

Aus der Klinik und Poliklinik für
Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. Clemens Schafmayer

Neuroendokrine Neoplasien
Retrospektive Untersuchung des chirurgischen Patientenguts
der Universitätsmedizin Rostock
im Zeitraum 1994–2015

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
der
Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von Friederike Joost,
geb. in Oldenburg, wohnhaft in Groß Labenz
Rostock, 2023

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger, MBA

Dekan: Prof. Dr. med. univ. Emil Christian Reisinger, MBA

Gutachter:

Prof. Dr. med. Maria Witte, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. H. S. Willenberg, Universitätsmedizin Rostock

Prof. Dr. med. Ali A. Aghdassi, Universitätsmedizin Greifswald

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Begriffsabgrenzung	2
1.2 Epidemiologie	2
1.3 Ätiologie: Erbliche Komponente	3
1.4 Klassifikation	4
1.5 Klinik und Funktionalität	8
1.5.1 Karzinoid-Syndrom	10
1.5.2 Insulinom	10
1.5.3 Gastrinom	11
1.6 Diagnostik	11
1.7 Therapie	13
1.7.1 Operative Therapie	13
1.7.2 Nichtoperative Therapie	15
1.7.2.1 Chemotherapie	15
1.7.2.2 Somatostatin-Analoga und Interferon- α	16
1.7.2.3 Molekular zielgerichtete Therapie: Sunitinib und Everolimus	16
1.7.2.4 Peptidrezeptor basierte Radiotherapie: PRRT	17
1.7.2.5 Lokal interventionelle Therapie	17
1.8 Prognose	17
2 Fragestellung	18
3 Methodik	20
3.1 Datensammlung	20
3.2 Datenerfassung	23
3.3 Auswertung der Daten	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Allgemeine Beschreibungen des Patientenguts	28
4.2 Lokalisation der Tumoren	31
4.3 Symptome aufgetretener Tumoren	33
4.4 Diagnostik der Tumoren	36
4.4.1 Zufallsbefunde	37

4.4.2 Funktionalität	38
4.4.2.1 Insulinom	39
4.4.2.2 Gastrinom	39
4.4.2.3 Karzinoid	40
4.5 Klassifikation	40
4.6 Operative Therapie	44
4.7 Langzeitverlauf und Prognose	45
4.7.1 Nichtoperative Therapie	46
4.7.2 Langzeitverlauf	48
4.7.3 Prognose.....	50
5 Diskussion	56
5.1 Diskussion der Epidemiologie.....	57
5.2 Diskussion der Diagnostik und Klassifikation	59
5.3 Langzeitverlauf und Prognose	61
5.4 Fazit	63
6 Zusammenfassung	64
7 Literatur	66
Abkürzungsverzeichnis	71
Danksagung	72

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Historische Entwicklung der NEN-Klassifikation	5
Abb. 2	Datenakquise mit Filterung der Patienten	22
Abb. 3	Datenerfassung zum Langzeitverlauf	26
Abb. 4	Häufigkeiten der NEN	28
Abb. 5	Absolute Altersverteilung.....	29
Abb. 6	Primärlokalisierung der NEN nach embryonaler Entwicklung.....	31
Abb. 7	Lokalisation der NEN: Aufteilung nach Organen.....	32
Abb. 8	Lokalisation der NEN	33
Abb. 9	Dauer von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung	34
Abb. 10	Häufigkeit von Symptomen im Patientenkollektiv.....	35
Abb. 11	Histologisch getestete Tumormarker.....	36
Abb. 12	Verteilung der Zufallsbefunde nach Lokalisation.....	38
Abb. 13	Funktionalität der NEN im Patientenkollektiv.....	38
Abb. 14	TNM-Status der NEN	41
Abb. 15	Lymphgefäßinvasion und Veneninvasion.....	42
Abb. 16	Klassifikation der Tumoren in Stadien nach UICC.....	43
Abb. 17	Grading der Tumoren nach WHO 2019.....	43
Abb. 18	R-Klassifikation nach erfolgter Tumoroperation.....	44
Abb. 19	Auftreten von Rezidiven und Metastasen	46
Abb. 20	Adjuvante Therapie und Rezidiv- bzw. Metastasentherapie	47
Abb. 21	Tumorstatus zum Endpunkt der Studie	49
Abb. 22	Dauer der Diagnosestellung im Verhältnis zum Tumorgeschehen.....	50
Abb. 23	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier	51
Abb. 24	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, T-Stadien	52
Abb. 25	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, UICC-Stadien	53
Abb. 26	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Fernmetastasen	54
Abb. 27	Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Tumorgade	55

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	WHO-Einteilung der GIT-NEN.....	6
Tab. 2	Übersicht über die TNM-Klassifikation der ENETS von 2006/2007	7
Tab. 3	Übersicht der UICC-Stadien.....	8
Tab. 4	Übersicht über die Funktionell aktiven NEN	9
Tab. 5	Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs.....	29
Tab. 6	Alkohol- und Nikotinkonsum im Patientenkollektiv	30
Tab. 7	Auftreten von Diabetes im Patientenkollektiv.....	30
Tab. 8	Verteilung des ASA-Status im Patientenkollektiv	31
Tab. 9	Differenzierung des Gewichtsverlustes.....	35
Tab. 10	Ausgewählte bildgebende Untersuchungen an den Patienten der UMR.....	37
Tab. 11	Lokalisation der funktionell aktiven NEN	39
Tab. 12	Häufigkeit von NEN-Operationen nach Lokalisation und Eingriff.....	45
Tab. 13	Übersicht der Patienten mit Chemotherapie.....	48
Tab. 14	Vergleich ausgewählter diagnostischer Methoden	60
Tab. 15	Vergleich der Überlebensraten	61

1 Einleitung

Mit Theodor Langhans „Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum.“ [44], Otto Lubarsch „Ueber den primären Krebs des Ileum (...)“ [48] und Siegfried Oberndorfer „Karzinoide Tumoren des Dünndarms“ [59] waren es bezeichnenderweise Pathologen und keine Chirurgen oder Endokrinologen, die zwischen 1867 und 1907 erstmals die Neuroendokrinen Neoplasien (NEN) beschrieben.

Die meist langsam wachsenden Tumoren weisen in einem Viertel der Fälle keine Symptome auf, sodass hier die Diagnose nur zufällig gestellt wird. Sind doch Symptome vorhanden, sind diese häufig unspezifisch und nur gering ausgeprägt. Hormonproduzierende Tumoren dagegen, sogenannte funktionell aktive NEN, können spezifische Erscheinungsbilder hervorrufen. Diese wiederum sind in Abhängigkeit vom produzierten Hormon auch heterogen und machen nur ca. ein Viertel der NEN aus.

Das Wissen über diese besondere Art von Tumoren liegt nicht nur aufgrund ihrer großen Heterogenität, sondern auch aufgrund ihrer Seltenheit deutlich hinter dem Wissensstand über andere Tumore wie beispielsweise den Adenokarzinomen. So beträgt der Anteil NEN an allen auftretenden malignen Erkrankungen lediglich 0,49 % [51].

Vermutlich liegt es an der Seltenheit und an der Heterogenität, dass die Erstbeschreibung durch Pathologen erfolgte. Bis heute wird die Diagnose vergleichsweise häufig als Zufallsbefund in der Pathologie gestellt.

Die Rarität der NEN wird durch ein Rechenbeispiel verdeutlicht: In Mecklenburg-Vorpommern leben ca. 1,611 Millionen Menschen [76] und es gibt 1170 niedergelassene Hausärzte [41]. Unter der Voraussetzung, dass ein Patient zuerst seinen Hausarzt aufsucht, müsste bei einer Inzidenz von 2/100.000 Einwohner jeder Hausarzt ca. 40 Jahre praktizieren, um in dieser Zeit einem einzigen Patienten mit einer – möglicherweise asymptomatischen – NEN zur Erstdiagnose zu begegnen.

Umso größere Bedeutung kommt der gründlichen Erforschung und genauen Kenntnis dieses seltenen und stark variierenden Krankheitsbildes zu. So beruht die steigende Inzidenz der NEN in den letzten vier Jahrzehnten wahrscheinlich auf der verbesserten Wahrnehmung und Diagnostik der NEN [24]. Dies entspricht auch der Einschätzung Ursula Plöckingers im Geleitwort ihrer Arbeit über NEN: *„Die Diagnose einer Erkrankung beruht auf dem Wissen des Arztes“* [66].

1.1 Begriffsabgrenzung

In der embryologischen Entwicklung entsteht aus dem Ektoderm das Neuroektoderm. Dies bildet das Nervensystem, sowie die neurosekretorischen endokrinen Drüsen, die Neurohormone produzieren und an das Blut sezernieren. Als endokrine Neoplasien werden Neoplasien verschiedenster Lokalisation bezeichnet, die ihren Ursprung aus dem Neuroektoderm nehmen [28]. Neben den großen endokrinen Drüsen wie z.B. Hypothalamus, Schilddrüse, Nebenniere und Pankreas besteht das „Diffuse neuroendokrine System“ (DNES), das zahlreiche endokrine Zellen in den Epithelien umfasst. Daher rührt unter den Tumoren die Unterscheidung in den *neuronalen* Typ, wie das Neuroblastom oder Phäochromozytom und in den *epithelialen* Typ. Die endokrinen Zellen in den Epithelien sind weit verteilt, sodass in nahezu allen epitheltragenden Geweben NEN auftreten können. Über 70 % der NEN werden im Gastrointestinaltrakt (GIT) gefunden [66]. Weniger häufig treten diese Neoplasien in der Lunge (Kulchitsky Zellen), im Herz- und Gefäßsystem, in den Harnwegen und als sogenannte Merkelzellen in der Haut auf [28].

Zahlreiche Synonyme charakterisieren das Krankheitsbild. Der Pathologe Siegfried Oberndorfer prägte 1907 den Begriff „Karzinoid“ für sogenannte „Geschwülstchen“ des Dünndarms, die er als semimaligne, hochdifferenzierte Tumoren von den wenig differenzierten, die Lebensqualität und -erwartung der Patienten deutlich einschränkenden Adenokarzinomen abgrenzte [59]. In den 1990er Jahren wurde der Begriff des Karzinoids durch eine Klassifikation von Cappella et al. überholt, da die Definition des Karzinoids stark variierte und sie nicht mehr das breite Spektrum der Morphologie und Biologie der inzwischen bekannten Tumoren abdeckte [13]. Heute hat sich international der Oberbegriff „*Neuroendokriner Tumor*“ (NET) durchgesetzt [28]. Zusätzlich wurde der allgemeinere Begriff der „*Neuroendokrinen Neoplasien*“ geprägt, von dem ausgehend hochdifferenzierte „*Neuroendokrine Tumoren*“ (NET) und niedrig differenzierte „*Neuroendokrine Karzinome*“ (NEC) unterschieden werden. Der eher überholte Begriff „*APUDOM*“ – abgeleitet von *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation* – betonte, dass die Zellen des diffusen neuroendokrinen Systems (auch APUD-Zellen genannt) biogene Amine wie Serotonin herstellen [63].

1.2 Epidemiologie

NEN machen 1–2 % aller malignen Tumoren im gesamten GIT aus [16, 66]. Im Jahr 2007 wurde noch mit einer jährlichen Inzidenz von 1–2 Erkrankten auf 100.000 Einwohner gerechnet [65].

Weltweit zeigen verschiedene Studien innerhalb der letzten 40 Jahre eine steigende Inzidenz der NEN. Es wird diskutiert, ob die Ursache in einem tatsächlichen Anstieg der Erkrankungen oder in einer häufigeren Diagnosestellung durch den erweiterten Wissensstand liegt [66]. Eine retrospektive kanadische Studie von Hallet J. et al. mit 5619 Fällen von NEN beziffert einen Anstieg der jährlichen Inzidenz von 2,48 auf 5,86 Erkrankte auf 100.000 Einwohner und führt dies auf eine häufigere Diagnosestellung zurück [24]. Einer schwedischen Studie aus den Jahren 1958–1969 zufolge, fanden sich unter 16.294 Autopsien eine Häufigkeit von NEN von 1,22 %, darunter waren 0,1 % der NEN außerhalb des GIT. Hochgerechnet ergab diese Studie eine tatsächliche Inzidenz von 8,4/100.000 Einwohner. Circa 90 % der Fälle wurden erst postmortal im Rahmen der Studie diagnostiziert [10]. Für NEN des Magens und des Rektums konnte der größte Anstieg der Inzidenzraten beobachtet werden [18]. Vermutlich steigt nicht die absolute Zahl der Erkrankung, sondern die Diagnose wird heute durch die verbesserte Diagnostik und regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen öfter gestellt.

Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose aller neuroendokriner Tumoren liegt zwischen 40 und 70 Jahren [20, 30]. Für die jeweiligen Lokalisationen sind verschiedene Durchschnittsalter bekannt. So wird beispielsweise bei der NEN des Rektums von einem Durchschnittsalter von 60 Jahren ausgegangen [66]. Diverse Studien zeigen ein etwas häufigeres Auftreten bei Männern [19, 20, 46, 85]. In Bezug auf die verschiedenen Lokalisationen ist festzustellen, dass Frauen häufiger an NEN in Magen, Appendix und Coecum, während Männer dagegen häufiger an NEN im Pankreas, Dünndarm und Rektum erkranken [85].

1.3 Ätiologie: Erbliche Komponente

Im Vergleich zum Darmkrebs mit ca. 5 % haben NEN mit ca. 20 % eine deutlich erhöhte Disposition erblich bedingt zu sein [75]. Dies gilt insbesondere für NEN im Pankreas und im Dünndarm. In diesen Fällen ist das durchschnittliche Erkrankungsalter herabgesetzt. Ein junges Alter bei Erstdiagnose, eine positive Familienanamnese und multiple Tumoren können Hinweise auf erblich bedingte Neoplasien sein. Eine ausführliche Familienanamnese mit Stammbaumanalyse und genetischer Untersuchungen auf Tumorsuppressorgene ist in diesen Fällen indiziert. Folgende Erbkrankheiten können in der Reihenfolge mit fallender Häufigkeit eine neuroendokrine Beteiligung in Form einer NEN vorweisen [32]:

- multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)
- Von Hippel-Lindau-Erkrankung (VHL)
- Neurofibromatose (NF-1)
- tuberöse Sklerose (TSC)
- multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4)
- familial small-intestinal NET (SI-NET)

Die MEN1 manifestiert sich am häufigsten in der Nebenschilddrüse mit der Ausprägung eines primären Hyperparathyreoidismus, gefolgt von NEN im Pankreas oder im Dünndarm und Neoplasien der Adenohypophyse. Darüber hinaus können auch andere Neoplasien, wie Schilddrüsenadenome, Leiomyome, Lipome, Nebennierenrinden-Adenome etc. auftreten. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr [19]. Über 80 % der NEN infolge einer MEN1 Tumordisposition sind *funktionell inaktiv*. Unter den *funktionell aktiven* NEN sind Gastrinome (54 %) am häufigsten, gefolgt von Insulinomen (18 %) und Glukagonomen (3 %) [32].

1.4 Klassifikation

Die Klassifikation der NEN unterliegt bis heute einem steten Wandel.

Eine der ersten Einteilungen erfolgt bereits 1963 nach der embryonalen Entwicklung der jeweiligen Abschnitte des Gastroenteropankreatischen- (GEP) Systems in:

- Vorderdarm = Foregut: Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Anteil: 41 %
- Mitteldarm = Midgut: Jejunum, Ileum, Appendix, Colon ascendens, Anteil: 26 %
- Hinterdarm = Hindgut: Colon transversum, Colon descendens, Sigma, Rektum, Anteil: 19 % [83, 85]

Die seit 1980 bestehende und zuletzt 2019 aktualisierte Klassifikationen der WHO berücksichtigt aktuell besonders die Differenzierung und den Proliferationsgrad der Tumoren. Die *European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)* und die *Union internationale contre le cancer (UICC)* sind – teilweise konkurrierend – ebenfalls wesentlich an der Entwicklung einheitlicher Klassifikationen beteiligt (Abb. 1).

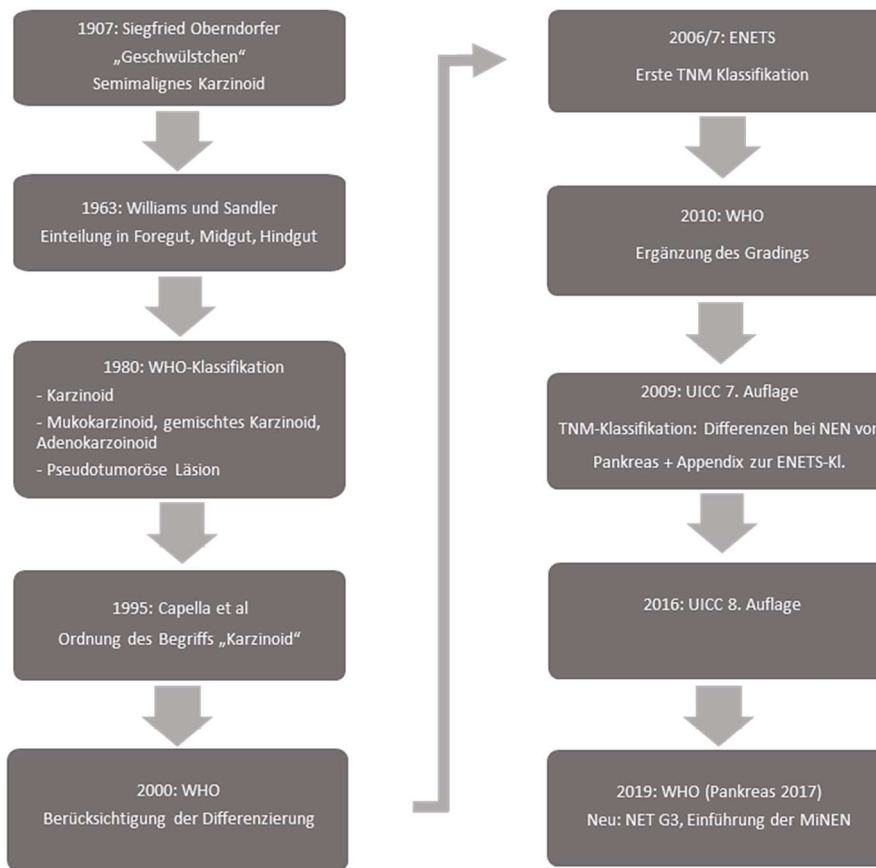


Abb. 1 Historische Entwicklung der NEN-Klassifikation. Modifiziert nach [5].

Die aktuelle Einteilung der WHO (Tab. 1) erfolgt in *gut differenzierte NET* und *schlecht differenzierte NEC*.

Zusätzlich bestehen Mischformen. Das *Mixed adenoneuroendocrine carcinoma* (MANEC) ist die Kombination eines Adenokarzinoms mit einem NEC. Die neuere Formulierung von 2017 der *Mixed neuroendocrine–nonneuroendocrine neoplasia* (MiNEN) ist allgemeiner und berücksichtigt, dass der nichtneuroendokrine Anteil nicht zwingend ein Adenokarzinom sein muss [40].

Grad 1 und 2 Tumoren gelten als *gut differenzierte NET*, Grad 3 Tumoren galten bis 2017 als *schlecht differenzierte NEC*. In der neuesten Klassifikation werden *schlecht differenzierte, hochproliferative NEC* separat angeführt und nach *groß- und kleinzelligen* Tumoren unterteilt. Beobachtungen ergaben, dass auch hochproliferative Tumoren (Proliferationsindex > 20 %) zum Teil eine gute Differenzierung beibehielten. In den Klassifikationen aus den Jahren 2017 und 2019 ist diese Beobachtung berücksichtigt und als *NET G3* klassifiziert [47, 55].

WHO-Grad	Differenzierung	Mitose-Zahl (10 HPF) *	Ki67-Index, %
NET, G1	Gut	< 2	≤ 3
NET, G2		2–20	3–20
NET, G3		> 20	> 20
NEC, small-cell type (SCNEC)	Schlecht	> 20	> 20 %
NEC, large-cell type (LCNEC)		> 20	> 20 %
MiNEN	Gut oder schlecht**	Variabel	Variabel

Tab. 1 WHO-Einteilung der GIT-NEN, zuletzt aktualisiert 2019, *10 HPF („high power field“, Hauptge-sichtsfeld) = 2 mm², ** meist sind beide Anteile schlecht differenziert, SCNEC: Small-cell neuroen-docrine carcinoma, LCNEC: Large-cell neuroendocrine carcinoma, MiNEN: Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm, (Modifiziert nach [55]).

Die erste NEN spezifische TNM-Klassifikation erfolgte erst in den Jahren 2006 und 2007 durch die ENETS. Im Jahr 2010 folgte eine separate TNM-Klassifikation durch die UICC. Die aktuelle Version ist die 8. Auflage von der UICC aus dem Jahr 2016 [12]. Es bestehen mehrere Korrek-turen und Ergänzungen zu der letzten Auflage, zuletzt vom 06. Oktober 2020 [80]. Die Klassi-fikationen der ENETS und der UICC wurden von 2006 an mehrfach überarbeitet und ange-glichen (Tab. 2; 3). Das parallele Bestehen von verschiedenen TNM-Klassifikationen in der Vergangenheit limitiert die Vergleichbarkeit in retrospektiven Studien. Um den Abweichungen zu begegnen wurde beispielsweise bei Tumoren der Appendix empfohlen in den histopatho-logischen Gutachten beiderlei TNM-Klassifikationen anzugeben [19, 38].

	Magen	Duodenum/proximales Jejunum	Pankreas	Distales Jejunum/ Ileum	Kolon/ Rektum	Appendix
T – Primärtumor						
TX	Primärtumor nicht beurteilbar					
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor					
Tis	In situ Tumor/Dysplasie (< 0,5 mm)					
T1	Tumor befällt Lamina propria oder Submucosa, ≤ 1 cm		Tumor auf Pankreas beschränkt, < 2 cm	Tumor befällt Mucosa oder Submucosa, ≤ 1 cm	Tumor befällt Mucosa oder Submucosa, T1a < 1 cm T1b 1-2 cm	Tumor ≤ 1 cm, befällt Submucosa und Muscularis propria <i>T1a ≤ 1 cm, T1b 1-2 cm</i>
T2	Tumor befällt Muscularis propria oder Subserosa oder ≥ 1 cm	Tumor befällt Muscularis propria oder >1 cm	Tumor auf Pankreas beschränkt, 2-4 cm <i>beschränkt auf das Pankreas, > 2 cm</i>	Tumor befällt Muscularis propria oder > 1 cm	Tumor befällt Muscularis propria oder > 2 cm	Tumor ≤ 2 cm befällt Submucosa, Muscularis propria und/ oder befällt minimal (bis 3 mm) Subserosa/ Mesoappendix > 2-4 cm; oder Invasion des Coecums
T3	Tumor befällt Serosa	Tumor befällt Pankreas oder Retroperitoneum	Tumor auf Pankreas beschränkt, > 4 cm, oder befällt Duodenum oder Gallengang <i>extrapankreatische Ausbreitung, ohne Infiltration großer Gefäße</i>	Tumor befällt Subserosa	Tumor befällt Subserosa/ pericolisches/ perirectales Fett	Tumor > 2 cm und/ oder befällt ausgedehnt (>3mm) Subserosa/ Mesoappendix > 4 cm; oder Invasion des Ileums
T4	Tumor befällt benachbarte Strukturen	Tumor befällt Peritoneum oder andere Organe	Tumor befällt Wände großer Gefäße oder benachbarte Organe (Magen, Milz, Kolon, Nebenniere) <i>Infiltration großer Gefäße</i>	Tumor befällt Peritoneum oder andere Organe	Tumor befällt andere Organe/ Strukturen und/ oder perforiert das viscerale Peritoneum	Tumor befällt Peritoneum oder umgebende Organe
Für jedes T bei multiplen Tumoren (m) hinzufügen						
N – Nodus - regionale Lymphknoten						
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar					
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen					
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen					
M – Fernmetastasen						
MX	Fernmetastasen nicht beurteilbar					
M0	Keine Fernmetastasen					
M1	Fernmetastasen					

Tab. 2 Übersicht über die TNM-Klassifikation der ENETS von 2006/2007, Abweichungen der UICC-Klassifikation von 2010 im Bereich des Pankreas (inzwischen angeglichen) und der Appendix in kursiv. Modifiziert nach [64, 66].

UICC-Stadien	T	N	M
I	1	0	0
IIa	2	0	0
IIb	3	0	0
IIIa	4	0	0
IIIb	Jedes T	1	0
IV	Jedes T	Jedes N	1

Tab. 3 Übersicht der UICC-Stadien für Magen, Dünndarm, Kolon/Rektum (für Appendix und Pankreas bestehen Abweichungen). Modifiziert nach [84].

Neben der TNM-Klassifikation ist den histologischen Gutachten auch eine Aussage zur Angioinvasion zu entnehmen. Es wird in Bezug auf NEN des Pankreas diskutiert, ob die Angioinvasion allein als Malignitätskriterium gilt [36, 42].

1.5 Klinik und Funktionalität

NEN werden in *funktionell aktive* Tumoren und *funktionell inaktive* Tumoren unterteilt. Bis 2007 finden sich in der Literatur Angaben von 50 - 60 % aktiver Tumoren [30, 66]. In neueren Studien ist der Anteil funktionell aktiver Tumoren deutlich kleiner [20, 29, 61]. So beträgt der Anteil *funktionell aktiver* GEP-NEN in einer deutschen NET-Register Studie von 2020 nur 22,3 % [9].

Funktionell inaktiv bedeutet, dass die Tumoren keine hormonspezifischen Symptome verursachen, da:

- die Zellen Hormone produzieren, aber nicht sezernieren oder
- die ausgeschütteten Hormone auch in hohen Konzentrationen keine Wirkung zeigen (z.B. das pankreatische Polypeptid) [66] oder
- die sezernierten Hormone den enterohepatischen Kreislauf durchlaufen und in der Leber inaktiviert werden.

Der Abbau der Hormone in der Leber kann nur erfolgen, solange diese noch voll funktionsfähig ist und der Tumor noch nicht in die Leber metastasiert ist. Ein Auftreten von hormonbedingten Symptomen ist in der Regel ein Hinweis für das Vorliegen von Lebermetastasen [36, 70].

Funktionell inaktive Tumoren verursachen unspezifische Symptome wie abdominelle Schmerzen und Tumor-B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) [19]. *Funktionell aktive* Tumoren sind charakterisiert durch spezifische Syndrome aufgrund einer unkontrollierten

Hormonsynthese und Ausschüttung. In diesem Fall liegen hormonbedingte Symptome in Kombination mit einer pathologisch erhöhten Hormonkonzentration vor [4].

Schon 1961 wurde der Symptomenkomplex der „malignen gelben Tumore aus dem Darm“ folgendermaßen beschrieben: „Das Syndrom besteht aus einer eigenartigen rötlichvioletten Verfärbung der Haut, Tachykardie, Darmknurren, Durchfällen und Asthma.“ [33]. Bis heute hat diese Beschreibung des Karzinoid-Syndroms nichts von ihrer Gültigkeit verloren, ist nur um zahlreiche weitere, hormonell bedingte Symptomkomplexe zu ergänzen.

Die häufigsten *funktionell aktiven* Tumoren sind das Karzinoid-Syndrom, das Insulinom und das Gastrinom. Diese und einige weitere *funktionell aktive* Tumoren sind in Tabelle 4 mit den wesentlichen Eckdaten erfasst.

Tumor	Hormon	Inzidenz	Lokalisation	Symptome	Malignitätspotential, %	MEN-1-Assoziation, %	Labor-Diagnostik
„Karzinoid-Syndrom“	Serotonin		Dünndarm, Appendix, Rektum, (Pankreas)	Flush, Tachykardien, Diarrhoen, Endokardfibrose	60–100	Selten	5-HIES im 24h Urin
Insulinom	Insulin	1–32	Pankreas (> 99 %)	Hypoglykämie	< 10	4–5	Insulin im Serum, Pro-Insulin, C-Peptid, 72h-Hungertest
Gastrinom (Zollinger-Ellison-Syndrom)	Gastrin	0,5–21,5	Duodenum (60 %), Pankreas, Magen	Reflux, Ulcera, Diarrhoen	30–50	20–25	Gastrin im Serum, Magen-pH
VIPom (pankreat. Cholera)	VIP, PHI		Pankreas	Diarrhoen, Hypokaliämie, Dehydratation	40–70	6	VIP im Serum
Glukagonom	Glukagon	0,01–0,1	Pankreas (~100 %)	Erythema migrans, Glukose-Intoleranz, Depression	50–80	1–20	Glukagon im Serum
Somatostatinom	Somatostatin		Pankreas (~55 %) Dünndarm (~45 %)	Diabetes, Gallensteine, Steatorrhoe	> 70	45**	Somatostatin (PP, Insulin, Calcitonin)
GHRHom	GHRH		Pankreas (30 %), Jejunum (7 %)	Akromegalie	60–100	16	GHRH im Serum
CRHom/ACTHom	CRH/ACTH		Pankreas	Cushing-Syndrom	> 90	selten	CRH im Serum

Tab. 4 Übersicht über die funktionell aktiven NEN, *Inzidenz auf 106 Einw. /Jahr **meist funktionell inaktiv. ACTH: Adrenocorticotropes Hormon, CRH: Corticotropin-releasing Hormon, VIP: Vasoaktives intestinales Peptid, PP: pankreatisches Polypeptid, PHI: engl.: peptide histidine-isoleucine.

Bis auf das Karzinoid-Syndrom sind alle aufgeführten NEN nach dem Hormon benannt, dass für die jeweiligen Leitsymptome verantwortlich ist. Leitsymptom des VIPoms, auch

Verner-Morrison-Syndrom oder pankreatische Cholera genannt, ist eine starke Diarrhoe und die dadurch bedingte lebensbedrohliche Hypokaliämie. Das Glukagonom-Syndrom ist gekennzeichnet, durch das nekrolytische migratorische Erythem mit sekundärer Dermatitis, zusätzlich starken Gewichtsverlust und Diabetes. Die vermehrte Ausschüttung von Somatostatin beim Somatostatinom verursacht Diabetes, Gallensteine und Steatorrhö. Das CRHom zeichnet sich durch Cushing-Symptome, ohne Ausprägung einer Stammfettsucht aus. Patienten mit einem GHRHom haben durch die vermehrte Ausschüttung des Wachstumshormons Symptome einer Akromegalie [6, 32, 66].

1.5.1 Karzinoid-Syndrom

Etwa 23 - 28 % der NEN liegen im Bereich des distalen Jejunums, Ileums und der Ileozökalklappe. Sie treten häufig multipel auf, sind für gewöhnlich kleiner als 1 cm und treten über viele Jahre klinisch nicht in Erscheinung [27]. Ab einer Größe von 1 cm beträgt der Malignitätsgrad annähernd 100 %, da die Metastasierung früh lymphatisch und hepatisch erfolgt. Circa die Hälfte dieser Dünndarm NEN sind funktionell aktiv. Sie produzieren Serotonin, sowie weitere Hormone wie Substanz P, Tachykinin, Bradykinin und Histamin [58]. Die gesunde Leber kann diese Hormone in der Regel abbauen, z.B. das Serotonin zu 5-Hydroxyindolessigsäure (5-HIES). Ist bereits eine hepatische Metastasierung erfolgt, sind diese Hormone verantwortlich für das Karzinoid-Syndrom mit Flush – einer anfallsartigen Rötung der Haut, hauptsächlich im Gesicht – und Diarrhöen. Die desmoplastische Reaktion des Tumors, sowie seltener auch eine tumorbedingte Darmobstruktion bedingen häufig kolikartige, abdominelle Schmerzen. Bei ca. 40 % der Betroffenen tritt zusätzlich eine Endokardfibrose auf, auch Hedinger-Syndrom genannt, mit Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz durch Schädigung der Trikuspidal- oder der Pulmonalklappe [27, 56].

1.5.2 Insulinom

Rezidivierende Hypoglykämien und damit verbundene Symptome der Neuroglukopenie wie Verwirrtheit, Schwindel, Krämpfe und Lethargie, sowie Zeichen der adrenergen Gegenregulation mit Heißhunger, Schwitzen, Schwäche, Übelkeit und Palpitationen sind typische Symptome des Insulinoms. Sie werden durch eine unkontrollierte Freisetzung von Insulin aus den Tumorzellen verursacht. Charakteristisch ist das Auftreten der Symptome nach längeren Episoden der Nahrungskarenz, zum Beispiel in den Morgenstunden oder nach körperlichen

Anstrengungen [66]. Das Insulinom ist die häufigste funktionell aktive NEN des Pankreas. Etwa 10 % der Insulinome sind maligne [70].

1.5.3 Gastrinom

Das Gastrinom, nach den amerikanischen Chirurgen R. M. Zollinger (1903-1992) und E. H. Ellison (1918-1970) auch als Zollinger-Ellison-Syndrom bezeichnet, beruht auf der Entartung der Gastrin-produzierenden Zellen mit Symptomen der Hypergastrinämie. Es gehört zu den zweithäufigsten, funktionell aktiven Tumoren im GIT [20]. Das Gastrinom ist am häufigsten im Duodenum (60 %) und im Pankreas (30 %) lokalisiert. Seltener ist es im Magen, hier insbesondere im Antrum zu finden. 30 - 50 % der Gastrinome sind maligne. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate ist von der Metastasierung abhängig: für nicht hepatisch metastasierte Gastrinome beträgt sie 90 %, für hepatisch metastasierte 30 % [66]. Das pathophysiologische Erscheinungsbild der Erkrankung ist auf eine übermäßige Produktion von Gastrin und verschiedenen Progastrinen zurückzuführen. Sie induzieren eine übermäßige Bildung von Magensäure, die folgende gastrointestinale Beschwerden verursachen kann:

- Abdominale Schmerzen durch Ulzerationen, die z.T. atypisch lokalisiert sind (ösophageal bis jejunal)
- Diarrhoen
- Gastroösophageale Refluxerkrankungen [1, 70, 71]

Zusätzlich können obere GIT-Blutungen auftreten, Übelkeit und Erbrechen, sowie Gewichtsverlust. Die Kombination einer Ulkuskrankheit mit Diarrhoen, die spontane Besserung nach einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) und der Ausschluss einer *Helicobacter pylori* Infektion sind verdächtig auf das Vorliegen eines Gastrinoms [72]. Der verbreitete Einsatz von PPI kann durch die erfolgreiche Eindämmung der Symptome eine zügige Diagnose von Gastrinomen verschleiern [14].

1.6 Diagnostik

Die beschriebenen, funktionell aktiven Tumoren können anhand der spezifischen Hormone und deren Wirkung auf den Organismus biochemisch nachgewiesen werden.

Für das Karzinoid-Syndrom gilt, dass die Serotonin Konzentration im Blut starken Schwankungen unterliegt, daher wird die Messung des Abbauproduktes 5-HIAA im 24h Sammelurin empfohlen [15]. Die Höhe der 5-HIAA Konzentration im Urin korreliert positiv mit der Wahrscheinlichkeit eine Karzinoid Herzerkrankung (Hedinger-Syndrom) zu entwickeln [70].

Vorsicht ist geboten bei falsch positiven oder negativen Ergebnissen infolge von bestimmten Medikamenten und serotoninhaltigen Lebensmitteln [58].

Für die Diagnostik des Insulinoms ist die Whipple'sche Trias von 1935, bestehend aus Symptomen infolge der Hypoglykämie, ein Blutzuckerspiegel $\leq 40\text{mg/dl}$ bzw. $< 2.2\text{ mmol/l}$ und spontaner Besserung nach Glukosegabe nach wie vor relevant [82]. Stationär erfolgt in der Regel der 72-h-Hungertest mit regelmäßigen Messungen des Blutzuckerspiegels, des Insulins und Proinsulins sowie der Ketonkörper im Urin [58].

Gastrinom spezifisch ist ein Magen-pH-Wert ≤ 2 . Daher sind diagnostisch eine Magensaftanalyse, sowie die Messung des Serum-Gastrins wegweisend [70]. Zusätzlich wird ein Sekretin-Test empfohlen, der als positiv gilt, wenn nach Sekretin-Applikation das Serum Gastrin um 200 pg/ml ansteigt [15, 58].

Der wichtigste Tumormarker für sowohl funktionell aktive wie auch funktionell inaktive NEN ist Chromogranin A (CgA). Dieses Glykoprotein befindet sich in den sekretorischen Vesikeln annähernd aller neuroendokrinen Zellen. Bei metastasierten NEN ist eine Spezifität von 100 % nachgewiesen [58]. Die Sensitivität mit 30% spiegelt allerdings wider, dass CgA häufig auch NEN unabhängig erhöht ist und deshalb nicht als Screening Parameter, sondern lediglich zur Verlaufskontrolle bei gesicherter Diagnose Anwendung finden sollte [15]. Ein weiterer Tumormarker zur Verlaufskontrolle ist das Enzym Neuronen-spezifische-Enolase (NSE), allerdings mit einer geringeren Sensitivität als CgA [8].

Die NEN spezifische Expression der Somatostatinrezeptoren (SSTR), besonders des Subtyps 2a auf der Zellmembran ist die Grundlage der Diagnostik mittels radioaktiv markierter Liganden. Im Rahmen der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) oder der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und inzwischen auch der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird die Expression dieser Rezeptoren für die Diagnostik, Verlaufskontrolle und Therapie genutzt [19]. 1983 wurde das Somatostatin-Analogon Octreotid zum ersten Mal radioaktiv markiert [39]. Inzwischen ist seit mehr als 20 Jahren die Bildgebung von NEN mithilfe der Radioliganden möglich. Die neuere Methode des PET/CT mit Ga68-DOTATATE und Ga68-DOTATOC ist der Szintigraphie an Sensitivität (93–95 % versus 30,9 % [73]) und Spezifität deutlich überlegen [21] und wird zur Bildgebung primär empfohlen [15]. Sie löst nicht die initiale und in der Nachsorge relevante Untersuchung mittels kontrastmittelverstärkter CT oder MRT ab [15].

Die Sensitivität der Sonografie in der Diagnostik von Lebermetastasen wurde 2001 durch die Einführung des kontrastverstärkten Ultraschalls von 50 % auf 95,8 % verbessert [19]. Die Sensitivität der Endosonographie liegt ebenfalls bei 90 %. Sie wird in der Ausbreitungsdiagnostik und zur Biopsatgewinnung bei NEN des Pankreas, des Magens und des Rektums eingesetzt [19, 71].

CgA ist nicht nur labortechnisch relevant, sondern auch zusammen mit Synaptophysin der entscheidende Tumormarker in der immunhistologischen Untersuchung. Der Nachweis dieser Marker in den neurosekretorischen Vesikeln ist für das Vorliegen eines NEN definierend [15]. Bei Verdacht auf funktionelle Aktivität des Tumors ist es möglich, spezifische immunhistologische Hormonfärbungen durchzuführen und damit beispielsweise die Diagnose eines Insulinoms oder Gastrinoms pathologisch zu erhärten [71]. Der immunhistologische Nachweis des Somatostatin-Rezeptors 2A (SSTR2A) kann für eine eventuelle Therapieoption genutzt werden [15].

1.7 Therapie

Über die chirurgische Tumoroperation hinaus, besteht keine einheitliche Therapieempfehlung für NEN. Dazu ist das Krankheitsbild zu heterogen. Ein individuelles Therapiekonzept, unter Berücksichtigung der Tumorentität und dem Verlauf der Tumorerkrankung einschließlich der Beschwerdesymptomatik muss möglichst in einem interdisziplinären Tumorboard erarbeitet werden.

Das therapeutische Konzept ist im Wesentlichen abhängig von:

- Alter und Allgemeinzustand des Patienten,
- Lokalisation des Primärtumors,
- Differenzierung, Grading und TNM-Status [16, 19].

1.7.1 Operative Therapie

Die primär operative Tumorentfernung ist die zentrale Säule in der Therapie der NEN. Sie stellt den einzigen kurativen Ansatz dar und sollte immer dann erfolgen, wenn eine komplette Resektion evtl. unter Mitnahme von Lymphknotenmetastasen oder Lebermetastasen im Sinne der RO-Resektion möglich erscheint.

Anders als bei vielen Tumoren, bei denen keine Resektion indiziert ist, wenn der Tumor nicht vollständig entfernt werden kann, gibt es beim NEN auch eine Indikation für ein Debulking des

Tumors. Es wird durchgeführt, wenn damit eine Reduktion der Tumormasse über 90 % erreicht wird [71]. So können, durch eine verminderte Hormonproduktion oder einen verbesserten Hormonabbau in der Leber, die medikamentös nicht ausreichend kontrollierbaren Symptome gelindert und die Gefahr der Ileusentwicklung behoben beziehungsweise vermieden werden [17].

Relevant für die Entscheidung zur Operation ist die Größe und Lokalisation des Tumors, neben anderen Faktoren wie Wachstum, Metastasierung, Infiltration, Lymph- und Veneninvasion und Funktionalität. Die Operationsindikation sollte deshalb unbedingt interdisziplinär erfolgen, möglichst im Rahmen einer Tumorkonferenz.

Neoplasien im Bereich des Magens, Duodenums und des Rektums können bis zu einer Größe von 2 cm endoskopisch reseziert werden, sofern sie nicht die Muscularis propria infiltrieren und eine Beteiligung der regionären Lymphknoten sicher auszuschließen ist.

Über 90 % der Neoplasien bis 2 cm im Pankreas gelten als benigne [11]. Daher wird in diesen Fällen individuell und im Rahmen des Tumorboards zwischen operativer Entfernung oder regelmäßigen Verlaufskontrollen entschieden [71]. Bei malignen NEN gilt, dass auch bei der Anwesenheit von Lebermetastasen die Prognose im Vergleich zum Adenokarzinom wesentlich besser ist. So wird in diesen Fällen ein radikal chirurgischer Eingriff empfohlen [66].

Neoplasien im Ileum, sowohl funktionell aktiv als auch inaktiv, sollten unabhängig von ihrer Größe und auch bei Vorliegen von Lebermetastasen möglichst operativ reseziert werden. In diesem Bereich bilden bereits NEN von < 1 cm Größe Metastasen aus. Der Tumor selbst und die regionären Lymphknotenmetastasen können im Sinne einer desmoplastischen Reaktion Stoffe sezernieren, die im Bereich der Mesenterialwurzel eine Bindegewebsvermehrung induzieren, welche die darmversorgenden Gefäße einengt oder das gesamte Darmlumen obstruiert. Deshalb werden möglichst der Primärtumor sowie das regionale Lymphabstromgebiet vollständig operativ entfernt [71]. NEN im Jejunum sollen ebenfalls primär operativ entfernt werden. Generell gilt für Dünndarm NEN, dass eine offene Operation dem laparoskopischen Verfahren vorzuziehen ist, um durch eine gründliche Palpation des gesamten Dünndarms multilokuläre NEN nicht zu übersehen [81]. Bei Patienten mit den seltenen funktionell aktiven Serotonin produzierenden Tumoren ist die perioperative Gabe von Somatostatin-Analoga essentiell, um eine intraoperative Karzinoid-Krise zu vermeiden [15].

Funktionell inaktive, häufig zufällig entdeckte duodenale Tumoren bis 2 cm Größe und ohne sonstige Risikofaktoren können endoskopisch reseziert werden. Entscheidend ist, dass ein

Gastrinom ausgeschlossen wurde, da diese auch unter 1 cm Größe häufig metastasieren. Im Falle eines Gastrinoms stellt die medikamentöse Symptomkontrolle und die vollständige chirurgische Sanierung die Therapie der Wahl dar [15].

NEN kleiner als 1 cm können endoskopisch abgetragen werden. Sollte der Tumor jedoch hoch proliferativ sein, die Muscularis propria infiltrieren, gefäßinvasiv wachsen oder endoskopisch nicht vollständig abzutragen sein, wird bereits ab dieser Größe eine operative Entfernung empfohlen. Tumoren ab 1 cm Größe werden genauso wie Adenokarzinome in diesem Bereich operiert.

Für Appendixtumoren bis 1 cm Größe wird eine einfache Appendektomie empfohlen. Tumoren in diesem Bereich bis 2 cm Größe, die noch nicht das Mesenteriolum der Appendix erreicht haben, können ebenfalls so reseziert werden. Andernfalls ist eine Rechtshemikolektomie mit Lymphadenektomie indiziert [71].

Es wird empfohlen, Metastasen in der Leber bei G1 und G2 Tumoren – sofern der Primärtumor und eventuelle Lymphknotenmetastasen operabel sind und keine diffuse extrahepatische Metastasierung vorliegt – zu entfernen. Ob dies in ein- oder zweizeitiger Sitzung mit der Operation des Primärtumors erfolgt, ist eine individuelle Entscheidung, je nach Allgemeinzustand des Patienten und Ausmaß der Lebermetastasen. Lebermetastasen bei NEC, Grad 3 sollten primär nicht reseziert werden, auch hier ist es eine individuelle Entscheidung nach Ausmaß des Tumors und der Metastasen [15].

Die bestehenden Empfehlungen sind nur umsetzbar, sofern die Diagnose NEN bereits präoperativ bekannt ist. Im klinischen Alltag ist jedoch ein postoperativer Zufallsbefund, beispielsweise im Appendektomie-Präparat oder bei makroskopisch als Polyp imponierender NEN nicht selten. Zur Klärung der Nachresektion, weiteren Therapie und Nachsorge sollte eine interdisziplinäre Absprache in einem NET-Zentrum erfolgen [62].

1.7.2 Nichtoperative Therapie

1.7.2.1 Chemotherapie

Eine „klassische“ Chemotherapie spricht bei den gut differenzierten, niedrig proliferativen NET (Karzinoide, G1, G2) in der Regel nicht an. Studien zeigen bei NEN im Bereich des Magen-Darmtraktes ein objektives Ansprechen in weniger als 20 % der Fälle [17]. So kommt eine Chemotherapie nur bei schlecht differenzierten und hochproliferativen NEC (G3), bei den

pankreatischen NEN – unabhängig des Differenzierungsgrades – und bei den seltenen MiNEN in Frage.

Schlecht differenzierte G3-NEC werden standardmäßig früh und aggressiv mit platinbasierter Polychemotherapie behandelt [53]. Bei ca. 40 % der Patienten zeigt sich ein objektives Ansprechen. Nach erster Tumorreduktion zeichnet sich dann aber häufig eine Progression des NEC ab. Die durchschnittliche Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt unter 5 %.

Für progrediente pankreatische NET G1 und G2 mit hoher Tumorlast bzw. ausgeprägter Symptomatik sehen die aktuellen ENETS-Konsensusleitlinien eine streptozotocinbasierte Chemotherapie vor. In 50 % der Fälle wird unter einer Kombinationstherapie mit Streptozotocin eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht. Das progressionsfreie Überleben der Patienten liegt nach zwei Jahren bei 40 % [17].

1.7.2.2 Somatostatin-Analoga und Interferon- α

Die Somatostatin-Analoga Octreotid und Lanreotid haben sich über den antisekretorischen Effekt zur Symptomkontrolle in der medikamentösen Behandlung funktionell aktiver Tumoren etabliert. In über 85 % der GEP-NEN finden sich die therapierelevanten Somatostatinrezeptoren (SSTR). Bei ca. 70 % der Patienten mit Karzinoid-Syndrom konnte nach Verabreichung von Somatostatin-Analoga eine deutliche Linderung der Symptome registriert werden. Ein Nachteil ist, dass auch über die Anzahl der exprimierten SSTR keine prognostische Aussage zum Ansprechen auf die Therapie existiert [52].

Neuere Studien belegen eine zusätzliche antiproliferative Wirkung der Somatostatin-Analoga auch bei funktionell inaktiven GEP-NEN [79]. Die aktuelle Therapieempfehlung besteht daher unabhängig der Funktionalität, insbesondere bei Tumoren mit geringer Tumorlast und niedrig proliferativer Aktivität ($Ki67 < 10\%$) [19].

Die antitumorale Wirkung von Interferonen erstreckt sich von der Symptomlinderung bei hormonaktiven Tumoren bis hin zur Stabilisierung (60 %) und partiellen Remission (15 %) der Tumoren [65]. Nebenwirkungen der Therapie führen allerdings in 15–20 % der Patienten zu Therapieabbrüchen. Daher ist der Einsatz von IFN- α meist nicht Bestandteil der Erstlinientherapie [71].

1.7.2.3 Molekular zielgerichtete Therapie: Sunitinib und Everolimus

Die molekular zielgerichtete Therapie mittels Sunitinib oder Everolimus ist als Monotherapie für inoperable oder metastasierte bzw. progrediente niedrigproliferative pankreatische NEN

zugelassen. Das ausgeprägte Nebenwirkungsspektrum tritt bei beiden Substanzen wesentlich häufiger auf als bei Somatostatin-Analoga [67, 68].

1.7.2.4 Peptidrezeptor basierte Radiotherapie: PRRT

Auch bei dieser therapeutischen Methode wird die Expression der SSTR auf den Tumorzellen genutzt. Die radioaktiv markierten Somatostatin-Analoga DOTATATE und DOTATOC werden von den Tumorzellen aufgenommen und entfalten intrazellulär ihre antiproliferative Wirkung. Prognostisch günstig ist der Nachweis einer hohen Dichte insbesondere des SSTR Subtyps 2. Patienten, die unter PRRT eine Tumorstabilisierung zeigen, haben sowohl ein längeres progressionsfreies Überleben als auch einen Vorteil im Gesamtüberleben [71].

1.7.2.5 Lokal interventionelle Therapie

NEN sind bei Diagnosestellung oft bereits fortgeschritten und in die Leber metastasiert. In diesen Fällen spielen lokal interventionelle Therapien wie beispielsweise die transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder transarterielle Embolisation (TAE), die Radiofrequenzablation (RFA) und die selektiv interne Radiotherapie (SIRT) insbesondere zur palliativen Symptomlinderung eine wichtige Rolle. Diese Verfahren sind als Ergänzung zur primären chirurgischen Tumorsektion zu sehen. Auch hier ist die interdisziplinäre Abstimmung im Tumorboard zur Wahl des individuell angepassten therapeutischen Verfahrens essentiell [50].

1.8 Prognose

Das Fünf-Jahres-Überleben von NEN liegt neueren Studien zufolge bei 75,4 % [20] bzw. bei 77,5 % [30]. Es gibt verschiedene Studien zu prognostischen Faktoren. Gut differenzierte, niedrigproliferative Tumoren in einem frühen Stadium mit Fehlen von Metastasen [49], die vollständige Entfernung des Primärtumors, weibliches Geschlecht, jüngeres Erkrankungsalter und die Abwesenheit von Symptomen sind günstige prognostische Faktoren [20, 61, 85]. Die Lokalisation des Primärtumors im Rektum wirkt sich ebenfalls positiv auf die Überlebensrate aus [26].

2 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung und umfassende Beschreibung aller operierten NEN-Patienten an der Chirurgischen Universitätsklinik Rostock im definierten Zeitraum von 1994–2015. Der beobachtete Zeitraum wurde so lang wie möglich gewählt, um trotz dieser seltenen Tumorentität eine möglichst hohe Fallzahl mit guter Aussagekraft zu erreichen. Ein Startpunkt vor 1994 war aufgrund fehlender Abfragemöglichkeit nicht realisierbar.

Schwerpunktmäßig sollen folgende Aspekte untersucht werden:

- Charakterisierung des Patientenkollektivs: Geschlecht, Alter, Risikofaktoren
- Diagnosestellung: insbesondere die Detektion von Zufallsbefunden unter Berücksichtigung der Symptome: *Funktionell aktive oder funktionell inaktive* Tumoren, der Zeitspanne von Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung und die diagnostischen Verfahren
- Lokalisation der Tumoren
- Klassifikation der Tumoren
- Therapie: Operatives Vorgehen inklusive Komplikationen und zusätzliche Therapien
- Langzeitverlauf mit Analyse verschiedener prognostischer Faktoren

Die Universitätsmedizin Rostock ist seit 2017 eines von 48 DKG-zertifizierten Zentren für endokrine Malignome [60]. Für die Zertifizierung ist eine möglichst große Fallzahl von Bedeutung. Die Erhebung dient auch dazu, einen Überblick über die Entwicklung der Inzidenz der Erkrankung bzw. der operierten Fälle an NEN im Flächenland Mecklenburg-Vorpommern zu schaffen.

Folgende Fragen stehen im Fokus der Arbeit:

1. Wie entwickelt sich die jährliche Inzidenz operativer NEN-Fälle im Laufe des beobachteten Zeitraums?
2. Werden NEN im Rahmen allgemeiner Krebsfrüherkennungsmaßnahmen häufig als Zufallsbefund diagnostiziert?
3. Können anhand des Patientenkollektivs Risikofaktoren für NEN herausgestellt werden?
4. Über welchen Zeitraum erstreckt sich die Dauer von den ersten Symptomen bis zur Diagnose der NEN und hat diese Dauer einen Einfluss auf die Prognose?
5. Wie hoch ist der Anteil an Zufallsbefunden im Patientenkollektiv? Lässt sich dieser näher klassifizieren?
6. Stimmen die Daten des untersuchten Kollektivs zur Tumorlokalisierung und -klassifikation mit den Daten aus der Literatur überein?
7. Über welchen Zeitraum traten nach der Erstdiagnose Rezidive und Metastasen auf und wie lange sollte demzufolge eine Nachsorge bei NEN-Patienten durchgeführt werden?
8. Welche Überlebensraten lassen sich aus dem Patientengut berechnen und sind diese mit publizierten Daten vergleichbar?
9. Welche Faktoren bestimmen die Prognose?

3 Methodik

3.1 Datensammlung

Mit dem Ziel retrospektiv alle Fälle von operierten NEN der Universitätschirurgie Rostock im Zeitraum von 1994–2015 zu erfassen, wurden verschiedene Quellen für die Datenakquise genutzt:

- Krebsregister Mecklenburg-Vorpommern (Fälle von 1994–2015)
- Klinikinterne Tumordatenbank GTDS (Fälle von 1994–2015)
- Datenbank der Pathologie (Fälle von 1994–2015)
- Patientendokumentationssystem SAP der Universitätsmedizin Rostock (Fälle von 2002–2015)

Die klinikinterne Tumordatenbank wurde auf alle Patienten bis zurück zum Jahr 1994 gefiltert. Die Suche erfolgte nach den Stichworten: „neuroendokrin“, „-c(k)arzinoid“, „Insulinom“, „Gastrinom“, „VIPom“, „Somatostatinom“. Das Ergebnis war eine Aufstellung sämtlicher Patienten, die unter der Diagnose: „neuroendokriner Tumor“, „neuroendokrines Karzinom“, „Karzinoid“ an der Universitätschirurgie Rostock im Zeitraum von 1994–2015 operiert wurden.

Eine entsprechende Suche erfolgte auch im Institut für Pathologie. Von dort wurden Auszüge von untersuchten pathologischen Geweben mit folgenden histopathologischen Kodierungen aus dem digitalen Datenspeicher der Pathologie zur Verfügung gestellt.

Morphologische Kodierung nach ICD-O-3 2014, Kode und Bezeichnung:

- 8013/3 Großzelliges neuroendokrines Karzinom
- 8041/3 Kleinzelliges Karzinom o.n.A.
- 8150/3 Maligner endokriner Pankreastumor
- 8151/3 Malignes Insulinom
- 8152/1 Glukagonom o.n.A.
- 8152/3 Malignes Glukagonom
- 8153/3 Malignes Gastrinom
- 8155/3 Malignes Vipom
- 8156/3 Malignes Somatostatinom
- 8240/3 Karzinoidtumor o.n.A.
- 8241/3 Enterochromaffinzell-Karzinoid, Serotonin produzierender Tumor
- 8243/3 Becherzellkarzinoid
- 8244/3 Gemischtes adeno-neuroendokrines Karzinom
- 8245/1 Tubuläres Karzinoid
- 8246/3 Neuroendokrines Karzinom o.n.A.
- 8249/3 Atypischer Karzinoidtumor

Die Listen enthielten die jeweiligen Fälle aufgeschlüsselt nach folgenden Lokalisationen:

Topografische Kodierung (ICD-O-3 2014) und Bezeichnung:

- C15 Ösophagus
- C16 Magen
- C17 Dünndarm
- C18 Kolon
- C19 Rektosigmoidaler Übergang
- C20 Rektum
- C21 Analkanal und Anus
- C22 Leber und intrahepatische Gallengänge
- C23 Gallenblase
- C24 Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile der Gallenwege
- C25 Pankreas

Mithilfe der angegebenen Fallnummern konnten in dem Computersystem der Pathologie die histopathologischen Gutachten eingesehen und geprüft werden. Es kam vor, dass z.B. Fälle von NEN in der Lunge aufgrund einer zusätzlichen nicht neuroendokrinen Tumorerkrankung im Gastrointestinaltrakt fälschlicherweise unter die Sammlung fielen. Solche Fälle wurden mit der Überprüfung aussortiert.

Die nächste Quelle war die Patientenmanagement Software SAP. Sie wird seit 2002 an der Universitätsmedizin genutzt und beinhaltete alle operierten Fälle von NEN von 2002–2015.

Nach der Prüfung aller Quellen existierte eine Aufstellung über 273 Patienten.

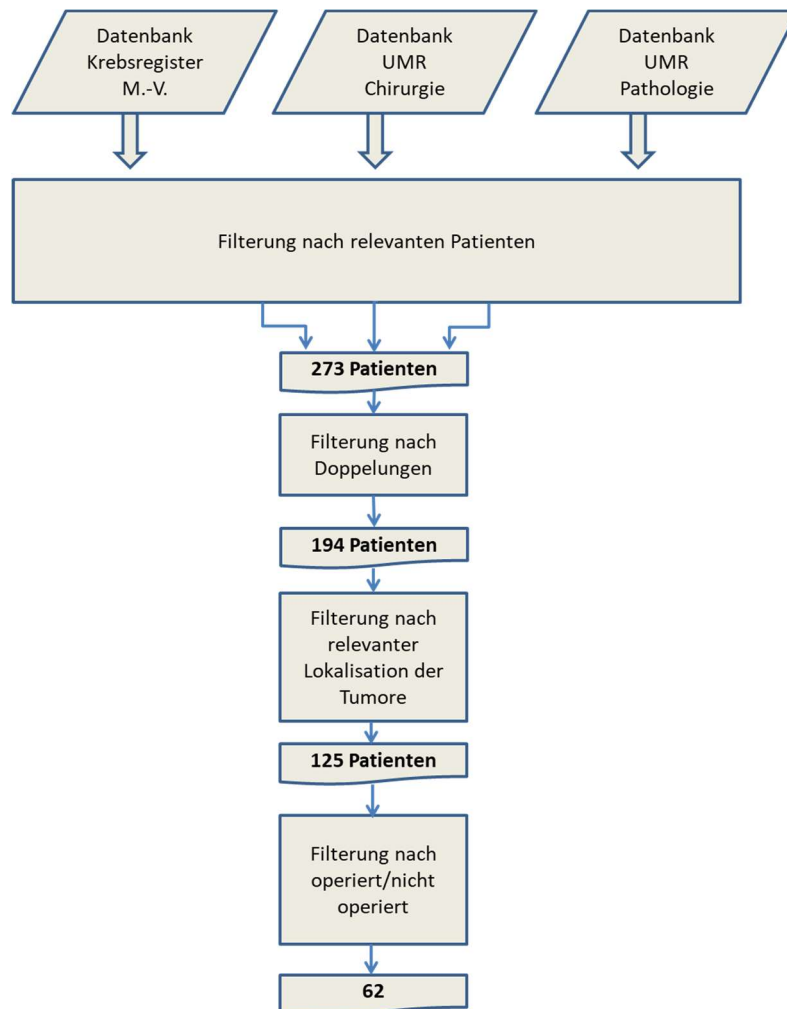


Abb. 2 Datenakquise mit Filterung der Patienten

Diese Aufstellung beinhaltete noch Patienten, die im Verlauf der Sichtung der Akten ausgeschlossen wurden, da sie der Fragestellung der Arbeit nicht entsprachen. Ausgeschlossen wurden mehrfach erfasste Patienten, Patienten, die einen neuroendokrinen Tumor anderer Lokalisation als im GIT haben – z. B. in der Lunge und der Haut bzw. deren Lokalisation nicht identifiziert werden konnte, sogenannte CUP (*Carcinoma of unknown primary*), sowie Patienten, die keine NEN, sondern beispielsweise ein Adenokarzinom hatten. Patienten, bei denen ein adeno-neuroendokrin gemischter Tumor diagnostiziert wurde, blieben in der Studie eingeschlossen. Zusammenfassend reduzierte sich nach Durchsicht der Akten die ursprüngliche Patientenzahl von 273 auf 62 Patienten (Abb. 2).

3.2 Datenerfassung

Die Erfassung der Daten war vor in Kraft treten des neuen Datenschutzgesetzes von 2017 abgeschlossen. Zur Erfassung der Nachsorge noch lebender Patienten wurde von diesen eine Genehmigung eingeholt. Mit Erfassung der Daten erfolgte eine sofortige Anonymisierung.

Im ersten Schritt der Datensammlung wurden in einer Tabelle bereits folgende Daten erfasst: Patienten ID, Name, Vorname, Geburtsdatum, Sterbedatum, Diagnosedatum, ICD10 Code, histopathologischer - Code und das Datum der letzten Information.

Die erste Tabelle wurde nun mittels der Tabellenkalkulationssoftware Excel um alle nachstehenden Parameter ergänzt:

Patientenbezogene Daten

- Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Adresse, Fallnummer, Name und Adresse des Hausarztes
- Größe und Gewicht des Patienten zur Ermittlung des BMI
- Alkohol-, Nikotinkonsum, Vorerkrankungen: Typ 1 und 2 Diabetes mellitus, Allgemeinzustand des Patienten zum Zeitpunkt der OP, erfasst mittels ASA-Risikoklassifikation

Klinische Manifestation und Diagnostik

- *erste Vorstellung beim Arzt*: Datum, Ausprägung und Dauer von Symptomen, Auffälligkeiten in der körperlichen Untersuchung, zusätzliche Diagnosen zur Einordnung der Symptome, Zufallsbefunde, Datum der Erstdiagnose
- *labortechnische Diagnostik*: Tumormarker und Hormone: CgA, Synaptophysin, NSE, Serotonin, Insulin, Gastrin, Somatostatin, 5-HIAA
- *Bildgebende Diagnostik*: Art der Untersuchung, Ergebnis, Differenzierung: prä- /postoperativ
- *histologische Untersuchung des Resektats*: ICD-O-3-Kode: Topographie und Morphologie, makroskopisch und mikroskopische Beschreibung, UICC/ ENETS: I-VI, TNM-Status incl. Beschreibungen zu Tumorgröße und -Wachstum, Anzahl untersuchter Lymphknoten, Lokalisation der Metastasen, Veneninvasion, Lymphinvasion, Proliferationsverhalten: WHO-Grad 1-3, Ki-67 und MIB1-Proliferationsindex, Differenzierung der NEN, Ergebnis der OP: R-Status, Immunhistochemischer Nachweis von Chromogranin A, Synaptophysin, Expression von Somatostatin-Rezeptoren, Hormonproduktion und Angaben zur Funktionalität

Durchgeführte Therapie

- *Medikamentöse Behandlung*: Medikament, Dauer, Dosis
- *Operation*: Datum, Art des Eingriffes, Dringlichkeit: Notfall OP versus elektive OP, Ergebnis: R-Status, Primäroperation versus wiederholten Eingriff, Komplikationen und therapeutische Konsequenzen
- *Adjuvante Therapie des Primärtumors*: Chemo-, Radiotherapie, PRRT, SSA, INF- α : Datum, Art, Dauer, Ergebnis, Gründe bei Therapieabbruch
- *Metastasen- und Rezidivtherapie*: Chemo-, Radio-, Biotherapie: Datum, Art, Dauer, Ergebnis, Gründe für einen Therapieabbruch

Die Quellen für diese detaillierten Informationen zu den Patienten zur Erfassung aller Parameter waren die Patientenakten aus dem Archiv der Universitätschirurgie. Sortiert nach Jahren werden die Akten im Gebäude der Chirurgie gelagert. Es war möglich, vor Ort diese Akten und zeitgleich die digitalen Daten der Patienten aus den Jahren nach 2002 im SAP einzusehen.

Die Akten der Patienten, die in den Jahren 2005–2014 an der Universitätschirurgie Rostock behandelt wurden, konnten im Archiv der Chirurgie eingesehen werden. Die Akten der Patienten, die von 1994–2005 behandelt wurden, waren in einem externen Archiv ausgelagert und konnten stückweise angefordert und eingesehen werden.

Mittels retrospektiver Auswertung der in den Akten enthaltenen Arztbriefe, Anamnesebögen, Untersuchungsbefunde, histopathologischen Gutachten, OP-Protokolle der Anästhesie und Operationsberichte wurden die Daten in der Excel-Tabelle erfasst.

Zur vereinfachten Auswertung wurden häufig die Felder der Tabelle mit Buchstaben und Zahlen – wie „1“ und „0“ für Parameter positiv oder negativ – kodiert.

Im Rahmen der Operationen wurde zu jeder NEN ein histopathologisches Gutachten von dem zuständigen Pathologen erstellt. Diesen Gutachten wurden die oben angegebenen Daten entnommen. Die histologischen Gutachten enthielten nicht immer alle gesuchten Informationen. Der TNM-Status war in acht Fällen nicht aufgeführt. In diesen Fällen wurden die Gutachten kopiert und anhand der detaillierten Tumorbeschreibung in Worten einschließlich der Ergebnisse untersuchter Lymphknoten und Metastasen *retrospektiv* entsprechend der TNM-Klassifikation von 2006 und 2007 für endokrine Tumoren von der ENETS erhoben [66].

Wenn nicht im Gutachten der Pathologie bereits angegeben, wurden die UICC-Stadien aus den vorhandenen Angaben zum TNM-Status und der WHO-Grad aus den vorhandenen Angaben

der Tumorproliferation und -differenzierung erhoben. Diese Ergänzungen erfolgten nach den Klassifikationssystemen der ENETS von 2006/2007 bzw. der WHO von 2010.

Einige Akten enthielten keine ausführliche Anamnese, sondern nur den Hinweis, dass die Vorgeschichte des jeweiligen Patienten bereits bekannt sei. In diesen Fällen wurde das Archiv der Inneren Abteilung der UMR hinzugezogen und die Informationen daraus vervollständigt.

Dem klinikinternen SAP konnten die Daten zu den stationären und ambulanten Aufenthalten der Patienten entnommen werden. Zusätzlich enthielt das SAP folgende Dokumente:

- Epikrisen
- Radiologische Befunde
- Histopathologische Befunde
- OP-Protokolle
- Anästhesieprotokolle
- Laborwerte

Zu den ambulanten Aufenthalten konnten anschließend Daten aus dem Archiv der Ambulanz gewonnen werden.

Anschliessend begann die Recherche zu dem weiteren Verlauf der Krankengeschichte. Alle überlebenden Patienten sollten bis in das Jahr 2015 nachbeobachtet werden. Endpunkt der Studie ist der 22.10.2015.

In der folgenden Abbildung (Abb.3) wird die Datenerfassung zum Langzeitverlauf gezeigt.

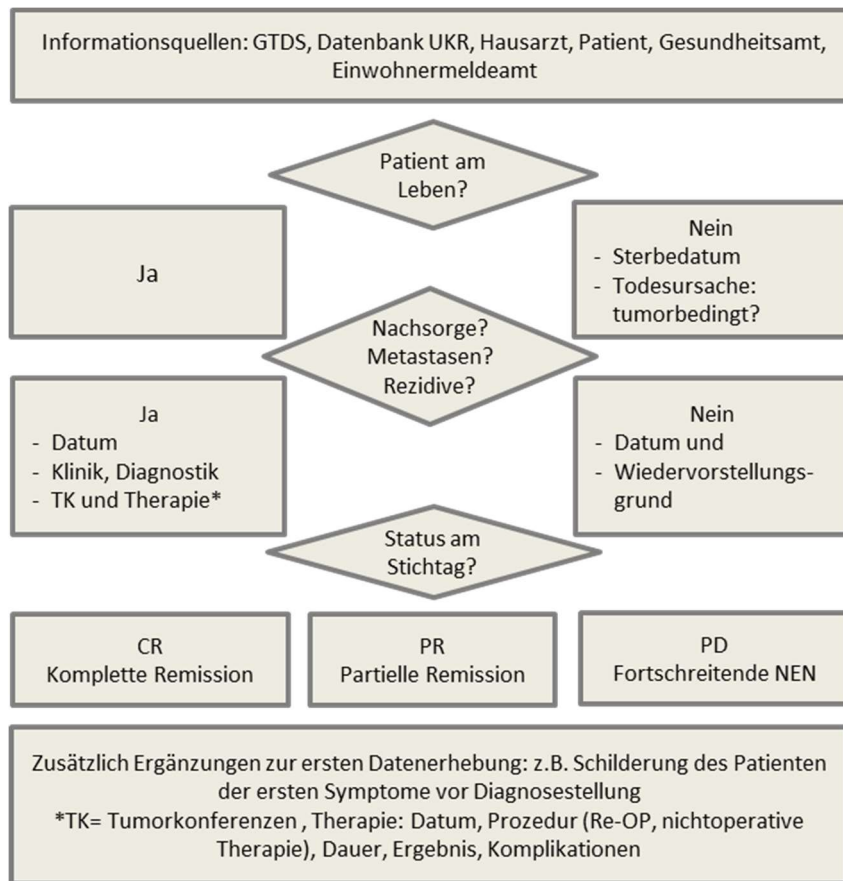


Abb. 3 Datenerfassung zum Langzeitverlauf.

Mithilfe eines Zugangs zum Gießener Tumordokumentationssystem (GTDS) wurden Daten von dieser Plattform gewonnen. Zusätzlich wurde das Onkologische Zentrum Rostock nach neuesten Informationen zu den Patienten befragt. Darüber hinaus wurden die betreuenden Hausärzte oder Onkologen und die Patienten per Anschreiben, Fax und Telefon kontaktiert, wenn es Lücken in der Datenerhebung, Ungenauigkeiten und fehlende aktuelle Informationen gab. Für Patienten, die nicht unter der angegebenen Adresse erreichbar waren, wurde das Einwohnermeldeamt hinzugezogen.

Um zu differenzieren, ob die verstorbenen Patienten tatsächlich an der NEN verstorben sind oder der Tod eine davon losgelöste Ursache hatte, wurde das Gesundheitsamt Rostock kontaktiert. Dort war eine Einsicht in die Todesbescheinigungen möglich, die diese Differenzierung größtenteils zuließen.

3.3 Auswertung der Daten

Die anonymisierte statistische Auswertung erfolgte größtenteils deskriptiv durch Ermittlung von:

- Absoluten Häufigkeiten
- Arithmetischen Mittelwerten
- Medianen
- Standardabweichungen (SD)
- Minima und Maxima (Min; Max).

Die Untersuchungen auf Signifikanz erfolgten mittels t-Test und Chi-Quadrat. Das Signifikanzniveau wurde festgelegt auf $p = 0,05$. Das Ergebnis „sehr signifikant“ wurde im Fall $p \leq 0,01$, und das Ergebnis „hoch signifikant“ im Fall $p \leq 0,001$ formuliert. Die Überlebensanalyse ist mithilfe der Kaplan-Meier Kurve und dem Log-Rank-(Mantel-Cox) Test durchgeführt worden. Die vollständige Datenbank wurde von dem Tabellenkalkulationsprogramm: Microsoft Excel Version 2013 auf das statistische Datenverbreitungsprogramm IBM SPSS Version 22 bzw. im Verlauf 25 (SPSS GmbH, München) übertragen und mithilfe beider Programme grafisch und statistisch ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Beschreibungen des Patientenguts

In dem untersuchten Zeitraum vom 01.01.1994 bis zum 20.01.2015 wurden 62 Patienten in der UMR an einer NEN operiert.

Die folgende Abbildung (Abb. 4) zeigt die Häufigkeit der Operationen an NEN pro Jahr im untersuchten Zeitraum. In den Jahren 1995 bis 1997 wurden keine Operationen erfasst, während im Jahr 2013 mit acht Operationen die maximale Anzahl erfolgte. Die Häufigkeit ist über die Jahre steigend.

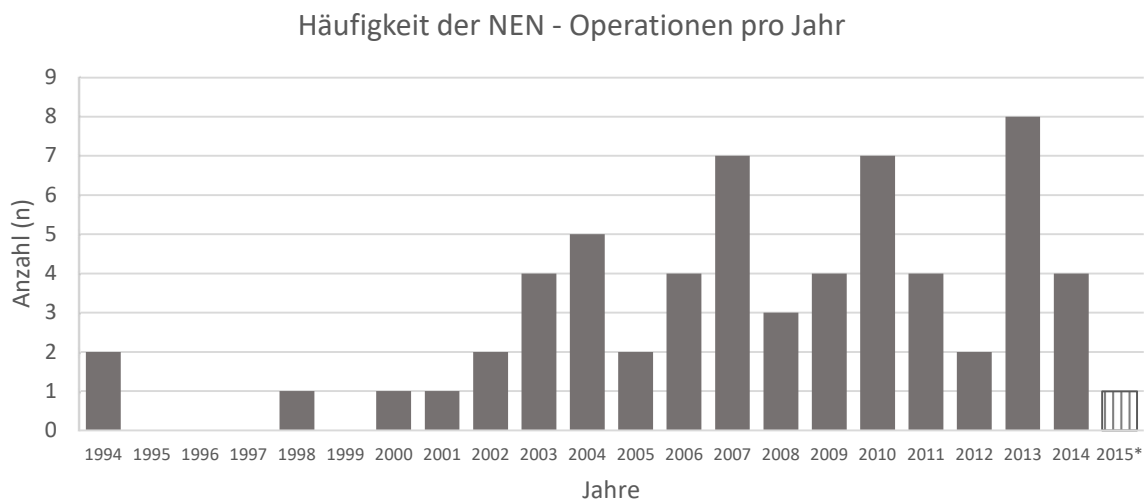


Abb. 4 Häufigkeiten der NEN - Operationen pro Jahr von 1994-2015, *Erfassungen der operierten Patienten bis 20.01.2015.

Die Gesamtheit der untersuchten Patienten setzte sich aus 22 (35,5%) Frauen und 40 (64,5%) Männern zusammen. Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose der NEN betrug 63 Jahre. Die jüngste Patientin war 20 Jahre, die Älteste 83 Jahre alt (Abb. 5).

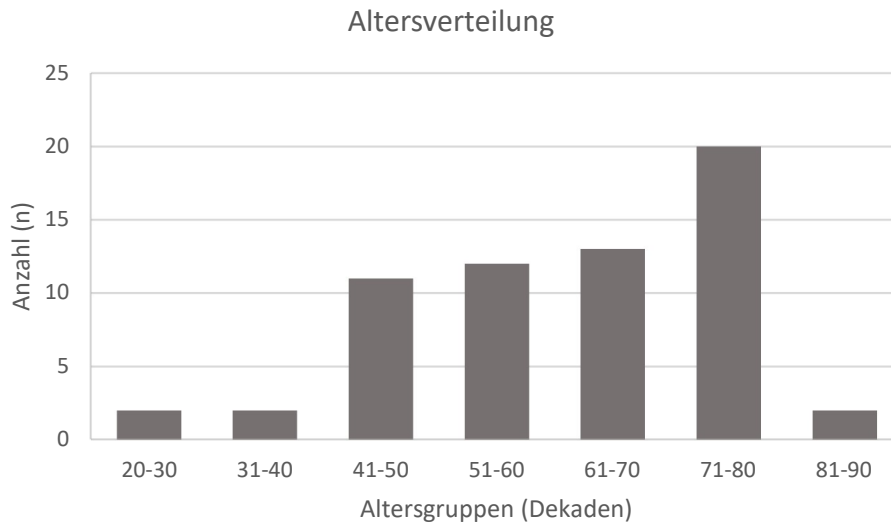


Abb. 5 Absolute Altersverteilung bei Erstdiagnose unterteilt in Dekaden. Die jüngste Altersgruppe schließt einen Patienten mit Erstdiagnosealter 20 Jahre ein und geht dementsprechend von 20-30 Jahren.

Aus der Größe und dem Gewicht der Patienten wurde der BMI zum Zeitpunkt der Operation berechnet. Die Patienten des Kollektivs waren im Mittel hochnormal bis übergewichtig im Stadium der Präadipositas. Die Tabelle 5 stellt das Patientenkollektiv sowie vergleichend die Gesamtbevölkerung Deutschlands und Mecklenburg-Vorpommerns im Jahr 2017 dar [77, 78].

Body-Mass-Index	Patientenkollektiv		Anteil an Gesamtbevölkerung in % (2017)	
	Anzahl (n)	% des Kollektivs	Deutschland	M.-V.
Untergewichtig	3	4,8	2,0	1,6
Normalgewichtig	20	32,3	45,3	38,4
Übergewichtig	23	37,1	36,4	38,2
Stark übergewichtig	10	16,1	16,3	21,7
Fehlende Angaben	6	9,7	-	-
Durchschnitt	BMI 25,3		BMI 26,0	BMI 26,8

Tab. 5 Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs im Vergleich zur Gesamtbevölkerung in Deutschland [77] und in Mecklenburg-Vorpommern [78], Definition: Untergewicht BMI <18,5; Normalgewicht BMI 18,5-25; Übergewicht BMI 25-30; stark übergewichtig BMI >40.

24 % der Patienten aus dem Kollektiv gaben bei der Erstanamnese an, Alkohol zu konsumieren. In Deutschland gibt es Erhebungen zu dem riskanten und moderaten Alkoholkonsum in der Bevölkerung. Der Alkoholkonsum des untersuchten Patientenguts liegt im Schnitt 2,1 Prozentpunkte unterhalb des Risikokonsums der deutschen Bevölkerung, wobei in der Patientenerhebung nicht die absolute Menge konsumierten Alkohols berücksichtigt wurde (Tab. 6). 19 Patienten (30,6 %) aus dem untersuchten Kollektiv gaben einen Nikotinabusus an. Dies liegt über dem Durchschnitt in der deutschen Bevölkerung von 2017, nähert sich aber dem Bundes-

und Landes-Durchschnitt von 1999 (27,4 % der deutschen Bevölkerung, 31,4 % der Bevölkerung in Mecklenburg-Vorpommern) [43, 78].

Risikofaktor	Patientenkollektiv		Anteil an Gesamtbevölkerung in %	
	Anzahl (n)	% des Kollektivs	Deutschland	Mecklenburg-Vorpommern
Alkoholabusus	15	24,2	26,3*	27*
Nikotinabusus	19	30,6	22,8**	29,6**

* Risikokonsum zwischen 24 und 60g Alkohol/d, 2009; **2017

Tab. 6 Alkohol- und Nikotinkonsum im Patientenkollektiv und vergleichend zum Konsum in der Bevölkerung Deutschlands und Mecklenburg-Vorpommerns [43, 78].

Das Vorkommen von Diabetes mellitus war in der untersuchten Gruppe mit 14,5 % höher als in der Gesamtbevölkerung Mecklenburg-Vorpommerns und Deutschlands (Tab. 7 [23]). Der Anteil an Typ I Diabetikern war mit 33,3 % ebenfalls erhöht. Eine genauere Betrachtung der Fälle von Typ I Diabetikern im Kollektiv zeigt, dass in allen drei Fällen ein funktionell inaktiver Tumor vorlag, davon zweimal im Pankreaskopf und einmal im Coecum lokalisiert. Die Tumoren der Typ II Diabetiker waren vom Magen und Pankreas bis zum Dickdarm lokalisiert, ohne charakteristische Häufung. Das legt nahe, dass der Diabetes mellitus unabhängig vom Tumor anzusehen ist.

Diabetes mellitus	Patientenkollektiv		Anteil an Gesamtbevölkerung in %	
	Anzahl (n)	% des Kollektivs	Deutschland	Mecklenburg-Vorpommern
D.m. allgemein	9	14,5	9,73	11,96
D.m. Typ I	3	4,8	0,29	0,28
D.m. Typ II	6	9,7	9,39	11,64
Anteil Typ I an Gesamt	33,3 %		2,9 %	2,3 %
Fehlende Angaben	3	4,8		

Tab. 7 Auftreten von Diabetes im Patientenkollektiv im Vergleich zur Bevölkerung in Deutschland (2015) und in Mecklenburg-Vorpommern (2015) [23].

Der Allgemeinzustand der Patienten zum Zeitpunkt der Operation wurde anhand der ASA Risikoklassifikation ermittelt [3]. Über 85% des Kollektivs sind Patienten mit leichter (ASA 2) oder schwerer (ASA 3) Allgemeinerkrankung (Tab. 8).

ASA-Status		Patientenkollektiv	
		Anzahl (n)	% des Kollektivs
ASA 1	Normaler, gesunder Patient	3	4,8
ASA 2	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung	26	41,9
ASA 3	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	27	43,6
ASA 4	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung ist	0	0
ASA 5	moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	1	1,6
Fehlende Angaben		5	8,1

Tab. 8 Verteilung des ASA-Status im Patientenkollektiv.

Die erhobenen Parameter: Adipositas, Diabetes mellitus, Nikotin- und Alkoholkonsum zeigen, dass sich das untersuchte Patientenkollektiv im Vergleich zur durchschnittlichen Bevölkerung von Mecklenburg-Vorpommern nicht wesentlich unterscheidet. Die Auswertung des Alters zeigt, dass das beschriebene Patientenkollektiv etwas älter ist als andere NEN-Patientenkollektive. Während die Geschlechtsverteilung im Patientengut den Angaben in der Literatur zur NEN-Geschlechterverteilung entspricht.

4.2 Lokalisation der Tumoren

Die meisten NEN; 46,8 % waren im Midgut lokalisiert, dicht gefolgt von den Tumoren im Foregut mit 43,5 %. Lediglich 9,7 % waren im Hindgut angesiedelt (Abb. 6).

Lokalisation nach embryonaler Entwicklung

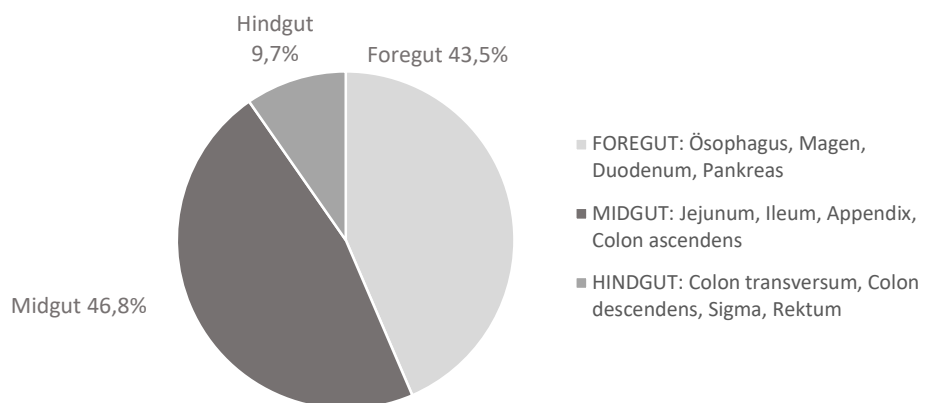


Abb. 6 Primärlokalisierung der NEN nach embryonaler Entwicklung.

Eine organbezogene Aufschlüsselung ergibt, dass die Tumoren am häufigsten im Dünndarm und im Pankreas mit jeweils 25,8 % lokalisiert waren. Gleich darauf folgten die NEN des

Dickdarms. 11,3 % der Tumoren waren im Magen, 8,1 % der Tumoren an der Bauhin'schen Klappe und 6,5 % im Rektum lokalisiert (Abb. 7).

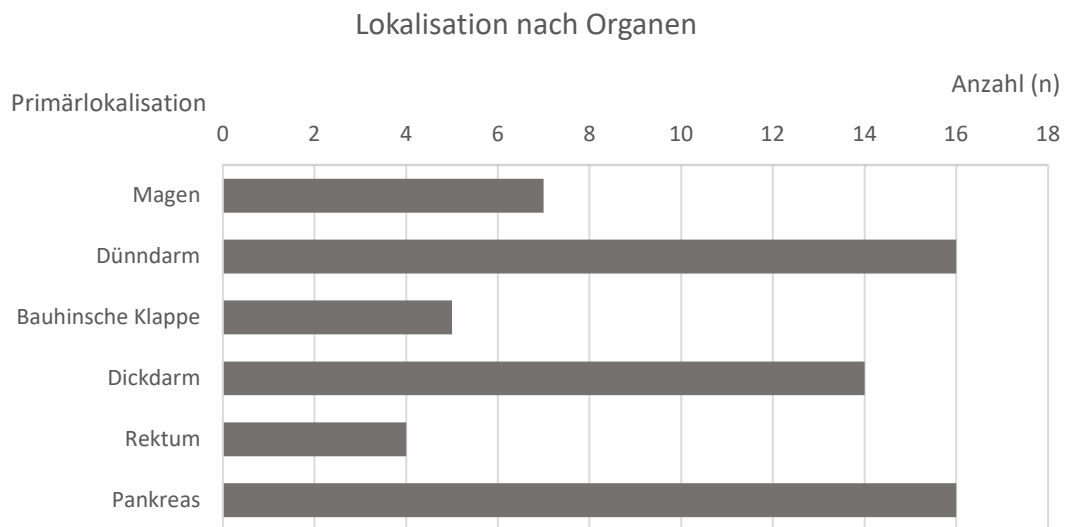


Abb. 7 Lokalisation der NEN: Aufteilung nach Organen.

Eine genauere Aufschlüsselung nach Organteilbereichen ist der Abbildung 8 zu entnehmen. Es wird ersichtlich, dass die NEN des Dünndarms am häufigsten im Bereich des Ileums lokalisiert waren ($n = 10$), während die Tumoren des Dickdarms am häufigsten in der Appendix vermiformis auftraten ($n = 6$). Ebenfalls häufig waren Tumoren an der Bauhin'schen Klappe lokalisiert.

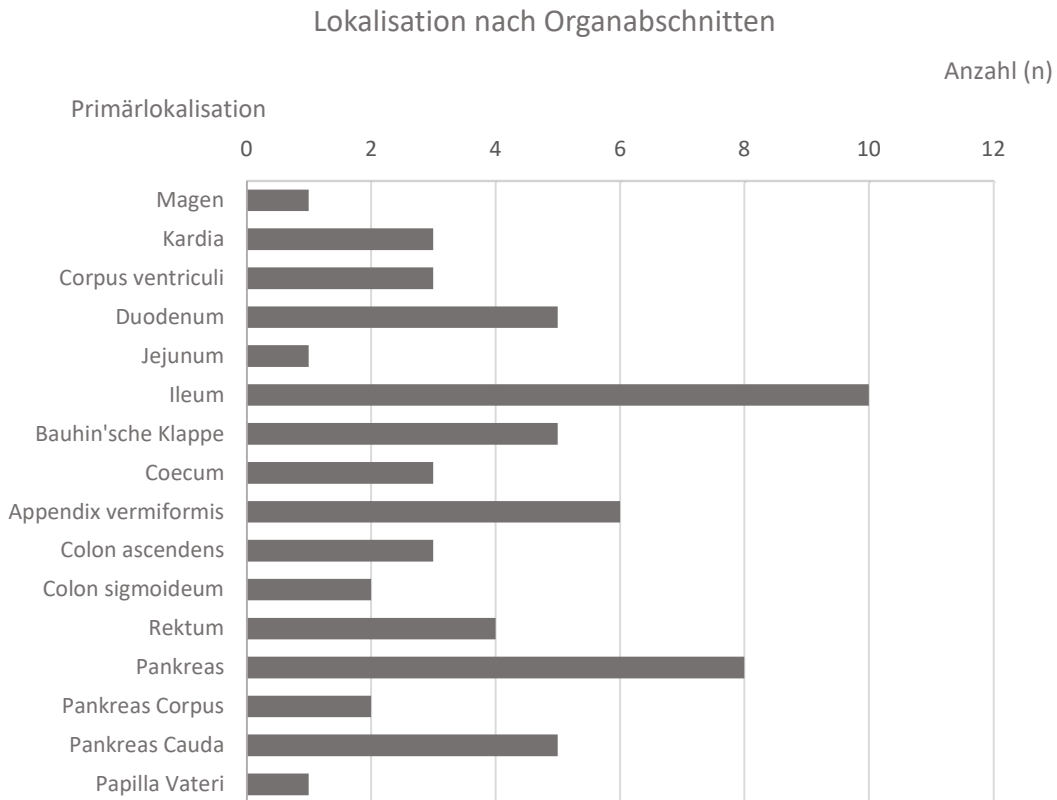


Abb. 8 Lokalisation der NEN, sofern differenzierbar mit detaillierter Angabe des Organabschnitts.

4.3 Symptome aufgetretener Tumoren

An erster Stelle der Betrachtungen stand die Frage, wann erstmalig Symptome auftraten und wann sich die Patienten mit welchen Symptomen beim Arzt vorstellten. In den Fällen, in denen das Datum des Symptombeginns nicht zu eruieren war, wurde das Datum der ersten Vorstellung beim Arzt erfasst. Das Datum der Diagnosestellung wurde ebenfalls aufgenommen. Daraus konnte näherungsweise die Dauer bis zur Diagnosestellung ermittelt werden. Sie wurde in Monaten berechnet und empirisch in drei Zeitspannen geteilt:

- Zeitspanne 1: Diagnosestellung innerhalb von drei Monaten
- Zeitspanne 2: Diagnosestellung über drei Monate bis 12 Monaten
- Zeitspanne 3: Diagnosestellung nach 12 Monaten

Über die Hälfte der NEN im Patientengut, 56,5 % wurden innerhalb von drei Monaten diagnostiziert. Lediglich 9,7 % wurden nach Ablauf eines Jahres diagnostiziert. Das kürzeste Zeitintervall bis zur Diagnosestellung lag bei einem Tag, das längste bei fünfzehn Jahren. Im Median betrug die Dauer bis zur Diagnosestellung drei Monate.

Die Aufteilung des Patientenguts in die genannten Zeitspannen ist der folgenden Abbildung 9 zu entnehmen.

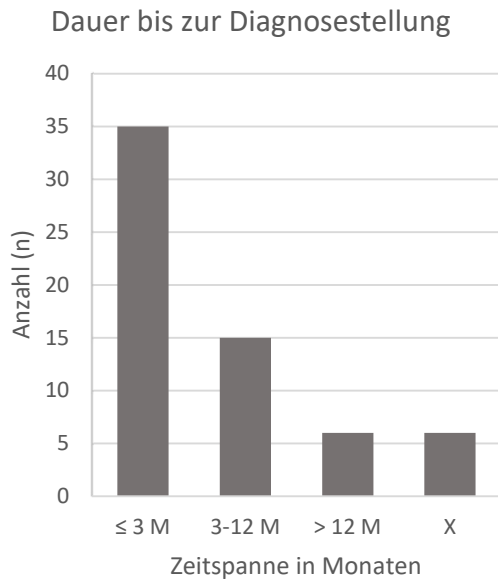


Abb. 9 Dauer von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung in Monaten, X: Angaben fehlend.

Das häufigste Symptom, mit dem sich 56,5 % der Patienten erstmalig vorstellten, waren abdominelle Schmerzen. Diese zeichneten sich durch verschiedene Qualitäten aus und waren häufig beschrieben als kolikartig, messerstichartig oder als dumpfer Dauerschmerz. Die Schmerzen waren sowohl im Oberbauch (auch mit Ausstrahlung in den Rücken) als auch im Unterbauch lokalisiert.

Das Patientengut wurde auf unspezifische und spezifische Symptome untersucht. Zu den unspezifischen Symptomen zählt die Trias: unklares Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Fieber konnte nur einmalig mit dem Tumor in Verbindung gebracht werden. Etwa ein Viertel, 25,8 %, der Patienten bemerkten einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust. Nachtschweiß trat bei 16,1 % der Patienten auf.

Übelkeit und Erbrechen waren mit 21 % das dritthäufigste Symptom. Danach folgten gastrointestinale Blutungen bei 19,4 % und Diarrhoen bei 14,5 % der Patienten (Abb. 10).

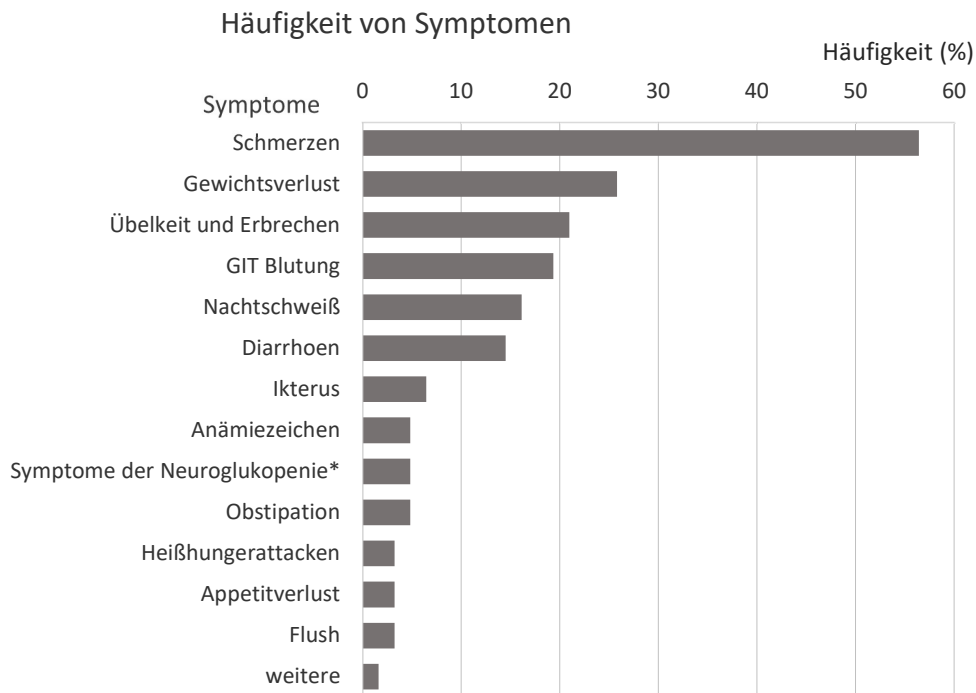


Abb. 10 Häufigkeit von Symptomen im Patientenkollektiv. Mehrfachnennungen wurden berücksichtigt, *als Symptome der Neuroglukopenie wurden gewertet: Unruhe Zittern, Verwirrung, Schwäche, Sprachstörung, Greifstörung, epileptischer Anfall.

In 11 von 16 Fällen wurde der Gewichtsverlust objektiviert: Im Median betrug der Gewichtsverlust 6,5 kg in 3 Monaten, d.h. 2,2 kg/Monat. Der geringste Gewichtsverlust war vermerkt mit 9 kg in 12 Monaten. Der stärkste Verlust betrug 25 kg in 3 Monaten.

Der Gewichtsverlust war teilweise mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Appetitverlust und Schmerzen assoziiert. Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Zusammenhänge.

Gewichtsverlust assoziiert mit:	Patientenkollektiv	
	Anzahl (n)	% des Kollektivs
Übelkeit/ Erbrechen	3	4,8
Diarrhoen	2	3,2
Appetitverlust/ Oberbauchschmerzen	6	9,6
Ohne vorgenannte Symptome	5	8,1
Gesamt	16	25,8

Tab. 9 Differenzierung des Gewichtsverlustes: unspezifische oder spezifische Symptomatik.

In fünf Fällen trat der Gewichtsverlust ohne eines der in der Tabelle aufgeführten Symptome auf und kann damit als unspezifisches Symptom der B - Symptomatik gewertet werden. In den übrigen 11 Fällen war der Gewichtsverlust mit Symptomen assoziiert, die als ursächlich für

den Gewichtsverlust angesehen werden können und möglicherweise auf charakteristische Hormonausschüttungen zurückzuführen sind.

4.4 Diagnostik der Tumoren

Ein wesentliches Merkmal der NEN ist der immunhistochemische Nachweis der Vesikelproteine Synaptophysin und Chromogranin A (CgA). Synaptophysin wurde in 66,1 % und CgA in 69,3 % der Immunhistochemien nachgewiesen (Abb. 11). Das parallele Auftreten beider Parameter erfolgte in 53,2 % der Untersuchungen (n = 33). In elf Fällen fehlten die Angaben sowohl für Synaptophysin als auch für CgA. Zusätzlich wurde in vier Fällen auf das Vorliegen von SSTR für weitere Therapieoptionen geprüft. Davon war ein Fall positiv getestet. Die übrigen drei Untersuchungen fielen negativ aus. Interessanterweise konnte bei einem immunhistochemisch negativ getesteten Fall der Nachweis von SSTR im DOTATOC-PET erbracht werden.

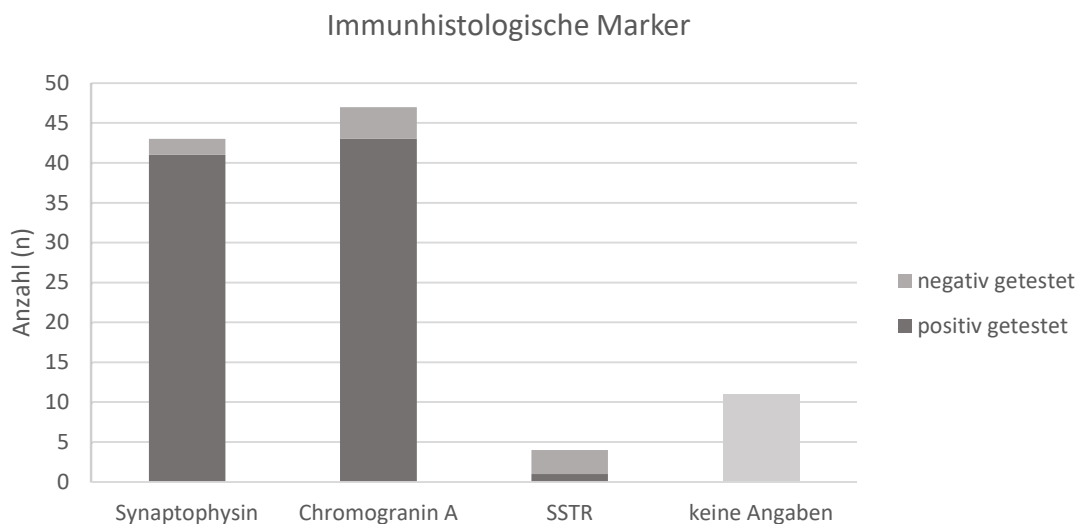


Abb. 11 Histologisch getestete Tumormarker, Mehrfachnennungen, daher n > 62.

In zwei Fällen erfolgte ein Mutationsscreening auf MEN1-Syndrom. Es war in beiden Fällen negativ. In drei weiteren Fällen wurde eine MEN1 Untersuchung in Betracht gezogen aber explizit erwähnt, dass für eine genetische Prädisposition kein Anhalt bestünde.

Die Tabelle 10 gibt einen Überblick über die verwendeten Untersuchungstechniken, die zur Erstdiagnose führten. Die prozentuale Häufigkeit positiver Ergebnisse wurde mithilfe der Gesamtzahl der jeweils getesteten Patienten ermittelt. Bei der Betrachtung dieser Zahlen muss jedoch berücksichtigt werden, dass einige Techniken nicht über den gesamten

Untersuchungszeitraum zur Verfügung standen und daher die Fallzahlen gering sind. Das PET-CT existiert beispielsweise erst seit 2009 in der Klinik für Nuklearmedizin der UMR.

Test	Sonographie	CT	MRT	PET	Szintigraphie	Gastroskopie	Koloskopie	EUS	ERC(P)
Getestete Patienten (n)	52	56	7	29	4	22	30	22	4
Positive Ergebnisse (n)	37	36	5	23	3	10	18	19	3
Positive Ergebnisse (%)	71	64	71	79	75	46	60	86	75

Tab. 10 Ausgewählte bildgebende Untersuchungen an den Patienten der UMR. Mehrfachnennungen wurden berücksichtigt.

4.4.1 Zufallsbefunde

In 22,5 % der Fälle (n = 14) hatten die Patienten keine oder unspezifische Symptome, die nicht mit der NEN in Verbindung gebracht werden konnten. Das bedeutet, dass die Diagnose NEN in diesen Fällen zufällig gestellt wurde.

Die Daten lassen sich in drei Gruppen klassifizieren:

- Zufallsbefund anlässlich einer Operation wie Appendektomie oder anlässlich einer Vorsorge-Koloskopie mit Polypektomie n = 6
- Zweitbefund im Rahmen anderer Diagnosen n = 5
- Zufallsbefund im Verlauf von Nachsorgeuntersuchungen anderer Erkrankungen n = 3

Die Zufallsbefunde waren am häufigsten im Kolon (9,7 %) und im Pankreas (6,5 %) lokalisiert, während kein Zufallsbefund im Dünndarm festzustellen war (Abb. 12).

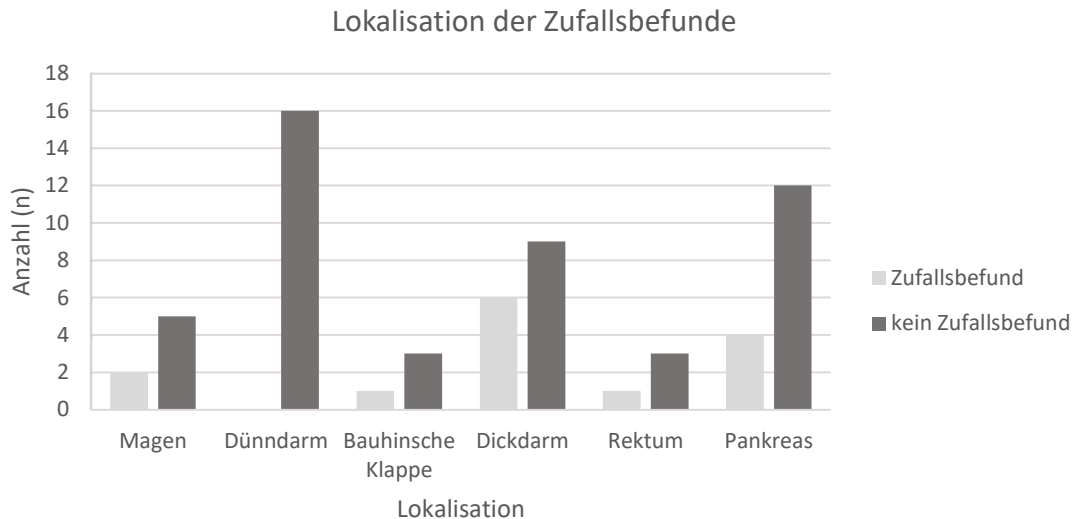


Abb. 12 Verteilung der Zufallsbefunde nach Lokalisation.

4.4.2 Funktionalität

21 % der NEN (n = 13) waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als funktionell aktive Tumoren einzuordnen. Bei diesen wurde sowohl die Hormonproduktion im Blut als auch die klinische Präsentation durch hormonell bedingte Symptome nachgewiesen. Vier Fälle konnten nicht sicher definiert werden: es fehlte entweder trotz Hormonnachweises die dazugehörige Symptomatik oder es lag trotz deutlicher hormoneller Symptomatik kein entsprechender Hormonnachweis vor.

Funktionell nicht aktive Neoplasien überwiegen deutlich mit 72,6 % (n = 45) (Abb. 13).

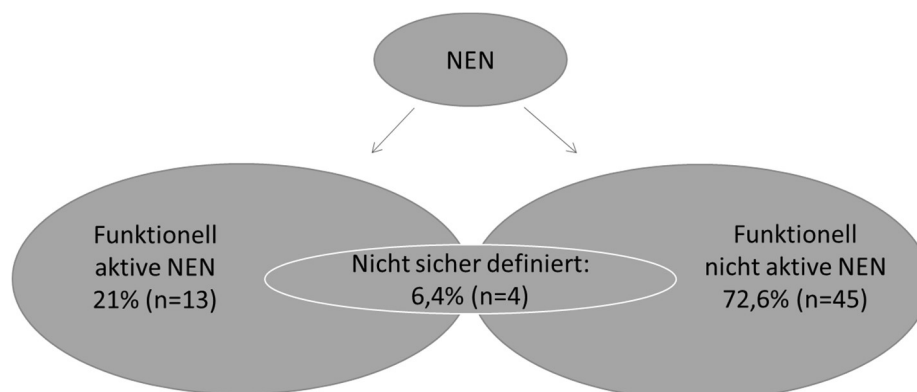


Abb. 13 Funktionalität der NEN im Patientenkollektiv.

Ein laborchemischer Hormonnachweis erfolgte in 15 Fällen, mit folgender Aufteilung: Serotonin 16,1 % (n = 10), Insulin 3,2 % (n = 2) und Gastrin 4,8 % (n = 3). Zusätzlich wurde in drei von zwölf Untersuchungen eine pathologische Konzentration von 5-HIAA im 24h Urin nachgewiesen.

Chromogranin A gilt, unabhängig von der Funktionalität, als wichtiger Verlaufsparameter. Es wurde in neun Fällen laborchemisch in pathologischer Konzentration gemessen.

Die Tabelle 11 zeigt die Aufschlüsselung der funktionell aktiven Tumoren nach der Tumorlokalisation. Die Serotonin produzierenden Tumore waren am häufigsten im terminalen Ileum und an der Bauhin'schen Klappe lokalisiert.

Lokalisation	Funktionell aktive NEN im Patientenkollektiv	
	Anzahl (n)	% des Kollektivs
Magen	1	1,6
Duodenum	1	1,6
Jejunum	1	1,6
Ileum	7	9,7
Pankreas	3	4,8
Gesamt	13	21

Tab. 11 Lokalisation der funktionell aktiven NEN.

4.4.2.1 Insulinom

Drei Patienten (4,8 %) gaben Symptome infolge von Hypoglykämien an. Symptome dieser Patienten, die im Rahmen einer Neuroglukopenie stehen waren:

- Verwirrung
- Krampfanfälle (n = 2)
- Zittern
- Schwindel
- Sprachstörungen
- Greifunsicherheit

Zeichen, die auf eine adrenerge Gegenregulation schließen lassen, waren:

- Heißhunger
- Anfälle von Schwäche
- Unruhe

Die drei Patienten erfüllten die Kriterien der Trias nach Whipple [82] (Hypoglykämiesymptomatik, Blutzuckerwerte unter 40 mg/dl und Besserung der Symptomatik durch Glukosegabe), die das Krankheitsbild des Insulinoms charakterisieren. Ein Hormonnachweis und der Hungertest waren in zwei Fällen positiv, im dritten Fall war das Ergebnis negativ. Der Tumor im Pankreaskopf dieser Patientin (Diagnosestellung im Jahr 2006) wurde trotz führender Symptomatik, aufgrund fehlenden Hormonnachweises als benigne und funktionell-inaktiv eingestuft.

4.4.2.2 Gastrinom

Die beiden erwiesenen Fälle von Gastrinomen zeigten die typischen Symptome des Zollinger-Ellison-Syndroms: mehrfache gastrointestinale Blutungen mit Teerstuhl und

Refluxkrankheit mit Refluxösophagitis dritten Grades. Die NEN waren in den Langerhans-Insel-Zellen des Pankreas und im Magen lokalisiert. In einem weiteren Fall konnte bei einem im Magen lokalisierten sogenannten ECL-Karzinoid der Nachweis von erhöhter Gastrin-Produktion erbracht werden. Der Tumor war jedoch, abgesehen von regelmäßigen Oberbauchbeschwerden, asymptomatisch und wurde laut Unterlagen als funktionell-inaktiver Tumor deklariert.

4.4.2.3 Karzinoid

Das klassische Karzinoid-Syndrom mit Flush, Schweißneigung und wässrigen Diarrhoen trat bei 4,8 % (n = 3) aller Patienten in Erscheinung. Sechs weitere Fälle wurden mit weniger spezifischer Symptomatik wie abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust als funktionell aktive Karzinoid-Syndrome klassifiziert. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war ein Serotonin produzierender Tumor im Jejunum bereits metastasiert. Drei weitere Serotonin produzierende Karzinoide bildeten im Verlauf hepatische bzw. pankreatische Metastasen. Auffällig ist daher, dass die Symptome zumeist ohne diagnostizierte Lebermetastasen auftraten. Typischerweise treten die Symptome erst auf, wenn die Leber metastasiert ist und das überschüssige Serotonin nicht mehr abgebaut wird. Ein Zufallsbefund im Patientenkollektiv zeigte beispielhaft die kompensatorische Wirkung der intakten Leber, da bei diesem Patienten, trotz stark erhöhter Serotonin- und 5-HIAA-Werte, keine Symptome auftraten.

4.5 Klassifikation

Die Klassifikation der NEN unterlag auch innerhalb des Untersuchungszeitraumes einem stetigen Wandel. Für die Fälle von 1994-2006/2007 lag keine eigene TNM-Klassifikation für NEN vor.

In den Jahren 2006 und 2007 wurde von der ENETS eine erste TNM-Klassifikation inklusive Grading erarbeitet. 2010 veröffentlichte die UICC in der 7. Auflage der „TNM Klassifikation maligner Tumoren“ eine separate TNM-Klassifikation, die sich hinsichtlich der Klassifikation der Pankreas- und Appendix-NEN von der bestehenden Klassifikation der ENETS unterschied [37].

Die retrospektive Klassifikation im Zuge dieser Arbeit bei fehlender TNM-Klassifikation erfolgte auf Basis der in den Jahren 2006 und 2007 erstellten Klassifikation der ENETS. Die stete Entwicklung der Klassifikationen über den Beobachtungszeitraum von über 20 Jahren muss bei der Auswertung des TNM-Status berücksichtigt werden.

Die Verteilung der Tumoren nach der TNM-Klassifikation ist in den folgenden Grafiken (Abb. 14) dargestellt. Tumoren des Stadiums T1 (27,4 %) und T3 (30,6 %) waren bei Diagnosestellung der NEN ca. gleich häufig vertreten. Die Stadien T2 und T4 traten seltener auf.

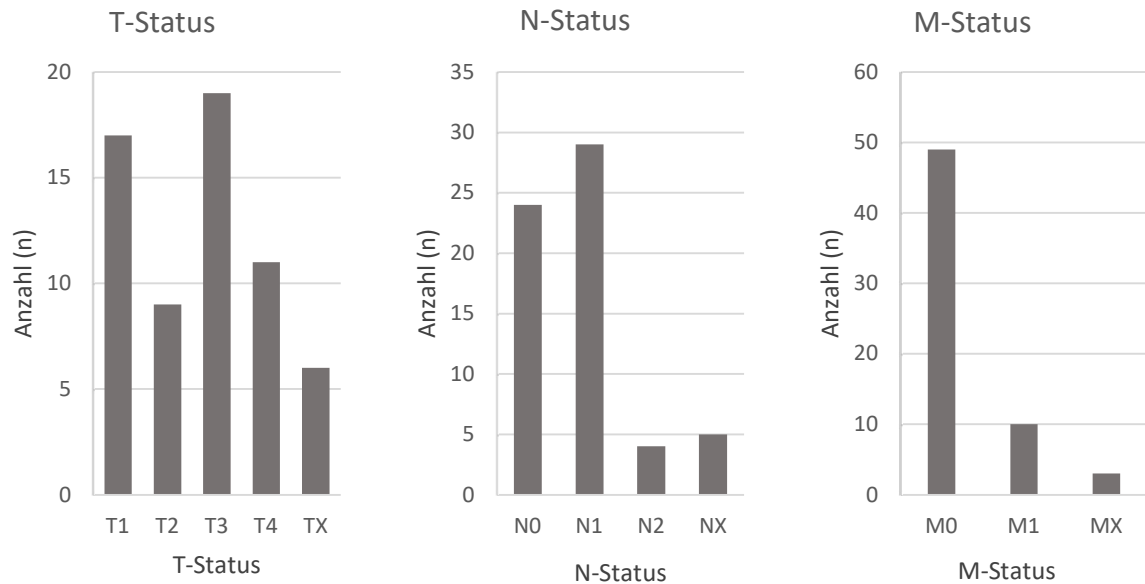


Abb. 14 TNM-Status der NEN. X: Angaben fehlend.

Im Median wurden bei der ersten Tumoroperation 11 Lymphknoten (min. 1; max. 47) pro Patienten reseziert. Bei 46,8 % der Patienten wurden regionale Lymphknotenmetastasen der Klassifikation N1 festgestellt und bei 6,5 % wurde der Tumor anhand der resezierten Lymphknoten als N2 klassifiziert. Insgesamt 38,7 % hatten keine regionären Lymphknotenmetastasen und bei 8,1 % war der N-Status unbekannt.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren bei 16,1 % (n = 10) der Patienten die NEN bereits fernmetastasiert. Bei 79 % (n = 49) der Tumoren lagen keine Fernmetastasen vor. In 4,8 % der Fälle (n = 3) fanden sich zum M-Status keine Angaben.

Den histopathologischen Gutachten konnte neben den oben beschriebenen Tumorklassifikationen auch entnommen werden, ob das Wachstum der Neoplasien in die Lymph- und Blutgefäße vordrang (Abb. 15).

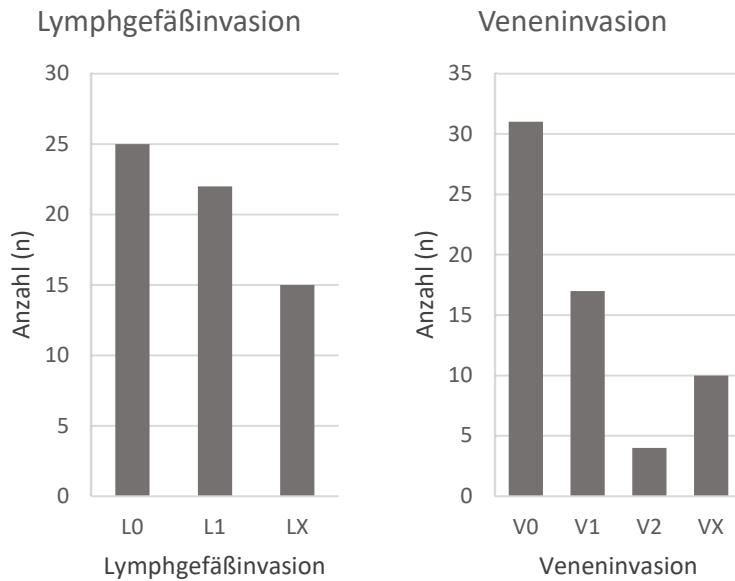


Abb. 15 Lymphgefäß- und Veneninvasion, X: Angaben fehlend.

Die Tumoren waren in etwa gleich häufig in die Lymphgefäße (35,5 %; n = 22) und in die Venen (33,9 %; n = 21) infiltriert. Ein paralleles Auftreten von Lymph- und Veneninvasion war in 22,6 % der Fälle (n = 14) vermerkt. Da die Angioinvasion bei den pankreatischen NEN als alleiniges Malignitätskriterium diskutiert wird [36], wurde untersucht, inwieweit eine Angioinvasion der pankreatischen NEN mit anderen Malignitätskriterien korrelierte. In vier von neun Fällen lag bei pankreatischen NEC, Grad 3 keine Angioinvasion vor. Bei drei von sieben Fällen pankreatischer NET Grad 1 oder 2 konnte ein angioinvasives Wachstum vermerkt werden. Dies lässt nicht auf eine Korrelation zwischen Angioinvasion und Grading bei pankreatischen NEN im Kollektiv schließen.

Die Klassifikation der Tumoren in Stadien nach UICC (8. Auflage, 2017) sind in der folgenden Grafik (Abb. 16) dargestellt. Am häufigsten kamen Tumoren im Stadium IIIb vor (41,9 %). Hierunter fallen alle T-Stadien in Kombination mit regionalen Lymphknotenmetastasen ohne Fernmetastasen. Am seltensten erscheint die Kombination aus Stadium T4, keine Lymphknotenmetastasen und keine Fernmetastasen, klassifiziert als Stadium IIIa (1,6 %). Nach Vorlage einer deutschen NET-Register Studie von Begum et al. von 2020 wurden die Stadien I-IIIa unter Limited Disease (LD) und die Stadien IIIb-IV unter Extensive Disease (ED) mit Lymphknotenbefall und/oder Fernmetastasen zusammengefasst. Unter LD fielen 37,1 % und unter ED 55,7 % der NEN.

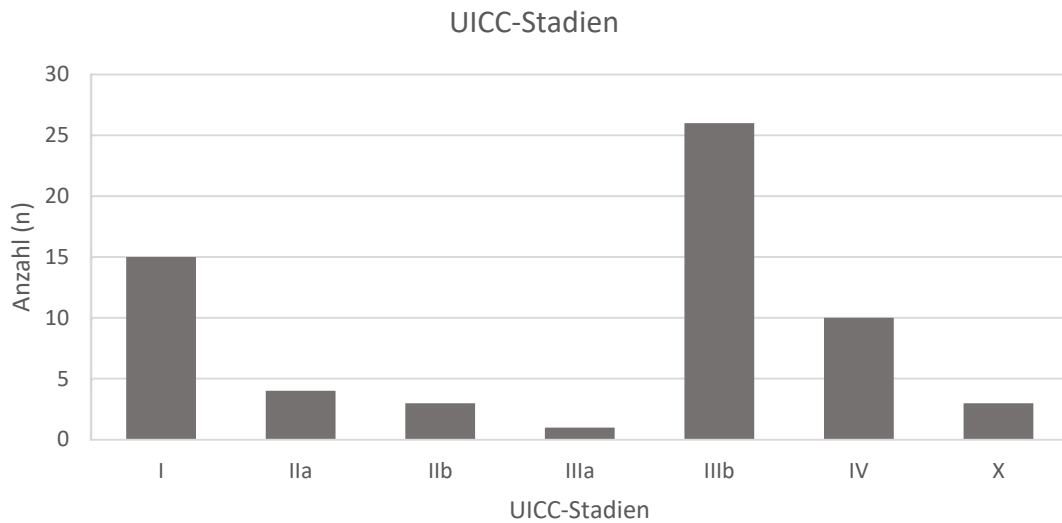


Abb. 16 Klassifikation der Tumoren in Stadien nach UICC, X: Angaben fehlend.

Den histopathologischen Gutachten wurde zusätzlich zum WHO-Grad auch die detaillierte Beschreibung der Tumordifferenzierung und Proliferation in Form von Ki-67-Index oder der Mitosenzahl (10 HPF = 2mm²) entnommen. Sofern kein WHO-Grad angegeben war, wurde dieser aus den Angaben zur Proliferation und Differenzierung ergänzt. Dies war bis auf zwei Fälle zweifelsfrei möglich. Die Verteilung ist der folgenden Grafik (Abb. 17) zu entnehmen.

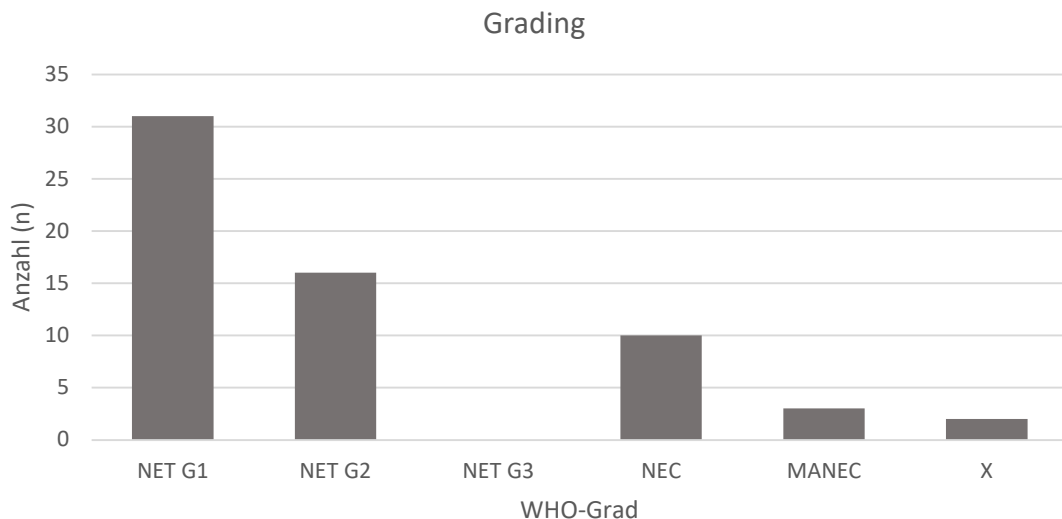


Abb. 17 Grading der Tumoren nach WHO 2019, X: Angaben fehlend.

NET G1 Tumoren waren am häufigsten vertreten (50 %). Es folgten die NET G2 Tumoren (25,8 %). Die hoch proliferativen NEC G3 Tumoren mit einer Mitosezahl bzw. einem Ki-67-Index über 20 % waren mit 16,1 % (n = 10) am seltensten. Unter diesen fanden sich drei

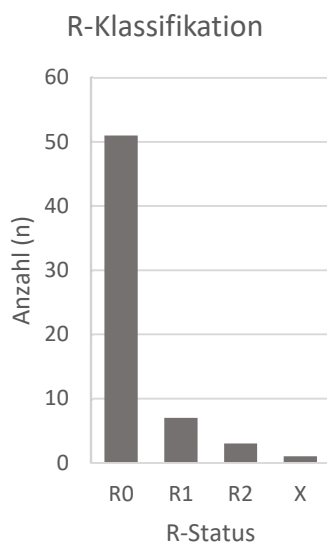
Large-cell-NEC und ein Small-cell-NEC. Bei den übrigen sechs NEC fehlten die Angaben zur Zellgröße. In drei Fällen wurden gemischt adeno-neuroendokrine Neoplasien beschrieben, sogenannte MANEC. Werden diese anhand ihres Proliferationsgrades hinzugerechnet, ergibt es folgende Verteilung: G1 51,6 %, G2 25,8 % und G3 19,4 %.

In der Literatur werden bereits NEN beschrieben, die trotz des hohen Proliferationsindex eine gute Differenzierung aufweisen. Dieser Sachverhalt wurde in der überarbeiteten WHO-Klassifikation aus den Jahren 2017 (pankreatische NEN) und 2019 (GIT-NEN) berücksichtigt. Hochdifferenzierte und zugleich hoch proliferative NEN werden als NET G3 charakterisiert [47]. Im Patientengut fanden sich keine NET G3.

4.6 Operative Therapie

In allen 62 beobachteten Fällen erfolgte eine operative Therapie.

80,7 % der Patienten (n = 50) wurden in kurativer Intention operiert. Bei 3,2 % (n = 2) erfolgte



ein palliativer Eingriff. In 16,1 % der Fälle (n = 10) wurde zur Intention keine Angabe gemacht. In 35,5 % der Fälle (n = 22) erfolgte der Eingriff notfallmäßig und bei 45,2 % (n = 28) elektiv. Bei 19,4 % (n = 12) war zur Dinglichkeit keine Angabe gemacht.

Das Ziel einer lokalen R0 Resektion wurde in 82,3 % der Fälle (n = 51) erreicht (Abb. 18). Davon erfolgte in zwei Fällen der Zusatz, dass Fernmetastasen verblieben. Eine R1 Resektion erfolgte in 11,3% der Fälle (n = 7). Die Einstufung der R2 Resektion musste in 4,8 % der Fälle (n = 3) vorgenommen werden.

Abb. 18 R-Klassifikation nach erfolgter Tumoroperation, X: Angaben fehlend.

Im Folgenden werden die Operation nach der Einteilung: Foregut, Midgut, Hindgut und aufgeschlüsselt nach den Organen dargestellt (Tab. 12). Bei insgesamt 14 Patienten (22,5 %) traten im Anschluss an die Operation Komplikationen auf. Dies war am häufigsten bei Operationen am Pankreas und betraf die Ausbildung einer Pankreasfistel (4,8 %, n = 3) und revisionsbedürftige Nachblutungen (8,1 %, n = 5).

Lokalisation	OP-Verfahren	N	%
Foregut			
Pankreas, Duodenum	Zentrale Pankreasresektion	1	1,6
	Pankreasschwanzresektion	7	11,3
	partielle Pankreatikoduodenektomie	7	11,3
	totale Duodenopankreatektomie	2	3,2
Magen	Polypektomie	1	1,6
	partielle Gastrektomie	4	6,5
	Gastrektomie	3	4,8
Gesamt		25	40,3
Midgut			
Dünndarm (Jejunum, Ileum)	Dünndarmsegmentresektion	8	12,9
Übergang	Ileozökalresektion	4	6,5
Dickdarm (Colon ascendens)	Hemikolektomie rechts	14	22,6
Appendix	Appendektomie	3	4,8
Gesamt		30	48,4
Hindgut			
Dickdarm (Colon transversum und descendens)	Hemikolektomie links	2	3,2
	subtotale Kolektomie	2	3,2
Rektum	Polypektomie	2	3,2
	Rektosigmoidresektion	1	1,6
	Rektumresektion	1	1,6
Gesamt		8	12,9
Alle Eingriffe		62	100

Tab. 12 Häufigkeit von NEN-Operationen nach Lokalisation und Eingriff, Anzahl (n) und Prozent des gesamten Kollektivs.

NEN-Operationen im Foregut waren mit 40,3 % (n = 25) nach den Operationen im Midgut am zweithäufigsten. Aufgrund der engen anatomischen Beziehungen wurde bei NEN im Duodenum auch eine Magenteilresektion oder eine Pankreaskopfresektion durchgeführt. Insgesamt 48,4 % der Patienten (n = 30) wurde an Tumoren des Midguts operiert und 12,9 % (n = 8) waren im Hindgut lokalisiert.

Bei 27,4 % der Patienten (n = 17) wurden multiviszzerale Eingriffe durchgeführt. Das heißt bei diesen Operationen wurde in einer Sitzung der Primärtumor entfernt und synchron zum Beispiel eine Leberteilresektion oder eine Splenektomie vorgenommen.

4.7 Langzeitverlauf und Prognose

Bis zum Ende der Studie am 22.10.2015 haben 41 Patienten (67,8 %) die Tumorerkrankung überlebt. Von diesen konnte bei 39 Patienten der Krankheitsverlauf bis zum Endpunkt der Studie nachbeobachtet werden. Für eine Patientin fehlen die Nachbeobachtungsdaten. Bei einer weiteren ist eine Nachbeobachtungszeit von über fünf Jahren nach Erstdiagnose bis 2013 gegeben. Die Daten dieser Patientin sind in die Auswertung mit eingeflossen.

Die Nachbeobachtungszeit für die überlebenden Patienten beträgt im Median 4,8 Jahre (Min: 5 Monate, Max: 144 Monate; 12 Jahre).

21 Patienten (33,9 %) waren bereits vor Endpunkt der Studie verstorben. Für diese beträgt die Nachbeobachtungszeit im Median 12,7 Monate (Min: 8 Tage, Max: 139,5 Monate entsprechend 11,6 Jahre).

Insgesamt 15 Patienten (24,2 %) wurden nach der eigentlichen Tumoroperation erneut im Zusammenhang mit der Tumorerkrankung operiert. In neun Fällen erfolgte die erneute OP aufgrund von Komplikationen (n = 7) oder Nachresektionen (n = 2) und stand damit im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der ersten OP. Eine erneute OP aufgrund von Metastasen wurde bei fünf Patienten (8,1 %) durchgeführt. In einem Fall erfolgte die erneute OP aufgrund eines Rezidiv-Verdachts. Bis zu zehn Jahre nach der ersten Operation traten Rezidive und Metastasen im Patientenkollektiv auf (Abb. 19; n = 12). Bei Erstdiagnose war nur ein geringer Teil dieser Fälle metastasiert (n = 3) dafür ein Großteil bereits mindestens T3 klassifiziert (n = 10). Der Nachweis von Metastasen im Verlauf erfolgte bei neun Patienten (14,5 %). Am häufigsten wurden diese im ersten Jahr nach der Primäroperation diagnostiziert (n = 4). Insgesamt war ein Drittel der Neoplasien (30,6 %; n = 19) zum Abschluss der Betrachtungen fernmetastasiert. Die Lokalisation der Metastasen verteilte sich von tumorfernen Lymphknoten über andere viszerale Organe bis hin zum ossären Befall. Dabei waren Metastasen in der Leber am häufigsten (52 % aller metastasierten Tumoren).

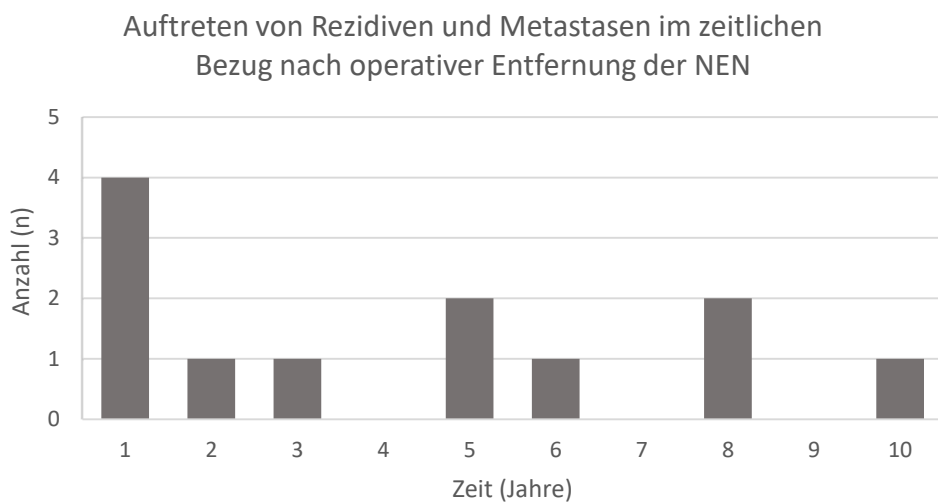


Abb. 19 Auftreten von Rezidiven und Metastasen unterteilt in Jahren nach Primäroperation.

4.7.1 Nichtoperative Therapie

Dass die Operation die primäre Therapiesäule darstellt, ist auch von der geringen Zahl an zusätzlich therapierten Patienten im Kollektiv abzuleiten. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie wurde in einem Fall eines hepatisch metastasierten Rektum-NEC durchgeführt. Adjuvante

Therapien erfolgten in 11,3 % der Fälle (n = 7), hauptsächlich mit Chemotherapeutika (n = 4) (Abb. 20). Die Indikation zur adjuvanten Radio- bzw. Chemotherapie war in den meisten Fällen das Vorliegen von Metastasen.

Chemo-, Radiotherapie, Somatostatin-Analoga und die TACE wurden bei 19,3 % der Patienten (n = 12) zur Behandlung von Rezidiven oder Metastasen eingesetzt. Darunter sind vier Patienten, die bereits eine adjuvante Therapie durchlaufen hatten.

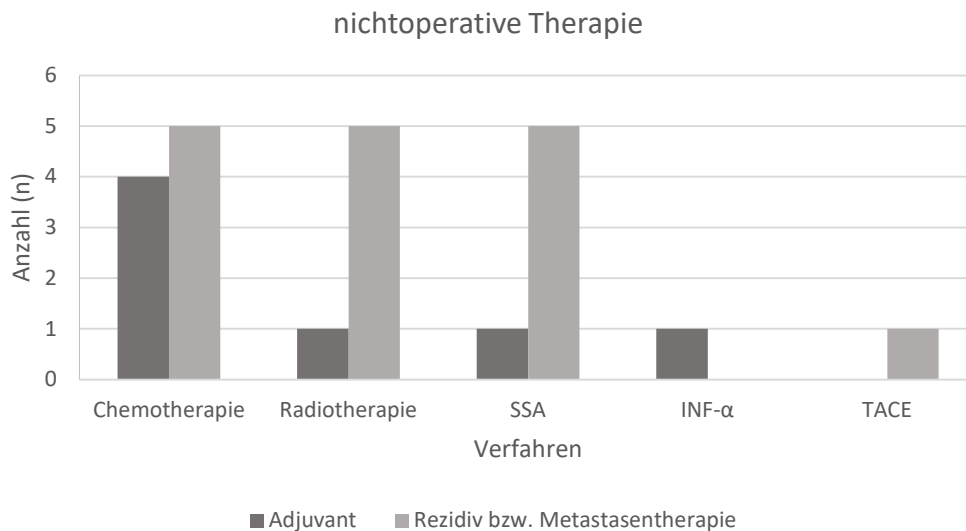


Abb. 20 Adjuvante Therapie und Rezidiv bzw. Metastasentherapie, Mehrfachnennungen wurden berücksichtigt. SSA: Somatostatin-Analoga, INF- α : Interferon- α , TACE: transarterielle Chemoembolisation.

Somatostatin-Analoga wurden in einem Fall zur adjuvanten Tumortherapie und Metastasentherapie bei einem niedrigproliferativen (Ki-67 <1%), metastasierten, funktionell inaktivem Tumor verwendet. Im Verlauf zeigte sich in den PET-CTs eine Befundkonstanz mit partieller Remission. Bei weiteren drei Patienten (insg. 6,5 %) fanden SSA ebenfalls Anwendung in der Therapie von Metastasen.

Die metastasierten Tumoren wurden zu 50 % mit Radio- oder Chemotherapie oder kombinierter Radiochemotherapie behandelt. Die anderen 50 % waren entweder vor Beginn einer nicht-operativen Therapie verstorben oder hatten Kontraindikationen wie z.B. eine Niereninsuffizienz.

In der folgenden Tabelle (Tab. 13) sind alle acht Patienten des untersuchten Kollektivs aufgelistet, die im Krankheitsverlauf eine Chemotherapie erhalten haben. Dabei wurde die Tumorkonlokalisierung, sowie das Auftreten von Metastasen (M) berücksichtigt. Dargestellt sind die

verwendeten Chemotherapeutika, Therapieabbrüche, zusätzliche Therapien wie Radiotherapie (RT) und Somatostatin-Analoga (SSA) sowie der weitere Krankheitsverlauf.

Pat	Lokalisation	M	Chemotherapie	Abbruch	Zusatz	Verlauf
1	Pankreas	HEP	Adjuvant: Etoposid, Carboplatin, Paclitaxel (CR), Aufgrund Metastasierung: Taxol, Carboplatin, Etoposid	Ja		PD, V
2	Pankreas	-	Adjuvant: 1 Monat post OP: Chemotherapie	Nein		DG, V
3	Pankreas	HEP, OSS	2 Jahre post OP: Streptocozoin, 5-FU, anschließend Everolimus	Ja	RT, INF	PD
4	Terminales Ileum	PER	3 Monate, palliativ: Monochemo Doxorubicin	Nein	SSA	PR, V
5	Bauhin'sche Klappe	HEP	Monochemo: TACE – Metastasen-Progress 1 Monat, palliative Polychemo: Oxaliplatin, Xeloda	Nein	RT, SSA	PD, V
6	Colon asc.	HEP	Adjuvant: 5 Monate: Folfox 6, Bevacizumab 1 Monat: Bevacizumab, 5-FU Metastasentherapie: Cisplatin, Etoposid	Nein		PR, V
7	Colon asc.	HEP	Adjuvant: Chemotherapie	Ja		PD, V
8	Rektum	HEP	Neoadjuvant: Polychemo: Cisplatin+Irinotecan	Ja	RT	NC, V

Tab. 13 Übersicht der Patienten mit Chemotherapie, Abkürzungen: Pat: Patient, V: Verstorben, M: Metastasen, HEP: hepatisch, OSS: ossär, PD: fortschreitende Erkrankung, PR: partielle Remission, DG: divergentes Geschehen, NC: keine Veränderung RT: Radiotherapie, SSA: Somatostatin-Analoga, INF: Interferon- α .

Bei vier Patienten (6,5%) wurde die Chemotherapie aufgrund von Nebenwirkungen oder einem Progress der Erkrankung vorzeitig abgebrochen. In zwei weiteren Fällen wurde eine Chemotherapie empfohlen, aber nicht durchgeführt, da die Patienten vorab verstorben sind.

In der Gesamtschau aller Fälle mit zusätzlicher nichtoperativer Therapie sind neun von sechzehn Patienten zum Endpunkt der Studie tumorbedingt verstorben.

4.7.2 Langzeitverlauf

Die Nachbeobachtungszeit betrug bei sowohl Verstorbenen als auch Überlebenden Patienten zusammen im Median 49,2 Monate (4,1 Jahre; Min: 8 Tage, Max: 144,1 Monate entsprechend 12,0 Jahre). Eine vollständige Remission der Tumoren (CR) ist bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten (51,6 %) eingetreten. Bei 6,5 % (n = 4) der Patienten ist ein Rückgang von mindestens 50 % der Tumormasse (PR) festzustellen. Ebenso viele Tumoren sind durch ein Voranschreiten der Erkrankung (PD) gekennzeichnet. Insgesamt 27,4 % der Patienten (n = 17) sind an den Folgen der Tumorerkrankung verstorben. Vier Patienten sind Tumor-unabhängig verstorben. Die Abbildung 21 zeigt eine Übersicht über den Verlauf.

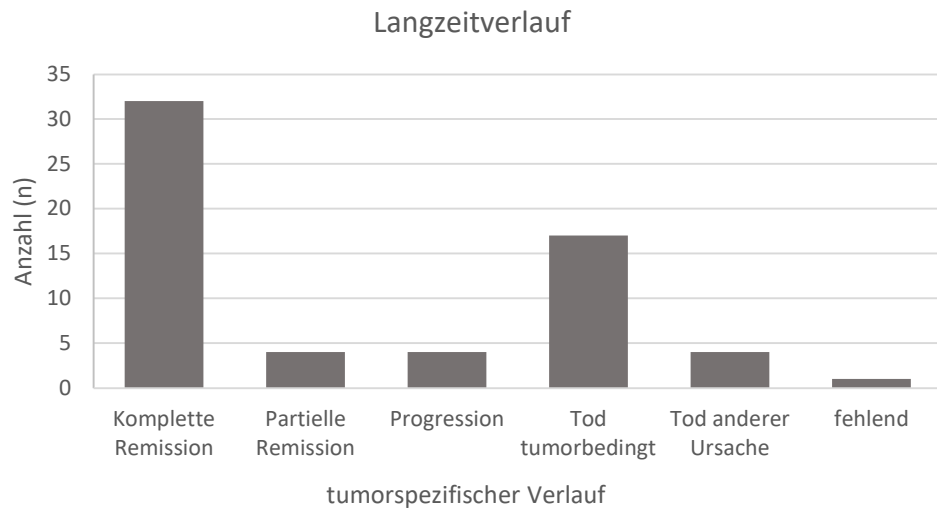


Abb. 21 Tumorstatus zum Endpunkt der Studie am 22.10.2015.

Ein Gegenstand der Betrachtungen war der Einfluss der Dauer von Beginn der ersten Symptome (bzw. von der ersten Vorstellung beim Arzt) bis zur Diagnosestellung auf den Verlauf der Tumorerkrankung.

Auffällig war, dass die Patienten mit Diagnosestellung im dritten Zeitraum, d.h. nach Ablauf eines Jahres, zum Endpunkt der Studie zu 100 % eine NEN aufwiesen, die sich komplett in Remission befand.

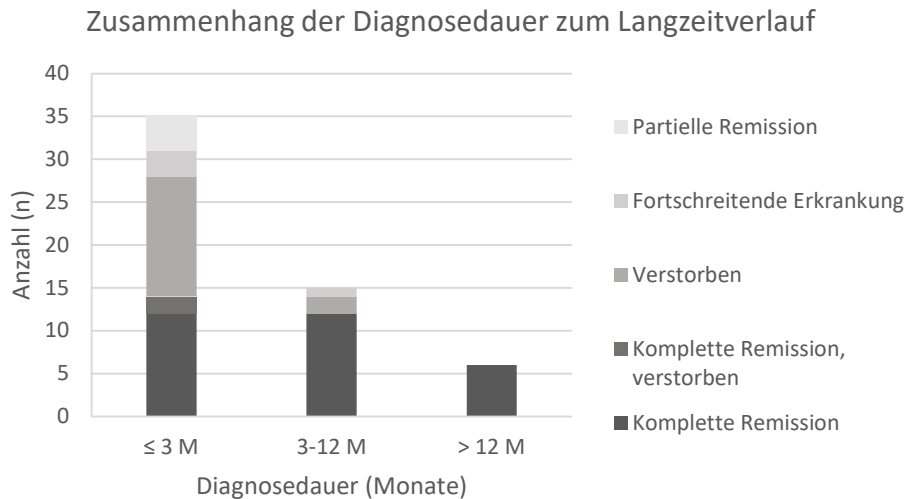


Abb. 22 Dauer der Diagnosestellung im Verhältnis zur Entwicklung des Tumorgeschehens, Daten zur Diagnosedauer in sechs Fällen fehlend, daher hier n = 56, siehe Abb. 9 auf S. 34.

4.7.3 Prognose

Im vorigen Abschnitt wurde ersichtlich, dass bei vier Patienten sicher davon ausgegangen werden konnte, dass sie nicht aufgrund des Tumors oder seiner Sekundärfolgen verstorben sind. Die Daten dieser Patienten wurden für die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten zensiert, um nicht die Aussagekraft der Analysen zu schwächen. Des Weiteren fehlten die Daten einer Patientin für die keine Nachbeobachtung möglich war. So konnten die folgenden Überlebenswahrscheinlichkeiten auf Basis der Daten von 61 Patienten untersucht werden. Die folgende Grafik (Abb. 23) zeigt die nach Kaplan-Meier berechnete gesamte Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die mittlere Überlebenszeit ist für das gesamte Patientenkollektiv nicht zu bestimmen, da im Beobachtungszeitraum weniger als die Hälfte der Patienten verstorben sind. Die 1-Jahres-Überlebensrate (JÜR) beträgt 83 %, die 5-JÜR 75 % und die 10-JÜR 68 %. Die 5-JÜR für Tumoren des Foregut inklusive pankreatischer-NEN beträgt 85 %, für Tumoren des Midgut 66 % und für Tumoren des Hindgut 83 %.

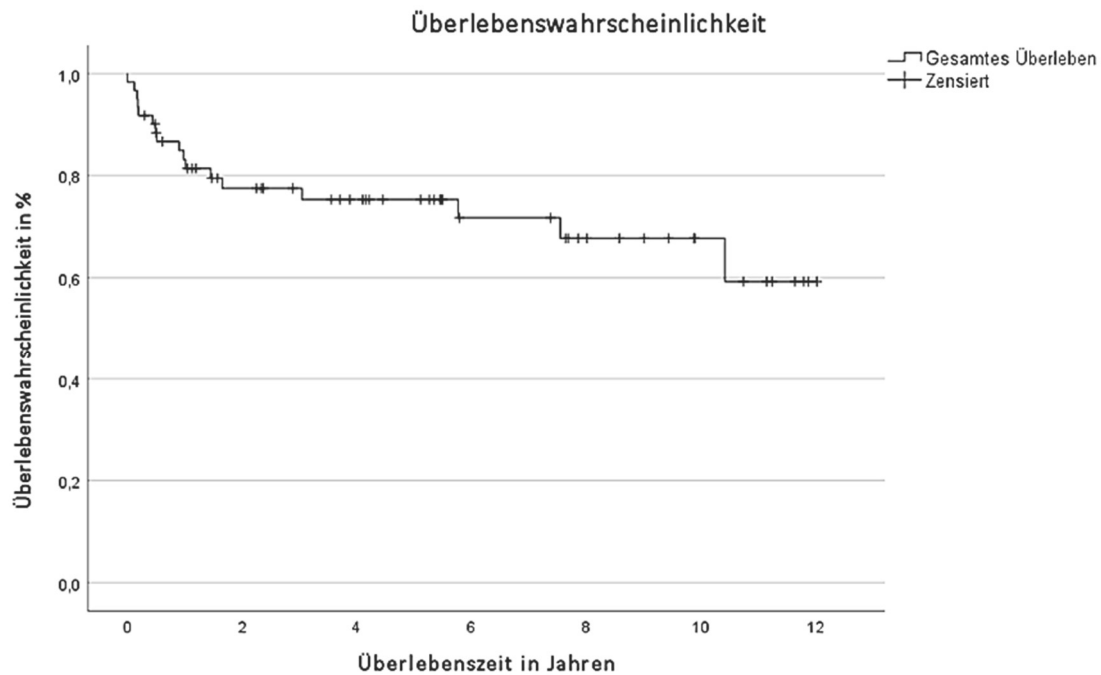


Abb. 23 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier.

Aufgrund der besonderen Heterogenität dieser Tumoren bietet es sich an verschiedene Einflussfaktoren auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu untersuchen. Untersucht und mittels Log-Rank-Test verglichen wurden die jeweiligen Angaben zu TNM-Status sowie die Zusammenfassung in Form der UICC-Stadien. Anschließend wurde der Einfluss der proliferativen Aktivität und der histologischen Differenzierung auf Basis der aktuellen WHO-Klassifikation untersucht. Inwiefern das Geschlecht, die Lokalisation der Tumoren, die Anwesenheit von Symptomen oder das Vorliegen eines Zufallsbefundes einen prognostischen Wert besitzen, war ebenfalls Gegenstand dieser Auswertung. Der Log-Rank-Test bietet dabei die Möglichkeit, die Überlebenszeiten zweier Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum zu vergleichen.

Der Vergleich der einzelnen T-Stadien zeigt einen Unterschied im Überleben zwischen den Stadien T1 (Log-Rank: $p = 0,023$) und T2 (Log-Rank: $p = 0,005$) gegenüber dem Stadium T4, welches signifikant schlechter ist. Es gibt allerdings keinen signifikanten Unterschied der Stadien T1, T2 und T3 (Abb. 24).

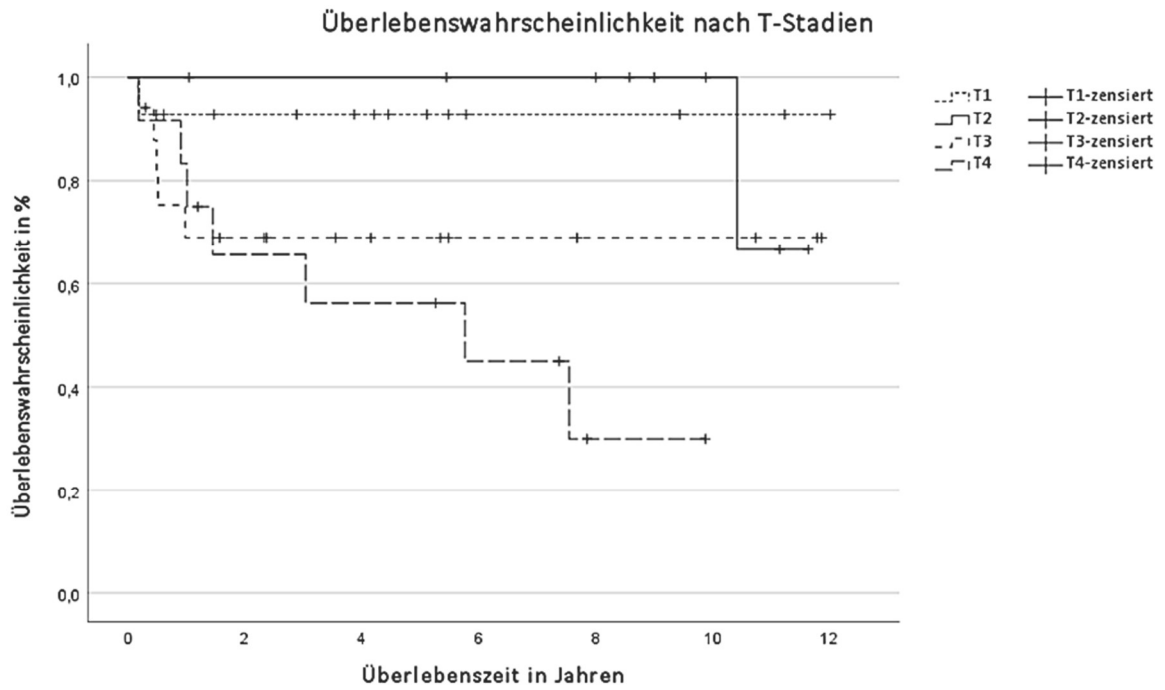


Abb. 24 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Vergleich der T-Stadien.

Die UICC Stadien I-IIIa (LD) wurden zusammengefasst und mit den Stadien IIIb und IV (ED) verglichen und zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil (Log-Rank: $p = 0,036$) für Patienten ohne Fern- und ohne Lymphknotenmetastasen (Abb. 25).

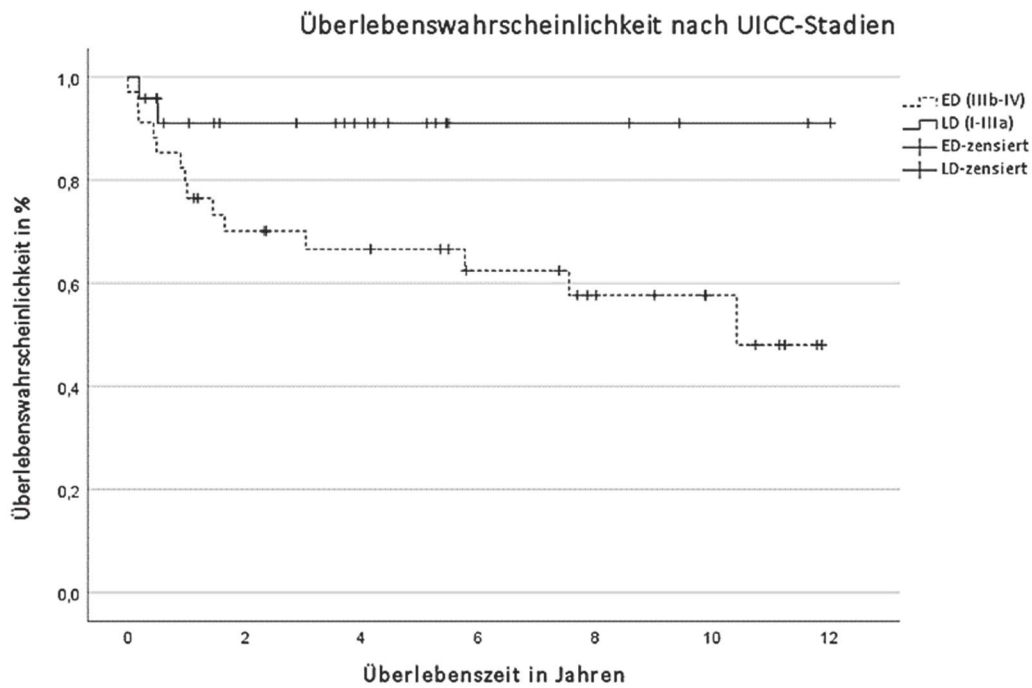


Abb. 25 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Vergleich der UICC-Stadien.

Die direkte Untersuchung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren (M0) ist hoch signifikant größer als die von Patienten mit metastasierten Tumoren (M1; Log-Rank: $p = 0,0001$). Damit ist die Metastasierung ein ausschlaggebendes prognostisches Merkmal (Abb. 26).

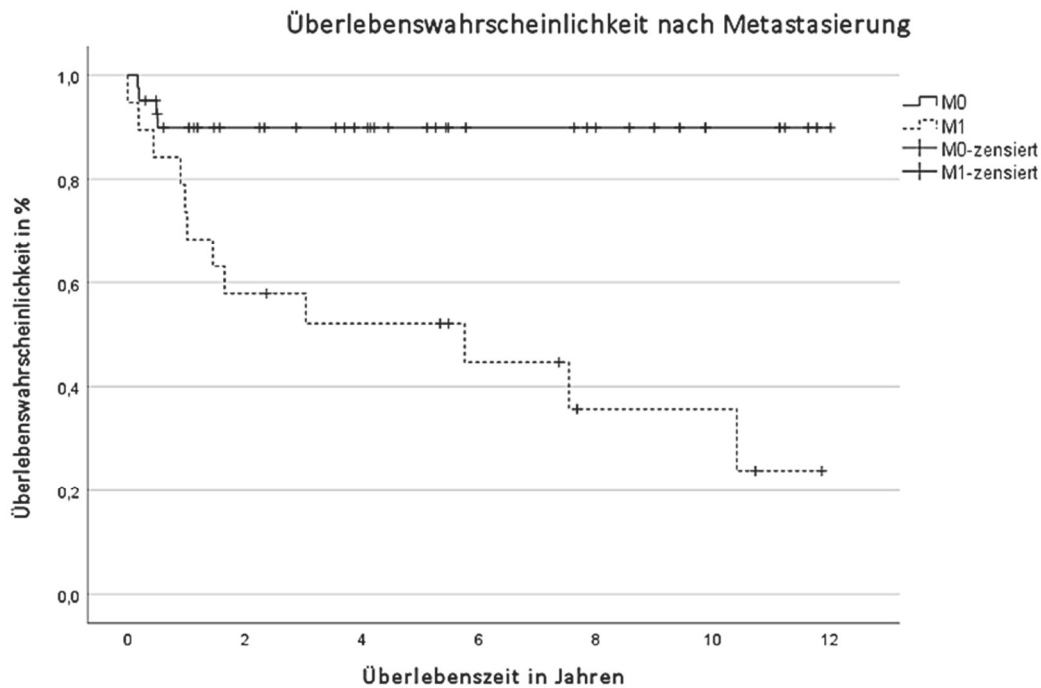


Abb. 26 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Vergleich von Patienten mit und ohne Fernmetastasen im Krankheitsverlauf.

Patienten mit metastasierten NEN haben eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 5,8 Jahren. Patienten hingegen ohne Metastasen haben eine 10-JÜR von 90 %.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten von Patienten mit NET Grad 1 gegenüber NET Grad 2 Tumoren zeigten keinen signifikanten Unterschied (Log-Rank: $p = 0,469$). Die 5-JÜR von G2 Tumoren liegt sogar über der 5-JÜR von G1 Tumoren. Dafür ist die Überlebenswahrscheinlichkeit von G3 Tumoren sehr signifikant kürzer als die von G1 und G2 Tumoren (Log-Rank: $p = 0,003$) (Abb. 27).

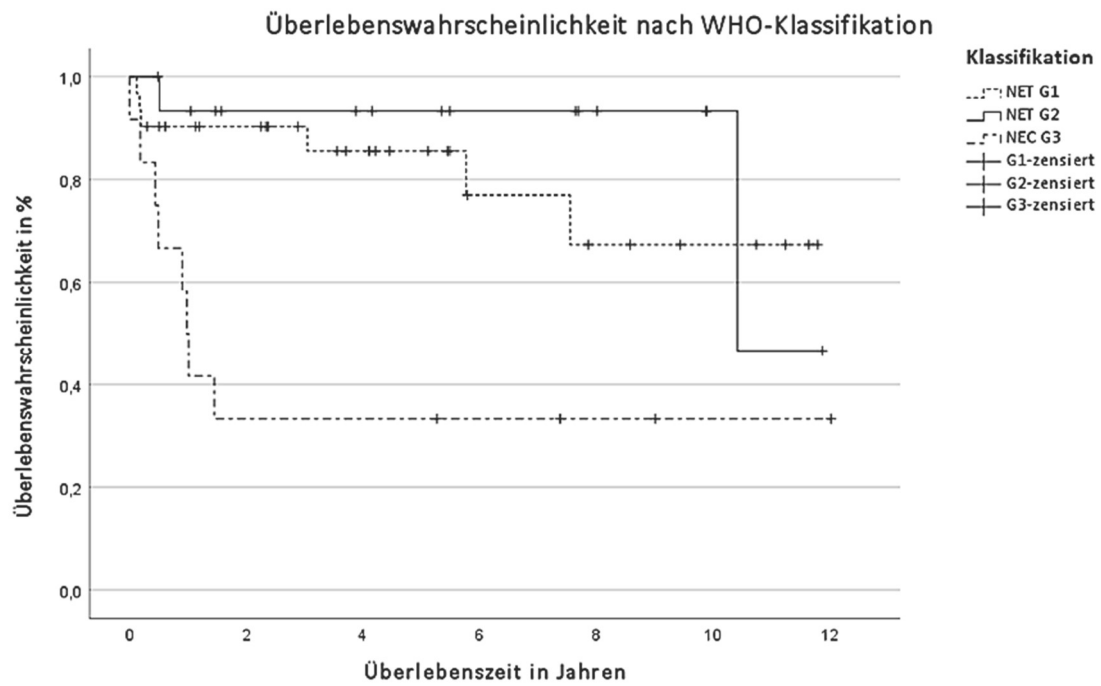


Abb. 27 Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier, Vergleich der Tumorgrade.

Die Prüfungen der folgenden Parameter:

- Geschlecht (Log-Rank: $p = 0,692$)
- lymphatische Metastasierung (Vergleich N1 und N2 gegen N0; Log-Rank: $p = 0,172$)
- Lokalisation (Vergleich von Foregut, Midgut und Hindgut und der Lokalisation nach Organen; Log-Rank: $p \geq 0,142$)
- Zufallsbefund bzw. Vorliegen von Symptomen (Log-Rank: $p = 0,511$)

ergaben keine statistisch signifikanten Einflüsse auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit fasst alle Fälle von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes, welche an der Universitätsmedizin Rostock (UMR) von 1994 bis 2015 operativ behandelt wurden, zusammen. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt dabei auf der Erfassung der klinischen Erstmanifestation und dem Verlauf. Aufgrund der Seltenheit dieser Tumoren wurde eine retrospektive Studie über einen möglichst langen Zeitraum beginnend 1994 und mit Enddatum am 22.10.2015 gewählt. Als Studienbeginn wurde bewusst 1994 gewählt. Ein früherer Studienbeginn erschien nicht sinnvoll, da vor 1994 keine kontinuierliche Abfrage über die gewählten Dokumentationssysteme der Pathologie oder des Krebsregisters vorlagen. Dies zeigen auch die fehlenden Fälle in den Jahren 1995-1997 und 1999 (s. Abb. 4, S. 28). Seit 1997 konnten die Fälle dann über das GTDS und ab 2002 über das SAP zusätzlich erfasst werden, so dass die Präzision in der Erfassung nachweislich zugenommen haben wird. In den gewählten Zeitraum fallen 62 Fälle von gastroenteropankreatischen NEN. Die Vergleichbarkeit der Fälle ist eingeschränkt, da die Gruppe der NEN an sich schon sehr heterogen ist und zusätzlich, die Diagnostik und Klassifikation der NEN im untersuchten Zeitraum einem steten Wandel unterlagen.

In Deutschland wurde 2003 ein NET-Register etabliert. Die europäische Gesellschaft für NEN (ENETS) wurde 2004 ins Leben gerufen. Die Universitätsmedizin Rostock gehört seit 2017 zu den 48 deutschlandweiten zertifizierten Zentren für endokrine Malignome. Diese Tatsachen belegen die Relevanz aber auch die Komplexität der NEN.

Nicht nur die Wahrnehmung der NEN, sondern damit verbunden auch die Diagnostik, Klassifikation und Therapie erfuhren einen großen Wandel. Moderne Diagnostika wie zum Beispiel das erste DOTATOC-PET als nuklearmedizinische Untersuchung wurden an der UMR (Universitätsmedizin Rostock) erst 2006/7 eingeführt. Demzufolge sind wertende Aussagen z. B. zu Untersuchungsmethoden in der Arbeit nur eingeschränkt möglich. Klassifikationssysteme dieser heterogenen Tumoren unterlagen ebenfalls einem steten Wandel und ein Abgleich erfolgte erst 2017 und 2018 durch ein Consensus der IARC (*International Agency for research on Cancer*) und der WHO [69].

Gleiches gilt für die Entwicklung therapeutischer Optionen. Interdisziplinär erstellte Leitlinien zur Diagnostik und Therapie wurden erst nach Studienende 2017 von der ENETS und 2018 von der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsel-

krankheiten) herausgebracht. Die nachfolgend diskutierten Ergebnisse des kleinen Patientenkollektivs, welches sich über einen langen Untersuchungszeitraum erstreckt, sind deshalb nur eingeschränkt und vornehmlich deskriptiv zu werten. Trotzdem sollen im Folgenden die erhobenen Daten, mit denen aus der Literatur verglichen werden, um zu eruieren, ob das Patientenkollektiv repräsentativ ist.

5.1 Diskussion der Epidemiologie

Im Zeitraum von 1994 bis 2015 wurden 62 Patienten mit NEN an der Universitätsmedizin Rostock operiert.

Die Daten zeigen eine Zunahme der operativen Fälle von NEN über die untersuchten Jahre bis 2015. Die steigende jährliche Inzidenz von 1-2 Erkrankten pro 100.000 Einwohner auf 2,48-5,86 pro 100.000 Einwohner wird bereits in der Literatur mit der verbesserten Diagnostik und nicht einem vermehrtem absoluten Auftreten der Erkrankung begründet [10, 24]. In der Vergleichsstudie der amerikanischen Registerdaten mit den norwegischen Daten von Hauso et al. wird in der Zeitspanne der Jahre 1993-1997 zur Zeitspanne der Jahre 2000-2004 ein genereller Anstieg von NEN insbesondere des Kolons und des Pankreas aufgezeigt [26]. Eine Studie aus dem Jahr 2014 zur Inzidenzentwicklung der NEN beschreibt den größten Anstieg der Inzidenzraten für NEN des Magens und des Rektums [18]. Dies führt zu der Annahme, dass die Zunahme neuroendokriner Tumoren auch auf vermehrt durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen wie zum Beispiel Gastro- und Koloskopien zurückzuführen sind und diese somit als Chance zur Früherkennung von NEN zu sehen sind.

Das mediane Erkrankungsalter beträgt 63 Jahre und deckt sich mit dem in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Erkrankungsalter von 40 bis 70 Jahren [20, 30]. Männer sind in der vorliegenden Studie mit einem Anteil von 64,5 % etwas häufiger betroffen. Dies deckt sich mit den Angaben aus großangelegten epidemiologischen Studien zum Beispiel von Yao et al. mit 35.825 Fällen [85] aber auch mit kleineren Patientenkollektiven [19, 20, 46].

Insgesamt 24 % der Patienten mit NEN gaben einen Alkohol- und 30,6 % einen Nikotinkonsum an. Dies wurde mit dem Alkohol- und Nikotinkonsum in der deutschen Bevölkerung und in der Bevölkerung Mecklenburg-Vorpommerns verglichen und entsprach dem Durchschnitt. Somit erscheint in der kleinen Patientengruppe eine normale Verteilung vorzuliegen. In der Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten von Dünndarm NEN beobachtet [34], allerdings widerlegten Hassan et al. in einer Untersuchung an 740 Patienten den

Zusammenhang von Alkohol und Nikotin mit NEN. Vielmehr wurden in dieser Untersuchung eine langjährige Diabeteserkrankungen als ursächlich für das Auftreten von Magen-NEN, insbesondere bei Frauen, erklärt [25]. Im vorliegenden Patientenkollektiv wird dies nicht bestätigt.

Der Anteil von Typ 1 Diabetikern war im untersuchten Kollektiv mit 33,3 % aller Diabetiker überdurchschnittlich hoch. Bei genauerer Betrachtung dieser Fälle konnte keine Hormonproduktion und keine Funktionalität der Tumoren nachgewiesen werden, welche im Zusammenhang mit Diabetes-Erkrankungen stehen könnten. Die Ursache für das vermutlich rein zufällig gehäufte Auftreten bleibt damit offen.

Die Dauer der Symptome bis zur Diagnose wurde in dieser Arbeit willkürlich in drei Zeitspannen eingeteilt (s. Abb. 9, S. 34). Dass zwei Drittel der Fälle in weniger als drei Monaten diagnostiziert wurden, beruht auch auf der hohen Zahl an Zufallsbefunden, mit entsprechend kurzer Diagnosedauer. Bei einem Drittel der Fälle vergingen mehr als drei Monate bis zur Diagnosestellung. Dies ist darin begründet, dass die am häufigsten aufgetretenen Symptome sehr unspezifisch sind. Das gilt insbesondere für funktionell inaktive Tumoren, die im untersuchten Patientenkollektiv 73 % der Patienten ausmachen. Funktionell aktive Tumoren dagegen sind aufgrund der spezifischen Symptome – wie z.B. Flush in Kombination mit Diarrhoen – in Verbindung mit den entsprechenden Laboruntersuchungen gut zu diagnostizieren.

Die für NEN charakteristischen Zufallsbefunde haben einen Anteil von 22,5 % am gesamten untersuchten Kollektiv. Die Zahl entspricht den Angaben in der Literatur: In einer Studie von Garcia-Carbonero et al. waren unter 907 untersuchten Patienten 21,9 % Zufallsbefunde [20], in einer japanischen Studie waren unter 2.845 Patienten 24 % Zufallsbefunde [30]. Die große Zahl an Zufallsbefunden legt die Vermutung nahe, dass von einer hohen Dunkelziffer nichtdiagnostizierter NEN in der allgemeinen Bevölkerung auszugehen ist. Zufallsbefunde waren am häufigsten im Dickdarm 9,7 % und in der Pankreas 8,1 % lokalisiert. NEN im Dickdarm treten vor allem im Rektum und in dem Appendix auf. Im Rektum zeigen die NEN einer Studie von Kim J. et al. zufolge in 17,2 % endoskopisch das Bild eines Polypen [35]. Die korrekte Diagnose erfolgt dann nach der Abtragung histologisch, wobei anschließend die Frage der vollständigen Resektion bzw. nötigen Nachresektion und weiteren Therapie geklärt werden muss. Die Vorstellung solcher Zufallsbefunde sollte deshalb immer in einem NET-Zentrum erfolgen. Die

hohe Zahl der Zufallsbefunde besonders im Bereich des Dickdarms führt erneut zur steigenden Inzidenz durch Vorsorgekoloskopien.

Die Prüfung der Lokalisation der aufgetretenen NEN ergab, dass im Bereich des Foregut 43,5 % der Tumoren, im Midgut 46,8 % und im Hindgut knapp 10 % lokalisiert waren. Dies entspricht ungefähr der Studie von Pape et al. von 2008 an 399 Patienten mit histologisch gesicherter NEN (Foregut: 46,1 %; Midgut 37,1 %; Hindgut 4,5 %) [61].

Bei detaillierter Betrachtung der Verteilung sind die meisten Tumoren (jeweils 25,8 %) im Dünndarm (insbesondere im Ileum) und im Pankreas lokalisiert. In Leitlinien wird empfohlen, alle NEN des Dünndarms - unabhängig ihrer Größe - zu operieren, da selbst NEN des Dünndarms unter 1 cm oft metastasieren [54, 71]. Dies legt nahe, dass die Anzahl an operierten Dünndarm-NEN der Gesamtzahl an NEN im Dünndarm entspricht. Andere Studien konnten ebenfalls den Dünndarm als häufigste Tumorlokalisation festhalten [22, 26, 51].

Auffällig war, dass alle Tumoren im Dünndarm von einer Symptomatik begleitet waren, die zur Diagnose führte und keine Zufallsbefunde in diesem Bereich lokalisiert waren. Auch unter den pankreatischen NEN war die Zahl der Zufallsbefunde gering.

Es bleibt offen, ob tatsächlich die NEN am häufigsten im Dünndarm, insbesondere im Ileum und im Pankreas angesiedelt sind, oder ob aufgrund eindeutiger Symptomatik die Tumoren in diesen Organen am häufigsten diagnostiziert werden und die Dunkelziffer an Tumoren anderer Lokalisation höher ist.

5.2 Diskussion der Diagnostik und Klassifikation

Die folgende Tabelle (Tab. 14) zeigt einen Vergleich des Anteils positiver Untersuchungsergebnisse ausgewählter immunhistochemischer und bildgebender Untersuchungen mit den Daten aus einer vergleichbaren Studie.

Diagnostische Methode	Eigenes Patientenkollektiv		Garcia-Carbonero
	Positiv getestet Anzahl (n)	Auffällige/positive Ergebnisse von Gesamtzahl der getesteten in %	Auffällige/positive Ergebnisse von Gesamtzahl der getesteten in %
Chromogranin A*	43	89,6	92,5
Synaptophysin*	41	95,3	95,8
Sonographie	37	71,2	84,0
CT	36	64,3	89,4
MRT	5	71,4	92,9
PET	23	79,3	82,8
Szintigraphie	3	75,0	81,8
Gastroskopie	10	45,5	65,0
Koloskopie	18	60,0	65,3
Endosonographie	19	86,4	89,2

Tab. 14 Vergleich des Anteils positiver Testergebnisse ausgewählter diagnostischer Methoden. * Immunhistochemisch gemessen.

Die Daten aus dem vorliegenden Kollektiv stimmen ungefähr mit den Vergleichsdaten des deutlich größeren Patientenkollektivs von Garcia-Carbonero (n = 907) [20] überein, welches einen Zeitraum von 2001-2008 untersucht hat. Dies belegt, dass das untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der diagnostischen Methoden repräsentativ ist.

Hinsichtlich der Verteilung des Proliferationsverhaltens (G1 51,6 %, G2 25,8 % und G3 19,4 %) stimmen die Angaben mit denen einer mexikanischen Studie von 2012 von Alvarado-Cabrero et al. (G1 54 %, G2 31 %, G3 15 % *GIT-NEN, ohne pankreatische NEN) [2], sowie denen von Garcia-Carbonero (G1 44 %, G2 38 %, G3 18 %) [20] überein. In einer deutschen NET-Register-Studie von Begum et al. wurden die UICC-Stadien zusammengefasst unter Limited Disease (LD: UICC I-IIIa) und Extensive Disease (ED: IIIb-IV) verglichen. Im untersuchten Patientenkollektiv treten die Tumorstadien I-IIIa zu 37,1 % und die Stadien IIIb-IV zu 55,7 % auf. Dies entspricht den Angaben von Begum et al. (LD: 44,3 %; ED: 55,7 %) [9].

Insgesamt 16,1 % der Tumoren waren bei Erstdiagnose metastasiert. Dies ist deutlich weniger, als in der Studie von Garcia-Carbonero et al., dort waren 44 % bei Erstdiagnose metastasiert [20] oder in der Studie von Pape et al. 2008 mit 69 % [61]. Im Verlauf waren insgesamt 30,6 % der Tumoren metastasiert. Dies kommt den Angaben in der Literatur näher. Übereinstimmend mit der Literatur ist die hohe Zahl an hepatischen Metastasen: im Patientengut sind 52 % der Metastasen in der Leber lokalisiert. Bei Garcia-Carbonero et al. liegt der Anteil hepatischer Metastasen bei 42 %, bei Pape et al. bei 85 % [20, 61].

Rezidive und Metastasen traten im Patientengut bis zu 10 Jahre nach der Erstdiagnose auf. Dies ist ein weiteres Charakteristikum von NEN, welches bei der Wahl von Nachsorgezeiträumen zu berücksichtigen ist.

5.3 Langzeitverlauf und Prognose

Die 5-JÜR des Patientenkollektivs beträgt 75 %, sie liegt damit über der 5-JÜR von Lepage et al. für Nordeuropa von 60,3 %, gemessen an 558 Patienten [45]. Pape et al. konnte an 399 Patienten 2008 mit 78 % und Garcia-Carbonero et al. 2010 an 907 Patienten mit 75,4 % ähnliche 5-JÜR messen [20, 61].

Die folgende Tabelle (Tab. 15) gibt einen Überblick über die Überlebensraten ausgewählter Studien im Vergleich zum untersuchten Patientenkollektiv. Sie zeigt, dass auch hinsichtlich des Überlebens die Daten des vorliegenden Kollektivs repräsentativ sind.

Autor/ Klinik	Zeitraum	Anzahl (n)	1-JÜR (%)	3-JÜR (%)	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)	Anmerkungen
Eigene Daten/ UMR	1994–2015	61	83	76	75	68	Rein operativ
Zappe/ Charité Berlin* [86]	1998–2006	1820	79		63	50	Operative und nicht-operative Fälle
Jann/ Charité Berlin [31]	1980–2003	202			81	75	Operative und nicht-operative Fälle
Nowotny/ Jena [57]	1995–2007	84			86	71	Rein operativ
Auerswald/ Lübeck [7]	1988–2005	64		84	75		Rein operativ
TZM/ München [19]	1998–2015	2640			72	63	Operative und nicht-operative Fälle
Begum et al./ Deutsches NET-Register [9]	1999–2012	1635			83	65	Rein operativ

Tab. 15 Vergleich der Überlebensraten des eigenen Patientenkollektivs mit ausgewählten Studien, *Gemeinsames Krebsregister Berlin, neue Bundesländer.

Anhand der vorliegenden Daten konnte mittels Log-Rank-Test ein Überlebensvorteil für:

- Patienten mit T1 und T2 NEN versus T4 klassifizierten Tumoren
- Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren
- Patienten mit niedrigproliferativen Tumoren (G1 und G2 versus G3)
- Patienten ohne Fern- und Lymphknotenmetastasen (LD; UICC I-IIIa) versus Patienten mit Fern- und Lymphknotenmetastasen (ED; UICC IIIb-IV)

berechnet werden.

Da der Proliferationsindex ein wichtiger prognostischer Parameter ist, gibt es Bestrebungen, die Einteilung für G1 Tumoren mit einem Ki67 Index von 0 bis 5 % anstatt von 0 bis 2 %, vorzunehmen [74], um so eine differenzierte Prognose abgeben zu können. Dies lässt sich vermutlich nur mit größeren Kollektiven validieren.

Die berechneten Überlebensvorteile zeigen erneut eine Vergleichbarkeit des eigenen Patientenguts mit repräsentativeren Studien. Pape et al. konnten ebenfalls die Abwesenheit von Metastasen und ein niedriges proliferatives Verhalten als Faktoren für einen Überlebensvorteil herausarbeiten. Zusätzlich stellten sie einen Überlebensvorteil für die asymptomatischen Tumoren fest [61], der in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden konnte.

Die Untersuchung, welchen Einfluss die Dauer vom Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung auf den Tumorverlauf hat, ergab, dass alle Tumoren, die im letzten Zeitraum erst nach Ablauf eines Jahres diagnostiziert wurden, sich zum Endpunkt der Studie in Remission befanden. Die spät diagnostizierten Fälle konnten weder mit den UICC - Stadien, noch mit der Lokalisation oder mit der Funktionalität der Tumoren in einen kausalen Zusammenhang gebracht werden. Der Ki-67 ist bei diesen Patienten, abgesehen von einem Ausreißer (Ki-67 > 80 %), mit < 1 % - > 2 % angegeben. Es wird vermutet, dass die spät diagnostizierten Fälle aufgrund geringerer Proliferation und geringerer Beschwerden erst nach Ablauf eines Jahres erkannt wurden und das weniger aggressive Verhalten der Tumoren den günstigeren Verlauf im Vergleich zu den früher diagnostizierten und operierten NEN bewirkte. Dies unterscheidet die NEN deutlich von anderen Tumoren, die bei später Erstdiagnose sehr oft eine schlechte Prognose haben wie zum Beispiel das duktales Adenokarzinom des Pankreas.

5.4 Fazit

Neuroendokrine Tumoren sind selten und vielfältig. Dies macht die Diagnose schwierig und erfordert Erfahrung. Zusätzlich erschweren sich verändernde Klassifikationssysteme eine Vergleichbarkeit. Eine präzisere Diagnostik, eine einheitliche Klassifikation und der erweiterte Wissenstand um diese seltene Tumorentität erlauben in Zukunft eine bessere Betreuung dieser Patienten. An dieser Stelle sei abschließend nochmals das Geleitwort von Ursula Plöckinger zitiert: „*Die Diagnose einer Erkrankung beruht auf dem Wissen des Arztes*“ [66]. Alle Studien, die diese Krankheit näher beleuchten, tragen zu einer genaueren Diagnose, zu einer spezifischeren Therapie und zu exakteren prognostischen Aussagen bei. Die Untersuchung des Patientenkollektivs zeigt, dass auch eine kleine Gruppe an NEN-Patienten aus dem Flächenland Mecklenburg-Vorpommern signifikante Ergebnisse liefern kann, die in der Lage sind, die bestehenden Daten aus der Literatur zu erweitern. Damit liefert diese Studie ein zusätzliches Element zum Verständnis dieser seltenen Tumorentität. Auf dieser Basis können weiterführende Studien zu NEN-Patienten an der Universitätschirurgie Rostock ab 2015 aufgebaut werden.

6 Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war die Erfassung aller operierten Patienten mit NEN über einen langen, aber gut beschriebenen Zeitraum an der UMR. Der Schwerpunkt lag in der Erfassung der klinischen Manifestation, der durchgeführten Diagnostik, der pathologischen Klassifikation, der chirurgischen Therapie und dem Langzeitverlauf dieser Patienten. Im beobachteten Zeitraum von 1994-2015 wurden an der Universitätsmedizin Rostock 62 Patienten an gastroenteropankreatischen NEN operiert.

40 Patienten waren männlich, 22 weiblich, das mediane Alter betrug 63 Jahre (Min-Max. 20-83 Jahre). Die Zeitspanne von Beginn der ersten Symptome bis zur Diagnose betrug im Median drei Monate. Die Mehrzahl der NEN (89,3 % von n=56) wurde vor Ablauf eines Jahres nach Symptombeginn (bzw. erster Vorstellung beim Arzt) diagnostiziert. 22,5 % der NEN-Patienten wurden zufällig diagnostiziert. Funktionell aktive Tumoren traten bei 21 % der Fälle auf. Die häufigsten Tumorlokalisationen waren der Dünndarm (25,8 %), insbesondere das Ileum und das Pankreas (25,8 %). T1 (27,4 %) und T3 (30,6 %) Tumoren waren am häufigsten vertreten. Ebenso die UICC Klassen I (24,2 %) und IIIb (41,9 %). Über die Hälfte der Tumoren (53,3 %) war bei Erstdiagnose lymphatisch und 16,1 % der Tumoren fernmetastasiert. Die häufigste Metastasen-Lokalisation war die Leber (52 %). Das Grading nach WHO zeigte folgende Verteilung: G1 51,6 %, G2 25,8 % und G3 19,4 %.

80 % der Operationen erfolgten in kurativer Intention. 35,5 % der Eingriffe waren notfallmäßig. In 82 % der Fälle wurde eine R0 Resektion erzielt.

Die gesamte mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 49,2 Monate. Zum Endpunkt der Studie waren 33,9 % der Patienten verstorben, bei 51,6 % der Patienten befand sich der Tumor in vollständiger Remission, bei 6,5 % der Patienten in Teilremission und ebenfalls bei 6,5 % der Patienten ist die Erkrankung fortschreitend. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt 75 %. Zum Abschluss der Betrachtungen waren insgesamt 30,6 % der Tumoren M1 klassifiziert, mit einer medianen Überlebenswahrscheinlichkeit von 5,8 Jahren.

Signifikant größere Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden für Patienten mit T1 und T2-NEN gegenüber T4-NEN, für Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren, für die UICC-Stadien I-IIIa gegenüber IIIb-IV und für Patienten mit niedrigproliferativen Tumoren (G1 und G2 versus G3) berechnet.

Ein differenzierter Vergleich der vorliegenden Ergebnisse zeigt, dass die im Zeitraum von 1994–2015 an der Universitätsmedizin operierten NEN zwar ein kleines, aber repräsentatives

Kollektiv ergeben, dass durchaus mit den Daten aus der Literatur vergleichbar ist. Es ist unbestritten, dass hohe Fallzahlen eines Krankheitskomplexes in einer Klinik dazu beitragen, die Behandlung zu optimieren. Dies gilt insbesondere für seltene und heterogene Erkrankungen wie NEN. Vor diesem Hintergrund leistet die Einrichtung des NET-Zentrums an der UMR einen wichtigen Beitrag zur Versorgung der Patienten. Eine weitere Aufarbeitung der Daten ab 2015 mit Etablierung einer Datenbank ist geplant. Insgesamt tragen die Ergebnisse dieser Studie als ein Puzzleteil dazu bei, das große und heterogene Bild der NEN immer gründlicher zu erfassen.

7 Literatur

1. Adler G, Beglinger C, Manns MP, Müller-Lissner S, Schmiegel W (Hrsg) (2000) *Klinische Gastroenterologie und Stoffwechsel*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
2. Alvarado-Cabrero I, Anda-González J de, Hernández-Hernández B, Mantilla-Morales A, Valencia-Cedillo R, Medrano-Guzmán R (2012) *Características clínico-patológicas de 127 casos de neoplasias neuroendocrinas del aparato gastrointestinal y páncreas (NNE-GEP) estudiadas en un hospital de oncología*. *Rev Gastroenterol Mex* 77(4):174–180.
3. American Society of Anesthesiologists *ASA Physical Status Classification System*. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>. Zugegriffen: 26. März 2019.
4. Anlauf M (2006) *Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: Distinct clinicopathological and epidemiological features*. *WJG* 12(34):5440.
5. Anlauf M, Gerlach P, Schott M, Raffel A, Krausch M, Knoefel WT, Pavel M, Klöppel G (2011) *Pathologie neuroendokriner Neoplasien*. *Chirurg* 82(7):567–573.
6. Arnold R (2005) *Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(4):491–505.
7. Auerswald KJ *Epidemiologie, Diagnostik und Therapie neuroendokriner Tumore in einem chirurgischen Patientengut*. Untersuchung anhand eines Patientenkollektivs aus der Klinik für Chirurgie aus dem Zeitraum 1988 bis 2005. Lübeck, Univ., Diss., 2009. <https://d-nb.info/997218851/34>. Zugegriffen: 22. November 2022.
8. Baudin E, Gigliotti A, Ducreux M, Ropers J, Comoy E, Sabourin JC, Bidart JM, Cailleux AF, Bonacci R, Ruffié P, Schlumberger M (1998) *Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours*. *Br J Cancer* 78(8):1102–1107.
9. Begum N, Maasberg S, Pascher A, Plöckinger U, Gress TM, Wurst C, Weber F, Raffel A, Krausch M, Holzer K, Bartsch DK, Musholt TJ, Keck T, Anlauf M, Rinke A, Pape U-F, Goretzki PE (2020) *Long-term outcome of surgical resection in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasia: results from a German nation-wide multi-centric registry*. *Langenbecks Arch Surg* 405(2):145–154.
10. Berge T, Linell F (1976) *Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period*. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 84(4):322–330.
11. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, Scarpa A, Falconi M (2011) *Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor*. *Surgery* 150(1):75–82.
12. Brierley JD (2016) *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8. Aufl. John Wiley & Sons Incorporated, Chichester.
13. Capella C, Heitz PU, Höfler H, Solcia E, Klöppel G (1994) *Revised classification of neuroendocrine tumors of the lung, pancreas and gut*. *Digestion* 55 Suppl 3:11–23.
14. Corleto VD, Annibale B, Gibril F, Angeletti S, Serrano J, Venzon DJ, Delle Fave G, Jensen RT (2001) *Does the widespread use of proton pump inhibitors mask, complicate and/or delay the diagnosis of Zollinger-Ellison syndrome?* *Aliment Pharmacol Ther* 15(10):1555–1561.
15. DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten *Neuroendokrine Tumore*. <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/neuroendokrine-tumore/>. Zugegriffen: 07. Januar 2019.
16. DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten et al. (2018) *S2k-Leitlinie Neuroendokrine Tumore*. *Z Gastroenterol* 56(6):583–681.
17. Fottner C, Weber MM (2007) *Gastroentero-pankreatische neuroendokrine Neoplasien (GEP-NEN)*. In: Krück F, Berger M (Hrsg) *Therapie-Handbuch*. Grundwerk inkl. 6 Lfg, 5. Aufl. Elsevier Urban & Fischer, München, S 1–15.
18. Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, Herder WW de, Valk GD (2014) *Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature*. *Endocr Relat Cancer* 21(3):R153–63.
19. Fürst H (Hrsg) (2017) *Endokrine Tumoren*. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge, 4. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, Germering bei München.
20. García-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-

- Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M, Monleon A, 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(9):1794–1803.
21. Geijer H, Breimer LH (2013) *Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40(11):1770–1780.
 22. Godwin JD (1975) *Carcinoid Tumors An analysis of 2837 cases*. *Cancer* 36(2):560–569.
 23. Goffrier B, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J *Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015*. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi).
 24. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S (2015) *Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes*. *Cancer* 121(4):589–597.
 25. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC (2008) *Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study*. *Int J Cancer* 123(4):867–873.
 26. Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AKC, Modlin IM (2008) *Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America*. *Cancer* 113(10):2655–2664.
 27. Herder WW de (2005) *Tumours of the midgut (jejunum, ileum and ascending colon, including carcinoid syndrome)*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 19(5):705–715.
 28. Hiddemann W, Huber H, Bartram CR (2013) *Die Onkologie*. Teil 1: Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Springer, Berlin u.a.
 29. Huang P-Y, Tsai K-L, Liang C-M, Tai W-C, Rau K-M, Wu K-L, Huang C-C, Chuah S-K (2018) *Prognostic factors of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms*. *Kaohsiung J Med Sci* 34(11):650–656.
 30. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M (2010) *Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan*. *J Gastroenterol* 45(2):234–243.
 31. Jann H (2016) *Validierung einer TNM-Klassifikation zur prognostischen und therapeutischen Stratifizierung gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasmen (GEP-NEN)*. Dissertation. Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin. https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/13706/Promotion_H_Jann.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zugegriffen: 22. November 2022.
 32. Jensen RT, Berna MJ, Bingham DB, Norton JA (2008) *Inherited pancreatic endocrine tumor syndromes: advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management, and controversies*. *Cancer* 113(7 Suppl):1807–1843.
 33. Julesz M, Holló I (1961) *Diagnostik der neuroendokrinen Krankheiten und ihre pathophysiologischen Grundlagen*. Akad. Kiadó, Budapest.
 34. Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, Kolstad HA, Ahrens W, Eriksson M, Guénel P, Gorini G, Hardell L, Cyr D, Zambon P, Stang A, Olsen J (2002) *The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study*. *Cancer Causes Control* 13(1):27–34.
 35. Kim J, Kim, J.H., Lee, J.Y., Chun J, Im JP, Kim JS (2021) *Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection for rectal neuroendocrine tumor*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987588/>. Zugegriffen: 24. März 2021.
 36. Klöppel G *Vom Karzinoid zum neuroendokrinen Tumor: Klassifizierung im Magen-Darm-Trakt und Pankreas*. *Dtsch Arztebl* 2003;100(28-29): A-1932 / B-1605 / C-1513.
 37. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS (2010) *Die TNM-Klassifikationen der NET des Gastrointestinaltrakts und des Pankreas von ENETS und UICC : Kommentar*. *Pathologe* 31(5):353–354.
 38. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS (2010) *The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement*. *Virchows Arch* 456(6):595–597.
 39. Krenning EP, Breeman W, Kooij P, Lameris JS, Bakker WH, Koper JW, Ausema L, Reubi JC, Lamberts S (1989) *Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin*. *The Lancet* 333(8632):242–244.

40. Krug S, Michl P (2018) *Therapie adenoneuroendokriner Mischtumoren des Gastrointestinaltrakts*. Der Gastroenterologe 13(5):349–355.
41. KVMV (2019) *Fortschreibung des Bedarfsplans vom 15.05.2013 für den Bereich der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern*. https://www.kvmv.de/export/sites/default/galleries/downloadgalerie_kvmmv/mitglieder/niederlassung_pdfs/Bedarfsplan_Fortschreibung_13112019.pdf. Zugegriffen: 22. November 2022.
42. La Rosa S, Capella C, Sessa F, Riva C, Leone BE, Klersy C, Rindi G, Solcia E (1996) *Prognostic criteria in non-functioning pancreatic endocrine tumours*. Virchows Arch 429(6):323–333.
43. Lange C (2010) *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"*, 2010. Aufl. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Institut, Berlin.
44. Langhans T (1867) *Ueber einen Drüsenpolyp im Ileum*. Virchows Arch 38(4):559–560.
45. Lepage C, Ciccolallo L, Angelis R de, Bouvier AM, Faivre J, Gatta G (2010) *European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival*. Int J Cancer 126(12):2928–2934.
46. Lepage C, Bouvier AM, Faivre J (2013) *Endocrine tumours: epidemiology of malignant digestive neuroendocrine tumours*. Eur J Endocrinol 168(4):R77-83.
47. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Hrsg) (2017) *WHO classification of tumours of endocrine organs*, 4. Aufl. World Health Organization classification of tumours, 8 (in the 4th edition). International Agency for Research on Cancer, Lyon.
48. Lubarsch O (1888) *Ueber den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberculose*. Virchows Arch 111(2):280–317.
49. Madeira I, Terris B, Voss M, Denys A, Sauvanet A, Flejou J-F, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P, Ruszniewski P (1998) *Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area*. Gut 43(3):422–427.
50. Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Murthy R, Yao JC (2006) *Update on the management of neuroendocrine hepatic metastases*. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR 17(8):1235-49; quiz 1250.
51. Modlin IM, Lye KD, Kidd M (2003) *A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors*. Cancer 97(4):934–959.
52. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, Gustafsson BI (2010) *Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours*. Aliment Pharmacol Ther 31(2):169–188.
53. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J (1991) *Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms*. Cancer 68(2):227–232.
54. Morgan JG, Marks C, Hearn D (1974) *Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract*. Ann Surg 180(5):720–727.
55. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA (2020) *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. Histopathology 76(2):182–188.
56. Niederle B, Pape U-F, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, O'Toole D, Krenning E, Reed N, Kianmanesh R (2016) *ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum*. Neuroendocrinology 103(2):125–138.
57. Nowotny EG *Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren am Universitätsklinikum Jena 1995-2007*. @Jena, Univ., Diss., 2012. Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek, Jena.
58. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, Gross D, Grossman A, Jensen RT, Pape U-F, Perren A, Rindi G, Ruszniewski P, Scoazec J-Y, Welin S, Wiedenmann B, Ferone D (2017) *ENETS Consensus Guidelines for Standard of Care in Neuroendocrine Tumours: Biochemical Markers*. Neuroendocrinology 105(3):201–211.
59. Oberndorfer S (1907) *Karzinomide Tumoren des Dünndarms*. Frankf Z Pathol 1:426–432.
60. Onkozert Doctor-medic Julia Ferencz (2022) *OncoMap - Liste der zertifizierten Krebszentren*. <https://www.oncomap.de/centers?selectedOrgan=Endokrine%20Malignome>. Zugegriffen: 15. November 2022.
61. Pape U-F, Berndt U, Müller-Nordhorn J, Böhmig M, Roll S, Koch M, Willich SN, Wiedenmann B (2008) *Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Endocr Relat Cancer 15(4):1083–1097.
62. Pape U-F, Niederle B, Costa F, Gross D, Kelestimur F, Kianmanesh R, Knigge U, Öberg K, Pavel M, Perren A, Toumpanakis C, O'Connor J, Krenning E, Reed N, O'Toole D (2016) *ENETS Consensus Guidelines for*

- Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas)*. *Neuroendocrinology* 103(2):144–152.
63. Pearse AG (1969) *The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the A-PUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept*. *J Histochem Cytochem* 17(5):303–313.
 64. Perren A, Schmitt A, Komminoth P, Anlauf M, Klöppel G (2010) *Klassifikation und Pathologie gastroentero-pankreatischer neuroendokriner Tumoren*. *Viszeralmedizin* 26(4):234–240.
 65. Plöckinger U, Wiedenmann B (2007) *Neuroendocrine tumors*. *Biotherapy*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21(1):145–162.
 66. Plöckinger U (Hrsg) (2007) *Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren*, 1. Aufl. UNI-MED science. UNI-MED-Verl., Bremen, London, Boston, Mass.
 67. Raymond E, Dahan L, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle J, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J-S, Hörsch D, Hammel P, Wiedenmann B, van Cutsem E, Patyna S, Lu DR, Blanckmeister C, Chao R, Ruzsniwski P (2011) *Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. *N Engl J Med* 364(6):501–513.
 68. Raymond E, Hobday T, Castellano D, Reidy-Lagunes D, García-Carbonero R, Carrato A (2011) *Therapy innovations: tyrosine kinase inhibitors for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors*. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 1:19–26.
 69. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, Krijger RR de, Dietel M, El-Naggar AK, Fernandez-Cuesta L, Klöppel G, McCluggage WG, Moch H, Ohgaki H, Rakha EA, Reed NS, Rous BA, Sasano H, Scarpa A, Scoazec J-Y, Travis WD, Tallini G, Trouillas J, van Krieken JH, Cree IA (2018) *A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal*. *Modern Pathology* 2018(12):1770–1786.
 70. Rinke A, Gress TM (2010) *Neuroendokrine Tumoren – Epidemiologie und Endokrinologie*. *Viszeralmedizin* 26(4):226–232.
 71. Rinke A., Arnold, R. (2014) *Aktuelle Therapie neuroendokriner Tumoren*. *Arzneimitteltherapie* 32(1/2):2–13.
 72. Roy PK, Venzon DJ, Shojamanesh H, Abou-Saif A, Peghini P, Doppman JL, Gibril F, Jensen RT (2000) *Zollinger-Elison syndrome. Clinical presentation in 261 patients*. *Medicine (Baltimore)* 79(6):379–411.
 73. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, Shih J, Nilubol N, Herscovitch P, Pacak K, Marx SJ, Kebebew E (2016) *Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites*. *J Clin Oncol* 34(6):588–596.
 74. Scarpa A, Mantovani W, Capelli P, Beghelli S, Boninsegna L, Bettini R, Panzuto F, Pederzoli P, Fave Gd, Falconi M (2010) *Pancreatic endocrine tumors: improved TNM staging and histopathological grading permit a clinically efficient prognostic stratification of patients*. *Modern Pathology* 23(6):824.
 75. Scherübl H, Faiss S, Zeitz M (2003) *Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts: Diagnostik und Therapie*. *Dtsch Med Wochenschr* 128 Suppl 2:S81-3.
 76. Statistisches Amt Mecklenburg-Vorpommern *Statistische Jahrbücher & Statistische Taschenbücher 2022*. <https://www.laiv-mv.de/Statistik/Ver%C3%B6ffentlichungen/Jahrbuecher/>. Zugegriffen: 02. August 2023.
 77. Statistisches Bundesamt *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - 2017*. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publicationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 08. Februar 2021.
 78. Statistisches Bundesamt *Statistisches Jahrbuch 2019*. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/jb-gesundheit.pdf?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 08. Februar 2021.
 79. Strosberg J, Kvols L (2010) *Antiproliferative effect of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*. *World J Gastroenterol* 16(24):2963–2970.
 80. Union for International Cancer Control (2021) *Publications and Resources | UICC*. <https://www.uicc.org/resources/tnm/publications-resources>. Zugegriffen: 30. Januar 2021.
 81. Weber F, Dralle H (2018) *Chirurgische Aspekte bei kleinen neuroendokrinen Dünndarmtumoren*. *Chirurg* 89(6):428–433.

82. Whipple AO, Frantz VK (1935) *Adenoma of islet cells with hyperinsulinism: a review*. Ann Surg 101(6):1299–1335.
83. Williams E (1963) *The classification of carcinoid tumours*. The Lancet 281(7275):238–239.
84. Wittekind C, Gradistanac T (2012) *Aktuelle TNM-Klassifikationen neuroendokriner Tumoren*. Onkologie 18(9):815–824.
85. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey J-N, Rashid A, Evans DB (2008) *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States*. J Clin Oncol 26(18):3063–3072.
86. Zappe SM (2014) *Aktuelle Epidemiologie gastroenteropankreatischer neuroendokriner Neoplasien*. Berlin, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin, Diss., 2014, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Abkürzungsverzeichnis

5-HIES	5-Hydroxyindolessigsäure
APUD	Amine precursor uptake and decarboxylation
CgA	Chromogranin A
ED	Extensive Disease
ENETS	European Neuroendocrine Tumor Society
GEP	Gastroenteropankreatisch
GIT	Gastrointestinaltrakt
GTDS	Gießener Tumordokumentationssystem
LD	Limited Disease
MANEC	Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
MiNEN	Mixed neuroendocrine–nonneuroendocrine neoplasia
NEC	Neuroendocrines Carcinom
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
NET	Neuroendokriner Tumor
NSE	Neuronen-spezifische-Enolase
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PRRT	Peptidrezeptor basierte Radiotherapie
SRS	Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie
UICC	Union internationale contre le cancer

Danksagung

An erster Stelle gilt mein ganz herzlicher Dank Frau Prof. Dr. M. Witte für die Initiative zu dieser Forschungsarbeit, für die stete, äußerst engagierte und intensive Begleitung der Arbeit und letztlich für ihre Geduld.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer für die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Abteilung umzusetzen.

Frau Dr. med. H. Zettl, der Leiterin der Registerstelle Rostock des Klinischen Krebsregisters Mecklenburg-Vorpommerns danke ich für die Zusammenstellung der Patienten-Datenbank auf deren Basis die Arbeit gründet.

Vielen Dank an den Direktor des Instituts für Pathologie Herrn Prof. Dr. med. A. Erbersdobler sowie seinem Stellvertreter Herrn Prof. Dr. med. Friedrich Prall für die Möglichkeit im dortigen Institut die pathologischen Gutachten einzusehen und für die entsprechend nötigen Einweisungen in das digitale System.

Allen beteiligten Haus- und Fachärzten und den Patienten danke ich für ihre Mitarbeit.

Ein herzlicher Dank gilt meiner Familie.