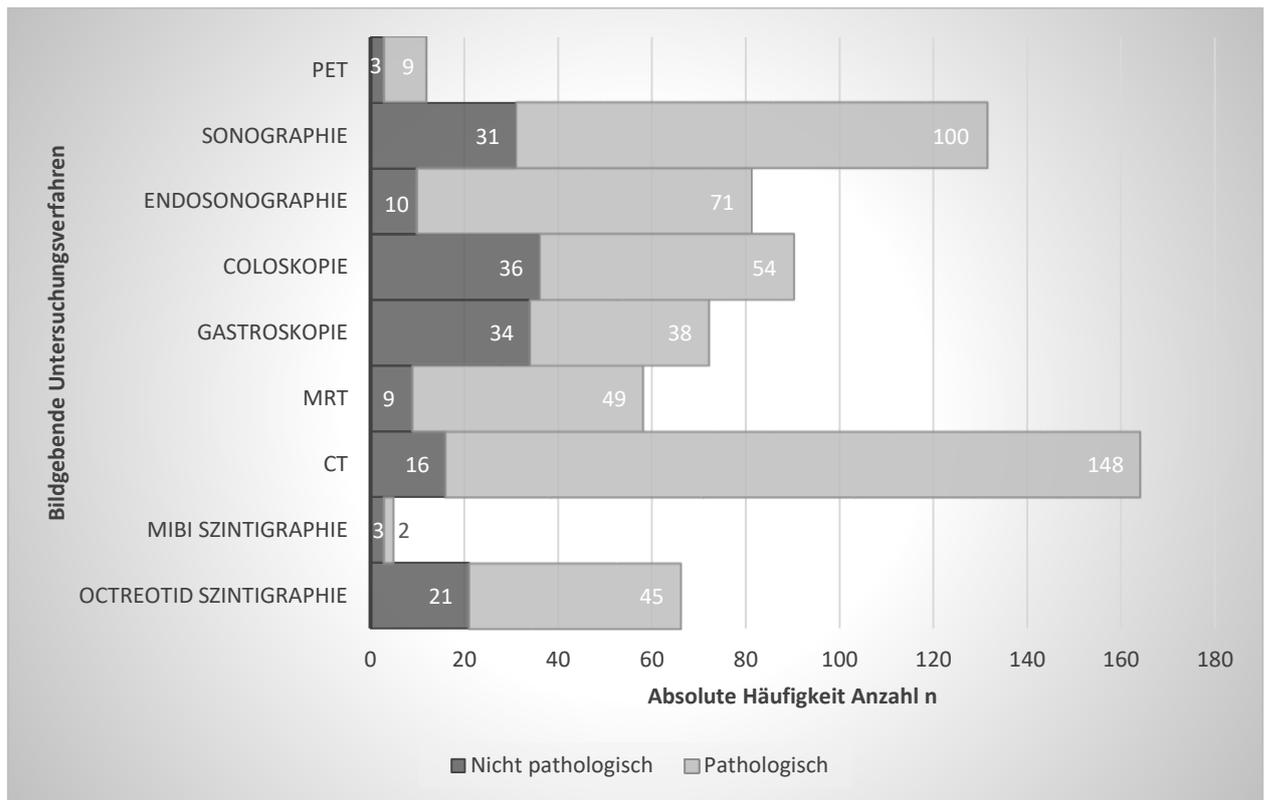
Präoperativ erfolgt bei 113 Patienten keine serologische Untersuchung. Diesbezüglich gibt es von 89 Patienten keine Angaben. Von den 95 Patienten, bei denen eine Serologie angefertigt wird, fällt sie bei 51 Patienten (53,7 %) pathologisch aus. Die am häufigsten bestimmten Marker sind in absteigender Reihenfolge: CEA, Ca 19-9 und Chromogranin A (vgl. Abb. 10, Tab. 10).

Abbildung 10: Serologische Bestimmung im Patientenkollektiv mit zugehöriger Datenmenge



Serologische Marker	Chromogranin A	5 HIES Urin	Hormone	CEA	Ca 19-9	Andere Marker	
N	Gültig	36	25	5	41	40	30
	Fehlend	261	272	292	256	257	267

Zur Tumorlokalisationsdiagnostik finden verschiedene bildgebende Untersuchungen Anwendung (vgl. Abb. 11). Meist wird eine Sonographie und/oder CT durchgeführt. Ähnlich häufig verteilt im Gesamtkollektiv waren: Gastroskopen, Koloskopien, Endosonographien, MRTs und Octreotid-Szintigraphien. Sie alle finden jedoch weniger oft Anwendung als CT und Sonographie. PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und MIBI-Szintigraphien werden hingegen eher selten als diagnostisches Verfahren eingesetzt.

Abbildung 11: Nutzung bildgebender Verfahren zur Diagnosestellung

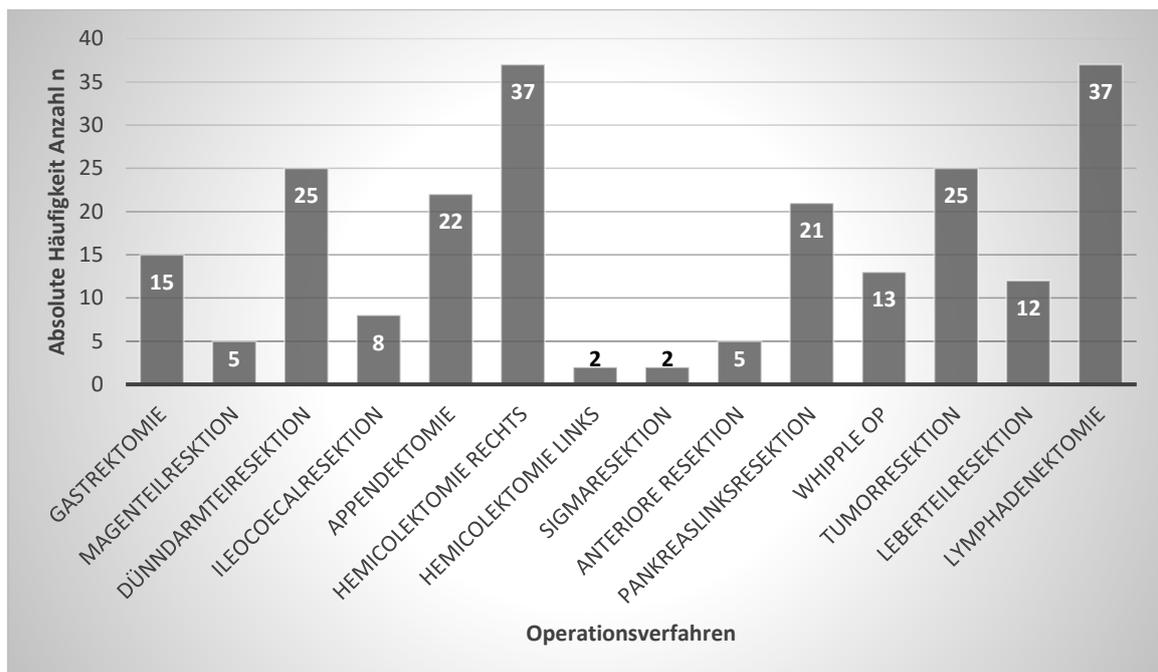
4.1.2 Operationen und perioperatives Outcome

4.1.2.1 OP-Arten

Seit 1989 finden am Universitätsklinikum Lübeck jährlich zwischen einer und 24 chirurgische Operationen aufgrund der Diagnose „Neuroendokriner Tumor“ statt. Von den 297 Patienten werden 253 (85 %) operiert und 44 (15 %) erhalten keinen operativen Eingriff.

Von den Patienten, die aufgrund einer NEN operiert werden, ist der Eingriff bei 87 % der Patienten als elektiv eingestuft worden. Eine Notfallindikation (z.B. drohende Appendixperforation oder Blutung) wird bei 13 % der in die Studie eingeschlossenen Patienten gestellt. Die Operationsintention ist in 60 % der Fälle kurativ. Bei 56 Patienten (20 %) erfolgt aufgrund einer palliativen Situation eine Tumorresektion, bei 1 % hat die Operation ebenfalls palliative Zwecke, allerdings ohne Tumorresektion und bei 10 % der Patienten wird eine PE (Gewebeprobe durch Operation) vollzogen. Bei 27 (10 %) Patienten gibt es diesbezüglich keine Angaben. In 58 Fällen (20 %) wird laparoskopisch operiert. Die verschiedenen Arten der durchgeführten Operationen und die dazugehörigen Häufigkeiten zeigt Abbildung 12.

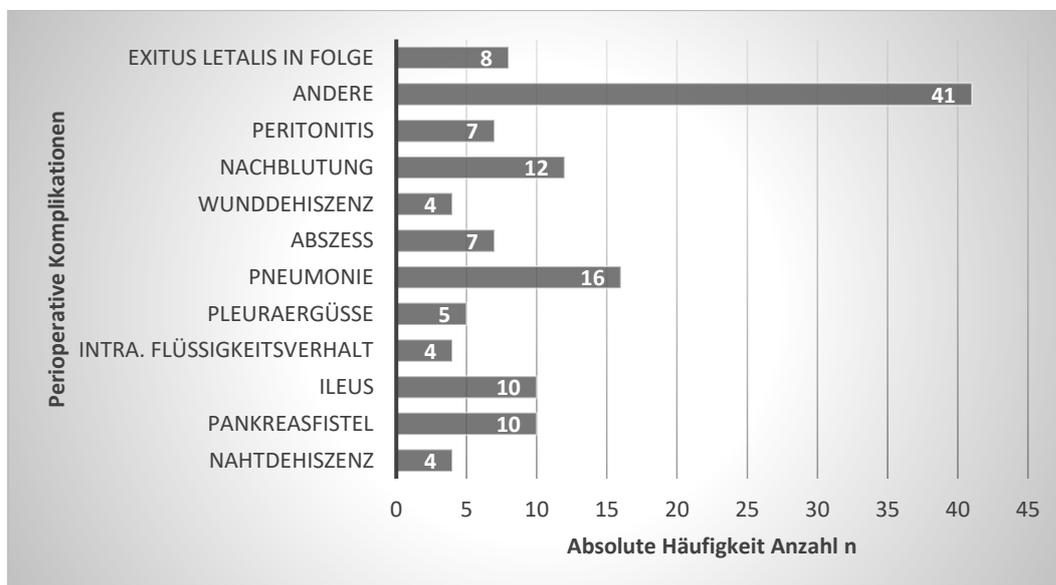
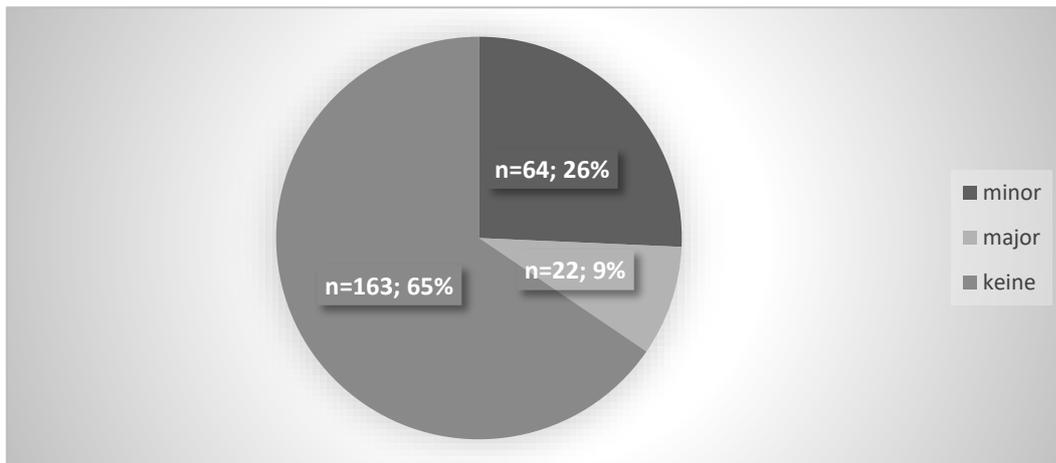
Abbildung 12: Operationsverfahren



4.1.2.2 Komplikationen und Mortalität

Es kommt bei 35 % (n=86) der Patienten zu perioperativen Komplikationen. In 64 Fällen (74 %) sind dies Komplikationen, die in die Kategorie „minor“ eingeteilt werden. Dazu zählen in diesem Fall alle Komplikationen, die keine Folgeoperationen mit sich bringen. Bei 22 (26 %) Patienten können Komplikationen der Kategorie „major“ notiert werden. Infolge der während oder nach der Operation aufgetretenen Komplikationen muss bei diesen Patienten eine weitere Operation durchgeführt werden. Die verschiedenen Komplikationen und deren im Kollektive vertretene absolute Häufigkeit zeigt Abbildung 13.

Abbildung 13: Perioperative Komplikationen mit zugehöriger Datenmenge



Komplikationen	Gültige Angabe	Fehlende Angabe
Anzahl n	249	48

4.1.3 Tumorklassifikation

Tabelle 10: Tumorklassifikation

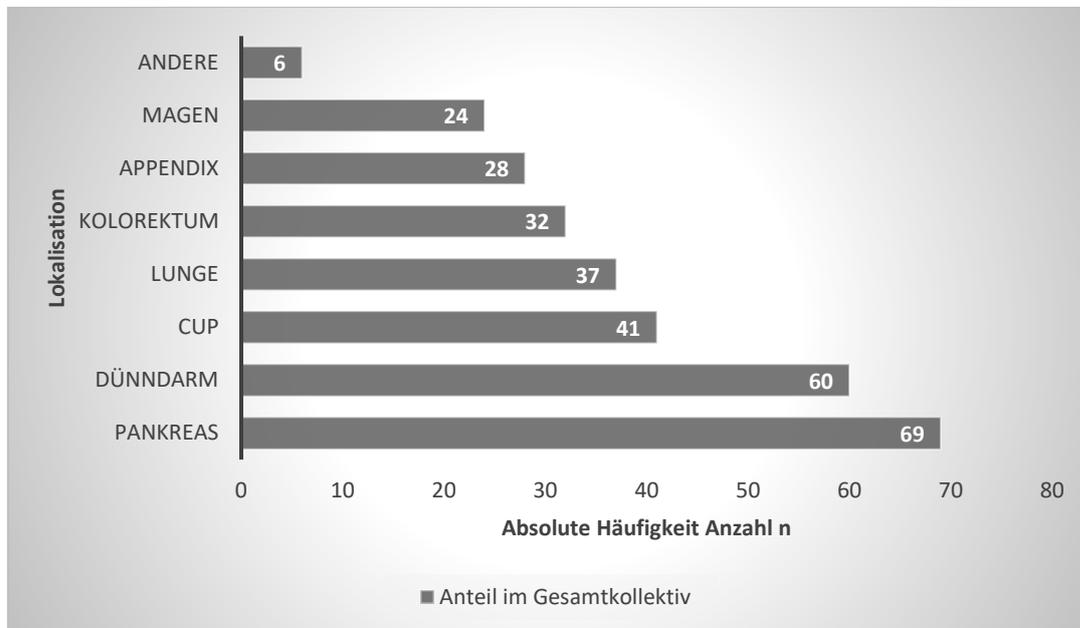
Parameter Totale Anzahl N= 297	Anzahl N		Mittelwert (Min-Max) bzw. Gültige Prozente
	Gültig	Fehlend	
Lokalisation	297	0	
Pankreas	69		23 %
Dünndarm	60		20 %
Kolonrektum	32		11 %
Appendix	28		9 %
Lunge	37		13 %
Magen	24		8 %
CUP	41		14 %
Andere	6		2 %
T -Stadium	122	175	
T 1	28		23 %
T 2	31		25 %
T 3	41		34 %
T 4	22		18 %
Lymphknotenstatus	287	10	
positiv	115		40 %
negativ	172		60 %
Angioinvasion	204	93	
positiv	28		14 %
negativ	176		86 %
Perineuralscheideninvasion	203	94	
positiv	3		2 %
negativ	200		98 %
Differenzierungsgrad	199	98	
G 1	132		66 %
G 2	13		7 %
G 3	54		27 %
Grading nach Ki67	106	191	
≤ 2 %	50		47 %
3-20 %	34		32 %
> 20 %	22		21 %
Ki67 Index in %	106	191	16 % (0-90)
ENETS Stadium	178	119	
I	64		36 %
II	35		20 %
III	21		12 %
IV	58		32 %

4.1.3.1 Lokalisation

Die Verteilung der Tumorlokalisationen wird in Abbildung 14 dargestellt. Aus dieser geht deutlich hervor, dass das Pankreas mit 23 % die häufigste Lokalisation darstellt. Der Dünndarm mit 20 % ist am zweit häufigsten betroffen. Den nächstgrößeren Anteil im Kollektiv nehmen mit 14 % die CUP-Tumore (*cancer of unknown primary*) ein. Mit

sinkender Häufigkeit folgen Tumore im Bereich Lunge, Colorektum, Appendix und Magen. Nur selten findet man neuroendokrine Tumore in anderen Bereichen (wie z.B. Hypophyse).

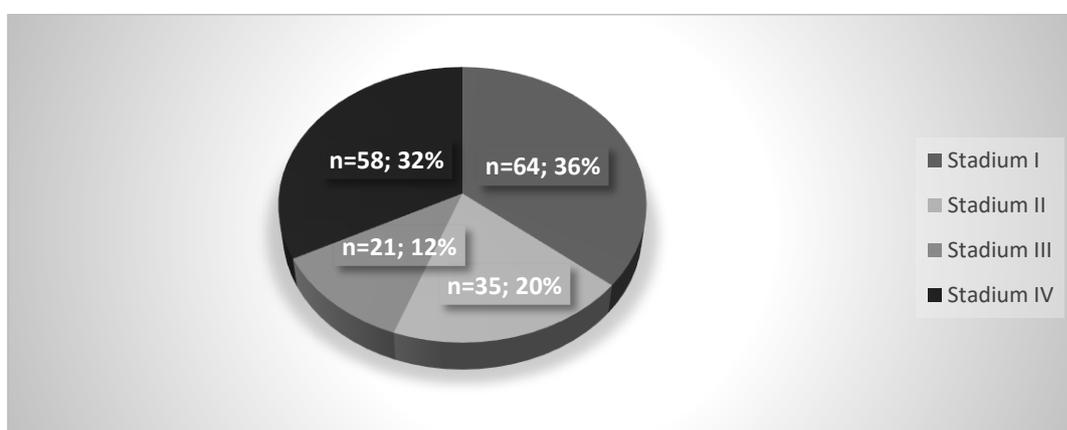
Abbildung 14: Lokalisationen der neuroendokrinen Neoplasien im Gesamtkollektiv



4.1.3.2 ENETS-Einteilung

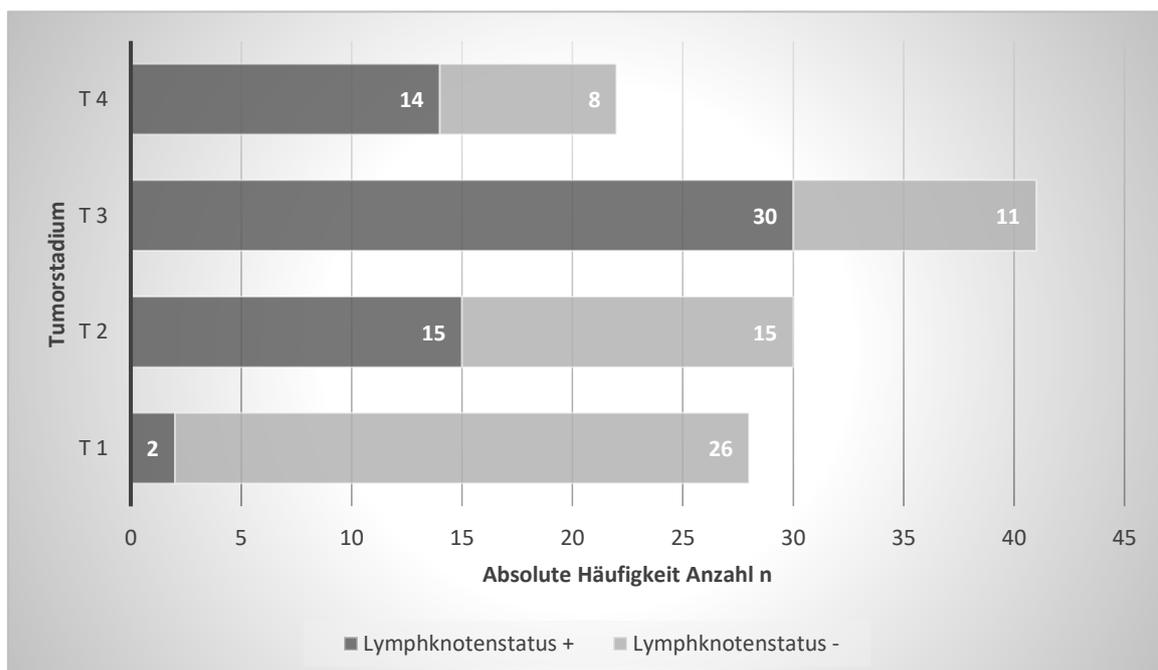
Im Sinne der ENETS erfolgt die Einteilung der Tumore in die verschiedenen vier Stadien. Dabei sind Stadium 1 und Stadium 4 am häufigsten vertreten. Stadium 3 zeigt im Kollektiv die geringste Ausprägung.

Abbildung 15: Prozentuale Verteilung des ENETS Stadium (n= 178)



Bei 199 Patienten (67 %) lassen sich Angaben über den Differenzierungsgrad des Tumors machen, bei 98 Patienten (33 %) ist der Differenzierungsgrad unbekannt. Gut differenzierte Tumore (G1) werden bei 132 Patienten (66 %) diagnostiziert und sind damit am häufigsten im Kollektiv vertreten. Mäßig differenzierte Tumore (G2) mit einem prozentualen Anteil von 7 % (n = 13) am Gesamtkollektiv treten sehr selten in Erscheinung. Schlecht bzw. entdifferenzierte Tumore (G3) werden bei 54 Patienten (27 %) beschrieben. Im Kollektiv sind Tumore aller 4 Stadien im Sinne der TNM-Klassifikation vertreten. Die Verteilung auf die verschiedenen Stadien sieht wie folgt aus: Stadium T1 wird bei 28 Patienten diagnostiziert, bei 31 Patienten wird der Tumor dem Stadium T2 zugeordnet, am häufigsten vertreten ist Stadium T3 mit 41 Fällen und am seltensten Stadium T4 mit 22 Fällen (n=122). Der Lymphknotenstatus ist bei der Mehrheit der Patienten (n=172) negativ, bei 40 % wird das Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen beschrieben. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen lokaler Tumorgröße und dem Auftreten von regionären Lymphknotenmetastasen ($p = 8,4 \cdot 10^{-4}$) (vgl. Abb. 16). Mit steigendem T-Stadium nimmt auch die Anzahl der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zu. Tumore der Stadien T2-T4 weisen in 50 - 75 % der Fälle Lymphknotenmetastasen auf, bei T1-Tumoren liegt der Anteil unter 10 %.

Abbildung 16: Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der Größe des Tumor (n=121)



4.1.3.3 Weitere Histopathologie

Zur Charakterisierung des biologischen Tumorverhaltens werden weitere histopathologische Befunde erhoben. Lymphinvasion kann in 43 Fällen (21 %) nachgewiesen werden, Angioinvasion in 28 Fällen (14 %) und Perineuralscheideninvasion lediglich in 3 Fällen (2 %). Immunhistochemische Untersuchungen finden nicht im gesamten Untersuchungskollektiv Anwendung. Es gibt mehr als 20 verschiedene Antigene, Hormone und Proteine, die immunhistochemisch bestimmt werden und zur Diagnosesicherung genutzt werden können. Je nach Symptomlage und Verdacht findet nur eine Auswahl an immunhistochemischen Untersuchungen statt. Angaben bezüglich der Immunhistochemie gibt es bei 264 Patienten.

Die häufigste immunhistochemische Bestimmung erfolgt durch den Tumormarker Chromogranin A. Er wird bei 177 Patienten bestimmt und war in 87 % der Fälle (n=154) positiv und in 13 % der Fälle (n=23) negativ. Das Protein Synaptophysin wird ebenfalls sehr häufig bestimmt (n=154). Auch hier fällt das Ergebnis der Untersuchung in 97 % der Fälle positiv und in 3 % der Fälle negativ aus. Selten hingegen erfolgt beispielsweise die Bestimmung des Tumormarkers für Gastrointestinalkarzinome CDX2 (n=3). Die wichtigste Stellung nimmt aber das Antigen Ki-67 als Proliferationsindex ein. Das Protein wurde bei 106 Patienten im Kollektiv bestimmt. Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung des Ki-67 Indexes in Prozent. Erfolgt die Einteilung des Ki-67 nach ENETS, wird deutlich, dass knapp bei der Hälfte der Tumore der Patienten im Kollektiv, ein Ki-67 Index ≤ 2 % ermittelt wurde (vgl. Tab. 11).

Abbildung 17: Grading nach Ki-67 Index **Abbildung 18: Verteilung Ki-67 im Patientenkollektiv**

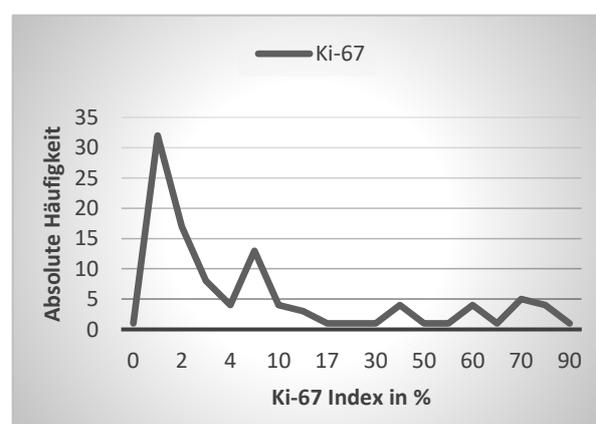
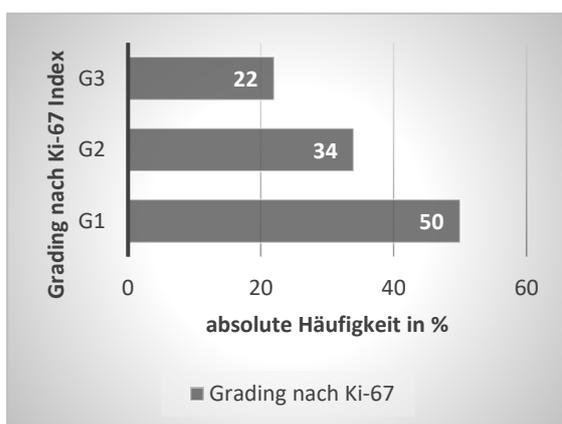


Tabelle 11: Verteilung des Ki-67-Index nach ENETS-Grading

Grading	Ki-67 in %	Absolute Häufigkeit n	Gültige Prozent in %
G1	≤ 2	50	47
G2	3 - 20	34	32
G3	> 20	22	21
Unbekannt		191	
Summe	Σ	297	100

Zur pathologischen Routinediagnostik zählt außerdem die Bestimmung der Mitoserate. Diese wird zumeist von den jeweiligen Pathologen im individuellen Wortlaut beschrieben und findet keine Berücksichtigung in der statistischen Auswertung.

4.1.4 Metastasierung und Zweittumore

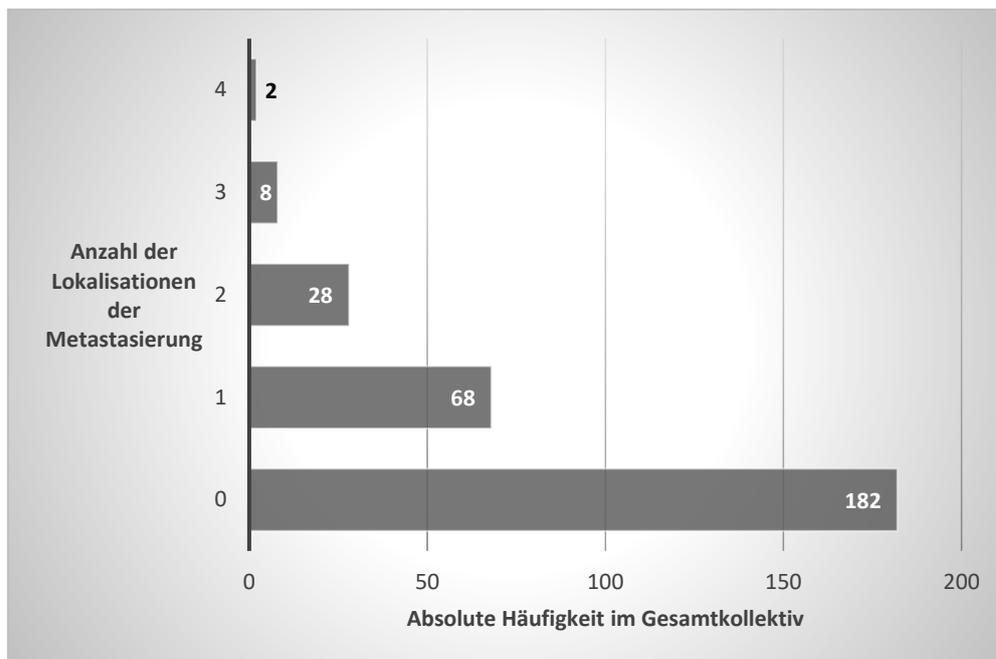
Tabelle 12: Metastasierung und Zweittumore

Parameter Totale Anzahl N= 297	Anzahl N		Gültige Prozente in %
	Gültig	Fehlend	
Synchrone Metastasierung	288	9	
Ja	106		36,8
Nein	182		63,2
Synchrone Lebermetastasen	296	1	
Ja	88		29,7
Nein	208		70,3
Stadium syn. Lebermetastasen	64	233	
I	8		12,5
II	30		46,9
III	26		40,6
Zweittumor	270	27	
Ja	58		21,5
Nein	212		78,5
Nachbehandlung	267	30	
Ja	71		26,6
Nein	196		73,4

4.1.4.1 Metastasierung

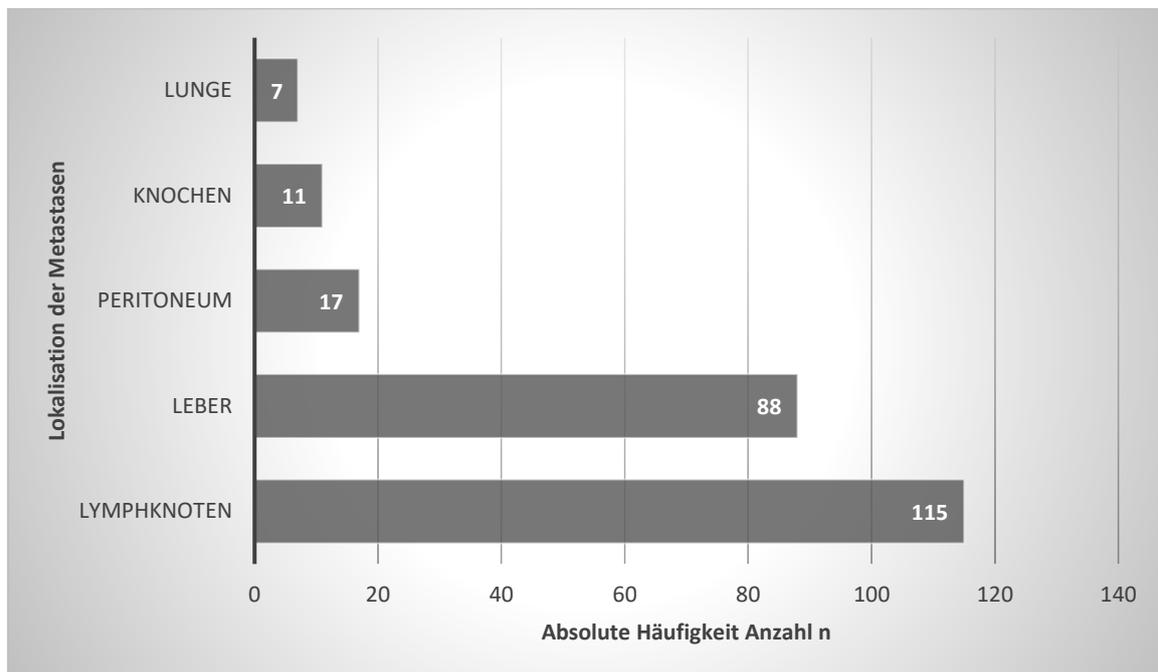
Eine synchrone Metastasierung findet sich bei 106 Patienten (36,8 %). Die Abbildung 19 zeigt die Anzahl der Lokalisationen der Metastasierung. Sie reicht von keiner, über singuläre Lokalisation bis hin zu vier verschiedenen Lokalisationen.

Abbildung 19: Anzahl der verschiedenen Metastasierungslokalisationen



Lymphknotenmetastasen sind im Gesamtkollektiv am häufigsten vertreten und zwar bei 115 Patienten (40 %). Metastasen im Peritoneum finden sich bei 17 Patienten (6 %), eine pulmonale Metastasierung ist bei 7 Patienten (2 %) zu finden und ossäre Metastasen bei 11 Patienten (4 %). Bei 20 Patienten (7 %) zeigt sich eine Metastasierung an anderen Orten im menschlichen Körper wie z.B. im Gehirn (vgl. Abb. 20). Eine synchrone hepatische Metastasierung kann in 88 Fällen (29,7 %) beschrieben werden. Eine genaue Zuteilung der Lebermetastasen zu einem der drei Leberstadien ist jedoch nur in 64 Fällen möglich. Die Tabelle 13 stellt die Zuteilung zum jeweiligen Typ dar. Ein Progress der Lebermetastasen wurde bei 20 Patienten beschrieben.

Abbildung 20: Absolute Häufigkeit und Verteilung von Fernmetastasen, sowie zugehörige Datenmenge



Metastasen	Lunge	Knochen	Peritoneum	Leber	Lymphknoten
N	Gültig 288	288	288	296	288
	Fehlend 9	9	9	1	9

Tabelle 13: Einteilung in Lebermetastasen Typ

Lebermetastasen	Absolute Häufigkeit n=64	Relative Häufigkeit in %
Typ I singulär	8	12,5
Typ II multipel	30	46,9
Typ III diffus	26	40,6

Bei der metachronen Metastasierung wird aufgrund der Datenlage nur die hepatische und pulmonale metachrone Metastasierung mit einbezogen. Insgesamt kann bezogen auf das Gesamtkollektiv bei 47 Patienten (16 %) im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes eine metachrone Metastasierung festgestellt werden. In 34 Fällen (12 %) treten Metastasen in der Leber auf. Bei 7 Patienten (2 %) können Metastasen in der Lunge diagnostiziert werden.

4.1.4.2 Zweittumore

Unabhängig vom neuroendokrinen Tumor kann außerdem bei 22 % (n= 58) der Patienten das Erscheinen eines Zweittumors beobachtet werden. Dabei betrifft dies, betreffend die 58 Patienten, jeweils 50 % des weiblichen und 50 % des männlichen Patientenkollektivs. Die Zweittumore zeigen ein sehr vielseitiges Bild (vgl. Abb. 22). Synchron zum neuroendokrinen Tumor kann bei 16 Patienten ein Zweittumor festgestellt werden. Hierbei dominieren Tumore des Gastrointestinaltraktes (Magen-Ca, Sigma-Ca, Rektum-Ca). Ein genaueres Bild über die Vielseitigkeit zeigt Abbildung 23.

Abbildung 21: Absolute und relative Häufigkeiten von Zweittumoren (n=270)

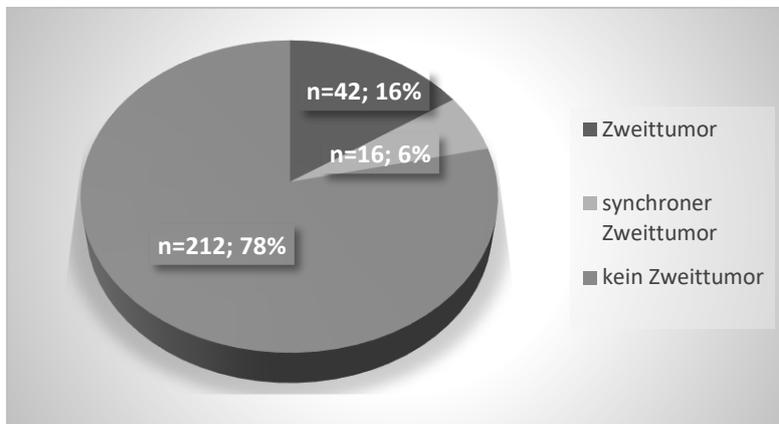


Abbildung 22: Aufschlüsselung Zweittumore im Kollektiv

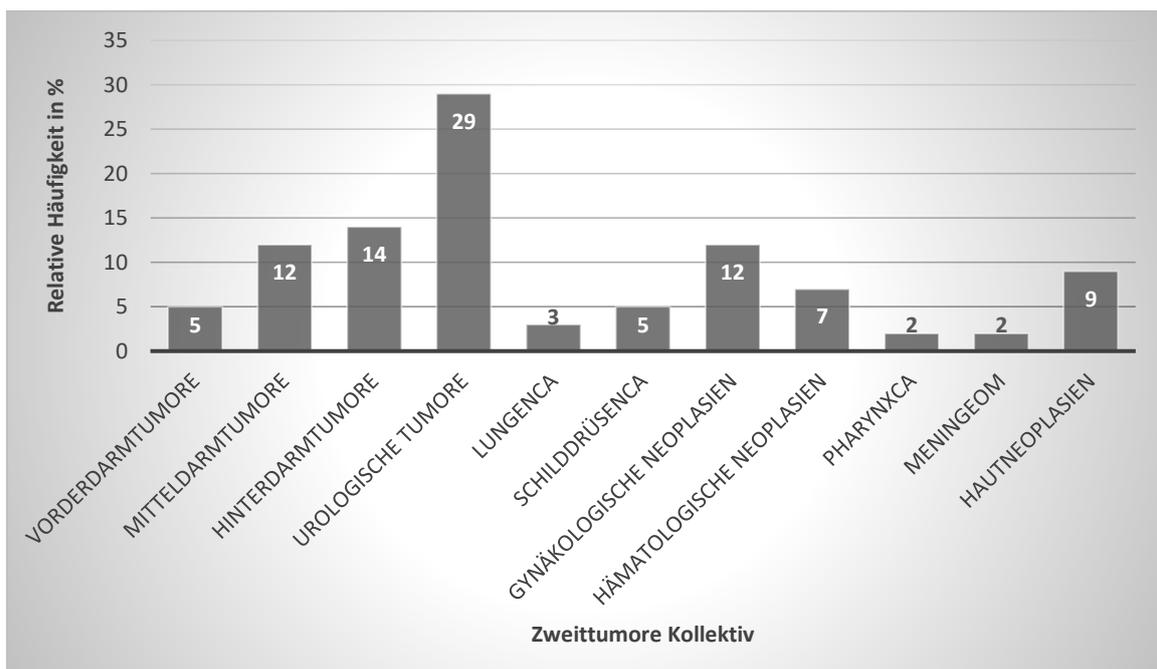
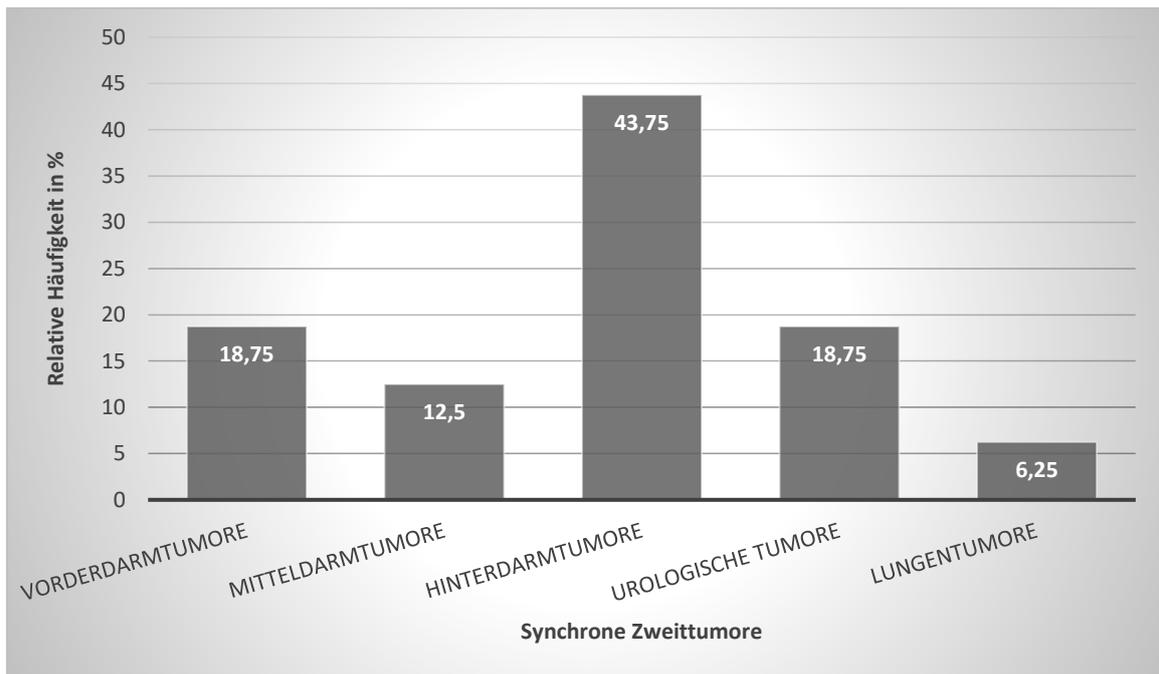


Abbildung 23: Aufschlüsselung synchrone Zweittumore im Kollektiv

4.1.5 Überleben (ÜL) im Gesamtkollektiv

4.1.5.1. Follow-up und Gesamtüberleben

Der Nachbeobachtungszeitraum im Kollektiv beträgt im Mittel 51 Monate. Das längste Follow-Up erstreckt sich über 288 Monate. Der Krankheitsverlauf bei neuroendokrinen Neoplasien ist sehr variabel. Im untersuchten Kollektiv liegt die Mortalität bei 32 %. Das entspricht 95 Todesfällen. Wird das statistisch geschätzte Überleben (ÜL) nach Kaplan-Meier betrachtet, so liegt das mediane Überleben bei 151 Monaten (95% Konfidenzintervall von 120 Monaten bis 182 Monaten). Im vorliegenden Kollektiv liegt die 3-Jahres-Überlebensrate bei 72 % und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 66 %.

4.1.5.2. Univariate Analyse prognostischer Faktoren im Gesamtkollektiv

Tabelle 14: Prognosefaktoren hinsichtlich Überleben im Gesamtkollektiv

Parameter	Kategorie	N	Event (Tod)	Median (95% KI) = Überleben	Hazard Ratio (95 % KI)	p aus Cox-Regression
Überleben	Gesamtkollektiv	283	95	151 (120-182)		
Alter	In Jahren	297			1,05 (1,03-1,07)	1,80*10⁻⁸
Diagnose						
Geschlecht	Weiblich Männlich	134 149	36 59	156 (-) 100 (29-171)	<i>Referenzkategorie</i> 1,68 (1,11-2,54)	0,014
Lokalisation	Pankreas Dünndarm Kolorektum Appendix Lunge Magen CUP Andere	66 57 29 28 35 23 39 6	20 13 15 1 17 6 19 4	156 (68-244) 177 (-) 123 (0-279) - 36 (0-90) 142 (42-212) 65 (10-120) 7 (0-19)	<i>Referenzkategorie</i> 0,45 (0,22-0,91) 1,30 (0,66-2,55) 0,16 (0,02-1,19) 1,63 (0,84-3,17) 0,62 (0,25-1,57) 1,39 (0,72-2,68) 2,14 (0,71-6,44)	0,027 0,452 0,074 0,147 0,312 0,331 0,177
Operation	Nein Ja	37 246	20 75	30 (14-46) 153 (110-196)	<i>Referenzkategorie</i> 0,52 (0,32-0,87)	0,012
Resektionsstatus	R 0 R 1 R 2	173 7 11	33 1 6	- - 25 (2-48)	<i>Referenzkategorie</i> 1,50 (0,20-11,44) 4,78 (1,91-11,95)	0,69 0,001
Komplikation	Keine Minor major	159 64 21	52 16 11	142 (96-188) 177 (110-244) 9 (4-14)	<i>Referenzkategorie</i> 0,33 (0,17-0,65) 0,22 (0,10-0,49)	0,001 0,00018
T Stadium	T 1 T 2 T 3 T 4	26 31 40 22	2 6 5 12	151 (-) - - 49 (9-89)	<i>Referenzkategorie</i> 3,52 (0,67-18,42) 1,84 (0,35-9,71) 7,19 (1,59-32,47)	0,136 0,475 0,010

Parameter	Kategorie	N	Event (Tod)	Median (95% KI)	Hazard Ratio (95% KI)	p aus Cox Regression
Lymphknoten-Status	Negativ positiv	167 114	54 40	156 (-) 105 (53-157)	<i>Referenzkategorie</i> 1,00 (0,66-1,52)	0,992
Grading nach Ki-67	G1	49	4	177 (-)	<i>Referenzkategorie</i>	0,246 0,002
	G2	28	5	105 (38-172)	2,38 (0,55-10,31)	
	G3	26	11	28 (13-43)	8,03 (2,19-29,47)	
Zweitumor	Nein	209	57	-	<i>Referenzkategorie</i>	0,05
	Ja	54	28	65 (25-105)	1,59 (0,99-2,56)	
Synchrone Metastasen	Nein	176	41	117 (-)	<i>Referenzkategorie</i>	6,3*10⁻⁷
	Ja	106	53	38 (12-64)	2,91 (1,91-4,43)	

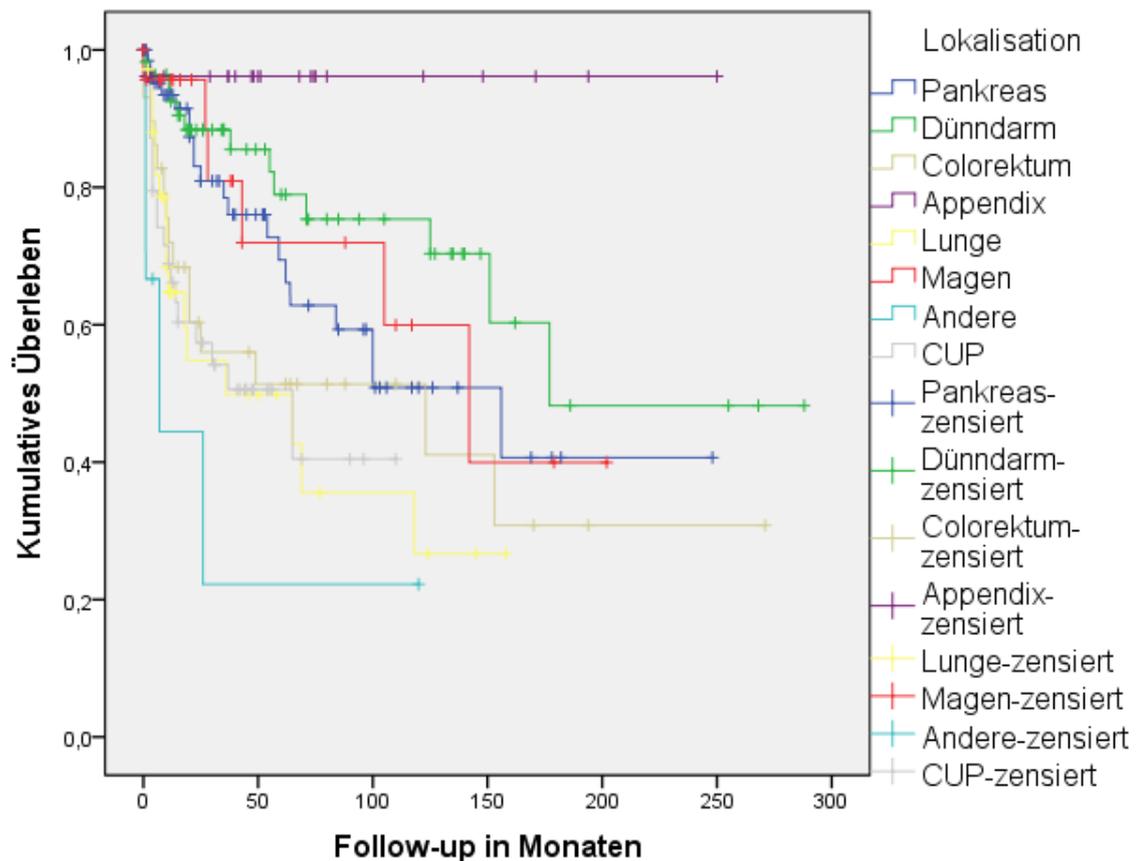
Anmerkung zur Tabelle: (-) bedeutet, dass der Kaplan-Meier-Schätzer in der gesamten Beobachtungszeit über 50 % liegt und die mediane Überlebenszeit nicht zu bestimmen ist. In diesem Fall ist bis zur maximalen Beobachtungszeit für weniger als die Hälfte der Patienten ein Ereignis eingetreten.

Alle Parameter bis auf „Überleben“ wurden entsprechend der Hazard Ratio **alters- und geschlechtsadjustiert** analysiert.

Im Patientenkollektiv zeigt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Frauen gegenüber Männern ($p = 0,014$). Die Hazard Ratio (HR) ergibt, dass das Sterberisiko für Männer 1,68-mal so hoch ist wie das der Frauen. Bei den Männern sind nach 100 Monaten bereits 50 % der Patienten verstorben. Dieser Anteil wird bei den Frauen hingegen erst nach 156 Monaten erreicht (vgl. Abb. 24). Außerdem wird deutlich, dass eine chirurgische Intervention zu einem längeren Überleben beiträgt ($p = 0,012$). Patienten, die operiert werden, weisen ein medianes Überleben von 153 Monaten auf. Demgegenüber haben Patienten ohne Operation ein medianes Überleben von 30 Monaten. Die Radikalität bei der Resektion des Primärtumors lässt sich ebenfalls als statistisch signifikanter Faktor für das Überleben darstellen ($p = 0,001$). Dies veranschaulicht auch die Abbildung 25. R2 rezidierte Tumore zeigen mit einem geschätzten medianen Überleben von 25 Monaten die kürzeste Überlebenszeit (Konfidenzintervall: 2 und 48 Monate). Die HR belegt, dass lediglich R2 gegenüber R0 rezidierten Patientinnen ein signifikant höheres Sterberisiko haben. Das Auftreten von perioperativen „major“ Komplikationen verschlechtert das mediane Überleben ebenfalls signifikant.

Weiterhin kann ein signifikanter Zusammenhang ($p_{\log\text{-rank-Test}} = 0,000002$) zwischen Lokalisation des Tumors und des Gesamtüberlebens dargestellt werden. Hierbei wird deutlich, dass die Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Appendix das längste Überleben vorweisen konnten. NEN der Lunge sind im Gesamtkollektiv mit der schlechtesten Überlebensprognose gekennzeichnet, unter dem Aspekt das NEN anderer Bereiche außen vor gelassen werden. Hierbei liegt das mediane Überleben bei 36 Monaten mit dem zugehörigen Konfidenzintervall von 0 bzw. 90 Monaten (vgl. Abb. 26). Das Sterberisiko ist im Vergleich mit NEN des Pankreas lediglich für NEN des Dünndarms signifikant geringer ($p = 0,027$).

Abbildung 26: ÜLZ nach Kaplan-Meier, Lokalisation

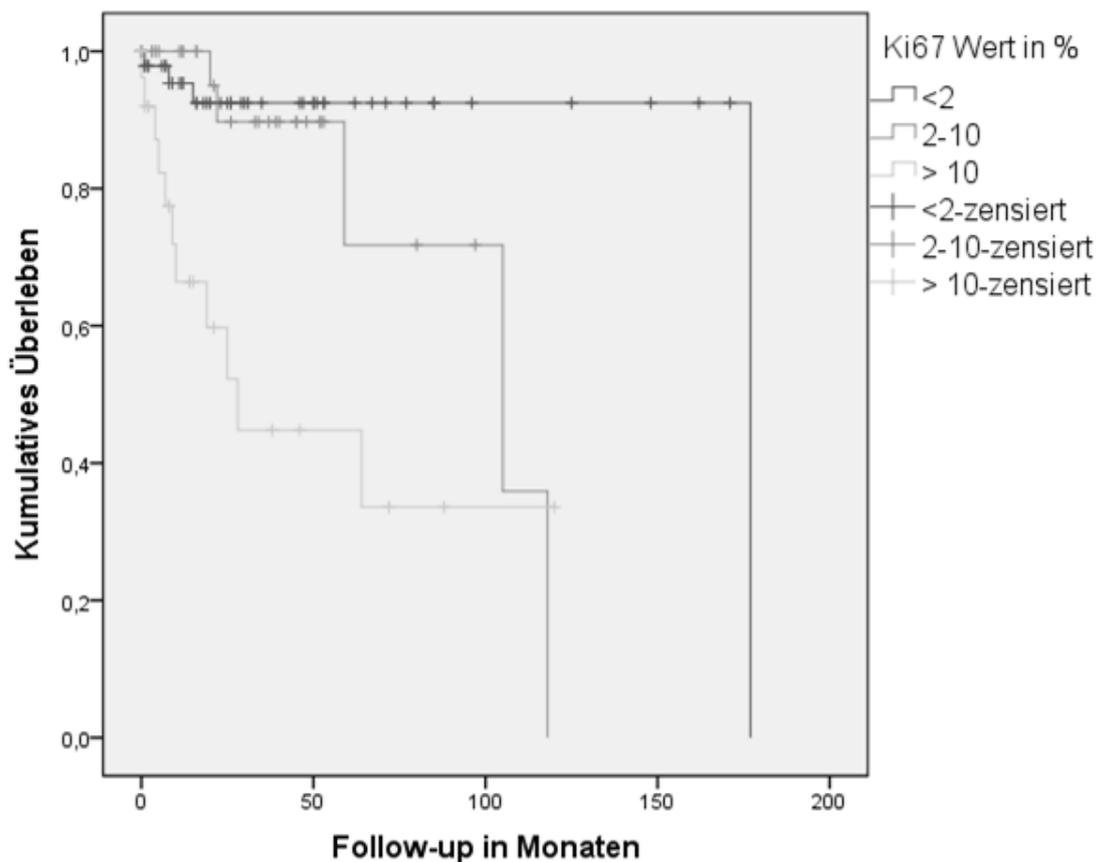


Die lokale Ausdehnung des Primärtumors, also das T-Stadium des neuroendokrinen Tumors, offenbart einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Stadien T1 und T4 ($p = 0,010$). Die 3-JÜR liegt für T1-Tumore bei 94 % und für T4-Tumore bei 56 %, die 5-JÜR ändert sich für T1-Tumore im betrachteten Kollektiv nicht, bei T4-Tumoren sinkt

sie hingegen auf 36 %. Ein negativer Lymphknotenstatus im Vergleich zum Befall von regionären Lymphknoten wirkt sich nicht signifikant auf das Überleben der Patienten aus.

Das ENETS Staging basiert unter anderem auf dem Proliferationsindex Ki-67. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Proliferationsindex der Tumore ($p < 0,002$). Das mediane Überleben nimmt mit steigendem Wert des Ki-67 Antigens ab (vgl. Abb. 27). Das Sterberisiko ist für G3 Tumore im Vergleich mit G1 Tumoren (Ki67-Index > 10 %) signifikant höher.

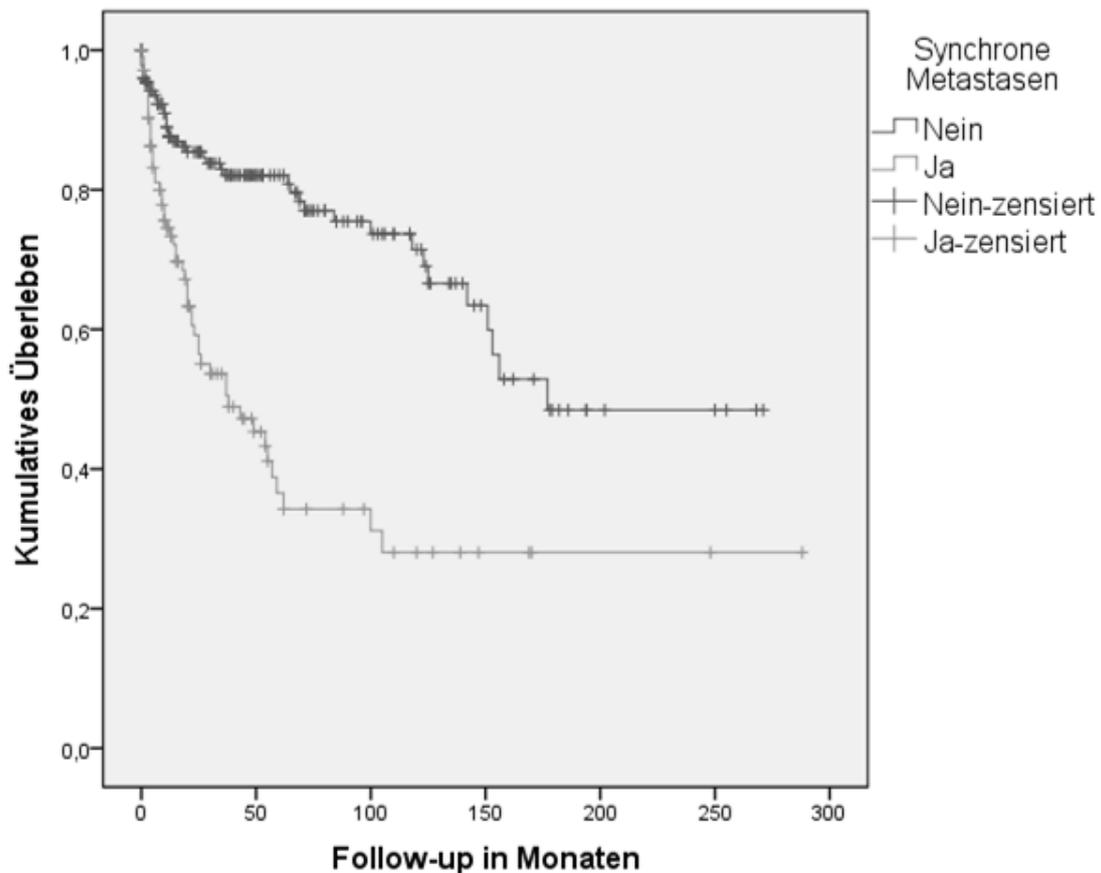
Abbildung 27: ÜZL nach Kaplan-Meier, Ki-67 Index nach ENETS



Außerdem wird der Einfluss eines auftretenden Zweittumors bezüglich der Prognose von NET betrachtet, unabhängig davon, ob es sich um einen synchronen oder nachfolgend aufgetretenen Zweittumor handelt. Auch hier kann ein signifikanter Zusammenhang herausgestellt werden ($p = 0,05$). Geschätzt sind nach Kaplan-Meier nach 65 Monaten bereits 50 % der Patienten mit einem Zweittumor gestorben. Für Patienten mit einem isolierten neuroendokrinen Tumor ist diesbezüglich noch keine Angabe möglich.

Weiterhin wird das Überleben im Zusammenhang mit dem Auftreten von synchronen Metastasen untersucht. Die Abbildung 28 zeigt diesen Zusammenhang. Auch hierbei können statistisch signifikante kürzere Überlebenszeiten bei Patienten mit metastasierten NEN beobachtet werden ($p = 6,3 \cdot 10^{-7}$).

Abbildung 28: ÜLZ nach Kaplan-Meier, synchrone Metastasen

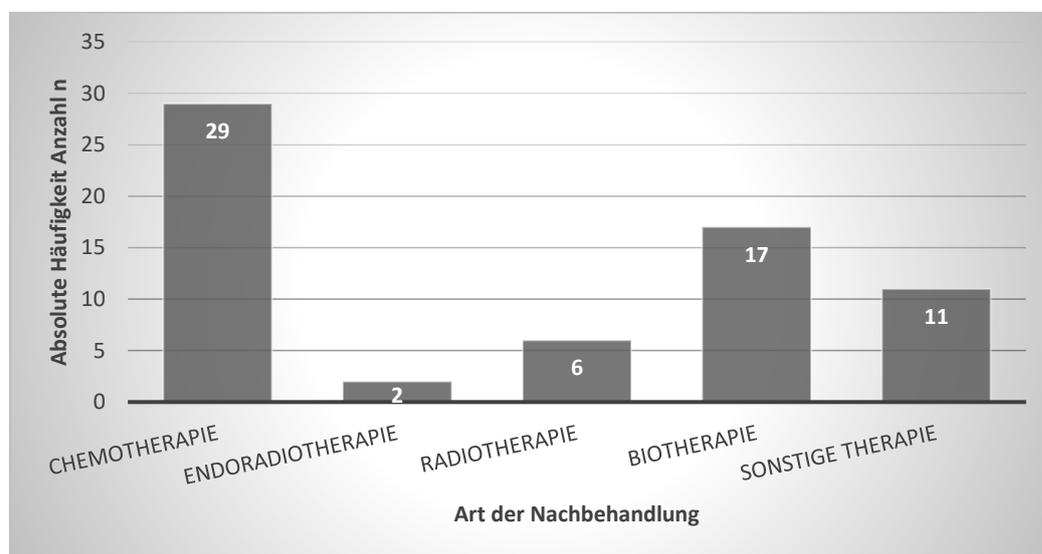


Besondere Berücksichtigung finden in der weiteren Analyse die Patienten mit hepatisch metastasierten neuroendokrinen Tumoren. Diese sind primär nach Lymphknotenmetastasen am häufigsten vertreten und beeinflussen das Überleben entscheidend ($p = 0,017$). Die 3-JÜR liegt im Kollektiv bei 78 % für nicht hepatisch metastasierte NEN und bei 57 % für Patienten mit hepatisch metastasierten NEN. Die 5-JÜR sinkt für die erstgenannten auf 76 % und für die zweitgenannten auf 40 %. Auffällig ist des Weiteren, dass auch ein merklicher Anteil der Patienten ohne synchrone Metastasen nach 5 bis 10 Jahren eine Progression erlebt. Ein Grund hierfür kann das Auftreten von späten Metastasen sein.

Interessanterweise hat sowohl die Ausbildung von metachronen Metastasen im Allgemeinen, also unabhängig von der Lokalisation, als auch das Auftreten von metachronen hepatischen Metastasen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben im untersuchten Kollektiv.

Eine Nachbehandlung wird wissentlich bei 71 Patienten (27 %) initiiert. Bei 196 Patienten (73 %) findet keine Nachbehandlung statt. Die nachfolgende Abbildung 29 zeigt das Auftreten und die Häufigkeiten der verschiedenen Nachbehandlungen von 65 der 71 Patienten.

Abbildung 29: Therapieverfahren Post-OP und zugehörige Datenmenge



		Chemo- therapie	Endoradio- therapie	Radio- therapie	Biotherapie	Sonstige Therapie
N	Gültig	267	267	267	266	266
	Fehlend	30	30	30	31	31

4.2 Datenanalyse einer spezifischen Subgruppe

Im zweiten Abschnitt erfolgt eine gesonderte Analyse für Patienten mit synchronen bzw. metachronen Lebermetastasen.

Eine hepatisch metastasierte neuroendokrine Neoplasie wird bei 88 Patienten diagnostiziert. Davon werden 63 Patienten operiert, 25 erhalten keine chirurgische Intervention. Metachrone hepatische Metastasen werden im Verlauf der Nachbeobachtung bei 34 Patienten festgestellt. Bei zehn von diesen Patienten waren bereits synchrone Lebermetastasen beschrieben.

4.2.1 Assoziations- bzw. Risikofaktorenanalyse

Tabelle 15: Risikofaktoren synchrone Lebermetastasen

Parameter als potenzieller Risikofaktor	Kategorie	Lebermetastasen				Odds Ratio (95% KI)	p-Wert*
		Ja		Nein			
		N	in %	N	in %		
Geschlecht n=296	Männlich	49		104		<i>Referenz</i> 0,80 (0,48-1,31)	0,372
	Weiblich	39		104			
Lokalisation n=296	Gesamt	88	100	208	100	<i>Referenz</i> 0,95 (0,46-1,95) 0,80 (0,33-1,96) 1,019*10 ⁻⁹ (-) 0,22 (0,07-0,69) 1,06 (0,40-2,76) 1,09*10 ⁻⁹ (-) 1,52 (0,69-3,34)	0,884 0,625 0,998 0,010 0,912 0,999 0,296
	Pankreas	25	28	44	21		
	Dünndarm	21	24	39	19		
	Kolorektum	10	11	22	10		
	Appendix	0	0	28	14		
	Lunge	4	5	32	15		
	Magen	9	10	15	7		
	CUP	19	22	22	10		
	Andere	0	0	6	3		
T Stadium N=122	T 1	1	3	27	32	<i>Referenz</i> 11,05 (1,30-94) 17,28 (2,13-140) 27 (3,10-235)	0,028 0,008 0,003
	T 2	9	24	22	26		
	T 3	16	43	25	29		
	T 4	11	30	11	13		
Lymphknoten-status n=287	Negativ	34	40	138	68	<i>Referenz</i> 0,34 (0,16-,70)	0,000012
	Positiv	51	60	64	32		
Komorbidität Diabetes mellitus n=266	Nein	58	73	160	86	<i>Referenz</i> 2,33 (1,23-4,44)	0,010
	Ja	22	27	26	14		
Zweitumor n=269	Nein	66	81	146	78	<i>Referenz</i> 0,79 (0,49-1,52)	0,482
	Ja	15	19	42	22		
Grading nach Ki-67 Index n=106	G1= <2 %	7	24	43	56	<i>Referenz</i> 4,99 (1,69-14,7) 3,07 (0,99-9,51)	0,004 0,05
	G2= 2-10 %	13	45	16	21		
	G3= >10 %	9	31	18	23		

Anmerkung: p-Wert* ist berechnet aus binärer logistischer Regression (zweiseitig).

Lebermetastasen haben einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben bei NEN. Der chi-quadrat Test nach Pearson offenbart, dass statistisch gesehen signifikant mehr Menschen aus dem untersuchten Kollektiv noch am Leben sind, die keine Lebermetastasen aufweisen ($p = 0,001$). An Lebermetastasen erkrankt und verstorben sind in diesem Fall 41 von 95 Patienten, dies entspricht 43 %. Hingegen weisen nur 47 von 201 Patienten (23 %) Lebermetastasen auf und sind noch am Leben. Im untersuchten Kollektiv zeigt sich außerdem, dass zum Diagnosezeitpunkt der neuroendokrinen Neoplasie, der Tumor bei 49 der 153 (32 %) Männern bereits Lebermetastasen gebildet hat. Bei den Frauen sind 39 von 143 (27 %) von Lebermetastasen befallen. Bezüglich des Geschlechts lässt sich keine signifikante Präferenz für Lebermetastasen feststellen.

Im Durchschnitt sind die Patienten, die synchrone Lebermetastasen aufweisen, 61,28 Jahre alt. Statistisch gesehen sind sie aber nicht signifikant älter als Patienten ohne Lebermetastasen ($p = 0,789$). Der jüngste Patient ist 23 Jahre jung, der älteste mit hepatischer Metastasierung ist 87 Jahre alt.

Insgesamt kam es im untersuchten Kollektiv in 30 % zu einer hepatischen Metastasierung. Die verschiedenen Tumorlokalisationen lassen ebenfalls auf unterschiedlich häufig ausgeprägte Metastasenraten schließen. Die Odds Ratio stellt lediglich für NEN der Lunge im Vergleich zu NEN des Pankreas eine Signifikanz dar. Neuroendokrine Neoplasien in der Lunge zeigen eine geringe hepatische Metastasierungsrate von 11 %, neuroendokrine Tumore aus der Kategorie „andere“ oder im Appendix beispielsweise weisen keine Lebermetastasen auf. Wohingegen CUP mit 46 % die weitaus höchste Rate aufweisen. Eine ebenfalls hohe hepatische Metastasierungsrate im untersuchten Kollektiv ist bei neuroendokrinen Neoplasien des Magens (38 %), des Pankreas (36 %), des Dünndarms (35 %) und des Colorektums (31 %) erkennbar.

Bei Tumoren, die mit einem T1 oder T2 Stadium beschrieben sind, kann nur in 17 % eine synchrone Lebermetastasierung festgestellt werden. Befindet sich der Primärtumor allerdings bereits im T3 oder T4 Stadium wurden in 27 von 63 Fällen (43 %) Lebermetastasen diagnostiziert. Beim Vergleich von T1 Tumoren mit T2 ($p = 0,028$), T3 ($p = 0,008$) und T4 ($p = 0,003$) Tumoren lässt sich ein signifikant höheres Risiko für das Auftreten von synchronen Lebermetastasen mit steigendem Tumorstadium ermitteln. Ein positiver Lymphknotenstatus bedeutet, dass die regionären Lymphknoten befallen sind,

dies geht einher mit einer statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für synchrone Lebermetastasen ($p = 0,000012$) als ein negativer Lymphknotenstatus.

Einen weiteren Risikofaktor liefert der Proliferationsindex Ki-67 Index. Mit steigendem Ki67-Index erhöht sich das Risikofaktor für Lebermetastasen signifikant.

Eine familiäre Vorbelastung, im Sinne eines Tumorleidens, zeigt in unserem Kollektiv keine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit auf an Lebermetastasen zu erkranken. An Komorbiditäten weist lediglich der Diabetes mellitus eine signifikant höhere Anzahl an Patienten mit hepatischer Metastasierung auf ($p = 0,010$).

Postoperative Nachbehandlung

Als diskussionsrelevant wird auch das Therapieverfahren bei hepatisch metastasierten NEN nach einer Operation am Primärtumor gesehen. Im Patientenkollektiv sind von 79 Patienten notwendige Daten diesbezüglich erhoben worden. 38 Patienten (48 %) erhalten keine weitere Nachbehandlung, 41 Patienten (52 %) hingegen schon. Genaue Angaben können allerdings nur für bestimmte Fälle gemacht werden. 14 Patienten unterziehen sich einer Chemotherapie, 11 Patienten erhielten eine Biotherapie, wobei sechs von ihnen mit Sandostatin, drei mit Octreotid und einer mit Somatostatin behandelt wird. Jeweils zwei Patienten bekommen eine (Endo)-Radiotherapie. Unter der Kategorie „sonstige Therapie“ können weitere Therapieverfahren analysiert werden, die bei 10 Patienten Anwendung fanden. Dazu zählen lokal ablative Verfahren, wie Elektrokoagulation ($n=1$) oder SIRT ($n=1$), chirurgische Resektion von Lebermetastasen ($n=2$), Radiofrequenzablation ($n=1$), Chemoembolisation ($n=1$), PRRT ($n=2$) und die medikamentöse Behandlung mit Interferon α ($n=1$) oder eine Immuntherapie ($n=1$).

Metachrone Lebermetastasen

Im Laufe der Nachbeobachtung werden lediglich bei 34 Patienten metachrone Lebermetastasen diagnostiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl wird deswegen nur auf die statistisch signifikanten Faktoren eingegangen, die das Auftreten von Metastasen in der Leber, getrennt zum Auftreten des eigentlichen Tumors, erhöhen. Einen signifikanten Einfluss auf das Entstehen von metachronen Lebermetastasen hat das ENETS Stadium ($p = 0,046$). Hier zeigte sich, dass neuroendokrine Neoplasien ENETS Stadium I signifikant weniger oft metachrone Lebermetastasen ausbildeten als Tumore des Stadiums IV. Das

Grading hat ebenfalls einen prognostischen Vorhersagewert für metachrone hepatische Metastasierung. Schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome (G3) führen signifikant häufiger zu einer metachronen Metastasierung in der Leber als gut oder mäßig differenzierte Karzinome ($p = 0,034$). Außerdem neigen Tumore des T1 oder T2 Stadiums mit statistisch gesehener Relevanz weniger oft zu metachronen hepatischer Metastasierung als Tumore des T3 oder T4 Stadiums ($p = 0,001$). Eine überaus deutliche Präferenz für die Ausbildung von metachronen Lebermetastasen haben Patienten, denen bereits synchrone Lymphknotenmetastasen diagnostiziert worden waren ($p = 0,00045$).

4.2.2 Überleben

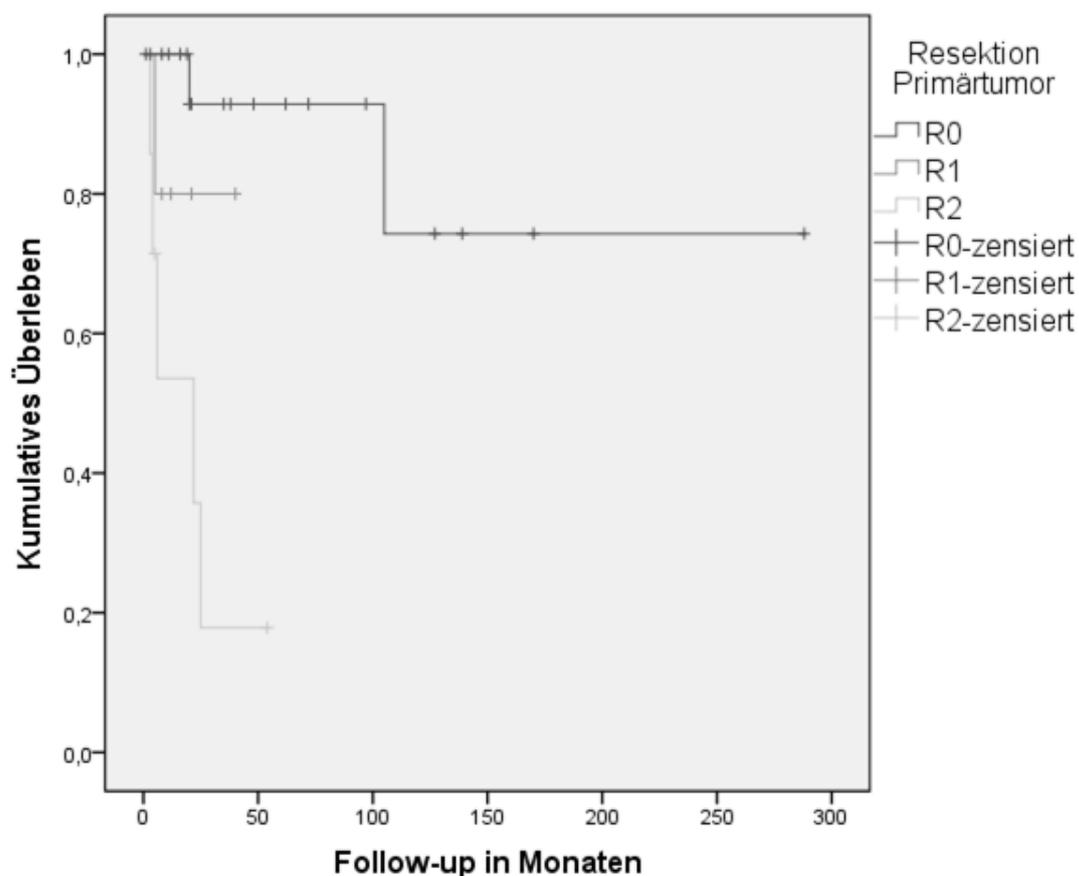
Tabelle 16: Prognosefaktoren hinsichtlich Überleben in der Gruppe synchrone Lebermetastasen

Parameter	Kategorie	N	Event (Tod)	Median (95% KI)	Hazard Ratio (95% KI)	p*
Überleben	Lebermetastasen	86	41	49 (26-72)		-
Operation	Nein	23	14	22 (0-44)	0,56 (0,29-1,07)	0,080
	Ja	63	27	55 (33-77)		
Resektionsstatus (n=32)	R 0	20	2	-	<i>Referenz</i>	0,007
	R 1	5	1	-	5,5 (0,34-89,9)	
	R 2	7	5	22 (2-42)	19,64 (2,28-169)	
Lokalisation (n=86)	Pankreas	25	13	54 (22-86)	<i>Referenz</i>	0,051
	Dünndarm	20	5	-	0,46 (0,16-1,30)	
	Kolorektum	10	7	20 (3-37)	1,53 (0,61-3,85)	
	Appendix	0	-	-	-	
	Lunge	3	2	5 (2-8)	4,51 (0,95-21,34)	
	Magen	9	2	105 (-)	0,45 (0,10-1,98)	
	CUP	19	12	11 (0-30)	2,54 (1,12-5,75)	
T-Stadium (n=37)	T1-T2	10	3	105 (-)	<i>Referenz</i>	0,787
	T3-T4	27	9	100 (26-173)	0,83 (0,21-3,22)	
Lymphknotenstatus (n=85)	Negativ	34	19	30 (12-48)	<i>Referenz</i>	0,551
	Positiv	51	22	55 (36-47)	0,83 (0,45-1,54)	
Ki67 Index (n=29)	< 2 %	7	2	-	<i>Referenz</i>	0,996
	2 - 10 %	13	4	105 (-)	0,42 (0,07-2,68)	
	> 10 %	9	3	25 (-)	0,99 (0,16-6,17)	

Anmerkung: p* Wert wurde aus Cox-Regression ermittelt.

Betrachtet man nach Kaplan-Meier die geschätzte Überlebenszeit in der Subgruppe der Patienten mit synchronen Lebermetastasen, so liegt diese im Median bei 49 Monaten (95%-Konfidenzintervall: 26 und 72 Monate). Es konnte eine 3-JÜR von 57 % und eine 5-JÜR von 40 % festgestellt werden. Eine Operation am Primärtumor zeigt zwar statistisch keinen signifikanten Überlebensvorteil, allerdings wird anhand der Daten deutlich, dass eine chirurgische Intervention das prognostizierte Überleben verlängert. Das Operationsergebnis des Primärtumors deutet dafür signifikant auf ein längeres Überleben bei R0-Resektionen im Vergleich zu R2-Resektionen ($p = 0,007$) hin (vgl. Abb. 30). Bei lediglich zehn der 63 Patienten können Daten erhoben werden, die eine chirurgische Leberteileresektion belegen. In diesem Fall kann bei acht von zehn Patienten ein R0-Resektionsstatus erreicht werden. Dies ist bei den erhobenen Daten zu berücksichtigen.

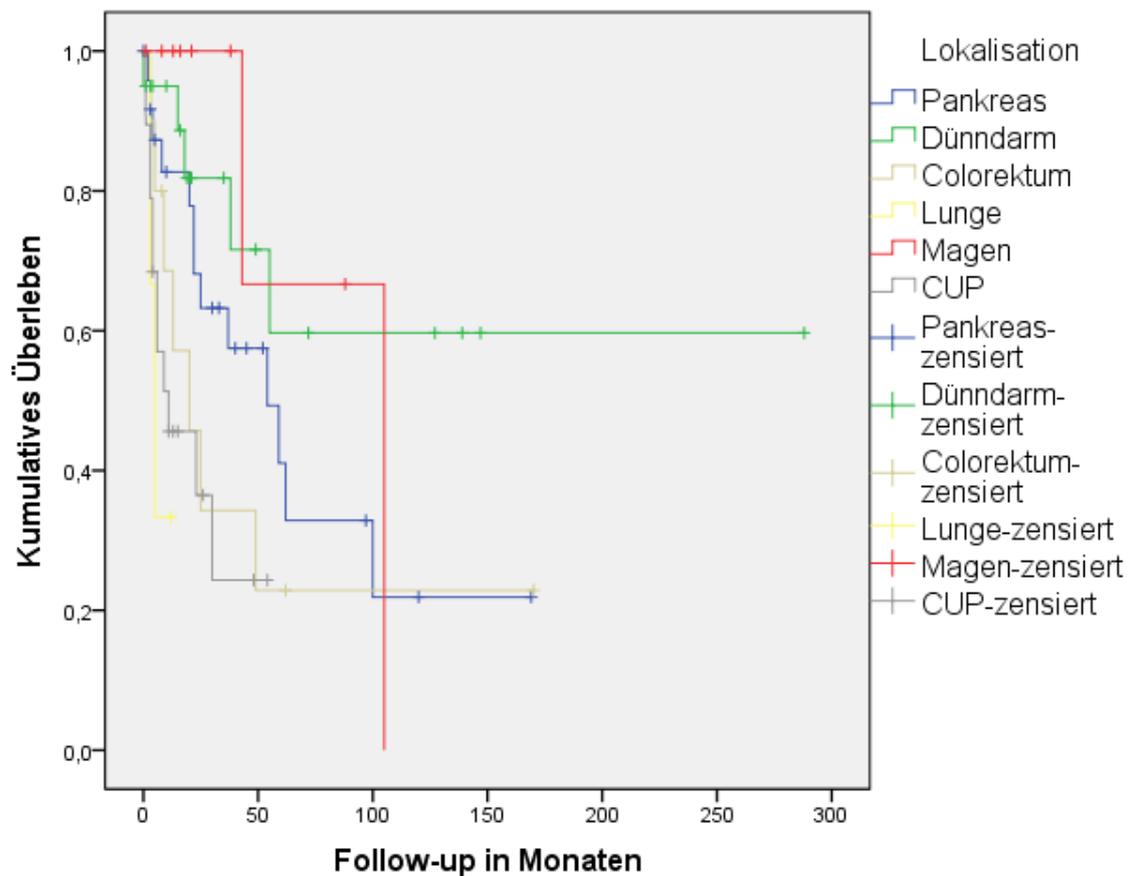
Abbildung 30: ÜLZ nach Kaplan-Meier, Resektion Primärtumor



Bei der Lokalisation zeigen lediglich NEN der Lunge und CUP-Tumore im Vergleich zu NEN des Pankreas ein signifikant höheres Sterberisiko ($p = 0,051$; $p = 0,026$). Dünndarm und

Magen zeigen das längste Überleben. Infauste Überlebensprognosen bilden hepatisch metastasierte neuroendokrine Tumore der Lunge (vgl. Abb. 31). Kein signifikanter Zusammenhang kann in der Subgruppe in Bezug auf das T-Stadium ($p = 0,787$) und den Lymphknotenstatus der Tumore ($p = 0,551$) ausgemacht werden. Interessanterweise hat auch der Ki-67 Index keinen signifikanten Einfluss mehr auf das Überleben, sofern schon eine hepatische Metastasierung stattgefunden hat.

Abbildung 31: ÜLZ nach Kaplan-Meier, Lokalisation



Metachrone Lebermetastasen

Nach Kaplan-Meier liegt das mediane Überleben bei 125 Monaten (95%-Konfidenzintervall 68 und 182 Monate). Im Kollektiv wird eine 3-JÜR dieser Patienten von 84 % ermittelt, die 5-JÜR sinkt auf 79 %. Von den 34 Patienten mit metachronen Lebermetastasen werden 32 operiert. In dieser Gruppe kann der chirurgische Eingriff am Primärtumor einen signifikanten Überlebensvorteil darstellen ($p = 0,046$). Eine Berechnung der Statistik ist für die anderen Parameter nicht möglich, da alle Fälle zensiert sind.

5. Diskussion

Neuroendokrine Neoplasien sind im Bereich der autonomen, malignen Neubildungen immer noch eine Rarität, die sich über einen langen Zeitraum klinisch stumm darstellen können oder aufgrund der Sekretion von Peptiden, Hormonen und Neuroaminen verschiedene klinische Syndrome, wie das Karzinoid-Syndrom, hervorrufen können [6]. Die oft lange bestehende klinische Inapparenz führt dazu, dass geschätzt 46 - 93 % der Patienten mit NEN sich bereits zum Zeitpunkt der Diagnose mit einer hepatischen Metastasierung vorstellen [26]. Die Prognose ist für gut differenzierte Tumore mit langsamen Wachstum sehr gut. Schlecht differenzierte Tumore und Metastasen beeinflussen die Prognose hingegen negativ. Die 5-JÜR beträgt für Patienten mit Lebermetastasen 40 %, für neuroendokrine Tumore ohne Lebermetastasen variiert sie von 75 - 99 % [68].

Vordergründiges Ziel dieser Arbeit, neben der retrospektiven Analyse der Daten von Patienten mit einer NEN in der Klinik für Chirurgie des UKSH Lübeck, ist es, das Kollektiv mit Lebermetastasen näher zu untersuchen, um mögliche Risiko- und Prognosefaktoren zu identifizieren und den Einfluss der chirurgischen Intervention zu analysieren. Es erfolgt ein Vergleich der erfassten Daten mit der aktuellen Literatur.

5.1 Epidemiologische Daten

Im vorliegenden Kollektiv ist die Verteilung der Geschlechter weitestgehend ausgeglichen, weshalb keine Geschlechterpräferenz festgestellt werden kann. Dies deckt sich auch mit den Literaturangaben [70]. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt im Gesamtkollektiv bei 57,7 Jahren und damit je nach Studie etwas ober- oder unterhalb der angegebenen Werte, die von 54 bis 63 Jahren variieren [39, 112]. Die Studie von James C. Yao et al (2008) umfasst 35.825 Fälle neuroendokriner Neoplasien aus den Vereinigten Staaten von Amerika und stellt damit die repräsentativste Aussage über das mittlere Diagnosealter dar, welches statistisch gesehen bei 63 Jahren liegt. Der jüngste Patient im Kollektiv mit 14 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose stellt somit eine Ausnahme dar. NEN werden eher als Erkrankungen des mittleren bis höheren Lebensalters angesehen. Die Primärlokalisierung des Tumors weicht in den vorliegenden Daten von der aktuellen Studienlage ab, was durch die geringere Fallzahl und durch geografische Unterschiede

begründet werden kann. In der Studie von James C. Yao et al [112] stellt die Lunge die häufigste Lokalisation dar (24 %), gefolgt an zweiter Stelle von Jejunum und Ileum (18 %), was sich mit den untersuchten Daten deckt. Das Pankreas (23,2 %) stellt im Kollektiv die häufigste Lokalisation dar. Bei Yao et al ist das Pankreas mit 8 % eher eine seltene Lokalisation neben Appendix (3 %) und Magen (4 %). Mit jeweils knapp 14 % Anteil am Gesamtkollektiv sind sowohl im Kollektiv, als auch in der vorliegenden Studie die CUP-Tumore vertreten. Wie Yao et al kann ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen der primären Tumorlokalisation und dem Geschlecht festgestellt werden ($p = 0,003$). Wir schließen uns der Meinung an, dass Frauen signifikant häufiger NEN im Appendix aufweisen und Männer häufiger im Kolorektum, als auch in anderen Organen (wie z.B. Thymus). Bezüglich der Begleiterkrankungen zeigt das untersuchte Kollektiv übereinstimmende Daten, die vom Robert Koch Institut, Statistisches Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland, erhoben werden. Laut diesem Institut leiden 50 % der Frauen und 60 % der Männer an arterieller Hypertonie [36]. Das deckt sich mit den festgestellten Daten, die ein Auftreten dieser Krankheit von 49 % im Gesamtkollektiv erbringt. Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus ist im vorliegenden Kollektiv (18 %) weitaus höher als die Gesamtprävalenz laut DEGS-Studie, die bei 7 % liegt. Außerdem zeigt sich auch, dass Lebermetastasen gehäuft bei Patienten mit Diabetes mellitus auftreten. Dies lässt einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von NEN und der Erkrankung vermuten, dazu müssten allerdings weiterführende Studien durchgeführt werden.

Bezüglich der Inzidenz zeigt sich, dass der Erstkontakt am UKSH Lübeck mit Patienten, die an einer neuroendokrinen Neoplasien leiden, in den letzten Jahren beinahe kontinuierlich zugenommen hat (vgl. Abb. 32). Dies deckt sich mit den Literaturangaben [112]. Weiterhin ist zu beachten, dass das UKSH als Universitätsklinik zu einem spezialisierten Zentrum für Tumorerkrankungen, insbesondere auch für NEN, zählt und damit bestmögliche diagnostische Bildgebung und Therapien im Umkreis von 100 km bietet.

Abbildung 32: Anzahl der Erstkontakte mit Patienten NET am UKSH Campus Lübeck

Jahr	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Anzahl	1	1	1	1	1	1	1	2	5	3	9
Jahr	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Anzahl	7	7	9	15	7	9	15	17	20	33	28
Jahr	2009	2010	2011	2012	2013	2014					
Anzahl	32	37	31	32	47	x					

5.2 Klinische Parameter

Die ENETS hat 2011 neue Leitlinien veröffentlicht, die für die unterschiedlichen Lokalisationen der neuroendokrinen Neoplasien Empfehlungen zur Klassifikation, klinischen Präsentation und vor allem zur Diagnostik und den vielfältigen Therapiemöglichkeiten geben. Die Diagnosestellung einer NEN gestaltet sich aufgrund der variablen klinischen Symptomatik immer noch schwierig und kann im Extremfall Jahre dauern. Umso wichtiger ist es, die angegebene Symptomatik in Zusammenhang mit bestimmten Tumorlokalisationen bzw. spezifischer Hormonübersekretion bringen zu können. Eine Kombination aus laborchemischen Tests und bildgebenden Verfahren kann die Diagnose einer NEN am wahrscheinlichsten sichern. Chromogranin A ist der derzeit beste Marker für NEN, vor allem für gastroduodenale NEN, der in 56 - 100 % der Fälle pathologisch erhöht ist. Falsch positiv erhöhte CgA-Spiegel können durch eine Nierenerkrankung oder eine chronisch-atrophische Gastritis hervorgerufen sein [18, 30, 40]. Trotz Leitlinien wurde eine serologische Untersuchung nur bei 95 Patienten nachweislich angefertigt. Dies ist eine zu geringe Anzahl. Des Weiteren liegt die Bestimmung des Chromogranin A nur an dritter Stelle, was die Häufigkeit der serologischen Bestimmungen betrifft. Zukünftig sollte eine serologische Untersuchung mit der Bestimmung von Chromogranin A zur Basisdiagnostik zählen, sobald die Verdachtsdiagnose NEN gestellt wird. Es eignet sich ebenfalls als guter Verlaufparameter, gibt Anhalt für das Therapieansprechen und auch für das Follow-Up bei hepatisch metastasierten NEN [22, 71, 99, 105]. Funktionelle NEN gehen mit einer

unpassenden Erhöhung der Sekretion des entsprechenden Hormons und der klinischen Symptomatik einher. Eine hormonelle Überexpression kann einen Hinweis für eine NEN darstellen [38]. Im vorliegenden Kollektiv zeigt sich bei der Hormonbestimmung eine hohe Anzahl an nicht-pathologischen Werten. Das mag daran liegen, dass eine große Anzahl der NEN im Kollektiv nicht-funktionell sind und eine übermäßige Hormonsekretion hier nicht stattfindet. Bei den bildgebenden Verfahren konnten die (Endo-) Sonographie, die CT und die MRT besonders gute Erkennungsraten aufweisen. Diese bildgebenden Verfahren werden auch von der ENETS als maßgeblich angesehen. CT und MRT haben einen hohen Stellenwert im Staging, u. a. zum Ausschluss von Fernmetastasen, wohingegen sonographische Verfahren, sowie Endoskopien primär der Detektion von NEN dienen sollten [22, 38]. In Anbetracht der Tatsache, dass über die Hälfte der Patienten bereits Lebermetastasen zum Zeitpunkt der Diagnose aufweist, ist es fraglich, warum das sensitivste Verfahren hierfür, die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) [29], im vorliegenden Kollektiv keine Anwendung fand. Die Anwendung von Verfahren wie SRS und eine flächendeckende, einheitliche, an den Leitlinien der ENETS orientierte Diagnostik, kann dazu beitragen, dass NEN in Zukunft früher diagnostiziert werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist es, die Sensitivität des ärztlichen Personals bezüglich dieser Erkrankung zu stärken.

Wie eingangs bereits erwähnt, ist die klinische Symptomatik von NEN sehr variabel und stark abhängig von der Lokalisation des Tumors. Da der Großteil der Tumore nicht-funktionell ist, fallen Patienten oft mit unspezifischen Symptomen, wie Schmerzen im Ober- und Unterbauch, Haarausfall, Diarrhö oder Gewichtsverlust auf. Das lehrbuchmäßige, typische Karzinoidsyndrom kann nur in Einzelfällen beschrieben werden. Und auch die sonst für maligne Neoplasien typische B-Symptomatik ist kein explizites Merkmal für eine NEN. Umso wichtiger ist es, dass auch eine unspezifische Beschwerdesymptomatik zum Ausschluss einer malignen Neoplasie führt.

Dass von den 297 Patienten mit einer NEN über 85 % operiert werden, zeigt deutlich, dass eine chirurgische Intervention derzeit den besten kurativen Therapieansatz darstellt und auch in palliativen Situationen steht das sogenannte Tumordebulking zur Symptomverbesserung im Vordergrund [66]. Die Operation wird aber nur in 58 Fällen laparoskopisch durchgeführt. Dies ist für heutige Verhältnisse eine relativ niedrige Rate,

die aber im Vergleich zu einer früheren Studie am UKSH Lübeck bereits angestiegen ist. Bis 2008 beträgt die Anzahl laparoskopisch durchgeführter Operationen acht [5]. Die Gründe hierfür beruhen im Allgemeinen darauf, dass ein laparoskopisches Vorgehen oft nicht möglich ist. Außerdem konnten Studien zeigen, dass die Komplikationsrate, insbesondere Pankreasfisteln, bei laparoskopischen Operationen erhöht ist [33]. Die durchgeführten chirurgischen Interventionen führen in 29 % zu Komplikationen, die allerdings in dreiviertel der Fälle keine Folge-OP nach sich ziehen. Die häufigsten Komplikationen sind Pneumonien, Nachblutungen und Pankreasfisteln. Die hohe Zahl an Pankreasfisteln spiegelt wieder, dass am UKSH Lübeck verhältnismäßig viele Pankreasoperationen durchgeführt werden.

5.3 Aktuelle Klassifikation

Ein exaktes Klassifikationssystem für neuroendokrine Neoplasien stellt die Wissenschaft lange Zeit vor eine große Herausforderung. Mit der überarbeiteten WHO Klassifikation 2010 und den 2011 erschienen Richtlinien der ENETS ist eine adäquate Zuordnung der Tumore sehr gut möglich. Trotzdem scheint das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen Klassifikationssystemen für Verwirrung zu sorgen. Dies wurde bei der Datenauswertung deutlich, da oft keine genaue Stadieneinteilung nach ENETS oder WHO möglich war. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass sowohl die ENETS als auch die WHO gleiche Prinzipien verfolgen und sich nur geringfügig unterscheiden. Eine histopathologische Analyse legt fest, ob es sich grundlegend um einen gut oder schlecht differenzierten Tumor handelt. Die Proliferationsaktivität nimmt derzeit den wichtigsten Status zur Beurteilung des Gradings ein. Es setzt sich zusammen aus dem Ki-67 Index und der Mitoserate. Außerdem sollte eine lokalisationsspezifische TNM Einteilung der Tumore erfolgen. Hier zeigen sich geringe Unterschiede zwischen ENETS und UICC, die aber eingangs bereits näher erläutert wurden. Die Einteilung in eines der vier Stadien der ENETS scheint für den klinischen Alltag praktikabel zu sein. Bei 178 Patienten war eine Zuteilung möglich. Diese Anzahl scheint gering für ein so großes Kollektiv. Allerdings muss dabei beachtet werden, dass die ENETS Klassifikation erst seit 2006 existiert und eine rückwirkende Zuordnung aufgrund fehlender Daten erschwert ist. Das Stadium I ist im Kollektiv am häufigsten vertreten. Dies spricht für die allgemein bekannte gute Prognose bei NEN. Auch das häufige Vorkommen von Stadium IV entspricht der aktuellen Literatur,

da oft bereits Fernmetastasen vorhanden sind und damit die Zuordnung in dieses Stadium erfolgen muss. Das ENETS Stadium und die darin enthaltenen prognostischen Parameter lassen also eine Aussage über das Langzeitüberleben zu.

Für eine exakte Klassifikation des Tumors ist eine grundlegende Basisdiagnostik die Voraussetzung. Diese muss stattfinden, um dem Patienten eine Prognose mitteilen zu können. Ob man die TNM Einteilung nach ENETS verfolgt oder nach UICC ist letztendlich nicht ausschlaggebend. Jedoch sollte sie klinisch einheitlich erfolgen, damit retrospektive Analysen möglich sind und vereinfacht werden können.

5.4 Prognose und Langzeitüberleben

Das geschätzte mediane Überleben nach Kaplan-Meier lag bei 12,5 Jahren (151 Monate). Die 3-JÜLR im Gesamtkollektiv betrug 72 %, die 5-Jahresüberlebensrate 66 %. Eine chirurgische Intervention wurde als Bestandteil fast jeder kurativen Therapie im Kollektiv eingesetzt und ging mit einem signifikant längeren Überleben einher. Sie hatte besonderen Erfolg, wenn eine chirurgische R0-Resektion erreicht werden konnte. Das geschätzte mediane Überleben lag bei erfolgter Operation bei 153 Monaten, ohne lediglich bei 30 Monaten. Ist keine Operation möglich, befindet man sich oft bereits in einer palliativen Therapiesituation mit weitaus schlechterer Prognose. Die geringe Fallzahl an Patienten mit einer Nachbehandlung zeigt, dass sich erst in den letzten Jahren vielversprechende medikamentöse Therapiemöglichkeiten ergeben haben. Es ist davon auszugehen, dass zukünftig vor allem Patienten mit bereits metastasierten Tumoren von neuen Therapiemöglichkeiten profitieren und damit auch das mittlere Überleben bei fortgeschrittenen Tumoren ansteigt. Einen prognostischen Aussagewert hat auch die Lokalisation des Primärtumors. Im untersuchten Kollektiv gehen Tumore im Appendix mit der längsten Überlebenszeit einher. NEN der Lunge haben die schlechteste Prognose. Dies impliziert natürlich auch, dass neuroendokrine Tumore im Appendix seltener zu einer hämatogenen Metastasierung neigen als beispielsweise neuroendokrine Tumore des Pankreas. Interessant ist aber, dass ein positiver Lymphknotenstatus keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben hat und sich damit nicht als Prognoseparameter eignet. Es scheint also keine Rolle zu spielen, ob die umgebenden Lymphknoten infiltriert sind. Dies kann damit zusammenhängen, dass bei einer chirurgischen Intervention die umliegenden Lymphknoten standardmäßig mit entfernt werden. Das Auftreten von Fernmetastasen

hingegen zeigt ein signifikant schlechteres Überleben. Wobei hier anzumerken ist, dass ein großer Teil der Patienten „ohne synchrone Metastasen“ nach 5 bis 10 Jahren ebenfalls verstirbt, was möglicherweise durch das Auftreten später Metastasen oder eines Rezidivs bedingt ist. Ein Zweitumor in der Krankheitsgeschichte führt ebenfalls zu einer signifikant kürzeren Überlebenszeit. Auch die Größe des Primärtumors hat einen prognostischen Aussagewert. In untersuchten Kollektiv kann bewiesen werden, dass T1 -Tumore ein signifikant höheres Langzeitüberleben haben als T4-Tumore. Entsprechend der aktuellen Literatur ist es möglich im untersuchten Kollektiv zu zeigen, dass ein niedriger Ki-67 Index, der einen Proliferationsindex darstellt, das prognostizierte Überleben verlängert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass NEN in der Regel mit einer langen Überlebenszeit einhergehen. Prognostische Aussagekraft haben in erster Linie die Resektabilität des Primärtumors und das Auftreten von Fernmetastasen, sowie der Ki-67 Index [11, 31]. Des Weiteren spielt die Lokalisation des Primärtumors eine wichtige Rolle. Als möglicher Risikofaktor könnte ein Zweitumor in der Krankheitsgeschichte Gewicht haben. Interessant ist vor allem, das gehäufte Auftreten von malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes im Zusammenhang mit NEN. Um diese Hypothese zu untermauern, müssten weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden.

5.5 Hepatisch metastasierte neuroendokrine Neoplasien

Fernmetastasen gelten als wichtiger Prognosefaktor hinsichtlich des Überlebens [11]. Die Zahl der Patienten, die sich zum Diagnosezeitpunkt bereits mit Fernmetastasen vorstellt, zeigt eine variable Breite und liegt zwischen 40 - 95 %. Evidenz-basierte Strategien in der Behandlung sind eine Seltenheit, da die Tumore trotz steigender Inzidenz immer noch als Raritäten angesehen werden [25]. 65 - 95 % dieser Fernmetastasen sind Lebermetastasen [77]. Die chirurgische Resektion gilt immer noch als einziger potenziell kurativer Therapieansatz, der nur für einen kleinen Teil der Patienten in Betracht kommt. Für palliative Stadien sind individuell unterschiedliche Therapiestrategien zu wählen, die das Überleben bei zu erhaltener bestmöglicher Lebensqualität sichern.

Im untersuchten Kollektiv zeigten 30 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose eine bereits hepatisch metastasierte neuroendokrine Neoplasie und 11 % entwickelten im

Laufe ihrer Erkrankung Lebermetastasen. Dieser Anteil liegt im Vergleich zu den aktuellen Studien unterhalb der geschätzten Werte, die je nach Studie zwischen 46 % und 95 % liegen [26, 77]. Diese große Variabilität liegt vorrangig an der von Studie zu Studie variierenden Zusammensetzung des Kollektivs. Das untersuchte Gesamtkollektiv ist mit 297 Patienten im Vergleich zu großen Studien, wie der von Modlin et al [68] mit 13.715, relativ klein. Trotzdem zeigen auch die hier ermittelten Daten, dass Lebermetastasen überproportional häufig im Zusammenhang mit NEN auftreten. Auffällig ist in der Datenanalyse, dass Patienten mit einer hepatisch metastasierten NEN im Mittel 61,28 Jahre alt sind und damit liegt das Alter 4 Jahre über dem Durchschnittsalter zum Diagnosezeitpunkt. Jedoch mangelt es an weiteren Studien, die das ebenfalls belegen. Möglich ist es allerdings, dass ältere Patienten häufiger Lebermetastasen aufweisen und damit das Alter als Prognosefaktor für das Auftreten von Lebermetastasen in Frage kommt. Studien belegen, dass die Lokalisation des Primärtumors einen wichtigen Einfluss für eine hepatische Metastasierung hat. Im betrachteten Kollektiv neigen CUP-Tumore am häufigsten zur hepatischen Metastasierung mit 46 %, gefolgt von NEN des Magens (38 %), des Pankreas (36 %) und des Dünndarms (35 %). Dies deckt sich zum Teil mit den aktuellen Literaturangaben. Diese postulieren, dass Primärtumore des Dünndarms, des Pankreas und des Kolons mit jeweils knapp 40 % die höchste Wahrscheinlichkeit einer Lebermetastasierung mit sich bringen, der Magen mit nur 15 % hingegen relativ selten. Das steht im Gegensatz zur unseren Analysen, die ein weitaus größeres Kollektiv mit hepatisch metastasierenden NEN des Magens zeigen können. NEN des Appendix wird eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit zur Metastasierung prognostiziert, was auch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen [56]. Damit kann die Lokalisation des Primärtumors definitiv als wichtiger Prognosefaktor angesehen werden. Ein hoher Ki-67 Index geht in der Analyse mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für Lebermetastasen einher. Demnach stellt der Ki-67 Index auch bei Lebermetastasen einen wichtigen prognostischen Parameter dar. Die Studie von Frilling et al [25] empfiehlt jedoch auch bei einem niedrigen Ki-67-Wert bildgebende Untersuchungen im Follow-Up anzuwenden, um mögliche Lebermetastasen frühzeitig entdecken zu können. Größere Relevanz hat aber die Primärlokalisation des Tumors. NEN des Appendix, die mit einem hohen Ki-67 Index einhergehen werden trotzdem sehr selten hämatogen metastasieren. Aufgrund der biologischen Variabilität des Tumors ist es aber nicht auszuschließen.

Zu den folgenden Faktoren, die einen möglichen Einfluss auf Lebermetastasen bei NEN haben können, gibt es derzeit noch keine repräsentativen Studien, so dass ein Literaturvergleich nicht möglich ist. Patienten, die als Komorbidität einen Diabetes mellitus hatten, zeigen als alleinige Gruppe eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für hepatisch metastasierte NEN. Außerdem neigen Tumore im T3 und T4 Stadium und schlecht differenzierte Tumore ($G3 = \text{Ki67-Index} > 10\%$) signifikant häufiger zum Auftreten von Lebermetastasen. Da die jeweilige Anzahl der Fälle im untersuchten Kollektiv jedoch gering ist, müssen zukünftig weitere Studien erfolgen, die diese Aussagen belegen können. Anhand der ermittelten Daten kann aber festgestellt werden, dass die Größe und Differenzierung des Tumors als Prognosefaktor dienen kann.

Für metachrone Metastasen bei NEN können trotz einer geringen Patientenfallzahl (34 Patienten) signifikante Ergebnisse festgestellt werden. Auch hier scheinen der Differenzierungsgrad, der Ki-67 Index und die Größe des Primärtumors einen prognostischen Aussagewert zu haben. Außerdem ist auffällig, dass Patienten, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnose synchrone Lymphknoten-Metastasen haben, signifikant häufiger metachrone Lebermetastasen entwickeln, als Patienten ohne synchrone LK-Metastasen. Zusätzlich kann auch das festgelegte ENETS-Stadium als möglicher Prognosefaktor identifiziert werden.

Das mediane Überleben liegt mit synchronen Lebermetastasen bei 49 Monaten und die 5-JÜR bei 40 %. Damit unterstützt das untersuchte Kollektiv die aktuellen Literaturangaben, die eine 5-JÜR von 30 - 60 % [11, 25] angeben. Signifikanten Einfluss auf das Überleben hat eine R0-Resektion des Primärtumors. Bei metachronen Metastasen liegt das mediane Überleben mit 125 Monaten und einer 5-JÜR von 80 % viel höher. Da die vorliegenden Studien keine Unterscheidung zwischen synchronen und metachronen Metastasen vornehmen, kann hierzu kein vergleichender Wert hinzugezogen werden. Die Ergebnisse machen jedoch deutlich, dass trotz eines langen rezidivfreien Intervalls das Auftreten von Lebermetastasen auch noch sehr spät möglich ist. Für metachrone Lebermetastasen stellt die Möglichkeit der chirurgischen Intervention einen signifikanten Faktor dar, der das prognostizierte Überleben verlängert.

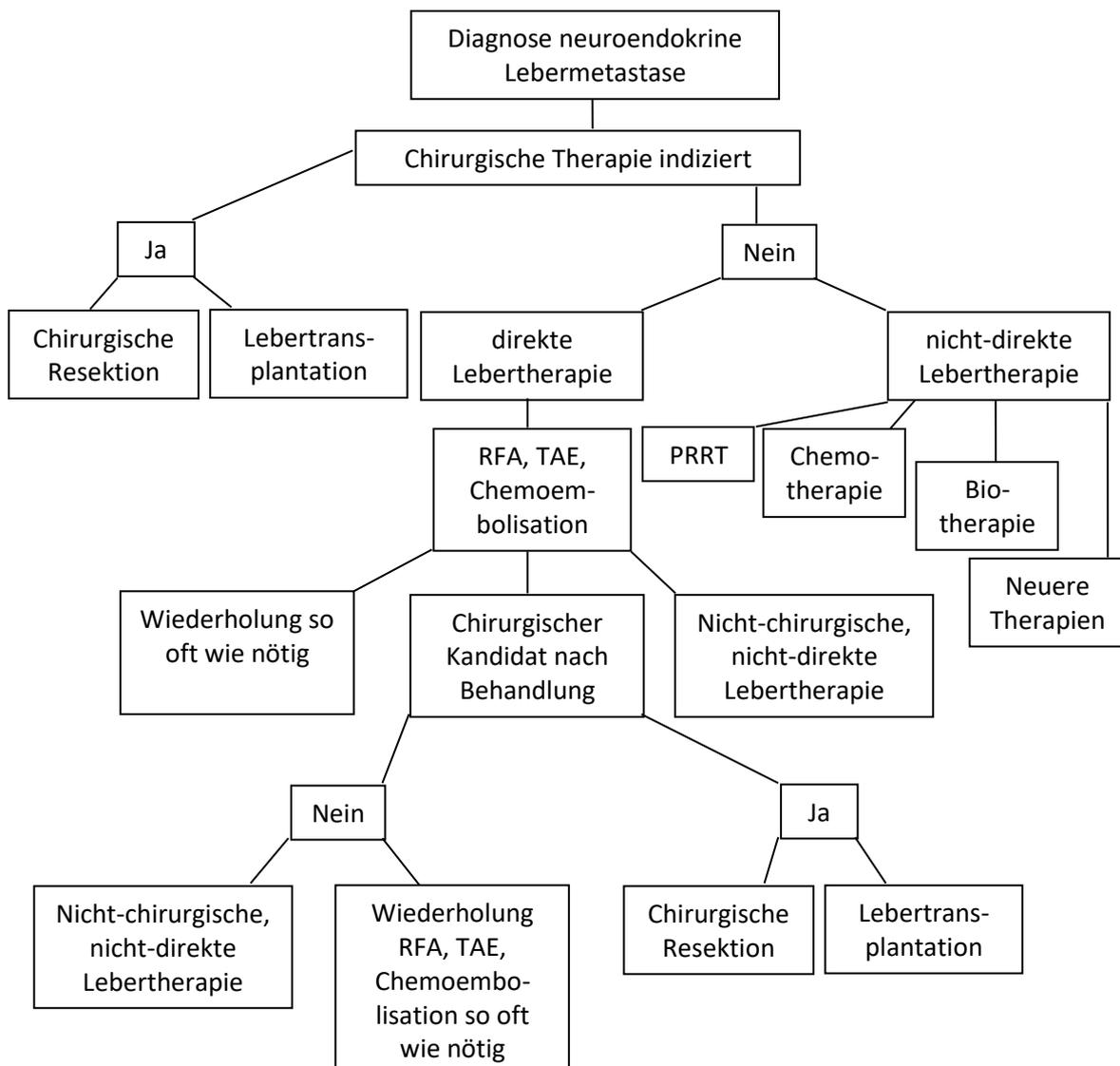
Dass die Nachbehandlung der Patienten mit Lebermetastasen individuell unterschiedlich ist und keiner Leitlinie folgt, zeigen auch die Daten aus dem untersuchten Kollektiv. Es

werden unterschiedliche Therapieverfahren angewendet, die einen repräsentativen Vergleich erschweren. Ein kurativer Therapieansatz im Sinne einer chirurgischen Resektion kann nur in zwei Fällen vorgenommen werden. Dies entspricht auch den Meinungen der Literatur, da nur weniger als 20 % der Patienten für eine Leber-(teil)resektion in Frage kommen [16]. Hepatektomien sind mit einer niedrigen Morbiditätsrate verbunden, sicher sowie effektiv und ermöglichen ein langes rezidivfreies Überleben. Außerdem kann die Studie von Krausch et al zeigen, dass auch die nicht-anatomische Leberresektion, das sogenannte „cherry picking“ gute Ergebnisse für eine Auswahl von Patienten mit multiplen bilobulären Lebermetastasen bringt [49]. Allerdings belegt die Studie von Lesurtel et al, dass die chirurgische Resektion einer nicht-chirurgischen Therapie keinesfalls überlegen ist, weder im Gesamtüberleben noch im 5-Jahres-Progressionsfreien Überleben [60]. Eine Lebertransplantation bei hepatisch metastasierten NEN wird derzeit immer noch kontrovers diskutiert. Nur ausgewählte Patienten kommen hierfür in Frage und das mögliche Wiederauftreten des Tumors stellt nach der Transplantation ein großes Problem dar. Außerdem ist das Langzeitüberleben bei transplantierten Patienten mit einer NEN kürzer, als bei anderen Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterzogen haben [32, 94].

Systemische Chemotherapien finden im vorliegenden Kollektiv die häufigste Anwendung. Dies ist verwunderlich, da der Effekt von Chemotherapien bei hepatisch metastasierten NEN als eher gering eingestuft wird. Gute Ansprechraten von 39 % zeigen Primärtumore des Pankreas bei der Kombination von Fluorouracil, Doxorubizin und Streptozotocin. Insgesamt sind Chemotherapeutika nicht als Mittel der ersten Wahl zu sehen [32, 61]. Die Biotherapie, die beispielsweise Interferon α oder Somatostatinanaloga nutzt, findet häufigeren Einsatz, da eine Symptomlinderung bei bis zu 80 % der Patienten erreicht werden kann und die Zeit bis zur erneuten Tumorprogression deutlich verlängert wird im Vergleich zur Placebogruppe [61]. Zwei Patienten unterzogen sich einer PRRT. Dabei wird ein Somatostatinanalogon mit einem Radioliganden kombiniert, dessen Radiotoxizität das Wachstum der Tumorzellen beschränkt. Als unerwünschte Nebenwirkungen können Leber- und Niereninsuffizienz auftreten oder ein myelodysplastisches Syndrom hervorgerufen werden [61]. Langzeitnebenwirkungen sind aber selten, so dass die PRRT ein effektives Therapieverfahren darstellt.

Die Behandlungsmöglichkeiten von neuroendokrinen Lebermetastasen sind sehr zahlreich. Sie reichen von der direkten chirurgischen Therapie über lokale Lebertherapien, wie der Radiofrequenzablation bis hin zu sehr neuen Verfahren, wie die Behandlung mit mTor-Inhibitoren. Therapie der Wahl sollte immer die chirurgische Resektion der Lebermetastasen sein, da sie das längste Überleben sichert. Ist eine normale Resektion nicht möglich, sollte ein multidisziplinäres Team aus Chirurgen, Onkologen, Radiologen und Strahlentherapeuten für jeden Patienten individuell, die Entscheidung für das optimale Therapieverfahren treffen. Einen möglichen Behandlungsalgorithmus stellt Abbildung 33 dar.

Abbildung 33: Therapiemöglichkeiten neuroendokriner Lebermetastasen, modifiziert nach Harring et al [32]



5.6 Methodendiskussion

Die Ermittlung der Daten erfolgt primär retrospektiv. Nachteilig bei dieser Methode ist, dass es zu Übertragungsfehlern gekommen sein kann und die Datenlage nicht bei jedem Patienten vollständig war. Für diese Arbeit wird ganz bewusst ein retrospektives Studiendesign genutzt. Ziel war es schließlich u. a. Prognosefaktoren von Lebermetastasen zu analysieren. Dies ist nur möglich, wenn viele Patienten über einen langen Zeitraum beobachtet werden. Aufgrund des gewählten Studiendesigns kann auf keine Therapieempfehlungen aus dem untersuchten Kollektiv geschlossen werden. Alle derartigen Vorschläge sind als Zusammenfassung der Literatur und Ausblick auf mögliche Therapiestudien zu verstehen. Da neuroendokrine Neoplasien zusätzlich noch immer zu einer Rarität unter den malignen Neoplasien zählen, konnte nur so ein repräsentatives Patientenkollektiv geschaffen werden.

Das Patientenkollektiv mit 297 Patienten kann gemessen an der Seltenheit der Tumore als repräsentativ betrachtet werden. Es umfasst sowohl Patienten, die chirurgisch behandelt wurden, als auch Patienten, die sich keiner Operation unterzogen und ist damit sehr vielfältig. Die Zahl der Patienten mit Lebermetastasen beträgt insgesamt 88. Dies entspricht anteilig zwar nicht der in der Literatur geschätzten Häufigkeit, ist aber trotzdem ausreichend groß gewesen, um signifikante Aussagen treffen zu können. Lediglich die Anzahl der Patienten mit metachronen Lebermetastasen im Kollektiv ist sehr klein. Die Ergebnisse dieser Subgruppe betreffend sollten in größeren Studien nochmals hinreichend untersucht werden.

6. Zusammenfassung

Bei neuroendokrinen Neoplasien handelt es sich um eine mannigfaltige Gruppe von Tumorerkrankungen, die in ihrem klinischen Bild und ihrem biologischen Verhalten sehr variabel ist. Die Inzidenz ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen. Das Überleben variiert stark und kann sich individuell unterscheiden. Auch bei metastasierten Verläufen können Überlebensraten von 50 % bis 75 % verzeichnet werden. Das Ziel der Arbeit besteht darin, die bereits vorhandene Datenbank für neuroendokrine Neoplasien am UKSH, Campus Lübeck, zu aktualisieren und vor allem genauere Erkenntnisse über Epidemiologie, klinisches Verhalten und Behandlungsstrategien zu erlangen. Außerdem sollte versucht werden, Risikofaktoren, Prognosefaktoren und bestmögliche Behandlungsstrategien für hepatisch metastasierte neuroendokrine Neoplasien zu erfassen. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse. Von dem im Kollektiv befindlichen Patienten sind im Zeitraum von 1989 bis 2013 253 der 297 Patienten operiert worden. Damit stellt die chirurgische Intervention die Methode der ersten Wahl und einen entscheidenden Überlebensfaktor dar. Das mediane Überleben nach Kaplan-Meier wird auf 151 Monate geschätzt. Die 3-Jahresüberlebensrate liegt bei 71,6 %, wobei Frauen einen signifikanten Überlebensvorteil haben. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 57,7 Jahre. Hierbei findet sich keine Geschlechtspräferenz. Die Einteilung der Tumore nach ENETS zeigt, dass Stadium I (36 %) und Stadium IV (32 %) im Kollektiv am häufigsten vertreten sind. Mit steigendem T-Stadium nimmt auch die Anzahl der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zu. Synchroner Metastasen finden sich im Kollektiv bei über der Hälfte der Patienten (54 %). Lebermetastasen (30 %) treten nach Lymphknotenmetastasen (39 %) am häufigsten auf. Dabei sind multiple Lebermetastasen (47 %) gefolgt von diffusen Lebermetastasen (41 %) am ehesten zu finden. Entscheidenden Einfluss auf das Überleben haben Lokalisation, Operation, Resektionsstatus und das Auftreten von Komplikationen, Vorhandensein von Fernmetastasen sowie der Ki-67 Index. Als Assoziations- bzw. Risikofaktoren für das Auftreten von synchronen Lebermetastasen konnte die Lokalisation des Primärtumors identifiziert werden, sowie das T-Stadium und ein positiver Lymphknotenstatus. Außerdem finden sich bei Tumoren mit einem Ki-67 Index über 2 % signifikant häufiger Lebermetastasen. Interessant ist außerdem, dass in

unserem Kollektiv Patienten mit Diabetes mellitus überdurchschnittlich häufig eine hepatische Metastasierung zeigen.

Es ist mit dieser Arbeit gelungen für eine seltene Tumorentität weitere Risikofaktoren und Prognosefaktoren zu erfassen oder bereits vorhandene Studienergebnisse zu unterstützen.

7. Literaturverzeichnis

- 1 AG H-LR: Roche Lexikon Medizin. 5; 1201 und 1213, Urban & Fischer, München 2003
- 2 Anderson MA, Carpenter S, Thompson NW, Nostrant TT, Elta GH und Scheiman JM (2000): Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 95, 2271-2277
- 3 Arnold D, Schmoll HJ, Lang H, Knoefel WT, Ridwelski K, Trarbach T, Staib L, Kirchner T, Geissler M, Seufferlein T, Amthauer H, Riess H, Schlitt HJ und Piso P (2010): Specific treatment situations in metastatic colorectal cancer. *Onkologie* 33, 8-18
- 4 Arnold R, Simon B und Wied M (2000): Treatment of neuroendocrine GEP tumours with somatostatin analogues. *Digestion* 62, 84-91
- 5 Auerswald KJ (2008). Epidemiologie, Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore in einem chirurgischen Patientengut. 36
- 6 Baldelli R, Barnabei A, Rizza L, Isidori AM, Rota F, Di Giacinto P, Paoloni A, Torino F, Corsello SM, Lenzi A und Appetecchia M (2014): Somatostatin Analogs Therapy in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Aspects and New Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5, 7
- 7 Banfield A, Green S und Ramage J (2005): Neuroendocrine tumour management: a team approach. 66 1, 37-42
- 8 Barakat MT, Meeran K und Bloom SR (2004): Neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 11, 1-18
- 9 Begum N, Maasberg S, Plockinger U, Anlauf M, Rinke A, Popperl G, Lehnert H, Izbicki JR, Krausch M, Vashist YK, Raffel A, Burk CG, Hoffmann J, Goretzki P und Pape UF (2014): Neuroendocrine Tumours of the GI Tract - Data from the German NET Registry. *Zentralbl Chir* 139, 276-283
- 10 Bosman FT, Carneiro F und Hruban RH: WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Bosman: Classification of tumours of the digestive system, 4; IARC Press, Lyon 2010
- 11 Boyar Cetinkaya R, Vatn M, Aabakken L, Bergestuen DS und Thiis-Evensen E (2014): Survival and prognostic factors in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 49, 734-741
- 12 Makridis C, Öberg K und Juhlin C (1990): Surgical treatment of midgut carcinoid tumors. *World J Surg* 14, 344
- 13 Calender A (2000): Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 62, 3-18
- 14 Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E und Kloppel G (1994): Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut. *Digestion* 55, 11-23
- 15 Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E und Kloppel G (1995): Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425, 547-560

- 16** Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y und Blumgart LH (2000): Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg* 190, 432-445
- 17** Creutzfeldt W (1996): Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg* 20, 126-131
- 18** Delle Fave G, Kwekkeboom DJ, Van Cutsem E, Rindi G, Kos-Kudla B, Knigge U, Sasano H, Tomassetti P, Salazar R und Ruszniewski P (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology* 95, 74-87
- 19** Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, Caillet H, Laplanche A, Boige V, Ducreux M, Duvillard P, Elias D, Schlumberger M, Sigal R und Baudin E (2005): Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 23, 70-78
- 20** Edge SB, Byrd DR, Compton C, AG F, Greene FL und Trotti A: *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer Verlag, New York 2010
- 21** Eriksson B, Oberg K und Stridsberg M (2000): Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion* 62, 33-38
- 22** Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopes JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP und O'Toole D (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 95, 120-134
- 23** Ferolla P, Faggiano A, Mansueto G, Avenia N, Cantelmi MG, Giovenali P, Del Basso De Caro ML, Milone F, Scarpelli G, Masone S, Santeusano F, Lombardi G, Angeletti G und Colao A (2008): The biological characterization of neuroendocrine tumors: the role of neuroendocrine markers. *J Endocrinol Invest* 31, 277-286
- 24** Feyrter F: *Über diffuse endokrine epitheliale Organe*. Johan Ambrosius Barth, Leipzig 1938
- 25** Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, Kwekkeboom D, Lau WY, Klersy C, Vilgrain V, Davidson B, Siegler M, Caplin M, Solcia E und Schilsky R Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol* 15, e8-21
- 26** Frilling A, Sotiropoulos GC, Li J, Kornasiewicz O und Plockinger U (2010): Multimodal management of neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford)* 12, 361-379
- 27** Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Diaz-Perez JA, Martinez Del Prado MP, Alonso Orduna V, Sevilla-Garcia I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gomez A, Llanos-Munoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jimenez-Fonseca P, Teule A, Sastre-Valera J, Benavent-Vinuelas M, Monleon A und Salazar R (2010): Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol* 21, 1794-1803
- 28** Gibril F und Jensen RT (1997): Comparative analysis of diagnostic techniques for localization of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med* 70, 509-522
- 29** Gibril F und Jensen RT (2004): Diagnostic uses of radiolabelled somatostatin receptor analogues in gastroenteropancreatic endocrine tumours. *Dig Liver Dis* 36, 106-120

- 30** Goebel SU, Serrano J, Yu F, Gibril F, Venzon DJ und Jensen RT (1999): Prospective study of the value of serum chromogranin A or serum gastrin levels in the assessment of the presence, extent, or growth of gastrinomas. *Cancer* 85, 1470-1483
- 31** Han X, Xu X, Jin D, Wang D, Ji Y und Lou W (2014): Clinicopathological characteristics and prognosis-related factors of resectable pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study of 104 cases in a single chinese center. *Pancreas* 43, 526-531
- 32** Haring TR, Nguyen NT, Goss JA und O'Mahony CA (2011): Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011, 154541
- 33** Haugvik SP, Marangos IP, Rosok BI, Pomianowska E, Gladhaug IP, Mathisen O und Edwin B (2012): Long-term outcome of laparoscopic surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Surg* 37, 582-590
- 34** Heitz PU, Komminoth P, Perren A, Klimstra D, Dayal Y, Bordi C, Lechago J, Centeno B und Kloppel G: WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics. Lloyd A und Heitz PU: Tumours of Endocrine Organs: Pancreatic endocrine tumours. Lyon 2004
- 35** <http://www.wissen.de/medizin/neoplasie> (Tag des Zugriffs: 15.05.2014)
- 36**
https://www.gbebund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=11737 (Tag des Zugriffs: 26.07.2014)
- 37** Siewert JR: Chirurgie. Endokrine Erkrankungen. 7. Aufl., Springer Verlag, 2001
- 38** Jensen RT, Cadiot G, Brandi ML, de Herder WW, Kaltsas G, Komminoth P, Scoazec JY, Salazar R, Sauvanet A und Kianmanesh R (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95, 98-119
- 39** Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznik R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE und Grossman AB (2001): Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 895-902
- 40** Kaltsas GA, Besser GM und Grossman AB (2004): The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 25, 458-511
- 41** Kianmanesh R, Ruzsniowski P, Rindi G, Kwekkeboom D, Pape UF, Kulke M, Sevilla Garcia I, Scoazec JY, Nilsson O, Fazio N, Lesurtel M, Chen YJ, Eriksson B, Cioppi F und O'Toole D ENETS consensus guidelines for the management of peritoneal carcinomatosis from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91, 333-340
- 42** Klimstra D, Modlin IR, Adsay NV, Chetty R, Deshpande V, Gönen M, Jensen RT, Kidd M, Kulke MH, Lloyd RV, Moran C, Moss SF, Oberg K, O'Toole D, Rindi G, Robert ME, Suster S, Tang LH, Tzen CY, Washington MK, Wiedenmann B und Yao J (2010): Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic Consensus Process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 34 (3), 300-313

- 43** Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV und Suster S (2010): The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39, 707-712
- 44** Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV und Suster S (2010): The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas* 39, 707-712
- 45** Klöppel G (2011): Multidisciplinary Forum: Changing Patterns in GEP. The WHO Update on Classification, Staging and Prognosis. *International Collaboration on Neuroendocrine Tumors*, Wien
- 46** Kloppel G, Heitz PU, Capella C und Solcia E (1996): Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 20, 132-141
- 47** Kloppel G, Solcia E, Capella C und Heitz PU (1999): Classification of neuroendocrine tumours. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 31, 111-116
- 48** Kos-Kudla B, O'Toole D, Falconi M, Gross D, Kloppel G, Sundin A, Ramage J, Oberg K, Wiedenmann B, Komminoth P, Van Custem E, Mallath M, Papotti M und Caplin M (2010): ENETS consensus guidelines for the management of bone and lung metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91, 341-350
- 49** Krausch M, Raffel A, Anlauf M, Schott M, Lehwald N, Krieg A, Topp SA, Cupisti K und Knoefel WT (2013): "Cherry picking", a multiple non-anatomic liver resection technique, as a promising option for diffuse liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *World J Surg* 38, 392-401
- 50** Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Oei HY, de Jong RJ, Dop FJ, Reubi JC und Lamberts SW (1994): Somatostatin-receptor scintigraphy in gastroenteropancreatic tumors. An overview of European results. *Ann N Y Acad Sci* 733, 416-424
- 51** Kulke M, Anthony L und Bushnell D (2010): NANETS treatment guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* 39, 735-752
- 52** Kulke MH, Bendell J, Kvols L, Picus J, Pommier R und Yao J (2011): Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* 4, 29
- 53** Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK und Wahl RL (2004): Imaging of neuroendocrine tumors: accuracy of helical CT versus SRS. *Abdom Imaging* 29, 696-702
- 54** La Rosa S, Sessa F, Capella C, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G und Solcia E (1996): Prognostic criteria in nonfunctioning pancreatic endocrine tumours. *Virchows Arch* 429, 323
- 55** Langhans T (1867): Über einen Drüsenpolyp im Ileum. *Virchow Archiv Pathologische Anatomie*, 38, 550-560
- 56** Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M und Modlin IM (2011): The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40, 1-18
- 57** Lehnert H: Neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms. *Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel*

Neuroendokrine Tumoren des Mitteldarms, M. Schott; Thieme Verlag, 2009, 212

58 Lehnert T und Knaebel HP (1997): Diagnosis and therapy of liver metastases of neuroendocrine tumors. *Chirurg* 68, 122-131

59 Lembeck F (1953): 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. *Nature*, 172, 910-911

60 Lesurtel M, Nagorney DM, Mazzaferro V, Jensen RT und Poston GJ (2014): When should a liver resection be performed in patients with liver metastases from neuroendocrine tumours? A systematic review with practice recommendations. *HPB (Oxford)*,

61 Limani P, Tschuor C, Gort L, Balmer B, Gu A, Ceresa C, Raptis DA, Lesurtel M, Puhan M und Breitenstein S (2014): Nonsurgical Strategies in Patients With NET Liver Metastases: A Protocol of Four Systematic Reviews. *JMIR Res Protoc* 3, 9

62 Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pillon D, Cadiot G, Borson-Chazot F, Aparicio T, Ducreux M, Lecomte T, Etienne PL, Cacheux W, Legoux JL, Seitz JF, Ruzsniwski P, Chayvialle JA und Rougier P (2009): Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology* 89, 217-222

63 Lubarsch O (1867): Über den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. Über den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose; *Virchow Archiv Pathologische Anatomie Physiologische Klinische Medizin*, 111, 280-317

64 Makridis C, Oberg K, Juhlin C, Rastad J, Johansson H, Lorelius LE und Akerstrom G (1990): Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg* 14, 377-383

65 Mamikunian C, Vinik AI, O'Dorisio MS, Woltering EA und Go VL: Diagnosing and treating gastroenteropancreatic tumors, including ICD-9 codes. *Neuroendocrine Tumors: A comprehensive Guide to Diagnosis and Management. Diagnosing and treating gastroenteropancreatic tumors, including ICD-9 codes; Inter Science Institute, Inglewood, Californien 2009, 1-43*

66 Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Mentha G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L und Pawlik TM (2010): Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 17, 3129-3136

67 Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN und Shapiro MD (2005): Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 128, 1717-1751

68 Modlin IM, Lye KD und Kidd M (2003): A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 97, 934-959

69 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas GA, Krenning EP, Moss SF, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniwski P und Sundin A (2008): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol* 9, 61-72

70 Niederle MB, Hackl M, Kaserer K und Niederle B (2010): Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 17, 909-918

- 71** Nikou GC, Marinou K, Thomakos P, Papageorgiou D, Sanzanidis V, Nikolaou P, Kosmidis C, Moulakakis A und Mallas E (2008): Chromogranin a levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology* 8, 510-519
- 72** Norheim I, Theodorsson-Norheim E, Brodin E und Oberg K (1986): Tachykinins in carcinoid tumors: their use as a tumor marker and possible role in the carcinoid flush. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 605-612
- 73** Oberg K (1997): Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med* 70, 501-508
- 74** Oberg K (2000): Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors. *Digestion* 62, 92-97
- 75** Oberg K (2010): Neuroendocrine tumors (NETs): historical overview and epidemiology. *Tumori* 96, 797-801
- 76** Oberndorfer S: Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Karzinoide Tumoren des Dünndarms; Frankf Z Pathologie*, 1 1907, 416-432
- 77** Pape UF, Berndt U, Muller-Nordhorn J, Bohmig M, Roll S, Koch M, Willich SN und Wiedenmann B (2008): Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 15, 1083-1097
- 78** Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, Anlauf M, Wiedenmann B und Salazar R (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 95, 157-176
- 79** Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Oberg K, Steinmuller T, Anlauf M, Wiedenmann B und Salazar R (2012): ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 95, 157-176
- 80** Pavel M, Grossman A, Arnold R, Perren A, Kaltsas G, Steinmuller T, de Herder W, Nikou G, Plockinger U, Lopes JM, Sasano H, Buscombe J, Lind P, O'Toole D und Oberg K ENETS consensus guidelines for the management of brain, cardiac and ovarian metastases from neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 91, 326-332
- 81** Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, Peeters M, Horsch D, Winkler RE, Klimovsky J, Lebwohl D, Jehl V, Wolin EM, Oberg K, Van Cutsem E und Yao JC (2011): Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378, 2005-2012
- 82** Pearse (1975): Neurocristopathy, neuroendocrine pathology and the APUD concept. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*, 84, 1-18
- 83** Peracchi M, Conte D, Gebbia C, Penati C, Pizzinelli S, Arosio M, Corbetta S und Spada A (2003): Plasma chromogranin A in patients with sporadic gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors or multiple endocrine neoplasia type 1. *Eur J Endocrinol* 148, 39-43

- 84** Perren A, Schmitt A, Komminoth P, Anlauf M und Klöppel G (2010): Klassifikation und Pathologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumoren. *Viszeralmedizin* 26, 234-240
- 85** Ploekinger U, Kloepfel G, Wiedenmann B und Lohmann R (2009): The German NET-registry: an audit on the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 90, 349-363
- 86** Rajekar H, Bogamma K und Stubbs R (2011): Selective internal radiation therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumour liver metastases: a new and effective modality for treatment. *International Journal of Hepatology* 15, 1-7
- 87** Ransom W (1890): A case of primary carcinoma of the ileum. *Lancet*, 2, 1020-1023
- 88** Reutter K-H: Chirurgie essentials. Intensivkurs zur Weiterbildung. *Chirurgie essentials*; Thieme Verlag, Stuttgart 2004, 284-285
- 89** Riemann JF, Galle PR und Fischbach W: Gastroenterologie in Klinik und Praxis: Das komplette Referenzwerk für Klinik und Praxis. Neuroendokrine Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen Systems. 1895, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007
- 90** Rindi G, Arnold R und Bosmann F (2010): Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of digestive system. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*, 4th edition 13-14
- 91** Rindi G, Kloppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder WW, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY und Wiedenmann B (2006): TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449, 395-401
- 92** Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, Komminoth P, Korner M, Lopes JM, McNicol AM, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec JY und Wiedenmann B (2007): TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 451, 757-762
- 93** Rorstad O (2005): Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 89, 151-160
- 94** Rossi RE, Burroughs AK und Caplin ME (2014): Liver Transplantation for Unresectable Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*,
- 95** Salazar R, Wiedenmann B, Rindi G und Ruszniewski P (2012): ENETS 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: an update. *Neuroendocrinology* 95, 71-73
- 96** Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM und Que FG (2003): Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 197, 29-37
- 97** Schmoll H-J: Neuroendokrine Tumore. *Kompodium Internistische Onkologie: Standards in Diagnostik und Therapie, Band 1* Neuroendokrine Tumore; Springer Verlag, 2006, 102-103

- 98** Schurmann G, Raeth U, Wiedenmann B, Buhr H und Herfarth C (1992): Serum chromogranin A in the diagnosis and follow-up of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *World J Surg* 16, 697-701; discussion 701-692
- 99** Seregni E, Ferrari L, Bajetta E, Martinetti A und Bombardieri E (2001): Clinical significance of blood chromogranin A measurement in neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12, 69-72
- 100** Shannon BA undIacopetta BJ (2001): Methylation of the hMLH1, p16, and MDR1 genes in colorectal carcinoma: associations with clinicopathological features. *Cancer Lett* 167, 91-97
- 101** Siewert JR, Rothmund M und Schumpelick V: *Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie*. Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie; Springer Verlag, Berlin 2013, 554-555
- 102** Sobin L, Gospodarowicz M und Wittekind C: *TNM Classification of Malignant Tumours* ed. 7. Wiley-Blackwell, Bognor Regis 2009
- 103** Solcia E, Klöppel G und Sobin L: *Histological typing of endocrine tumours 2nd Edition, WHO International Histological Classification of Tumours.*, Springer Verlag, Berlin 2000
- 104** Steinmuller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF und 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* 87, 47-62
- 105** Stivanello M, Berruti A, Torta M, Termine A, Tampellini M, Gorzegno G, Angeli A und Dogliotti L (2001): Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol* 12, 73-77
- 106** Strosberg JR, Nasir A, Hodul P und Kvols L (2008): Biology and treatment of metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Gastrointest Cancer Res* 2, 113-125
- 107** Taal BG undVisser O (2004): Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 80, 3-7
- 108** Van der Lely AJ undDe Herder WW (2005): Carcinoid syndrome: diagnosis and medical management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 49, 850-860
- 109** Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, Go VL, Warner R und Caplin M (2009): Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 38, 876-889
- 110** Williams D undM. S (1963): The classification of carcinoid tumours. *The Lancet* 1, 238-239
- 111** Yao JC, Eisner MP, Leary C, Dagohoy C, Phan A, Rashid A, Hassan M und Evans DB (2007): Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 14, 3492-3500
- 112** Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A und Evans DB (2008): One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 26, 3063-3072

8. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Primärtumorlokalisationen von NET im NET-Register	2
Abbildung 2:	Zunahme der Inzidenz an NET am Beispiel der USA	2
Abbildung 3:	Wichtige Ereignisse in der Geschichte von NET	4
Abbildung 4:	Mögliche Tumorgenese	12
Abbildung 5:	Alter bei Erstdiagnose der neuroendokrinen Neoplasie	27
Abbildung 6:	Prozentuale Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv	27
Abbildung 7:	Auftreten und Verteilung von verschiedenen Komorbiditäten	27
Abbildung 8:	Aufschlüsselung des Symptoms „Schmerz“	28
Abbildung 9:	Symptome der neuroendokrinen Neoplasien	29
Abbildung 10:	Serologische Bestimmung im Patientenkollektiv mit zugehöriger Datenmenge	30
Abbildung 11:	Nutzung bildgebender Verfahren zur Diagnosestellung	31
Abbildung 12:	Operationsverfahren	32
Abbildung 13:	Perioperative Komplikationen mit zugehöriger Datenmenge	33
Abbildung 14:	Lokalisationen der neuroendokrinen Neoplasien im Gesamtkollektiv	34
Abbildung 15:	Prozentuale Verteilung des ENETS Stadium	35
Abbildung 16:	Lymphknotenstatus in Abhängigkeit von der Größe des Tumors	36
Abbildung 17:	Grading nach Ki-67 Index	37
Abbildung 18:	Verteilung Ki-67 im Patientenkollektiv	37
Abbildung 19:	Anzahl der verschiedenen Metastasierungslokalisationen	39
Abbildung 20:	Absolute Häufigkeit und Verteilung von Fernmetastasen, sowie zugehörige Datenmenge	40
Abbildung 21:	Absolute und relative Häufigkeiten von Zweittumoren	41

Abbildung 22:	Aufschlüsselung Zweittumore im Kollektiv	41
Abbildung 23:	Aufschlüsselung synchrone Zweittumore im Kollektiv	42
Abbildung 24:	Überlebenszeit nach Kaplan-Meier, Geschlecht	45
Abbildung 25:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Resektion Primärtumor	45
Abbildung 26:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Lokalisation	46
Abbildung 27:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Ki-67 Index nach ENETS	47
Abbildung 28:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, synchrone Metastasen	48
Abbildung 29:	Therapieverfahren Post-OP und zugehörige Daten- menge	49
Abbildung 30:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Resektion Primärtumor	54
Abbildung 31:	ÜLZ nach Kaplan-Meier, Lokalisation	55
Abbildung 32:	Anzahl der Erstkontakte mit Patienten NET am UKSH Campus Lübeck	58
Abbildung 33:	Therapiemöglichkeiten neuroendokriner Lebermetastasen	66

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Einteilung der neuroendokrinen Tumore nach der Capella-Klassifikation	6
Tabelle 2:	WHO-Klassifikation der Tumore des Verdauungssystem	7
Tabelle 3:	Unterschiede ENETS und UICC Pankreas und Appendix	9
Tabelle 4:	ENETS Stadieneinteilung	9
Tabelle 5:	Klassifikation Lebermetastasen nach ENETS	10
Tabelle 6:	Funktionelle Symptome NET	13
Tabelle 7:	Sensitivität und Spezifität von NET Markern	15
Tabelle 8:	Prognose von NET	18
Tabelle 9:	Baseline Parameter	25
Tabelle 10:	Tumorklassifikation	34

Tabelle 11:	Verteilung des Ki-67-Index nach ENETS-Grading	38
Tabelle 12:	Metastasierung und Zweittumore	38
Tabelle 13:	Einteilung in Lebermetastasen Typ	40
Tabelle 14:	Prognosefaktoren hinsichtlich Überleben im Gesamtkollektiv	43
Tabelle 15:	Risikofaktoren Lebermetastasen	50
Tabelle 16:	Prognosefaktoren hinsichtlich Überleben in In der Gruppe synchrone Lebermetastasen	53

9. Anhang

Patientennummer

Name

Vorname

Geburtsdatum

Art der neuroendokrinen Neoplasie

Operationsverfahren

Komplikationen

Folge-OP wegen Komplikationen ja nein

Laborwerte vor OP

Labor	Wert	Labor	Wert	Labor	Wert
Hämoglobin		Amylase		GGT	
CRP		Lipase		Kreatinin	
Leukozyten		GOT		Harnstoff	
Thrombozyten		GPT		Bilirubin	

Klassifikation

T

N

M

ENETS Grading

Lebermetastasen

ja nein

Typ I

Typ II

Typ III

Lymphknotenmetastasen

ja nein

Nicht-chirurgische Therapie

Disease Free Survival

10. Lebenslauf

JULIA SCHULZ



CURRICULUM VITAE

Angaben zur Person

Geburtsdatum und -ort	05.07.1990 Berlin
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische Ausbildung

1996 - 2002	Selma-Lagerlöf-Grundschule, Berlin
2002 - 2009	Tagore-Gymnasium, Berlin
Juli 2009	Erwerb der Hochschulreife

Beruflicher Werdegang

Juli 2009	Eintritt in die Bundeswehr Laufbahn der Sanitätsoffiziere
Juli 2009 - September 2009	Grundausbildung an der Offiziersschule der Luftwaffe in Fürstfeldbruck
Oktober 2009	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck
August 2011	Erhalt des Zeugnisses über den „Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung“
Oktober 2014	Ablegen des „Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung“
November 2014	Beginn des Praktischen Jahres am Groote Schoor Hospital in Kapstadt
Oktober 2015	Beendigung des Praktischen Jahres (Wahlfach: Radiologie)
Dezember 2015	Voraussichtlich 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung und anschließende Beantragung der Approbation

11. Danksagung

Großer Dank gebührt zu allererst Dr. med. Ulrich Wellner. Er, als mein Betreuer, hat den Grundstein für diese Arbeit gelegt und hat mich zu jeder Zeit mit seinem fundierten Wissen unterstützt und glänzte vor allem mit herausragendem statistischem Fachwissen.

Ohne Prof. Dr. med. W. Konrad Karcz wäre diese Arbeit ebenfalls nicht zu Stande gekommen. Er war mir vor allem in den Endzügen der Verfassung und Organisation eine sehr große Stütze.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. med. Nehara Begum und Frau C. Killaites bedanken, die mir sowohl einen Arbeitsplatz zur Verfügung stellten, als auch als Verantwortliche des NET-Registers eine große Hilfe waren.

Des Weiteren danke ich Katharina Knaub für ihre Expertise im technischen Bereich.

Meinen Eltern, sowie meiner Schwester und meinem Freund Lambert Schless, gilt ein besonderer Dank für ihre ständige Geduld und Unterstützung bei dieser Arbeit.